

UNIVERSIDAD JUÁREZ AUTÓNOMA DE TABASCO

División Académica de Ciencias de la Salud



“Efecto de la administración de *Lactiplantibacillus plantarum* sobre marcadores metabólicos en ratas albinas Wistar con dieta alta en fructosa.”

**Tesis que para obtener el grado de la:
Maestría en Ciencias Biomédicas**

PRESENTA:

KAREN ELVIRA GARCÍA SÁNCHEZ

DIRECTOR (ES):

DRA. LEOVA PACHECO GIL

DRA. CRYSTELL GUADALUPE GUZMÁN PRIEGO

Villahermosa, Tabasco.

Febrero 2024



**UNIVERSIDAD JUÁREZ
AUTÓNOMA DE TABASCO**

"ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE"



División
Académica
de Ciencias de
la Salud

Dirección



Villahermosa, Tabasco, 19 de enero de 2024

Of. No.0056/DIRECCIÓN/DACS

ASUNTO: Autorización de impresión de tesis

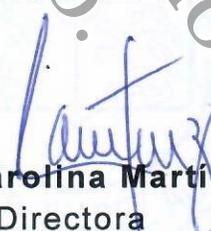
C. Karen Elvira García Sánchez

Maestría en Ciencias Biomédicas

Presente

Comunico a Usted, que autorizo la impresión de la tesis titulada **"Efecto de la administración de Lactiplantibacillus plantarum sobre marcadores metabólicos en ratas albinas Wistar con dieta alta en fructosa"**, con índice de similitud 4% y registro del proyecto de investigación **No. JI-PG-375**; previamente revisada y aprobada por el Comité Sinodal, integrado por los Dra. Isela Esther Juárez Rojop, Dr. Jorge Luis Ble Castillo, Dra. Viridiana Olvera Hernández, Dra. Leova Pacheco Gil y la Dra. Crystell Guadalupe Guzmán Priego. Lo anterior para sustentar su trabajo recepcional de la **Maestría en Ciencias Biomédicas**, donde fungen como Directores de tesis las Dra. Leova Pacheco Gil y la Dra. Crystell Guadalupe Guzmán Priego.

Atentamente


Dra. Mirian Carolina Martínez López
Directora

UJAT



DACS
DIRECCIÓN

C.c.p.- Dra. Leova Pacheco Gil – Director de Tesis y Sinodal
C.c.p.- Dra. Crystell Guadalupe Guzmán Priego – Director de Tesis y Sinodal
C.c.p.- Dra. Isela Esther Juárez Rojop – Sinodal
C.c.p.- Dr. Jorge Luis Ble Castillo – Sinodal
C.c.p.- Dra. Viridiana Olvera Hernández - Sinodal

C.c.p.- Archivo
DRA/HSP/Wag*

Miembro CUMEX desde 2008
**Consortio de
Universidades
Mexicanas**
UNA ALIANZA DE CALIDAD POR LA EDUCACIÓN SUPERIOR

Av. Crnel. Gregorio Méndez Magaña, No. 2838-A,
Col. Tamulté de las Barrancas,
C.P. 86150, Villahermosa, Centro, Tabasco
Tel.: (993) 3581500 Ext. 6300, e-mail: direccion.dacs@ujat.mx



ACTA DE REVISIÓN DE TESIS

En la ciudad de Villahermosa, Tabasco, siendo las 11:00 horas del día 18 del mes de enero de 2024 se reunieron los miembros del Comité Sinodal (Art. 71 Núm. III Reglamento General de Estudios de Posgrado vigente) de la División Académica de Ciencias de la Salud para examinar la tesis de grado titulada:

"Efecto de la administración de Lactiplantibacillus plantarum sobre marcadores metabólicos en ratas albinas Wistar con dieta alta en frustosa"

Presentada por el alumno (a):

García	Sánchez	Karen Elvira
Apellido Paterno	Materno	Nombre (s)

Con Matricula

2	2	1	E	5	7	0	0	5
---	---	---	---	---	---	---	---	---

Aspirante al Grado de:

Maestro en Ciencias Biomédicas

Después de intercambiar opiniones los miembros de la Comisión manifestaron **SU APROBACIÓN DE LA TESIS** en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes.

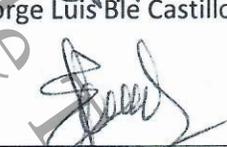
COMITÉ SINODAL

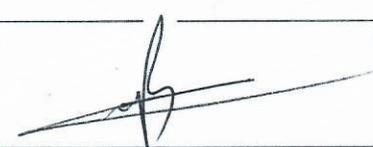

 Dra. Leova Pacheco Gil
 Dra. Crystell Guadalupe Guzmán Priego
 Directores de Tesis


Dra. Isela Esther Juárez Rojop


Dr. Jorge Luis Ble Castillo


Dra. Viridiana Olvera Hernández


Dra. Leova Pacheco Gil


Dra. Crystell Guadalupe Guzmán Priego

Carta de Cesión de Derechos

En la ciudad de Villahermosa Tabasco el día 18 del mes de enero del año 2024, el que suscribe, Karen Elvira García Sánchez, alumno del programa de la Maestría en Ciencias Biomédicas, con número de matrícula 221E57005 adscrito a la División Académica de Ciencias de la Salud, manifiesta que es autor intelectual del trabajo de tesis titulada: **“Efecto de la administración de Lactiplantibacillus plantarum sobre marcadores metabólicos en ratas albinas Wistar con dieta alta en fructosa.”**, bajo la Dirección de los Dres. Leova Pacheco Gil y Crystell Guadalupe Guzmán Priego, Conforme al Reglamento del Sistema Bibliotecario Capítulo VI Artículo 31. El alumno cede los derechos del trabajo a la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco para su difusión con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficos o datos del trabajo sin permiso expreso del autor y/o director del trabajo, el que puede ser obtenido a través de las direcciones electrónicas siguientes: karenelvira.garciasanchez@gmail.com leovapg@gmail.com. Si el permiso se otorga el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.



Karen Elvira García Sánchez

Nombre y Firma



Sello

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.



El presente trabajo fue realizado en el laboratorio de Genómica Microbiana y Biomedicina del centro de investigación y en la Unidad de Producción y Cuidado Animal (UPCEA) de la División Académica de Ciencias de la Salud (DACS-UJAT), bajo la dirección y financiamiento de la Dra. Leova pacheco Gil y la Dra. Crystell Guadalupe Guzmán Priego. Además del apoyo proporcionado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) a través de la beca de Maestría No. 1179546.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.



AGRADECIMIENTOS

A Dios primeramente gracias por darme la vida, la salud y sembrar en mi corazón la curiosidad y el amor por la ciencia y la investigación, poniendo a mi alcance los recursos para alcanzar mis sueños. Hoy gracias a él obtengo el éxito de un nuevo grado.

Agradezco con mucho cariño a las directoras de este proyecto la **Dra. Leova Pacheco Gil** y la **Dra. Crystell Guadalupe Guzmán Priego** quienes son los pilares que dirigen esta línea de investigación y sin conocerme me abrieron las puertas en los laboratorios del centro de investigación de posgrados y me dieron las herramientas para llevar a cabo de tan ardua labor gracias a su dirección, a su apoyo docente, económico y moral; por eso y más este proyecto de investigación hoy concluye de forma exitosa. Gracias por estar en todo momento y ser como una familia para mí. Deseo de todo corazón que Dios siempre las bendiga.

A la Dra. Araceli Olivares Guerrero y al Dr. Alejandro Aburto de la Rosa de la Unidad de Producción, Cuidado y Experimentación Animal (UPCEA) de la División Académica de Ciencias de la Salud, agradezco la facilidad de brindarme las instalaciones y el apoyo en cuanto a material e instrucciones proporcionadas durante la fase experimental de este trabajo que hoy concluye.

Al Químico Alberto De La Cruz Hernández encargado del laboratorio de Microbiología de la División Académica de Ciencias de la Salud por permitirme el ingreso a sus instalaciones y facilitar el uso de material y equipos de medición.

A la Dra. Nancy Patricia Gómez Crisóstomo y al Dr. Eduardo Martínez Abundis por recibirme durante mi estancia en las instalaciones del Laboratorio De Investigación Biomédica De Enfermedades Metabólicas e Infecciosas de la División Académica Multidisciplinaria de Comalcalco.

A mis sinodales, por ser parte de este importante momento, por sus consejos y su contribución para mejorar este proyecto de investigación durante estos dos años.



A mis Maestros de posgrado, por las enseñanzas, la dirección, el compromiso con su profesión y por hacer el tiempo para entregar sus conocimientos a una nueva generación de la que soy parte, gracias por contribuir a mi formación profesional que hoy culmina con la obtención de este grado académico.

Al Dr. Raúl Antonio Solís Martínez por abrirme las puertas de Laboratorios Diagnostica y facilitarme un costo accesible para las pruebas que en sus instalaciones realizamos.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.



