



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DORCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,  
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

## *Facultad de Medicina*

**“Evaluación del índice glucémico, marcadores bioquímicos y tolerancia gastrointestinal, por el consumo de jarabe de agave *tequilana* Weber variedad azul, parcial y totalmente hidrolizados”**

## **TESIS**

Que para optar por el grado de Maestra en Ciencias de la Salud en el campo de  
Epidemiología Clínica

### **Presenta:**

L.N. Melisa Kenneth Delgado Bautista

### **TUTOR**

**M en C María Lorena Cassis Nosthas**

Departamento de Ciencia y Tecnología de los Alimentos  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

### **CO-TUTORES:**

Dr. Carlos Aguilar Salinas. Director de la Dirección de Nutrición.  
Unidad de Enfermedades Metabólicas

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. Enrique Coss Adame

Laboratorio de Motilidad Gastrointestinal. Departamento de Gastroenterología  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Ciudad de México septiembre, 2022



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## Índice

RESUMEN .....	4
1. Marco teórico .....	5
1.1 <i>Agave tequilana</i> Weber variedad azul .....	5
1.1.1 Composición o estructura molecular del <i>Agave tequilana</i> Weber variedad azul .....	5
1.1.2 Los fructanos de agave y la industria alimentaria .....	6
1.1.3 Jarabe de fructanos de agave tequilana Weber variedad azul .....	7
1.1.4 El jarabe de agave en comparación con otros jarabes .....	7
1.2 Efecto prebiótico y beneficios por el consumo de fructanos .....	8
1.3 Tolerancia y adaptación clínica por el consumo de fructanos .....	8
1.4 Respuesta glucémica e índice glucémico .....	12
1.4.1 Medición del IG .....	12
1.4.2 Alimentos de IG bajo y alto .....	12
1.4.3 Índice glucémico del jarabe de agave .....	13
1.5 Hormonas relacionadas con la homeostasis de la glucosa .....	13
1.5.1 Incretinas .....	13
1.5.2 Incretinas e índice glucémico .....	15
1.5.3 Incretinas y fructanos de agave .....	15
1.5.4 Leptina .....	15
1.5.5 Ghrelina .....	16
1.5.6 Ghrelina, leptina e índice glucémico .....	16
1.5.7 Insulina y glucagón .....	17
2. Planteamiento del problema .....	18
3. Justificación .....	19
5. Hipótesis .....	20
6. Objetivos .....	20
6.1 General .....	20
6.2 Específicos .....	20
7. Metodología .....	20
7.1 Diseño del estudio .....	20
7.2 Población de estudio .....	21
7.3 Lugar y tiempo de estudio .....	21

8. Tamaño de muestra .....	21
8.1 Aleatorización y ocultamiento de la asignación .....	22
8.2 Método de muestreo.....	22
8.3 Cruzamiento.....	22
9. Criterios de Selección.....	22
10. Descripción de la Maniobra de intervención.....	24
10.1 Descripción de la intervención y la maniobra .....	25
Frecuencia de las mediciones.....	31
11. Plan de análisis estadístico.....	32
12. Conceptualización y operacionalización de variables .....	32
13. Consideraciones éticas .....	36
14. Resultados .....	36
14.1 Características de la población de estudio .....	36
14.2 Índice glucémico de los jarabes .....	39
14.3 Respuesta a marcadores bioquímicos.....	39
14.3.1 Glucosa.....	39
14.3.2 Insulina.....	41
14.3.3 Glucagón.....	43
14.3.4 GLP-1.....	44
14.3.5 Leptina .....	45
14.3.6 Ghrelina.....	46
14.3.7 Colesterol Total.....	47
14.3.8 Triglicéridos.....	48
14.3.9 HDL .....	49
14.3.11 D de cohen .....	51
14.3.12 Tolerancia y fermentación.....	52
14. Discusión.....	53
15. Conclusiones .....	55
16. Bibliografía .....	58
17. Anexos .....	63
14. Formatos de evaluación .....	83

## RESUMEN

El agave es una planta de origen mexicano que ha sido utilizada para la producción de diferentes productos, entre ellos el tequila, fibras prebióticas y agave. El jarabe de agave es un edulcorante natural que proviene de la cocción de la piña del agave y como resultado, se obtiene una sustancia líquida dulce de consistencia tipo miel. Su popularidad ha aumentado en los últimos años por ser una opción natural de edulcorante con fructosa como su principal componente. **Objetivo:** Determinar el índice glucémico, parámetros bioquímicos y la tolerancia gastrointestinal por el consumo de jarabe de agave totalmente (90/10) y jarabe de agave parcialmente (50/50) hidrolizado, en voluntarios sanos en comparación con una prueba de tolerancia a la glucosa estándar. **Métodos:** se llevó a cabo un ensayo clínico aleatorizado cruzado en el que se incluyeron 9 sujetos metabólicamente sanos sin síntomas gastrointestinales en los últimos 6 meses. **Resultados:** se evaluó el índice glucémico de dos jarabes de agave, uno parcialmente hidrolizado y otro hidrolizado, se reportaron los siguientes valores; 43% y 50% respectivamente. Por otro lado, se pudo observar que la respuesta a la insulina y la glucosa fueron menores por el consumo de ambos jarabes al compararlos con el grupo control de glucosa (glucosa  $p= 0.002$  hidrolizado y  $0.003$  parcialmente hidrolizado e insulina  $p=0.006$  hidrolizado y  $.008$  parcialmente hidrolizado). Se evaluó la tolerancia de ambos jarabes, encontrando que al menos el 50% de los sujetos del estudio los toleraron. No hubo diferencias significativas en el perfil de tolerancia ni fermentación. **Conclusiones:** el jarabe de agave hidrolizado es un edulcorante que posee un índice glucémico bajo y que puede tener beneficios sobre la salud de quien lo consume.

## 1. Marco teórico

### 1.1 *Agave tequilana* Weber variedad azul

La familia de las *Agavaceae* es endémica del continente americano; se cultiva en las zonas semi-áridas del norte y centro. Su origen y mayor diversidad se encuentra en México; su cultivo se ubica en 26 estados de la República Mexicana, además de que el 75% del total de las especies de América se cultivan en nuestro país y de estas el 55% son nativas (1,2).

En nuestro país, el agave se utiliza con diferentes propósitos, entre ellos, como alimento, material de construcción, farmacéutica, textil, ornamento, además para la extracción de polisacáridos, fructanos, y elaboración de jarabes de fructosa, bebidas alcohólicas y biocombustibles (3). Particularmente, el género *Agave tequilana* Weber variedad azul, es una de la especies más importante a nivel nacional por ser la materia prima para la producción del tequila (cuyo proceso tiene denominación de origen), de mayor consumo a nivel mundial (4). Al mismo tiempo, este género también se destaca por su uso en la producción de azúcares, fibras dietéticas solubles, y en los últimos años, por su capacidad prebiótica y los beneficios a la que se han asociado (5).

#### 1.1.1 *Composición o estructura molecular del Agave tequilana* Weber variedad azul

El producto principal de la fotosíntesis del agave, son los fructanos, que se definen como polímeros de fructosa unidas por enlaces de tipo  $\beta$ -fructofuranosil, solubles en agua y con una glucosa terminal por molécula. Estos se sintetizan y almacenan principalmente en la piña del agave y su función principal es la de hidrato de carbono de reserva (5,6). El 85% de los hidratos de carbono en el agave, son fructanos con un grado de polimerización variable (3-35 monómeros de fructosa) los cuales presentan enlaces  $\beta$  (2-1) y  $\beta$  (2-6). (2,7)

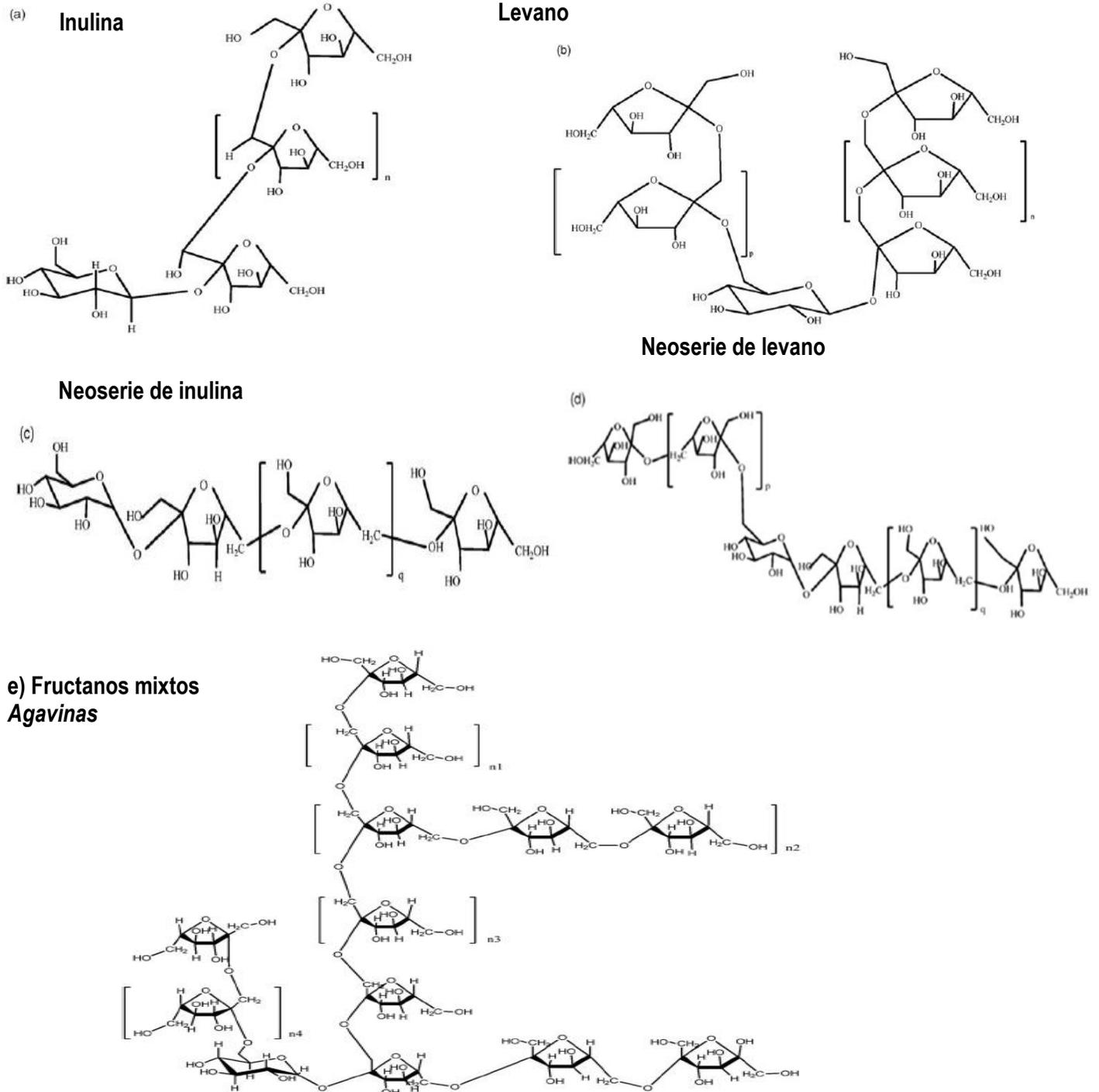
En el agave, se han reportado más de un tipo de fructanos, que depende de la especie. A su vez, la complejidad y heterogeneidad de estas moléculas se le atribuye a la presencia de enzimas glucosil-transferasas que poseen actividad y especificidad, dando como resultado una composición y distribución de fructanos particular en cada especie (2,5).

Los fructanos pueden clasificarse por el tipo de enlace, la estructura y por la posición de su residuo de glucosa en:

1. **Inulinas:** cadena lineal que contienen unidades fructosil unidas entre si por enlaces  $\beta$  (2-1),.
2. **Neoseries de inulina:** dos cadenas lineales con enlaces  $\beta$  (2-1) y una molécula de sacarosa entre ellas.
3. **Levanos:** presentan estructura lineal en la que las unidades fructosil poseen enlaces  $\beta$  (2-6) y un residuo de sacarosa terminal.
4. **Neoseries de levanos:** dos cadenas lineales con enlaces  $\beta$  (2-6) y una molécula de sacarosa entre ellas.
5. **Graminanos.** Poseen enlaces  $\beta$  (2-1) y  $\beta$  (2-6), entre unidades fructosil
6. **Fructanos mixtos:** tienen enlaces  $\beta$  (2-1) y  $\beta$  (2-6), de cadenas ramificadas y una glucosa (3).
7. **Fructo-oligosacáridos (FOS):** se producen mediante la hidrólisis parcial de fructanos o síntesis enzimática mediante la sacarosa. Se elaboran a nivel industrial y han sido comercializados en los últimos años como fibras prebióticas. (3,7)

La presencia de fructanos en el agave fue reportada en 1988; en un inicio, las estructuras del *Agave tequilana* se describían como inulinas por el predominio de enlaces  $\beta$  (2-1), sin embargo, en un estudio realizado por López, et al (2003), reportaron que la estructura de estos fructanos es de tipo mixto dada su heterogeneidad y complejidad (2,5). En ocasiones, la literatura reporta a estos fructanos como *agavinas* (3).

Figura 1. Estructura de los fructanos por grupo:



Fuente: Nava-Cruz NY, Medina-Morales MA, Martínez JL, Rodríguez R, Aguilar CN. *Agave biotechnology: an overview. Crit Rev Biotechnol. England; 2015;35(4):546–59.*

### 1.1.2 Los fructanos de agave y la industria alimentaria

La inulina y los fructo-oligosacáridos (FOS) son compuestos que poseen un bajo contenido calórico (alrededor de 1 kcal/g), además de poseer un sabor neutro, y favorecer una textura cremosa cuando se añaden a los alimentos. Los

FOS, son altamente solubles y poseen propiedades tecnológicas que proporcionan características sensoriales a los productos alimenticios, como una alta viscosidad, que los hace similar a los jarabes de glucosa y de azúcar, además de disminuir las temperaturas de congelación lo que evita que los alimentos se oscurezcan durante este proceso o se deshidraten en exceso. Estas características, permiten que estos compuestos sean utilizados en la industria alimentaria como sustitutos de grasa y azúcar en varios productos como chocolates, dulces, productos lácteos (yogures y mantequillas), cereales de desayuno, postres congelados y productos de panadería (7,8).

### 1.1.3 Jarabe de fructanos de agave tequilana Weber variedad azul

El jarabe de agave es una sustancia de sabor dulce y de consistencia tipo miel, que se produce por la hidrólisis de los fructanos (principal hidrato de carbono) almacenados en la planta (2,6,9)

La Norma Oficial mexicana NOM-003-SAGARPA-2016, define al jarabe de agave como una solución acuosa, de consistencia viscosa, con alta concentración de hidratos de carbono, y purificada; misma que se caracteriza por su sabor dulce producido a través de la hidrólisis de los fructanos provenientes del agave (10).

La hidrólisis es el procedimiento, químico, térmico, enzimático o la combinación de los anteriores, cuyo propósito es desdoblar las cadenas de hidratos de carbono, en este caso, los fructanos del agave.(2,11). A mayor grado de hidrólisis, tendrá más moléculas de fructosa y menos fructanos (fibra).

### 1.1.4 El jarabe de agave en comparación con otros jarabes

En la Tabla 1 se presenta la composición fisicoquímica de diferentes jarabes; se observa una diferencia importante en la composición del jarabe de agave en el bajo contenido en glucosa y ausencia de sacarosa con respecto al resto de los jarabes (12). Además, el grado de dulzura es mayor si se compara con los otros jarabes y mieles, por lo que se deduce que la cantidad requerida para endulzar con este jarabe es menor que los otros productos.

**Tabla 1.** Composición fisicoquímica de diversos jarabes

Jarabe	pH	°Brix	Tono	Humedad	HC que lo componen F/G	Poder edulcorante en orden descendente	kcal/g
Agave	4	76.41	Transparente a ámbar claro	22	<b>Fructosa</b> (>500mg/g) <b>Glucosa</b> (<150mg/g)	1	4.0 (totalmente hidrolizado) 2.8 (parcialmente hidrolizado al 50%)
Miel	3.72	82	Transparente a ámbar extra claro	16	<b>Glucosa</b> (320mg/g) <b>Fructosa</b> (370mg/g) <b>Sacarosa</b> (40mg/g)	2	3.04
Caña	4.95	79	Ámbar a ámbar oscuro	19	<b>Sacarosa</b> (>300mg/g) <b>Glucosa y fructosa</b> (<200mg/g)	3	2.8
Maíz	4.5	77	Transparente	21.5	<b>Glucosa</b> (>200mg/g) <b>Fructosa</b> (<100mg/g)	4	2.9

*Adaptado de Mellado-Mojica E, López-Pérez MG. Análisis comparativo entre jarabe de agave azul (Agave tequilana Weber var. azul) y otros jarabes naturales. Agrociencia. 2013;47(3):233-244.*

La presencia de un gran número de marcas comerciales y de puntos de distribución del jarabe de agave, reflejan el aumento en su producción y aceptación por parte del consumidor como endulzante en México (segundo lugar en importancia como producto industrial del agave) y en otros países (de Europa y Estados Unidos). No obstante, la

popularidad de este jarabe es limitada y enfocada a su composición química y elaboración, lo que hace necesario realizar estudios que permitan evaluar su impacto sobre la salud (2,12).

## 1.2 Efecto prebiótico y beneficios por el consumo de fructanos

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), reconoce la clasificación de la inulina y los fructanos como fibra dietética ya que existe evidencia bien documentada de los efectos benéficos que aportan a la salud de quien los consume (13). Esta evidencia ha sido asociada a la presencia de los enlaces que presentan los fructanos los cuales no son hidrolizados por las enzimas humanas, por lo que son clasificados como oligosacáridos no digeribles (14). En consecuencia, los fructanos de agave han sido denominados como prebióticos, ya que según la clasificación de Gibson, et al (2004), estos resisten la acidez gástrica, la hidrólisis de las enzimas humanas y la absorción gastrointestinal, por lo que llegan intactos al colon para ser fermentados y estimular selectivamente el crecimiento y actividad de las bacterias del colon que se han asociado a la salud y bienestar del huésped (15).

La fermentación en el colon genera ácidos grasos de cadena corta (ácido acético, propiónico y butírico), ácido láctico y fórmico, además de gases como hidrógeno, dióxido de carbono y metano. Este proceso es importante ya que disminuye el pH intraluminal favoreciendo el desarrollo de la microbiota benéfica en el colon, así como la proliferación de células epiteliales colónicas (8,14).

Entre las bacterias benéficas generadas por la presencia de los prebióticos se encuentran las *bifidobacterias* y *lactobacilos*, las cuales brindan protección contra infecciones, previenen cáncer de colon, aumentan la absorción de minerales en el colon, estimulan la función inmunológica, modulan el metabolismo de lípidos y disminuyen la glucemia. (7,14,16).

En el año 2010, Gómez y cols., realizaron el primer estudio para evaluar la actividad prebiótica de los fructanos derivados del agave. En este estudio, evaluaron y compararon *in vitro* 5 prebióticos de marca comercial para evaluar su potencial prebiótico y observaron un incremento significativo de *Lactobacillus spp* y *Bifidobacterium spp* asociado a los fructanos de agave.

Por otra parte, en 2014, Ramnani et al, realizaron un estudio clínico aleatorizado para medir el efecto de los fructanos de agave Tequilana Weber en pacientes sanos sobre la microbiota. Los resultados mostraron una asociación positiva entre el consumo de esta fibra y el aumento significativo de bifidobacterias y lactobacilos comparados con la medición basal y el placebo ( $P < 0.001$ ). (17,18).

Asimismo, en 2015, Holscher, et al, realizaron un ensayo clínico aleatorizado, cruzado, doble ciego para evaluar el efecto de diferentes dosis de inulina (0, 5 y 7.5 g) de agave durante 21 días con 7 días de lavado entre cada período de intervención. Se encontró una relación positiva entre los gramos de inulina consumida y el número de bifidobacterias ( $r = 0.41$   $p < 0.001$ ), además se encontró una depleción en el número de bacterias del tipo *Desulfovibrio* de un 40% comparado con control. Concluyeron que el consumo de inulina de agave induce un cambio en la microbiota tanto en su actividad como en su composición en adultos sanos (19).

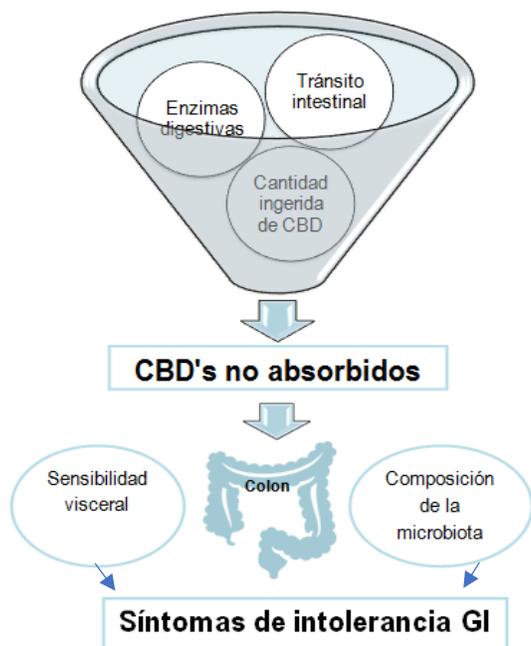
## 1.3 Tolerancia y adaptación clínica por el consumo de fructanos

Los hidratos de carbono de baja digestibilidad (CBD) se absorben en poca o nula cantidad en el intestino delgado y pasan a ser fermentados por las bacterias residentes del colon. En general, esos hidratos de carbono son bien tolerados, sin embargo pueden provocar una reacción dosis-respuesta vinculada a la naturaleza osmótica y a la alta fermentabilidad que estos poseen, lo que induce la presencia de síntomas gastrointestinales, los cuáles si bien, no ponen en peligro la vida, limitan su consumo y los beneficios que pueden obtenerse de ellos (20). Debido a la alta

fermentabilidad de los fructanos, se asocian frecuentemente a la producción de síntomas como distensión, borborismos y flatulencias (8,21).

Los síntomas gastrointestinales se producen de forma rápida y se evalúan como efectos adversos o intolerancia. Por el contrario, la tolerancia hace alusión a la “no respuesta”, específicamente refiriéndose a los CBD, y la tolerancia se refiere a la ausencia de síntomas gastrointestinales después de su consumo.

La tolerancia difiere en cada sujeto y se ve influenciada por diferentes factores (Fig. 1), además por la concentración del CBD, la cantidad de alimento consumido, la frecuencia de consumo del alimento, consumo de otros alimentos (que aumentan la tolerancia o síntomas gastrointestinales), y la presencia de agua (disminuye la tolerancia) (20,22).



**Figura 1.** Factores que afectan la tolerancia a los CBDs

*Adaptado de: Marteau P, Flourié B. Tolerance to low-digestible carbohydrates: symptomatology and methods. British Journal of Nutrition. 2001;85(S1):S17-S21.*

El consumo regular de CBD puede mejorar la habilidad de la microbiota intestinal para fermentarlos (adaptación bacteriana), además de disminuir síntomas como diarrea, gases y distensión (adaptación clínica). Asimismo, el consumo de pequeñas dosis de estos fructanos a lo largo del día puede disminuir la presencia de síntomas, y con el consumo constante, se puede incrementar la dosis sin acrecentar los síntomas (8,20,22,23).

Cabe mencionar que el consumo de fibra en la población es limitado y no alcanza el valor diario recomendado, por lo que el consumo de alimentos adicionados con fibras como los fructanos, puede favorecer el aumento en el consumo de estas de una forma más fácil. Sin embargo, es necesario evaluar la tolerancia y la aceptación de estos productos (8).

#### **Tolerancia gastrointestinal: Prueba de aire espirado**

En la actualidad, la prueba de aire espirado es un método no invasivo que se utiliza para el diagnóstico de diversas alteraciones gastrointestinales, entre ellas, aquellas relacionadas a la digestión de hidratos de carbono. Se utiliza

diferentes sustratos (glucosa, fructosa, lactulosa, lactosa, inulina, sacarosa y sorbitol), además de estudiar las diferentes dosis de estos compuestos. (24).

La prueba de aire espirado se basa en la medición de gases producidos en el intestino y que se difunden por la circulación sistémica hacia los pulmones. Dicha prueba mide la excreción pulmonar de este gas y evalúa indirectamente la fermentación. La concentración de hidrógeno se evalúa en intervalos de tiempo posterior a la ingestión del CBD. Los datos se grafican y el área bajo la curva obtenida se utiliza como medida de producción de hidrógeno. Por otra parte, la tolerancia se evalúa mediante el registro de la ocurrencia de los síntomas gastrointestinales y su severidad (19,22).

Para que la prueba se considere positiva, la cantidad de hidrógeno debe aumentar igual o más de 20 ppm de la cantidad excretada de forma basal (24). Es importante recalcar que el término "intolerancia" se refiere a un prueba alterada y presentación de síntomas asociados durante el estudio (25).

La literatura disponible respecto a la tolerancia de fructanos de agave es limitada; a continuación, se presentan los estudios hallados durante la revisión a este tema.

**Cuadro 1. Estudios relacionados a la Tolerancia de los fructanos de agave**

Estudio	Autor/Año	Diseño/ Muestra	Intervención	Resultado
<p><b>Gastrointestinal tolerance and utilization of agave inulin by healthy adults (21).</b></p>	<p>Holscher, <i>et al.</i> (2014)</p>	<p>Ensayo clínico, aleatorizado, cruzado, doble ciego.</p> <p>Sujetos sanos. N= 29</p>	<p>Dosis de inulina de agave de 0, 5 y 7.5 g divididos en tres bocadillos de chocolate al día.</p> <p>21 días con 7 días de lavado.</p>	<p><b>Inulina:</b> mayor presencia de síntomas diarios en los grupos de estudio vs. control (<math>p \leq 0.05</math>) (sin embargo, las puntuaciones fueron bajas: 0.4, 1.9 y 2.3 en los grupos 0, 5 y 7.5 g respectivamente). El síntoma diario que más se reportó: gas por el consumo de inulina (<math>p \leq 0.05</math>). Las frecuencias semanales de los síntomas fueron bajas en ambos grupos de estudio. No se presentaron cambios significativos en los síntomas en el tiempo en ninguno de los grupos, sin embargo, si se observó un decremento numérico de síntomas en la última semana de tratamiento. La producción de hidrógeno fue mayor al consumir las fibras de inulina del agave vs control</p>

## 1.4 Respuesta glucémica e índice glucémico

La respuesta glucémica a alimentos y bebidas se refiere a los efectos provocados por la ingestión oral de cualquier agente comestible (no sólo hidratos de carbono) sobre la glucemia y los niveles de insulina durante el proceso de digestión (25).

El índice glucémico (IG) fue propuesto por Jenkins et al en 1981, para caracterizar la velocidad de absorción de los hidratos de carbono posterior a una comida. Se creó originalmente para clasificar diferentes fuentes y alimentos ricos en hidratos de carbono, con base en su efecto sobre la glucemia postprandial (26,27). Su propósito es evaluar el potencial que poseen los hidratos de carbono disponibles en un alimento para elevar la glucemia (28).

### 1.4.1 Medición del IG

El IG es una evaluación fisiológica de la calidad biológica de los hidratos de carbono disponibles en un alimento en términos de la glucemia postprandial en estudios *in vivo* en humanos. Se evalúa mediante curvas de tolerancia a la glucosa en la que primero se mide la respuesta glucémica y se calcula el área bajo la curva de un alimento de referencia (pan blanco o glucosa) con 50-75 g de hidratos de carbono disponibles (aquellos que son totalmente digeribles y absorbibles) y segundo, se mide el área bajo la curva del alimento de estudio. El resultado se expresa en porcentaje, el cual se obtiene de dividir el área bajo la curva del alimento de estudio, entre el de referencia y se multiplica por 100. El promedio de los resultados de todos los sujetos, es el IG del alimento (25,27,28).

El estudio debe realizarse con base en los hidratos de carbono disponibles de cada alimento o sustrato y debe ser equivalente en cada uno de ellos. El estudio se recomienda realizarlo en voluntarios sanos ya que la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la glucosa afectan la respuesta glucémica a un alimento. La prueba tiene una duración de dos a tres horas (25).

