

EFFECTO DE LA LECHE HUMANA EN POLVO FORTIFICADA CON PROBIÓTICOS EN LA MODULACIÓN INMUNOMETABÓLICA EN UN MODELO EXPERIMENTAL DE DIABETES

Muro Julio Cesar¹, Uscanga Blanca², Solis Josue², Lopez Rocio^{1,3}, Viveros Juan Manuel³, Orozco Laura¹, Meza Alejandra¹, Marín Ana¹, Zepeda Adelaida Sara Minia¹

1. Laboratorio de Análisis Clínicos e Investigación Traslacional en el Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías.
2. Laboratorio de Investigación en Leche Humana en el Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías.
3. Laboratorio de Investigación y Desarrollo Farmacéutico en el Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías.

Resumen

Investigaciones sugieren que la disbiosis intestinal está asociada con enfermedades como la diabetes. La leche humana (LH) es rica en bacterias comensales y probióticas que colonizan y modulan el intestino, estas bacterias pueden residir e interactuar en el tracto gastrointestinal humano. El uso de simbióticos en la dieta puede inducir respuestas inmunes y antiinflamatorias. En este estudio utilizamos un modelo de diabetes experimental inducida por estreptozotocina para evaluar el efecto de la administración por 13 semanas de los simbióticos de LH con *Lactobacillus fermentum* LH01 y *Lactobacillus plantarum* LH05 (ambos aislados de LH). El grupo diabético sin tratamiento aumentó el área bajo la curva de las curvas de tolerancia a la glucosa oral y tolerancia a la insulina, donde el grupo diabético tratado con el simbiótico de LH más *L. fermentum* redujo este aumento. En la expresión génica, curiosamente, los genes *TLR-4 MCP-1* e *IL-17* en páncreas disminuyeron en el grupo diabético sin tratamiento, posiblemente a un agotamiento de las células T, el grupo diabético tratado con el simbiótico de LH más *L. fermentum* fue el único grupo que no se encontró diferencia significativa versus el grupo control, en contraste, el grupo diabético con tratamiento de sólo LH tuvo una tendencia a aumentar la expresión de *TLR-4 MCP-1* e *IL-17*. El análisis de Ácidos Grasos de Cadena Corta (acético, propiónico y butírico) realizada en las heces de los ratones, mostró que el grupo diabético sin tratamiento redujo la concentración significativamente en todos los AGCC, mientras que el resto de los grupos tratados con LH y los simbióticos se mantuvieron igual que los grupos controles.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 2, Leche humana, simbiótico, inmunomodulación.

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) es una patología crónica que se caracteriza por la hiperglucemia y una disminución progresiva de la acción de la insulina a nivel

celular, lo que se traduce en resistencia a la insulina y disfunción de las células β pancreáticas (1). Representa aproximadamente el 90% de los casos de diabetes a nivel mundial, y su prevalencia ha ido en aumento, convirtiéndose en un problema de salud pública alarmante (2). Según datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) de 2018, en México hay más de 8.6 millones de personas con diabetes, cifra que se estima aumentará a 9 millones para 2025 (3,4). Esta situación se agrava por la alta prevalencia de obesidad en el país, que alcanzó el 36.9% en 2022, ya que la obesidad es un factor de riesgo significativo para el desarrollo de DMT2 (5).

La fisiopatología de la DMT2 implica una serie de alteraciones metabólicas que llevan a la incapacidad de las células para responder adecuadamente a la insulina, lo que resulta en un aumento de los niveles de glucosa en sangre (2). A largo plazo, esta condición puede dar lugar a complicaciones graves, tanto macrovasculares como microvasculares, incluyendo enfermedades cardiovasculares, retinopatía y nefropatía (6). Estudios recientes han demostrado que una disbiosis en la microbiota, caracterizada por un aumento de bacterias Gram negativas, puede contribuir a la inflamación y al aumento de la permeabilidad intestinal, lo que a su vez desencadena procesos inflamatorios y estrés oxidativo (7).

