



Universidad Autónoma del Estado de México

Facultad de Medicina

Departamento de Estudios Avanzados

Maestría en Ciencias de la Salud

“Efecto de la suplementación con inulina en la flexibilidad cognitiva y en la composición de la microbiota intestinal en ratones CD1 sometidos a una dieta adicionada con grasa”

TESIS

Que para obtener el grado de
Maestra en Ciencias de la Salud

Presenta:

L.N. Gabriela González Velázquez.

Comité de Tutores:

Directora:

Dra. Alexandra Estela Soto Piña.

Co-director:

Dr. José Antonio Estrada Guadarrama.

Asesor:

Dr. José Félix Aguirre Garrido.

ÍNDICE

Resumen.....	3
1. Marco teórico.....	5
1.1 Función cognitiva.....	5
1.1.1 Corteza prefrontal.....	5
1.1.2 Flexibilidad cognitiva.....	6
1.1.2.1 Medición de la Flexibilidad cognitiva en humanos.....	7
1.1.2.2 Prueba de cambio de conjunto atencional (Attentional set-shifting test) en roedores. .	7
1.1.2.3 Modelo murino.....	8
1.2 Eje Intestino-Cerebro.....	8
1.2.1 Microbiota Intestinal.....	9
1.2.1.1 Disbiosis.....	10
1.2.1.2 Probióticos.....	11
1.2.1.3 Prebióticos.....	12
1.2.1.4 Inulina.....	12
1.2.1.5 Ácidos Grasos de Cadena Corta (AGCC).....	13
1.2.1.6 Microbiota intestinal y función cognitiva.....	14
1.2.1.7 Diferencias y similitudes de la microbiota intestinal de ratones y humanos.....	15
1.3 Dieta alta en grasa.....	16
1.3.1 Dieta alta en grasa y microbiota intestinal.....	16
1.3.2 Dieta alta en grasa y función cognitiva.....	18
1.3.3 Dieta alta en grasa y tejido adiposo.....	18
2. Planteamiento del problema.....	19
2.1 Pregunta de investigación.....	19
3. Justificación.....	20
4. Hipótesis.....	21
4.1 Hipótesis Alternativa.....	21
4.2 Hipótesis Nula.....	21
5. Objetivos.....	22
5.1 Objetivo general.....	22
5.2 Objetivos específicos.....	22
6. Metodología.....	23
6.1 Diseño de estudio.....	23
6.1.1 Tipo de estudio:.....	23
6.1.2 Universo y muestra:.....	23

6.1.3 Método de muestreo:.....	23
6.2 Criterios de inclusión y eliminación.	23
6.2.1 Criterios de inclusión:.....	23
6.2.2 Criterios de eliminación:	24
6.3 Procedimientos.	24
6.3.1 Dieta.....	24
6.3.2 Attentional Set-Shifting Test (AST).	25
6.3.3 Medición de masa corporal.	28
6.3.4 Medición de composición corporal.	29
6.3.5 Obtención de tejido adiposo.	29
6.3.6 Análisis metaxenómico de la microbiota intestinal.....	29
6.4 Línea de tiempo de actividades.	31
6.5 Variables de estudio.	31
6.5.1 Operacionalización de variables.	32
6.6 Implicaciones bioéticas.	34
6.7 Recolección de datos.	34
6.8 Análisis estadísticos.....	34
7. Resultados	36
7.1 Comprobante de la aceptación del artículo.	36
7.2 Resumen.....	38
8. Discusión.	39
9. Conclusiones.	42
10. Referencias bibliográficas.	43
11. Anexos.	55
Anexo 1. Estudios de suplementación con Inulina en ratones.	55
Anexo 2. Estudios cognitivos en ratones con Dieta alta en grasa.	56
Anexo 3. Formato para aplicación del Attentional Set Shifting Test (AST).	57
Anexo 4. Resultado de Ithenticate	61

Resumen.

La alimentación y el estado de nutrición influyen en el equilibrio homeostático, siendo capaces de alterar el rendimiento cognitivo. Los prebióticos son suplementos que pueden modular el microbioma intestinal, que a su vez modula la función cerebral a través de la producción de Ácidos Grasos de Cadena Corta (AGCC) y otros metabolitos. El objetivo de esta investigación fue conocer el efecto del consumo de una dieta alta en grasa y la suplementación con inulina sobre la flexibilidad cognitiva, la composición corporal y la microbiota intestinal en un modelo murino. Este fue un estudio experimental con una intervención de 6 semanas, en ratones CD1 (n=30) divididos en 5 grupos: Grupo Control (C) alimentado con una dieta estándar, Grupo Dieta alta en grasa (HF), Grupo Inulina (I), Grupo Grasa/Inulina (HFI) y un Grupo Control Manipulación (M), con las mismas características y alimentación del grupo C, pero sin manipulación durante la experimentación. Se aplicó el Attentional set-shifting test (AST) a los primeros 4 grupos experimentales para evaluar la flexibilidad cognitiva. Posteriormente, se evaluó la composición corporal por medio de bioimpedancia eléctrica, y se extrajeron los tejidos adiposos inguinal, retroperitoneal, gonadal y peritoneal para su pesaje. Finalmente, se realizó un análisis metataxonómico bacteriano de la microbiota intestinal mediante la secuenciación del gen *ARNr 16S*.

Se observó que los ratones del grupo HF realizaron un número mayor de ensayos en el AST comparado con los grupos C, I y HFI. En cuanto a la composición corporal, no se observaron diferencias significativas, sin embargo, la dieta grasa provocó diferencias en la masa de los tejidos adiposos gonadal y peritoneal en comparación del grupo C. En la microbiota intestinal se observaron diferencias significativas en la diversidad alfa, siendo el grupo I el que mostró menor diversidad bacteriana en comparación con el grupo HF, lo cual no se respalda con estudios anteriores. No se presentaron diferencias entre los filos Bacillota y Bacteroidota entre los grupos. A nivel de género, *Clostridium* presentó una menor proporción de secuencias en el grupo I, comparado con el grupo C. Por otro lado, *Lactobacillus* en el grupo HF presentó menor porcentaje de secuencias que en los grupos C e I, lo que se puede relacionar con la producción de AGCC.

Estos resultados, sugieren que la suplementación con inulina puede ser un recurso útil para reducir los efectos que afectan la salud de la dieta alta en grasa, específicamente en la flexibilidad cognitiva y en la composición bacteriana de la microbiota intestinal.

Abstract.

Diet and nutritional status influence homeostatic balance, being able to alter cognitive performance. Prebiotics are supplements that can modulate the gut microbiome, which in turn modulates brain function through the production of Short Chain Fatty Acids (SCFAs) and other metabolites. The objective of this research was to learn the effect of consumption of a high-fat diet and supplementation with inulin on cognitive flexibility, body composition and gut microbiota in a murine model. This was an experimental study with a 6-week intervention, in CD1 mice (n=30) divided into 5 groups: Control Group (C) fed with a standard diet, High Fat Diet Group (HF), Inulin Group (I), Fat/Inulin Group (HFI) and a Manipulation Control Group (M), with the same characteristics and diet of group C, but without manipulation during the experimentation. The Attentional set-shifting test (AST) was applied to the first 4 experimental groups to evaluate cognitive flexibility. Subsequently, body composition was evaluated by electrical bioimpedance, and inguinal, retroperitoneal, gonadal and peritoneal adipose tissues were extracted for weighing. Finally, a bacterial meta-taxonomic analysis of the intestinal microbiota was performed by *16S rRNA* gene sequencing.

We observed that HF group performed a higher number of AST trials compared to C, I and HFI groups. Regarding body composition, no significant differences were observed, however, HF diet caused differences in the mass of gonadal and peritoneal adipose tissues compared to C group. At the gut microbiota, significant differences were observed in alpha diversity of the gut microbiota, I group showing lower bacterial diversity than HF group, which is not supported by previous studies. There were no differences between Bacillota and Bacteroidota phyla between the groups. At the genus level, *Clostridium* presented a lower proportion of sequences in I group vs C group; nevertheless, *Lactobacillus* presented a lower percentage of sequences in HF group than C and I groups, which may be related to the production of SCFA.

These results suggest that supplementation with inulin may be a useful resource to reduce the health-affecting effects of the high-fat diet, specifically on cognitive flexibility and on the bacterial composition of the gut microbiota.

1. Marco teórico.

1.1 Función cognitiva.

La función cognitiva es la capacidad de aprender, retener y recordar información. También abarca funciones intelectuales, como la evaluación y el juicio; además, incluye todas habilidades y procesos mentales relacionados al conocimiento, abarcando la atención, la memoria, el razonamiento, la comprensión y la producción del lenguaje (1).

1.1.1 Corteza prefrontal.

La corteza cerebral está constituida por un conjunto de neuronas que conforman la materia gris del cerebro, que es la porción más externa. La corteza se divide en 4 regiones principales: lóbulo frontal, temporal, parietal y occipital. El lóbulo frontal es el lóbulo más grande del cerebro y se encuentra frente al surco central. El lóbulo frontal dorsolateral se divide en tres áreas principales: la corteza prefrontal, la corteza premotora y la corteza motora primaria (2). La región prefrontal constituye el 30% del área cortical total (3) (**Figura 1**). La función ejecutiva antes descrita se relaciona a la corteza prefrontal (CPF), comprendiendo a su vez la memoria de trabajo y la flexibilidad cognitiva (4). La CPF participa en la representación y producción de acciones. Se sugiere que la capacidad de estructurar el tiempo presente para que tenga utilidad en el futuro es el rasgo característico de la CPF (5).

Existen diversos trastornos psiquiátricos y neurológicos que pueden ser producto de un deterioro de control cognitivo relacionado a la corteza prefrontal. Ejemplo de ello es el Trastorno de Déficit de Atención con Hiperactividad, que presenta importantes deficiencias de la Función ejecutiva/Control cognitivo en el manejo de la atención, la memoria de trabajo y la inhibición de la respuesta, que contribuyen a los síntomas de dicha patología descritos en el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, quinta edición (DSM-5), que incluyen distracción e impulsividad. Además, algunos síntomas del trastorno depresivo mayor incluyen dificultad en la toma de decisiones y la concentración. Así mismo, en la esquizofrenia, los síntomas se han relacionado con el deterioro de la conducta dirigida a un objeto y a la deficiencia en el control de la realidad, resaltando síntomas como el déficit de memoria de trabajo, que puede impedir la rehabilitación en quien la padece (6).

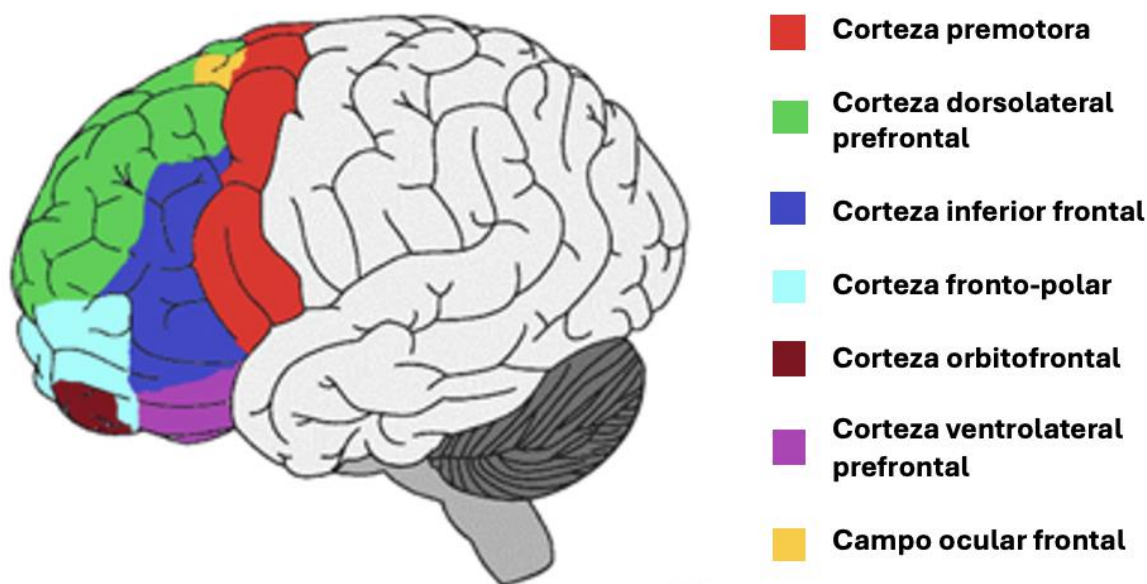


Figura 1. Áreas principales de la corteza prefrontal.
Elaboración propia, basado en Friedman and Robbins (6).

La corteza cerebral se divide en 4 regiones principales: lóbulo frontal, temporal, parietal y occipital. El lóbulo frontal se encuentra frente al surco central; el lóbulo frontal dorsolateral se divide en tres áreas principales: la corteza prefrontal, la corteza premotora y la corteza motora primaria. La región prefrontal constituye el 30% del área cortical total.

1.1.2 Flexibilidad cognitiva.

Se define a la flexibilidad cognitiva (FC) como una propiedad de la función ejecutiva y como la habilidad de ajustar de manera adecuada y eficiente el comportamiento propio de acuerdo con el entorno cambiante, comúnmente medido con el cambio de tareas. La FC permite que un individuo trabaje de manera eficiente para desconectarse de una tarea anterior, reconfigurar un nuevo conjunto de respuestas e implementar este en la tarea en cuestión. Una FC eficiente se relaciona a mejores habilidades de lectura en la infancia, mayor resiliencia ante eventos negativos, mejor manejo de estrés y mejor calidad de vida en personas mayores (7). Además, permite el ajuste apropiado de pensamientos y comportamientos en respuesta de demandas ambientales cambiantes (8).

Teniendo en cuenta que la CPF está involucrada en la FC, los déficits asociados a la misma, como los causados por la ansiedad, que se atribuyen a anomalías en el procesamiento neuronal de la PFC, afectan la flexibilidad cognitiva (9).

1.1.2.1 Medición de la Flexibilidad cognitiva en humanos.

La FC puede ser difícil de examinar; se requiere inducir modificaciones en la atención que implican un cambio de conjunto y cambio de tareas. Es comúnmente medida en laboratorios utilizando paradigmas conductuales de cambio de conjunto o de tareas. Una tarea se puede definir como un grupo de instrucciones que dirigen la finalización de una prueba. En el cambio de tareas, los participantes deben cambiar entre tareas con diferentes instrucciones, guiadas por un estímulo (7).

La Prueba de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (WCST), es una prueba neuropsicológica desarrollada para humanos, que mide la capacidad de inferir reglas para guiar el comportamiento, crear un conjunto de atención basado en categorías abstractas, cambiar la atención y ajustar el comportamiento con las demandas cambiantes de la tarea. Implica la desconexión de un conjunto de tareas relevante. Las tareas de aprendizaje inverso se utilizan a menudo para estudiar la flexibilidad en el comportamiento de humanos, roedores y primates (8). Pacientes con lesiones de la corteza prefrontal dorsolateral (CPDL) muestran resultados alterados en el WCST. Además del daño en la CPDL y de la corteza prefrontal media, reportan un rendimiento de cambio deficiente (10).

La Prueba de Clasificación de Tarjeta de Cambio Dimensional o por sus siglas en inglés DCCS, es una herramienta desarrollada por Zelazo y sus colegas, en donde los estímulos son bivalentes y solo ocurre un cambio durante la prueba completa. Esta prueba es usada en niños (11). Otra prueba de aplicación en humanos es la Batería Automatizada de Pruebas Neuropsicológicas de Cambridge (CANTAB), el cual, a diferencia del DCCS, hace uso de discriminación de dos opciones.

1.1.2.2 Prueba de cambio de conjunto atencional (Attentional set-shifting test) en roedores.

El cambio de configuración atencional, o attentional set-shifting en inglés, es un elemento de medida de la flexibilidad ejecutiva. La prueba de cambio de conjunto atencional (Attentional Set-Shifting Task), es una versión para ratas de la prueba intradimensional/extradimensional (12). La alteración en los procesos cognitivos involucrados en la formación y cambio de conjunto de atención pueden surgir de diferentes enfermedades neurodegenerativas, como las enfermedades de Huntington, Parkinson y Alzheimer. En roedores, las pruebas de discriminación se aplican con un previo entrenamiento para cavar en tazones llenos de aserrín que contienen una recompensa de comida, haciendo uso de dos dimensiones, que son el olor y el medio de excavación (10).

Ciertos déficits cognitivos relacionados en enfermedades como la esquizofrenia se pueden estudiar mediante la imitación de modelos de síntomas o similares empleados en roedores, usando la tarea de cambio de conjunto atencional (13). Hallazgos derivados de la evaluación cognitiva a través del monitoreo de retroalimentación persistente identifican un papel fundamental en las neuronas de proyección profundas en la CPF al permitir el cambio de configuración (14).