### 1.4.2 Alimentos de IG bajo y alto

El IG ha sido evaluado ampliamente, validado y reproducido en las mediciones de índices glicémicos de alimentos y se ha demostrado que cada uno de ellos posee un valor característico de IG (29–31).

Los siguientes valores, son generalmente aplicados para definir el IG de un alimento en particular (utilizando glucosa como referencia):

Bajo IG	55 o menos
Medio IG	56-69
Elevado IG	70 o más

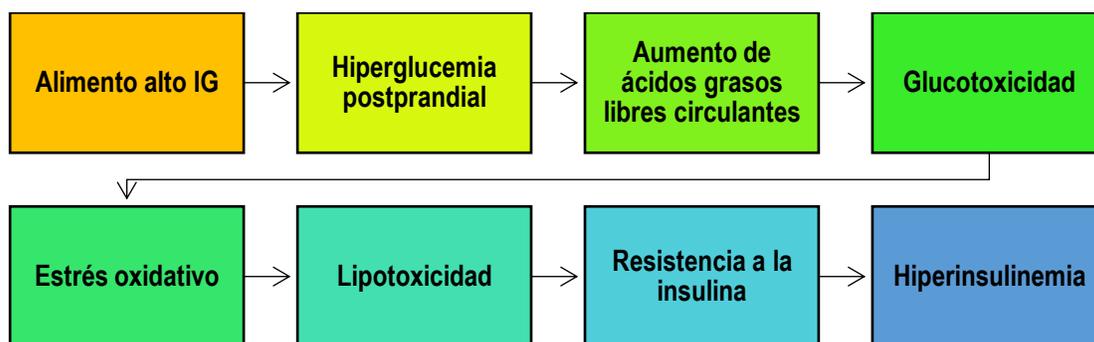
Los alimentos de **bajo IG** fueron clasificados como aquellos que son digeridos y absorbidos de forma lenta, mientras los de **alto IG** son aquellos que se digieren y absorben rápido dando como resultado una respuesta glucémica elevada (26).

El IG ha demostrado ser un concepto nutricional de utilidad pues permite clasificar a los hidratos de carbono de manera química (como simple, complejos, azúcares, almidones) así como por su disponibilidad, reconociéndose así los efectos fisiológicos de los alimentos ricos en hidratos de carbono y su relación con la salud (26).

Por gramo de hidrato de carbono, los alimentos con alto índice glicémico producen picos mayores de glucemia postprandial, asimismo, provocan una mayor respuesta de la glucemia a las 2 horas después del consumo en comparación de los alimentos con bajo IG (que se absorben de forma lenta en el intestino) (32,33).

Los resultados que se obtienen por el consumo de alimentos de IG alto son: ganancia de peso, mayor riesgo de desarrollo de diabetes y aumento del estrés metabólico en el cuerpo, ya que trata de compensar el exceso de insulina con la producción de cortisol, adrenalina y otras hormonas del estrés (fig. 2). Estas hormonas ejercen dos efectos principalmente:

1. Aumentan los niveles de ácidos grasos libres y de glucosa, lo que lleva a la secreción de más insulina, prolongando este ciclo.
2. Las hormonas del estrés actúan en conjunto con los altos niveles de azúcar e insulina para aumentar la presión arterial, dañar células endoteliales y desarrollar coágulos de sangre que pueden formarse en placas de colesterol produciendo ataques al corazón y accidentes cerebrovasculares.



**Fig. 2** Cascada de eventos al consumir alimentos de alto IG

Adaptado de: Glycemic research institute. Board certified human in vivo clinical trials. <http://www.glycemic.com/ClinicalTestingProtocols.htm>

La tasa de entrada de la glucosa al torrente sanguíneo y el tiempo que dura la elevación de la glucemia provoca cambios hormonales y metabólicos que pueden afectar el estado de salud-enfermedad.

Por otra parte, se ha visto que los alimentos de bajo IG ejercen beneficios sobre los factores de riesgo de ciertas enfermedades crónicas (cáncer, diabetes y enfermedades cardiovasculares). Estas observaciones abarcan el potencial de la sustitución de alimentos ricos en hidratos de carbono disponibles por aquellos no digeribles, sin hidratos de carbono o con grasa y/o proteínas, sobre la reducción de la respuesta glucémica a los alimentos (25,26).

### 1.4.3 Índice glucémico del jarabe de agave

Hasta el momento, no existen reportes del índice glucémico de jarabes de agave publicados. En 2002, Atkinson, et al. realizó una compilación de índice glucémico de los alimentos y reportó el IG del jarabe de agave hidrolizado al 90%, sin embargo, refiere que son valores obtenidos de observaciones no publicadas por lo que se desconoce la metodología que se llevó a cabo. En este artículo, se plantea que el IG del jarabe de agave es de 11 y el alimento de referencia que se utilizó fue la glucosa (33).

## 1.5 Hormonas relacionadas con la homeostasis de la glucosa

### 1.5.1 Incretinas

La función de las incretinas es aumentar la secreción de la insulina en las células  $\beta$  del páncreas. A pesar de que los hidratos de carbono (HC), las proteínas y grasas contribuyen a la secreción de las incretinas, los HC son los más

efectivos para provocar la secreción de las incretinas ya que su absorción es la única que incrementa los niveles de glucosa circulante, y las incretinas provocan sólo la secreción de insulina cuando la glucemia se encuentra elevada.

Estudios previos, han demostrado que las incretinas son las responsables del 70% de la secreción postprandial de la insulina. Así mismo, las incretinas son cruciales para mantener la glucemia normal mediante la facilitación del transporte de la glucosa a tejidos periféricos (34,35).

Las incretinas principales son la GLP-1 y GIP. Ambas actúan mediante la unión a sus receptores (GLP-1R y GIPR respectivamente), los cuales pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteínas G. La unión a dichos receptores activa la AMP cíclica (adenosin monofostato cíclica) en las células  $\beta$  pancreáticas estimulando así la secreción de la insulina (que es dependiente de la glucosa). Las incretinas presentan un papel muy importante en otros procesos biológicos de tejidos que expresan receptores de ellas como el pancreático, óseo, adiposo y cerebral. En el páncreas, inhiben la apoptosis celular y estimulan la proliferación de células  $\beta$ . En el tejido óseo, la GIP promueve la formación del hueso, mientras GLP-1 inhibe la resorción ósea. En el cerebro, juegan un papel en la memoria y el control del apetito. En el páncreas, el GLP-1 inhibe la secreción del glucagón mientras la GIP la promueve. Se ha reportado que estas hormonas gástricas participan en el vaciamiento gástrico (36,37).

### **GLP-1**

El péptido similar al glucagón tipo 1, GLP-1 por sus siglas en inglés, se secreta en las células L de la mucosa gastrointestinal en respuesta a los alimentos, mientras su efecto hipoglucemiante es inhibido por su degradación enzimática, la cual se lleva a cabo mediante la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4). Las células L se encuentran a lo largo de la mucosa gastrointestinal (intestino delgado y colon) y actúan como sensores, detectando nutrientes para la secreción de la GLP-1 en respuesta a azúcares, ácidos grasos y aminoácidos. El GLP-1 actúa a nivel local en la pared del intestino para activar reflejos entéricos para el control de la motilidad y de esta forma, disminuir la velocidad del vaciamiento gástrico y retrasar la tasa de absorción de la glucosa.

El GLP-1 activa las terminales nerviosas vagales que inervan la pared intestinal, iniciando los reflejos autonómicos que controlan la función endocrina del páncreas. La función endocrina del GLP-1 consiste en estimular la secreción de la insulina y suprimir la función del glucagón en los islotes de Langerhans en el páncreas (células  $\alpha$ ) y, por ende, suprimir la producción de glucosa hepática. Durante la fase postprandial del control glucémico, todas estas acciones del GLP-1 actúan en conjunto para disminuir los niveles de glucosa en sangre. Este efecto disminuye gradualmente hasta que la glucosa llega a sus niveles normales y la señal inhibitoria del GLP-1 en las células  $\alpha$  es activada para evitar hipoglucemia.

La función del GLP-1, es dependiente de la glucosa. Más aún, el efecto hipoglucemiante de esta hormona actúa solo cuando la glucemia se encuentra elevada más allá que los niveles durante el ayuno, en este caso, después de comer (35,38,39).

Se ha reportado que el GLP-1 participa en la regulación del apetito, provocando la saciedad y reduciendo la ingestión calórica (37).

### **GIP**

El péptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP), fue inicialmente llamado polipéptido inhibitor gástrico debido a que la primera vez que se describió esta hormona fue cuando se observó que inhibía la secreción gástrica en los perros. Tiempo después se le nombró como se le conoce actualmente, por su efecto sobre la insulina.

Este polipéptido es sintetizado en las células K del duodeno y su secreción es provocada por el contacto con nutrientes (especialmente glucosa y grasas). La secreción de la GIP está asociada al contenido calórico de los alimentos ingeridos y a la tasa de absorción en el intestino. La velocidad de secreción de la GIP es rápida alcanzando picos entre los 15 y 30 minutos después de la ingestión de glucosa, y regresando a los valores basales a las 3 h (similar a la insulina y glucosa en sangre). El papel que cumple la GIP en la excursión de la glucosa es significativo en la reducción de la glucemia postprandial. El GIP actúa directamente en los islotes pancreáticos para estimular la secreción de insulina. Además, se ha reportado que la GIP participa en la regulación de la homeostasis de lípidos (35–37).

### **1.5.2 Incretinas e índice glucémico**

Los hidratos de carbono son un potente estimulante para la secreción de GLP-1 y GIP. En sujetos sanos, las respuestas a GIP y GLP-1 son dosis-dependientes. Siendo la respuesta a GIP lineal con relación a las cargas de glucosa mientras la GLP-1 es no lineal (en cargas de 1-2 kcal/min es moderada y aumenta de forma importante en cargas de 4 kcal/min).

Tanto la longitud y la región del intestino delgado expuestos a la carga de hidratos de carbono son determinantes cruciales para la secreción de GLP-1. En humanos, se ha reportado estimulación de la GLP-1 cuando la glucosa pasa por todo el intestino delgado, pero no se estimula cuando el paso de la glucosa se restringe a los primeros 60 cm del intestino.

El índice glucémico afecta la secreción de las incretinas. Dietas con un bajo IG, especialmente aquellas ricas en fibra tienen beneficios a largo plazo en el control glucémico. Una explicación posible, es que el aumento en la secreción de GLP-1 contribuye a la regulación de la glucemia, ya que los hidratos de carbono de bajo IG, tienen una menor tasa de absorción, y, por tanto, tienen el potencial de prolongar el tiempo de interacción de los nutrientes en zonas distales del intestino delgado (40).

### **1.5.3 Incretinas y fructanos de agave**

La fermentación de hidratos de carbono no digeribles y su consecuente producción de ácidos grasos de cadena corta se ha asociado al incremento en la producción de GLP-1 y su precursor (proglucagon mRNA) (41).

En 2005, Delzenne y cols, reportaron diferentes beneficios por el consumo de inulinas durante tres semanas en ratas donde se observó una reducción de la ingestión energética, un aumento de GLP-1 en el ciego asociado al aumento de proliferación de células cecales, un aumento en la producción de GLP-1 y de proglucagón mRNA en el colon proximal, además de un aumento en los niveles séricos de la GLP-1 (42).

En 2017, Gürler, et al, observaron que el agave posee un efecto inhibitor sobre el vaciamiento gástrico mediado por los receptores de GLP-1 y CCK-2 en ratas. Se concluyó que este tipo de endulzantes naturales tiene efectos benéficos sobre la saciedad mediante la inhibición de la motilidad gástrica a través de mecanismos enteroendocrinos (43).

### **1.5.4 Leptina**

La leptina es una hormona peptídica que se produce principalmente en el tejido adiposo por los adipocitos maduros. Sin embargo, también puede encontrarse en la placenta, glándulas mamarias, ovarios, músculo esquelético, estómago, glándula pituitaria, etc.

Esta hormona tiene un papel muy importante en la homeostasis energética y el peso corporal. Los niveles de leptina son directamente proporcionales a la cantidad de tejido adiposo. La leptina participa en la regulación del apetito

entrando por la barrera hematoencefálica al sistema nervioso central, donde activa el sistema nervioso autónomo, provocando la saciedad e inhibiendo el apetito. La leptina inhibe la secreción del neuropéptido Y (orexigénico) y promueve la secreción de la hormona estimulante de melanocitos y la transcriptasa relacionada con la cocaína-anfetamina, ambas anorexigénicas (44,45).

Los niveles de leptina se ven afectados al haber cambios en el estado nutricional y el peso corporal, asimismo, se alteran por factores en la dieta (ayunos prolongados) y la administración de insulina o glucocorticoides (46).

La leptina ejerce una función sobre la glucemia independientemente de la ingestión de alimentos y el peso corporal. Esta hormona participa en la homeostasis de la glucemia a través de la regulación de la absorción de la glucosa y la secreción de la insulina, este mecanismo que se lleva a cabo a nivel de sistema nervioso central. Asimismo, aumenta la sensibilidad a la insulina de tejidos periféricos y mejora la absorción de la glucosa en el músculo y el tejido adiposo marrón (44,45). Se ha observado que la leptina aumenta el efecto de la insulina sobre la inhibición de la gluconeogénesis y glucogenólisis y el incremento de la glucogénesis. Además suprime la expresión del glucagón (46).

### **1.5.5 Ghrelina**

La ghrelina es una hormona que fue descubierta como un ligando del receptor de secretagogo de la hormona del crecimiento. Las células productoras de ghrelina se encuentran principalmente en la mucosa gástrica, y en menor cantidad en el intestino proximal y páncreas.

Los niveles de ghrelina se elevan en períodos de restricción calórica y durante el ayuno, para estimular el apetito, almacenar grasa y evitar hipoglucemias severas. Sus niveles disminuyen de forma postprandial y en condiciones de superávit energético (obesidad).

Su función la ejerce uniéndose a sus receptores GHS-R, en el centro regulador del apetito y en órganos periféricos. Los niveles séricos son inversamente proporcionales al peso corporal.

Tanto la cantidad y el tipo de nutrimentos en los alimentos pueden afectar la caída en los niveles de ghrelina y su duración. Por ejemplo, los alimentos altamente calóricos y los ricos en hidratos de carbono provocan una disminución importante en la ghrelina y de esta forma, prolongan la saciedad.

Cuando es secretada en el páncreas, la ghrelina ejerce actividad local en ese órgano, regulando la homeostasis de la glucosa y su secreción de la insulina, además de influir en la sensibilidad de esta en los tejidos.

La glucemia elevada, disminuye la secreción de la ghrelina y estimula la secreción de la insulina. Asimismo, la ghrelina promueve la secreción de la insulina, cuando los niveles de glucosa en sangre son muy altos. Se cree que la insulina juega un papel muy importante en la supresión de la ghrelina de forma postprandial. En individuos sanos, después de una comida la ghrelina disminuye gradualmente y se eleva de nuevo, hasta antes de la siguiente comida (45,47).

### **1.5.6 Ghrelina, leptina e índice glucémico**

Según una revisión realizada por Niwano, et al en 2009, la ingestión de alimentos con bajo índice glucémico, prolongan la saciedad. Sin embargo, los efectos a corto y largo plazo de dietas con diferentes IG sobre la leptina y la ghrelina son controversiales. Por un lado, la leptina es afectada por la cantidad de tejido adiposo, por lo que, los estudios a largo plazo no pueden detectar un efecto estimulante de la insulina o glucosa sobre la leptina debido a posibles cambios en el porcentaje de grasa corporal. Por otro lado, la respuesta de la ghrelina mediada por la glucosa

ha sido inconsistente en los estudios existentes, probablemente por la variación inter e intra individuo de la respuesta glucémica en cada uno de los sujetos (48).

### 1.5.7 Insulina y glucagón

El glucagón fue aislado originalmente como una sustancia hiperglucémica. Posteriormente se observó que su secreción era regulada inversamente por las concentraciones de glucemia plasmática, por lo que se denominó una hormona reguladora de la glucosa. En estudios con pacientes diabéticos tipo 1, se ha reportado un incremento de cetonas y glucemia inmediatamente después de la terminación de la infusión de insulina, paralelo con un incremento del glucagón sérico (49).

La insulina es una hormona que se produce en las células  $\beta$  del páncreas en respuesta a la elevación de nutrimentos en sangre, en especial la glucosa. Esta hormona regula la homeostasis de la glucemia. Su función principal es la de mantener la concentración normal de glucemia en sangre, favoreciendo la entrada y almacenamiento de la glucosa en los tejidos adiposo y muscular, además del tejido hepático. Se ha reportado una dosis-respuesta de la insulina con respecto a la glucosa y se ha reportado la supresión total de la producción de la glucosa hepática asociada a niveles altos de insulina (50,51). Se ha observado que la ingestión de alimentos de bajo IG resultan en una respuesta insulinemia disminuida (48).

**Cuadro 2. Estudios para evaluar el efecto de los fructanos de agave sobre las incretinas, hormonas reguladoras del apetito y hormonas reguladoras de la glucemia.**

Estudio	Autor/Año	Diseño/ Muestra	Intervención	Resultados
<b>Agavins from Agave angustifolia and Agave potatorum affect food intake, body weight gain and satiety-related hormones (GLP-1 and ghrelin) in mice (41).</b>	Santiago-García PA, López MG. (2014)	Investigación básica. Ratas masculinas (C57BL/6N) N= 24	4 grupos con dietas diferentes durante 5 semanas: -Dieta estándar (DE) -Dieta estándar + 10 g de agavinas de Agave angustifolia (AA) -Dieta estándar + 10 g de Agave potatorum (AP) -Dieta estándar + 10 g de inulina de achicoria (IA)	Todas las dietas suplementadas con fructanos aumentaron los niveles séricos de GLP-1 en comparación con la dieta estándar (40% AP, 93% AA, 16% IA). ( $p \leq 0.05$ ) El incremento en el colon medio y proximal de GLP-1 fue significativo en la dieta con AP (11.36 pmol g <sup>-1</sup> , $P \leq 0.001$ ). La dieta AA y la IA doblaron su concentración de GLP-1 vs control (2 ng/mL vs. 0.96 ng/mL), Asimismo, la ghrelina se vio disminuida vs. Control (4.39 ng/g AA, 3.10 ng/g AP, y 2.81 ng/g IA, 5 ng/g CTRL) ( $p \leq 0.05$ ) Conclusión: el consumo de fructanos del agave son capaces de promover péptidos relacionados a la regulación del apetito.
<b>Physiological effects of dietary fructans extracted from Agave tequilana Gto. and Dasyliroin spp (52).</b>	Urias-Silvas JE, et al. (2008)	Investigación básica. Ratas masculinas (C57BL/6N) N= 32	4 grupos con dietas diferentes durante 5 semanas: -Dieta estándar -Dieta estándar + 10 g de fructanos de Agave tequilana Weber -Dieta estándar + 10 g de Agave Dasyliroin -Dieta estándar + 10 g de Raftilosa p95 (inulina de achicoria)	Se encontró un aumento significativo de la GLP-1 (ng/mL) 12.92 (DE 1.20) AT, 11.65 (DE 1.19) RF y 9.34 (DE 0.62) AD vs 6.79 (DE 0.62) CTRL ( $p \leq 0.05$ ) ↑ Proglucagón mRNA por el consumo de FOS del agave vs control en diferentes segmentos del colon (30% de aumento para AT y RF vs CTRL). Disminución significativa de la glucemia por el consumo de FOS vs control (19 RF, 15 AT y 14% AD) ( $p \leq 0.05$ ) vs CTRL

				Disminución del consumo energético en los grupos de estudio vs control 11% RF y 10% AT vs CTRL) Disminución de las concentraciones de colesterol y triglicéridos después de la intervención por el consumo de fructanos ( $p \leq 0.05$ ) vs control.
<b>The fermentable fibre inulin increases postprandial serum short-chain fatty acids and reduces free-fatty acids and ghrelin in healthy subjects (53)</b>	Tarini J., Wolever T. (2010)	Ensayo clínico aleatorizado, ciego simple, cruzado Pacientes sanos IMC: $23 \pm 0.9$ kg/m <sup>2</sup> 26 años $\pm$ 1.8 años (n=12)	3 grupos, 3 bebidas: Grupo 1: Bebida 400 mL, 80g JMAF Grupo 2: Bebida 400 mL, 56g JMAF Grupo3: Bebida 400 mL, 56g JMAF+24g inulina 1 semana de lavado entre cada intervención	No hubo diferencias significativas entre grupos en niveles de glucosa e insulina. AGCC fueron más elevados en el grupo de inulina. AGL disminuyeron al mismo ritmo en los 3 grupos, pero a la hora 4, fueron menores en el grupo de inulina $p < 0.05$ GLP-1: incrementó a los 30 min inulina vs. 56JMAF ( $p < 0.05$ ) Ghrelin: redujo a las 4.5 y 6 h inulina vs. Otros grupos (2.7 pmmol-L vs 3 pmmol-L)

AGL= ácidos grasos libres    JMAF= jarabe de maíz de alta fructosa    AGCC= ácidos grasos de cadena corta

## 2. Planteamiento del problema

El jarabe de agave es un edulcorante natural que se obtiene a partir de los azúcares presentes en la piña de agave. Estos azúcares llamados fructanos, son cadenas de fructosas que han demostrado ser una fibra dietética especial, cuyo consumo se presume que estimula el tránsito intestinal, contribuye al desarrollo de la microbiota intestinal benéfica, protege contra la presencia de carcinógenos en la dieta, mejora el sistema inmunológico, aumenta la absorción de calcio y disminuye los niveles de glucosa y colesterol en la sangre. A la fecha solo el efecto de las agavinas del A. tequilana ha sido reportado y ha mostrado importantes efectos sobre la homeostasis de glucosa y lípidos en ratones.

La composición exacta de los azúcares contenidos en el jarabe de agave, incluye fructosa con más del 85%, seguido de la glucosa con 13% y sacarosa con menos del 0.7%; en algunos jarabes se detecta la presencia de fructooligosacáridos y trazas de agavinas. Convirtiendo al jarabe de agave en un alimento con potencial nutracéutico, que concede beneficios a la salud, ya que gran parte de la fructosa en este jarabe, está presente en forma de fructo-oligosacáridos, moléculas que las enzimas humanas no pueden dirigir y permiten su paso al colon para provocar el efecto prebiótico antes mencionado, así como una posible menor respuesta a la glucosa al ser consumido.

Los fructanos además de cambiar la microbiota intestinal y de incrementar la concentración de ácidos grasos de cadena corta en el colon, también tienen la capacidad de modular algunas de las hormonas involucradas en la regulación del apetito. Estudios realizados en modelos animales confirman que el consumo de una dieta estándar al 10 % con fructanos tipo inulina por un lapso de 3-4 semanas, promueve un incremento de las hormonas GLP-1 y PYY e induce una disminución de grelina en plasma. Resultados similares han sido obtenidos en investigaciones con humanos sanos; en las cuales las personas recibieron un suplemento de 16 g de fructanos/día, por un lapso de 2 semanas registraron un incremento en la concentración de las hormonas GLP-1 y PYY en plasma lo cual fue asociado con una mayor sensación de saciedad y menor ingesta de energía.

Sin embargo, hay pocos estudios que evalúan los efectos del consumo de jarabe de agave a largo plazo que permitan realizar recomendaciones de consumo una vez que se comprenda la forma en que estos se comportan a nivel metabólico y endocrino. De igual forma no se cuentan con estudios que evalúen el mecanismo de acción de las hormonas relacionadas a la homeostasis de la glucosa y al apetito al consumir estos jarabes, por lo que se desconoce la forma en que su composición química afecta a estos parámetros y, por ende, si los beneficios que han sido reportados en estudios previos asociados al consumo de fructanos, pueden extenderse también para este tipo de producto.

De ahí que surja la necesidad de estudiar estos jarabes de agave parcial y totalmente hidrolizados, para lograr evaluar su tolerancia y la aceptación por parte de los sujetos que lo consumen, así como los beneficios que aportan a la salud. Una vez conocidos estas ventajas, proponerlo como un edulcorante apto para la industria alimentaria para la producción de diversos productos alimenticios ofreciendo así una alternativa con índice glucémico y contenido energético bajo y efecto prebiótico.

### 3. Justificación

Es claro que no todos los hidratos de carbono (HC) son lo mismo y que los alimentos con elevados o bajos IG, presentan significativamente efectos diferentes sobre el metabolismo y la glucemia.

Los edulcorantes naturales tales como el azúcar y la miel contienen hidratos de carbono que pueden elevar los niveles de glucemia en sangre.

Una herramienta para controlar este incremento de la glucosa en sangre es a través de la alimentación al hacer uso del índice glicémico. La determinación del IG de un alimento depende de la rápida digestión y absorción de los HC de la dieta los cuales son determinados por sus propiedades físicas y químicas.

Recientemente en nuestro país, se ha utilizado el Agave Tequilana Weber var. azul para obtener por diversos procesos la obtención de productos como el jarabe de agave y la inulina o fructanos de agave, éste último utilizado como fibra para el desarrollo de alimentos funcionales.

Como una alternativa viable y debido a que se desconoce la forma en que se comporta a nivel sistémico, se propone evaluar el índice glucémico y su respuesta glucémica, así como el efecto en los marcadores bioquímicos y la tolerancia gastrointestinal, de dos jarabes de *agave Tequilana* Weber variedad azul, uno totalmente hidrolizado (hidrólisis al 90% y el 10% de su contenido serán cadenas de fructanos intactas) y otro parcialmente hidrolizado (contiene 50% de cadenas de fructanos intactas), los cuales son ricos en fructooligosacáridos sustancia con función prebiótica a la cual se asocia a un número de beneficios a la salud.

Una vez conocidos sus beneficios, pueda considerarse su uso como ingrediente en la industria alimentaria para la producción de diferentes alimentos y de esta forma, brindar beneficios a la población que los consuma, y para futuras recomendaciones nutricionales.

### 4. Preguntas de investigación

- ¿Existe una diferencia significativa entre el índice glucémico del jarabe de agave parcialmente hidrolizado y el jarabe de agave totalmente hidrolizado?

- ¿Cuál será el efecto del consumo de jarabe de agave parcial y totalmente hidrolizado en la respuesta a marcadores bioquímicos (glucosa, insulina, GLP-1, GIP, leptina y ghrelina) al compararlos con una dosis de glucosa de 75 g durante una curva de respuesta de tres horas, en voluntarios sanos de 20 a 59 años?
- ¿Cuál es el efecto en la respuesta a marcadores bioquímicos (glucosa, insulina, GLP-1, leptina y ghrelina) por el consumo de jarabe de agave parcial y totalmente hidrolizado y al compararlo con una dosis de glucosa de 75 g durante una curva de respuesta de tres horas, en voluntarios sanos de 20 a 59 años?
- ¿Cuál será la tolerancia gastrointestinal por el consumo de jarabe de agave parcial y totalmente hidrolizados en voluntarios sanos de 20 a 59 años?
- ¿Existe una diferencia significativa entre el consumo de jarabe de agave parcial y totalmente hidrolizados, sobre la tolerancia gastrointestinal en voluntarios sanos de 20 a 59 años?

## 5. Hipótesis

- Los jarabes de agave presentan un índice glucémico significativamente diferente según su grado de hidrólisis con una  $p < 0.05$
- Los jarabes de agave presentan una respuesta diferente de los marcadores bioquímicos al compararlos entre ellos y al ser comparados con el grupo control (glucosa) en con una D de Cohen de 0.30\*\*  
*\*\*Al ser un estudio exploratorio y no contar con información previa al respecto, se elige el tamaño del efecto de 0.30 por ser el mínimo requerido para obtener una relevancia clínica medianamente significativa.*
- El número de pacientes tolerantes es diferente entre el jarabe parcial y el totalmente hidrolizado, con una  $p < 0.05$ .

## 6. Objetivos

### 6.1 General

- Determinar el índice glucémico, parámetros bioquímicos y la tolerancia gastrointestinal por el consumo de jarabe de agave totalmente (90/10) y jarabe de agave parcialmente (50/50) hidrolizado, en voluntarios sanos en comparación con una prueba de tolerancia a la glucosa estándar.