La microbiota intestinal juega un papel crucial en la regulación de la respuesta inmunitaria y en la producción de compuestos con propiedades antidiabéticas. Investigaciones han identificado ciertos géneros bacterianos, como *Bifidobacterium* y *Akkermansia*, que están asociados con un menor riesgo de DMT2, mientras que otros, como *Ruminococcus* y *Fusobacterium*, se relacionan con un mayor riesgo (8). Esta relación sugiere que la modulación de la microbiota intestinal podría ser una estrategia terapéutica prometedora en el manejo de la DMT2. El tratamiento de la DMT2 se centra en prevenir complicaciones agudas y crónicas, aliviar síntomas y mantener el control metabólico (1). La modificación del estilo de vida, que incluye la pérdida de peso y el aumento de la actividad física, es fundamental para mejorar la sensibilidad a la insulina y la función de las células β . Aunque existen tratamientos farmacológicos, estos deben ser considerados como un complemento a las modificaciones en el estilo de vida, ya que ningún medicamento individual puede revertir completamente los defectos fisiopatológicos de la DMT2 (9,10).

Justificación

La diabetes es una enfermedad caracterizada por una producción deficiente o nula de insulina o una resistencia a ella, dando como resultado una hiperglucemia, de acuerdo con estadísticas del INEGI tan sólo en el año 2022 murieron 115,025 mexicanos por diabetes mellitus, siendo la segunda causa de mortalidad sólo por debajo de las enfermedades cardíacas.

La microbiota intestinal tiene un impacto sobre la salud del hospedero, y su disbiosis está relacionada con el desarrollo de diabetes, el uso de simbióticos en la dieta puede inducir respuestas inmunitarias e inflamatorias en el intestino al influir en la producción de ácidos grasos de cadena corta y de citocinas.

El uso de probióticos junto a la LH y sus componentes pueden modular la microbiota

intestinal. De esta manera se pretende evaluar el efecto en la modulación inmunometabólica de la leche humana en polvo fortificada con probióticos (*L. fermentum* LH01 y *L. plantarum* LH05) como coadyuvante para el tratamiento de la diabetes, en un modelo murino de diabetes experimental.

Objetivos

Objetivo General

Evaluar en un modelo de diabetes experimental el efecto en la modulación inmunometabólica de una formulación a base de leche humana en polvo fortificada con probióticos.

Objetivos Particulares

1. Determinar el efecto de las formulaciones de leche humana en polvo con los probióticos (*L. fermentum* LH01 y *L. plantarum* LH05) en las curvas de tolerancia a la glucosa oral y tolerancia a la insulina en el modelo de ratones BALB/c con diabetes experimental.
2. Cuantificar los niveles de expresión génica de las citocinas *IL-17A*, *TNF- α* , *TLR-4* y *MCP1* en el páncreas de ratones BALB/c con diabetes experimental tratados con leche humana en polvo con probióticos.
3. Cuantificar los AGCC (butirato, propionato y acetato) en las heces de ratones BALB/c con diabetes experimental tratados con leche humana en polvo con probióticos.

Material y métodos

Consideraciones éticas

Se siguieron los lineamientos establecidos en la NOM-062-ZOO-1999 (11), NOM-087-ECOL-SSA1-2002 (12), NOM-012-SSA3-2012 (13), NOM-052-SEMARNAT-2005 (14), así como las consideraciones de los comités de ética. Las aprobaciones de los comités de ética se muestran a continuación: Aprobación por el Comité de Ética en Investigación del Antiguo Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde” con el proyecto titulado “Puesta en marcha de un banco de leche humana en polvo, beneficio para el sector social y salud en Jalisco”, bajo el registro no. 268/17 y Aprobación por parte del Comité Institucional para el Cuidado y Uso de Animales en el Laboratorio (CICUAL), con el proyecto titulado “Evaluación biológica de leche humana en polvo fortificada con probióticos como auxiliar en la modulación inmunometabólica en un modelo de diabetes experimental”, bajo el registro CUCEI/CINV/CICUAL-08/2023.