DEDICATORIAS

A Dios:

Gracias por guiarme cada día de mi vida y darme sabiduría, fortaleza y en todo momento estar conmigo; gracias por allanar mi camino hasta el día de hoy en todas las situaciones que se presentaron y brindarme una vida llena de aprendizajes, experiencias y sobre todo felicidad. Gracias por permitirme alcanzar mis sueños y convertir mis anhelos en logros.

A mis padres:

Con amor y respeto reciban esta muestra de agradecimiento por traerme a este mundo y en la medida de sus posibilidades con incansable esfuerzo darme la educación y haberme inculcado buenos valores dándome siempre los mejores consejos que atesorare siempre en mi corazón; pero sobre todo gracias por su sacrificio a pesar de todas las carencias por entregarme su cariño, y amarme de forma incondicional dándome siempre todo lo que estuvo a su alcance. Por ustedes luché cada día para superarme, ayudarlos y darles lo mejor.

A mi madre:

Gracias por ser la mejor mamá del mundo que cualquier hijo quisiera tener, por amarme de forma incondicional desde el día en que nací, y guiarme en los caminos de Dios enseñándome a buscarle cada día de mi vida desde mi niñez. Gracias por darme tu bendición al salir de casa y por la preocupación que cada día sientes por mí para ayudarme a construir mis sueños y darme tu apoyo incondicional. Mamita gracias por el impulso para culminar un anhelo más, este y todos mis logros siempre serán tuyos.

A mis abuelitas:

Elvira Cerino García y María Del Carmen Jiménez Selvan porque las quiero demasiado y quiero compartir este logro con ellas, gracias por brindarme su bendición y apapacharme con sus ricos guisos que llevan cariño y ternura, por las recetas que me han enseñado y que en los días más pesados me dieron las fuerzas para seguir adelante.



A mi compañero:

Mi querido Moisés Franco Rodríguez, gracias por el amor que me brindas todos los días, por impulsar mi carrera y acompañarme en mis desvelos como si fueran tuyos, por tener tanta paciencia conmigo y alentarme en mis altibajos emocionales, por consentirme y ser mi apoyo incondicional, gracias por creer en mí y motivarme a superarme día a día sin escatimar; y en los días que no me quedaban fuerzas darme de las tuyas, gracias por compartir conmigo el amor por la química y elegir ser mi amigo y mi cómplice.

A mi amiga:

Con mucho cariño para ti Leonor Ivonne Parra Flores mi compañera de Maestría y mi primera amiga en la facultad, por todo el apoyo incondicional y darme una mano extra cuando el trabajo en este proyecto no tenía fin por acompañarme en las vueltas de la carrera y no dudar en quedarte después de este grado, desde siempre me brindaste tu incondicional y sincera amistad. Te valoro como la hermana que nunca tuve.

Karen Elvira García Sánchez



ÍNDICE

ÍNDICE	6
ÍNDICE DE FIGURAS	9
ABREVIATURAS	11
RESUMEN	12
ABSTRACT	14
INTRODUCCIÓN	16
MICROBIOTA	16
PAPEL DE LA MICROBIOTA INTESTINAL	16
TRACTO GASTRO INTESTINAL	17
DISBIOSIS	17
PROBIÓTICOS	18
USO DE PROBIÓTICOS PARA RESTABLECER LA MICROBIOTA	19
TIPOS DE MICRORGANISMOS PROBIÓTICOS	19
BACTERIAS DEL ÁCIDO LÁCTICO	20
<i>LACTOBACILLUS PLANTARUM</i>	20
<i>LACTIPLANTIBACILLUS PLANTARUM</i> LAS DISLIPIDEMIAS Y LA DIABETES	21
<i>LACTIPLANTIBACILLUS PLANTARUM</i> Y LA FUNCIÓN RENAL	22
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	24



JUSTIFICACIÓN	24
HIPÓTESIS	24
OBJETIVOS	24
OBJETIVO GENERAL	24
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	25
MATERIAL Y MÉTODOS	25
TIPO DE ESTUDIO	25
CARACTERIZACIÓN DE LA CEPA <i>LACTIPLANTIBACILLUS PLANTARUM</i> ...	25
ANIMALES	25
DISEÑO EXPERIMENTAL	26
TRATAMIENTO POSTERIOR AL ALTO CONSUMO DE FRUCTOSA.	26
TRATAMIENTO SIMULTANEO AL CONSUMO DE FRUCTOSA DURANTE 8 SEMANAS	27
ANÁLISIS DE DATOS	29
CONSIDERACIONES ÉTICAS	30
RESULTADOS	30
TRATAMIENTO POSTERIOR AL ALTO CONSUMO DE FRUCTOSA.	30
1-. PARA EVALUAR LA ADMINISTRACIÓN DE <i>LACTIPLANTIBACILLUS PLANTARUM</i> SOBRE MARCADORES BIOQUÍMICOS Y METABÓLICOS EN UN MODELO DE RATAS.	30
ESTANDARIZACIÓN DEL MODELO	30



TRATAMIENTO SIMULTANEO AL CONSUMO DE FRUCTOSA DURANTE 8 SEMANAS	35
2-. EVALUACIÓN DE LA ADMINISTRACIÓN DE LP Y CONSUMO DE JMAF DE MANERA SIMULTÁNEA.	35
DISCUSIÓN	38
DEL PESO DE LOS ANIMALES	39
SOBRE EL APETITO DE LOS ANIMALES	39
PARÁMETROS BIOQUÍMICOS Y METABÓLICOS	40
MARCADORES DE METABOLISMO RENAL EN EL TRATAMIENTO POSTERIOR AL ALTO CONSUMO DE FRUCTOSA	42
MARCADORES DE METABOLISMO RENAL EN EL TRATAMIENTO SIMULTANEO AL CONSUMO DE FRUCTOSA DURANTE 8 SEMANAS	42
DISMINUCIÓN DE NIVELES SÉRICOS DE UREA	43
CONCLUSIÓN	44
PERSPECTIVAS	44
REFERENCIAS	45
ANEXOS	48
VALORES DE REFERENCIA DE PARÁMETROS BIOQUÍMICOS Y METABÓLICOS EN RATAS.	48



ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	Determinación del peso corporal de los animales.	27
Figura 2	Obtención de muestras por punción cardiaca.	27
Figura 3	Equipo mindray BA-88 ^a .	29
Figura 4	Preparación de muestras para mediciones séricas.	29
Figura 5	Estandarización de las mediciones de glucosa.	31
Figura 6	Valores de glucosa obtenidos posterior al consumo de fructosa durante 4 semanas.	31
Figura 7	Curva de tolerancia a la glucosa de 180 minutos.	32
Figura 8	Administración de probiótico y valores de glucosa a partir de la semana 11.	32
Figura 9	Peso de los animales después de 12 semanas de consumo de fructosa y 2 semanas de tratamiento con probiótico.	33
Figura 10	Alimento consumido por semana después de 12 semanas de consumo de fructosa y 2 semanas de tratamiento con probiótico.	33
Figura 11	Niveles de hemoglobina glicosilada posterior a la administración de probiótico durante dos semanas.	34
Figura 12	Niveles de colesterol, triglicéridos y ácido úrico después de 12 semanas de consumo de fructosa y 2 semanas de tratamiento con probiótico.	34
Figura 13	Los niveles séricos de urea y creatinina después de 12 semanas de consumo de fructosa y dos semanas de tratamiento con probiótico.	35
Figura 14	Valores de glucosa obtenidos de la administración simultanea de probióticos y el consumo de fructosa durante 8 semanas modelo 2.	36
Figura 15	Peso de los animales obtenidos de la administración simultanea de probióticos y el consumo de fructosa durante 8 semanas modelo 2.	36
Figura 16	Alimento consumido por semana después de 8 semanas de consumo de fructosa simultaneo a la administración de probiótico.	37
Figura 17	Efecto de la administración de probióticos simultanea al elevado consumo de fructosa sobre los niveles de colesterol, triglicéridos y ácido úrico.	38
Figura 18	Efecto de la administración de probióticos simultaneo al elevado consumo de fructosa sobre los niveles séricos de urea y creatinina.	38



Figura 19	Desregulación de las señales de hambre-saciedad por la ingesta de fructosa, a través de la absorción estomacal, renal, de tejido adiposo y secreción de insulina pancreática.	40
Figura 20	Mecanismo para el incremento de síntesis de a ácido úrico	42

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.