### 6.2 Específicos

- Determinar la respuesta glucémica a marcadores bioquímicos para cada uno de los jarabes y de la glucosa.
- Clasificar y calcular la proporción de pacientes tolerantes e intolerantes de forma basal mediante los resultados de las pruebas de aire espirado.
- Determinar el efecto de ambos jarabes sobre los marcadores bioquímicos (glucosa, insulina, GLP-1, GIP, leptina, ghrelina y glucagón)

## 7. Metodología

### 7.1 Diseño del estudio

Ensayo clínico aleatorizado, cruzado, doble ciego.

## 7.2 Población de estudio

Se llevó a cabo el reclutamiento de los voluntarios dentro de las instalaciones del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán y por la difusión de carteles dentro del Instituto y por redes sociales del mismo Instituto. Se realizó una invitación verbal a pacientes o acompañantes de la consulta externa y de la consulta de Gastroenterología del Instituto para la participación en el protocolo. Una vez que acepten su participación en el estudio, se les explicará el protocolo y se dará lectura a la carta de consentimiento informado. En presencia de dos testigos, y posteriormente será firmado. Se seleccionarán a los voluntarios sanos que cumplan con los criterios de inclusión

## 7.3 Lugar y tiempo de estudio

Instalaciones de la Unidad de Investigación de Enfermedades Metabólicas (UIEM), así como las instalaciones del Laboratorio de Motilidad del Departamento de gastroenterología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ). *Período:* abril 2018 – mayo 2019

## 8. Tamaño de muestra

Se calculó a partir de la fórmula para comparaciones múltiples, tomando una precisión del 95% (probabilidad de 0,05, de cometer un error tipo I) y una fuerza de poder del 80 (probabilidad de 0,20, de cometer un error tipo II) con base a los datos reportados por Angarita DL et al, 2017 y la Norma ISO 26642:2010 (54,55).

$$n = \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 * (S_1^2 + S_2^2)}{(\bar{X}_1 - \bar{X}_2)^2} = 5.13$$

### Donde:

n= tamaño de la muestra

Z (1-alfa / 2) = Valor tipificado=1.96

B = Error tipo II = 0.20

1 -β = Poder estadístico = 0.80

Z (1 - beta) = Valor tipificado = 0.84

Varianza del grupo 1 = (22.89) ^2

Varianza de grupo 2 = (22.89) ^2

X1 – X2 = diferencia de medias = 40

Con un 20% de pérdidas al seguimiento; Se requiere al menos cinco sujetos en cada grupo.

La norma ISO 26642:2010 para la determinación de índice glicémico y clasificación de alimentos, sugiere que se requieren de 5 a 10 sujetos en cada grupo para el cálculo de índice glucémico.

### **8.1 Aleatorización y ocultamiento de la asignación**

Aleatorización: Bloques cambiantes.

Se integraron 2 grupos de estudio: Grupo 1: pacientes que recibieron el jarabe etiqueta roja; Grupo 2: pacientes que recibieron el jarabe etiqueta verde. Los pacientes se aleatorizaron y la secuencia de asignación fue generada por una persona ajena a las evaluaciones del estudio. Los jarabes se presentaron en botellas pet transparentes conteniendo aproximadamente 300 mL, identificados con una etiqueta roja y una etiqueta verde y de acuerdo a la secuencia de aleatorización se le proporcionó a cada voluntario para realizar las curvas de tolerancia en las visitas 1, 3, 4 y 5.

### **8.2 Método de muestreo**

No probabilístico, por conveniencia.

### **8.3 Cruzamiento**

Los voluntarios en estudio se asignaron de acuerdo a la secuencia previamente determinada con el jarabe parcial o totalmente hidrolizado (50% o 90%). Cada uno de los voluntarios de cada grupo, recibieron 15 sobres con 10 g del jarabe de intervención asignado para su consumo durante 15 días (uno al día). Se le indicó a cada paciente que el cada sobre de jarabe debe ser diluido en 100 mL de agua para su consumo posterior a la ingesta del desayuno. Se les solicitó además que guardaran los sobres vacíos para la entrega en su próxima cita. El cruce de tratamientos se realizó con un periodo de lavado de 2 semanas para la intervención con el siguiente jarabe.

## **9. Criterios de Selección**

### **Criterios de inclusión**

- Sujetos clínicamente sanos que hayan pasado la prueba de tamizaje
- Ambos sexos
- Edad: entre los 20 a 59 años
- Sin historia de trastornos digestivos (diarrea o estreñimiento u otra patología intestinal como síndrome de intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal).
- Sin obesidad diagnosticado por IMS
- Firma de consentimiento por escrito

### **Criterios de exclusión**

- Diabetes o algún tipo de intolerancia a la glucosa
- Ingestión de suplementos de fibra o prebióticos en los últimos 2 meses
- Consumo de medicamentos que alteren la sensibilidad a la insulina: metformina, corticoides, terapia de reemplazo hormonal, anticonceptivos, hormonas tiroideas o algún otro que interfiera con la homeostasis de la glucosa.
- Historia personal de cáncer activo o previo
- Cirugías abdominales (excepto apendicetomía, colecistectomía, histerectomía)
- Embarazo y lactancia

- Trastornos metabólicos
- Presencia de síntomas gastrointestinales en los últimos 6 meses
- Antibióticos 4 semanas previas al inicio del estudio.

#### **Criterios para detención anticipada de la intervención**

- Pacientes que soliciten retirar su consentimiento informado
- Pacientes que no toleren algún procedimiento que se lleve a cabo durante el estudio.

## 10. Descripción de la Maniobra de intervención

Se invitará a participar en el estudio a pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y que de manera voluntaria firmen el consentimiento informado (Anexo 1), serán evaluados por un médico especialista en gastroenterología, en la Clínica de Motilidad en el Departamento de Gastroenterología. A continuación, se presenta el diagrama general del estudio, con 8 visitas y un período de lavado de 15 días entre las dos intervenciones. El total del estudio es de 8 semanas.

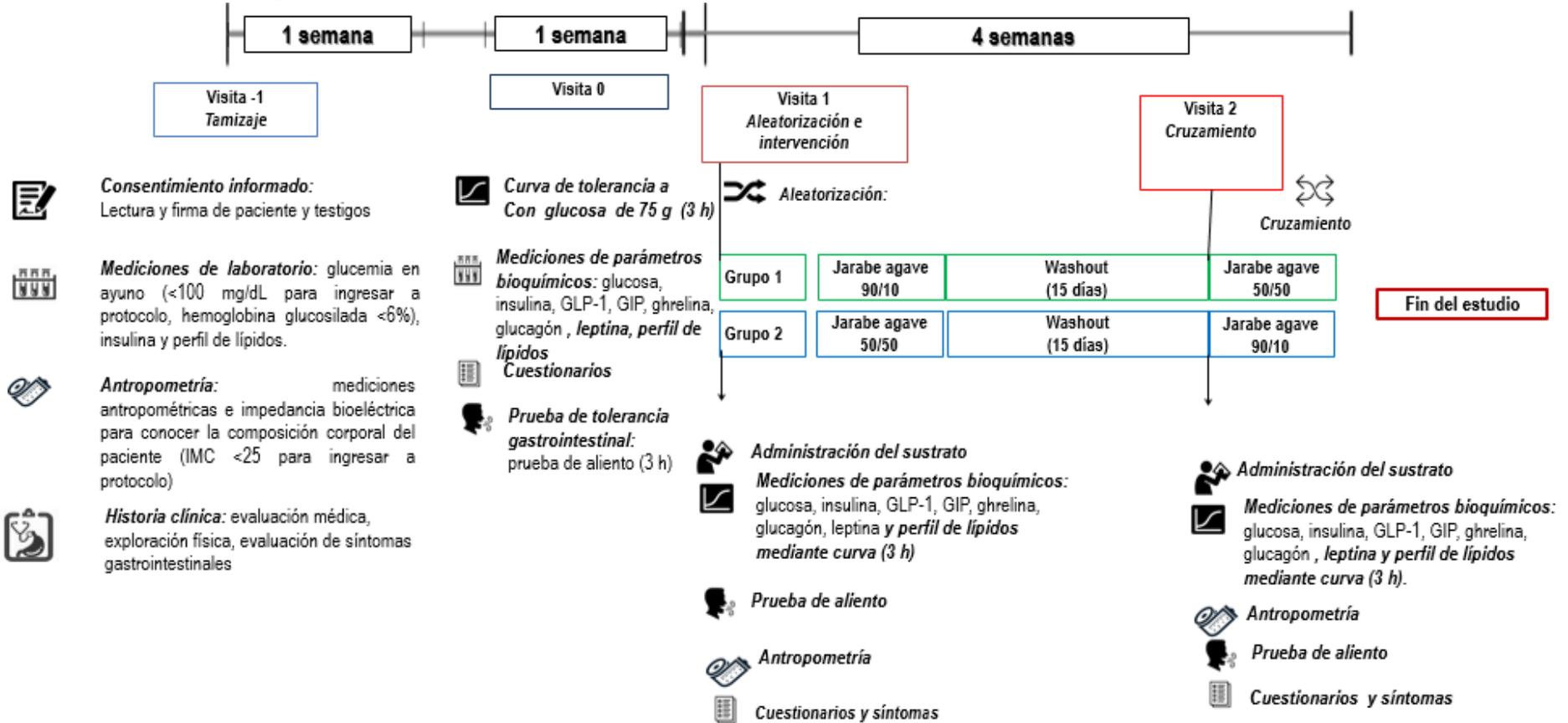


Figura 3. Diagrama general de la Intervención

## 10.1 Descripción de la intervención y la maniobra

Después de aceptar de forma voluntaria participar en el estudio, se llevarán a cabo las siguientes actividades en cada uno de los pacientes:

### Curvas de tolerancia:

- A cada uno de los pacientes se les realizó una curva de tolerancia a la glucosa en la que se les dio a tomar una solución de glucosa anhidra Dextrosol® de 75 g en 250 ml con 300 kcal.
- Para las curvas de tolerancia de los jarabes de agave parcial y totalmente hidrolizados se utilizará el equivalente a las 300kcal de la solución de glucosada.
  - Para el jarabe hidrolizado al 90% se utilizarán 118.6 g de jarabe en 300 mL de agua.
  - Para el jarabe hidrolizado al 50% se utilizarán 148.21 g de jarabe en 300 mL de agua.

Contenido Nutricional de cada uno de los jarabes:

### Jarabe de fructanos de agave hidrolizado al 50%

Información Nutricional	Por cada 100 g
Kilocalorías (Kcal)	202.42
Grasas (g)	0.13
Hidratos de carbono (g)	79.01
Azúcares totales (g)	29.12
<b>Inulina (g)</b>	<b>42.16</b>
Sodio (mg)	15.46
Hierro (mg)	2.13
Potasio (mg)	0.72
Calcio (mg)	2.13



Jarabes parcial y totalmente hidrolizado



Sobres con Jarabe Predilife® (10g)

### Jarabe de fructanos de agave hidrolizado al 90%

Información Nutricional	Por cada 100 g
Kilocalorías (Kcal)	252.95
Grasas (g)	0.12
Hidratos de carbono (g)	75.44
Azúcares totales (g)	52.37
<b>Inulina (g)</b>	<b>20.96</b>
Sodio (mg)	25.13
Hierro (mg)	1.01
Potasio (mg)	6.25
Calcio (mg)	2.96

### Solución de glucosa anhidra Dextrosol®

Información Nutricional	Por cada 250 mL
Kilocalorías (Kcal)	300 kcal
Hidratos de carbono (g)	75 g



Dextrosol®

## **Visita -1 (tamizaje)**

Cada uno de los sujetos a participar fueron recibidos en las instalaciones de la Unidad de Investigación de Enfermedades Metabólicas (UIEM) del INNSZ. Primeramente, se le explicó el protocolo y se dio lectura a la carta de consentimiento informado (ANEXO 1) en presencia de dos testigos. Una vez que aceptaron su participación en el estudio, se procedió a la firma del consentimiento. Se les explicó que deben de cumplir con los criterios de inclusión mismos que serán corroborados en la visita -1 de tamizaje mediante los siguientes ensayos:

1. Toma de muestra para la medición de: (por parte de enfermera a cargo)
  - a. Glucosa en ayuno (ayuno previo de 12 horas)
  - b. Hemoglobina glucosilada en ayuno
  - c. Perfil de lípidos
2. Medidas antropométricas: realizadas por parte del nutriólogo (formato 1)
  - a. Peso y talla (IMC <30 para ingresar a protocolo)
  - b. Bioimpedancia eléctrica
  - c. Circunferencias: cintura, cadera, media de brazo y muñeca
3. Elaboración de la historia clínica y exploración física de rutina por parte del médico internista (formato 3)
4. Cuestionario de síntomas gastrointestinales (formato 3)
5. Hoja de llenado de datos generales del paciente (formato 4)

## ***Antropometría***

La toma de mediciones se realizó de la siguiente forma:

**Talla.** *Se utilizó para ello un estadímetro*

Método:

1. Indicar al sujeto que se quite el calzado, gorras, adornos y se suelte el cabello.
2. Colocar a la persona debajo del estadímetro de espalda a la pared con la mirada al frente
3. Verificar que los pies estén en la posición correcta (pegados a la pared o estadímetro y centrados en medio de la base del estadímetro)
4. Asegurar que la cabeza, espalda, pantorrillas, talones y glúteos estén en contacto con la pared y los brazos caigan naturalmente a lo largo del cuerpo.
5. Acomodar la cabeza en posición recta.
6. Trazar una línea imaginaria (plano de Frankfort) que va del orificio del oído a la base de la órbita del ojo. Esta línea debe ser paralela a la base del estadímetro y formar un ángulo recto con respecto con la pared.
7. Asegurar que los ojos del observador y la escala del equipo estén a la misma altura.
8. Tomar la lectura en centímetros.

**Peso.** *Se utilizó una Báscula para adulto portátil, electrónica o de plataforma con capacidad mínima de 150 Kg. y precisión de 100 a 200 g.*

Método

La medición se realizó con la menor ropa posible y sin zapatos. Se le solicitó al sujeto que suba a la báscula colocando los pies paralelos en el centro de frente al examinador. Debe estar erguido, con la vista hacia el frente, sin moverse y con los brazos que caigan naturalmente a los lados.

Si se emplea báscula de piso, la lectura se registra cuando el indicador de la báscula se encuentra completamente firme.

### **Índice de masa corporal (IMC)**

El IMC se obtuvo al dividir el peso en kilogramos entre la estatura en metros elevada al cuadrado. Se utilizó el IMC para clasificar al paciente según los criterios de la OMS para bajo peso, peso adecuado, sobrepeso y obesidad.

### **Circunferencia media de brazo**, para lo cual se utilizó una cinta métrica metálica

1. Medir la longitud de brazo: con el antebrazo derecho doblado hacia el frente (haciendo un ángulo de 90° perpendicular al cuerpo y con el dorso de la mano hacia fuera del cuerpo. Se coloca la cinta en el vértice superior del acromion hasta el olecranon del cúbito cuidando que la cinta permanezca firme. Marcar el punto medio con un bolígrafo para no errar la medición
2. Una vez medido el punto medio, el sujeto se encuentra de perfil y erguido descansando los brazos sobre los muslos.
3. Pasar la cinta métrica alrededor del brazo, sin presionar, por el punto medio marcado previamente.
4. Registrar la lectura de la circunferencia
5. Realizar la medición por triplicado

### **Circunferencia de cintura**, para lo cual se utilizó una cinta métrica metálica

El individuo debe estar erguido, relajado, de perfil con el abdomen descubierto.

1. Palpar el borde costal inferior y el borde superior de la cresta ilíaca, ambos de lado derecho
2. Tomar la distancia media vertical con la cinta métrica de ambos lados y marcar con un bolígrafo
3. Colocar la cinta sin apretar alrededor de la cintura para medir la circunferencia y registrar la lectura correspondiente
4. Realizar la medición por triplicado

### **Circunferencia de cadera**, para lo cual se utilizó una cinta métrica metálica

Método

1. El sujeto debe estar relajado y descubierto de la parte que comprende la cadera para palpar los trocánteres mayores de la cabeza del fémur,
2. Una vez localizados los trocánteres, se coloca la cinta métrica sin comprimirla alrededor de estos, en su circunferencia máxima y proceder a registrar la lectura.
3. Realizar la medición por triplicado

**Impedancia bioléctrica** se realizó a través del equipo RJL\_System Quantum IV, electrodos.

Método

Se requiere que el paciente cuente con 4 horas mínimo de ayuno. Para realizar la medición, es necesario que el área esté libre de sudor, grasa, etc; de tal forma que sea fácil pegar los electrodos. Colocar los cuatro electrodos de la siguiente manera:

- Dos en el pie derecho: uno en el empeine abajo del dedo medio y otro, cerca del tobillo.
- Dos en la mano derecha: uno, en el dorso y el otro en la muñeca.

Se realizó la impedancia en decúbito. Se registraron las mediciones de resistencia, reactancia y ángulo de fase.

Los voluntarios seleccionados para su ingreso al protocolo, deberán de cumplir los siguientes criterios:

Criterio	Valor
IMC	<30 kg/m <sup>2</sup>
HbA1c	<5.7
Insulina	< 25 µU/L
Glucosa en ayuno	<126 mg/dL
Triglicéridos	≤150 mg/dL
Colesterol total	≤200 mg/dL

#### Visita 0

Se citó al sujeto voluntario dos semanas después de la visita de tamizaje, y se le proporcionó las siguientes indicaciones para realizar la prueba de aliento:

1. Ayuno de 12 horas.
2. El día de la prueba acudir sin lavado dental (traer pasta y cepillo de dientes nuevo).
3. No haber utilizado antibióticos, probióticos, laxantes o haberse realizado lavados intestinales (enemas), cuatro semanas previo al estudio.
4. No fumar 2 horas antes de la prueba.
5. No realizar actividad física 24 horas antes de la prueba.
6. El día previo al estudio consumir una cena ligera, ejemplo:
  - a. Quesadillas de maíz (máximo 3) y gelatina
  - b. Un sándwich de pan blanco y gelatina
7. Las 24 horas previas al estudio llevar a cabo las siguientes indicaciones dietéticas:
  - No consumir más de 7 tortillas de maíz
  - No más de una pieza de pan dulce
  - No más de una fruta al día
  - No más de una taza de verduras
  - No consumir leguminosas (frijoles, garbanzo, lentejas, habas)
  - No consumir cereales integrales (All bran, salvado de trigo, pan de centeno, harinas integrales)

Durante esta visita se llevaron los siguientes ensayos:

#### 1. Curva de tolerancia a la glucosa y respuesta a hormonas

- a. Se canalizó uno de los brazos del paciente con un conector para la toma frecuente de muestras sanguíneas. Dicho procedimiento fue realizado por personal de enfermería.

- b. En el tiempo 0 se le realizó la primera toma de muestra basal para el perfil de lípidos, glucosa, hemoglobina glucosilada e insulina y hormonas (Ghrelina, Leptina, GLP-1, GIP y Glucagón).
- c. Se le solicitó al paciente que procediera al consumo de la solución glucosada de 75 g en 250 mL (formato 6) y se procedió a la toma de muestra en los tiempos 0, 30, 45, 60, 90, 120, 150 y 180 min para la determinación de glucosa, insulina y perfil de lípidos y para hormonas en los tiempos 0, 30, 60, 120 y 180 min.
- d. La toma de muestra en los diferentes tiempos fue realizada por personal capacitado.

Min	0	30	45	60	90	120	150	180
Toma de Muestra	Glucosa Insulina Perfil de Lípidos	Glucosa Insulina Perfil de Lípidos	Glucosa Insulina Perfil de Lípidos	Glucosa Insulina Perfil de Lípidos	Glucosa Insulina Perfil de Lípidos	Glucosa Insulina Perfil de Lípidos	Glucosa Insulina Perfil de Lípidos	Glucosa Insulina Perfil de Lípidos
	Glucagón Ghrelina Leptina GIP GLP-1	Glucagón Ghrelina Leptina GIP GLP-1		Glucagón Ghrelina Leptina GIP GLP-1		Glucagón Ghrelina Leptina GIP GLP-1		Glucagón Ghrelina Leptina GIP GLP-1

e. Cada una de las muestras fueron centrifugadas a 3000 rpm durante 15 min a 4°C para posteriormente separar el suero de cada una de las muestras para tomar 2 alícuotas de 1.0 mL aproximadamente y colocarlas en tubos eppendorf de 1.5 mL previamente etiquetadas y congelar a -70°C. En todas las muestras se mantuvo la cadena de frío. (Figura 4. Procedimiento general para la toma de muestra de sangre)

### Muestra de Sangre

#### Tubo Amarillo

Glucosa, Insulina  
Perfil de Lípidos

Agitar y reposar 10 min  
A Temperatura ambiente  
Hasta la formación de coágulo

Centrifugar  
3000 rpm – 15 min-4°C

Separar 2 alícuotas/ muestra  
Tubos eppendorf 1.5 mL

#### Tubos Morados

GLP-1      GIP      Glucagon      Ghrelina  
+DPP4 \*      + Prefablock

Agitar 5 veces  
Reposar en hielo 15 min  
Hasta la formación de coágulo

Centrifugar  
3000 rpm – 15 min-4°C

Separar 2 alícuotas/ muestra      Adición 900 µL  
Tubos eppendorf 1.5 mL      Ácido

\* Inhibidor de dipeptidil peptidasa IV (DPP4),

**CONGELAR A -70 °C**

**Figura 4. Procedimiento general para la toma de muestra de sangre**

Todas las muestras de suero obtenidas de cada paciente y para cada curva de glucosa, jarabe parcial y jarabe totalmente hidrolizado fueron procesadas en el Laboratorio de Endocrinología del INCMNSZ

La determinación de la concentración de glucosa se realizó mediante un método enzimático colorimétrico y la concentración de insulina mediante un método inmunológico.

Asimismo, las concentraciones de las hormonas (GLP-1, leptina, ghrelina, GIP y glucagon) se analizaron mediante la técnica inmunológica por láser de Milliplex para múltiples analitos.

3. **Evaluación de síntomas gastrointestinales** por parte de nutriólogo o médico (formato 3)

4. **Medidas antropométricas** por parte de un nutriólogo

- a. Peso y talla
- b. Bioimpedancia eléctrica
- c. Circunferencias: cintura, cadera, media de brazo y muñeca (formato 1)

5. Se le citó al sujeto dos semanas después de su visita 0, se le indicó ayuno de 12 horas y siguiendo de las mismas indicaciones que se le dieron desde la visita 0.

### **Visita 1 (aleatorización)**

Durante esta visita el paciente deberá presentarse en las condiciones que se mencionaron desde la visita 0. Se llevaron a cabo las siguientes mediciones y parámetros clínicos:

1. Curva de tolerancia a la glucosa con el jarabe asignado.
2. Se canalizó uno de los brazos del paciente con un conector para la toma frecuente de muestras sanguíneas. Dicho procedimiento fue realizado por personal de enfermería.
3. En el tiempo 0 se le realizó la primera toma de muestra basal para el perfil de lípidos, glucosa, hemoglobina glucosilada e insulina y hormonas (Ghrelina, Leptina, GLP-1, GIP y Glucagón).
4. Se le solicitó al paciente que procediera al consumo del jarabe asignado y se procedió a la toma de muestra en los tiempos 0, 30, 45, 60, 90, 120, 150 y 180 min para la determinación de glucosa, insulina y perfil de lípidos y para hormonas en los tiempos 0, 30, 60, 120 y 180 min.
5. Prueba de aire espirado (formato 6)
6. Medidas antropométricas:
  - a. Peso y talla
  - b. Bioimpedancia eléctrica
  - c. Circunferencias: cintura, cadera, media de brazo y muñeca (formato 1)
7. Evaluación de síntomas gastrointestinales (formato 3)
8. Se agendó al sujeto 4 semanas después de su visita 1, se cita al sujeto en ayuno de 12 horas siguiendo las indicaciones que se le dieron desde la visita 0.

### Visita 3 (cruce de tratamientos)

Durante esta visita se llevaron a cabo las siguientes mediciones:

1. Curva de tolerancia a la glucosa con el jarabe asignado Se canalizó uno de los brazos del paciente con un conector para la toma frecuente de muestras sanguíneas. Dicho procedimiento fue realizado por personal de enfermería.
2. En el tiempo 0 se le realizó la primera toma de muestra basal para el perfil de lípidos, glucosa, hemoglobina glucosilada e insulina y hormonas (Ghrelina, Leptina, GLP-1, GIP y Glucagón).
3. Se le solicitó al paciente que procediera al consumo del jarabe asignado y se procedió a la toma de muestra en los tiempos 0, 30, 45, 60, 90, 120, 150 y 180 min para la determinación de glucosa, insulina y perfil de lípidos y para hormonas en los tiempos 0, 30, 60, 120 y 180 min.
4. Prueba de aire espirado (formato 6)
5. Medidas antropométricas:  
Peso y talla  
Bioimpedancia eléctrica  
Circunferencias: cintura, cadera, media de brazo y muñeca (formato 1)
6. Evaluación de síntomas gastrointestinales (formato 3)
7. Se firmó la hoja de terminación del estudio

#### Frecuencia de las mediciones

V-1	Medición	V0	V1	PERÍODO DE LAVADO (2 semanas)	V3	
Lectura y firma de consentimiento informado	Curva de tolerancia y marcadores bioquímicos	X	X			X
Laboratorios -Glucosa -Hba1c -Perfil de lípidos -Insulina	Prueba de aliento (3 h)	X	X			X
Evaluación dietética y antropométrica**	Evaluación síntomas GI	X	X			X
Historia clínica y exploración física	Antropometría	X	X			X
Evaluación síntomas GI de últimos 6 meses			X			X
<b>TAMIZAJE</b>	<b>PERIODO DE INTERVENCIÓN</b>					

## 11. Plan de análisis estadístico

Los datos fueron almacenados y analizados mediante el paquete estadístico SPSS versión 21 para el sistema operativo Windows 10.

Para el análisis univariado, se llevaron a cabo pruebas de normalidad mediante métodos mentales y serán corroboradas mediante pruebas de normalidad para las variables cuantitativas (utilizando Shapiro-Wilk). Con base en el tipo de distribución, se utilizaron los estadísticos descriptivos correspondientes (medias y desviaciones estándar o medianas y rangos intercuartílicos). Las variables cualitativas se reportaron a manera de frecuencias absolutas y porcentajes.

Para el análisis bivariado, según sea la distribución, se utilizaron pruebas de t de student o U-Mann Whitney para muestras independientes comparar las diferencias entre grupos (jarabe de agave hidrolizado al 50% y al 90%) para las variables cuantitativas. Se utilizaron una prueba de chi cuadrada para hacer la comparación entre grupos sobre los efectos de cada jarabe sobre la tolerancia.

Se realizó el cálculo de áreas incrementales bajo la curva a través del método de polígonos y se graficaron por medio de gráficas de barras para visualizar y comparar la respuesta a los marcadores bioquímicos durante cada curva. Se realizó la prueba de Friedman de medidas repetidas con todas las mediciones de áreas bajo la curva y de los niveles de marcadores bioquímicos para conocer su comportamiento durante el tiempo. Se realizaron pruebas de Kruskal-Wallis y U de Mann Whitney para conocer si las variables se comportaron de forma diferente por grupo en algún tiempo de las curvas.