Modelo animal de diabetes mellitus

Para inducir la diabetes, los ratones ayunaron 16 horas antes de recibir una dosis de STZ por vía intraperitoneal (i.p.). En la semana cero, se administró 40 mg/kg de STZ en 100 μ L como dosis de sensibilización. En la semana dos, se aplicó una dosis de refuerzo de 120 mg/kg disuelta en SSF (15). Los grupos experimentales fueron: C (control sin diabetes, agua), L (control sin diabetes, LH), D (diabético, agua), DL (diabético, LH), LP (diabético, LH + *L. plantarum*), y LF (diabético, LH + *L. fermentum*). Los tratamientos comenzaron al alcanzar glucosa >250 mg/dl. Los probióticos se administraron a 1×10^9 UFC/mL en 100 μ L de leche humana. A los grupos sin probióticos se les dio el mismo volumen de agua.

Prueba de tolerancia a la glucosa oral (OGTT) y Prueba de tolerancia a insulina (ITT)

Estas pruebas se realizaron siguiendo las metodologías propuestas por Sanchez-Sanchez y Franco-Arroyo (16,17), midiendo los tiempos, 0, 15, 30, 60 y 120 minutos, usando un glucómetro On Call Plus®

Expresión génica de citocinas *TLR-4*, *MCP-1* e *IL-17* en páncreas

El análisis de expresión génica se llevó a cabo utilizando la metodología propuesta por Sanchez-Sanchez (16). Con uso del termociclador Rotor-Gene Q. La expresión se calculó utilizando el método delta delta Ct con el gen constitutivo 18s.

Análisis de ácidos grasos de cadena corta

El análisis de AGCC se realizó de las muestras de heces de acuerdo con el procedimiento propuesto por Rodríguez-Mejía y Ribeiro (18,19), utilizando un cromatógrafo de gases Shimadzu GC 2010 plus.

Análisis estadístico

Para datos con comportamiento normal se llevaron a cabo Test ANOVA con prueba post hoc de Tukey. Para los datos que se comportaron de manera no normal se realizaron Test de Kruskal-Wallis con pruebas U de Mann Whitney. Todo con un nivel de confianza de $p < 0.05$. Se utilizaron los paquetes estadísticos IBM SPSS Statistics Version 22 y GraphPad Prism versión 9, para el procesamiento de datos y la elaboración de los gráficos respectivamente.

Resultados

En las figuras 1, 2 y 3 se encuentran representados los resultados a las pruebas OGTT e ITT, expresión génica en páncreas y AGCC respectivamente.

La prueba OGTT (Figura 1) nos permite observar la homeostasis de la glucemia en un tiempo prolongado, posterior a una carga oral de glucosa. Al realizar su Área Bajo la Curva (ABC) se observa como el grupo diabético con administración de LH y el grupo diabético administrado con el simbiótico de *L. fermentum* fueron significativamente más bajos que los grupos diabéticos con administración del simbiótico de *L. plantarum* y el grupo diabético sin tratamiento, teniendo una tendencia a ser mayor este último. Con respecto al ABC de ITT (Figura 1) que nos permite ver la eficiencia de la insulina para estimular la internalización de glucosa en circulación al interior de las células sensibles a esta hormona, se encontró de igual manera que el grupo diabético administrado con el simbiótico de *L. fermentum* obtuvo una menor ABC, siendo igual que al de los grupos controles. En contraparte, el grupo diabético sin tratamiento tiende a ser mayor que el resto de los grupos.

En la expresión génica de páncreas (Figura 2), no se encontró ninguna diferencia en los niveles de expresión génica de *TNF α* entre los grupos experimentales. Con respecto a la expresión de *TLR-4* el grupo diabético con tratamiento de LH fue significativamente mayor que el grupo diabético tratado con el simbiótico de *L. fermentum*. El grupo diabético sin tratamiento, contrario a lo esperado, su mediana fue menor significativamente vs el resto de los grupos experimentales. Para el gen *MCP-1* no se encontró diferencia entre el grupo control y el grupo diabético tratado con el simbiótico de *L. fermentum*, pero nuevamente, el grupo diabético sin tratamiento fue significativamente menor al resto de los grupos diabéticos. Para *IL-17A*

el grupo diabético tratado con el simbiótico de *L. plantarum* fue significativamente menor al grupo diabético con tratamiento de LH, así mismo, el patrón de encontrar disminución de la expresión génica por parte del grupo diabético sin tratamiento se repitió para este gen.