ABREVIATURAS

AMP: Monofosfato de adenosina

AU: Ácido úrico

BAL: Bacterias ácido-lácticas

ERC: Enfermedad renal crónica

GRAS: Generally Recognized As Safe

IMP: Monofosfato de Inosina

LP: Lactiplantibacillus plantarum

LPS: Lipopolisacáridos

LRA: Lesión renal aguda

NPY: Neuropeptido Y

TGI: Tracto gastro intestinal

VO: Vía oral



Resumen

La microbiota intestinal es muy variada y susceptible a cambios en la biomasa y los diferentes grupos de microorganismos que colonizan el tracto gastrointestinal por la mala alimentación y el estilo de vida generando disbiosis y alterando el estado de salud del individuo, se ha relacionado a las enfermedades metabólicas con el desplazamiento de los diferentes grupos de microorganismos principalmente del género Bifidobacterias y Lactobacilos, a causa de esto se ha determinado el uso de probióticos para restablecer la microbiota intestinal y mitigar estos efectos. El objetivo de este proyecto fue evaluar el efecto de la administración de una cepa probiótica previamente aislada y caracterizada de *Lactiplantibacillus plantarum* sobre marcadores bioquímicos y metabólicos en dos grupos de ratas con alto consumo de fructosa durante 12 semanas; se realizó un diseño experimental formando grupos 3 grupos de ratas (n=6) sometidas a dosis diarias de 4 mL V.O. de jarabe de maíz de alta fructosa durante 12 semanas y posteriormente se administro una dosis del probiótico *Lactiplantibacillus plantarum* 1mL diaria durante 2 semanas. Un segundo modelo utilizo 3 grupos de ratas (n=6) con alto consumo de fructosa simultaneo a la administración de probióticos durante 8 semanas; al finalizar, se determino el peso de los animales, la cantidad de alimento sólido consumido y niveles séricos de glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, colesterol y triacilglicerolos. Y se analizaron con una prueba estadística de varianza ANOVA de 2 vías para lo que se consideró una diferencia significativa entre los grupos $p \leq 0.05$.

Resultados: en el tratamiento posterior al alto consumo de fructosa la administración de LP disminuye la ingesta de alimentos sólidos y aumenta en el consumo de fructosa. Así mismo incrementa los niveles de ácido úrico y disminuye los niveles de urea y creatinina sérica. En el tratamiento simultaneo al consumo de fructosa durante 8 semanas la administración de



LP disminuye de la ingesta de alimentos sólidos y aumenta el consumo de fructosa. De igual manera incrementa los niveles de ácido úrico y disminuye los niveles de urea y creatinina sérica.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.



Abstract

The intestinal microbiota is very varied and susceptible to changes in biomass and the different groups of microorganisms that colonize the gastrointestinal tract due to poor diet and lifestyle, generating dysbiosis and altering the health status of the individual. Metabolic diseases have been related to the displacement of different groups of microorganisms, mainly of the genus Bifidobacteria and Lactobacilli. Because of this, the use of probiotics has been determined to restore the intestinal microbiota and mitigate these effects. The objective of this project was to evaluate the effect of the administration of a previously isolated and characterized probiotic strain of *Lactiplantibacillus plantarum* on biochemical and metabolic markers in two groups of rats with high fructose consumption for 12 weeks; an experimental design was carried out forming groups of 3 groups of rats (n=6) subjected to daily doses of 4 mL V.O. of high fructose corn syrup for 12 weeks and subsequently a dose of the probiotic *Lactiplantibacillus plantarum* 1mL daily for 2 weeks. A second model used 3 groups of rats (n=6) with high fructose consumption simultaneously with the administration of probiotics for 8 weeks; at the end, the weight of the animals, the amount of solid food consumed and serum levels of glucose, urea, creatinine, uric acid, cholesterol and triacylglycerols were determined. And they were analyzed with a 2-way ANOVA statistical test of variance for what was considered a significant difference between the groups $p \leq 0.05$.

Results: in the treatment after high fructose consumption, the administration of LP decreases the intake of solid foods and increases fructose consumption. Likewise, it increases uric acid levels and decreases serum urea and creatinine levels. In the simultaneous treatment with fructose consumption for 8 weeks, the administration of LP decreases the intake of solid foods



and increases fructose consumption. Likewise, it increases uric acid levels and decreases serum urea and creatinine levels.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.



INTRODUCCIÓN

MICROBIOTA

A principios de los años 1900 se presentan los primeros estudios acerca del “origen” de la microbiota, compuesta por una abundante cantidad de bacterias, virus y hongos principalmente; compartiendo de manera simbiótica la piel y algunas cavidades corporales siendo la más rica y variada la microbiota intestinal(1). La exposición temprana del hospedero a diferentes microorganismos hace que, el tracto gastro intestinal (TGI) pueda ser colonizado y recubierto en su superficie; el asentamiento de estos microorganismos confiere un tipo de inmunidad primaria, y al llegar la edad adulta estos microorganismos asentados constituyen la microbiota intestinal, la cual es única en cada individuo. De manera que los mismos microorganismos difieren en cuanto a la diversidad de cepas y la cantidad de un individuo a otro. La microbiota intestinal normal es necesaria para mantener la homeostasis del metabolismo de lípidos y otras moléculas en su paso por el intestino(1), y permite que puedan ser absorbidas de forma correcta y que los nutrientes puedan ser asimilados.

De acuerdo con el sitio de residencia, la microbiota contribuye al desarrollo de la inmunidad, la protección contra patógenos y la fermentación de los alimentos(2). Dentro de los microorganismos que se han identificado en el intestino humano se ha establecido que durante las primeras etapas de la vida los filos de bacterias más abundantes durante la lactancia materna pertenecen a las *Bifidobacterias* en cambio al introducir la alimentación sólida y retirar el consumo de leche materna la microbiota se enriquece de filos de *Bacteroidetes* y *Firmicutes* quienes pasan a ser los grupos que dominan la composición de la microbiota intestinal por el resto de la vida y en la etapa adulta estos dos filos constituyen el 90% de la microbiota intestinal de manera que los mismos microorganismos difieren en cuanto a la diversidad de cepas y la cantidad de un organismo a otro(3).

PAPEL DE LA MICROBIOTA INTESTINAL

Una alta cantidad de microorganismos benéficos residentes contribuye a la preservación de la integridad de la barrera intestinal, asegurando la absorción de los nutrientes obtenidos a través de los alimentos. En los últimos años la microbiota intestinal se ha vuelto más relevante, y sus alteraciones son un importante factor para el desarrollo de trastornos como



la obesidad y el síndrome metabólico. Se ha reportado que la microbiota intestinal ayuda a regular el metabolismo del hospedero(4) y es necesaria para mantener la homeostasis del metabolismo de los alimentos y otras moléculas en su paso por el intestino(4, 5) y dentro de los efectos que se le han atribuido se encuentra la reducción de oxígeno, metabolismo de fármacos, activación del sistema inmunitario, la mitigación de la inflamación y específicamente la activación de linfocitos TCD4, producción de Ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y activación de receptores tipo Toll(6).

TRACTO GASTRO INTESTINAL

La microbiota intestinal protege al tracto gastro intestinal de posibles alérgenos y agentes patógenos que pudieran adherirse a la superficie y colonizarlo. El TGI es una barrera selectiva constituida por células epiteliales, que limitan el contacto directo de microorganismos, residentes o transitorios, con las células inmunes especializadas de la lámina propia, y su propagación sistémica, contribuyendo a la homeostasis inmunológica(5, 7) Se encuentra recubierto en su totalidad por la microbiota intestinal y tiene tolerancia por los microorganismos residentes que reducen el contenido de oxígeno para favorecer un ambiente anaerobio, evitan el contacto directo de restos de fármacos con los enterocitos, activan el sistema inmunitario previniendo el desarrollo de alergias y mitigan la inflamación, generando un ambiente intestinal apacible sin desarrollar trastornos autoinmunes crónicos.

DISBIOSIS

La dieta, los factores ambientales y la exposición a constantes situaciones de estrés en el estilo de vida tienen impacto directo en la salud intestinal, malos hábitos alimenticios reflejan una salud pobre y alteraciones en el metabolismo que producen cambios en el entorno intestinal y la disbiosis de la microbiota interna, además se pueden presentar problemas inmunológicos debido a la poca diversidad de microorganismos intestinales benéficos y al incremento de microbiota residente patógena que desequilibra la biomasa y la barrera intestinal se vuelve susceptible a ser afectada por cepas transitorias patógenas afectando así el estado de salud del individuo, asimismo, la presencia de disbiosis en algunos individuos se ha relacionado con el desarrollo de sobrepeso y obesidad a causa de los cambios en la microbiota intestinal. Cualquier alteración de la eubiosis intestinal o de la composición de la



microbiota se denomina disbiosis(3, 8, 9). Se ha descrito el desarrollo de diversas enfermedades desencadenadas por cambios en la microbiota intestinal como inflamación intestinal, síndrome del intestino irritable, colitis, cáncer de colon(9), entre otras que se desarrollan en sitios ajenos al intestino y se encuentran relacionadas con la disbiosis intestinal como el desarrollo de diabetes tipo 2, y enfermedades de tipo alérgicas que; no solo se deben a factores genéticos o ambientales que pueden influir en el desarrollo de la enfermedad alérgica, sino también a la disbiosis de la microbiota intestinal(10). En la alimentación el alto consumo de algunos azúcares como el jarabe de maíz de alta fructosa una de las más presentes en la comida procesada y los refrescos comerciales, desplaza la microbiota residente y promueve el crecimiento de enterobacterias que son responsables de diversas infecciones intestinales; generando además alteraciones del metabolismo y la función renal(11). Además se ha reportado que el aumento en la producción de acetato por una microbiota intestinal alterada conduce a la activación del sistema nervioso parasimpático que a su vez promueve el aumento de la secreción de insulina estimulada por glucosa, el aumento de la secreción de grelina, la hiperfagia, la obesidad, otras lesiones(12), y está altamente relacionada con la lesión renal aguda (LRA) y la enfermedad renal crónica (ERC)(13).