## 12. Conceptualización y operacionalización de variables

### Variables dependientes

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable	Unidad de Medición
Ghrelina	Hormona orexigénica, estimula la hormona del crecimiento y regula la homeostasis energética. Se expresa principalmente en el estómago.	<b>Indicador:</b> Área bajo la curva de la ghrelina durante los tiempos 0, 30, 90 y 120 min. <b>Unidad de medición:</b> pg/mL Se tomarán en cuenta todos los resultados de cada individuo para fines de estudio.	Cuantitativa continua	pmol/L
GLP-1	Hormona que se produce por células intestinales. Incrementan la secreción de la insulina dependiente de la glucosa, inhiben la actividad del glucagón y el vaciamiento gástrico, reducen glucemia e ingestión de alimentos.	<b>Indicador:</b> Área bajo la curva de GLP-1 durante los tiempos 0, 30, 90 y 120 min. <b>Unidad de medición:</b> pmol/L Se tomarán en cuenta todos los resultados de cada individuo para fines de estudio.	Cuantitativa continua	pmol/L
Leptina	Hormona secretada por los adipocitos blancos. Sirve como señal de retroalimentación en el sistema nervioso central en la	<b>Indicador:</b> Área bajo la curva de la leptina durante los tiempos 0, 30, 90 y 120 min. <b>Unidad de medición:</b> ng/ml	Cuantitativa continua	ng/mL

	regulación del apetito, balance energético y almacenamiento de grasa.	Se tomarán en cuenta todos los resultados de cada individuo para fines de estudio.		
Insulina	Hormona pancreática que tiene un papel principal en la regulación del metabolismo de la glucosa y suprimiendo la producción de glucosa endógena.	<b>Indicador:</b> Área bajo la curva de la insulina durante los tiempos 0, 15, 30, 60, 90, 120 y 180 min <b>Unidad de medición:</b> uU/L Se tomarán en cuenta todos los resultados de cada individuo para fines de estudio.	Cuantitativa continua	pmol/L
Glucagón	Péptido pancreático que participa en la regulación de la glucemia, provocando la supresión de la insulina y la síntesis de glucosa endógena.	<b>Indicador:</b> Área bajo la curva de glucagón durante los tiempos 0, 30, 90 y 120 min. <b>Unidad de medición:</b> pg/mL Se tomarán en cuenta todos los resultados de cada individuo para fines de estudio.	Cuantitativa continua	pg/mL
Glucosa		<b>Indicador:</b> Área bajo la curva de la insulina durante los tiempos 0, 15, 30, 60, 90, 120 y 180 min <b>Unidad de medición:</b> mg/dL	Cuantitativa continua	(mg/dL)
Colesterol	Concentración de colesterol total en sangre	<b>Indicador:</b> Área bajo la curva de la insulina durante los tiempos 0, 15, 30, 60, 90, 120 y 180 min <b>Unidad de medición:</b> mg/dL	Cuantitativa continua	(mg/dL)
Triglicéridos	Tipo de lípidos, formados por una molécula de glicerol, que tiene esterificados sus tres grupos hidroxílicos por tres ácidos grasos, ya sean saturados o insaturados	<b>Indicador:</b> Área bajo la curva de la insulina durante los tiempos 0, 15, 30, 60, 90, 120 y 180 min <b>Unidad de medición:</b> mg/dL	Cuantitativa continua	(mg/dL)
HDL	Cantidad de partículas de HDL (lipoproteínas de alta densidad) en sangre	<b>Indicador:</b> Área bajo la curva de la insulina durante los tiempos 0, 15, 30, 60, 90, 120 y 180 min <b>Unidad de medición:</b> mg/dL	Cuantitativa continua	(mg/dL)
LDL	Concentración de LDL (lipoproteínas de baja densidad) en sangre.	<b>Indicador:</b> Área bajo la curva de la insulina durante los tiempos 0, 15, 30, 60, 90, 120 y 180 min <b>Unidad de medición:</b> mg/dL	Cuantitativa continua	(mg/dL)
<b>SÍNTOMAS O EFECTOS ADVERSOS</b>				
Tolerancia gastrointestinal	Presencia de síntomas gastrointestinales asociados a una elevación en la producción de hidrógeno (22).	<b>Indicadores:</b> Prueba de aire espirado (3 horas) y cuestionario de síntomas (dolor abdominal, diarrea, gases, eructos, distensión, sensación de llenura con una escala de Likert (ausencia, leve, moderado o severo). <b>Prueba positiva:</b> Presentación y aumento de severidad de los síntomas sostenida por más de un	Cualitativa ordinal	1= No 2=Si

		tiempo durante la prueba de aire espirado. <b>Categorías:</b> tolerante e intolerante		
Fermentación		<b>Prueba positiva:</b> Elevación de >20 ppm H <sub>2</sub> durante la prueba y correlación sintomática (elevación de algún síntoma de moderado a severo diferente de los reportados en la prueba basal). (1) <b>Categorías:</b> fermentador y no fermentador		ppm H <sub>2</sub>

### Variable independiente

Variable	Conceptualización	Operacionalización	Tipo de variable
Jarabe de <i>Agave tequilana</i> Weber <b>1 = Verde</b>	Sustancia dulce natural obtenida de la hidrólisis de los fructanos del agave (5).	<b>Categorías:</b> Jarabe de agave hidrolizado al 50% Jarabe de agave hidrolizado al 90% Glucosa	Cualitativa nominal
Jarabe de <i>Agave tequilana</i> Weber <b>2= Rojo</b>	Sustancia dulce natural obtenida de la hidrólisis de los fructanos del agave (5).	<b>Categorías:</b> Jarabe de agave hidrolizado al 50% Jarabe de agave hidrolizado al 90%	Cualitativa nominal

### Variables antecedentes

Variable	Conceptualización	Operacionalización	Tipo de variable	Escala de Medición
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento	<b>Indicador:</b> Edad reportada en la historia clínica corroborada por fecha de nacimiento. <b>Control bajo diseño:</b> sólo se incluirán sujetos de 20-59 años de edad. <b>Unidad de medición:</b> años enteros	Cuantitativa discreta.	Años
Sexo	Totalidad de características de estructura reproductiva, funciones y fenotipo que diferencian a un hombre de una mujer.	<b>Indicador:</b> interrogatorio directo <b>Categorías:</b> Mujer Hombre	Cualitativa dicotómica	Hombre Mujer
<b>ANTROPOMÉTRICOS</b>				
Peso	Cantidad de masa de un individuo expresado en libras o kilogramos (NCBI)	<b>Indicador:</b> peso obtenido de la báscula digital calibrada. El sujeto se mantuvo inmóvil, sin zapatos, ropa ligera y con la vejiga vacía, en ayuno.	Cuantitativa continua	<b>Kg</b>
Talla	Distancia desde la planta del pie hasta la coronilla con	Indicador: resultado obtenido de la medición con estadímetro, y el sujeto	Cuantitativa continua	m

	el cuerpo extendido sobre una superficie plana. (NCBI)	inmóvil con la cabeza en posición horizontal de Frankfort.		
IMC	Indicador de densidad corporal determinado por la relación entre peso corporal y talla.	<b>Indicador:</b> peso y talla de cada sujeto. <b>Categorías:</b> según la clasificación de la OMS 2000 Bajo peso <18.5 Peso Normal 18.5-24.99 Sobrepeso ≥25 Obeso ≥30 <b>Control bajo diseño:</b> se incluirán a los sujetos con peso normal. <b>Unidad de medición:</b> kg/m <sup>2</sup>	Cualitativa ordinal	Kg/m <sup>2</sup>
Circunferencia de brazo	Comprende hueso central rodeado por una capa de músculo esquelético y grasa subcutánea.	<b>Indicador:</b> resultado obtenido de la toma de medida de la circunferencia del punto medio entre el acromion y olecranon. <b>Unidad de medición:</b> cm	Cuantitativa continua	cm
Circunferencia de cintura	Medición del cuerpo a nivel del abdomen y justo por encima del hueso de la cadera. (NCBI, 2009)	<b>Indicador:</b> resultado obtenido de la toma de medida de cintura con una cinta métrica antropométrica metálica. La medición se realizó en el punto medio entre la cresta iliaca y la última costilla inferior. <b>Unidad de medición:</b> cm	Cuantitativa continua	cm
Circunferencia de cadera	Medición del cuerpo que rodea la parte que se proyecta en cada lado del cuerpo, formado por el lado de la pelvis y la parte superior del fémur. (NCBI)	<b>Indicador:</b> resultado obtenido de la toma de medida de cintura con una cinta métrica antropométrica metálica. La medición se realizó en el punto más prominente de los glúteos. <b>Unidad de medición:</b> cm	Cuantitativa continua	cm
Agua Corporal Total	Suma del agua intra y extracelular	BIA	Cuantitativa continua	%
Ángulo de Fase	Medido por la amplitud de la corriente, amplitud de la tensión y el desfase entre tensión y corriente de la impedancia	BIA	Cuantitativa continua	°
Resistencia	Determina el paso de la corriente a través de las soluciones electrolíticas intra y extracelulares (Piccoli, 2002)	BIA	Cuantitativa continua	Ohm
Reactancia	Determina las propiedades dieléctricas de los tejidos, o bien por la acumulación temporal de cargas sobre las membranas celulares o sobre otros interfaces sumergidos en la solución	BIA	Cuantitativa continua	Ohm

	electrolítica, estructuras que se comportan como condensadores al paso de la corriente ( <i>Piccoli, 2002</i> )			
Ingestión de fibra	Consumo diario de fibra dietética al día.	<b>Indicador:</b> recordatorio de 24 horas, conteo de fibra mediante análisis en Nutrikcal® <b>Control bajo diseño:</b> se incluirán a los sujetos que consuman menos de 15 g de fibra al día. <b>Unidad de medición:</b> g	Cuantitativa continua	g
Consumo de probióticos	Consumo regular de suplementos dietéticos o alimentos los cuáles contienen un complemento microbiano vivo, que tiene un efecto beneficioso sobre la salud al modificar la comunidad microbiana del huésped, asegurando un mejor uso del alimento o mejorando su valor nutricional. Incluyen cápsulas, productos lácteos o fermentados.	<b>Indicador:</b> interrogatorio directo. <b>Categorías:</b> Si/No <b>Control bajo diseño:</b> se incluirán a los sujetos que no consuman alimentos o suplementos probióticos.	Cualitativa dicotómica	UFC/g

### 13. Consideraciones éticas

Los sujetos participantes firmaron la carta de consentimiento informado antes de ingresar al estudio en donde se les explicó de forma detallada el propósito, los beneficios y riesgos que podrían presentarse en el curso de la investigación. La participación de los sujetos al protocolo fue totalmente voluntaria. Los datos recabados se mantendrán de manera confidencial, solo el personal autorizado del Departamento de Ciencia y Tecnología de Alimentos y del Laboratorio de Motilidad Gastrointestinal del INCMNSZ podrá tener acceso a la información.

### Aprobación del Comité de Ética

El proyecto fue aprobado por el comité Institucional de Investigación Biomédica en Humanos y por el Comité de Ética en Investigación del INCMNSZ con número de registro **CTA-2294-17/19-1, Ref 2294** (anexo 2).

El proyecto fue financiado por la compañía Bustar Alimentos S.A.P.I de C.V.

### 14. Resultados

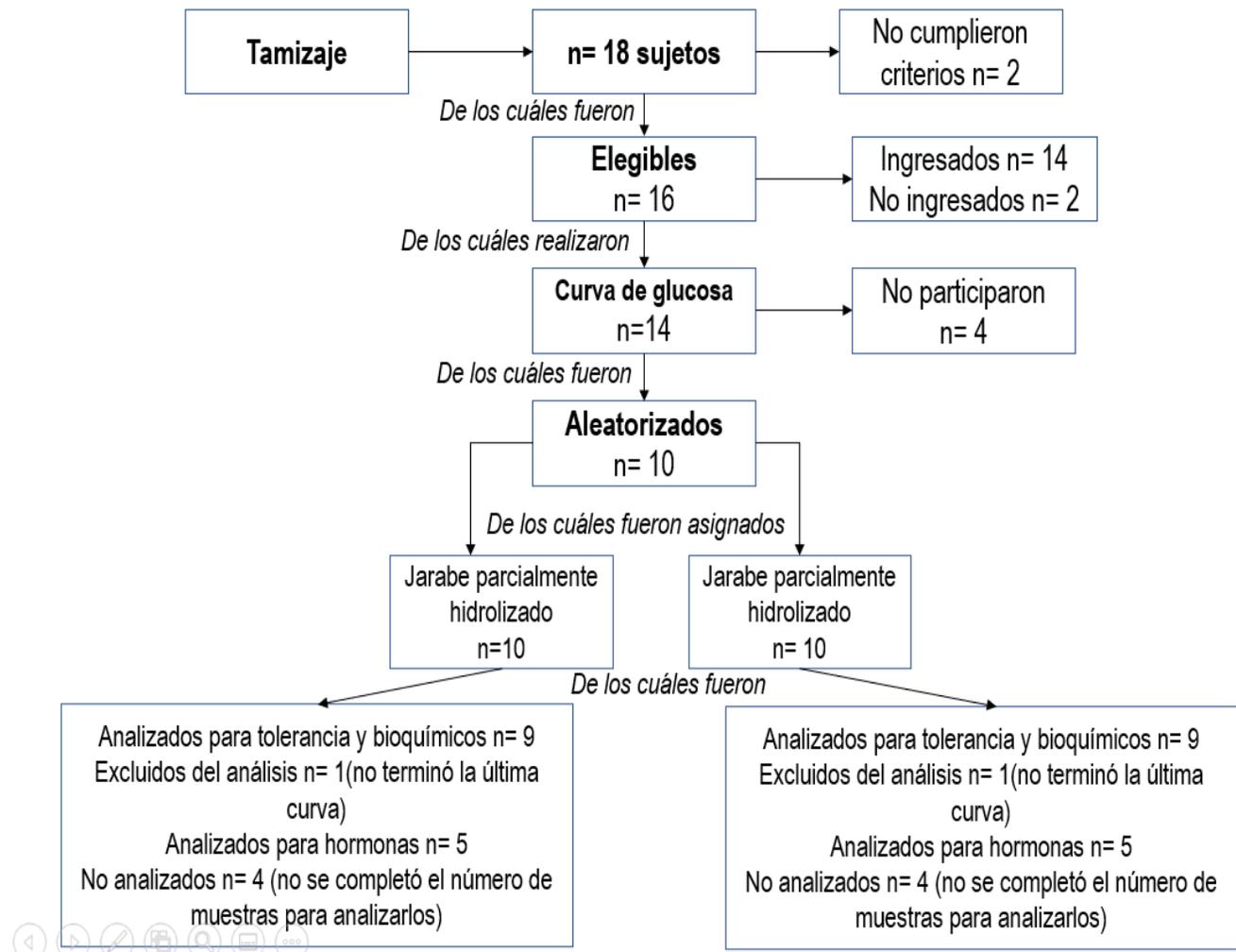
#### 14.1 Características de la población de estudio

En la figura 3 se muestra el diagrama de flujo que muestra el proceso de selección de los participantes de acuerdo con las guías CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) para ensayos clínicos.

Se incluyeron a 10 sujetos que cumplieron los criterios de inclusión al estudio. En la tabla 1 se muestran las características basales demográficas y antropométricas, así como los análisis bioquímicos de los sujetos incluidos

en el estudio. El 20% corresponden al sexo masculino, con una mediana de edad de 23 años, y con IMC de 23.2 kg/m<sup>2</sup>. Los resultados de los análisis bioquímicos se encontraron dentro de los parámetros normales, lo que indica que nuestra población es clínicamente sana.

**Figura 3.** Diagrama de reclutamiento



En la tabla 2, se presentan los resultados del análisis bioquímico de cada uno de los sujetos de cada grupo. No se encontraron diferencias significativas por lo que hubo homogeneidad entre los sujetos en las 3 pruebas que se realizaron durante el estudio.

**Tabla 1. Características basales de los sujetos incluidos en el estudio**

Variable	Resultados (n= 10)
Edad (años) †	25 (23-26.25)
Talla (m) *	1.63 ± 0.07
Peso (kg) *	62.59 ± 13.50
IMC (kg/m <sup>2</sup> )*	23.2 ± 3.5
Sexo masculino (%)	50%
<b>Bioquímicos</b>	
Glucosa en ayuno (mg/dL)*	89.4 ± 8.94
Hemoglobina glucosilada (%)*	5.3 ± .23
Colesterol total (mg/dL)*	163 ± 19.7
HDL (mg/dL)*	56.3 ± 17.8
LDL (mg/dL) *	88 ± 18.3
Triglicéridos (mg/dL)*	91.1 ± 54.2
Insulina (µU/mL)*	6.6 ± 2.4

\*Variables con distribución normal reportadas como (media ± DE)  
 † variables con libre distribución reportadas como (mediana [p<sub>25</sub>-p<sub>75</sub>])

**Tabla 2. Análisis para comparar las características basales de valores bioquímicos para cada grupo al inicio de cada curva (n=9)**

Bioquímicos basales	Curva con glucosa	Curva con jarabe hidrolizado	Curva con jarabe parcialmente hidrolizado	p
Glucosa (mg/dL) *	82±6.3	84.11±11.5	86.1±8.8	.638
Triglicéridos (mg/dL) *	73.3±29.7	90.78±39.4	87.6±32.9	.526
Colesterol (mg/dL) *	155.8±19.1	163±15.4	158.22±17.2	.671
HDL (mg/dL)†	50 (39.5-73)	42 (38-61)	44 (40-66.5)	.67
LDL (mg/dL) *	90.7±13.9	91.4±14.3	91.2±16.9	.995
Glucagón (pg/mL) *	31.9±18.26	21.5±9.9	23.2±22.9	.626
GLP-1 (pmol/L) *	21.5±8.9	21.66±6.42	22.6±6.2	.968
Ghrelin (pg/mL) *	617.84±253.3	602.4±209.6	517.1±127.1	.708
Leptina (ng/mL)*	25.7±15.1	31.4±17.6	27.2±21.6	.879
Insulina (uU/L) †	3.5 (3.15-6.7)	5.8 (2.85-7.9)	4.5 (3.1-7.9)	.81
<b>Mediciones antropométricas</b>				
Peso (kg)*	63.9±12.9	62.9±12.9	65.4±12.9	.92
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) *	23.5±3.4	23.13±3.3	23.8±3.3	.92

\*Medias ± DE analizados con ANOVA de un factor  
 † Medianas (p<sub>25</sub>-p<sub>75</sub>) analizados con Kruskal-Wallis

Las variables de control del diseño como lo son la insulina y glucemia en ayuno normales, el IMC, la edad y el perfil de lípidos se mantuvieron constantes durante el estudio, sin cambios. Asimismo, las variables de control de consumo de antibióticos, probióticos, fibra y síntomas gastrointestinales, fueron monitoreadas por parte de los integrantes del equipo de investigación.

## 14.2 Índice glucémico de los jarabes

Para conocer el índice glucémico (IG) de los jarabes, realizamos el cálculo de las áreas incrementales bajo la curva (AUC) de cada sujeto, por jarabe, mediante el método de polígonos, después se realizó una división entre el AUC del jarabe hidrolizado o parcial hidrolizado entre el AUC de la glucosa y se multiplicó por 100. El resultado final, es el IG de cada sujeto, el cual se suma con todos los resultados de cada individuo y dividido entre el número de sujetos totales.

$$IG = \sum \frac{\text{AUC del jarabe de estudio de cada sujeto}}{\text{AUC de la glucosa de cada sujeto}} * 100 / n$$

Los IG de los jarabes se reportan a continuación:

Jarabe Hidrolizado	Jarabe Parcialmente Hidrolizado	p
50	43	.88

No se observó una diferencia significativa entre ambos jarabes al analizar los datos de índice glucémico a través de la prueba de t pareada.

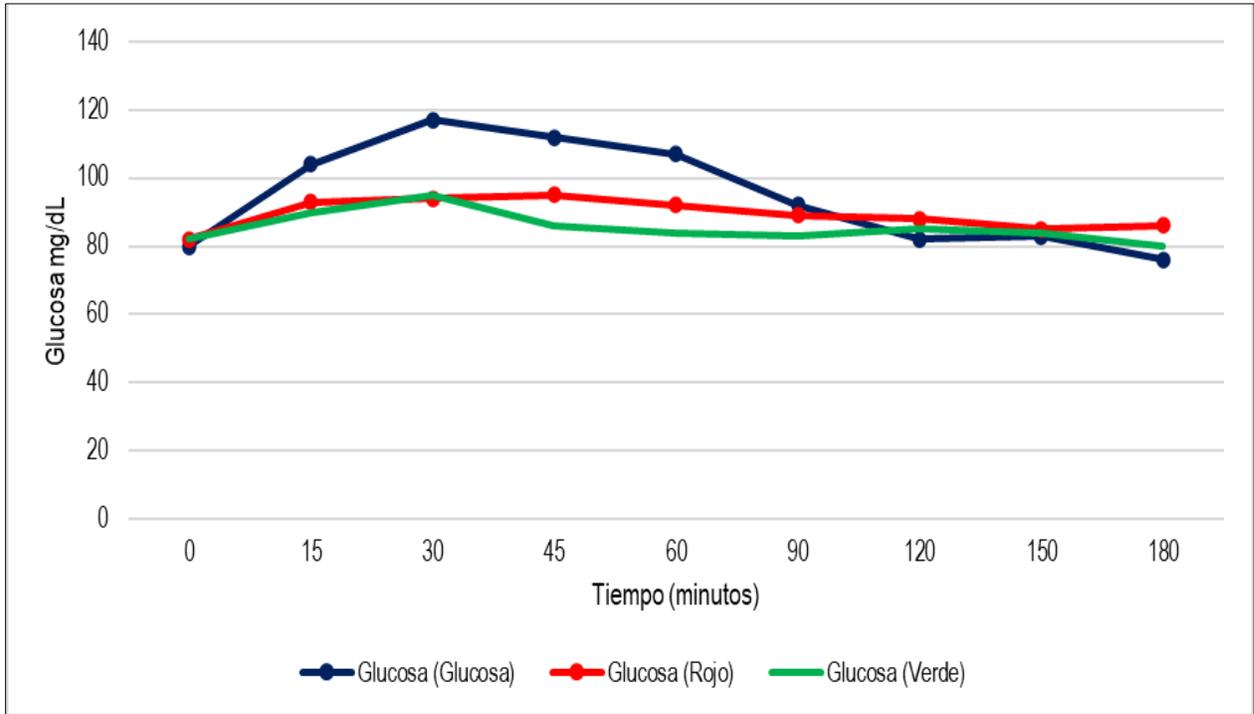
## 14.3 Respuesta a marcadores bioquímicos

### 14.3.1 Glucosa

En la Gráfica 1 se presentan los resultados de las curvas de tolerancia a la glucosa (medianas). Al analizar las medianas por grupos, se encontraron diferencias significativas (prueba de Friedman) entre los grupos, observándose que la glucosa se mantuvo por arriba durante la primera hora en comparación con los jarabes parcial y totalmente hidrolizados.

Medianas de Concentración de glucosa en sujetos que recibieron el jarabe parcial y totalmente hidrolizado vs glucosa

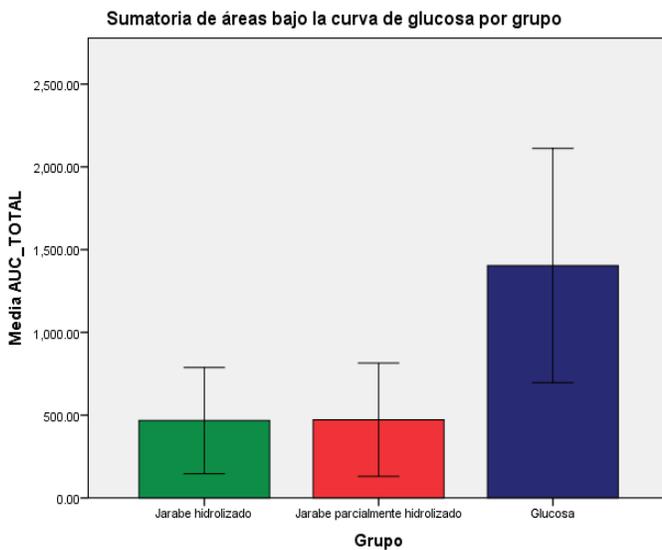
	0	15	30	45	60	90	120	150	180	p	Prueba de Normalidad	Prueba estadística
Glucosa (Glucosa)	80.00	104.00	117.00	112.00	107.00	92.00	82.00	83.00	76.00	0	Shapiro-Wilk	Friedman
Glucosa (Rojo)	82.00	93.00	94.00	95.00	92.00	89.00	88.00	85.00	86.00	0.014	Shapiro-Wilk	Friedman
Glucosa (Verde)	82.00	90.00	95.00	86.00	84.00	83.00	85.00	84.00	80.00	0.039	Shapiro-Wilk	Friedman



**Gráfica 1. Curva de Tolerancia a la glucosa por grupos de intervención (medianas)**

Al analizar las áreas bajo la curva por tiempos y la sumatoria final de estas, se observa que el grupo de la glucosa se mantuvo elevada a través del tiempo en comparación con los jarabes de estudio (gráfica 2). Al comparar la sumatoria de áreas bajo la curva entre grupos mediante la prueba de Kruskal-Wallis, se encontró una  $p=0.003$ . Al buscar qué grupos son diferentes entre sí, se observaron diferencias significativas entre el grupo de la glucosa vs el jarabe hidrolizado y glucosa vs jarabe parcialmente hidrolizado con una significancia de .002 y .003 respectivamente.

Gráfica 2. Comparación de áreas incrementales bajo la curva por grupo



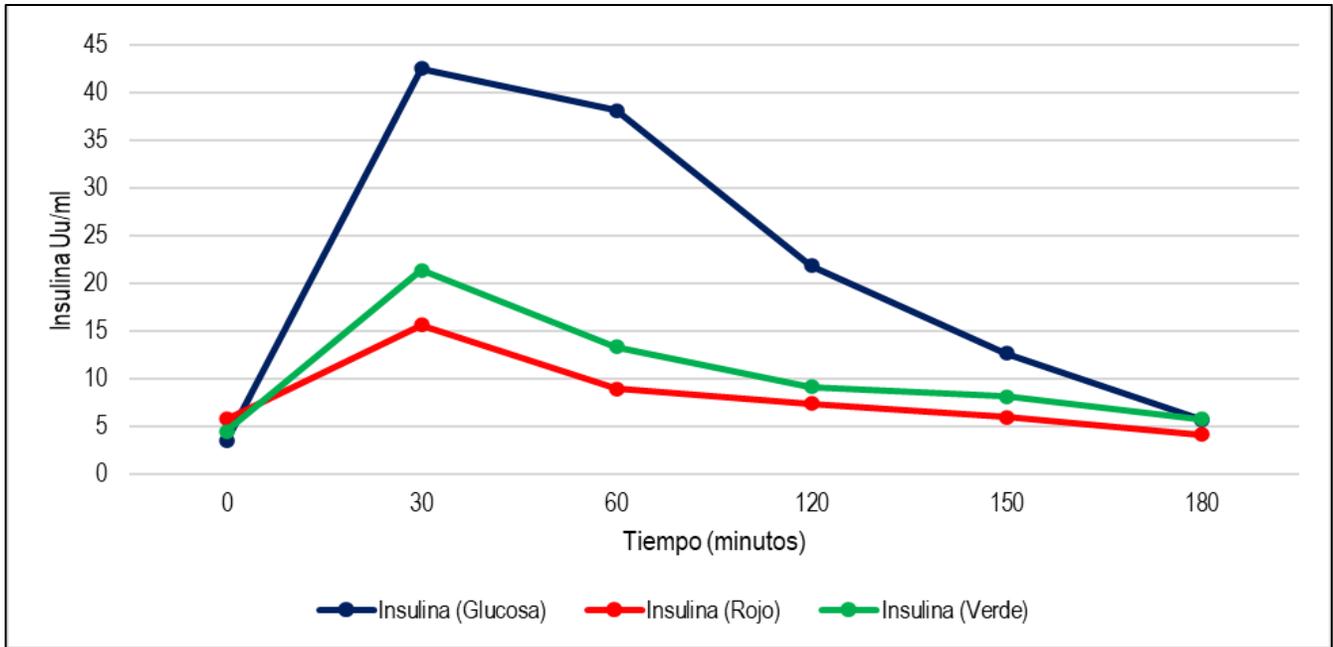
Gráfica de barras de AIC presentada en medias y  $\pm 1$  error estándar

AUC	Total
$P$ (verde vs glucosa)	.002
$P$ (rojo vs glucosa)	.003

\*Se observaron diferencias significativas entre grupos por Kruskal-Wallis y posterior U de Mann Whitney

### 14.3.2 Insulina

En la gráfica 3 se presentan los resultados de Insulina (medianas) por grupos de estudio. Se observa que se encontraron diferencias significativas en los grupos. Al comparar entre los grupos y por tiempo, se obtuvo una diferencia significativa entre los jarabes parcial y totalmente hidrolizados vs grupo de glucosa en el minuto 30, 60 y 120 ( $p < 0.05$ ) siendo mayor la respuesta a la insulina en el grupo de la glucosa. No se encontraron diferencias significativas en la respuesta a la insulina entre ambos jarabes.