Por último, para los resultados de la determinación de AGCC (Figura 3), en todos los casos el grupo diabético sin tratamiento fue significativamente menor al resto de los grupos experimentales, en contraste, el resto de los grupos no se encontró diferencias significativas entre ellos.

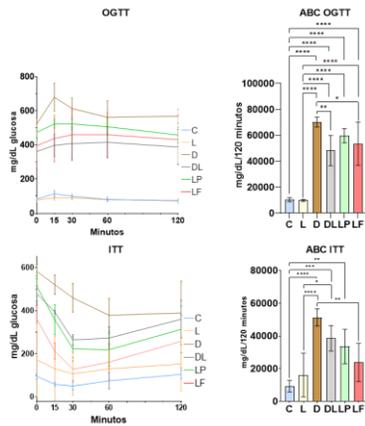


Figura 1. Prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT), tolerancia a la insulina (ITT) y área bajo la curva de OGTT e ITT. Los valores están representados como media \pm SD. n = 6 ratones por grupo. Para la diferencia significativa se realizó un ANOVA de una vía con una prueba post hoc de Tukey, con un nivel de significancia de $p < 0.05$. C, grupo control; L, grupo control más LH; D, grupo diabético; DL, grupo diabético más LH; LP, grupo diabético más LH fortificada con *L. plantarum*; LF, grupo diabético más LH fortificada con *L. fermentum*.

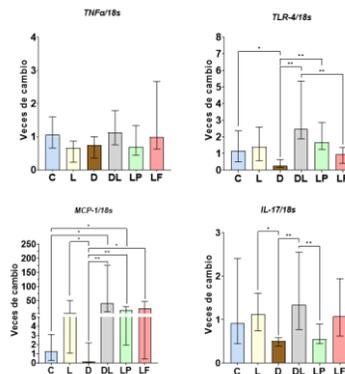


Figura 2. Expresión génica en páncreas de *TNFα/18s*, *TLR-4/18s*, *MCP-1/18s* e *IL-17A/18s*. Los datos están representados como mediana con rango

intercuartílico. n = 6 ratones por grupo. Se realizó la prueba de Kruskal-Wallis con pruebas de U de Mann-Whitney para determinar diferencias significativas, con un nivel de significancia de $p < 0.05$. C, grupo control; L, grupo control más LH; D, grupo diabético; DL, grupo diabético más LH; LP, grupo diabético más LH fortificada con *L. plantarum*; LF, grupo diabético más LH fortificada con *L. fermentum*.

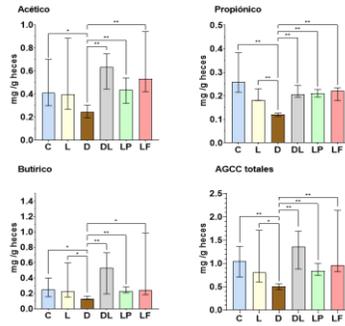


Figura 3. Determinación de AGCC. Los datos están representados como mediana con rango intercuartílico. n = 6 ratones por grupo. Se realizó la prueba de Kruskal-Wallis con pruebas U de Mann-Whitney para determinar diferencias significativas, con un nivel de significancia de $p < 0.05$. Diferentes letras por encima de las cajas indican diferencias significativas en los AGCC. C, grupo control; L, grupo control más LH; D, grupo diabético; DL, grupo diabético más LH; LP, grupo diabético más LH fortificada con *L. plantarum*; LF, grupo diabético más LH fortificada con *L. fermentum*.