PROBIÓTICOS

Los probióticos son microorganismos vivos que cuando se administran en cantidades adecuadas confieren un beneficio para la salud del huésped (FAO/OMS 2001), y son considerados microorganismos promotores de la salud. Es ampliamente difundido que un desequilibrio en la microbiota intestinal puede desencadenar el desarrollo de algunos tipos de enfermedades; sin embargo, antes de que una cepa pueda ser utilizada como un probiótico debe cumplir una serie de características: deben ser seguras para la ingesta humana, altamente resistentes a los cambios drásticos de pH del tracto gastrointestinal asegurando la viabilidad de la cepa; y deben cumplir con un importante aporte benéfico a la salud del organismo que los ingiere(14, 15) fundamentalmente beneficios que estén relacionados con la integridad de la salud intestinal y la regulación de sus funciones, mejorar la absorción de nutrientes, regular el número de evacuaciones, regular la microbiota intestinal ya localizada e incluso contribuir a la mejora de la inmunidad y el metabolismo. Los



probióticos desempeñan un papel crucial en el tratamiento de las enfermedades metabólicas y el control de lípidos(6, 16).

Los probióticos administrados como suplemento son únicamente cepas transitorias que no pueden colonizar de forma permanente el intestino de quien los ingiere debido a la resistencia de las cepas residentes, sin embargo la regulación positiva del incremento de las cepas benéficas residentes genera un efecto beneficioso para la salud del organismo mediante el impacto que genera el compartir genes y metabolitos que apoyen a la microbiota desplazada e influyan directamente sobre las células epiteliales e inmunes(12, 17).

Entre los beneficios que se atribuyen al consumo de probióticos de manera general se encuentra un mecanismo capaz de crear un ambiente intestinal más favorable y apoyar un tracto digestivo saludable y una mejora del sistema inmunológico(5, 14). La administración oral de probióticos disminuye la lesión renal y su desarrollo a ERC, reduce la inflamación renal y el daño de las células tubulares renales ocasionado por un desequilibrio de la microbiota intestinal y el deterioro de la barrera de la mucosa intestinal(13).

USO DE PROBIÓTICOS PARA RESTABLECER LA MICROBIOTA

La administración de probióticos se ha relacionado con una gran cantidad de beneficios para la salud y los efectos de tipo intestinal e inmunológico han sido los más reportados. La interacción de los microorganismos transitorios con los residentes y el intercambio de metabolitos en el TGI son solo algunos de sus beneficios para la homeostasis de la microbiota intestinal. Sin embargo, los efectos del uso de probióticos dependen de la cepa y la dosis administrada. Su uso se extiende desde el tratamiento para diversas afecciones intestinales como la mala absorción de nutrientes, hasta el desarrollo de la respuesta inmune saludable y la mejora de los estados de ánimo(17).

TIPOS DE MICRORGANISMOS PROBIÓTICOS

Los probióticos más estudiados para uso humano en los últimos años pertenecen a las especies *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* o *Saccharomyces*(18). Las bacterias ácido-lácticas (BAL), especialmente *Lactobacillus* y *Bifidobacteria*, se utilizan como probióticos en animales y humanos debido a su tolerancia a los pH bajos y ácidos biliares, lo que favorece la



administración por vía oral para ser absorbidos en el estómago sin sufrir un debilitamiento(15, 19).

Las principales fuentes de obtención de estos microorganismos probióticos han sido el tracto gastrointestinal y los productos fermentados que son reconocidos por su alto contenido en BAL(20). Una de las razones más antiguas para la administración de probióticos se reporta a principios del siglo XIX; tras observar que en niños que padecían enfermedades diarreicas las poblaciones de bifidobacterias se encontraban disminuidas, esto dio pauta a pensar que la ingesta oral de bifidobacteria y BAL podrían complementar esta subpoblación de la microbiota y mejorar el estado de salud(21).

BACTERIAS DEL ÁCIDO LÁCTICO

Las bacterias del ácido láctico son un grupo de bacterias que abarcan géneros como *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Pediococcus*, *Enterococcus* y *Streptococcus*; el género *Lactobacillus* hasta marzo del año 2020 comprendía alrededor de 261 especies fenotípicamente diversas, fue reestructurado a mediados de ese año en 23 nuevos géneros como: *Lactiplantibacillus*, *Furfurilactobacillus*, *Paucilactobacillus*, *Limosilactobacillus*, *Fructilactobacillus*, entre otros(21), que principalmente se encuentran en los alimentos lácteos fermentados(1) y se consumen alrededor del mundo. Las BAL son de los grupos de bacterias más importantes en la industria alimentaria, y actualmente reciben más atención pues son ricas en microorganismos probióticos y se han clasificado como Generally Recognized As Safe por sus siglas en inglés (GRAS). La creciente aceptación del consumo de BAL como probióticos se debe a sus diversas funciones en la supresión del cáncer y reducir el colesterol sérico; actividad contra la diabetes, obesidad, alergias, e inflamación; reducir microorganismos patógenos en el tracto gastrointestinal; estabilizar la microbiota intestinal, aumentando la utilización de nutrientes, mejorar la digestión y estimular el sistema inmunitario(22, 23). Los tipos más comunes de BAL utilizadas como probióticos incluyen diferentes *Lactobacillus spp*(5) y *Lactiplantibacillus plantarum* (LP).

Lactobacillus plantarum



Se ha seleccionado un tipo de BAL, una cepa *Lactiplantibacillus plantarum* anteriormente *Lactobacillus plantarum* para ser utilizada como probiótico, debido a sus antecedentes de funcionalidad y al hecho de que forma parte del tracto gastro intestinal humano y puede ser obtenido a partir de este o de productos fermentados; para intentar estudiar sus propiedades bioquímicas y mecanismos de acción. LP es una bacteria bacilar grande, gram positiva, con forma espiralada, agrupadas en cadenas cortas o en forma aislada, con un aspecto de cuentas de collar y que no forma esporas, no producen catalasa ni citocromo(24), heterofermentativa que puede producir ácido láctico a partir de lactosa, es anaerobia facultativa, incapaz de reducir los nitratos a nitritos, altamente tolerante al pH ácido del medio, considerada como un producto nutracéutico prometedor en el tratamiento de diversas enfermedades ya que los efectos benéficos en el hospedero son evidentemente notorios tras la administración como probiótico(25). El tamaño del genoma de LP va desde los 2,95 a 3,70 Mb y se ha aislado de diversas fuentes; LP obtuvo una clasificación GRAS siendo considerado como una cepa probiótica de calidad(26). Hoy en día la exploración de nuevos campos nos lleva a considerar opciones terapéuticas basadas en organismos cuyas características los mantengan seguros para el uso humano. No se han encontrado efectos perjudiciales tóxicos atribuidos a su administración, ni afecciones orgánicas en los animales tratados; no se reporta disminución o aumento de peso con relación a su consumo diferentes a los valores normales para la edad y peso de los animales utilizados. Debido a que LP forma parte de la flora microbiana humana normal, su uso como probiótico va en aumento desde hace más de una década, los estudios actuales lo han hecho pasar de un microorganismo de uso comercial como fermentador, a probiótico(25).

Entre los efectos funcionales en afecciones gastrointestinales se encuentran los siguientes: pancreatitis aguda, diarrea asociada con antibióticos, diarrea asociada con *C. difficile*, infecciones asociadas con *C. difficile*, enfermedad de Crohn, dolor abdominal, encefalopatía hepática, síndrome del intestino irritable, enterocolitis necrosante, colitis ulcerosa, diarrea asociada a radiación, enfermedad del hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis no alcohólica(27).