Gráfica 3. Medianas de concentración de Insulina en los grupos de sujetos que recibieron el jarabe parcial y totalmente hidrolizados vs glucosa

Tiempo (min)	30	60	120
<i>P</i> (verde vs glucosa)	0.00	.00	.008
<i>P</i> (rojo vs glucosa)	.00	.00	.006

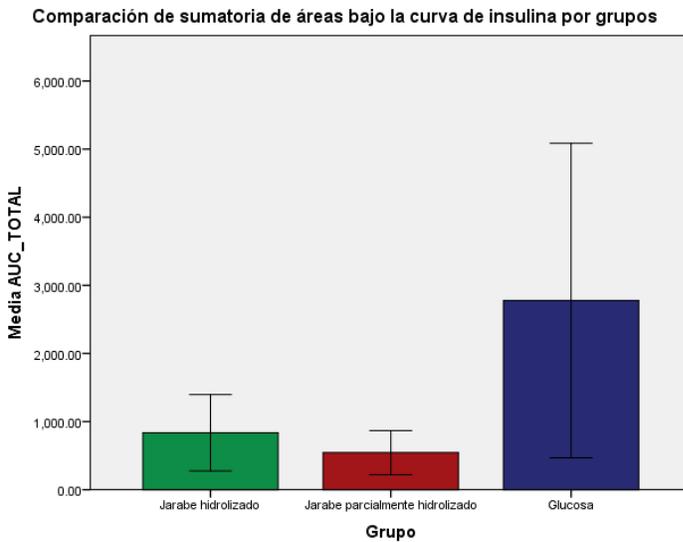
\*Se observaron diferencias significativas entre grupos por Kruskal-Wallis y posterior U de Mann Whitney

	0	30	60	120	150	180	<i>p</i>	Prueba de Normalidad	Prueba estadística
<b>Insulina (Glucosa)</b>	3.50	42.60	38.20	21.90	12.70	5.70	0	Shapiro-Wilk	Friedman
<b>Insulina (Rojo)</b>	5.80	15.70	9.00	7.40	6.00	4.20	0	Shapiro-Wilk	Friedman
<b>Insulina (Verde)</b>	4.50	21.40	13.40	9.20	8.20	5.80	0	Shapiro-Wilk	Friedman

Medianas de concentración de insulina en sujetos que recibieron el jarabe parcial y totalmente hidrolizado vs glucosa por grupo y por tiempo

La sumatoria de AUC (gráfica 4) en el grupo de glucosa es mayor a la de los jarabes y se observaron diferencias significativas al comparar ambos jarabes contra la glucosa, siendo mayor la respuesta a la insulina en el grupo de la glucosa para ambos casos. No se encontraron diferencias significativas en la respuesta a la insulina entre ambos jarabes.

**Gráfica 4**

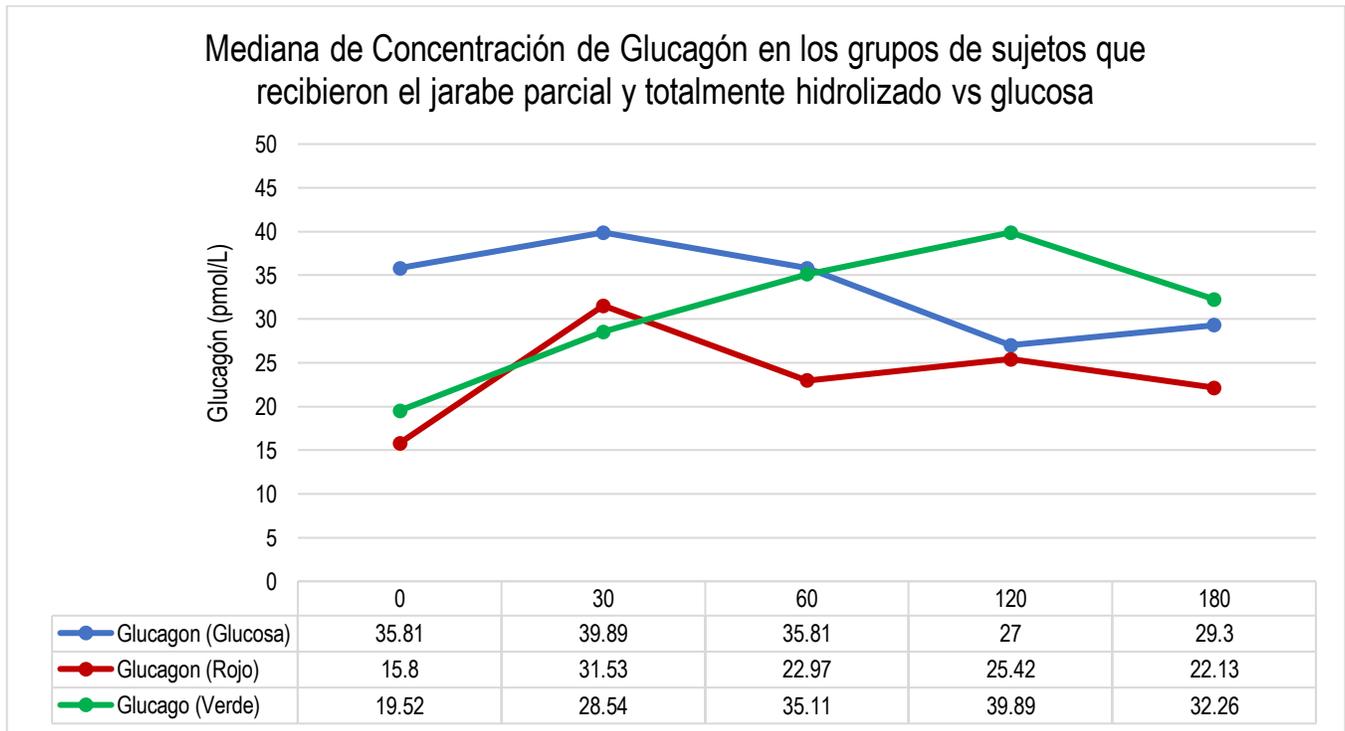


Gráfica de barras de AIC presentada en medias y  $\pm 1$  error estándar

AUC	Total
<b>P</b> (verde vs glucosa)	.008
<b>P</b> (rojo vs glucosa)	.006

*\*Se observaron diferencias significativas entre grupos por Kruskal-Wallis y posterior U de Mann Whitney*

### 14.3.3 Glucagón

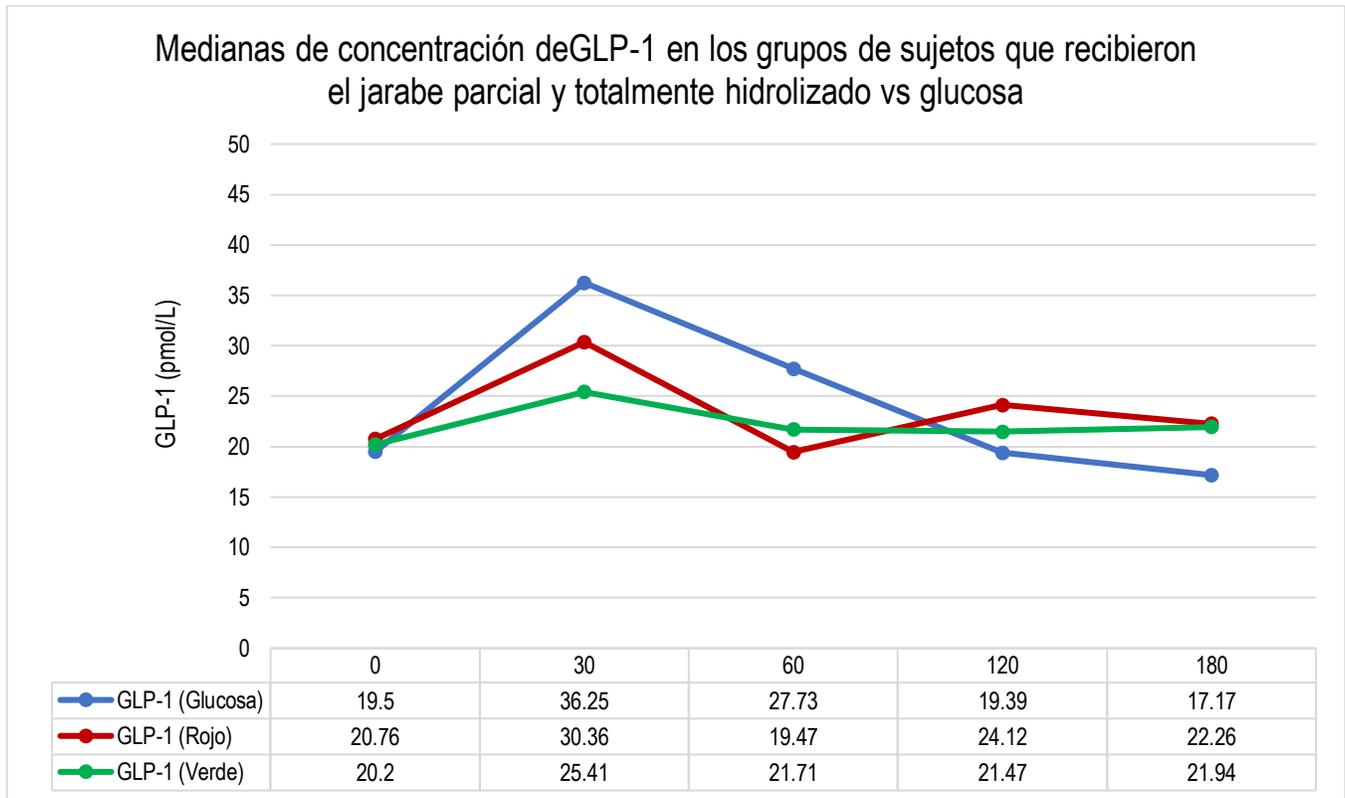


**Gráfica 5. Medianas de concentración de Glucagón en los grupos de sujetos que recibieron el jarabe parcial y totalmente hidrolizados vs glucosa**

Los resultados obtenidos indicaron que no se encontraron diferencias significativas ya que el comportamiento intragrupo fue muy similar a través del tiempo.

	Prueba de Normalidad	Prueba estadística	
Glucagon (Glucosa)	$p=0.526$	Shapiro-Wilk	Friedman
Glucagon (Rojo)	$p=0.740$	Shapiro-Wilk	Friedman
Glucago (Verde)	$p=0.553$	Shapiro-Wilk	Friedman

### 11.3.4 GLP-1

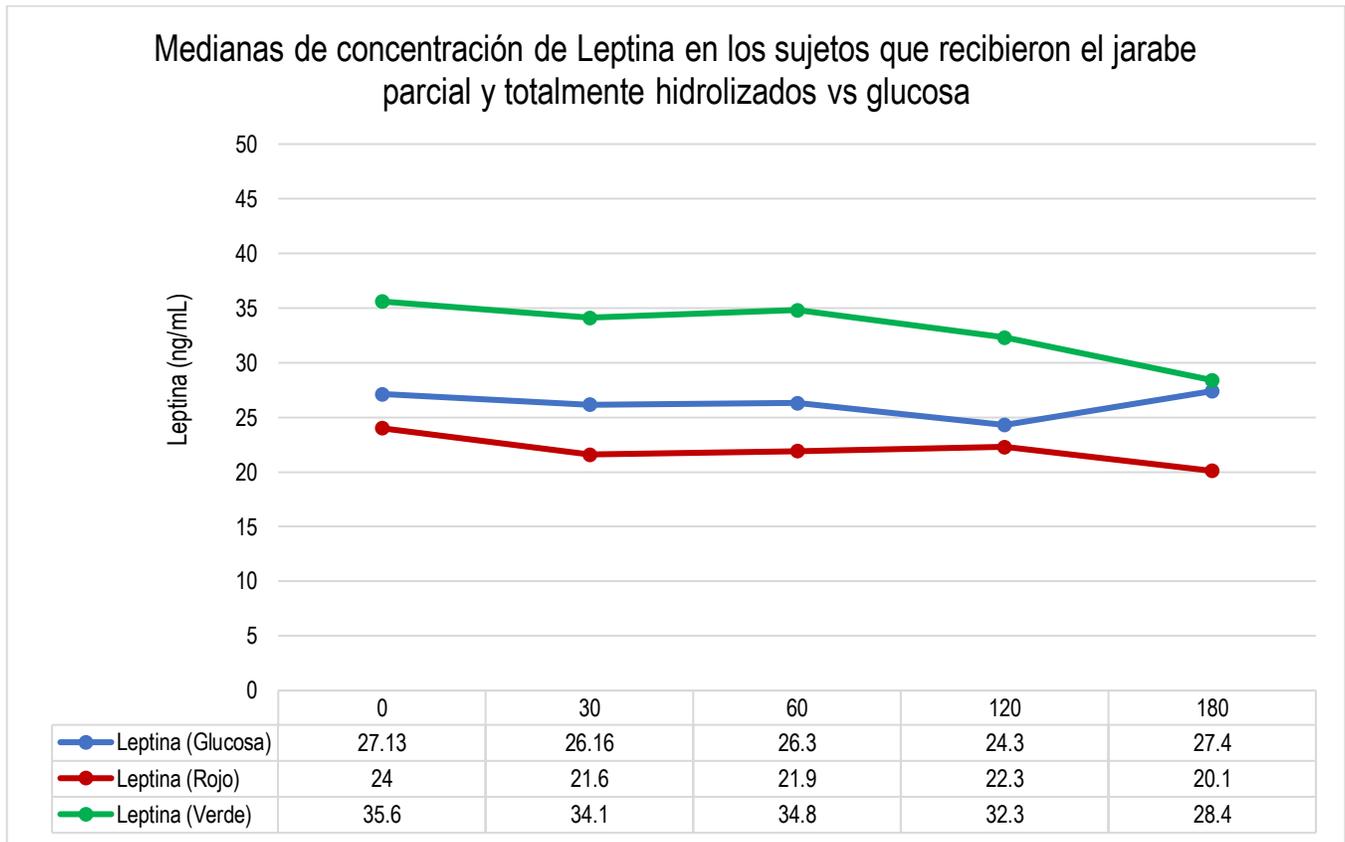


**Gráfica 6. Medianas de concentración de GLP-1 en los grupos de sujetos que recibieron el jarabe parcial y totalmente hidrolizados vs glucosa**

Los resultados obtenidos indicaron que no se encontraron diferencias significativas a pesar de observarse un pico importante en el minuto 30 en el grupo de glucosa en comparación con los grupos de jarabe parcial y totalmente hidrolizados.

		Prueba de Normalidad	Prueba estadística
GLP-1 (Glucosa)	<b><i>p=0.111</i></b>	Shapiro-Wilk	Friedman
GLP-1 (Rojo)	<b><i>p=0.385</i></b>	Shapiro-Wilk	Friedman
GLP-1 (Verde)	<b><i>p=0.126</i></b>	Shapiro-Wilk	Friedman

### 14.3.5 Leptina

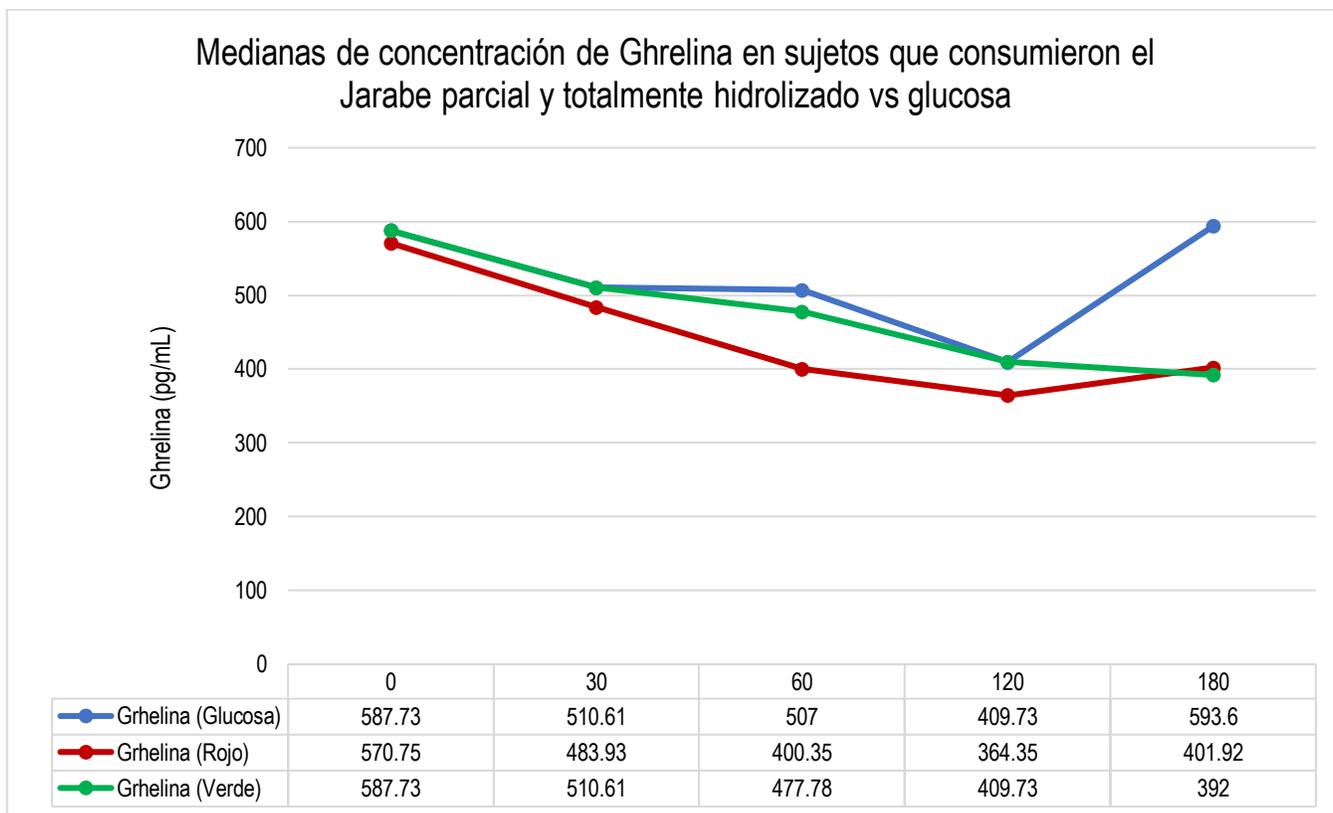


**Gráfica 7. Medianas de concentración de Leptina en los grupos de sujetos que recibieron el jarabe parcial y totalmente hidrolizados vs glucosa**

Los resultados obtenidos indicaron que no se encontraron diferencias significativas, sin embargo, se observa que los sujetos que consumieron el jarabe con etiqueta verde se mantuvieron por arriba del jarabe con etiqueta roja y la glucosa.

		<b>Prueba de Normalidad</b>	<b>Prueba estadística</b>
Leptina (Glucosa)	<b><i>p=0.113</i></b>	Shapiro-Wilk	Friedman
Leptina (Rojo)	<b><i>p=0.075</i></b>	Shapiro-Wilk	Friedman
Leptina (Verde)	<b><i>p=0.003</i></b>	Shapiro-Wilk	Friedman

### 14.3.6 Ghrelina

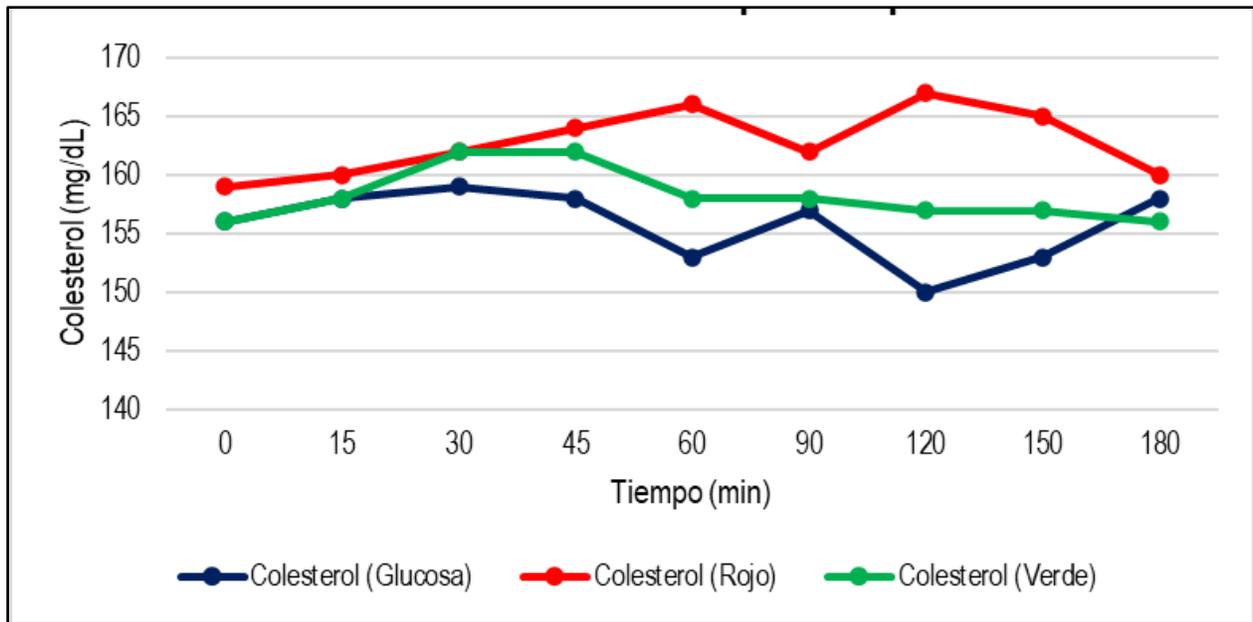


**Gráfica 8. Medianas de concentración de Ghrelina en los grupos de sujetos que recibieron el jarabe parcial y totalmente hidrolizados vs glucosa**

Los resultados obtenidos indicaron que se encontraron diferencias significativas en el comportamiento de los valores en el tiempo intragrupo (Friedman), sin embargo, al compararlos entre ellos no hubo diferencias significativas. Sólo se observa al final un incremento en la glucosa a los 180 min.

		Prueba de Normalidad	Prueba estadística
Grhelina (Glucosa)	<b><math>p=0.007</math></b>	Shapiro-Wilk	Friedman
Grhelina (Rojo)	<b><math>p=0.020</math></b>	Shapiro-Wilk	Friedman
Grhelina (Verde)	<b><math>p=0.006</math></b>	Shapiro-Wilk	Friedman

### 14.3.7 Colesterol Total

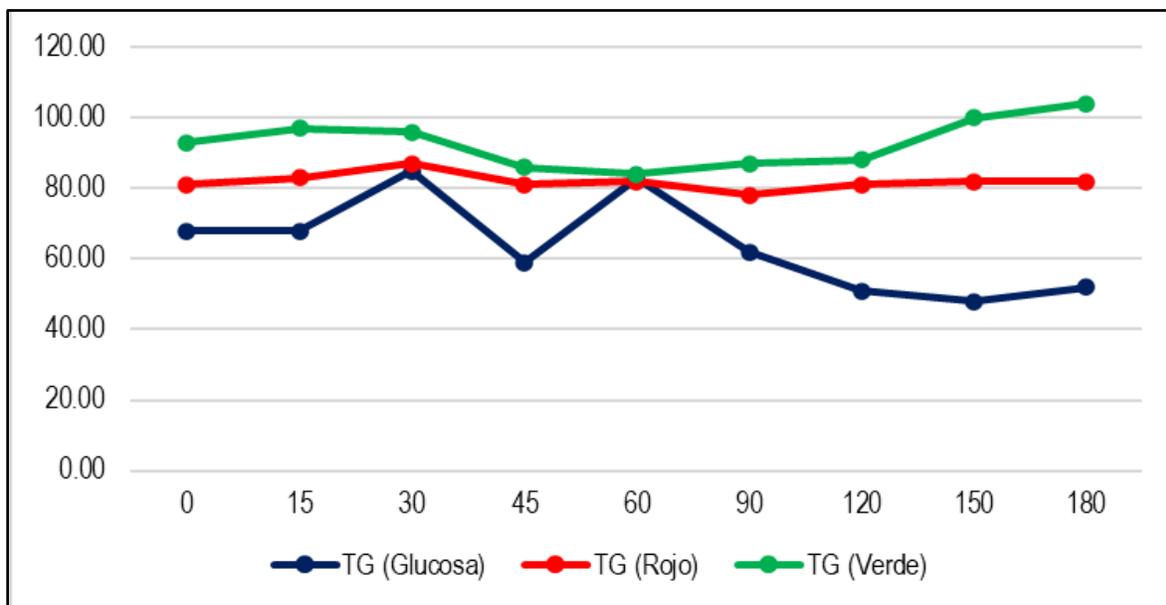


**Gráfica 9. Medianas de concentración de Colesterol en los grupos de sujetos que recibieron el jarabe parcial y totalmente hidrolizados vs glucosa**

Al realizar la gráfica de medianas de concentraciones de colesterol por tiempos, se observaron diferencias significativas intragrupo (Friedman) durante el tiempo en el grupo de la glucosa y el jarabe parcialmente hidrolizado. No se encontraron diferencias relevantes estadísticamente entre grupos por tiempos ni al evaluar la sumatoria de las áreas bajo la curva de cada grupo. Tanto los grupos que recibieron el jarabe parcial, el jarabe totalmente hidrolizado y el grupo de glucosa, los valores obtenidos se encontraron dentro del límite establecido (200 mg/dL).