Además de patologías relacionadas a la cognición, se ha demostrado que el estrés crónico juega un papel en donde se perturba la función de diversos neurotransmisores moduladores del cerebro, que se refleja como un déficit en la flexibilidad cognitiva en ratones y que puede ser medido mediante el uso del Attentional Set-Shifting Test (AST) (15). Se revisan efectos de diferentes manipulaciones de estrés en el aprendizaje inverso y el cambio de configuración en roedores; además, la ansiedad al alterar el funcionamiento de la CPF tiene efecto sobre las funciones ejecutivas (16).

1.1.2.3 Modelo murino.

Los ratones CD1 son mamíferos que llegan a tener 11.5 crías por camada, de hábitos nocturnos y comportamiento influenciado por feromonas, con habilidades sensoriales olfatorias que le permiten distinguir entre individuos de su misma familia y los intrusos, territorialidad y localización de la pareja para la actividad sexual. Su afinado sentido del tacto les permite movimientos en la oscuridad y la orientación dentro del espacio en el que se encuentre (17, 18).

Son ratones que gracias a su fácil manejo y crianza tienen atributos para la aplicación en investigación; por lo mismo, son usados para estudios con enfoque a la toxicología, teratogénesis, respuesta inmune, pruebas de seguridad y eficacia, estudios de envejecimiento, y se usan como modelo quirúrgico y para propósitos generales (18, 19).

1.2 Eje Intestino-Cerebro.

Se han establecido interacciones bidireccionales entre el cerebro y el intestino que involucran vías neuronales, endocrinas e inmunes para su comunicación. Por lo tanto, alteraciones en el cerebro o el intestino causan alteraciones digestivas, neurológicas o psicológicas (20). Este eje tiene un papel importante manteniendo la homeostasis; las alteraciones en la función gastrointestinal acompañan a un número creciente de trastornos del Sistema Nervioso Central (SNC), como es el caso de la

Enfermedad de Parkinson, en donde la disfunción gastrointestinal puede manifestarse previo a que los síntomas neurológicos se presenten (21).

1.2.1 Microbiota Intestinal.

Durante la última década, la microbiota intestinal se ha convertido en un componente clave en la regulación de los procesos y el comportamiento cerebrales. La dieta es uno de los principales factores implicados en la configuración de la composición de la microbiota intestinal a lo largo de la vida (22).

La microbiota intestinal es una comunidad compleja de microorganismos que viven en el tracto digestivo en humanos y animales. En los humanos, la microbiota intestinal tiene la mayor cantidad de microorganismos y el mayor número de especies, en comparación a otras partes del cuerpo, conformándose por más de 1500 especies que incluyen bacterias, virus y algunas especies eucariotas que colonizan el tracto digestivo desde el nacimiento. Los filos bacterianos que se encuentran con mayor presencia son, Bacteroidota, Bacillota, Proteobacteria, Fusobacteriota, Tenericutes, Actinobacteria y Verrucomicrobia, en este orden. Factores como la edad, la dieta, la genética, modo de nacimiento y uso de antibióticos tienen efectos en la modificación de la microbiota intestinal (23).

El sistema inmune, bajo homeostasis, tolera las bacterias comensales beneficiosas de la microbiota. Sin embargo, este puede responder ante alteraciones de la misma. La influencia de la microbiota en las enfermedades mediadas por el sistema inmune se extiende más allá de las superficies de barrera, como es el caso del intestino, que están naturalmente colonizadas por microorganismos (24).

La microbiota interviene en el proceso de digestión, el metabolismo, el desarrollo de órganos y la diferenciación neuronal y de células inmunes (24). Además, su interacción con su huésped, en donde coexisten en equilibrio y cooperación, puede tener influencia en la regularización de la presión arterial y otros procesos autónomos del organismo (25).

Por otra parte, la microbiota actúa en la maduración del Tejido Linfoide Asociado al Intestino (GALT). Además, las bacterias comensales también previenen la colonización intestinal por patógenos. La flagelina bacteriana activa los receptores tipo Toll 5 de las células dendríticas y promueve la diferenciación de los linfocitos B en células productoras de IgA. Esta inmunoglobulina

se une a los antígenos microbianos, neutralizando la actividad de los patógenos y previniendo infecciones (26).

1.2.1.1 Disbiosis.

Al igual que otros órganos, el correcto funcionamiento de la microbiota intestinal se basa en la composición celular estable. Los grandes cambios de la proporción entre cepas o la expansión de nuevos grupos bacterianos, conducen a un desequilibrio que promueve una enfermedad, lo que se denomina como disbiosis. Diversas patologías están relacionadas a la disbiosis, o bien, la disbiosis contribuye a la gravedad de las ya presentes. La disbiosis es un sello distintivo de las enfermedades inflamatorias del intestino, como la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, además de enfermedades metabólicas, autoinmunes y trastornos neurológicos (27).

La dieta es un elemento importante que afecta la microbiota intestinal, por lo cual, las variaciones en la alimentación provocan cambios en la composición microbiana. Un alto consumo de grasas induce cambios notables; la diversidad general disminuye, junto con la abundancia de Bacteroidota, mientras que la abundancia relativa de Bacillota aumenta. Por otro lado, la fibra alimentaria tiene un efecto directo sobre la microbiota al llegar al colon, por su indigestibilidad y como sustrato de la fermentación microbiana. Una dieta rica en polisacáridos vegetales promueve el crecimiento de Bacteroidota sobre Bacillota (28) (**Figura 2**).

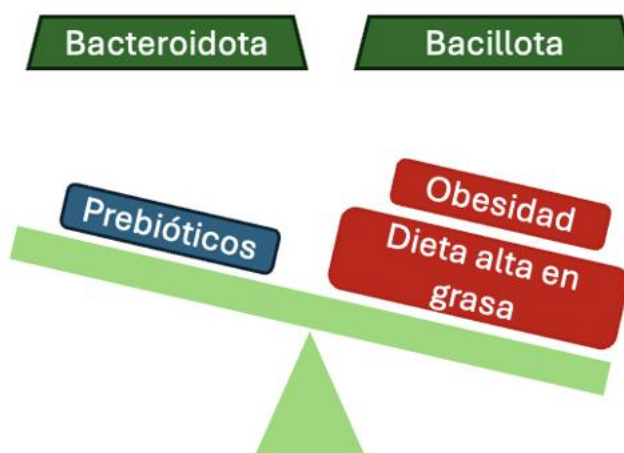


Figura 2. Desequilibrio nutricional entre Bacteroidota y Bacillota
Elaboración propia basada en Weiss and Hennes (28).

La suplementación con prebióticos aumenta el número del filo Bacteroidota, mientras una dieta con alto contenido de grasa aumenta el número del filo Bacillota en la microbiota intestinal.

1.2.1.2 Probióticos.

La Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), definen a los probióticos como microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del holobionte. Por lo tanto, se suplementan para mejorar la homeostasis de la microbiota y así, mantener la salud intestinal (27) (**Figura 3**).

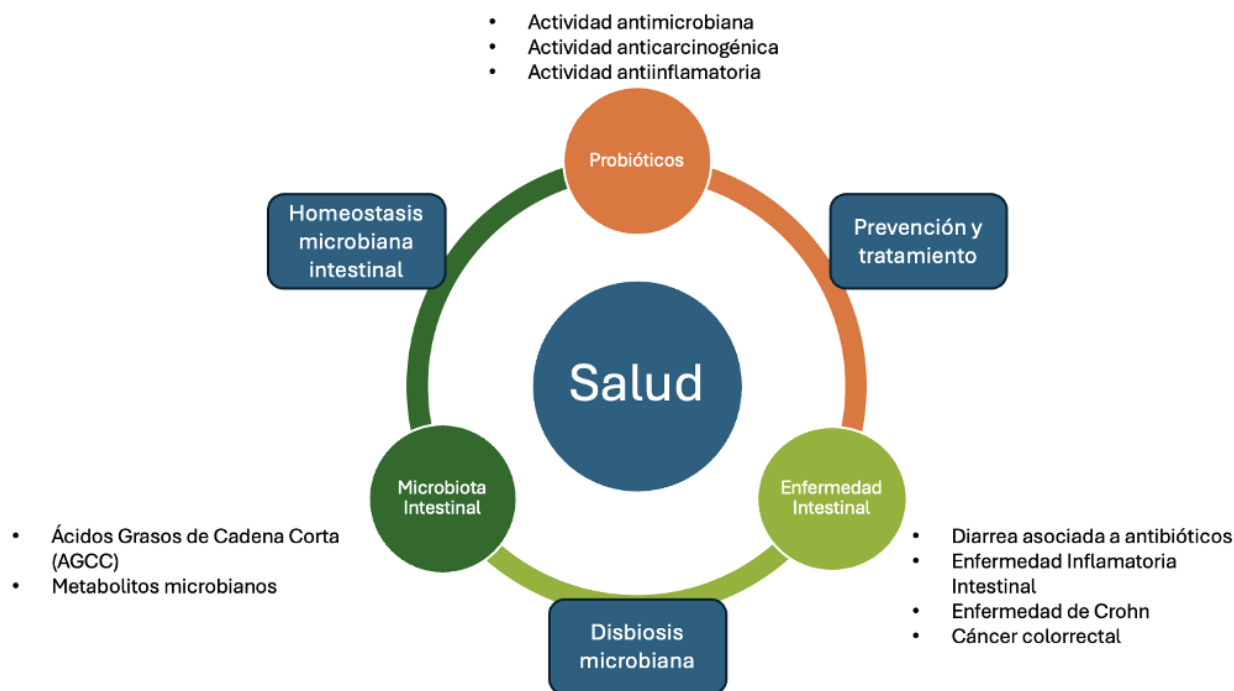


Figura 3. Papel de los probióticos en enfermedades intestinales a través de la recuperación de la disbiosis en la microbiota intestinal.
Elaboración propia basada en Kim et al. (27).

Los probióticos poseen propiedades que promueven la prevención y el tratamiento de enfermedades intestinales, así como, a la homeostasis intestinal.

La eficacia de los probióticos puede ser específica para la especie, la dosis empleada y la enfermedad de la que se trata. La duración de la terapia depende de la indicación clínica. Existe evidencia que sustenta que los probióticos son efectivos para la Diarrea Infecciosa Aguda, Diarrea asociada a antibióticos y la Enterocolitis Necrosante (29). La influencia transitoria de la colonización probiótica en la expresión genética o las vías metabólicas podría ser más significativa

que la inclusión de una nueva cepa. Otros estudios muestran que los genes y las vías metabólicas se conservan mejor que la composición bacteriana (30).

Los probióticos también pueden llegar a tener un efecto potencial en la modulación de la obesidad, ya que la microbiota intestinal juega un papel clave en el proceso del peso corporal; sin embargo, es importante establecer qué cepas son las que benefician este aspecto y la dosis adecuada para emplearlas (31).

1.2.1.3 Prebióticos.

Los prebióticos se definen como ingredientes fermentados selectivamente, que dan como resultado cambios específicos en la composición y en la actividad de la microbiota intestinal, lo que se traduce en beneficios para la salud del huésped. Las fibras dietéticas son polímeros de carbohidratos con diez o más monómeros, que no se digieren o absorben en el intestino y se pueden categorizar como carbohidratos naturales comestibles, carbohidratos comestibles obtenidos por medios químicos o enzimáticos y carbohidratos comestibles sintéticos (32).

Los prebióticos se basan en carbohidratos, pero otras sustancias, como los polifenoles y los ácidos grasos polinsaturados, podrían ejercer efectos prebióticos. Un ejemplo de polifenoles es la parte insoluble del cacao, que ha demostrado que aumenta el género de bacterias *Bifidobacterium* y la producción de butirato (33).

La relación entre la fibra y los prebióticos pueden tener distintos efectos, según el tipo de fibra y el huésped que la ingiera, puesto que algunas fibras pueden ejercer efectos prebióticos, mientras que otras no (34). Debido a los beneficios extras que pueden ofrecer ciertos alimentos, se pueden definir los prebióticos como alimentos funcionales, porque además de poder ser ingredientes básicos, tienen un efecto beneficioso sobre la salud de quien los consume sobre su estado físico y mental (35).

1.2.1.4 Inulina.

La inulina es un polisacárido compuesto de unidades de fructosilo. Fue descubierta a principios del siglo XIX por el científico alemán Valentine Rose, quien lo descubrió como un carbohidrato de almacenamiento. Debido a sus propiedades, se ha utilizado ampliamente para sustituir el azúcar y la grasa en productos alimenticios, como helados, rellenos, aderezos y dulces. La inulina se

encuentra en más de 3,000 especies vegetales, de las cuales se incluyen plátanos, trigos, ajos, alcachofa de Jerusalén, tubérculos de dalia, puerros, cebolla, yacón y raíces de achicoria. Se considera como un ingrediente versátil, debido a sus variados beneficios para la salud, específicamente una mayor absorción de minerales, y por su estructura química no es digerible en el intestino delgado humano; sin embargo, puede ser fermentada en el intestino grueso por la microbiota intestinal (36, 37).

En intervenciones dietéticas con inulina, se observó un efecto en la microbiota del colon; por ejemplo, en las cantidades de *Bifidobacterium*, *Anaerostipes* y *Bilophila* (38). En estudios en humanos, se ha observado que la suplementación con inulina induce una disminución en *Clostridiales* y una tendencia a la disminución de *Oxalabacteriaceae* (39).

Las fibras prebióticas son fermentadas en AGCC en el colon por bacterias intestinales (40). Los AGCC también pueden actuar como moléculas de señalización al unirse a receptores de células enteroendócrinas, con el potencial de aumentar la secreción postprandial de hormonas intestinales y mejorar la regulación de la glucosa (40). En un estudio de diabetes *mellitus* gestacional, la inulina demostró un efecto hipoglucemiante y promovió la disminución de colesterol total y triacilglicéridos (41).

Entre otros efectos observados de la inulina sobre patologías, se encuentra el mejoramiento de los síntomas desencadenados por las quimioterapias, como las náuseas y el estreñimiento, además de disminuir la presión arterial sistólica y prevenir aumentos en la presión arterial diastólica en mujeres con cáncer de mama (42).

En el **anexo 1** se muestran varios estudios en los cuales se ha realizado la suplementación con inulina en ratones.

1.2.1.5 Ácidos Grasos de Cadena Corta (AGCC).

Los AGCC son ácidos grasos saturados conformados desde uno a seis átomos de carbono en su cadena. Durante el día, dependiendo del consumo de fibra, se pueden producir entre 500 y 600 mmol de AGCC en el intestino (55).

La microbiota intestinal proporciona una serie de propiedades beneficiosas para el huésped, como el mantener la integridad en la barrera mucosa, proporcionar nutrimentos como vitaminas o proteger contra patógenos. Las bacterias del colon producen enzimas activas que les otorgan la

capacidad de fermentar carbohidratos complejos, generando metabolitos como los AGCC, de los cuales los más predominantes son propionato, butirato y acetato. Se encuentran típicamente en una proporción 1:1:3. Son absorbidos por las células epiteliales. En el intestino humano, el propionato es producido principalmente por el filo Bacteroidota, mientras la producción de butirato está dominada por Bacillota (56).

Posterior a su producción, los colonocitos absorben una parte de los AGCC y aquellos que no son metabolizados por los colonocitos se transportan para llegar a la circulación sistémica y a otros tejidos (57). Por lo tanto, los AGCC se asocian a diferentes procesos fisiológicos, incluyendo la regulación de la función intestinal, la presión arterial, los ritmos circadianos, la maduración microglial en el cerebro y se ha relacionado a los niveles alterados de AGCC en el contenido fecal con trastornos en los que modifica el comportamiento del cerebro, predisponiendo a enfermedades como la anorexia nerviosa y la enfermedad de Parkinson (58).

Se sugiere que el eje cerebro-intestino-microbiota puede influir en fenotipos similares a la depresión, pues se ha encontrado que, en roedores, este tipo de comportamientos se relacionan con niveles de AGCC anormales que pueden estar asociados a alteraciones de la 5-Hidroxitriptamina en el cerebro (59). Se ha observado que los AGCC producen alivio en alteraciones inducidas por estrés psicosocial en ratones, además de provocar efectos antidepresivos y ansiolíticos derivados de su consumo (60).

Los AGCC han demostrado aliviar déficits neurológicos y la inflamación posterior a accidentes cerebrovasculares (61) y debido a las propiedades moduladoras de la inflamación que poseen, los AGCC se consideran candidatos terapéuticos en afecciones neuroinflamatorias (62).

1.2.1.6 Microbiota intestinal y función cognitiva.

Existen diversas vías por las cuales la microbiota intestinal puede influir en la función cognitiva, por ejemplo, los microorganismos de la microbiota intestinal pueden influir en los procesos del SNC a través del nervio vago, mediante la modulación del sistema inmunológico, a través del eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal (HPS), por el metabolismo del triptófano, o junto con su capacidad para sintetizar una serie de neurotransmisores y producir metabolitos (como los ya mencionados AGCC), que poseen propiedades neuroactivas (57).