Discusión

El uso de los probióticos de *L. plantarum* y *L. fermentum* en las curvas OGTT (20,21) e ITT (22,23) han sido estudiadas con anterioridad por diversos autores. Los estudios reportan que el uso de *L. fermentum* disminuye el ABC de la prueba OGTT e ITT, lo cual coincide con nuestros hallazgos. Con respecto al uso de *L. plantarum* se reporta que es capaz de bajar el ABC de la prueba OGTT e ITT, en nuestro caso no logramos ver esa reducción del ABC en la prueba OGTT, posiblemente debido a la concentración utilizada (en el estudio comparado se usó una concentración de 4×10^9 UFC/mL), pero en el ABC de la prueba de ITT si se observa una tendencia a disminuir al compararlo contra el grupo diabético sin tratamiento. Recordemos que el uso de simbióticos pueden regular la microbiota intestinal de los pacientes con DMT2, dando como resultado el aumento de AGCC, los cuales brindan beneficios al hospedero al favorecer la liberación de GLP-1 y PYY, conocidos por sus propiedades antidiabéticas al favorecer la síntesis de insulina (24,25).

Estudios demuestran que el uso de los probióticos como lo son *L. plantarum* (26) regulan la expresión de citocinas inflamatorias presentes en pacientes con DMT2, tales como TNF α , TLR-4, MCP-1 e IL-17A (27). En el presente estudio encontramos que tanto la administración de *L. plantarum* como de *L. fermentum* tuvieron ese efecto al compararse con el grupo control diabético con administración de LH en

los genes TLR-4 e IL-17A y al no encontrar diferencias en TNF α . La reducción de la expresión de estas citocinas inflamatorias en el grupo diabético nos estarían señalando un agotamiento de las células T ante la inflamación crónica (27,28), resultando en una disminución en la capacidad de las células inmunitarias para producir citocinas inflamatorias.

Para finalizar, el uso de los probióticos *L. plantarum* y *L. fermentum* (29,30) en modelos de diabetes reportan una disminución de los AGCC, pero siendo regulados tras la administración de los probióticos. En nuestro estudio encontramos los mismos resultados, donde el único grupo que bajó sus niveles de AGCC fue el grupo diabético sin tratamiento. Estos AGCC como ya se mencionó anteriormente son capaces de ejercer efectos antidiabéticos al disminuir la permeabilidad intestinal, fungir como sustrato para los colonocitos y favorecer la secreción de GLP-1 y PYY (31) .

Conclusiones

Este estudio es el primero en demostrar el efecto del simbiótico de LH en polvo con los probióticos *L. fermentum* LH01 y *L. plantarum* LH05 en el modelo experimental de diabetes. Este estudio confirma que el simbiótico de LH junto al probiótico *Lactobacillus fermentum* reduce el ABC en pruebas OGTT e ITT, apoyando su uso para mejorar la regulación de glucosa e insulina. En contraste, el simbiótico de LH junto al probiótico *Lactobacillus plantarum* no mostró reducción en la OGTT, posiblemente debido a la concentración utilizada, aunque sí mostró una tendencia a mejorar la ITT. Ambos simbióticos regulan la expresión de citocinas inflamatorias (*TLR-4* e *IL-17A*), lo que podría indicar una reducción de la inflamación crónica en la diabetes tipo 2. Además, los simbióticos ayudaron a regular los niveles de AGCC, que son clave para mejorar la permeabilidad intestinal y promover hormonas beneficiosas como GLP-1 y PYY.

Referente Bibliográfico

1. Secretaría de Salud. DOF. 2010 [citado el 5 de diciembre de 2023]. NORMA Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010, Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus. Disponible en: https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5168074&fecha=23/11/2010#gsc.tab=0
2. IDF. IDF Diabetes Atlas 10th edition. 2021.
3. ENSANUT. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19 Resultados nacionales. 2020.
4. ENSANUT. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018. 2018.
5. Campos-Nonato I, Galván-Valencia Ó, Hernández-Barrera L, Oviedo-Solís C, Barquera S. Prevalencia de obesidad y factores de riesgo asociados en adultos mexicanos: resultados de la Ensanut 2022. Salud Pública México. el 14 de junio de 2023;65:s238–47.