	0	15	30	45	60	90	120	150	180	p	Prueba de Normalidad	Prueba estadística
Colesterol (Glucosa)	156	158	159	158	153	157	150	153	158	0.036	Shapiro-Wilk	Friedman
Colesterol (Rojo)	159	160	162	164	166	162	167	165	160	0.025	Shapiro-Wilk	Friedman
Colesterol (Verde)	156	158	162	162	158	158	157	157	156	0.209	Shapiro-Wilk	Friedman

### 14.3.8 Triglicéridos

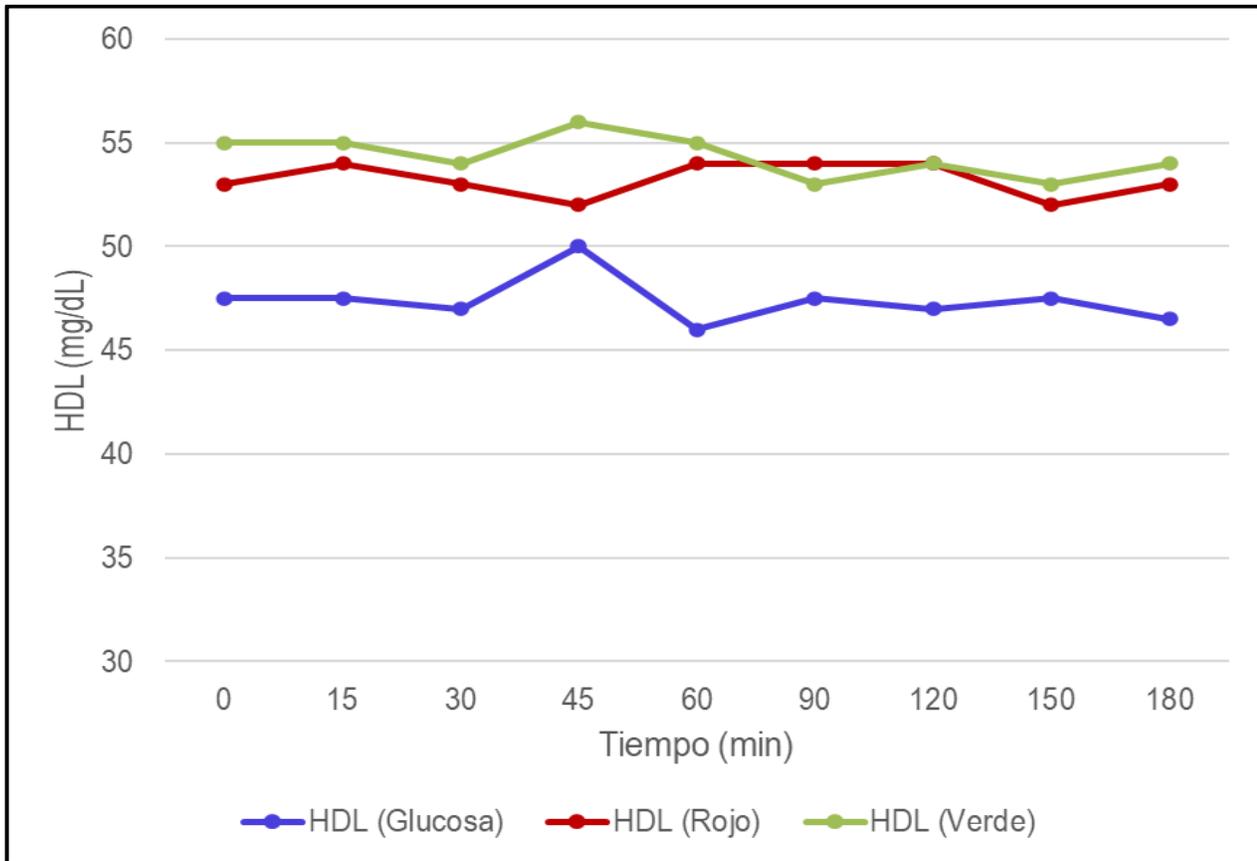


**Gráfica 10. Medianas de concentración de Triglicéridos en los grupos de sujetos que recibieron el jarabe parcial y totalmente hidrolizados vs glucosa**

Los resultados obtenidos indicaron que tanto los sujetos que recibieron el jarabe parcial y totalmente hidrolizados, permanecieron por arriba del grupo de glucosa, sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos. La concentración de triglicéridos en todos los grupos se encontró por abajo del límite normal (150 mg/dL)

	0	15	30	45	60	90	120	150	180	p	Prueba de Normalidad	Prueba estadística
<b>TG (Glucosa)</b>	68.00	68.00	85.00	59.00	83.00	62.00	51.00	48.00	52.00	<b>0</b>	Shapiro-Wilk	Friedman
<b>TG (Rojo)</b>	81.00	83.00	87.00	81.00	82.00	78.00	81.00	82.00	82.00	<b>0.124</b>	Shapiro-Wilk	Friedman
<b>TG (Verde)</b>	93.00	97.00	96.00	86.00	84.00	87.00	88.00	100.00	104.00	<b>0.028</b>	Shapiro-Wilk	Friedman

### 14.3.9 HDL



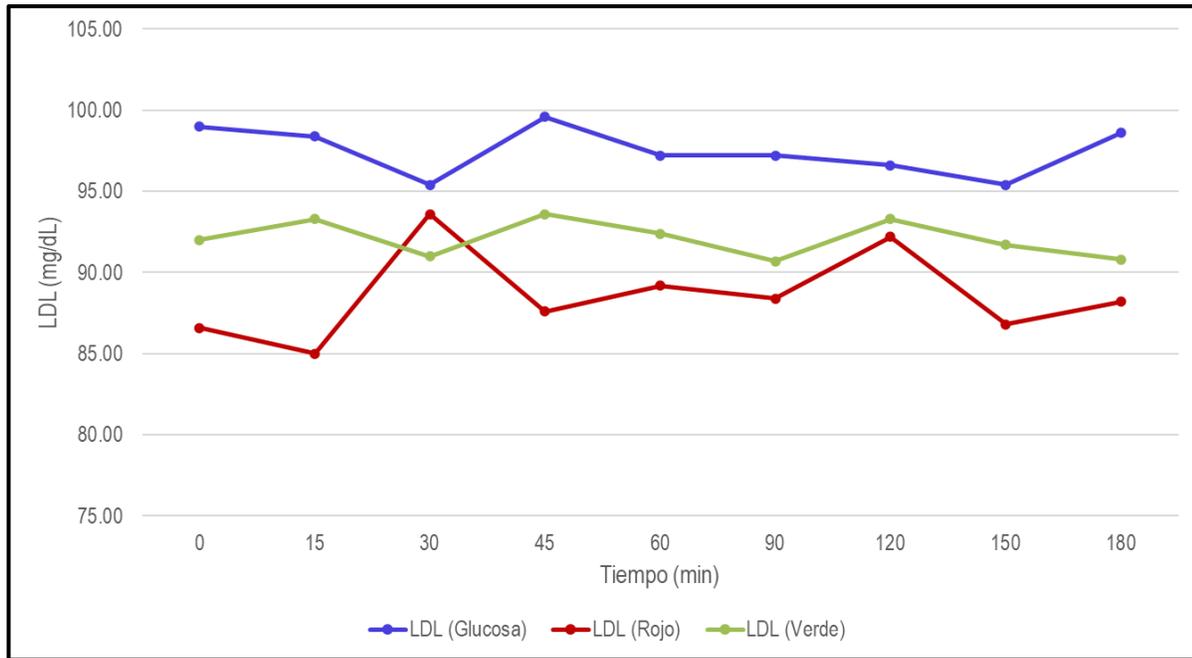
**Gráfica 11. Mediana de concentración de HDL en los grupos de sujetos que recibieron el jarabe parcial y totalmente hidrolizados vs glucosa**

Los resultados obtenidos indicaron que no se encontraron diferencias significativas al comparar los sujetos que recibieron el jarabe parcial o totalmente hidrolizado vs grupo de glucosa; sin embargo, se observa que ambos jarabes se mantuvieron elevados en su concentración de HDL respecto a la glucosa. Al evaluar el área bajo la curva entre grupos, se observa una diferencia significativa de  $p=0.001$  entre el grupo de la glucosa y el jarabe parcialmente hidrolizado, siendo mayor el área incremental del grupo del jarabe parcialmente hidrolizado.

Cabe mencionar que los grupos que recibieron el jarabe parcial o totalmente hidrolizado presentaron una concentración por arriba de lo establecido (mayor a 50 mg/dL) que el grupo de glucosa.

	0.00	15.00	30.00	45.00	60.00	90.00	120.00	150.00	180.00	<i>p</i>	Prueba de Normalidad	Prueba estadística
HDL (Glucosa)	50.00	44.00	43.00	42.00	42.00	41.00	42.00	42.00	43.00	<b>0.23</b>	Shapiro-Wilk	Friedman
HDL (Rojo)	42.00	43.00	45.00	43.00	44.00	43.00	44.00	43.00	41.00	<b>0.00</b>	Shapiro-Wilk	Friedman
HDL (Verde)	44.00	45.00	47.00	46.00	46.00	46.00	46.00	45.00	44.00	<b>0.03</b>	Shapiro-Wilk	Friedman

### 14.3.10 LDL



**Gráfica 12. Mediana de concentración de LDL en los grupos de sujetos que recibieron el jarabe parcial y totalmente hidrolizados vs glucosa**

No se encontraron diferencias significativas al comparar los sujetos que recibieron el jarabe parcial o totalmente hidrolizado vs grupo de glucosa, sin embargo, tanto las concentraciones de los grupos de sujetos que recibieron el jarabe parcial y totalmente hidrolizados como el grupo de glucosa, se mantuvieron por los límites normales (menos de 100mg/dL), presentando una mejor respuesta los grupos que recibieron el jarabe parcial y totalmente hidrolizado.

	0	15	30	45	60	90	120	150	180	$p$	Prueba de Normalidad	Prueba estadística
<b>LDL (Glucosa)</b>	96.40	96.40	90.00	88.00	85.20	93.60	92.80	94.00	96.00	<b>0.034</b>	Shapiro-Wilk	Friedman
<b>LDL (Rojo)</b>	92.00	96.00	94.00	96.00	95.00	95.00	93.00	92.00	90.00	<b>0.34</b>	Shapiro-Wilk	Friedman
<b>LDL (Verde)</b>	92.00	96.00	96.00	101.00	98.00	97.00	99.20	98.00	98.00	<b>0.340</b>	Shapiro-Wilk	Friedman

### 14.3.11 D de cohen

Finalmente, se realizaron los cálculos para la D de Cohen para muestras independientes y se clasificaron según los parámetros de Cohen y Sawilowsky para evaluar el tamaño del efecto en cada una de las intervenciones al compararla con alguna de las otras 2.

**Tabla 3 de resultados.** D de Cohen para muestras independientes para la sumatoria de áreas bajo la curva de cada marcador por grupos.

Bioquímico	Jarabe hidrolizado vs parcial hidrolizado	Tamaño del efecto	Jarabe hidrolizado vs Glucosa	Tamaño del efecto	Parcial hidrolizado vs Glucosa	Tamaño del efecto
Glucosa	.14	Pequeño	1.7	Muy grande	1.7	Muy grande
Insulina	.64	Medio	1.6	Muy grande	1.4	Muy grande
Glucagón	.59	Medio	.23	Pequeño	.46	Pequeño
GLP-1	.31	Pequeño	.43	Pequeño	.54	Medio
Leptina	.61	Medio	.63	Medio	.53	Medio
LDL	.17	Pequeño	.77	Medio	1.08	Muy grande
HDL	.09	Pequeño	1.25	Muy grande	.87	Grande
Triglicéridos	.6	Medio	.06	Muy pequeño	.72	Medio
Colesterol	.02	Pequeño	.94	Grande	1.5	Muy grande

*Se usó la clasificación de Cohen 1988 y Sawilowsky, 2009 para categorizar el tamaño del efecto.*

Se aprecian tamaños del efecto muy grandes al comparar las variables de insulina entre los grupos de estudio vs la glucosa. Con esto, se corroboran las diferencias significativas encontradas en las gráficas por tiempos de la respuesta a la insulina al comparar los jarabes parcial y totalmente hidrolizados contra la glucosa (d de cohen= 1.6 y 1.4 respectivamente).

El tamaño del efecto entre los dos grupos de estudio, fue medio en las variables de insulina, glucagón y triglicéridos (mayor en el jarabe hidrolizado que en el parcialmente hidrolizado con una d de Cohen de .64,.59 y .6 respectivamente); y de leptina (mayor en el jarabe parcial hidrolizado que en el hidrolizado con una d de Cohen de .61).

Por otra parte, se observó un tamaño del efecto medio al comparar la leptina entre el grupo control y el del jarabe hidrolizado, siendo mayor en el grupo de glucosa con una d de Cohen de .63. Un tamaño del efecto muy grande al comparar la respuesta a la glucosa en el grupo control contra el jarabe parcialmente hidrolizado y el hidrolizado (fue mayor en el grupo de glucosa con una d de Cohen de 1.7 en ambos casos), la GLP- y la leptina, siendo este mayor en el grupo de la glucosa con una d de cohen de .54 y .53 respectivamente (tabla 3).

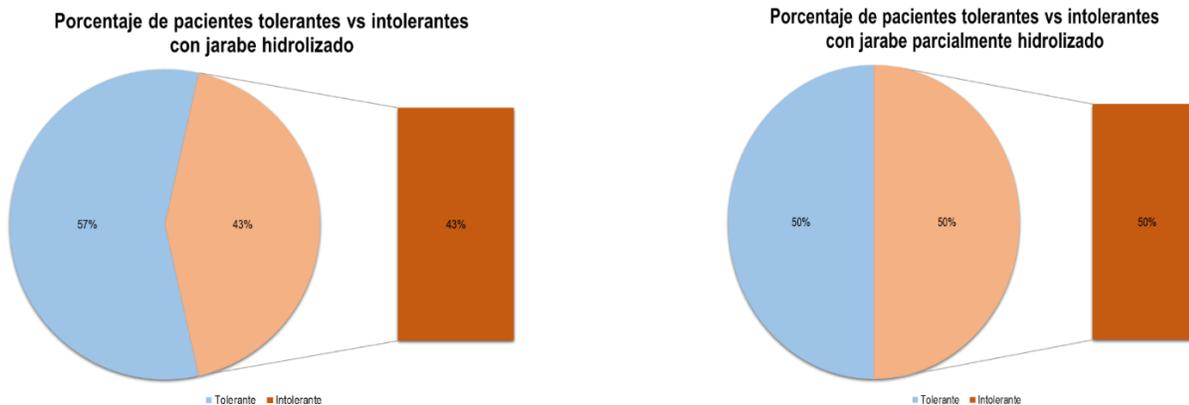
En cuanto al perfil de lípidos, se encuentra un tamaño del efecto grande al comparar el grupo de la glucosa contra los grupos de estudio, teniendo una elevación mayor por el consumo de glucosa que de jarabe parcialmente hidrolizado en la respuesta al LDL (d de Cohen de 1.08). Por otro lado la respuesta al HDL fue muy grande por parte de los grupos de ambos jarabes en comparación con el de la glucosa.

### 14.3.12 Tolerancia y fermentación

Para la evaluación de la tolerancia y fermentación de los jarabes, se evaluaron a 9 sujetos que habían cumplido con las curvas para el jarabe 1 y 9 para el jarabe dos, encontrando los resultados siguientes:

**Tabla 4 de resultados. Resultados de la comparación entre los sujetos que consumieron el jarabe parcial y totalmente hidrolizado vs Grupo de glucosa y entre ellos.**

	Glucosa	Jarabe parcialmente hidrolizado	Jarabe hidrolizado	P (3 grupos) Prueba de Chi-cuadrada	P Grupos de estudio Prueba de Chi-cuadrada
% Fermentadores	0%	100%	85%	0.00	0.47
% Intolerantes	22%	50%	43%	0.47	0.59



Se observa que los pacientes que consumieron los jarabes de agave presentaron un perfil fermentador elevado, ya que la mayoría, fueron positivos a fermentación. Al comparar con la glucosa, hubo una diferencia significativa respecto a los grupos de jarabes con una  $p < 0.01$ .

Por otro lado, el porcentaje de intolerancia en los 3 grupos, no se encontró ninguna diferencia significativa entre ellos. Sin embargo, el jarabe que presentó una mayor intolerancia fue el jarabe parcialmente hidrolizado.

## 14. Discusión

Los patrones dietarios y de actividad física han cambiado en las últimas décadas, lo cual ha contribuido a un aumento en la prevalencia de obesidad, y sus múltiples complicaciones asociadas. Los edulcorantes artificiales no calóricos se introdujeron hace más de medio siglo como medio para proporcionar el sabor dulce a los alimentos sin un elevado contenido energético. El consumo de estos edulcorantes ha ganado popularidad debido a su bajo costo, baja ingesta de calorías y por los beneficios que se le atribuyen a la salud para la reducción de peso y la normalización de los niveles de azúcar en sangre(56). Sin embargo, el uso de los edulcorantes no nutritivos, ha sido controversial en los últimos años ya que sus efectos sobre el peso y el estado metabólico son ambiguos (57).

Estudios en ratones han proporcionado evidencia de que el origen botánico y la estructura química de diferentes tipos de inulina (por ejemplo, de agave y de achicoria) inducen efectos variables sobre la composición corporal, la concentración de colesterol y glucosa en la sangre (45–47).

Debido a que el consumo de azúcar ha estado ligado al aumento de enfermedades crónicas y cardiovasculares, y la población busca ingredientes que proporcionen dulzor a los alimentos además de que sean más saludables, nuestro estudio tuvo como propósito conocer los efectos inmediatos por el consumo de jarabe de agave parcialmente hidrolizado (50/50) y jarabe de agave totalmente hidrolizado (90/10). El néctar o jarabe de agave es un edulcorante obtenido de la piña del agave, debido al elevado porcentaje de fructosa del 90%, en su composición, tiene un índice glucémico más bajo que la sacarosa, lo que lo hace popular y benéfico para el control de peso. (33) Sin embargo, no hay investigaciones científicas que respalden estas aseveraciones, debido a que se basan en el hecho de que por la cantidad de fructosa que presenta, puede suponer que sea una opción saludable e inclusive un producto para pacientes con diabetes, por lo que hace necesario investigar los beneficios a la salud que se le atribuyen (58).

Se ha demostrado en modelos animales que el consumo moderado de jarabe de agave líquido no modificó el peso corporal, la tolerancia a la glucosa y la secreción de insulina (59). Por otro lado, los ratones alimentados con una dieta suplementada con agave indicaron una reducción en la ingesta de alimentos, menor aumento en el peso corporal y mayores niveles séricos de GLP-1 en comparación con ratones alimentados con una dieta estándar (41).

De acuerdo con los datos obtenidos de un estudio no publicado, se planteó que el índice glucémico en el jarabe de agave total (90%) y parcialmente hidrolizado (50%), fue de 49 y 45% respectivamente; y de acuerdo con las tablas de Atkinson (33) el índice glucémico del jarabe de agave con 90% de hidrólisis, es de 11%. Dado que los datos del jarabe parcial y totalmente hidrolizado se obtuvieron de un estudio no publicado, se desconoce las diferencias que pudieran haberse presentado en la metodología respecto a estas diferencias. A pesar de ello y de acuerdo a los valores obtenidos en nuestro estudio y a los criterios de índice glucémico, ambos jarabes se ubican en la categoría de bajo índice glucémico, lo que concuerda con lo informado en otro estudio (58)

El jarabe de agave se produce a través de la hidrólisis térmica o enzimática del jugo de su piña, para hidrolizar los hidratos de carbono complejos a azúcares para luego concentrarlos en un jarabe. Durante el proceso de cocción, gran parte de la inulina, principal polisacárido, es hidrolizado por vía ácida o enzimática y convertido en azúcares libres, y fructosa (58), lo contrario a los demás jarabes de uso común(12). Debido a la elevada concentración de fructosa (90%), el jarabe de agave a menudo se informa como un producto de bajo índice glucémico como opción al azúcar refinada y comercializada para pacientes con diabetes. Sin embargo, la investigación que respalda los beneficios para la salud del jarabe de agave es limitada.

La fructosa ha sido un hidrato de carbono controversial, ya que se le han atribuido alteraciones metabólicas por su consumo diario, como aumento en la incidencia de diabetes y resistencia a la insulina. Sin embargo, estudios han informado que la fructosa se absorbe mayormente en el intestino delgado cuando viene acompañada de glucosa. Lo que provoca su degradación en el hígado presentando como productos finales, glucosa y ácidos grasos libres (60,61). Dada la composición del jarabe de agave en donde la fructosa es el componente mayoritario, podría explicar la pobre absorción que presenta, y por consecuencia, su baja respuesta glucémica en comparación con otros jarabes que contienen fructosa y glucosa, y en el caso de nuestro estudio, con la glucosa de 75g.

Otro objetivo fue conocer la respuesta a diversos marcadores bioquímicos relacionados con la homeostasis de la glucosa y el apetito por el consumo de ambos jarabes para compararlos entre ellos y contra una dosis de glucosa estándar de 75 g. El consumo del jarabe parcialmente hidrolizado fue comparado con el totalmente hidrolizado para evaluar su respuesta glucémica a lo largo de 180 minutos, observando que el consumo del jarabe hidrolizado tuvo una mayor concentración de glucosa con un tamaño del efecto de 0.69 (d de Cohen), clínicamente significativo. Esto puede deberse a que el contenido de inulina es mayor en el jarabe parcialmente hidrolizado, lo que causa un menor pico de glucemia que el que tiene menor contenido de esta fibra.

La respuesta a la insulina por parte de ambos jarabes al ser comparada entre ellos, y contra la glucosa ha sido relevante para nuestro estudio, ya que se observaron diferencias significativas al comparar las medianas de las curvas por tiempos en el minuto 30, 60 y 120. Asimismo, se observó que el área incremental bajo la curva de la glucosa fue mayor al compararlo con el área incremental de los jarabes parcial y totalmente hidrolizados ( $P= .006$  y  $.008$  respectivamente). Además de que el tamaño del efecto entre la glucosa y ambos jarabes fue muy grande, haciéndolo clínicamente muy significativo. Esto puede atribuirse a su contenido de fibra que retrasa el vaciamiento gástrico y disminuye la respuesta a la insulina en comparación con la glucosa que se absorbe rápidamente en el intestino (40). Otro dato importante es el tamaño del efecto entre ambos jarabes (d de Cohen de  $.64$ ), siendo mayor el área incremental bajo la curva para el jarabe totalmente hidrolizado, el cuál posee un mayor contenido de hidratos de carbono y menos fibra.

Los hallazgos reportados hasta el momento coinciden con aquellos reportados en el estudio de Hooshmand donde se observó que el consumo de jarabe de agave en ratas por 34 días reduce la insulina y la glucosa basal de forma significativa al compararlo con el consumo de sacarosa ( $p<.05$ ) (58). Igualmente, el estudio de Urías-Silva y cols, reportaron una disminución de la glucemia luego del consumo de fructanos de *agave dasylirion* en comparación con el consumo de una dieta estándar ( $p<.05$ ) (14).

Los efectos por el consumo de jarabe hidrolizado en comparación al no hidrolizado, mostraron una relevancia clínica al comparar las área incrementales bajo la curva de leptina (mayor en el jarabe parcialmente hidrolizado) y de glucagón (mayor en el jarabe hidrolizado). Esto puede deberse al efecto contrarregulador de la leptina sobre la supresión del glucagón, a mayor leptina, menor glucagón, lo que provoca esta reacción inversa de estas hormonas sobre los jarabes de estudio (46).

Por otra parte, se observó un tamaño del efecto medio al comparar la leptina entre el grupo control y el del jarabe hidrolizado, siendo mayor en el grupo de glucosa con una d de Cohen de  $.63$ . esto pudiera explicarse por la carga de hidratos de carbono que se recibe al consumir la dosis de 75g de glucosa en comparación con el jarabe con fibra. (46)

Un tamaño del efecto grande al comparar la respuesta a GLP- en el grupo del jarabe parcialmente hidrolizado y la glucos, siendo mayor en este último con una d de cohen de  $.54$ . Contrario a lo que observaron en los estudios de

Urías-Silva y Santiago García, que observaron incremento en la concentración sérica de GLP-1 por el consumo de fructanos al comparar con una dieta estándar, sin embargo, ellos midieron el efecto después de un tiempo de intervención y el consumo diario de estas fibras, lo que puede inferirse que este incremento sobre la GLP-1 es positivo cuando se observa de forma longitudinal y no por el consumo agudo de estos jarabes (14,41).

Este estudio ha sido el único que ha evaluado la tolerancia gastrointestinal y perfil de fermentación de un jarabe de agave, así como la dosis de fructooligosacáridos de 21 y 42 g, que ha sido la más alta estudiada hasta el momento. En un estudio realizado en 2022, donde evaluaron la tolerancia a la fibra del agave en diferentes dosis (de 2.5 g a 12 g) en sujetos delgados y obesos, encontraron que ambos grupos fueron intolerantes en su mayoría al consumo de estas fibras, sin embargo, se evalúa el riesgo beneficio al ser consumidas, ya que algunos de los síntomas pueden ser tolerables y así aprovechar los beneficios de consumir esta fibra con beneficios prebióticos. En el caso de nuestro estudio, el número de sujetos intolerantes no fue mayor al compararlo con el grupo control ni entre ambos grupos, lo que nos plantea una posibilidad de que su consumo puede ser tolerado por algunos de los individuos que lo consuman, además que en condiciones normales, la dosis de inulina de agave, sería mucho menor de lo que los sujetos consumieron durante el estudio(62).

Una debilidad de nuestro estudio, fue el número reducido de sujetos incluido en nuestra muestra, sin embargo, los análisis estadísticos que se realizaron de tamaño del efecto, son clínicamente relevantes debido a que, este es indistinto del tamaño de muestra y se enfoca en el efecto de la variable de estudio por sí misma. Además de que el diseño nos permitió controlar algunos sesgos como la variabilidad entre sujetos al ser un estudio cruzado y controlado bajo diseño. Es importante mencionar las dificultades que se presentaron al buscar a los sujetos de estudio ya que no todos cumplían algunos criterios, en especial aquellos relacionados con la presentación de síntomas gastrointestinales, por otro lado nos encontramos con un gran reto, que fue la pandemia por COVID-19 y todo lo que ha implicado este cambio en la nueva normalidad, esto afectó igualmente el acceso y obtención de algunos insumos que a su vez, afectaron la logística de este trabajo de investigación.

Como futuras recomendaciones para esta línea de investigación se propone comparar la respuesta de estos marcadores bioquímicos a largo plazo y no en una sola medición para conocer los cambios que estos jarabes provocan con el tiempo de consumo. Asimismo, sería importante evaluar si la tolerancia gastrointestinal puede irse desarrollando al consumir estos jarabes de forma continua por cierta cantidad de tiempo.

## 15. Conclusiones

Este estudio comprueba que los jarabes de agave poseen un bajo índice glucémico y que, en comparación con la glucosa, el jarabe de agave puede tener un efecto benéfico en el organismo por su consumo. Hasta el momento, no existen otros estudios que evalúen el efecto por el consumo del jarabe de agave sobre los marcadores bioquímicos involucrados en la homeostasis de la glucemia y el apetito en humanos. Aportando el conocimiento en esta línea de investigación tan poco estudiada y a la vez tan importante tanto para el área de la salud y la nutrición, como para la industria alimentaria.

Los efectos agudos por el consumo de jarabes sobre la glucosa y la insulina, son muy relevantes al evaluar el tamaño del efecto de cada uno contra el grupo control, por lo que se plantea que el consumo de ambos jarabes posee un índice glucémico bajo y la insulina se eleva muy poco después de haberlo ingerido, lo que puede ser una buena alternativa para pacientes con alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono.

El consumo de jarabes afectó el HDL de forma positiva, ya que además de que se mantuvo arriba de 50 mg/dL durante todo el estudio en ambos grupos de estudio, se observó una diferencia significativa al comparar el jarabe

parcialmente hidrolizado con el grupo de la glucosa. El jarabe de agave podría brindar beneficios sobre el perfil de lípidos como el aumento de HDL y sus efectos positivos sobre el riesgo cardiovascular, inflamación y la homeostasis de la glucosa (63).

Se requiere ahondar más sobre el consumo de estos jarabes en las hormonas del apetito ya que, de forma aguda no se observaron diferencias significativas entre los grupos por su consumo. Sólo la leptina tuvo un efecto relevante al compararlo entre grupos, observando una mayor elevación en el grupo del jarabe totalmente hidrolizado. Se propone que tal vez, pueda tener algún efecto positivo sobre la saciedad, sin embargo, se requieren más estudios que comprueben estas nuevas hipótesis que surgen gracias a este proyecto.

El grado de tolerancia del jarabe de agave es de un 50%, por lo que su consumo puede provocar algunos síntomas gastrointestinales. Sería interesante evaluar su tolerancia en dosis menores, ya que la cantidad de jarabe consumido en nuestro estudio fue elevada para alcanzar la cantidad de hidratos de carbono disponibles requeridos para llevar a cabo las curvas de respuesta a los diferentes marcadores bioquímicos.

Nuestra investigación reconoce al jarabe de agave como un edulcorante natural con un bajo índice glucémico que puede aportar un beneficio a la salud de quien lo consuma. A pesar de que el jarabe de agave se ha vuelto popular por ser una opción saludable, no se conocía a través de la evidencia científica el beneficio de su consumo. En los últimos años, el incremento de la obesidad y las enfermedades crónicas ha ido muy ligado al consumo de alimentos hipercalóricos y ricos en azúcares simples. El jarabe de agave puede ser una respuesta al incremento en la demanda de fuentes edulcorantes sin comprometer la salud del consumidor a corto plazo. Es necesario seguir estudiando estos jarabes para conocer la consecuencia de su consumo a largo plazo y la dosis recomendada



## 16. Bibliografía

1. Castro, A. and Guerrero J. El agave y sus productos [Internet]. Vol. 7, Temas Selectos de Ingeniería de Alimentos. 2013. p. 53–61. Available from: <http://web.udlap.mx/tsia/files/2014/12/TSIA-72-Castro-Diaz-et-al-2013.pdf>
2. Carranza CO, Fernandez AÁ, Bustillo Armendáriz GR, López-Munguía A. Processing of Fructans and Oligosaccharides from Agave Plants. Processing and Impact on Active Components in Food. 2014. p. 121–9.
3. Nava-Cruz NY, Medina-Morales MA, Martinez JL, Rodriguez R, Aguilar CN. Agave biotechnology: an overview. Crit Rev Biotechnol. 2015;35(4):546–59.
4. Narvaez-Zapata JA, Sanchez-Teyer LF. Agaves as a raw material: recent technologies and applications. Recent Pat Biotechnol. 2009;3(3):185–91.
5. Lopez MG, Mancilla-Margalli NA, Mendoza-Diaz G. Molecular structures of fructans from Agave tequilana Weber var. azul. J Agric Food Chem. 2003 Dec;51(27):7835–40.
6. Mancilla-Margalli NA, Lopez MG. Water-soluble carbohydrates and fructan structure patterns from Agave and Dasyliirion species. Vol. 54, Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2006. p. 7832–9.
7. Ávila-Fernández Á, Galicia-Lagunas N, Rodríguez-Alegría ME, Olvera C, López-Munguía A. Production of functional oligosaccharides through limited acid hydrolysis of agave fructans. Vol. 129, Food Chemistry. 2011. p. 380–6.
8. Bruhwylter J, Carreer F, Demanet E, Jacobs H. Digestive tolerance of inulin-type fructans: a double-blind, placebo-controlled, cross-over, dose-ranging, randomized study in healthy volunteers. Vol. 60, International journal of food sciences and nutrition. 2009. p. 165–75.
9. Mellado-Mojica E, López MG. Identification, classification, and discrimination of agave syrups from natural sweeteners by infrared spectroscopy and HPAEC-PAD. Vol. 167, Food Chemistry. 2015. p. 349–57.
10. Diario oficial de la federación. Norma Oficial Mexicana NOM-003-SAGARPA-2016, Relativa a las características de sanidad, calidad agroalimentaria, autenticidad, etiquetado y evaluación de la conformidad del jarabe de agave. 2016.
11. Flores ERR, Ponce M del RG. Estudio de la hidrólisis enzimática de inulina de agave en la producción de jarabe de alta fructosa empleando inulinasa comercial de aspergillus niger. JÓVENES EN LA Cienc. 2018;3:46–9.
12. Mellado, Erika, López M. ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE JARABE DE AGAVE AZUL (Agave tequilana Weber var. azul) Y OTROS JARABES NATURALES [Internet]. Vol. 1, Agrociencia. 2013. p. 233–44. Available from: [www.scielo.org.mx/pdf/agro/v47n3/v47n3a3.pdf](http://www.scielo.org.mx/pdf/agro/v47n3/v47n3a3.pdf)
13. Office of Nutrition and Food Labeling, FDA. The Declaration of Certain Isolated or Synthetic Non-digestible Carbohydrates as Dietary Fiber on Nutrition and Supplement Facts Labels: Guidance for Industry. Center for Food Safety and Applied Nutrition, Food and Drug Administration ...; 2018.
14. Urias-Silvas J, López MG. Agave spp and Dasyliirion sp. fructans as a potential novel source of prebiotics. Vol. 3, Dynam. Biochem. Proc. Biotech. Mol. Biol. 2009. 59–64 p.