La microbiota desempeña numerosas funciones esenciales en el neurodesarrollo normal, así como el desarrollo del HPS, para regular las respuestas al estrés. Además, se han establecido correlaciones entre la abundancia de taxones bacterianos específicos y los síntomas de diversas enfermedades, como los trastornos del espectro autista. La administración de prebióticos como *L. plantarum*, *L. rhamnosus* y *B. longum*, puede tener efectos ansiolíticos y antidepresivos, afectando la función cognitiva (22).

Se ha encontrado que los cambios en la diversidad y la abundancia relativa de la microbiota y los metabolitos microbianos están asociados con una amplia gama de trastornos neurológicos y psiquiátricos, como la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer y depresión (21).

La función cerebral puede verse afectada por la microbiota intestinal, al modular la neurotransmisión serotoninérgica, dopaminérgica, noradrenérgica, GABA-érgica y glutamatérgica, además de influir en la síntesis y metabolismo de neurotransmisores o producir sustancias neurorestrictivas por sí misma. Ejemplo de ello, son los microorganismos de los géneros *Candida*, *Escherichia*, *Enterococcus* y *Streptococcus*, que pertenecen a los productores de serotonina; *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* generan GABA; *Lactobacillus* genera acetilcolina; *Bacillus* y *Serratia* generan dopamina; alta presencia de *Bacillus*, *Enterococcus*, *Saccharomyces*, *Escherichia* o *Streptococcus* podría elevar los niveles de noradrenalina y; *Escherichia* y *Sacharomyces* se relacionan con la producción de norepinefrina (63). Además, las enzimas que posee la microbiota intestinal controlan las vías del metabolismo del triptófano, dando lugar a derivados de la serotonina (63).

El consumo de antibióticos a partir de la edad adulta en ratones, provoca déficits cognitivos en la memoria de reconocimiento. Aún se desconoce si los efectos de los antibióticos sobre los déficits cognitivos son transitorios y pueden revertirse después de retirar el tratamiento (64).

1.2.1.7 Diferencias y similitudes de la microbiota intestinal de ratones y humanos.

En la microbiota intestinal de ratones se ha observado que las clases bacterianas dominantes son Clostridia y Bacilli pertenecientes a Bacillota y Bacteroidota; estos últimos son también de los principales filos presentes, se describen los órdenes Clostridiales, Bacteroidales y Lactobacillales como los principales de la microbiota intestinal de ratones (65).

Los géneros con alta abundancia en la microbiota intestinal humana incluyen *Prevotella*, *Faecalibacterium* y *Ruminococcus*, mientras que *Lactobacillus*, *Alistipes* y *Turicibacter* son más abundantes en la microbiota intestinal de ratón. *Clostridium*, *Bacteroides* y *Blautia*, por el contrario, tienen una abundancia relativa similar en ambos organismos. Además, es importante precisar que se han identificado enterotipos en la microbiota intestinal como es el caso Lachnospiraceae y Ruminococcaceae o Bacteroidaceae y Enterobacteriaceae (66).

Un estudio que se realizó sobre la microbiota intestinal de humanos y ratones identificó 9 géneros que son únicos para las muestras humanas y no se detectan en las muestras de ratones, entre estos géneros se encontraban *Faecalibacterium* de la familia Ruminococcae y *Asteroleplasma* del filo Tenericutes, que se han sugerido como posibles indicadores de una microbiota intestinal humana sana, ya que las alteraciones en la abundancia relativa de las especies comunes de estos géneros se han relacionado con la etiología de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. Además, la microbiota intestinal de ratones presentó el género *Mucispirillum*, el cual no se encontró en la microbiota intestinal de humanos, sin embargo, los géneros restantes a pesar de las diferencias en la abundancia relativa, fueron comunes tanto para ratones como para humanos. Por lo tanto, se identificó que existe una similitud del 89 % entre los géneros de la microbiota intestinal de ratones y humanos (67).

1.3 Dieta alta en grasa.

1.3.1 Dieta alta en grasa y microbiota intestinal.

La dieta tiene una fuerte influencia en la composición de la microbiota intestinal, evidencia de ello es la diferencia en la composición entre diversas poblaciones del planeta, en la que influye la genética, así como la dieta de cada población. La dieta occidental es factor en la aparición de la disbiosis intestinal, provocando un aumento en la permeabilidad intestinal y, una dieta alta en grasa se asocia al cambio en la composición de la microbiota intestinal (68) (**Tabla 1**).

Tabla 1. Efecto de una dieta alta en grasa en la microbiota intestinal.

Tipo de dieta	Filos encontrados	Resultado en experimentos en animales	Resultado en experimentos en humanos
Alta en grasa	Bacteroidota	Disminuidos	Disminuidos
	Bacillota	Aumentados	Aumentados
Baja en grasa	Bacteroidota	Aumentados	Aumentados
	Bacillota	Disminuidos	Disminuidos

Elaboración propia, tomado de Zhang and Yang (69).

Se ha asociado la microbiota intestinal con daños celulares o cambios en el microambiente inmunitario tumoral a través de efectos directos o extraintestinales, lo cual puede facilitar la aparición y desarrollo de tumores gastrointestinales (70).

Las consecuencias del consumo excesivo de grasa, comprenden disbiosis, disfunción de la barrera intestinal, aumento en la permeabilidad intestinal y fuga de metabolitos bacterianos tóxicos a la circulación, lo que puede contribuir a inflamación sistémica de bajo grado (71) (**Figura 4**).

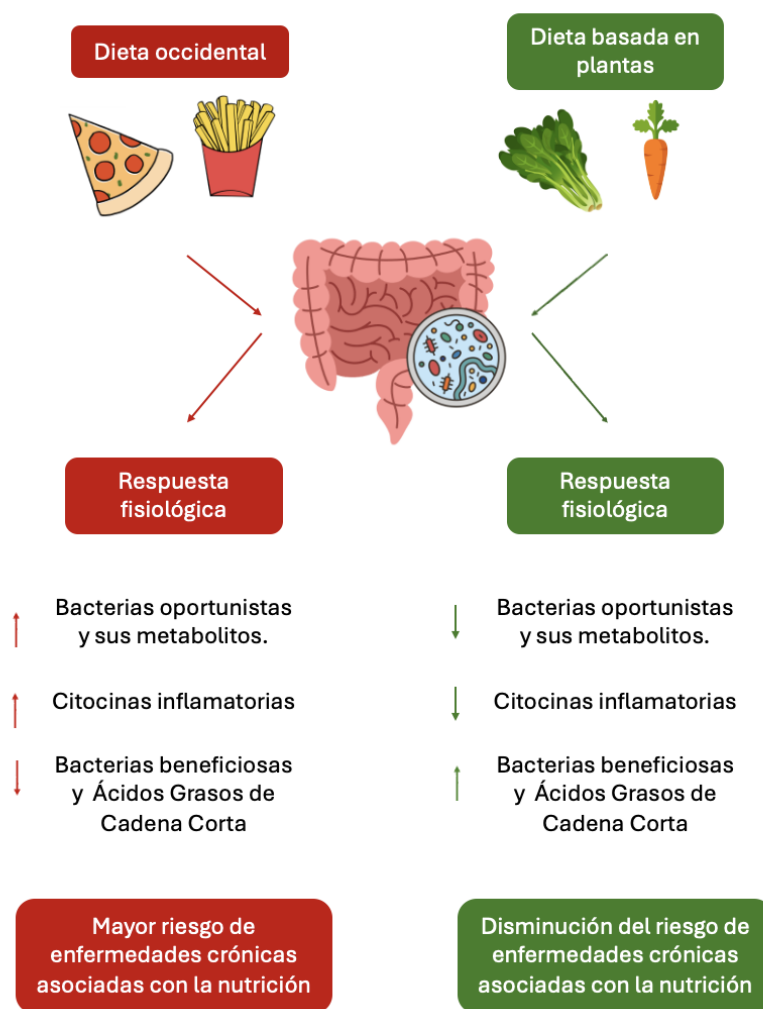


Figura 4. Influencia de la dieta en la microbiota.

Elaboración propia basada en Beam et al. (72).

El consumo de una dieta alta en grasa, como lo es parte de la dieta occidental, promueve el aumento de bacterias oportunistas, de citocinas inflamatorias y disminuye las bacterias que benefician a la salud, lo que se traduce en mayor riesgo de enfermedades crónicas relacionadas con la nutrición. Por otro lado, el consumo prolongado de una dieta basada en alimentos de origen vegetal promueve una composición bacteriana beneficiosa para la salud, dando como resultado la disminución del riesgo de enfermedades crónicas relacionadas con la nutrición.

1.3.2 Dieta alta en grasa y función cognitiva.

La disfunción cognitiva se relaciona a la inflamación crónica de bajo grado; el consumo elevado de grasas provoca una sobreproducción de ácidos grasos libres circulantes e inflamación sistémica. Las células del sistema inmune, los ácidos grasos libres y las citosinas circulantes llegan al hipotálamo e inician inflamación local, a través de procesos como la activación microglial (73).

En estudios en ratones, se ha encontrado relación de una dieta alta en grasa y alteraciones en el rendimiento dependiente del hipocampo en el laberinto acuático de Morris, independiente de las modificaciones en el peso (74). A lo largo de la vida adulta, se puede mostrar un deterioro cognitivo relacionado a la obesidad y la mala alimentación, lo cual se puede relacionar con los cambios en la composición de la microbiota intestinal, la señalización inflamatoria y la integridad de la barrera hematocefálica (75).

En el **anexo 2** se enlistan diversos estudios de función cognitiva en ratones sometidos a una dieta alta en grasa y su efecto en la función cognitiva.

1.3.3 Dieta alta en grasa y tejido adiposo.

El consumo de una dieta alta en grasa puede aumentar el diámetro y el cantidad de adipocitos, así como, cambiar las proporciones de tejido adiposo marrón y beige, lo cual provoca la deposición de lípidos ectópicos y resistencia a la insulina (91). Específicamente en ratones macho, el consumo de una dieta alta en grasa aumenta la masa de tejido adiposo, sin embargo, se ha observado que la expansión del tejido adiposo del compartimento inguinal está relacionado a la hiperplasia de los adipocitos, en comparación, el tejido adiposo gonadal presenta hipertrofia de adipocitos preexistentes (92), por lo tanto los mecanismos de aumento de masa grasa pueden ser diferentes según la zona que corresponda.

La modificación del tejido adiposo derivado de la dieta alta en grasa afecta la expresión de adipocinas como la leptina, esto puede diferir dependiendo del depósito y el tipo de adipocitos, blancos o marrones (93). La producción de leptina se lleva a cabo principalmente en tejido adiposo blanco y entre las funciones de esta hormona se encuentran la regulación de las reservas de grasa mediante el control de la lipólisis y la lipogénesis (94).

2. Planteamiento del problema.

La calidad de la alimentación ha sido relacionada con la cognición y el aprendizaje, debido a el eje intestino-cerebro; por lo tanto, se considera la importancia de conocer la influencia de la dieta sobre el desempeño cerebral, así como la generación de intervenciones dietéticas con la finalidad de desarrollar una mejoría en la respuesta cognitiva de cada individuo.

El Atlas Mundial de la Obesidad 2022 estima que, en el 2030, 1 de cada 5 mujeres y 1 de cada 7 hombres vivirán con obesidad, lo que es equivalente a más de 100 millones de personas en todo el mundo. La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2022 (ENSANUT Continua 2022) muestra que la prevalencia de sobrepeso y obesidad en México fue de 76.8% en mujeres, y 73.5% en hombres.

La microbiota intestinal es un factor relativo al eje intestino-cerebro. Se ha demostrado que las modificaciones en las bacterias intestinales provocan alteraciones en el comportamiento y en el funcionamiento cerebral. La calidad de la dieta está relacionada con el estado de la microbiota intestinal. Se ha encontrado conexión entre una dieta alta en grasa y la aparición de disbiosis intestinal.

Además, de no ser claro cómo los prebióticos modulan el eje intestino cerebro, se ha observado que la suplementación con inulina produce AGCC, a consecuencia de su fermentación, que a su vez promueven el aumento de cepas como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*. Efectos producidos por los AGCC se asocian a la activación de los receptores acoplados a proteínas G localizados en intestino y posteriormente, en circulación sistémica, estableciendo un enlace entre el mantenimiento adecuado del microbioma y la respuesta cognitiva puesto que pueden disminuir la neuroinflamación que provoca los desordenes cognitivos derivados de factores como una dieta alta en grasa.

Debido al impacto que tiene la flexibilidad cognitiva sobre el aprendizaje y la adaptación, es necesario buscar alternativas que aporten una disminución del daño cognitivo y la disbiosis intestinal secundarios de una dieta inadecuada. La suplementación con inulina tiene diversos beneficios metabólicos y cardiovasculares que pueden ser beneficiosos para la función cognitiva y su relación con la microbiota intestinal.

2.1 Pregunta de investigación.

¿Puede la suplementación con inulina mejorar la flexibilidad cognitiva y modifica la diversidad de la microbiota intestinal en ratones CD1 sometidos a una dieta alta en grasa?

3. Justificación.

La intención de este estudio fue buscar herramientas que disminuyan el efecto del consumo de una dieta alta en grasa sobre la flexibilidad cognitiva, por medio de la suplementación con inulina, y dar origen a terapias de impacto durante el proceso de búsqueda de estrategias que aminoren los efectos nocivos sobre la salud de la población con padecimiento de obesidad e inadecuados hábitos de alimentación.

La selección de inulina como prebiótico está fundamentado en su gran disponibilidad, por lo cual, se ha convertido en punto de estudio gracias a sus propiedades para combatir enfermedades metabólicas relacionadas a la dieta y como ingrediente de diversos productos alimentarios funcionales. Además, estudios relacionados a la suplementación con inulina demuestran mejoría en diversos desajustes fisiológicos, incluyendo cambios en la composición de la microbiota intestinal.

Además, la inulina al ser un prebiótico promueve la producción de AGCC que contrarrestan la inflamación provocada por el consumo crónico de una dieta alta en grasa que puede inducir alteraciones en la integridad de la mucosa intestinal y a nivel cognitivo.

Este estudio enfoca al investigación acerca de la funcionalidad de la inulina en una problemática de salud pública de alta relevancia, como lo es la ingestión de dietas con alto contenido en grasas, en lo referente al sistema digestivo y en consecuencia, a los efectos que puede tener sobre la cognición, con la finalidad de aportar conocimiento que pueda ser aplicado y generar nuevos tratamientos que mejoren el estado de la nutrición.

El uso de un modelo murino es una adecuada opción para esta investigación, ya que se puede controlar la suplementación, la alimentación, hacer uso de pruebas para evaluar la flexibilidad cognitiva mediante estímulos, simples como el olor, y extraer muestras de microbiota intestinal con mayor precisión.

Por lo tanto, la importancia del presente trabajo de investigación radica en la constante exposición al factor de riesgo que predispone a millones de personas a un desequilibrio en la función del sistema digestivo, en la microbiota intestinal y en el estado nutricional, que puede desencadenar o agravar desordenes cognitivos.

4. Hipótesis.

4.1 Hipótesis Alterna.

La suplementación con inulina mejora la flexibilidad cognitiva y modifica la composición de la microbiota intestinal, en ratones CD1 sometidos a una dieta alta en grasa.

4.2 Hipótesis Nula.

La suplementación con inulina no mejora la flexibilidad cognitiva y no modifica la composición de la microbiota intestinal, en ratones CD1 sometidos a una dieta alta en grasa.

5. Objetivos.

5.1 Objetivo general.

Analizar el efecto de la suplementación con inulina sobre la flexibilidad cognitiva, la composición y la estructura de la microbiota intestinal, en ratones CD1 sometidos a una dieta alta grasa.

5.2 Objetivos específicos.

- a) Analizar la flexibilidad cognitiva, mediante el Attentional Set-Shifting Test, en ratones CD1 sometidos a una dieta alta en grasa y suplementados con inulina.
- b) Determinar cambios de la composición y estructura de la microbiota intestinal, derivados de la suplementación con inulina en una dieta alta en grasa, en los mismos animales.
- c) Determinar el efecto de la suplementación con inulina y una dieta alta en grasa sobre la composición corporal de los mismos animales.
- d) Identificar alteraciones del tejido adiposo inguinal, gonadal, peritoneal y retroperitoneal, derivadas de la suplementación con inulina y una dieta alta en grasa, en los mismos animales.

6. Metodología.

6.1 Diseño de estudio.

6.1.1 Tipo de estudio:

Se empleó un diseño de investigación experimental, con controles post-prueba.

6.1.2 Universo y muestra:

Se utilizó un modelo murino; la muestra se conformó de 30 ratones macho de la cepa CD1, de 24 semanas de edad, mantenidos en instalaciones de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de México. Se mantuvieron bajo condiciones controladas, sometiéndolos en un ciclo circadiano de 12 horas luz y 12 horas oscuridad, con disponibilidad de agua y alimento a libre demanda previo al estudio. El experimento siguió los lineamientos establecidos por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de México.