6. Nath S, Ghosh SK, Choudhury Y. A murine model of type 2 diabetes mellitus developed using a combination of high fat diet and multiple low doses of streptozotocin treatment mimics the metabolic characteristics of type 2 diabetes mellitus in humans. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2017;84:20–30.
7. Salguero MV, Al-Obaide MAI, Singh R, Siepmann T, Vasylyeva TL. Dysbiosis of Gram-negative gut microbiota and the associated serum lipopolysaccharide exacerbates inflammation in type 2 diabetic patients with chronic kidney disease. *Exp Ther Med*. noviembre de 2019;18(5):3461–9.
8. Gurung M, Li Z, You H, Rodrigues R, Jump DB, Morgun A, et al. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine*. el 1 de enero de 2020;51:102590.
9. DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, et al. Type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primer*. el 23 de julio de 2015;1(1):15019.
10. Mellado-Orellana R, Salinas-Lezama E, Sánchez-Herrera D, Guajardo-Lozano J, Díaz-Greene EJ, Rodríguez-Weber FL, et al. Tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2 dirigido a pacientes con sobrepeso y obesidad. *Med Interna México*. agosto de 2019;35(4):525–36.
11. Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación. NORMA Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio. 2001;
12. Secretaria de Salud. NORMA Oficial Mexicana NOM-087-ECOL-SSA1-2002, Protección ambiental - Salud ambiental - Residuos peligrosos biológico-infecciosos - Clasificación y especificaciones de manejo. [Internet]. [citado el 31 de agosto de 2024]. Disponible en: https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=704675&fecha=17/02/2003&print=true
13. Secretaria de Salud. NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. [Internet]. [citado el 31 de agosto de 2024]. Disponible en: https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284148&fecha=04/01/2013#gsc.tab=0
14. Secretaria de Salud. NORMA Oficial Mexicana NOM-052-SEMARNAT-2005, Que establece las características, el procedimiento de identificación, clasificación y los listados de los residuos peligrosos. [Internet]. [citado el 31 de

agosto de 2024]. Disponible en:

<https://www.dof.gob.mx/normasOficiales/1055/SEMARNA/SEMARNA.htm>

15. Aguilar-Ávila DS, Flores-Soto ME, Tapia-Vázquez C, Pastor-Zarandona OA, López-Roa RI, Viveros-Paredes JM. β -Caryophyllene, a Natural Sesquiterpene, Attenuates Neuropathic Pain and Depressive-Like Behavior in Experimental Diabetic Mice. *J Med Food*. mayo de 2019;22(5):460–8.

16. Sanchez Sanchez A, Zepeda-Morales A, Carrera-Quintanar L, Viveros Paredes JM, Franco-Arroyo N, Godínez J, et al. Alliin, An *Allium sativum* Nutraceutical, Reduces Metaflammation Markers in DIO Mice. *Nutrients*. el 27 de febrero de 2020;12:624.

17. Franco-Arroyo N, Viveros Paredes JM, Zepeda Morales S, Roldán E, Marquez-Aguirre A, Zepeda Nuño S, et al. β -Caryophyllene, a Dietary Cannabinoid, Protects Against Metabolic and Immune Dysregulation in a Diet-Induced Obesity Mouse Model. *J Med Food*. el 6 de julio de 2022;25.

18. Rodríguez-Mejía UU, Viveros-Paredes JM, Zepeda-Morales ASM, Carrera-Quintanar L, Zepeda-Nuño JS, Velázquez-Juárez G, et al. β -Caryophyllene: A Therapeutic Alternative for Intestinal Barrier Dysfunction Caused by Obesity. *Molecules*. enero de 2022;27(19):6156.

19. Ribeiro W, Vinolo M, Calixto L, Ferreira C. Use of Gas Chromatography to Quantify Short Chain Fatty Acids in the Serum, Colonic Luminal Content and Feces of Mice. *BIO-Protoc* [Internet]. 2018 [citado el 31 de agosto de 2024];8(22). Disponible en: <https://bio-protocol.org/e3089>

20. Yadav R, Dey DK, Vij R, Meena S, Kapila R, Kapila S. Evaluation of anti-diabetic attributes of *Lactobacillus rhamnosus* MTCC: 5957, *Lactobacillus rhamnosus* MTCC: 5897 and *Lactobacillus fermentum* MTCC: 5898 in streptozotocin induced diabetic rats. *Microb Pathog*. el 1 de diciembre de 2018;125:454–62.