15. Gibson GR, Probert HM, Loo J Van, Rastall RA, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. *Nutr Res Rev.* 2004 Dec;17(2):259–75.
16. Marquez-Aguirre AL, Camacho-Ruiz RM, Gutierrez-Mercado YK, Padilla-Camberos E, Gonzalez-Avila M, Galvez-Gastelum FJ, et al. Fructans from Agave tequilana with a Lower Degree of Polymerization Prevent Weight Gain, Hyperglycemia and Liver Steatosis in High-Fat Diet-Induced Obese Mice. *Plant Foods Hum Nutr.* 2016 Dec;71(4):416–21.
17. Gomez E, Tuohy KM, Gibson GR, Klinder A, Costabile A. In vitro evaluation of the fermentation properties and potential prebiotic activity of Agave fructans. *J Appl Microbiol.* 2010 Jun;108(6):2114–21.
18. Ramnani P, Costabile A, Bustillo AGR, Gibson GR. A randomised, double- blind, cross-over study investigating the prebiotic effect of agave fructans in healthy human subjects. *J Nutr Sci.* 2015;4:e10.
19. Holscher HD, Bauer LL, Gourineni V, Pelkman CL, Fahey GCJ, Swanson KS. Agave Inulin Supplementation Affects the Fecal Microbiota of Healthy Adults Participating in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Trial. *J Nutr.* 2015 Sep;145(9):2025–32.
20. Livesey G. Tolerance of low-digestible carbohydrates: a general view [Internet]. Vol. 85, *British Journal of Nutrition.* 2001. p. S7. Available from: [http://www.journals.cambridge.org/abstract\\_S0007114501000551](http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0007114501000551)
21. Holscher HD, Doligale JL, Bauer LL, Gourineni V, Pelkman CL, Fahey GC, et al. Gastrointestinal tolerance and utilization of agave inulin by healthy adults. *Food Funct.* 2014 Jun;5(6):1142–9.
22. Marteau P, Flourié B. Tolerance to low-digestible carbohydrates: symptomatology and methods [Internet]. Vol. 85, *British Journal of Nutrition.* 2001. p. S17. Available from: [http://www.journals.cambridge.org/abstract\\_S0007114501000563](http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0007114501000563)
23. Kruse H-P, Kleessen B, Blaut M. Effects of inulin on faecal bifidobacteria in human subjects [Internet]. Vol. 82, *British Journal of Nutrition.* 1999. p. 375–82. Available from: [https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0007114599001622/type/journal\\_article](https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0007114599001622/type/journal_article)
24. Rezaie A, Buresi M, Lembo A, Lin H, McCallum R, Rao S, et al. Hydrogen and Methane-Based Breath Testing in Gastrointestinal Disorders: The North American Consensus. *Am J Gastroenterol.* 2017 May;112(5):775–84.
25. Glycemic Research Institute. Clinical testing protocols [Internet]. 2007. Available from: <http://www.glycemic.com/ClinicalTestingProtocols.htm>
26. Brouns F, Bjorck I, Frayn KN, Gibbs AL, Lang V, Slama G, et al. Glycaemic index methodology. *Nutr Res Rev.* 2005 Jun;18(1):145–71.
27. Sun F-H, Li C, Zhang Y-J, Wong SH-S, Wang L. Effect of Glycemic Index of Breakfast on Energy Intake at Subsequent Meal among Healthy People: A Meta-Analysis. *Nutrients.* 2016 Jan;8(1).
28. Wolever TMS. The glycaemic index: A physiological classification of dietary carbohydrate. *Glycaemic Index A Physiol Classif Diet Carbohydr.* 2006 Jun 28;1–227.
29. Bornet FRJ, Costagliola D, Rizkalla SW, Blayo A, Fontvieille AM, Haardt MJ, et al. Insulinemic and glycemic indexes of six starch-rich foods taken alone and in a mixed meal by type 2 diabetics. Vol. 45, *American Journal of Clinical Nutrition.* 1987. p. 588–95.
30. Jenkins DJA, Wolever TMS, Taylor RH. Glycemic index of foods: A physiological basis for carbohydrate

- exchange. Vol. 34, American Journal of Clinical Nutrition. 1981. p. 362–6.
31. Parillo M, Giacco R, Riccardi G, Pacioni D, Rivellese A. Different Glycaemic Responses to Pasta, Bread, and Potatoes in Diabetic Patients. Vol. 2, Diabetic Medicine. 1985. p. 374–7.
  32. Burdon CA, Spronk I, Cheng HL, O'Connor HT. Effect of Glycemic Index of a Pre-exercise Meal on Endurance Exercise Performance: A Systematic Review and Meta-analysis. Vol. 47, Sports medicine (Auckland, N.Z.). 2017. p. 1087–101.
  33. Atkinson FS, Foster-Powell K, Brand-Miller JC. International tables of Glycemic Index and glycemic load values: 2008 [Internet]. Vol. 31. p. 2281–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.2337/dc08-1239>
  34. Salehi M, Aulinger B, D'Alessio DA. Effect of glycemia on plasma incretins and the incretin effect during oral glucose tolerance test. Vol. 61, Diabetes. 2012. p. 2728–33.
  35. H.M. T, H.A. A, M.K. B. Incretins: Their physiology and application in the treatment of diabetes mellitus [Internet]. Vol. 30, Diabetes/Metabolism Research and Reviews. 2014. p. 354–71. Available from: [http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/\(ISSN\)1520-7560%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed12&NEWS=N&AN=2014449829](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/(ISSN)1520-7560%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed12&NEWS=N&AN=2014449829)
  36. Seino Y, Fukushima M, Yabe D. GIP and GLP-1, the two incretin hormones: Similarities and differences. Vol. 1, Journal of Diabetes Investigation. 2010. p. 8–23.
  37. Asmar M. New physiological effects of the incretin hormones GLP-1 and GIP. Dan Med Bull. 2011 Feb;58(2):B4248.
  38. Nadkarni P, Chepurny OG, Holz GG. Regulation of glucose homeostasis by GLP-1. Prog Mol Biol Transl Sci. 2014;121:23–65.
  39. Kuhre RE, Deacon CF, Holst JJ, Petersen N. What Is an L-Cell and How Do We Study the Secretory Mechanisms of the L-Cell? Front Endocrinol (Lausanne) [Internet]. 2021 Jun 8;12:694284. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34168620>
  40. Wu T, Rayner CK, Jones K, Horowitz M. Dietary effects on incretin hormone secretion. Vitam Horm. 2010;84:81–110.
  41. Santiago-Garcia PA, Lopez MG. Agavins from *Agave angustifolia* and *Agave potatorum* affect food intake, body weight gain and satiety-related hormones (GLP-1 and ghrelin) in mice. Food Funct. 2014 Dec;5(12):3311–9.
  42. Delzenne NM, Cani PD, Daubioul C, Neyrinck AM. Impact of inulin and oligofructose on gastrointestinal peptides. Br J Nutr. 2005 Apr;93 Suppl 1:S157-61.
  43. Bihter Gurler E, Ozbeyli D, Buzcu H, Bayraktar S, Carus I, Dag B, et al. Natural sweetener agave inhibits gastric emptying in rats by a cholecystokinin-2- and glucagon like peptide-1 receptor-dependent mechanism. Food Funct. 2017 Feb;8(2):741–5.
  44. Fernández-Formoso G, Pérez-Sieira S, González-Touceda D, Dieguez C, Tovar S. Leptin, 20 years of searching for glucose homeostasis. Vol. 140, Life Sciences. 2015. p. 4–9.
  45. Otto-Buczowska E, Chobot A. Role of ghrelin and leptin in the regulation of carbohydrate metabolism. Part II. Leptin. Postepy Hig Med Dosw (Online). 2012 Oct;66:799–803.

46. Hussain Z, Khan JA. Food intake regulation by leptin: Mechanisms mediating gluconeogenesis and energy expenditure. *Asian Pac J Trop Med*. 2017 Oct;10(10):940–4.
47. Alamri BN, Shin K, Chappel V, Anini Y. The role of ghrelin in the regulation of glucose homeostasis. Vol. 26, *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. 2016. p. 3–11.
48. Niwano Y, Adachi T, Kashimura J, Sakata T, Sasaki H, Sekine K, et al. Is glycemic index of food a feasible predictor of appetite, hunger, and satiety? *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2009 Jun;55(3):201–7.
49. Holst JJ, Holland W, Gromada J, Lee Y, Unger RH, Yan H, et al. Insulin and Glucagon: Partners for Life. *Endocrinology*. 2017 Apr;158(4):696–701.
50. Halter JB, Ward WK, Porte DJ, Best JD, Pfeifer MA. Glucose regulation in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Interaction between pancreatic islets and the liver. *Am J Med*. 1985 Aug;79(2B):6–12.
51. Reyes J. Bases moleculares de las acciones de la insulina. *Rev Educ Bioquímica*. 2008;27.1:9–18.
52. Cani PD, Delme E, Neyrinck A, Lo MG, Uri JE, Delzenne NM. Physiological effects of dietary fructans extracted from *Agave tequilana* Gto . *British Journal of Nutrition*. 2008. p. 254–61.
53. Tarini J, Wolever TMS. The fermentable fibre inulin increases postprandial serum short-chain fatty acids and reduces free-fatty acids and ghrelin in healthy subjects. *Appl Physiol Nutr Metab = Physiol Appl Nutr Metab*. 2010 Feb;35(1):9–16.
54. Angarita Davila L, Lopez Miranda J, Aparicio Camargo D, Parra Zuleta K, Uzcategui Gonzalez M, Cespedes Nava V, et al. Glycemic index, glycemic load and insulin response of two formulas of isoglucose with different sweeteners and dietary fiber in healthy adults and type-2 diabetes. *Nutr Hosp*. 2017 Jun;34(3):532–9.
55. The International Organization for Standardization. ISO 26642:2010 Food products Determination of the glycaemic index (GI) and recommendation for food classification. 2010.
56. Gardner C, Wylie-Rosett J, Gidding SS, Steffen LM, Johnson RK, Reader D, et al. Nonnutritive sweeteners: current use and health perspectives: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2012 Aug;35(8):1798–808.
57. Normand M, Ritz C, Mela D, Raben A. Low-energy sweeteners and body weight: a citation network analysis. *BMJ Nutr Prev Heal*. 2021;4(1):319–32.
58. Hooshmand S, Holloway B, Nemoseck T, Cole S, Petrisko Y, Hong MY, et al. Effects of Agave Nectar Versus Sucrose on Weight Gain, Adiposity, Blood Glucose, Insulin, and Lipid Responses in Mice [Internet]. Vol. 17, *Journal of Medicinal Food*. 2014. p. 1017–21. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/jmf.2013.0162>
59. Figlewicz DP, Ioannou G, Bennett Jay J, Kittleson S, Savard C, Roth CL. Effect of moderate intake of sweeteners on metabolic health in the rat. *Physiol Behav*. 2009 Dec;98(5):618–24.
60. Latulippe ME, Skoog SM. Fructose malabsorption and intolerance: effects of fructose with and without simultaneous glucose ingestion. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2011 Aug;51(7):583–92.
61. Fuchs CJ, Gonzalez JT, van Loon LJC. Fructose co-ingestion to increase carbohydrate availability in athletes. *J Physiol*. 2019 Jul;597(14):3549–60.
62. Silva-Adame MB, Martínez-Alvarado A, Martínez-Silva VA, Samaniego-Méndez V, López MG. Agavins Impact

on Gastrointestinal Tolerability-Related Symptoms during a Five-Week Dose-Escalation Intervention in Lean and Obese Mexican Adults: Exploratory Randomized Clinical Trial. *Foods* (Basel, Switzerland). 2022 Feb;11(5).

63. Nicholls SJ, Nelson AJ. HDL and cardiovascular disease. *Pathology*. 2019 Feb;51(2):142–7.

## 17. Anexos

### **ANEXO I. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL PROYECTO:**

Evaluación de la respuesta glucémica, tolerancia gastrointestinal y efecto prebiótico, por el consumo de jarabe de fructanos de agave Tequilana Weber variedad azul, parcial o totalmente hidrolizados, en voluntarios sanos Ref 2294

**SEPTIEMBRE DE 2017, VERSIÓN 02**

**Investigador principal:** M. en C. María Lorena Cassís Nosthas.

**Dirección del investigador:** Avenida Vasco de Quiroga 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Tlalpan. C.P. 14080, Ciudad de México.

**Teléfono de contacto del investigador (incluyendo uno para emergencias 24 horas):**

**Dr. Enrique Coss Adame. Departamento de Gastroenterología del INCMNSZ (54870900 ext. 2709, 2711). Tel Celular: 55 43 81 93 88**

**Investigadores participantes:**

Dr. Enrique Coss Adame- Depto. de Gastroenterología. INCMNSZ.

Dr. Carlos A Aguilar Salinas – Depto. De Endocrinología y Metabolismo. Unidad de Investigación de Enfermedades Metabólicas INCMNSZ.

L en N Melisa Delgado Bautista – Depto de Gastroenterología. INCMNSZ

MPSS María Fernanda Huerta de la Torre

**Nombre del patrocinador del estudio: Dr. Gustavo Bustillo Armendáriz**

**Dirección del patrocinador: Callejón de las Espigas # 2647, Colonia Ciudad Bugambilias, Jalisco. C.P. 45237. Zapopan, Jalisco.**

**Versión del consentimiento informado y fecha de su preparación: Versión 01, junio 2017**

### **INTRODUCCIÓN:**

Este documento es una invitación a participar en un estudio de investigación del Instituto. Por favor, tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento; pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga.

Procedimiento para dar su consentimiento. Usted tiene el derecho a decidir si quiere participar o no como sujeto de investigación en este proyecto. El investigador le debe explicar ampliamente los beneficios y riesgos del proyecto sin ningún tipo de presión y **usted tendrá todo el tiempo que requiera para pensar, solo o con quien usted decida consultarlo, antes de decidir si acepta participar.** Cualquiera que sea su decisión no tendrá efecto alguno sobre su atención médica en el Instituto.

Con el fin de tomar una decisión verdaderamente informada sobre si acepta participar o no en este estudio, usted debe tener el conocimiento suficiente acerca de los posibles riesgos y beneficios a su salud al participar. Este documento le dará información detallada acerca del

estudio de investigación, la cual podrá comentar quien usted quiera, por ejemplo un familiar, su médico tratante, el investigador principal de este estudio o con algún miembro del equipo de investigadores. Al final, una vez leída y entendida esta información, se le invitará a que forme parte del proyecto y si usted acepta, sin ninguna presión o intimidación, se le invitará a firmar este consentimiento informado.

Este consentimiento informado cumple con los lineamientos establecidos en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la Declaración de Helsinki, y a las Buenas Prácticas Clínicas emitidas por la Comisión Nacional de Bioética.

Al final de la explicación, usted debe entender los puntos siguientes:

- I. La justificación y los objetivos de la investigación.
- II. Los procedimientos que se utilizarán y su propósito, incluyendo la identificación de qué son procedimientos experimentales.
- III. Los riesgos o molestias previstos.
- IV. Los beneficios que se pueden observar.
- V. Los procedimientos alternativos que pudieran ser ventajosos para usted
- VI. Garantía para recibir respuestas a las preguntas y aclarar cualquier duda sobre los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento de la materia.
- VII. La libertad que tiene de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que por ello se afecte su atención y el tratamiento en el Instituto.
- VIII. La seguridad de que no se le va a identificar de forma particular y que se mantendrá la confidencialidad de la información relativa a su privacidad.
- IX. El compromiso del investigador de proporcionarle la información actualizada que pueda ser obtenida durante el estudio, aunque esto pudiera afectar a su disposición para continuar con su participación.
- X. La disponibilidad del tratamiento médico y compensación a que legalmente tiene derecho, en el caso de que ocurran daños causados directamente por la investigación.

**Puede solicitar más tiempo o llevar a casa este formulario antes de tomar una decisión final en los días futuros.**

## **INVITACION A PARTICIPAR COMO SUJETO DE INVESTIGACION Y DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO**

Estimado(a)

Sr(a).

---

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), a través del grupo de investigación, le invitan a participar como sujeto de investigación en este estudio que

tiene como objetivo: Comparar la respuesta glucémica y la tolerancia por el consumo de jarabes de agave en sujetos quienes como Ud se someten a una prueba de tolerancia a la glucosa.

El estudio tiene una duración total de 7 semanas.

El número aproximado de participantes será: de 30 voluntarios sanos.

Usted fue invitado al estudio debido a que tiene las siguientes características:

Es un paciente sano mayor de 20 años, sin historia de trastornos digestivos (como diarrea o estreñimiento u otra patología intestinal como síndrome de intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal), sin historia de padecimientos como obesidad, diabetes, distiroidismo, cirrosis hepática, insuficiencia renal, enfermedad neoplásica.

## **PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO**

**El tratamiento que será evaluado es** (o en su caso las maniobras del estudio a realizar):  
Jarabe de agave

**Será comparado con:** prueba de glucosa oral de 75 g

Ud. como participante del estudio, podrá recibir al azar ya sea, el jarabe de agave al 50%, o al jarabe de agave al 90% o a la glucosa oral. Esto quiere decir que usted tiene la misma posibilidad de recibir cualquiera de los tratamientos.

Cada participante es asignado independientemente y tiene la misma probabilidad de participar en cualquiera de los grupos.

**Su participación en el estudio consiste en lo siguiente:**

Usted recibirá los jarabes para su consumo y evaluación los cuales actúan sólo a nivel del intestino. Las molestias que le pudieran ocasionar el consumo de estos jarabes o la glucosa consisten en náuseas, vómito, dolor o inflamación abdominal, diarrea o estreñimiento. Todas estas molestias, si es que se presentan, se espera que sean leves, caso contrario se suspenderá la administración de ambos y se le indicarán las medidas de control pertinentes.

**Se requiere que usted coopere con evaluaciones clínicas y complete cuestionarios sobre su tipo de alimentación y presentación de molestias intestinales como dolor o**

**inflamación abdominal, diarrea o estreñimiento así como la entrega de una muestra de materia fecal en cada una de sus visitas.**

**Se le pedirá que su dieta habitual durante el período del estudio, esté libre de irritantes, de probióticos, de productos lácteos fermentados y madurados y libre de fibra (All-Bran®) así como de productos elaborados con base en cereales integrales y de endulzantes como el Stevia®, Canderel®, Splenda®, etc.**

En su primera visita (**Visita -1, Aleatorización**), se le explicará en que consiste el estudio y se dará lectura al consentimiento informado en presencia de dos testigos para posteriormente firmarlo.

A continuación se le realizará una prueba preliminar de glucosa con el objeto de conocer su nivel de glucosa en sangre; dicha prueba consiste en pinchar el costado de la punta de su dedo de la mano para obtener una gota de sangre. Ud. acercará su dedo para que toque y mantenga la tira reactiva de prueba del glucómetro para registrar su resultado. Si el valor obtenido es  $<100$  mg/dL, Ud. podrá ingresar al estudio. En seguida, se le elaborará una historia clínica en donde se le realizará una exploración física, se registrarán a través de cuestionarios los síntomas gastrointestinales, mediciones antropométricas como peso y talla (IMC  $<25$ ), medición de circunferencias de cintura, cadera, media de brazo y muñeca y la determinación de su composición corporal (agua corporal y la masa libre de grasa) a través de la bio-impedancia eléctrica. Además se le aplicará un recordatorio de 24 h por visita con el fin de obtener información sobre el tipo y cantidad de alimentos que Ud. consume.

Al término de su evaluación, se le dará las siguientes indicaciones para su próxima Cita:

- Se le solicitará que se presente en la Unidad de Investigación de Enfermedades Metabólicas del INCMNSZ, con ayuno de 12 h para la realización de la curva de tolerancia a la glucosa
- Para la realización de la prueba de aliento, la cual se realizara durante el estudio de las curva de glucosa, se le solicitará lo siguiente:
  1. Deberá de presentarse con un ayuno mínimo de 8 h.
  2. No haber consumido alimentos ricos en fibras y almidones 24 horas antes de la prueba.
  3. Antes de iniciar la prueba y durante la realización de las mediciones se le solicitará que realice un aseo bucal, por lo que deberá traer consigo su cepillo de dientes.
  4. No haber **consumido antibióticos** por lo menos 2 semanas antes de la prueba.
  5. No consumir alcohol ni fumar

Durante la prueba Ud. no podrá hablar en exceso ni dormir así como abandonar las instalaciones de la Unidad de Investigación de Enfermedades Metabólicas, ya que durante el tiempo que dure la prueba se le tomarán muestras de aire expirado cada 15 minutos. La prueba tiene una duración de 3 horas.

- Para la realización de los exámenes de laboratorio de microbiología (cultivo y conteo de lactobacilos, bifidobacterias y enterobacterias) y Pirosecuenciación, se le entregará una hielera que contiene un vial para que ahí coloque una muestra de aproximadamente 1 g de materia fecal. En el interior de la hielera encontrará unos geles refrigerantes que servirán como medio de transporte de la muestra en condiciones frías, para su entrega en la fecha programada de su próxima visita en el Laboratorio de Motilidad del Departamento de Gastroenterología.
- La evaluación de la microbiota intestinal así como la pirosecuenciación se realizará al inicio y al final de la intervención

### ***Visita 1. Intervención***

- En la fecha programada, Ud. se presentará en la Unidad de Investigación de Enfermedades Metabólicas del INCMNSZ, con ayuno de 12 h para la realización de la curva de tolerancia a la glucosa
- Entregará la muestra de materia fecal en las condiciones previamente solicitadas, a la persona encargada del estudio para su almacenamiento en congelación y posterior análisis microbiológico y de pirosecuenciación.
- Antes de inicie la prueba, se le tomará una muestra de sangre.
- **Posteriormente, se le pedirá que tome un líquido que contiene una cierta cantidad de glucosa (75 g).** Después de haber bebido la solución, se le realizaran mediciones seriadas para lo cual se le tomaran muestras de sangre venosa cada 15 minutos la primera hora y posteriormente cada 30 min las dos horas subsecuente. Se realizará la medición de glucosa (3h), insulina, GLP-1, GIP, ghrelina y glucagón (3h); paralelamente se aplicara la prueba de aliento en donde se registraran los valores de aire expirado cada 15 min y se anotará en el cuestionario de tolerancia gastrointestinal, los síntomas generados durante la prueba.

- Al término de las pruebas, se le entregará de acuerdo a la aleatorización, 7 frascos que contienen 10 g c/u del jarabe asignado para su consumo diario durante 1 semana (7 días); **deberá de beber el jarabe posterior a la ingesta del desayuno, una vez al día, diluido en 100 mL de agua natural.** Se le pedirá que guarde los recipientes vacíos para su entrega en su próxima visita, como medida de evaluación de apego al tratamiento.
- Además se le entregará una hielera que contiene un vial para que ahí coloque una muestra de aproximadamente 1 g de materia fecal. En el interior de la hielera encontrará unos geles refrigerantes que servirán como medio de transporte de la muestra en condiciones frías, para su entrega en la fecha programada de su próxima visita en el Laboratorio de Motilidad del Departamento de Gastroenterología.

### **Visita 2**

- Ud. se presentará en la fecha programada, en el Laboratorio de Motilidad del Departamento de Gastroenterología y entregará al personal encargado, los recipientes vacíos para integrarlo en el formato de registro de consumo de la muestra así como la muestra de materia fecal.
- Se le entregará de acuerdo a la aleatorización, 7 frascos que contienen 10 g c/u del jarabe asignado para su consumo diario durante 1 semana (7 días); **deberá de beber el jarabe posterior a la ingesta del desayuno, una vez al día, diluido en 100 mL de agua natural.** Se le pedirá que guarde los recipientes vacíos para su entrega en su próxima visita, como medida de evaluación de apego al tratamiento.
- Además se le entregará una hielera que contiene un vial para que ahí coloque una muestra de aproximadamente 1 g de materia fecal. En el interior de la hielera encontrará unos geles refrigerantes que servirán como medio de transporte de la muestra en condiciones frías, para su entrega en la fecha programada de su próxima visita en el Laboratorio de Motilidad del Departamento de Gastroenterología.

### **Visita 3**

- Ud. se presentará en la fecha programada, en el Laboratorio de Motilidad del Departamento de Gastroenterología en las condiciones requeridas para la realización de la prueba de aire expirado con un ayuno mínimo de 8 horas.

- Entregará al personal encargado, los frascos vacíos para integrarlo en el formato de registro de consumo así como la muestra de materia fecal.
- Se le pedirá que tome el líquido que contiene el jarabe asignado de acuerdo a la aleatorización y se le realizará la prueba de aire espirado cada 15 minutos durante 3 horas. Paralelamente, se anotará en el cuestionario de tolerancia gastrointestinal, los síntomas generados durante la prueba.
- Al término de las pruebas, se le entregará de acuerdo a la aleatorización, 7 frascos que contienen 10 g c/u del jarabe asignado para su consumo diario durante 1 semana (7 días); **deberá de beber el jarabe posterior a la ingesta del desayuno, una vez al día, diluido en 100 mL de agua natural.** Se le pedirá que guarde los frascos vacíos para su entrega en su próxima visita, como medida de evaluación de apego al tratamiento.
- Además se le entregará una hielera que contiene un vial para que ahí coloque una muestra de aproximadamente 1 g de materia fecal. En el interior de la hielera encontrará unos geles refrigerantes que servirán como medio de transporte de la muestra en condiciones frías, para su entrega en la fecha programada de su próxima visita en el Laboratorio de Motilidad del Departamento de Gastroenterología.

### **Periodo de Lavado por 2 semanas**

En este periodo, los voluntarios sanos no tendrán ninguna intervención y es aquí donde se realizará el cruzamiento de la intervención (Visita 4), es decir los voluntarios que recibían el jarabe hidrolizado al 90%, recibirán ahora el jarabe hidrolizado al 50% y viceversa.

#### **Visita 4** (*Cruzamiento de la intervención*)

- En la fecha programada, Ud. se presentará en la Unidad de Investigación de Enfermedades Metabólicas del INCMNSZ, con ayuno de 12 h para la realización de la curva de tolerancia a los jarabes al 50% y 90%, según sea el caso.
- Entregará la muestra de materia fecal en las condiciones previamente solicitadas, a la persona encargada del estudio para su almacenamiento en congelación y posterior análisis microbiológico y pirosecuenciación.