6.1.3 Método de muestreo:

Para la determinación del tamaño de muestra se hizo uso del método de ecuación de recursos, ya que no se cuenta con hallazgos previos disponibles de esta población.

Se mide el valor de “E”, y este valor debe estar entre 10 y 20. Si E es menor que 10, se propone agregar más animales a la muestra. Por el contrario, si el valor de E es mayor a 20, se sugiere disminuir el número de animales por grupo.

$$E = \text{Número total de animales} - \text{Número total de grupos}$$

$$E = 24 - 4$$

$$E = 20$$

El valor de E (20) es el límite aceptable, el tamaño de muestra puede considerarse como adecuado.

6.2 Criterios de inclusión y eliminación.

6.2.1 Criterios de inclusión:

- Ratones sanos, alimentados con dieta estándar con 24 semanas de edad.

- Ratones sanos, suplementados con una dieta alta en grasa, además de suplementación con inulina de agave azul.
- Ratones que cumplieron con todas las series de pruebas en el Attentional Set Shifting Test (AST).
- Ratones que cumplieron con todos los análisis de la Microbiota Intestinal.
- Ratones con un peso comprendido en un rango de 35 a 45g al iniciar la intervención.

6.2.2 Criterios de eliminación:

- Ratones que no completaron todos los instrumentos de evaluación, análisis de microbiota y suplementación posterior a la prueba. Estos animales fueron sometidos a eutanasia.
- Ratones que enfermaron o presentaron alteraciones fisiológicas evidentes durante la intervención y aplicación de las pruebas.

6.3 Procedimientos.

6.3.1 Dieta.

La dieta fue administrada por 6 semanas. Se emplearon 30 ratones, los cuales se dividieron aleatoriamente en 5 grupos:

1. Dieta estándar: Labdiet 5001 rodent. 7 ratones, identificado como Grupo Control de Suplementación (C).
2. Dieta adicionada con grasa, con una distribución de 35% de las calorías totales de grasa, en la cual, por cada 100g de dieta estándar, se adicionó 20g de manteca de cerdo (95). 6 ratones, identificado como Grupo Dieta Grasa (HF).
3. Dieta estándar suplementada con inulina de agave azul marca Edulag, 40mg/ml adicionada en bebederos. 6 ratones, identificado como Grupo Inulina (I).
4. Dieta alta en grasa suplementada con inulina, la cual fue la dieta adicionada al 20% con manteca de cerdo (95) y con suplementación de 40mg/ml de inulina en agua de los bebederos. 6 ratones, identificado como Dieta Grasa e Inulina (HFI).
5. Dieta estándar: Labdiet 5001 rodent sin restricción alimentaria y sin aplicación de AST. 5 ratones, identificado como Grupo Control de Microbiota (M).

6.3.2 Attentional Set-Shifting Test (AST).

Para la medición de flexibilidad cognitiva, se hizo uso del Attentional set-shifting test (AST) (96) del cual se personalizaron los estímulos usados. El proceso de evaluación se realizó dentro de una caja blanca de plexiglás con medidas de 20 cm x 51 cm x 25 cm, dividida en 3 secciones con un divisor extraíble, que separó un tercio del resto de la caja. Dentro de la caja se colocaron dos contenedores pequeños para insertar las dimensiones a evaluar. Se considerará el olor como dimensión intradimensional y el medio de excavación como dimensión extradimensional. El aprendizaje fue mediado por una recompensa estandarizada para la prueba, la cual fue Honey Nut Cheerio® de la compañía Nestlé. Se prepararon los olores de la prueba 5 días antes, en una media luna de papel filtro de aproximadamente 1 cm de diámetro, en donde se agregó una gota del olor en aceite y se dejó reposar hasta los días de la prueba.

La persona que aplicó el test se familiarizó con los ratones, pesándolos diariamente durante la suplementación y sosteniéndolos por 1 minuto durante 7 días.

Posteriormente, el proceso de aplicación se llevó a cabo en una duración de 9 días consecutivos.

A continuación, se describe la técnica:

Día 1 a 4.- Restricción de alimentos: Se restringió al 70% la Ingesta Diaria Recomendada (IDR) de los ratones, lo que resultó en 3.5g/día de alimento. Además, se les ofreció un octavo de pieza de Honey Nut Cheerio® a cada ratón, para que se familiarizaran con la recompensa. En caso de los grupos sometidos a una dieta alta en grasa, se dio la misma cantidad del mismo. Durante la restricción, se llevaron los ratones al sitio donde se aplicó el test durante una hora; de esta manera, los ratones se habituaron a la nueva ubicación, esto antes de la aplicación de la prueba. El último día de la restricción, se hizo cambio de cama de aserrín de cada caja y se mantuvo este cambio hasta el último día de la prueba.

La restricción se mantuvo hasta el último día de prueba y la medición de composición corporal. Se cuidó que no hubiera pérdida de peso mayor al 20% en cada ratón durante la restricción.

Día 5 a 6.- Aclimatación/Habituación: Con la finalidad de evitar estrés en los ratones, se extendió una pequeña cantidad de aserrín de la cama del ratón en la caja de prueba. Posteriormente, se colocó un molde con agua en el área de espera de la caja de plexiglás y dos pequeños contenedores de cerámica vacíos en el área de prueba. Se agregaron recompensas en los contenedores del área de prueba, con la finalidad de que los ratones se acercaran a ellos y

exploraran la caja de prueba. Esta acción se repitió repetidas veces durante una hora, con intervalos de 2 a 3 minutos aproximadamente entre repetición.

Día 7.- Entrenamiento: Se entrenaron los ratones en la actividad de cavar, con la finalidad de obtener la recompensa colocada en cada contenedor. En un inicio, se colocaron los premios en los contenedores sin rellenar; en segundo lugar, se rellenaron un tercio de los contenedores con aserrín para lograr cubrir los premios e incentivar la acción de cavar. Posteriormente, la mitad de contenedores se llenaron con aserrín, para cubrir los premios y al final, se llenaron por completo los contenedores. Se buscó habituar a la actividad ratón por ratón. En la situación de que los ratones no mostraron interés en excavar para encontrar la recompensa, se espolvoreó un poco de recompensa en polvo sobre el contenedor lleno de aserrín.

En los casos de que algún ratón no demostró de manera confiable la capacidad de excavar para encontrar las recompensas luego de máximo 2 horas, se realizó un segundo día de entrenamiento. En caso de que algún ratón en ese segundo día no adquiriera la habilidad de buscar recompensas, se excluyó del estudio.

Día 8 a 9.- Prueba: La prueba se dividió en 7 etapas, en cada etapa se hizo uso de diferentes estímulos (**Tabla 2**). Las primeras 3 etapas se realizaron en el día 8 y las últimas 4 etapas se realizaron en el día 9.

Las etapas que se aplicaron en la prueba se describen a continuación:

1. Discriminación simple (DS): haciendo uso de una dimensión de estímulo (olor), el cual fue la señal que definió la colocación del premio. Como olores, en esta fase se usaron Clavo/Jazmín, en el cual el olor a clavo se consideró como olor en donde se colocaron las recompensas (estímulo positivo) y se tomó en cuenta como aciertos de cada intento en esta etapa. Como medio de excavación se usó aserrín en ambos contenedores.
2. Discriminación compuesta (DC): se hizo uso la misma dimensión de la primera etapa (olor) y se agregó una dimensión de estímulo irrelevante para la fase (medio de excavación), que fueron Rafia/Confeti metálico, que reemplazaron a su vez al aserrín de los contenedores. Se siguió usando el mismo olor que en la etapa anterior para colocar la recompensa y considerarse como acierto.
3. Primera reversión (R1): se hizo uso de los mismos olores y medios de excavación. Sin embargo, en esta etapa, el olor que se relacionaba a la recompensa (estímulo positivo), se

convirtió en el estímulo negativo y viceversa; por lo tanto, la recompensa ahora se colocó en el contenedor con el olor a jazmín. Los medios de excavación en esta etapa siguieron sin modificación.

4. Cambio intradimensional (CI): en esta etapa se hizo uso de nuevos olores y medios de excavación como estímulos. El olor en esta etapa se siguió considerando como la dimensión relevante y el medio de excavación siguió siendo irrelevante para la prueba. Como olores se usaron Romero/Canela, siendo el romero el estímulo positivo. Y como medios de excavación se usaron Bolitas de madera/Bolitas de plástico.
5. Segunda reversión (R2): nuevamente se hizo intercambio del estímulo positivo al igual que en la R1, pero con los nuevos olores; por lo tanto, ahora las recompensas se colocaron en el contenedor con el olor a canela.
6. Cambio extradimensional (CE): en esta etapa, se hizo cambio de la dimensión relevante, es decir, el medio de excavación se convirtió ahora como la señal de relevancia en cuanto a la relación de recompensa por el ratón. Como medios de excavación se usaron Terciopelo/Crepé, siendo el terciopelo considerado como el estímulo positivo. Como dimensión irrelevante se usaron olores de Lavanda/Menta.
7. Tercera reversión (R3): en esta última etapa, el estímulo considerado previamente como negativo se convirtió en positivo, como en las reversiones anteriores. En cambio, el medio de excavación siguió siendo la dimensión dominante en cuanto la búsqueda de la recompensa por el ratón. La elección del medio crepé por el ratón se consideró como acierto en cada intento. Como olores para esta etapa se siguieron usando Lavanda/Menta.

Tabla 2. Protocolo de evaluación para Attentional set-shifting test.

<i>Etapas</i>	Dimensión		Combinaciones de estímulos	
	Relevante	Irrelevante	Positivo	Negativo
<i>Discriminación Simple (DS)</i>	olor	medio de excavación	clavo /aserrín	jazmín/aserrín
<i>Discriminación Compuesta (DC)</i>	olor	medio de excavación	clavo /rafia	jazmín/confeti metálico
<i>Reversión 1 (R1)</i>	olor	medio de excavación	jazmín /confeti metálico	clavo/rafia
<i>Cambios Intradimensionales (CI)</i>	olor	medio de excavación	romero /bolitas de madera	canela/bolitas de plástico
<i>Reversión 2 (R2)</i>	olor	medio de excavación	canela /bolitas de plástico	romero/bolitas de madera
<i>Cambios Extradimensionales (CE)</i>	medio de excavación	olor	terciopelo /lavanda	crepé/menta
<i>Reversión 3</i>	medio de excavación	olor	crepé /menta	terciopelo/lavanda

Elaboración propia.

Ejemplo representativo de la aplicación del attentional set-shifting test, a través, de las combinaciones usadas en la progresión de las etapas. Se muestra el uso del olor como dimensión relevante en las primeras cinco etapas, para posteriormente realizar el cambio al medio de excavación como dimensión relevante. Los estímulos relevantes positivos se han marcado con tipografía en negrita.

Se realizó la prueba individual a cada uno de los ratones, teniendo en cuenta que debieron cumplir con 8 intentos correctos de cada etapa para poder pasar a la siguiente y así completar la prueba. Al finalizar cada etapa, se regresó cada ratón al área de espera hasta comenzar la siguiente etapa.

Los resultados de la prueba se registraron en el formato diseñado para este propósito (**Anexo 3**).

6.3.3 Medición de masa corporal.

Se realizó el pesaje de los ratones individualmente. La medición fue diaria durante todo el periodo de suplementación y prueba.

6.3.4 Medición de composición corporal.

Posterior a la aplicación del AST, los ratones fueron sacrificados en una cámara de CO₂ a una velocidad de 2 L/min. Inmediatamente, se realizó la medición por bioimpedancia eléctrica, haciendo uso del equipo ImpediVet BIS1. Siguiendo las indicaciones del equipo se colocaron agujas en diversos puntos previamente medidos y posteriormente se inició la medición. Con esta determinación se calculó el porcentaje y gramaje de agua total (intracelular y extracelular), masa grasa y masa libre de grasa, así como el índice de masa corporal (IMC) de cada ratón.

6.3.5 Obtención de tejido adiposo.

Al terminar la medición de composición corporal, se diseccionaron todos los ratones de la muestra, para obtener el tejido adiposo inguinal, gonadal, peritoneal y retroperitoneal. Posteriormente se pesaron los tejidos con la ayuda de una balanza analítica.

6.3.6 Análisis metaxenómico de la microbiota intestinal.

En esta parte del experimento, se agregó un grupo control de manipulación (M), compuesto por 5 ratones. El grupo M no realizó la prueba cognitiva; por lo tanto, no fue sometido a la restricción establecida en el protocolo de la prueba. Este grupo se alimentó con la dieta estándar sin suplementación con inulina, durante 6 semanas.

Se extrajeron los intestinos delgado y grueso de todos los grupos. Después, se limpiaron con agua destilada y con ayuda de una jeringa con PBS se colectó el contenido intestinal del colon de cada ratón en tubos Falcón. Posteriormente, las muestras fueron almacenadas a -70°C. Para la extracción de ADN de cada muestra de contenido intestinal (**Figura 5**), se usó el kit Quick-DNA™ Fecal/Soil Microbe Miniprep número D6010 (ZYMO Research, California, Estados Unidos), siguiendo el protocolo de extracción establecido en el equipo.

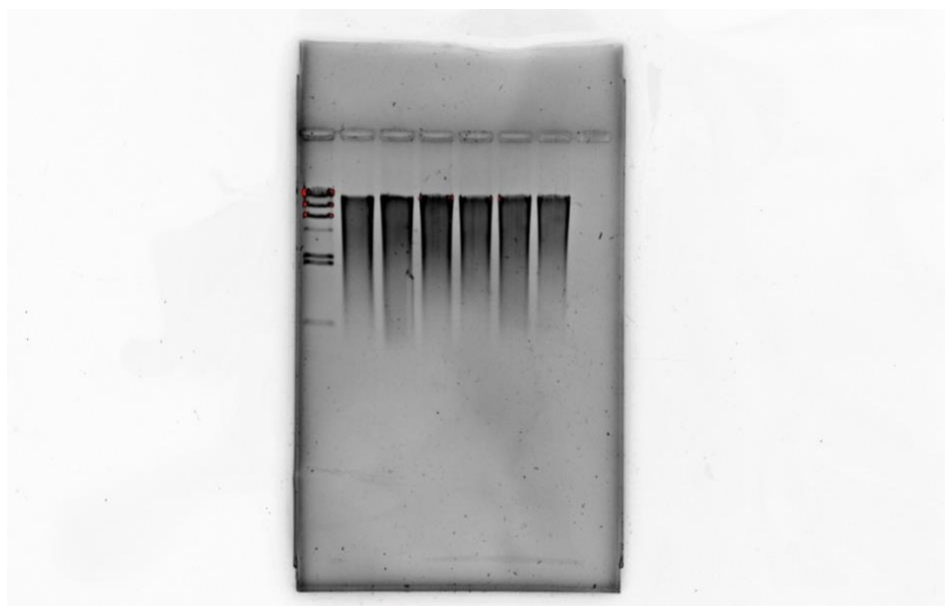


Figura 5. Electroforesis en gel de agarosa al 1% de extracciones de ADN.

Elaboración propia.

Imagen de electroforesis de extracciones de ADN de muestras pertenecientes a los grupos Control de Microbiota y Dieta grasa e Inulina.

Posteriormente, se realizó la amplificación del gen *ARNr 16S* de cada muestra por medio de una prueba PCR (Reacción en Cadena de Polimerasa) para corroborar la presencia de ADN bacteriano en el contenido intestinal (**Figura 6**).

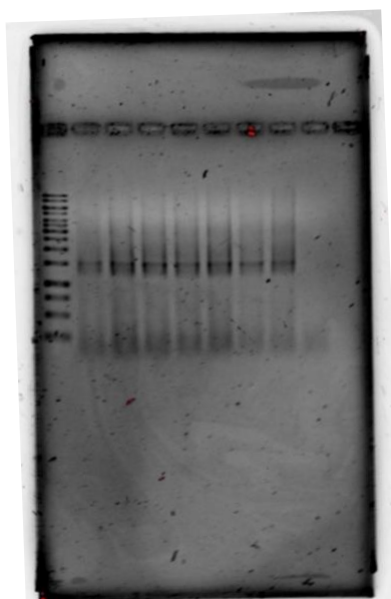


Figura 6. Electroforesis en gel de agarosa al 1% de pruebas PCR.