***Lactiplantibacillus plantarum* LAS DISLIPIDEMIAS Y LA DIABETES.**



La OMS estima que para el año 2030 las dislipidemias serán la principal causa de muerte en todo el mundo; se ha reportado que en diversas cepas de probióticos tienen la capacidad para disminuir los niveles de lípidos en la sangre; se ha propuesto que ciertos lactobacilos, pueden disminuir los niveles de colesterol en sangre al desconjugar enzimáticamente los ácidos biliares, aumentando sus tasas de excreción, disminuyendo la solubilización y absorción de los lípidos en el intestino(28). Algunas cepas de *Lactobacillus*, regulan la adipogénesis, evitan la acumulación de lípidos y reducen los niveles séricos de triacilglicerol en ratas con dieta alta en grasas(5). El consumo de avena fermentada con LP suplementada con miel en un modelo con ratas disminuye los niveles séricos de glucosa, al igual que una reducción significativa de triacilgliceroles, colesterol total, lipoproteínas de alta y baja densidad (HDL, LDL) y, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL); ayudando también a brindar protección contra el estrés oxidativo, la resistencia a la insulina y a disminución del peso corporal (29, 30). Un modelo de tratamiento de LP en conjunto con otras cepas de lactobacillus aislados de heces humanas y caracterizados como probióticos redujo significativamente los niveles de glicemias en ayunas en un modelo de ratas con diabetes tipo 2 al igual que en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis el suplemento probiótico durante tres meses de una cepa de LP A8 en conjunto con bifidobacterias encapsuladas mostro una disminución de los niveles de glucosa en sangre de los pacientes que recibieron este suplemento(31, 32). En la diabetes tipo 1, una enfermedad autoinmune caracterizada por la destrucción de los islotes β de las células pancreáticas, un tratamiento con LP logró disminuir la expresión del gen NLRP3; dicho gen si es suprimido se retrasa la progresión de esta enfermedad(33). La administración de LP durante seis semanas en un modelo de ratones con una dieta alta en grasas combinada con diabetes tipo 2 estimulada por estreptozotocina, redujo el daño hepático y pancreático; además de mejorar significativamente el metabolismo de la glucosa mediante la regulación del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1), y aumenta la expresión de los transportadores de glucosa ligados a la reconstitución de la microbiota intestinal(34).

***Lactiplantibacillus plantarum* Y LA FUNCIÓN RENAL**

Se ha observado el desarrollo de la nefropatía como una complicación en individuos con diabetes tipo 2, LP reduce significativamente la respuesta inflamatoria renal y tras su



administración el daño renal en ratones diabético mejora(35). Además la función hepática y renal tras el tratamiento con LP en avena fermentada con miel es más efectiva que en otros extractos fermentados o medicamentos como la metformina(30). Otros autores han reportado que una mezcla de *Lactobacillaceae* incluido LP ayuda a reducir significativamente la inflamación, el daño hepático, renal y pancreático en un modelo de ratas con diabetes tipo 2(32). Además se ha encontrado que la combinación de LP con otras cepas de probióticos como *Lactobacillus paracasei* (Lm) tiene la capacidad de eliminar las toxinas urémicas y mejorar la función renal; al ser evaluados en un estudio piloto en pacientes con trasplante de riñón se obtuvo una disminución de los niveles de creatinina a sérica y un aumento en la tasa de filtrado glomerular, observándose también niveles más altos con dosis mínimas de tacrolimus y sirolimus(36); lo que puede ser una herramienta para disminuir las dosis de inmunosupresores en la terapia de trasplante renal.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los hábitos nutricionales provocan disbiosis repercutiendo en el control del metabolismo de lípidos y carbohidratos, no se han estudiado con certeza los efectos protectores o correctivos e la administración de probióticos. Por otro lado, las alternativas terapéuticas para el tratamiento de enfermedades infecciosas son cada vez más escasas.

¿La administración de *Lactiplantibacillus plantarum* modifica marcadores bioquímicos y metabólicos en un modelo de ratas con alto consumo de fructosa?

JUSTIFICACIÓN

La exposición a antibióticos, la dieta y otros factores en el estilo de vida alteran la composición y el desplazamiento de la microbiota residente, por lo que los microorganismos probióticos administrados por vía oral que resistan el estrés del tracto digestivo, los cambios de pH y la exposición a ácidos biliares, les permite llegar íntegros al intestino y contribuir al intercambio de genes y metabolitos que incrementan el número de UFC de microorganismos benéficos y propiciar efectos más duraderos y logran influir en las células epiteliales inmune a través de la microbiota intestinal.

Los probióticos pueden modificar de manera positiva parámetros bioquímicos y metabólicos o influir en el metabolismo de los individuos tras su administración.

De una cepa probiótica previamente aislada y caracterizada se busca determinar las potenciales propiedades benéficas que pudieran tener efectos en indicadores metabólicos.

HIPÓTESIS

La administración de *Lactiplantibacillus plantarum* modifica parámetros bioquímicos en ratas alimentadas con alto consumo de fructuosa.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Evaluar el efecto de la administración de una cepa de *Lactiplantibacillus plantarum* sobre marcadores bioquímicos y metabólicos en un modelo murino con alto consumo de fructosa.



OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Evaluar el consumo de alimento de un modelo murino con alto consumo de fructosa y la administración de *Lactiplantibacillus plantarum*.
- Evaluar el incremento de peso tras un alto consumo de fructosa y la administración de *Lactiplantibacillus plantarum*.
- Evaluar la administración de *Lactiplantibacillus plantarum* sobre los niveles de glicemia, colesterol, triacilgliceroles, ácido úrico, urea y creatinina.
- Determinar si la administración de *Lactiplantibacillus plantarum* puede prevenir el incremento de indicadores bioquímicos y metabólicos en individuos con alto consumo de fructuosa.

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

Experimental, comparativo, longitudinal.

CARACTERIZACIÓN DE LA CEPA *Lactiplantibacillus plantarum*

La cepa a utilizar fue aislada en el Laboratorio de Genómica Microbiana y Biomedicina de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco y fue caracterizada por medio del análisis de espectrometría de masas (Vitek MS), MALDI-TOF (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization) y TOF por el detector de iones que se acopla al MALDI; cuyo nombre procede también de sus siglas en inglés Time-Of-Flight; en el laboratorio de Bacteriología médica de la Escuela Nacional en Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional(37).

ANIMALES

Se utilizaron 30 ratas Wistar albinas con un peso corporal entre 180–200 g procedentes de la Unidad de Producción, Cuidado y Experimentación Animal (UPCEA), de la División Académica de Ciencias de la Salud (DACs) de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco (UJAT). Los animales se mantuvieron en cajas con monitoreo constante, con una temperatura de $22^{\circ} \pm 1^{\circ}\text{C}$. con ciclos de luz oscuridad de 12 H /12 H, con alimentos y líquidos



“ad libitum”. Los animales fueron aclimatados durante 2 semanas bajo las condiciones ya mencionadas.

DISEÑO EXPERIMENTAL

TRATAMIENTO POSTERIOR AL ALTO CONSUMO DE FRUCTOSA.

Se utilizaron 18 animales que se distribuyeron aleatoriamente en 3 grupos de 6 ratas cada uno bajo las siguientes condiciones de alimentación.

- Grupo control (GC) n=6, animales alimentados con alimento estándar de la marca Rodent Diet 5001® que es recomendado para la edad y peso de los animales, y agua potable “ad libitum” durante 14 semanas.
- Grupo I (G I) n=6, animales con alimento estándar de la marca Rodent Diet 5001®, y Jarabe de Maíz de Alta Fructuosa “ad libitum” por 12 semanas; y se completó el modelo sustituyendo el JMAF con agua potable “ad libitum” durante 2 semanas.
- Grupo II (G II) n=6, animales con alimento estándar de la marca Rodent Diet 5001®, y Jarabe de Maíz de Alta Fructuosa “ad libitum” por 12 semanas; y se completó el modelo sustituyendo el JMAF con agua potable “ad libitum” y se administró 0.5×10^8 UFC (1mL/día) durante 2 semanas con sonda oral gástrica.

El peso corporal, y el nivel de glucosa en sangre de las ratas en cada grupo se registraron cada semana con un equipo Accu-chek Active® y el consumo de alimento se registró de forma diaria.



Figura 1 Determinación del peso corporal de los animales.

Una vez finalizadas las 14 semanas se realizó el sacrificio de los animales y se obtuvieron muestras de suero y sangre total por punción cardiaca, que fueron separadas y almacenadas en congelación a -20°C para posteriormente determinar niveles de: hemoglobina glicosilada, glucosa, colesterol, triacilgliceroles, urea, creatinina y ácido úrico.



Figura 2 Obtención de muestras por punción cardiaca.

TRATAMIENTO SIMULTANEO AL CONSUMO DE FRUCTOSA DURANTE 8 SEMANAS

18 animales se distribuyeron aleatoriamente en 3 grupos de 6 ratas cada uno bajo las siguientes condiciones de alimentación.



- Grupo control (GC) n=6, animales alimentados con alimento estándar de la marca Rodent Diet 5001® que es recomendado para la edad y peso de los animales, y agua potable “ad libitum” durante 8 semanas.
- Alimentación con JMAF n=6, animales alimentados con alimento estándar de la marca Rodent Diet 5001® y Jarabe de Maíz de Alta Fructuosa “ad libitum” durante 8 semanas.
- JMAF más probiótico n=6, animales alimentados con alimento estándar de la marca Rodent Diet 5001®, Jarabe de Maíz de Alta Fructuosa “ad libitum” y se administró 0.5×10^8 UFC (1mL/día) durante 8 semanas con sonda oral gástrica.

El peso corporal, y el nivel de glucosa en sangre de las ratas en cada grupo se registraron cada semana con un equipo Accu-chek Active® y el consumo de alimento se registró de forma diaria.

Una vez finalizadas las 8 semanas se realizó el sacrificio de los animales y se obtuvieron muestras de suero y sangre total por punción cardiaca, que fueron separadas y almacenadas en congelación a -20°C para posteriormente determinar niveles de: hemoglobina glicosilada, glucosa, colesterol, triacilglicerol, urea, creatinina y ácido úrico.