21. Lee YS, Lee D, Park GS, Ko SH, Park J, Lee YK, et al. *Lactobacillus plantarum* HAC01 ameliorates type 2 diabetes in high-fat diet and streptozotocin-induced diabetic mice in association with modulating the gut microbiota. *Food Funct*. 2021;12(14):6363–73.

22. Cavalcante RGS, Albuquerque TMR de, Freire MO de L, Ferreira GAH, Santos LAC dos, Magnani M, et al. The probiotic *Lactobacillus fermentum* 296 attenuates cardiometabolic disorders in high fat diet-treated rats. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. el 1 de diciembre de 2019;29(12):1408–17.

23. Lee E, Jung SR, Lee SY, Lee NK, Paik HD, Lim SI. *Lactobacillus plantarum* Strain Ln4 Attenuates Diet-Induced Obesity, Insulin Resistance, and Changes in

Hepatic mRNA Levels Associated with Glucose and Lipid Metabolism. *Nutrients*. mayo de 2018;10(5):643.

24. Koyun OY, Callaway TR, Nisbet DJ, Anderson RC. Innovative Treatments Enhancing the Functionality of Gut Microbiota to Improve Quality and Microbiological Safety of Foods of Animal Origin. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2022;13(1):433–61.

25. Buteau J. GLP-1 signaling and the regulation of pancreatic β -cells mass/function. *Av En Diabetol*. el 1 de enero de 2010;27(1):3–8.

26. Zhou X, Shang G sheng, Tan Q, He Q, Tan X, Park KY, et al. Effect of *Lactobacillus fermentum* TKSNO41 on improving streptozotocin-induced type 2 diabetes in rats. *Food Funct*. el 31 de agosto de 2021;12(17):7938–53.

27. León-Pedroza JI, González-Tapia LA, del Olmo-Gil E, Castellanos-Rodríguez D, Escobedo G, González-Chávez A. Inflamación sistémica de grado bajo y su relación con el desarrollo de enfermedades metabólicas: de la evidencia molecular a la aplicación clínica. *Cir Cir*. el 1 de noviembre de 2015;83(6):543–51.

28. Nyambuya TM, Dlodla PV, Mxinwa V, Nkambule BB. A systematic review and meta-analysis on the regulation of programmed cell death-1 on T-cells in type 2 diabetes. *Medicine (Baltimore)*. el 16 de abril de 2021;100(15):e25488.

29. Yang G, Wei J, Liu P, Zhang Q, Tian Y, Hou G, et al. Role of the gut microbiota in type 2 diabetes and related diseases. *Metab - Clin Exp [Internet]*. el 1 de abril de 2021 [citado el 30 de agosto de 2024];117. Disponible en: [https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495\(21\)00012-3/abstract](https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495(21)00012-3/abstract)

30. Li C, Ding Q, Nie SP, Zhang YS, Xiong T, Xie MY. Carrot Juice Fermented with *Lactobacillus plantarum* NCU116 Ameliorates Type 2 Diabetes in Rats. *J Agric Food Chem*. el 10 de diciembre de 2014;62(49):11884–91.

31. Arora T, Tremaroli V. Therapeutic Potential of Butyrate for Treatment of Type 2 Diabetes. *Front Endocrinol [Internet]*. el 19 de octubre de 2021 [citado el 30 de agosto de 2024];12. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2021.761834/full>

Contacto del autor responsable de la correspondencia:

Dirección: Laboratorio de Análisis Clínicos e Investigación Traslacional en el Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías. Blvd. Gral. Marcelino García Barragán 1421, Olímpica, 44430 Guadalajara, Jal.

Teléfono: +52 3323845364

Correo electrónico: adelaida.zepeda@academicos.udg.mx