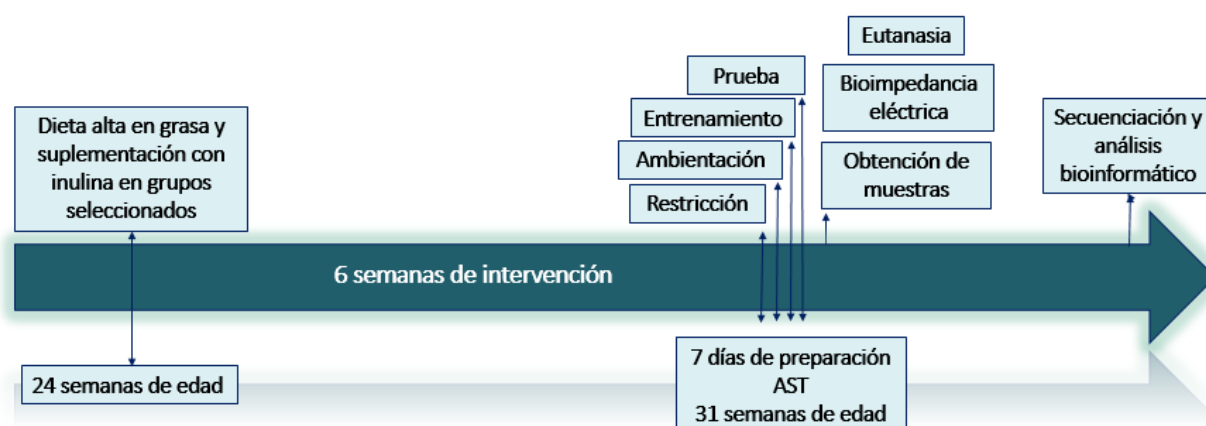
Elaboración propia.

Imagen de electroforesis de pruebas PCR para el gen *ARNr 16S* de muestras pertenecientes a los grupos Control de Microbiota y Dieta grasa e Inulina.

Se enviaron muestras de las extracciones de ADN al Integrated Microbiome Resource (IMR) ubicado en Halifax, Canadá para secuenciar la región hipervariable V3-V4 del gen 16S rARN bacteriano de cada muestra obtenida del contenido intestinal, por medio del sistema MiSeq de la compañía Illumina.

El análisis bioinformático se realizó con ayuda del Servidor bioinformático Nautilus del Laboratorio de Microbiología y Biotecnología Ambiental de la Universidad Autónoma Metropolitana (UAM), Unidad Lerma, por medio del paquete de software de procesamiento de datos bioinformáticos mothur v.1.48.0 en su versión para Linux (97). Posteriormente, para remover las secuencias quiméricas, se utilizó el recurso VSEARCH (98).

6.4 Línea de tiempo de actividades.



6.5 Variables de estudio.

Independientes	Dependientes	Intervinientes
<ul style="list-style-type: none"> • Dieta alta en grasa • Suplementación con inulina 	<ul style="list-style-type: none"> • Flexibilidad cognitiva. • Masa corporal. • Composición corporal. • Masa de tejido adiposo inguinal, gonadal, peritoneal y retroperitoneal. • Microbiota intestinal. 	<ul style="list-style-type: none"> • Estrés

6.5.1 Operacionalización de variables.

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Tipo de variable	Escala de medición	Análisis estadísticos
Suplementación con Inulina	Polisacárido soluble en agua y pertenece a los fructanos, que son azúcar no digeribles y es considerada como un alimento prebiótico.	Administración de inulina de agave a los grupos de experimentación 2 y 4 por medio de los bebederos con una concentración de 40mg/ml de agua. Estarán expuestos a su consumo las 24 horas del día.	Cuantitativa continua.	Porcentaje adicionado a la dieta Miligramos.	ANOVA.
Dieta	Conjunto de sustancias alimenticias que aportan contenido nutricional a los seres vivos.	Administración de alimento a libre demanda de la marca Labdiet 5001 rodent diet a grupos experimentales 1 y 2. Administración de alimento a libre demanda de la marca Labdiet 5001 rodent diet adicionada al 20% de manteca de cerdo en grupos experimentales 3 y 4	Cuantitativa continua.	Porcentaje referente al requerimiento energético total. Gramos.	ANOVA.
Flexibilidad cognitiva	Habilidad eficiente de ajustar el comportamiento acorde a un entorno cambiante.	Medición de flexibilidad cognitiva en todos los grupos experimentales mediante la aplicación de una prueba de cambio de conjunto atencional (Attentional set-shifting test).	Cuantitativa discreta.	Numero de intentos para resolver la fase de prueba.	ANOVA.
Masa corporal	Magnitud física que expresa la cantidad de materia de un	Medición de la masa corporal mediante una báscula calibrada.	Cuantitativa continua.	Gramos.	ANOVA.

	cuerpo, medida por la inercia de este.				
Composición corporal	Estudio de los compartimentos corporales: Agua total, Agua intracelular, Agua extracelular, Masa grasa, masa libre de grasa e IMC.	Evaluación de composición corporal mediante bioimpedancia eléctrica con el equipo ImpediVet BIS1.	Cuantitativa continua.	Porcentajes.	ANOVA.
Masa de tejido adiposo	Masa de tejido adiposo localizado en una región profunda del abdomen y alrededor de los órganos internos.	Pesaje de tejido adiposo inguinal, gonadal, peritoneal y retroperitoneal.	Cuantitativa continua.	Miligramos.	ANOVA.
Microbiota intestinal	Comunidad de microorganismos vivos residentes en el intestino.	Extracción de materia intestinal para posterior purificación de ADN, así como la identificación de los microorganismos en abundancia relativa por medio de la amplificación y secuenciación del <i>ARNr 16S</i> .	Cualitativa nominal. Cuantitativa continua.	Número de OTUs presentes en la materia intestinal clasificadas por: Filo Clase Orden Familia Género	Para datos paramétricos: ANOVA. Para datos no paramétricos: Kruskal-Wallis.

6.6 Implicaciones bioéticas.

Se consideraron las recomendaciones para un adecuado empleo y cuidado de los animales utilizados durante el estudio, de acuerdo la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, sobre especificaciones técnicas del uso de modelos animales para experimentación. Con la finalidad de proveer la mejor calidad de vida durante la experimentación se hizo uso de un método de eutanasia posterior a la experimentación y previa a la aplicación de bioimpedancia eléctrica, que garantizó el menor sufrimiento y dolor de los ratones empleados en este proyecto de investigación.

Se consideró la Norma Oficial Mexicana NOM-087-SEMARNAT-SSA1-2002, dirigida a la utilización de residuos peligrosos biológico-infecciosos, como guía para el manejo de desechos de laboratorio y los cadáveres de los ratones posterior a la eutanasia. Además, el protocolo de investigación se sometió a aprobación por el Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de México, cuyo número de registro es CONBIOETICA-15-CEI-002-20210531.

6.7 Recolección de datos.

Se usó una bitácora durante la experimentación, en la cual se registraron todos los datos recabados, así como todas las observaciones del estudio en el laboratorio durante la suplementación, aplicación de las pruebas y recolección de muestras. Posteriormente, los datos recabados se organizaron en bases de datos en Excel con la finalidad de organizar la información y posteriormente exportar los datos para su análisis estadístico.

6.8 Análisis estadísticos.

Los datos se expresaron como valores de media \pm error estándar. Para determinar si los datos se ajustaban o no a una distribución normal, se aplicaron las pruebas de Shapiro-Wilk y Kolmogórov-Smirnov. El análisis estadístico y elaboración de gráficos del experimento de la flexibilidad cognitiva (AST) se analizaron mediante un Análisis de Varianza (ANOVA) de dos vías. Los datos de composición corporal y tejido adiposo se analizaron mediante un ANOVA de una vía. Posteriormente, se realizaron pruebas *post-hoc* de Tukey y Dunnett. Para estos análisis, se hizo uso del programa GraphPad Prism v10.2.1.

Los datos obtenidos de la composición de la microbiota intestinal a partir del análisis bioinformático se analizó mediante ANOVA de una vía. Se realizaron pruebas *post-hoc* de Tukey-Kramer. Para el análisis estadístico y elaboración de gráficos de los niveles taxonómicos de la microbiota intestinal se hizo uso del paquete de software STAMP v2.1.3 (99) en su versión para Microsoft Windows.

Los valores de $p \leq 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ y *** $p < 0.001$) con un intervalo de confianza del 95%.

7. Resultados

7.1 Comprobante de la aceptación del artículo.



Your manuscript is accepted - 1445154

Desde behavioralneuroscience.editorial.office=frontiersin.org@mg.frontiersin.org
<behavioralneuroscience.editorial.office=frontiersin.org@mg.frontiersin.org>
en nombre de
Frontiers In Behavioral Neuroscience Editorial Office
<behavioralneuroscience.editorial.office@frontiersin.org>

Fecha Mié 16/10/2024 1:08

Para Gabriela Gonzalez Velazquez <ggonzalezv105@alumno.uaemex.mx>

Dear Dr González-Velázquez,

Please read this email in full as it contains important information related to the publication of your article.

I am pleased to inform you that your manuscript "Supplementation with inulin reverses cognitive flexibility alterations and modulates the gut microbiota in high-fat fed mice" has been approved for production and accepted for publication in Frontiers in Behavioral Neuroscience, section Learning and Memory.

Proofs are being prepared for you to verify before publication. We will also perform final checks to ensure your manuscript meets our criteria for publication (<https://www.frontiersin.org/about/review-system#ManuscriptQualityStandards>).

The title, abstract and author(s) list you provided during submission is currently online and will be replaced with the final version when your article is published. Please do not communicate any changes until you receive your proofs.

Any questions? Please visit our Production Help Center page for more information:
<https://helpcenter.frontiersin.org>

For issues concerning invoices and payments, please contact our Accounting team at accounting@frontiersin.org

You can click here to access the final review reports and manuscript:
<https://review.frontiersin.org/review/bootstrap/1b629fe2-0ec4-4022-ad23-2671a2f65218>

As an author, it is important that you keep your Frontiers research network (Loop) profile up to date, so that you and your publications are more discoverable. You can update your profile pages (profile picture, short bio, list of publications) using this link:
<https://loop.frontiersin.org/people/>

With best regards,

Frontiers In Behavioral Neuroscience Editorial Office
Editorial Office, Frontiers in Behavioral Neuroscience

<https://www.frontiersin.org/>

*** BE AWARE OF SCAM ATTEMPTS ***

Frontiers will always contact you from a @frontiersin.org or @frontiersin.com email address - please always check the email address the message was sent from.

If in doubt, please contact accounting@frontiersin.org

We want to hear about your experience with Frontiers.

We are constantly striving to improve our peer review process, please complete our short 3-minute survey to tell us about your experience, your opinion is important and will guide future development.

[https://frontiersin.qualtrics.com/jfe/form/SV_aW5zUzZQ1ZbOKQ6?survey=authorapproved&ArticleId=1445154&UserId=0&FinalDecision=Accepted&CountryName=&FieldName=Behavioral Neuroscience&RoleId=18&JournalName=Frontiers in Behavioral Neuroscience](https://frontiersin.qualtrics.com/jfe/form/SV_aW5zUzZQ1ZbOKQ6?survey=authorapproved&ArticleId=1445154&UserId=0&FinalDecision=Accepted&CountryName=&FieldName=Behavioral%20Neuroscience&RoleId=18&JournalName=Frontiers%20in%20Behavioral%20Neuroscience)

Thank you very much for taking the time to share your thoughts.

Manuscript title: Supplementation with inulin reverses cognitive flexibility alterations and modulates the gut microbiota in high-fat fed mice

Journal: Frontiers in Behavioral Neuroscience, section Learning and Memory

Article type: Original Research

Authors: Gabriela González-Velázquez, José Antonio Estrada, Jose Felix Aguirre Garrido and Alexandra Estela Soto-Piña

Manuscript ID: 1445154

Edited by: Pedro Bekinschtein

If you encounter any technical issue, contact support@frontiersin.org, with MrQgC8oQkCBEmVI as reference.

7.2 Resumen.

Alterations in cognitive performance are related to inadequate nutritional states and diet composition. Prebiotics are substances that can modulate the gut microbiome and subsequently brain function through the production of metabolites such as short-chain fatty acids (SCFA). The aim of this study was to evaluate the effect of supplementation with inulin on cognitive flexibility, body composition, and the gut microbiota in a murine model exposed to a high-fat diet. CD1 mice were divided into 5 groups: Control with fed a standard diet (C), High-Fat diet (HF), Inulin (I), High-Fat diet /Inulin (HFI) and Manipulation control (M). Dietary supplementation was performed for 6 weeks. Cognitive flexibility was assessed using an Attentional Set-Shifting Test (AST). In addition, body composition was measured by electrical bioimpedance, and the adipose tissue compartments of each mouse were removed and weighed. Finally, a metataxonomic analysis of the gut microbiota was performed using bacterial *16S rRNA* sequencing. Our results showed that the HF group performed more trials in the AST compared to the C, HFI, and I groups in the CD and ED stages. Interestingly, the HFI group showed decreased trials compared to the HF group in the ED stage ($p=0.0187$). No significant differences in body composition were observed between groups. However, the percentage of gonadal and peritoneal adipose tissue showed significant differences in the HF and I groups compared to the C group. Statistically significant differences in alpha diversity for gut microbiota were observed using Shannon, Simpson and Chao1 indexes. The I group showed a decrease in bacterial diversity compared with the HF group. No differences were observed in Bacillota and Bacteroidota phyla between groups, but *Clostridium* bacteria represented a lower proportion of sequences in the I group than the C group. Additionally, *Lactobacillus* represented a lower proportion of sequences in the HF group than the C and I groups. These findings suggest that supplementation with inulin could be a useful approach to reduce the negative effects of a HF diet on cognitive flexibility and modulate the gut microbiota composition.

8. Discusión.

El consumo de dietas altas en grasa interviene en las alteraciones de la función cognitiva, ya que promueven neuroinflamación, resistencia neuronal a la insulina y apoptosis neuronal, lo que a su vez provoca, disminución del rendimiento cognitivo y promueve el deterioro cognitivo (76-90). En el presente estudio se observó que una intervención de 6 semanas en un modelo murino con un consumo de una dieta adicionada con grasa puede deteriorar las habilidades de flexibilidad cognitiva de las etapas Discriminación Compuesta y Cambios Extradimensionales del AST. Además, se puede observar que el rendimiento de la flexibilidad cognitiva de los grupos I y C fue similar al del grupo HFI, lo cual puede dar indicio del potencial de la suplementación con inulina para revertir el efecto negativo causado por el consumo de una dieta alta en grasa.

Las etapas de las pruebas de cambio de conjunto requieren funciones esenciales para ser realizadas con precisión, que se encuentran bajo el control de la CPF, así como de noradrenalina y dopamina. Estas funciones son la formación de asociaciones entre estímulos, respuestas, resultados y la detección de errores (100). Roedores sometidos a estrés por frío manifiestan deterioro en la fase DC (101, 102). Por otra parte, la noradrenalina y la adrenalina en la CPF se relaciona al desempeño de la memoria de trabajo durante la etapa CE (103). Por lo tanto, la suplementación con inulina pudiera modular el aumento de la neurotransmisión por ejemplo de noradrenalina o serotonina mediante la función de los AGCC, previniendo de esta manera el deterioro cognitivo.

El consumo de diversos prebióticos, como la inulina, pueden revertir los efectos causados por un consumo de alimentos con alto contenido de grasa, reduciendo el aumento de peso, el aumento de adiposidad y los signos del síndrome metabólico (104, 43). Sin embargo, en los resultados de este estudio no se logró observar este efecto protector, ni en el peso corporal ni en la composición corporal. En un estudio, después de 18 semanas de consumo de una dieta alta en grasa y suplementación con inulina, se pudo observar que la inulina tiene efecto antiinflamatorio, ayuda a promover el gasto energético y mejorar la integridad de la mucosa intestinal (105). Además, la suplementación con inulina puede mejorar la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina (106). Se puede potenciar el efecto de la inulina combinándola con otras fibras vegetales como el ruibarbo, ya que esta combinación reduce el peso corporal con mayor eficacia, en comparación del consumo de la inulina por si sola (107). Del mismo modo, la inulina en combinación con la isoquercetina atenúa el aumento de peso y la hipertrofia de los adipocitos (51), lo que lleva a

estimar que la suplementación con inulina combinada con otros prebióticos puede provocar un efecto con mayor eficacia para modular las funciones metabólicas.

A partir de este estudio, se puede sugerir que la dieta adicionada con grasa puede influir en la distribución del tejido adiposo de los compartimentos gonadal y peritoneal. El aumento de tejido adiposo abdominal en roedores que incluye el tejido adiposo gonadal y peritoneal (108), está relacionado con trastornos metabólicos y enfermedades cardiovasculares (109). En cuanto al efecto de la suplementación con inulina sobre el tejido adiposo, otros autores han reportado que la inulina puede revertir el aumento adiposo derivado del consumo de una dieta alta en grasa (104), lo cual indica que la suplementación con inulina puede modular la lipólisis, la adipogénesis y la síntesis de adipoquinas por los AGCC (110). Los AGCC estimulan la liberación de GLP-1, PYY y grelina, que se comunican con el cerebro para regular el apetito (111). Sin embargo, no se observó este efecto en los tejidos adiposos estudiados; probablemente se requiere una suplementación con inulina en un periodo mayor a 6 semanas o en una dosis mayor a la usada en este estudio.