Los valores de glucosa, colesterol, triacilgliceroles y ácido úrico se determinaron utilizando con los reactivos GLUCOSE-LQ, CHOLESTEROL-LQ, TRIGLYCERIDES-LQ y URIC ACID-LQ respectivamente de la casa comercial SPINREACT® mediante el equipo mindray® BA-88A que utiliza el método colorimétrico. Y los niveles séricos de urea, creatinina se determinaron utilizando los reactivos UREA-LQ R1, UREA-LQ R2, CREATININE-LQ R1 y CREATININE-LQ R2 por el método enzimático con un equipo mindray® BA-88A. El equipo y reactivos fueron proporcionados por el Laboratorio de Microbiología de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.



Figura 3 Equipo mindray BA-88A



Figura 4 Preparación de muestras para mediciones séricas.

La determinación del porcentaje de hemoglobina glicosilada fue realizada utilizando el equipo Alinity c de la casa comercial Abbott® que determina niveles de HbA1C desde 4-15% HbA1c, 20-140 mmol/mol por un laboratorio subcontratado.

ANÁLISIS DE DATOS

Para las variables cuantitativas los resultados se expresaron como promedio \pm error estándar ($\bar{x} \pm SE$) y promedio \pm desviación estándar (DE), para analizar las variaciones intergrupales se utilizó el programa estadístico GraphPad Prism 9 con el análisis de varianza ANOVA de 2 vías, con significancia de 95%. Un valor de p menor a 0,05 ($p < 0.05$) se consideró significativo.



CONSIDERACIONES ÉTICAS

El manejo de las ratas, así como el sacrificio, será conducido bajo las normas de SAGARPA 2005, acorde a la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999 y la Guía Internacional para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio NRC 2002.

RESULTADOS

TRATAMIENTO POSTERIOR AL ALTO CONSUMO DE FRUCTOSA.

1- PARA EVALUAR LA ADMINISTRACIÓN DE *LACTIPLANTIBACILLUS PLANTARUM* SOBRE MARCADORES BIOQUÍMICOS Y METABÓLICOS EN UN MODELO DE RATAS.

Resultados obtenidos

- Disminución de la ingesta de alimentos sólidos, aumento en el consumo de fructosa (figura 6).
- Incremento de los niveles de ácido úrico en los grupos de consumo de fructosa con respecto al control (figura 12).
- Disminución de los niveles de urea y creatinina sérica con respecto al control y al grupo sin tratamiento probiótico (figura 13).

ESTANDARIZACIÓN DEL MODELO

Después de 3 semanas se estableció que el ayuno óptimo para las determinaciones de glucosa debía ser realizado con ayuno de 4 horas. En la figura 5 se muestran los valores de glucosa en ratas a partir de la semana 4 donde se observan valores de glucosa mayores para los grupos I y II con respecto al control.

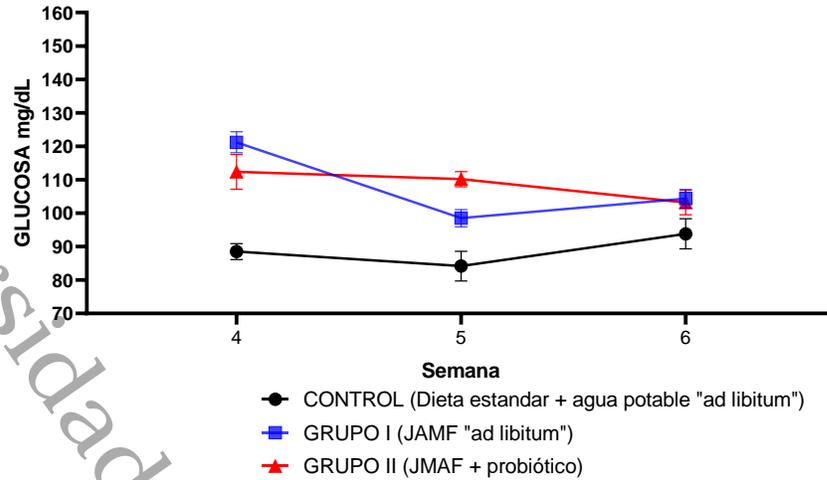


Figura 5 Estandarización de las mediciones de glucosa. Valores de glucosa en ratas cada punto representa el promedio \pm ES de 6 ratas (** $p < 0.0001$).

A partir de la semana 7 se observan niveles similares de glucosa para los 3 grupos (figura 6) por lo que se realizó una curva de tolerancia a la glucosa de 180 min en la semana 8 (figura 7) y se encontró que el metabolismo de la glucosa es diferente en el grupo control con respecto al grupo I y II.

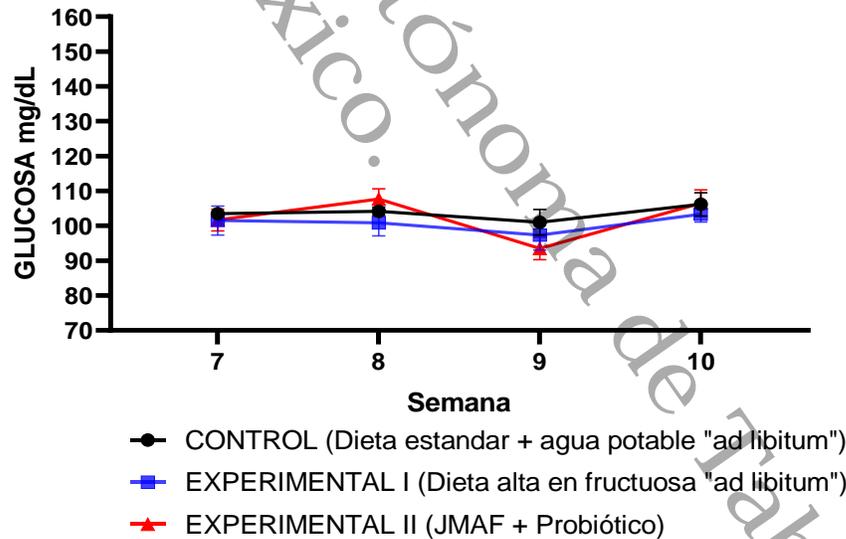


Figura 6 Valores de glucosa obtenidos posterior al consumo de fructosa durante 4 semanas. Cada punto representa el valor del promedio \pm ES de 6 ratas ($p > 0.05$).

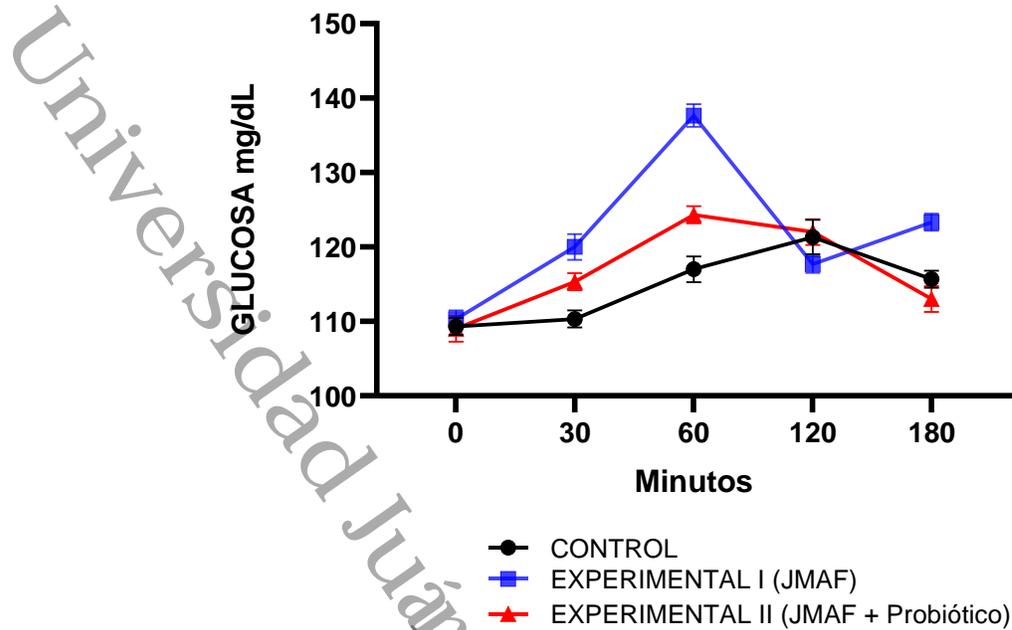


Figura 7 Curva de tolerancia a la glucosa de 180 minutos. Cada punto en el gráfico representa el valor del promedio del nivel de glucosa \pm DS de 3 ratas en cada grupo.

A partir de los resultados obtenidos en la semana 11 (Figura 8) los valores de glucosa para el grupo control y los grupos I y II se separan nuevamente y se inicia en la semana 12 la administración de 0.5×10^8 UFC de microorganismos LP (1mL/día) durante 2 semanas y se determina el valor de la glucosa entre los grupos con alto consumo de fructuosa I y II, pero si detecta diferencias entre estos grupos y el control (figura 8).