- Se le pedirá que tome un líquido que contiene el jarabe de agave asignado de acuerdo a la aleatorización. Después de haber bebido la solución, se le realizarán mediciones clínicas para lo cual se le tomarán muestras de sangre venosa cada 15 minutos la primera hora y posteriormente cada 30 min las dos horas subsecuente. Se realizará la medición de glucosa (3h), insulina, GLP-1, GIP, ghrelina y glucagón (3h); paralelamente se aplicará la prueba de aliento en donde se registrarán los valores de aire expirado cada 15 min y se anotará en el cuestionario de tolerancia gastrointestinal, los síntomas generados durante la prueba.
- Al término de las pruebas, se le entregará de acuerdo a la aleatorización, 7 frascos que contienen 10 g c/u del jarabe asignado para su consumo diario durante 1 semana (7 días); se le pedirá que guarde los frascos vacíos para su entrega en su próxima visita, como medida de evaluación de apego al tratamiento.
- Además se le entregará una hielera que contiene un vial para que ahí coloque una muestra de aproximadamente 1 g de materia fecal. En el interior de la hielera encontrará unos geles refrigerantes que servirán como medio de transporte de la muestra en condiciones frías, para su entrega en la fecha programada de su próxima visita en el Laboratorio de Motilidad del Departamento de Gastroenterología.

### **Visita 5**

- Ud. se presentará en la fecha programada, en el Laboratorio de Motilidad del Departamento de Gastroenterología y entregará al personal encargado, los frascos vacíos para integrarlo en el formato de registro de consumo de la muestra así como la muestra de materia fecal.
- Se le entregará de acuerdo a la aleatorización, 7 frascos que contienen 10 g c/u del jarabe asignado para su consumo diario durante 1 semana (7 días); **deberá de beber el jarabe posterior a la ingesta del desayuno, una vez al día, diluido en 100 mL de agua natural.** Se le pedirá que guarde los frascos vacíos para su entrega en su próxima visita, como medida de evaluación de apego al tratamiento.
- Además se le entregará una hielera que contiene un vial para que ahí coloque una muestra de aproximadamente 1 g de materia fecal. En el interior de la hielera encontrará unos geles refrigerantes que servirán como medio de transporte de la muestra en

condiciones frías, para su entrega en la fecha programada de su próxima visita en el Laboratorio de Motilidad del Departamento de Gastroenterología.

### **Visita 6**

- Ud. se presentará en la fecha programada, en el Laboratorio de Motilidad del Departamento de Gastroenterología en las condiciones requeridas para la realización de la prueba de aire expirado con un ayuno mínimo de 8 horas.
- Entregará al personal encargado, los frascos vacíos para integrarlo en el formato de registro de consumo así como la muestra de materia fecal para su análisis de microbiota y pirosecuenciación.
- Se le pedirá que tome el líquido que contiene el jarabe asignado de acuerdo a la aleatorización y se le realizará la prueba de aire espirado cada 15 minutos durante 3 horas. Paralelamente, se anotará en el cuestionario de tolerancia gastrointestinal, los síntomas generados durante la prueba.

La evaluación de los jarabes y las evaluaciones necesarias para desarrollar este estudio tienen riesgos mínimos y no tendrán costo alguno para usted. La información que se obtenga en el estudio será confidencial y utilizada únicamente con fines de investigación. Si en algún momento, durante el desarrollo del estudio usted decide retirarse, puede hacerlo libremente y sin afectar su situación laboral y/o atención futura en el Instituto.

### **RIESGOS E INCONVENIENTES**

El Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, señala que la obtención de muestras biológicas representa un riesgo mínimo dentro de la investigación. Los riesgos de la toma de muestra sanguínea son: posibilidad de sangrado ligero o moretón en el sitio de la punción, mareo o sensación de desmayo y raramente puede producirse punción arterial. El personal que extraerá la muestra sanguínea está entrenado para ello, lo que minimizará los riesgos de complicaciones.

Por otro lado, los jarabes de agave que se le proporcionaran son seguros para el consumo

humano, sin embargo, el consumo de estas fibras puede causar algunos síntomas gastrointestinales como son dolor abdominal, distensión, alteración en la frecuencia y consistencia de las heces, gases y sensación de llenura, no obstante, estos síntomas se presentan de manera transitoria en lo que los pacientes desarrollan tolerancia al consumo de este tipo de fibra.

En el caso de la prueba de tolerancia a glucosa puede ser causa de vómito, dolor abdominal y diarrea y para la prueba de aire espirado se requiere de 8 horas previas de ayuno y 3 horas más para la prueba, durante la prueba no podrá beber agua o consumir alimentos.

Los datos acerca de su identidad y su información médica no serán revelados en ningún momento como lo estipula la ley, por tanto, en la recolección de datos clínicos usted no enfrenta riesgos mayores a los relativos a la protección de la confidencialidad la cual será protegida mediante la codificación de las muestras y de su información.

## **BENEFICIOS POTENCIALES**

Las plantas del género *Agave* almacenan fructanos (polímeros o cadenas de fructosa) como principal hidrato de carbono de reserva. El jarabe de agave azul (*Agave Tequilana* Weber var. azul) es la sustancia dulce natural producida por hidrólisis de los fructanos almacenados en la planta de maguey y dependiendo de la longitud de su cadena, será la relación que existe con el dulzor y por tanto con la salud, en donde la evidencia es escasa.

El gran número de marcas comerciales y distribuidores de jarabe de agave azul reflejan el incremento de su producción y aceptación como endulzante en México y otros países. No obstante su popularidad, y la literatura disponible acerca del jarabe de agave azul, están relacionadas con producción, diseño de estrategias biotecnológicas, capacidad antibacteriana y potencial como antioxidante.

Es por ello que en este estudio se pretende evaluar y conocer el impacto en la salud que tendrá el consumo del jarabe de agave para así poder ofrecer a los consumidores, un endulzante con propiedades benéficas ya que si se consume en menor cantidad podría alcanzar el mismo nivel de dulzura que otros jarabes lo que conlleva a una disminución en el consumo de calorías, además de que estos fructanos al no ser digeridos beneficiarían la salud del huésped por

estimulación selectiva del crecimiento y/o actividad de una o un número limitado de bacterias del colon, demostrándose así su efecto prebiótico.

## **CONSIDERACIONES ECONÓMICAS**

El material requerido para la realización de las curvas de tolerancia a la glucosa y de los jarabes de agave así como las determinaciones bioquímicas, el jarabe de glucosa, los jarabes de agave, el costo de la toma y procesamiento de las muestras de sangre de cada uno de los voluntarios, el material requerido para la realización de las pruebas de aliento y los estudios de efecto prebiótico (análisis microbiológico y PCR de las muestras de materia fecal), serán financiados por la compañía Bustar Alimentos S.A. de C.V.

**Se contempla llevar a cabo una compensación económica para cubrir traslados de los pacientes al Instituto por parte del patrocinador del estudio.**

## ***COMPENSACION***

No habrá remuneración de ningún tipo para los pacientes, sin embargo, ellos no tendrán que hacer ningún gasto durante la investigación, ya que todos los estudios requeridos estarán cubiertos por el patrocinador.

## ***ALTERNATIVAS A SU PARTICIPACIÓN:***

**Su participación en el estudio es voluntaria. Si usted decide no participar en este estudio, esto no influirá en sus condiciones de trabajo y/o atención médica futura en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.**

## ***POSIBLES PRODUCTOS COMERCIALES DERIVABLES DEL ESTUDIO:***

Al término del estudio, el patrocinador, tiene la posibilidad de producir y comercializar el jarabe de agave parcial y totalmente hidrolizado.

Los investigadores, no recibirán regalías, sueldo u otras compensaciones económicas por su participación en el estudio.

### ***ACCIONES A SEGUIR DESPUÉS DEL TÉRMINO DEL ESTUDIO:***

Una vez que concluya el periodo de la investigación, Usted puede solicitar los resultados de sus exámenes clínicos y de las conclusiones del estudio al Dr. Enrique Coss Adame. La investigación es un proceso largo y complejo y la obtención de los resultados finales del proyecto puede tomar varios meses.

### ***PARTICIPACIÓN Y RETIRO DEL ESTUDIO:***

Recuerde que su participación es **VOLUNTARIA**. **Si usted decide no participar, tanto su relación laboral con el INCMNSZ como su derecho para recibir atención médica o cualquier servicio al que tenga derecho no se verán afectados.** Si decide participar, tiene la libertad para retirar su consentimiento e interrumpir su participación en cualquier momento sin perjudicar su condición laboral en el INCMNSZ. Se le informará a tiempo si se obtiene nueva información que pueda afectar su decisión para continuar en el estudio.

El investigador o el patrocinador del estudio pueden excluirlo del estudio si no acude a sus citas o no cumple con el consumo del tratamiento que se le brinde. Por otra parte, el estudio puede ser terminado en forma prematura si el comité de ética institucional o el investigador principal lo deciden.

### ***CONFIDENCIALIDAD Y MANEJO DE SU INFORMACIÓN***

Su nombre no será usado en ninguno de los reporte públicos del estudio. Las muestras biológicas obtenidas no contendrán ninguna información personal y serán codificadas con un número de serie para evitar cualquier posibilidad de identificación. Por disposición legal, las muestras biológicas, incluyendo la sangre, son catalogadas como residuos peligrosos biológico-

infecciosos y por esta razón durante el curso de la investigación su muestra no podrá serle devuelta. Es posible que sus muestras biológicas, así como su información médica y/o genética, puedan ser usadas para otros proyectos de investigación análogos relacionados con la enfermedad en estudio. No podrán ser usados para estudios de investigación que estén relacionados con condiciones distintas a las estudiadas en este proyecto, y estos estudios deberán ser sometidos a aprobación por un Comité de Ética.

Sus muestras podrán ser almacenadas por los investigadores hasta por 1 año en un banco de sueros del departamento de gastroenterología.

Los códigos que identifican su muestra estarán sólo disponibles a los investigadores titulares, quienes están obligados por Ley a no divulgar su identidad. Estos códigos serán guardados en un archivero con llave. Sólo los investigadores tendrán acceso a ellos. El personal del estudio (monitores o auditores) podrá tener acceso a la información de los participantes.

Si bien existe la posibilidad de que su privacidad sea afectada como resultado de su participación en el estudio, su confidencialidad será protegida como lo marca la ley, asignando códigos a su información. El código es un número de identificación que no incluye datos personales. Ninguna información sobre su persona será compartida con otros sin su autorización, excepto:

- Si es necesario para proteger sus derechos y bienestar (por ejemplo, si ha sufrido una lesión y requiere tratamiento de emergencia); o
- Es solicitado por la ley.

Si usted decide retirarse del estudio, podrá solicitar el retiro y destrucción de su material biológico y de su información. Todas las hojas de recolección de datos serán guardadas con las mismas medidas de confidencialidad, y solo los investigadores titulares tendrán acceso a los datos que tienen su nombre.

Si así lo desea, usted deberá contactar a cualquiera de los investigadores participantes y expresar su decisión por escrito.

El Comité de Ética en Investigación del INCMNSZ aprobó la realización de este estudio. Dicho comité es quien revisa, aprueba y supervisa los estudios de investigación en humanos en el Instituto. En el futuro, si identificamos información que consideremos importante para su salud, consultaremos con el Comité de Ética en Investigación para decidir la mejor forma de darle esta información a usted y a su médico. Además, le solicitamos que nos autorice contactarlo, en caso de ser necesario, para solicitarle información que podría ser relevante para el desarrollo de este proyecto.

Los datos científicos obtenidos como parte de este estudio podrían ser utilizados en publicaciones o presentaciones médicas. Su nombre y otra información personal serán eliminados antes de usar los datos.

Si usted lo solicita su médico de cabecera será informado sobre su participación en el estudio.

#### ***IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES:***

En caso de que usted sufra un daño relacionado al estudio, por favor póngase en contacto con:

- **Dr. Enrique Coss-Adame, Departamento de Gastroenterología del INCMNSZ (54870900 ext. 2709, 2711).**
- **M.C. María Lorena Cassis Nosthas, Departamento de Ciencia y Tecnología de los Alimentos. INCMNSZ. (54870090 ext. 2811).**

Si usted tiene preguntas acerca de sus derechos como participante en el estudio, puede hablar con el Presidente del Comité de Ética en Investigación del INCMNSZ (**Dr. Arturo Galindo Fraga** teléfono: 54870900 ext. 7904).

#### ***DECLARACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO***

He leído con cuidado este consentimiento informado, he hecho todas las preguntas que he tenido y todas han sido respondidas satisfactoriamente. Para poder participar en el estudio, estoy de acuerdo con todos los siguientes puntos:

Estoy de acuerdo en participar en el estudio descrito anteriormente. Los objetivos generales, particulares del reclutamiento y los posibles daños e inconvenientes me han sido explicados a mi entera satisfacción.

Estoy de acuerdo en donar de forma voluntaria mis muestras biológicas (suero sanguíneo y heces) para ser utilizadas en este estudio. Así mismo, mi información médica y biológica podrá ser utilizada con los mismos fines.

Estoy de acuerdo, en caso de ser necesario, que se me contacte en el futuro si el proyecto requiere coleccionar información adicional o si encuentran información relevante para mi salud.

Mi firma también indica que he recibido un duplicado de este consentimiento informado.

Por favor responda las siguientes preguntas: **(deje en el documento sólo las preguntas que apliquen a su protocolo de investigación).**

	<b>SÍ</b> <b>(marque</b> <b>por</b> <b>favor)</b>	<b>NO</b> <b>(marque</b> <b>por</b> <b>favor)</b>
a. ¿Ha leído y entendido el formato de consentimiento informado, en su lengua materna?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. ¿Ha tenido la oportunidad de hacer preguntas y de discutir este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. ¿Ha recibido usted respuestas satisfactorias a todas sus preguntas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. ¿Ha recibido suficiente información acerca del estudio y ha tenido el tiempo suficiente para tomar la decisión?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. ¿Entiende usted que su participación es voluntaria y que es libre de suspender su participación en este estudio en cualquier momento sin tener que justificar su decisión y sin que esto afecte su atención médica o sin la pérdida de los beneficios a los que de otra forma tenga derecho?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. <b>SOLO SI APLICA:</b> ¿Autoriza se dé acceso a sus registros médicos para este estudio de investigación y para propósitos regulatorios a [REDACTED], sus representantes, los auditores, oficinas regulatorias del estudio, otras agencias gubernamentales de la salud en México y posiblemente otras agencias gubernamentales de la salud en otros países en	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



estudio. También puedo obtener los resultados de mis exámenes clínicos si así los solicito. Si tengo preguntas sobre el estudio, puedo ponerme en contacto con Dr. **Enrique Coss-Adame 54870900 ext. 2709, 2711 o la M.C. María Lorena Cassis Nosthas 54870900 ext 1576**

Debo informar a los investigadores de cualquier cambio en mi estado de salud (por ejemplo, uso de nuevos medicamentos, cambios en el consumo de tabaco) o en la ciudad donde resido, tan pronto como sea posible.

He leído y entendido toda la información que me han dado sobre mi participación en el estudio. He tenido la oportunidad para discutirlo y hacer preguntas. Todas las preguntas han sido respondidas a mi satisfacción. He entendido que recibiré una copia firmada de este consentimiento informado.

Tengo claro que, en caso de tener preguntas sobre mis derechos como sujeto de investigación clínica en este estudio, problemas, preocupaciones o dudas, y deseo obtener información adicional, o bien, hacer comentarios sobre el desarrollo del estudio, tengo la libertad de hablar con el presidente del Comité de Ética en Investigación del INCMNSZ (Dr. Arturo Galindo Fraga, tel: 54870900. ext. 7904).

\_\_\_\_\_  
**Nombre del / de la Participante**

\_\_\_\_\_  
**Firma del / de la Participante**

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
**Coloque la huella digital del participante sobre esta línea si no sabe escribir**

\_\_\_\_\_  
**Nombre del representante legal (si aplica)**

\_\_\_\_\_  
**Firma del representante legal**

Fecha

---

**Nombre del Investigador  
que explicó el documento**

---

**Firma del Investigador**

---

Fecha

---

**Nombre del Testigo 1**  
1

---

**Firma del Testigo**

---

Fecha

---

**Relación con el participante:**

Dirección:

---

Lugar y Fecha:

---

---

**Nombre del Testigo 2**

---

**Firma del Testigo 2**

---

Fecha

---

**Relación con el participante:**

Dirección:

---

Lugar y Fecha:

---

**(El presente documento es original y consta de 16 páginas)**

**ANEXO II. Carta de aceptación del estudio por el Comité de Ética del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán**



**SALUD**  
SECRETARÍA DE SALUD



INSTITUTO NACIONAL DE  
CIENCIAS MÉDICAS  
Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN

CIUDAD DE MÉXICO, A 26 DE ENERO DE 2021  
NO. OFICIO MCONTROL-0103/2021  
REG. CONBIOÉTICA-09-CEI-011-20160627

DRA. MA LORENA CASSIS NOSTHAS  
INVESTIGADORA PRINCIPAL  
DEPTO. DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA DE LOS ALIMENTOS  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"  
AV. VASCO DE QUIROGA No. 15  
COL. BELISARIO DOMÍNGUEZ SECCIÓN XVI  
CIUDAD DE MÉXICO, C.P. 14080  
PRESENTE

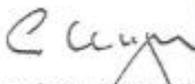
En respuesta su oficio del pasado 18 de enero, con relación al Protocolo de Investigación Clínica, titulado:

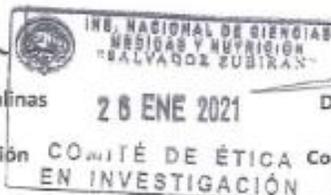
**"EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA GLUCÉMICA, TOLERANCIA GASTROINTESTINAL Y EFECTO PREBIÓTICO, POR EL CONSUMO DE JARABE DE AGAVE TEQUILANA WEBER VARIEDAD AZUL, PARCIAL Y TOTALMENTE HIDROLIZADOS, EN VOLUNTARIOS SANOS"**  
versión septiembre 2017  
REF. 2294

Le informamos que se toma conocimiento del estado actual del estudio, así mismo se autoriza la re-aprobación anual con vigencia hasta el 26 de enero de 2022.

Sin más por el momento, quedamos de usted.

ATENTAMENTE,

  
Dr. Carlos A. Aguilar Salinas  
Presidente  
Comité de Investigación



  
Dr. Sergio Hernández Jiménez  
Secretario  
Comité de Ética en Investigación

CAAS/SHJ/MARV

Avenida Vasco de Quiroga No. 15, Colonia Balneario Dominguez Sección XVI, Alcaldía Tlalpan  
C.P. 14080 Ciudad de México Tel. 55 54 87 09 00 www.incmn.mx



## 14. Formatos de evaluación

### Formato 1 Antropometría

#### a) ANTROPOMETRÍA

VISITA ( \_\_\_\_\_ )

Grupo: 1  2

Peso	_____ Kg		INDICE DE MASA CORPORAL (IMC):
Estatura	_____ m		Peso / (Estatura) <sup>2</sup> = _____ / _____ = _____ Kg/m <sup>2</sup>
∪ cintura	_____ cm		INDICE DE CINTURA/CADERA (ICC):
∪ cadera	_____ cm		∪ cintura / ∪ cadera = _____ / _____ = _____
∪ media de brazo	_____ cm		
∪ muñeca	_____ cm		COMPLEXIÓN: _____

#### b. IMPEDANCIA BIOLÉCTRICA

Colocar los cuatro electrodos de la siguiente manera:

- Dos en el pie derecho: uno en el empeine abajo del dedo medio y otro cerca del tobillo.
- Dos en la mano derecha: uno, en el dorso y el otro en la muñeca.

Se realiza la impedancia en decúbito. Se registran las mediciones resistencia, reactancia y ángulo de fase.

Resistencia= \_\_\_\_\_

Reactancia= \_\_\_\_\_

Impedancia= \_\_\_\_\_

Ángulo de Fase= \_\_\_\_\_

Nombre y firma de quién llenó el formato: \_\_\_\_\_

Fecha (dd/mm/aa): \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Formato 2 Historia clínica

**HISTORIA CLINICA**

**I. FICHA DE IDENTIFICACION**

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

Registro: \_\_\_\_\_ Identificación: \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_

Género: ( ) Femenino ( ) Masculino Edad: \_\_\_\_\_

Lugar y fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_

Estado civil: ( ) Soltero(a) ( ) Casado(a) ( ) Unión libre ( ) Divorciado(a) ( ) Viudo(a)

Escolaridad: \_\_\_\_\_ Profesión u ocupación: \_\_\_\_\_

Religión: \_\_\_\_\_ Nacionalidad: \_\_\_\_\_

Teléfono: \_\_\_\_\_ Celular: \_\_\_\_\_

**II. ANTECEDENTES**

- **Heredo-familiares (abuelos, padres, hijos, hermanos)**

Diabetes: No ( ) Sí ( ) Quién? \_\_\_\_\_

Hipertensión: No ( ) Sí ( ) Quién? \_\_\_\_\_

Cáncer: No ( ) Sí ( ) Quién? \_\_\_\_\_

Otras: \_\_\_\_\_

- **Personales no patológicos**

Tabaco ( ) Frecuencia: \_\_\_\_\_ Alcohol ( ) Frecuencia: \_\_\_\_\_

Drogas ( ) Otros: \_\_\_\_\_

- **Personales patológicos**

Alergias: No ( ) Sí ( ) A qué? \_\_\_\_\_

Intolerancias: No ( ) Sí ( ) A qué? \_\_\_\_\_

Cirugías: No ( ) Sí ( ) Cuáles? \_\_\_\_\_

Enfermedades: No ( ) Sí ( ) Cuáles?

---

---

---

### III. INTERROGATORIO APARATO DIGESTIVO

- **Síntomas:**

Distensión abdominal ( ) Dolor abdominal ( ) Flatulencia ( )

Constipación ( ) Diarrea ( ) Malestar abdominal ( ) Pujo ( ) Tenesmo ( )

Sensación de llenura ( )

- **Disminuyen los síntomas después de la evacuación?** No ( ) Sí ( )

- **Frecuencia de síntomas:** \_\_\_\_\_

- **Tiempo de evolución:** \_\_\_\_\_

- **Tratamientos utilizados:**

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

- **Duración tratamientos:**

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

- **¿Se le ha realizado algún estudio para su diagnóstico? ¿Cuál?**

**Formato 3 Formato para evaluación de síntomas gastrointestinales**

**EVALUACION DE SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES**

**VISITA:**

Nombre: \_\_\_\_\_ Expediente/Folio: \_\_\_\_\_

Apellido paterno

Apellido materno

Nombre(s)

**a. Síntomas**

	No	Si	Descripción
<b>Dolor abdominal</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Tipo: _____ Localización: _____ Intensidad: <input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Severa Duración: _____ ¿Qué lo disminuye? _____ ¿Qué lo aumenta?: _____
<b>Distensión abdominal</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Localización: _____ Intensidad: <input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Severa Duración: _____ ¿Qué la disminuye?: _____ ¿Qué la aumenta?: _____
<b>Borborigmos</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Intensidad: <input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Severa
<b>Flatulencia</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Intensidad: <input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Severa
<b>Náusea</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Intensidad: <input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Severa
<b>Vómito</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Intensidad: <input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Severa
<b>Diarrea</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	No. evacuaciones/día: _____ Consistencia: _____
<b>Estreñimiento</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	No. evacuaciones/día: _____ Consistencia: _____

Nombre y firma de quien llenó el formato: \_\_\_\_\_ Fecha (dd/mm/aa): \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_



Formato 4 Formato de datos generales del paciente

**DATOS GENERALES  
VISITA -1**

<b>Nombre Completo</b>	Apellido paterno	Apellido materno	Nombre(s)
<b>Expediente/Folio</b>			
<b>Edad</b>			
<b>Teléfono casa</b>			
<b>Teléfono celular</b>			
<b>Peso</b>			
<b>Talla</b>			
<b>IMC</b>			

**Consumo algún tipo de alimento o cápsulas con probiótico?** SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_  
 Si contesto SI, Cuales \_\_\_\_\_  
 Cuanto consume al día: \_\_\_\_\_ ¿Los ha consumido en el último mes? \_\_\_\_\_

**Consumo alimentos o suplementos con fibra (Procesados)?** SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_  
 Si contesto SI, Cuales \_\_\_\_\_  
 Cuanto consume al día: \_\_\_\_\_ ¿Los ha consumido en los últimos dos meses? \_\_\_\_\_

**Consumo Ud algún tipo de Endulzantes?** SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_  
 Si contesto SI, Cuales \_\_\_\_\_  
 Cuantos consume al día: \_\_\_\_\_

**Toma algún antibiótico?** SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_  
 Si contesto SI, Cual? \_\_\_\_\_ ¿Los ha consumido en el último mes? \_\_\_\_\_

Parámetro Clínico	Resultado				
Glucosa (ayuno) mg/dL					
Hemoglobina glucosilada (%)					
<b>Perfil de lípidos</b>					
Colesterol (mg/dL)	Total		LDL		HDL
Triglicéridos (mg/dL)					

Nombre y firma de quién lleno el formato: \_\_\_\_\_

Fecha (dd/mm/aa): \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Formato 5 Formato para curvas de tolerancia y respuesta a marcadores bioquímicos

**EXÁMENES DE LABORATORIO**

VISITA: \_\_\_\_\_

a. **PARÁMETROS CLÍNICOS** Fecha de los exámenes (dd/mm/aa): \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_ Expediente/Folio: \_\_\_\_\_

Apellido Paterno      Apellido Materno      Nombre (s)

Parámetro Clínico	Resultado									
Glucosa (ayuno) mg/dL										
Hemoglobina glucosilada (%)										
	Tiempo (min)									
Parámetro Clínico	0	15	30	45	60	90	120	150	180	
Tolerancia a la Glucosa (3h) (mg/dL)										
Insulina (µIU/mL)										
GLP-1 pmol/L										
GIP										
Ghrelin (pg/mL)										
Glucagon										
Leptina										

Categoría	Glucemia en ayunas	Glucemia 2 horas post carga
Normal	< 110 mg/ dl	< 140 mg/ dl

Parámetro Clínico	Resultado				
<b>Perfil de lípidos</b>					
Colesterol (mg/dL)	Total		LDL		HDL
Triglicéridos (mg/dL)					

Nombre y firma de quien llenó el formato: \_\_\_\_\_

## Formato 6 Prueba de aire espirado



### Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

"Evaluación de la respuesta glucémica, tolerancia gastrointestinal y efecto prebiótico, por el consumo de jarabe de fructanos de agave Tequilana Weber variedad azul, parcial o totalmente hidrolizados, en voluntarios sanos" Ref. 2294

VISITA: \_\_\_\_\_

Fecha: / /

#### Prueba de aire espirado – H<sub>2</sub> Hoja de captura

Nombre:										Edad:							
Sustrato:										Peso:							
Protocolo: JARABE DE AGAVE (PACIENTES SANOS)										Talla:							
Médico que refiere:																	
Tiempo de captura																	
Tiempo (min)	Basal	15	30	45	60	75	90	105	120	135	150	165	180	195	210	225	240
Hora																	
H <sub>2</sub> PPM																	
CH <sub>4</sub> PPM																	
Favor de graficar la intensidad de sus síntomas de acuerdo a la siguiente escala: 0=No, 1= leve, 2=Moderado, 3=Severo																	
Dolor abdominal																	
Distensión																	
Movimientos intestinales																	
Llenura																	
Náuseas																	
Eructos																	
Diarrea																	
Gas/Flatulencias																	
Otros:																	

Administra la prueba

Interpreta la prueba

## Formato 7

### TERMINACIÓN DEL ESTUDIO

Grupo: 1  2

Nombre: \_\_\_\_\_ Expediente/Folío: \_\_\_\_\_  
Apellido paterno                  Apellido materno                  Nombre(s)

**INSTRUCCIONES:** Marque con una "X" la(s) razón(es) por la(s) cual(es) el o la paciente termina el estudio.

- Por completar el estudio
- Por falta de apego
- Por presentar efectos adversos intolerables asociados a:  
Jarabe de agave 90/10  
Jarabe de agave 50/50
- Por presentar efectos adversos severos asociados a:  
Jarabe de agave 90/10  
Jarabe de agave 50/50
- Por deserción
- Otra, especifique: \_\_\_\_\_

Nombre y firma de quien llenó el formato: \_\_\_\_\_

Fecha (dd/mm/aa): \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