Se informó que tanto el consumo de una dieta adicionada con grasa, así como la suplementación con inulina pueden modificar la composición de la microbiota intestinal y repercutir en el eje intestino-cerebro. Se ha visto que la suplementación con inulina puede mejorar la riqueza (112) y la diversidad (46) de la microbiota intestinal durante la ingestión de una dieta alta en grasa. Sin embargo, en este estudio no se observó este efecto, ya que el grupo I presentó menor riqueza y diversidad de la microbiota intestinal que el grupo HF. En cuanto a la abundancia relativa, se ha encontrado que Bacillota, Bacteroidota y Actinobacteria son los filos dominantes (46), como se observó en los grupos HF, I y HFI. Estudios previos proponen que el consumo de inulina puede aumentar la proporción del filo Bacteroidota en relación con la producción de AGCC y disminuir la proporción del filo Bacillota (113). Sin embargo, en este estudio no se observó una diferencia entre estos filos en los grupos analizados. Un informe previo muestra que la suplementación con inulina superior a 5g/kg/día tiende a elevar la abundancia relativa de la familia Lactobacillaceae (46), lo que se puede confirmar con esta investigación, ya que se observa que la suplementación con inulina aumenta la proporción de secuencias de Lactobacillaceae. La abundancia de esta familia se asocia con una mejora de la función cognitiva y a la reducción de neuroinflamación hipocampal (114). En este estudio se encontró que tanto la dieta adicionada con grasa, así como, la suplementación con inulina puede modificar la proporción de secuencias de los generos *Clostridium IV* y *Lactobacillus*, lo que coincide con otros resultados, en donde, la inulina puede

aumentar la abundancia relativa de los generos *Barnesiella*, *Lactobacillus* y disminuir el género *Clostridium XIVa*, lo que puede contribuir a la regulación de la producción intestinal de AGCC (115). Los AGCC derivados de la fermentación bacteriana, como es el caso de *Lactobacillus* que son capaces de hidrolizar polisacáridos complejos y otros azúcares, participan en el mantenimiento de la barrera hematoencefálica, promoviendo el control de paso de moléculas de la circulación al cerebro. Estos compuestos desempeñan un papel central en la homeostasis del SNC y en el desarrollo cerebral (22, 116).

Finalmente, en relación con el eje intestino-cerebro, es importante analizar el impacto de la suplementación con inulina en la función cognitiva. Se ha encontrado que el consumo de inulina puede relacionarse con el aumento de AGCC, lo que puede ayudar a la reducción de la neuroinflamación (117, 118), por consiguiente, la suplementación con inulina puede considerarse como una ayuda terapéutica para enfermedades neuroinflamatorias y para mejorar la función cerebral (119).

En este estudio se utilizó un modelo animal, lo cual limita controlar completamente variables como el entorno libre de gérmenes y la variabilidad individual. Sin embargo, los modelos murinos pueden ser útiles para estudiar estrategias de mejora de la salud en humanos. Futuros estudios podrían abordar la evaluación en un periodo prolongado para la intervención dietética, así como, explorar el efecto de la suplementación con inulina sobre la producción neurotransmisores, AGCC, receptores de AGCC, factores neurotróficos o proteínas relacionadas con la plasticidad cerebral en regiones asociadas con la función cognitiva; por ejemplo, el córtex orbitofrontal, el córtex prefrontal y el hipocampo.

9. Conclusiones.

A partir de la presente tesis se observa que las dietas occidentales, las cuales en su mayoría se componen con altas cantidades de grasa, son capaces de perjudicar la función cognitiva alterando la respuesta ante el cambio de conjuntos de atención en un modelo murino. También, se ha podido dilucidar que la suplementación con inulina puede tener un efecto positivo sobre la etapa de Cambios Extradimensionales de la prueba de cambio de conjuntos (AST).

A pesar de que la suplementación con inulina no mostró modificaciones en la composición corporal, se observó que la dieta adicionada con grasa logra modificar la distribución del tejido adiposo, mostrando que el consumo de altas cantidades de grasa promueve mayor acumulación de tejido adiposo en los compartimentos gonadal y peritoneal; además, se observó la tendencia de la suplementación con inulina para revertir estos efectos.

Tanto el consumo de una dieta adicionada con grasa como la suplementación con inulina pueden alterar la microbiota intestinal de los ratones expuestos en este experimento, provocando modificaciones en la diversidad de las comunidades bacterianas. A pesar de no encontrar diferencias entre los filos Bacillota y Bacteroidota entre los grupos como lo sugiere la literatura, se observaron diferencias a nivel de género entre los grupos, específicamente en los géneros *Lactobacillus* y *Clostridium*, lo que puede favorecer la producción de AGCC.

Por ende, el uso de una suplementación con inulina como herramienta terapéutica o preventiva para los efectos de una disbiosis derivada de una alimentación que posee un alto contenido de grasa, que a su vez puede desencadenar problemas sistémicos en relación con el eje intestino-cerebro, es una buena opción por los resultados que brinda y la fácil accesibilidad, así como, su bajo costo. Sin embargo, podría recomendarse la suplementación a largo plazo con inulina para lograr los beneficios cognitivos y para la salud intestinal.

Se necesitan investigaciones futuras como las ya mencionadas para corroborar y ampliar los resultados aquí presentados.

10. Referencias bibliográficas.

1. Luine VN. Estradiol and cognitive function: past, present and future. *Horm Behav* [Internet]. 2014;66(4):602–18. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yhbeh.2014.08.011>.
2. Javed K, Reddy V, Lui F. Neuroanatomy, Cerebral Cortex. En: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2022.
3. Carlén M. What constitutes the prefrontal cortex? *Science* [Internet]. 2017;358(6362):478–82. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1126/science.aan8868>.
4. Jones DT, Graff-Radford J. Executive dysfunction and the prefrontal cortex. *Continuum (Minneapolis, Minn)* [Internet]. 2021;27(6):1586–601. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1212/CON.0000000000001009>.
5. Le Merre P, Ährlund-Richter S, Carlén M. The mouse prefrontal cortex: Unity in diversity. *Neuron* [Internet]. 2021;109(12):1925–44. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2021.03.035>.
6. Friedman NP, Robbins TW. The role of prefrontal cortex in cognitive control and executive function. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2022;47(1):72–89. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41386-021-01132-0>.
7. Dajani DR, Uddin LQ. Demystifying cognitive flexibility: Implications for clinical and developmental neuroscience. *Trends Neurosci* [Internet]. 2015;38(9):571–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tins.2015.07.003>.
8. Uddin LQ. Cognitive and behavioural flexibility: neural mechanisms and clinical considerations. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2021;22(3):167–79. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41583-021-00428-w>.
9. Park J, Moghaddam B. Impact of anxiety on prefrontal cortex encoding of cognitive flexibility. *Neuroscience* [Internet]. 2017; 345:193–202. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.06.013>.
10. Brown VJ, Tait DS. Attentional set-shifting across species. *Curr Top Behav Neurosci* [Internet]. 2016; 28:363–95. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/7854_2015_5002.
11. Diamond A. Executive functions. *Annu Rev Psychol* [Internet]. 2013;64(1):135–68. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>.
12. Popik P, Nikiforuk A. Attentional set-shifting paradigm in the rat. *Curr Protoc Neurosci* [Internet]. 2015;72(1):9.51.1-9.51.13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/0471142301.ns0951s72>.

13. Denis Goetghebeur PJ, Dias R. The attentional set-shifting test paradigm in rats for the screening of novel pro-cognitive compounds with relevance for cognitive deficits in schizophrenia. *Curr Pharm Des* [Internet]. 2014;20(31):5060–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2174/1381612819666131216114909>.
14. Spellman T, Svei M, Kaminsky J, Manzano-Nieves G, Liston C. Prefrontal deep projection neurons enable cognitive flexibility via persistent feedback monitoring. *Cell* [Internet]. 2021;184(10):2750-2766.e17. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2021.03.047>.
15. Lapidz-Bluhm MDS, Soto-Piña AE, Hensler JG, Morilak DA. Chronic intermittent cold stress and serotonin depletion induce deficits of reversal learning in an attentional set-shifting test in rats. *Psychopharmacology (Berl)* [Internet]. 2009;202(1–3):329–41. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-008-1224-6>.
16. Powell EM, Ragozzino ME. Cognitive flexibility: Development, disease and treatment. *Neuroscience* [Internet]. 2017; 345:1–2. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.12.023>.
17. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Animales de Experimentación [Internet]. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Disponible en: https://www.uaeh.edu.mx/bioterio/animales_expe.html.
18. Vargas B, Ambriz D, Navarro M del C, Trejo A, Rodriguez G, González M del R. Manejo de Animales del Bioterio de la UAM-1 [Internet]. 2018 [citado el 23 de noviembre de 2022]. Disponible en: <http://publicacionescsbs.izt.uam.mx/DOCS/BIOTERIO.pdf>.
19. Charles River Laboratories. CD-1® IGS Mouse [Internet]. Criver.com. Disponible en: <https://www.criver.com/products-services/find-model/cd-1r-igs-mouse?region=3616>.
20. Mayer EA, Nance K, Chen S. The gut-brain axis. *Annu Rev Med* [Internet]. 2022;73(1):439–53. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-med-042320-014032>.
21. Margolis KG, Cryan JF, Mayer EA. The Microbiota-gut-brain axis: From motility to mood. *Gastroenterology* [Internet]. 2021;160(5):1486–501. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2020.10.066>.
22. Berding K, Vlckova K, Marx W, Schellekens H, Stanton C, Clarke G, et al. Diet and the Microbiota-gut-brain axis: Sowing the seeds of good mental health. *Adv Nutr* [Internet]. 2021;12(4):1239–85. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/advances/nmaa181>.
23. Gomaa EZ. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie Van Leeuwenhoek* [Internet]. 2020;113(12):2019–40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10482-020-01474-7>.
24. Ruff WE, Greiling TM, Kriegel MA. Host-microbiota interactions in immune-mediated diseases. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2020;18(9):521–38. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41579-020-0367-2>.

25. Zubcevic J, Richards EM, Yang T, Kim S, Sumners C, Pepine CJ, et al. Impaired autonomic nervous system-microbiome circuit in hypertension: A premise for hypertension therapy. *Circ Res* [Internet]. 2019;125(1):104–16. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.313965>.
26. Gomes AC, Hoffmann C, Mota JF. The human gut microbiota: Metabolism and perspective in obesity. *Gut Microbes* [Internet]. 2018;1–18. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/19490976.2018.1465157>.
27. Kim S-K, Guevarra RB, Kim Y-T, Kwon J, Kim H, Cho JH, et al. Role of probiotics in human gut microbiome-associated diseases. *J Microbiol Biotechnol* [Internet]. 2019;29(9):1335–40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4014/jmb.1906.06064>.
28. Weiss GA, Hennet T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 2017;74(16):2959–77. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00018-017-2509-x>.
29. Wilkins T, Sequoia J. Probiotics for gastrointestinal conditions: A summary of the evidence. *Am Fam Physician* [Internet]. 2017;96(3):170–8. Disponible en: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2017/0801/p170.html>.
30. Wieërs G, Belkhir L, Enaud R, Leclercq S, Philippart de Foy J-M, Dequenne I, et al. How probiotics affect the Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2019; 9:454. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2019.00454>.
31. Fontané L, Benaiges D, Goday A, Llauradó G, Pedro-Botet J. Influence of the microbiota and probiotics in obesity. *Clin Investig Arterioscler* [Internet]. 2018;30(6):271–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2018.03.004>.
32. Holscher HD. Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes* [Internet]. 2017;8(2):172–84. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/19490976.2017.1290756>.
33. Sanders ME, Merenstein DJ, Reid G, Gibson GR, Rastall RA. Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019;16(10):605–16. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41575-019-0173-3>.
34. Quigley EMM. Prebiotics and probiotics in digestive health. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019;17(2):333–44. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2018.09.028>.
35. Hijová E, Bertková I, Štofilová J. Dietary fibre as prebiotics in nutrition. *Cent Eur J Public Health* [Internet]. 2019;27(3):251–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.21101/cejph.a5313>.

36. Ahmed W, Rashid S. Functional and therapeutic potential of inulin: A comprehensive review. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2017;59(1):1–13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/10408398.2017.1355775>.
37. Shoaib M, Shehzad A, Omar M, Rakha A, Raza H, Sharif HR, et al. Inulin: Properties, health benefits and food applications. *Carbohydr Polym* [Internet]. 2016; 147:444–54. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2016.04.020>.
38. Vandeputte D, Falony G, Vieira-Silva S, Wang J, Sailer M, Theis S, et al. Prebiotic inulin-type fructans induce specific changes in the human gut microbiota. *Gut* [Internet]. 2017;66(11):1968–74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313271>.
39. Hiel S, Bindels LB, Pachikian BD, Kalala G, Broers V, Zamariola G, et al. Effects of a diet based on inulin-rich vegetables on gut health and nutritional behavior in healthy humans. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2019;109(6):1683–95. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/nqz001>.
40. Birkeland E, Gharagozlian S, Birkeland KI, Valeur J, Måge I, Rud I, et al. Prebiotic effect of inulin-type fructans on faecal microbiota and short-chain fatty acids in type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Eur J Nutr* [Internet]. 2020;59(7):3325–38. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00394-020-02282-5>.
41. Miao M, Dai Y, Rui C, Fan Y, Wang X, Fan C, et al. Dietary supplementation of inulin alleviates metabolism disorders in gestational diabetes mellitus mice via RENT/AKT/IRS/GLUT4 pathway. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2021;13(1):150. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13098-021-00768-8>.
42. Becerril-Alarcón Y, Campos-Gómez S, Valdez-Andrade JJ, Campos-Gómez KA, Reyes-Barretero DY, Benítez-Arciniega AD, et al. Inulin supplementation reduces systolic blood pressure in women with breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. *Cardiovasc Ther* [Internet]. 2019;2019:5707150. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2019/5707150>.
43. Wu Z, Du Z, Tian Y, Liu M, Zhu K, Zhao Y, et al. Inulin accelerates weight loss in obese mice by regulating gut microbiota and serum metabolites. *Front Nutr* [Internet]. 2022; 9:980382. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fnut.2022.980382>.
44. Zhang Q, Xiao X, Zheng J, Li M, Yu M, Ping F, et al. Maternal inulin supplementation alters hepatic DNA methylation profile and improves glucose metabolism in offspring mice. *Front Physiol* [Internet]. 2020; 11:70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2020.00070>.
45. Rodriguez J, Hiel S, Neyrinck AM, Le Roy T, Pötgens SA, Leyrolle Q, et al. Discovery of the gut microbial signature driving the efficacy of prebiotic intervention in obese patients. *Gut* [Internet]. 2020;69(11):1975–87. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319726>.

46. Feng Y, Feng J, Wang L, Meng A, Wei S, Cui J, et al. Short-chain inulin modulates the cecal Microbiota structure of Leptin knockout mice in high-fat diet. *Front Microbiol* [Internet]. 2021;12:703929. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2021.703929>.
47. Shao T, Yu Q, Zhu T, Liu A, Gao X, Long X, et al. Inulin from Jerusalem artichoke tubers alleviates hyperglycaemia in high-fat-diet-induced diabetes mice through the intestinal microflora improvement. *Br J Nutr* [Internet]. 2020;123(3):308–18. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1017/S0007114519002332>.
48. Guo X, Tang R, Yang S, Lu Y, Luo J, Liu Z. Rutin and its combination with inulin attenuate gut dysbiosis, the inflammatory status and endoplasmic reticulum stress in Paneth cells of obese mice induced by high-fat diet. *Front Microbiol* [Internet]. 2018; 9:2651. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2018.02651>.
49. Zhu Z, Huang Y, Luo X, Wu Q, He J, Li S, et al. Modulation of lipid metabolism and colonic microbial diversity of high-fat-diet C57BL/6 mice by inulin with different chain lengths. *Food Res Int* [Internet]. 2019; 123:355–63. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodres.2019.05.003>.
50. Miao M, Wang Q, Wang X, Fan C, Luan T, Yan L, et al. The protective effects of inulin-type fructans against high-fat/sucrose diet-induced gestational diabetes mice in association with gut Microbiota regulation. *Front Microbiol* [Internet]. 2022;13:832151. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2022.832151>.
51. Tan S, Caparros-Martin JA, Matthews VB, Koch H, O’Gara F, Croft KD, et al. Isoquercetin and inulin synergistically modulate the gut microbiome to prevent development of the metabolic syndrome in mice fed a high fat diet. *Sci Rep* [Internet]. 2018;8(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-28521-8>.
52. Amato A, Caldara G-F, Nuzzo D, Baldassano S, Picone P, Rizzo M, et al. NAFLD and atherosclerosis are prevented by a natural dietary supplement containing curcumin, silymarin, guggul, chlorogenic acid and inulin in mice fed a high-fat diet. *Nutrients* [Internet]. 2017;9(5):492. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu9050492>.
53. Takemura N, Hagi M, Ishizuka S, Ito H, Morita T, Sonoyama K. Inulin prolongs survival of intragastrically administered *Lactobacillus plantarum* No. 14 in the gut of mice fed a high-fat diet. *J Nutr* [Internet]. 2010;140(11):1963–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3945/jn.110.128082>.
54. Dewulf EM, Cani PD, Neyrinck AM, Possemiers S, Van Holle A, Muccioli GG, et al. Inulin-type fructans with prebiotic properties counteract GPR43 overexpression and PPAR γ -related adipogenesis in the white adipose tissue of high-fat diet-fed mice. *J Nutr Biochem* [Internet]. 2011;22(8):712–22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jnutbio.2010.05.009>.
55. Dalile B, Van Oudenhove L, Vervliet B, Verbeke K. The role of short-chain fatty acids in microbiota–gut–brain communication. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019;16(8):461–78. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41575-019-0157-3>.

56. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J* [Internet]. 2017;474(11):1823–36. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1042/BCJ20160510>.
57. Silva YP, Bernardi A, Frozza RL. The role of short-chain fatty acids from gut Microbiota in gut-brain communication. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2020;11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2020.00025>.
58. O’Riordan KJ, Collins MK, Moloney GM, Knox EG, Aburto MR, Fülling C, et al. Short chain fatty acids: Microbial metabolites for gut-brain axis signalling. *Mol Cell Endocrinol* [Internet]. 2022;546(111572):111572. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2022.111572>.
59. Chang L, Wei Y, Hashimoto K. Brain–gut–microbiota axis in depression: A historical overview and future directions. *Brain Res Bull* [Internet]. 2022; 182:44–56. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresbull.2022.02.004>.
60. Van de Wouw M, Boehme M, Lyte JM, Wiley N, Strain C, O’Sullivan O, et al. Short-chain fatty acids: microbial metabolites that alleviate stress-induced brain–gut axis alterations. *J Physiol* [Internet]. 2018;596(20):4923–44. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1113/jp276431>.
61. Lee J, d’Aigle J, Atadja L, Quaicoe V, Honarpisheh P, Ganesh BP, et al. Gut Microbiota–derived short-chain fatty acids promote poststroke recovery in aged mice. *Circ Res* [Internet]. 2020;127(4):453–65. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1161/circresaha.119.316448>.
62. Majumdar A, Siva Venkatesh IP, Basu A. Short-chain fatty acids in the Microbiota–gut–brain axis: Role in neurodegenerative disorders and viral infections. *ACS Chem Neurosci* [Internet]. 2023;14(6):1045–62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1021/acchemneuro.2c00803>.
63. Socała K, Doboszevska U, Szopa A, Serefko A, Włodarczyk M, Zielińska A, et al. The role of microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric and neurological disorders. *Pharmacol Res* [Internet]. 2021;172(105840):105840. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105840>.
64. Gareau MG. Cognitive function and the microbiome. *Int Rev Neurobiol* [Internet]. 2016;131:227–46. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.irn.2016.08.001>.
65. Yang J, Chun J. Taxonomic composition and variation in the gut microbiota of laboratory mice. *Mamm Genome* [Internet]. 2021;32(4):297–310. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00335-021-09871-7>.
66. Nguyen TLA, Vieira-Silva S, Liston A, Raes J. How informative is the mouse for human gut microbiota research? *Dis Model Mech* [Internet]. 2015;8(1):1–16. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1242/dmm.017400>.

67. Krych L, Hansen CHF, Hansen AK, van den Berg FWJ, Nielsen DS. Quantitatively different, yet qualitatively alike: A meta-analysis of the mouse core gut microbiome with a view towards the human gut microbiome. *PLoS One* [Internet]. 2013;8(5):e62578. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0062578>.
68. Bibbò S, Ianiro G, Giorgio V, Scaldaferrì F, Masucci L, Gasbarrini A, et al. The role of diet on gut microbiota composition. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [Internet]. 2016 [citado el 8 de noviembre de 2022];20(22):4742–9. Disponible en: <https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/4742-4749-The-role-of-diet-on-gut-microbiota-composition.pdf>.
69. Zhang M, Yang X-J. Effects of a high fat diet on intestinal microbiota and gastrointestinal diseases. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2016;22(40):8905–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v22.i40.8905>.
70. Tong Y, Gao H, Qi Q, Liu X, Li J, Gao J, et al. High fat diet, gut microbiome and gastrointestinal cancer. *Theranostics* [Internet]. 2021;11(12):5889–910. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7150/thno.56157>.
71. Malesza IJ, Malesza M, Walkowiak J, Mussin N, Walkowiak D, Aringazina R, et al. High-fat, Western-style diet, systemic inflammation, and gut Microbiota: A narrative review. *Cells* [Internet]. 2021;10(11):3164. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/cells10113164>.
72. Beam A, Clinger E, Hao L. Effect of diet and dietary components on the composition of the gut Microbiota. *Nutrients* [Internet]. 2021;13(8):2795. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu13082795>.
73. Tan BL, Norhaizan ME. Effect of high-fat diets on oxidative stress, cellular inflammatory response and cognitive function. *Nutrients* [Internet]. 2019;11(11):2579. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu11112579>.
74. Corder ZA, Tamashiro KLK. Effects of high-fat diet exposure on learning & memory. *Physiol Behav* [Internet]. 2015;152:363–71. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.06.008>.
75. Leigh S-J, Morris MJ. Diet, inflammation and the gut microbiome: Mechanisms for obesity-associated cognitive impairment. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* [Internet]. 2020;1866(6):165767. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165767>.
76. Lee S, Kim JY, Kim E, Seo K, Kang YJ, Kim JY, et al. Assessment of cognitive impairment in a mouse model of high-fat diet-induced metabolic stress with touchscreen-based automated battery system. *Exp Neurol* [Internet]. 2018;27(4):277–86. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5607/en.2018.27.4.277>.
77. Kothari V, Luo Y, Tornabene T, O'Neill AM, Greene MW, Geetha T, et al. High fat diet induces brain insulin resistance and cognitive impairment in mice. *Biochim Biophys Acta*

- Mol Basis Dis [Internet]. 2017;1863(2):499–508. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.10.006>.
78. Sah SK, Lee C, Jang J-H, Park GH. Effect of high-fat diet on cognitive impairment in triple-transgenic mice model of Alzheimer's disease. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2017;493(1):731–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.08.122>.
79. Morrison CD, Pistell PJ, Ingram DK, Johnson WD, Liu Y, Fernandez-Kim SO, et al. High fat diet increases hippocampal oxidative stress and cognitive impairment in aged mice: implications for decreased Nrf2 signaling: High fat diet and brain aging. *J Neurochem* [Internet]. 2010;114(6):1581–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-4159.2010.06865.x>.
80. Zuloaga KL, Johnson LA, Roese NE, Marzulla T, Zhang W, Nie X, et al. High fat diet-induced diabetes in mice exacerbates cognitive deficit due to chronic hypoperfusion. *J Cereb Blood Flow Metab* [Internet]. 2016;36(7):1257–70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/0271678X15616400>.
81. Pistell PJ, Morrison CD, Gupta S, Knight AG, Keller JN, Ingram DK, et al. Cognitive impairment following high fat diet consumption is associated with brain inflammation. *J Neuroimmunol* [Internet]. 2010;219(1–2):25–32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2009.11.010>.
82. Liu Y, Fu X, Lan N, Li S, Zhang J, Wang S, et al. Luteolin protects against high fat diet-induced cognitive deficits in obesity mice. *Behav Brain Res* [Internet]. 2014; 267:178–88. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2014.02.040>.
83. Salinero AE, Robison LS, Gannon OJ, Riccio D, Mansour F, Abi-Ghanem C, et al. Sex-specific effects of high-fat diet on cognitive impairment in a mouse model of VCID. *FASEB J* [Internet]. 2020;34(11):15108–22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1096/fj.202000085R>.
84. Herculano B, Tamura M, Ohba A, Shimatani M, Kutsuna N, Hisatsune T. β -alanyl-L-histidine rescues cognitive deficits caused by feeding a high fat diet in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* [Internet]. 2013;33(4):983–97. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3233/JAD-2012-121324>.
85. Gainey SJ, Kwakwa KA, Bray JK, Pillote MM, Tir VL, Towers AE, et al. Short-term high-fat diet (HFD) induced anxiety-like behaviors and cognitive impairment are improved with treatment by glyburide. *Front Behav Neurosci* [Internet]. 2016;10:156. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fnbeh.2016.00156>.
86. Lin B, Hasegawa Y, Takane K, Koibuchi N, Cao C, Kim-Mitsuyama S. High-fat-diet intake enhances cerebral amyloid angiopathy and cognitive impairment in a mouse model of Alzheimer's disease, independently of metabolic disorders. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2016;5(6). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.115.003154>.

87. Wang Q, Yuan J, Yu Z, Lin L, Jiang Y, Cao Z, et al. FGF21 attenuates high-fat diet-induced cognitive impairment via metabolic regulation and anti-inflammation of obese mice. *Mol Neurobiol* [Internet]. 2018;55(6):4702–17. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12035-017-0663-7>.
88. Gault VA, Porter WD, Flatt PR, Hölscher C. Actions of exendin-4 therapy on cognitive function and hippocampal synaptic plasticity in mice fed a high-fat diet. *Int J Obes (Lond)* [Internet]. 2010;34(8):1341–4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2010.59>.
89. Janssen CIF, Jansen D, Mutsaers MPC, Dederen PJWC, Geenen B, Mulder MT, et al. The effect of a high-fat diet on brain plasticity, inflammation and cognition in female ApoE4-knockin and ApoE-knockout mice. *PLoS One* [Internet]. 2016;11(5): e0155307. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0155307>.
90. Kim T-W, Choi H-H, Chung Y-R. Treadmill exercise alleviates impairment of cognitive function by enhancing hippocampal neuroplasticity in the high-fat diet-induced obese mice. *J Exerc Rehabil* [Internet]. 2016;12(3):156–62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.12965/jer.1632644.322>.
91. Maharjan BR, McLennan SV, Yee C, Twigg SM, Williams PF. The effect of a sustained high-fat diet on the metabolism of white and brown adipose tissue and its impact on insulin resistance: A selected time point cross-sectional study. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021;22(24):13639. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms222413639>.
92. Bilal M, Nawaz A, Kado T, Aslam MR, Igarashi Y, Nishimura A, et al. Fate of adipocyte progenitors during adipogenesis in mice fed a high-fat diet. *Mol Metab* [Internet]. 2021;54(101328):101328. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101328>.
93. Picó C, Palou M, Pomar CA, Rodríguez AM, Palou A. Leptin as a key regulator of the adipose organ. *Rev Endocr Metab Disord* [Internet]. 2022;23(1):13–30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11154-021-09687-5>.
94. Martínez-Sánchez N. There and back again: Leptin actions in white adipose tissue. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020;21(17):6039. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21176039>.
95. Vecchy-Tenorio G. Inducción por dieta del síndrome metabólico en el hámster dorado (*mesocricetus auratus*) y efecto de la gobernadora (*larrea tridentata*). (Tesis de Doctorado). Universidad Nacional Autónoma de México. 2017 Disponible en <https://repositorio.unam.mx/contenidos/90895>.
96. Heisler JM, Morales J, Donegan JJ, Jett JD, Redus L, O'Connor JC. The attentional set shifting task: A measure of cognitive flexibility in mice. *J Vis Exp* [Internet]. 2015;(96). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3791/51944>.

97. Schloss PD, Westcott SL, Ryabin T, Hall JR, Hartmann M, Hollister EB, et al. Introducing mothur: Open-source, platform-independent, community-supported software for describing and comparing microbial communities. *Appl Environ Microbiol* [Internet]. 2009;75(23):7537–41. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/aem.01541-09>.
98. Rognes T, Flouri T, Nichols B, Quince C, Mahé F. VSEARCH: a versatile open source tool for metagenomics. *PeerJ* [Internet]. 2016;4(e2584):e2584. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7717/peerj.2584>.
99. Parks DH, Tyson GW, Hugenholtz P, Beiko RG. STAMP: statistical analysis of taxonomic and functional profiles. *Bioinformatics* [Internet]. 2014;30(21):3123–4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/bioinformatics/btu494>.
100. Bissonette GB, Powell EM, Roesch MR. Neural structures underlying set-shifting: Roles of medial prefrontal cortex and anterior cingulate cortex. *Behav Brain Res* [Internet]. 2013;250:91–101. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2013.04.037>.
101. Bondi CO, Jett JD, Morilak DA. Beneficial effects of desipramine on cognitive function of chronically stressed rats are mediated by α 1-adrenergic receptors in medial prefrontal cortex. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* [Internet]. 2010;34(6):913–23. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.04.016>.
102. Lapiz-Bluhm MDS, Soto-Piña AE, Hensler JG, Morilak DA. Chronic intermittent cold stress and serotonin depletion induce deficits of reversal learning in an attentional set-shifting test in rats. *Psychopharmacology* [Internet]. 2009;202(1–3):329–41. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-008-1224-6>.
103. Pajkossy P, Szöllösi Á, Demeter G, Racsmány M. Physiological measures of dopaminergic and noradrenergic activity during attentional set shifting and reversal. *Front Psychol* [Internet]. 2018;9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00506>.
104. Zou J, Chassaing B, Singh V, Pellizzon M, Ricci M, Fythe MD, et al. Fiber-mediated nourishment of gut Microbiota protects against diet-induced obesity by restoring IL-22-mediated colonic health. *Cell Host Microbe* [Internet]. 2018;23(1):41–53.e4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2017.11.003>.
105. Jangra S, Shekar R, Sharma RK, Pothuraju R, Mohanty AK. Ameliorative effect of fermentable fibres on adiposity and insulin resistance in C57BL/6 mice fed a high-fat and sucrose diet. *Food Funct* [Internet]. 2019;10(6):3696–705. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1039/c8fo02578a>.
106. Huang S, Dong S, Lin L, Ma Q, Xu M, Ni L, et al. Inulin ameliorates metabolic syndrome in high-fat diet-fed mice by regulating gut microbiota and bile acid excretion. *Front Pharmacol* [Internet]. 2023;14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2023.1226448>.
107. Régnier M, Van Hul M, Roumain M, Paquot A, de Wouters d'Oplinter A, Suriano F, et al. Inulin increases the beneficial effects of rhubarb supplementation on high-fat high-

- sugar diet-induced metabolic disorders in mice: impact on energy expenditure, brown adipose tissue activity, and microbiota. *Gut Microbes* [Internet]. 2023;15(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/19490976.2023.2178796>.
108. Bloor ID, Symonds ME. Sexual dimorphism in white and brown adipose tissue with obesity and inflammation. *Horm Behav* [Internet]. 2014;66(1):95–103. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yhbeh.2014.02.007>.
109. Snijder MB, van Dam RM, Visser M, Seidell JC. What aspects of body fat are particularly hazardous and how do we measure them? *Int J Epidemiol* [Internet]. 2006;35(1):83–92. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyi25>.
110. May KS, den Hartigh LJ. Modulation of adipocyte metabolism by microbial short-chain fatty acids. *Nutrients* [Internet]. 2021;13(10):3666. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu13103666>.
111. May KS, den Hartigh LJ. Gut microbial-derived short chain fatty acids: Impact on adipose tissue physiology. *Nutrients* [Internet]. 2023;15(2):272. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu15020272>.
112. Li X, Chen P, Zhang Y, Zhang J, Shen S, Li K. Intervention time modified the effect of inulin on high-fat diet-induced obesity and gut microbial disorders. *Food Front* [Internet]. 2023;4(2):933–44. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/fft2.243>.
113. Huang Y, Ying N, Zhao Q, Chen J, Teow S-Y, Dong W, et al. Amelioration of obesity-related disorders in high-fat diet-fed mice following fecal Microbiota transplantation from inulin-dosed mice. *Molecules* [Internet]. 2023;28(10):3997. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules28103997>.
114. Wu Y, Niu X, Li P, Tong T, Wang Q, Zhang M, et al. Lactobacillaceae improve cognitive dysfunction via regulating gut microbiota and suppressing A β deposits and neuroinflammation in APP/PS1 mice. *Arch Microbiol* [Internet]. 2023;205(4). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00203-023-03466-3>.
115. Chunchai T, Keawtep P, Arinno A, Saiyasit N, Prus D, Apaijai N, et al. A combination of an antioxidant with a prebiotic exerts greater efficacy than either as a monotherapy on cognitive improvement in castrated-obese male rats. *Metab Brain Dis* [Internet]. 2020;35(8):1263–78. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11011-020-00603-5>.
116. Fusco W, Lorenzo MB, Cintoni M, Porcari S, Rinninella E, Kaitsas F, et al. Short-chain fatty-acid-producing bacteria: Key components of the human gut Microbiota. *Nutrients* [Internet]. 2023;15(9):2211. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu15092211>.
117. Kadyan S, Park G, Hochuli N, Miller K, Wang B, Nagpal R. Resistant starches from dietary pulses improve neurocognitive health via gut-microbiome-brain axis in aged mice.