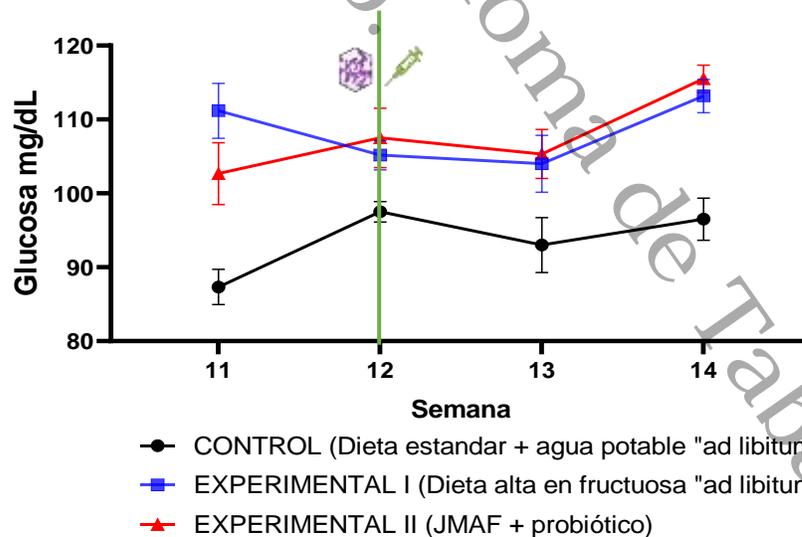


Figura 8 Administración de probiótico y valores de glucosa a partir de la semana 11. (**** $p < 0.0001$) entre el grupo control y los grupos I y II.



El peso de los animales se registró de forma semanal y se trazó un gráfico que muestra un incremento de peso similar en los 3 grupos de estudio.

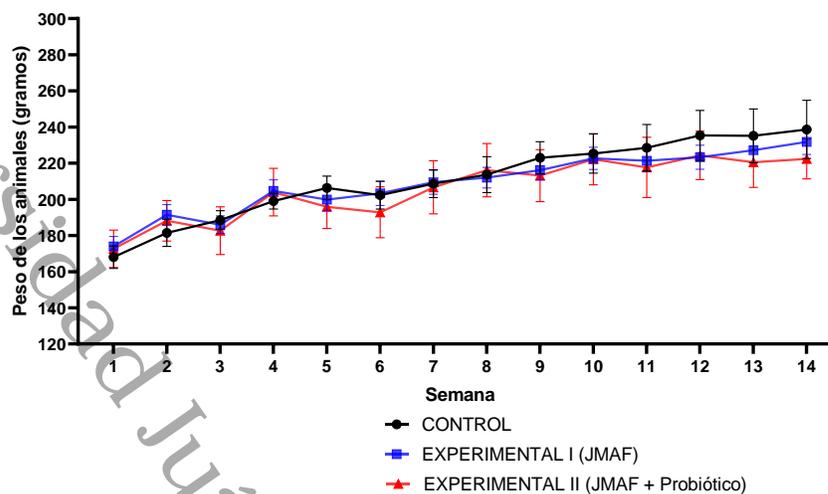


Figura 9 Peso de los animales después de 12 semanas de consumo de fructosa y 2 semanas de tratamiento con probiótico. Cada punto representa el valor del promedio \pm ES de 6 ratas $p > 0.05$.

El consumo de alimento se registró de forma diaria durante 14 semanas y se observó que los animales que consumen JMAF tienen un menor consumo de alimentos sólidos como lo muestra la figura 9.

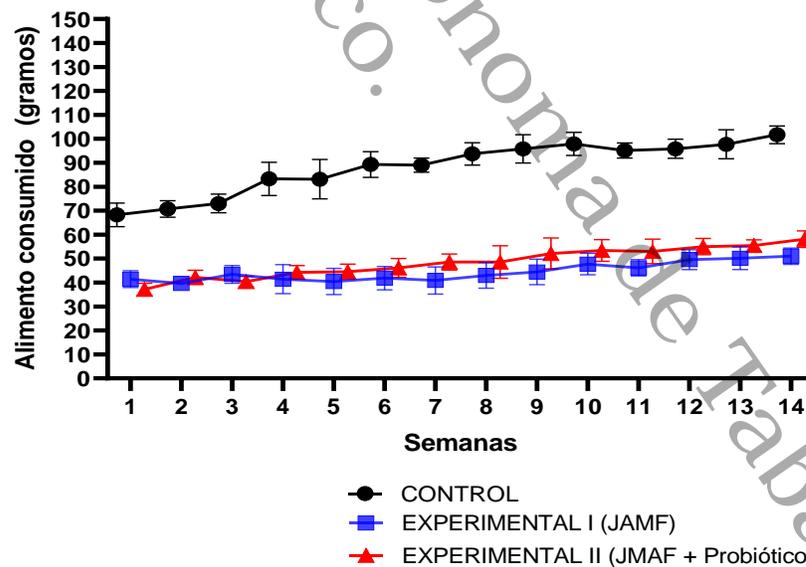


Figura 10 Alimento consumido por semana después de 12 semanas de consumo de fructosa y 2 semanas de tratamiento con probiótico. Se observa una diferencia significativa entre los grupos I y II comparados con el control (**** $p < 0.0001$).

Sin cambios en los niveles de hemoglobina glicosilada figura 11. Los resultados para las determinaciones de hemoglobina glicosilada en sangre no tienen diferencias significativas entre grupos.

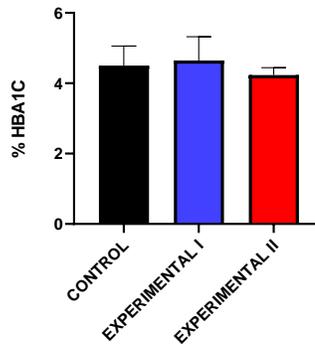


Figura 11 Niveles de hemoglobina glicosilada posterior a la administración de probiótico durante dos semanas. No se observan diferencias significativas entre grupos. Valor de referencia para HBA1C 0.67% - 3.13%.

Los parámetros bioquímicos que corresponde a colesterol, triglicéridos y ácido úrico no presentan resultados positivos y se observa el incremento de los niveles de ácido úrico en los grupos con consumo de fructosa que no se corrigen con la administración del probiótico figura 12.

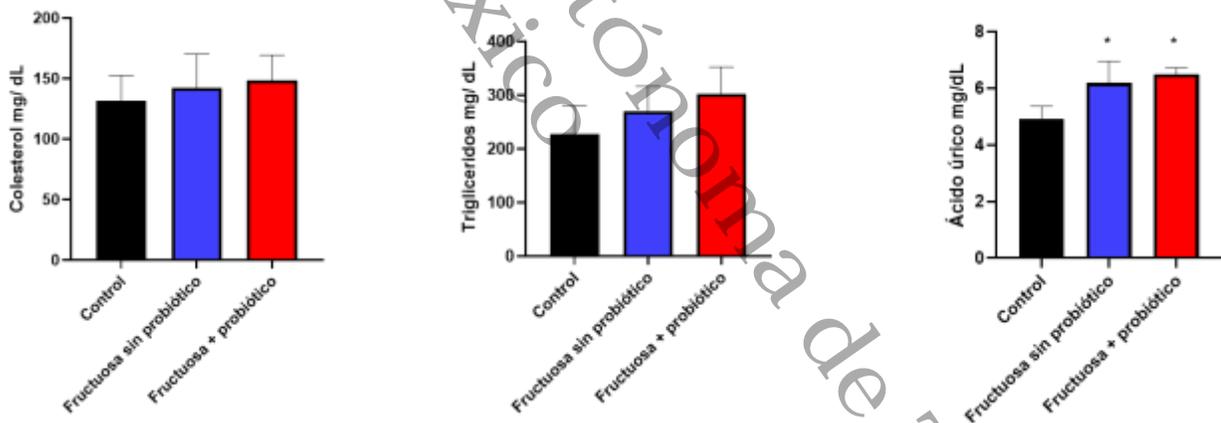


Figura 12 Niveles de colesterol, triglicéridos y ácido úrico después de 12 semanas de consumo de fructosa y dos semanas de tratamiento con probiótico. La administración de probióticos no afecta los niveles de colesterol, triglicéridos ($p < 0.05$) se encuentra diferencia $p < 0.05$ en los niveles séricos de ácido úrico con respecto al control. Los resultados se expresan en media \pm DE.

Para los desechos ureicos circulantes en sangre y la creatinina sérica se obtuvo un resultado positivo en la disminución de los niveles séricos de urea y creatinina en el grupo con tratamiento con *Lactiplantibacillus plantarum* como se muestra en la figura 13.