Front Nutr [Internet]. 2024;11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fnut.2024.1322201>.

118. Hoffman JD, Yanckello LM, Chlipala G, Hammond TC, McCulloch SD, Parikh I, et al. Dietary inulin alters the gut microbiome, enhances systemic metabolism and reduces neuroinflammation in an APOE4 mouse model. *PLoS One* [Internet]. 2019;14(8):e0221828. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0221828>.
119. Boehme M, van de Wouw M, Bastiaanssen TFS, Olavarría-Ramírez L, Lyons K, Fouhy F, et al. Mid-life microbiota crises: middle age is associated with pervasive neuroimmune alterations that are reversed by targeting the gut microbiome. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2020;25(10):2567–83. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41380-019-0425-1>.

11. Anexos.

Anexo 1. Estudios de suplementación con Inulina en ratones.

Dosis de inulina	Porcentaje de grasa en la dieta y vehículo	Duración de intervención	Resultados	Autor y año
10g/kg/día	60% en dieta comercial	12 semanas	La suplementación con inulina puede acelerar la pérdida de peso en ratones obesos.	Wu et al. 2022 (43)
10% peso/peso	45% en dieta comercial	4 y 3 semanas	La suplementación con inulina durante el embarazo puede mejorar la intolerancia a la glucosa.	Zhang et al. 2020 (44)
0.2 g/día	45% en dieta comercial	4 semanas	La suplementación con inulina puede disminuir el índice de masa corporal en ratones obesos.	Rodriguez et al. 2020 (45)
10% calorías	60% en dieta comercial	8 semanas	La suplementación con inulina puede modular la disbiosis derivada de una dieta alta en grasa.	Feng et al. 2021 (46)
2.5, 5 y 10/g/kg/día	45% en dieta comercial	4 semanas	La suplementación con inulina puede ser eficaz para la prevención y tratamiento de la hiperglucemia.	Shao et al. 2020 (47)
23.6 mg/ml	60% en dieta comercial	20 semanas	La suplementación con inulina puede mejorar la disbiosis intestinal y el estado inflamatorio derivados de una dieta alta en grasa	Guo et al. 2018 (48)
1 y 5g/kg	20% de manteca de cerdo, 0.15% de colesterol, 10% de yema de huevo en polvo	10 semanas	La suplementación de inulina en dietas altas en grasa puede mejorar el síndrome metabólico.	Zhu et al. 2019 (49)
3.33g/kg	45% en dieta comercial	4 semanas	La suplementación con inulina puede aliviar los trastornos de metabolismo de la glucosa y lípidos derivados de una dieta alta en grasa.	Miao et al. 2022 (50)
5% peso/peso	21% peso/peso grasa (mantequilla), 0.15% colesterol	12 semanas	La suplementación con inulina puede prevenir el síndrome metabólico en una dieta alta en grasa.	Tan et al. 2018 (51)
0.2g/100g	60% en dieta comercial	16 semanas	El uso de un suplemento que contiene <i>Curcuma longa</i> , <i>silimarina</i> , <i>guggul</i> , <i>ácido clorogénico</i> e <i>inulina</i> puede prevenir la enfermedad de hígado graso no alcohólico, la aterogénesis y evitar el desequilibrio del sistema renina-angiotensina.	Amato et al. 2017 (52)
10mg	62.7% en dieta comercial	2 días	La suplementación de inulina puede prolongar la supervivencia de probióticos en una dieta alta en grasa.	Takemura et al. 2010 (53)
0.2g/día	60% en dieta comercial	4 semanas	La suplementación con inulina puede contrarrestar la sobreexpresión de GPR43 inducida por una dieta alta en grasa.	Dewulf et al. 2011 (54)

Elaboración propia.

Anexo 2. Estudios cognitivos en ratones con Dieta alta en grasa.

Método de medición cognitiva	Porcentaje de grasa en la dieta	Duración de la intervención	Resultados	Autor y año
Sistema de batería automatizado básico en pantalla táctil	60%	12 semanas	El consumo de dieta alta en grasa afecta el aprendizaje operante y puede acelerar la patogénesis similar a la de la Enfermedad de Parkinson.	Lee et al. (2018) (76)
Expresión de proteínas relacionadas al cerebro y función cognitiva	40%	14 semanas	El consumo de dieta alta en grasa está asociado a cambios en la sensibilidad a la insulina que puede contribuir al deterioro cognitivo.	Kothari et al. (2017) (77)
Laberinto Morris en agua y Laberinto Y	60%	16 semanas	El consumo de dieta alta en grasa puede acelerar el deterioro cognitivo y agravar la apoptosis neuronal.	Sah et al. (2017) (78)
Laberinto T de 14 unidades	60%	16 semanas	El consumo de dieta alta en grasa puede disminuir el rendimiento cognitivo en la vejez derivado del aumento de estrés oxidativo cerebral y una alteración de la señalización de Nrf2.	Morrison et al. (2010) (79)
Laberinto Morris en agua y Condicionamiento del miedo contextual y con claves	60%	3 meses	El consumo de dieta alta en grasa exacerba la patología del deterioro cognitivo vascular.	Zuloaga et al. (2016) (80)
Laberinto Stone T	41% y 60%	21 semanas	El consumo de dieta alta en grasa puede alterar la cognición derivado a inflamación cerebral.	Pistell et al. (2010) (81)
Laberinto Morris en agua y Tarea paso a paso	42%	4 semanas	El consumo de dieta alta en grasa puede causar neuroinflamación, estrés oxidativo y resistencia neuronal a la insulina.	Liu et al. (2014) (82)
Reconocimiento de objetos novedosos y Laberinto Morris en agua	60%	3 meses	El consumo de dieta alta en grasa aunado a las contribuciones al deterioro cognitivo y la demencia provoca déficits en múltiples dominios cognitivos.	Salinero et al. (2020) (83)
Condicionamiento del miedo contextual y con claves	32%	8 semanas	El consumo de dieta alta en grasa puede disminuir la memoria contextual.	Herculano et al. (2013) (84)
Reconocimiento de objetos novedosos, Reconocimiento de ubicación de objetos, Laberinto Cero elevado y Prueba de campo abierto	60%	1, 3 and 6 semanas	El consumo de dieta alta en grasa puede deteriorar el reconocimiento de objetos novedosos y reconocimiento de ubicación de objetos en ratones recién destetados.	Gainey et al. (2016) (85)
Laberinto Morris en agua	60%	10 semanas	El consumo de dieta alta en grasa promueve la progresión de la patología similar a la Enfermedad de Alzheimer a través del aumento de angiopatía amiloide cerebral y el estrés oxidativo.	Lin et al. (2016) (86)
Laberinto Y, Reconocimiento de objetos novedosos y Comportamiento similar a la ansiedad	60%	30 semanas	El consumo de dieta alta en grasa puede producir disfunción cognitiva y comportamiento similar a la ansiedad.	Wang et al. (2018) (87)
Reconocimiento de ubicación de objetos	45%	8 semanas	El consumo de dieta alta en grasa puede deteriorar la función cognitiva y la plasticidad sináptica del hipocampo.	Gault et al. (2010) (88)
Laberinto Morris en agua	19% mantequilla	2 meses	El consumo de dieta alta en grasa puede inhibir los mecanismos compensatorios de la neuroinflamación y la neurogénesis en ratones hembra ApoE4 y de edad avanzada.	Janssen et al. (2016) (89)
Laberinto Y y Laberinto radial-8-arm	60%	20 semanas	El consumo de dieta alta en grasa, al provocar obesidad afecta la función cognitiva.	Kim et al. (2016) (90)

Elaboración propia

Anexo 4. Resultado de Ithenticate

Tesis MCS Gabriela González

Por Gabriela González Velazquez

CANTIDAD DE PALABRAS 16047

HORA DE ENTREGA 22-OCT-2024 02:34P. M.

NÚMERO DE
IDENTIFICACIÓN DEL
TRABAJO 112494034

Tesis MCS Gabriela González

INFORME DE ORIGINALIDAD

16%

ÍNDICE DE SIMILITUD

FUENTES PRIMARIAS

1	hdl.handle.net Internet	236 palabras — 2%
2	ri.uaemex.mx Internet	123 palabras — 1%
3	www.aegastro.es Internet	62 palabras — 1%
4	digital.csic.es Internet	61 palabras — 1%
5	core.ac.uk Internet	60 palabras — 1%
6	repositorio.xoc.uam.mx Internet	54 palabras — < 1%
7	uvadoc.uva.es Internet	53 palabras — < 1%
8	buleria.unileon.es Internet	52 palabras — < 1%
9	www.researchgate.net Internet	42 palabras — < 1%
10	es.scribd.com Internet	

		40 palabras — < 1%
11	esjoy.es Internet	39 palabras — < 1%
12	dspace.sheol.uniovi.es Internet	38 palabras — < 1%
13	docplayer.es Internet	36 palabras — < 1%
14	idus.us.es Internet	36 palabras — < 1%
15	es.wikipedia.org Internet	35 palabras — < 1%
16	moam.info Internet	35 palabras — < 1%
17	Terrence H. Bell, Franck O. P. Stefani, Katrina Abram, Julie Champagne, Etienne Yergeau, Mohamed Hijri, Marc St-Arnaud. "A Diverse Soil Microbiome Degrades More Crude Oil than Specialized Bacterial Assemblages Obtained in Culture", Applied and Environmental Microbiology, 2016 Crossref	30 palabras — < 1%
18	www.horizontemedico.usmp.edu.pe Internet	28 palabras — < 1%
19	repositorio.unal.edu.co Internet	26 palabras — < 1%
20	repositorio.unican.es Internet	26 palabras — < 1%

21	zagan.unizar.es Internet	24 palabras — < 1%
22	ddd.uab.cat Internet	23 palabras — < 1%
23	revistamedica.com Internet	21 palabras — < 1%
24	pdfcoffee.com Internet	19 palabras — < 1%
25	repositorio.uceva.edu.co Internet	19 palabras — < 1%
26	Daniel Díaz-Urbina, Rodrigo Erick Escartín-Pérez, Verónica Elsa López-Alonso, Juan Manuel Mancilla-Díaz. "Efectos de una dieta con alto contenido de grasas sobre patrones conductuales alimentarios", Acta Colombiana de Psicología, 2018 Crossref	18 palabras — < 1%
27	concyteq.edu.mx Internet	18 palabras — < 1%
28	repositorio.uax.es Internet	18 palabras — < 1%
29	semipyp.es Internet	18 palabras — < 1%
30	www.wjgnet.com Internet	17 palabras — < 1%
31	1library.co Internet	16 palabras — < 1%

-
- 32** roderic.uv.es
Internet 16 palabras — < 1%
-
- 33** Alicia Huazano-García, Argel Gastelum-Arellanez, Juan Vázquez-Martínez, Mercedes G. López. "Effects of agavins in high fat-high sucrose diet-fed mice: an exploratory study", *CyTA - Journal of Food*, 2022
Crossref 15 palabras — < 1%
-
- 34** cjascience.com
Internet 15 palabras — < 1%
-
- 35** smockingangels.com
Internet 15 palabras — < 1%
-
- 36** YOLANDA ARLETTE SANTACRUZ LOPEZ. "Influencia de la microbiota intestinal en la obesidad", 'Universitat Politecnica de Valencia', 2015
Internet 14 palabras — < 1%
-
- 37** cicy.repositorioinstitucional.mx
Internet 14 palabras — < 1%
-
- 38** dgsa.uaeh.edu.mx:8080
Internet 14 palabras — < 1%
-
- 39** lamenteesmaravillosa.com
Internet 14 palabras — < 1%
-
- 40** repositorio.unifesp.br
Internet 14 palabras — < 1%
-
- 41** "Abordaje de los probióticos en pediatría: el rol de *Lactobacillus rhamnosus GG*", *Archivos Argentinos de Pediatría*, 2022
Crossref 13 palabras — < 1%

- 42 Donna Z. Bliss, Paul J. Weimer, Hans-Joachim G. Jung, Kay Savik. "In Vitro Degradation and Fermentation of Three Dietary Fiber Sources by Human Colonic Bacteria", *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2013
Crossref 13 palabras — < 1%
- 43 ciencialatina.org
Internet 13 palabras — < 1%
- 44 repositorio.uap.edu.pe
Internet 13 palabras — < 1%
- 45 www.jove.com
Internet 13 palabras — < 1%
- 46 www.scielo.br
Internet 13 palabras — < 1%
- 47 eprints.uanl.mx
Internet 12 palabras — < 1%
- 48 www.medigraphic.com
Internet 12 palabras — < 1%
- 49 www.peritajes-medicos.es
Internet 12 palabras — < 1%
- 50 Emiro Andres Suárez Paternina, Libardo Alfonso Maza Angulo, Wilson Andres Barragán Hernández, Rene Mauricio Patiño Pardo et al. "Efecto de la suplementación con semilla de algodón y maíz molido sobre el consumo y el desempeño productivo de ovinos de pelo colombiano", *Revista MVZ Córdoba*, 2018
Crossref 11 palabras — < 1%
- 51 Junlin Yan, Jinsen Kang, Bingting Chen, Yewei Zhong, Adalaiti Abudurexiti, Rui Zhang, Huiwen 11 palabras — < 1%

Tan, Xiaoli Ma. "Effects of Cichorium glandulosum on hyperglycemia, dyslipidemia and intestinal flora in db/db mice", *Journal of Functional Foods*, 2022

Crossref

52	<p>Rafael Marcial Rodríguez Pablos. "Estudio del control ambiental, hormonal y molecular de la pubertad anticipada de la lubina aplicando ventanas de corta duración de luz continua.", <i>Universitat Politecnica de Valencia</i>, 2020</p> <p>Crossref Posted Content</p>	11 palabras — < 1%
53	<p>dspace.utpl.edu.ec Internet</p>	11 palabras — < 1%
54	<p>njsfdxzrb.paperonce.org Internet</p>	11 palabras — < 1%
55	<p>nubeynegocios.wordpress.com Internet</p>	11 palabras — < 1%
56	<p>repositorio.uam.es Internet</p>	11 palabras — < 1%
57	<p>repositorio.uia.ac.cr:8080 Internet</p>	11 palabras — < 1%
58	<p>sired.udenar.edu.co Internet</p>	11 palabras — < 1%
59	<p>somoshalcones.com Internet</p>	11 palabras — < 1%
60	<p>www.mayoclinic.org Internet</p>	11 palabras — < 1%
61	<p>www.paidotribo.com Internet</p>	11 palabras — < 1%

- 11 palabras — < 1%
-
- 62** www.sabervirtv.com
Internet 11 palabras — < 1%
-
- 63** "Inter-American Yearbook on Human Rights / Anuario Interamericano de Derechos Humanos, Volume 36 (2020) (VOLUME II)", Brill, 2022
Crossref 10 palabras — < 1%
-
- 64** "Modelamiento a escala genómica de las interacciones metabólicas entre microorganismos comensales y productores de butirato", Pontificia Universidad Católica de Chile, 2022
Crossref Posted Content 10 palabras — < 1%
-
- 65** Pistell, P.J.. "Cognitive impairment following high fat diet consumption is associated with brain inflammation", Journal of Neuroimmunology, 20100226
Crossref 10 palabras — < 1%
-
- 66** Rebecca Jackson, Ryan M. Glanz. " The Brain Balance® programme improves attention and classroom behaviour in students with attentional and developmental challenges in a school setting () ", Journal for the Study of Education and Development, 2023
Crossref 10 palabras — < 1%
-
- 67** Zheqi Mo, Minmin Zhan, Xiaoshuang Yang, Peichun Xie, Jie Xiao, Yong Cao, Hang Xiao, Mingyue Song. "Fermented dietary fiber from soy sauce residue exerts antidiabetic effects through regulating the PI3K/AKT signaling pathway and gut microbiota-SCFAs-GPRs axis in type 2 diabetic mellitus mice", International Journal of Biological Macromolecules, 2024
Crossref 10 palabras — < 1%
-

68	cibamanz.sld.cu Internet	10 palabras — < 1%
69	cimogsys.esPOCH.edu.ec Internet	10 palabras — < 1%
70	portalrecerca.uab.cat Internet	10 palabras — < 1%
71	prezi.com Internet	10 palabras — < 1%
72	repositorio.unicordoba.edu.co Internet	10 palabras — < 1%
73	repositorioinstitucional.buap.mx Internet	10 palabras — < 1%
74	vaccimonitor.finlay.edu.cu Internet	10 palabras — < 1%
75	www.clubensayos.com Internet	10 palabras — < 1%
76	www.elsevier.es Internet	10 palabras — < 1%
77	www.msmanuals.com Internet	10 palabras — < 1%
78	www.tandfonline.com Internet	10 palabras — < 1%