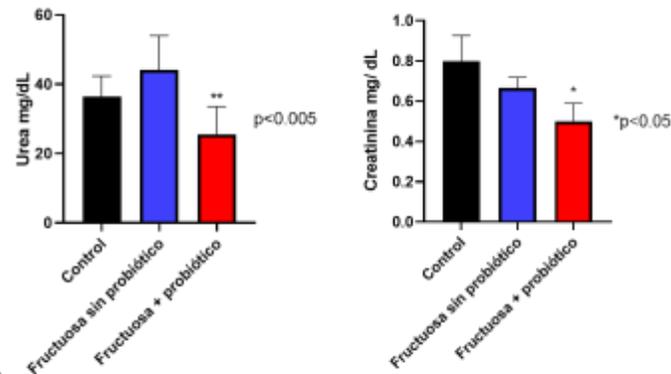


Figura 13 Los niveles séricos de urea y creatinina después de 12 semanas de consumo de fructosa y dos semanas de tratamiento con probiótico. No se encontraron diferencias significativas ($p < 0.005$ grafico izquierdo) en el grupo con tratamiento y diferencia significativa en creatinina sérica con respecto al grupo control y el grupo sin tratamiento probiótico $p < 0.05$, grafico derecho.

TRATAMIENTO SIMULTANEO AL CONSUMO DE FRUCTOSA DURANTE 8 SEMANAS

2-. EVALUACIÓN DE LA ADMINISTRACIÓN DE LP Y CONSUMO DE JMAF DE MANERA SIMULTÁNEA.

Resultados obtenidos

- Disminución de la ingesta de alimentos sólidos, aumento en el consumo de fructosa (figura 16).
- Incremento de los niveles de ácido úrico en los grupos de consumo de fructosa con respecto al control (figura 17).
- Disminución de los niveles de urea y creatinina sérica con respecto al control y al grupo sin tratamiento probiótico (figura 18).

Se determinó el valor de la glucosa en ayuno de 4 horas. No se observan diferencias significativas con respecto al control.

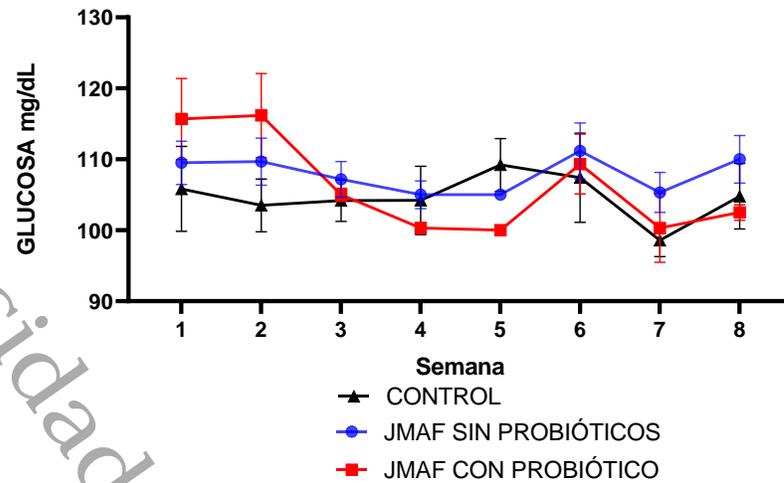


Figura 14 Valores de glucosa obtenidos de la administración simultanea de probióticos y el consumo de fructosa durante 8 semanas modelo 2. Cada punto en el grafico representa el valor de la media \pm SE ($p > 0.05$).

El peso de ambos grupos de animales (figura 15) fue similar en los grupos de estudio.

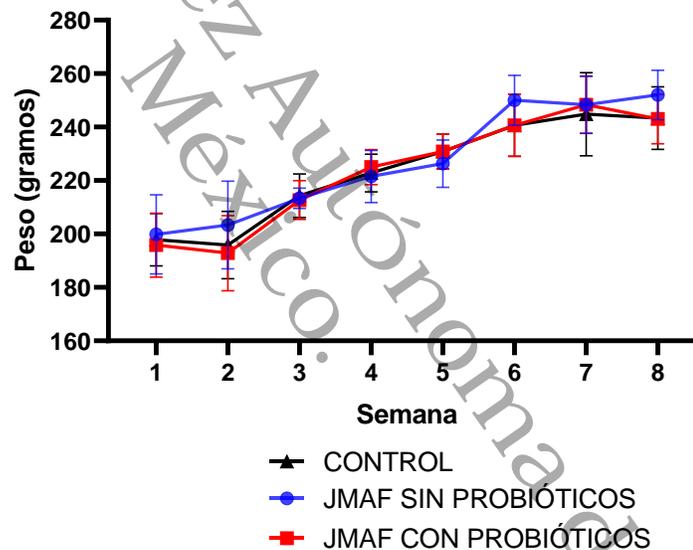


Figura 15 Peso de los animales obtenidos de la administración simultanea de probióticos y el consumo de fructosa durante 8 semanas modelo 2. Cada punto en el grafico representa la media \pm SE ($p > 0.05$).

En cuanto al consumo de alimento para los grupos con y sin administración de probióticos y JMAF no hay diferencias; pero si la hay entre ambos grupos y el control (figura 16).

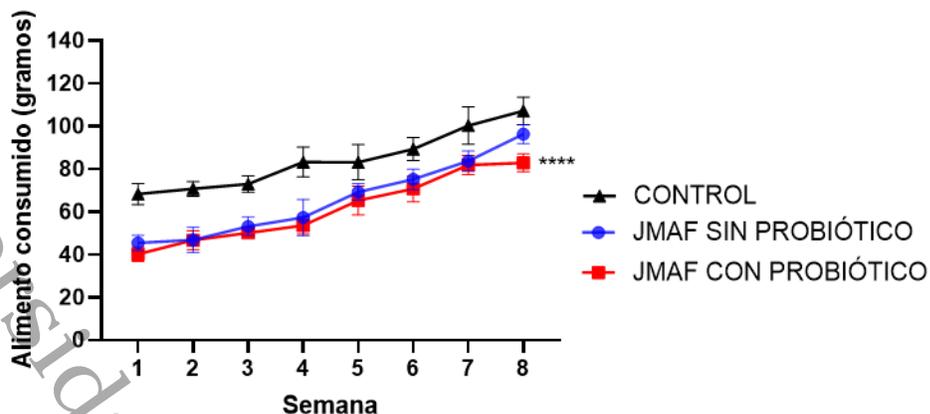


Figura 16 Alimento consumido por semana después de 8 semanas de consumo de fructosa simultaneo a la administración de probiótico. Cada punto representa la media \pm DS de alimento consumido de forma semanal ($p < 0.0001$).

Los parámetros bioquímicos que corresponde a colesterol, triglicéridos y ácido úrico no presentan resultados positivos y se observa el incremento de los niveles de ácido úrico en los grupos con consumo de fructosa que no se previenen con la administración del probiótico figura 17.

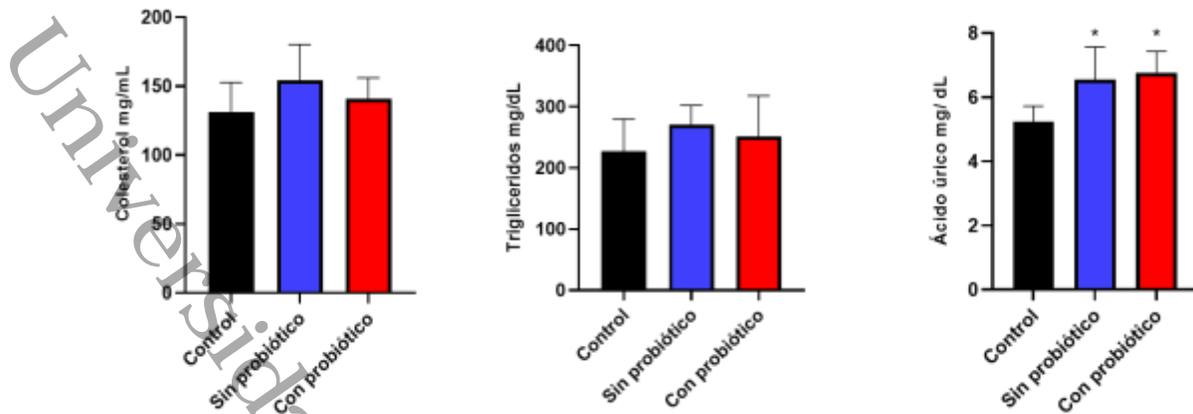


Figura 17 Efecto de la administración de probióticos simultanea al elevado consumo de fructosa sobre los niveles de colesterol, triglicéridos y ácido úrico. La administración de probióticos no tiene efectos significativos sobre los niveles de colesterol y triglicéridos; en cambio los niveles séricos de ácido úrico ($p < 0.05$) se encuentran incrementados con respecto al control y el grupo con probiótico los resultados se expresan en media \pm DE.

Los niveles séricos de urea son significativamente menores para el grupo con tratamiento probiótico (figura 18 grafico izquierdo) y los niveles séricos de creatinina son menores con respecto al control. Los niveles bajos de urea sugieren un efecto positivo tras la administración del probiótico.

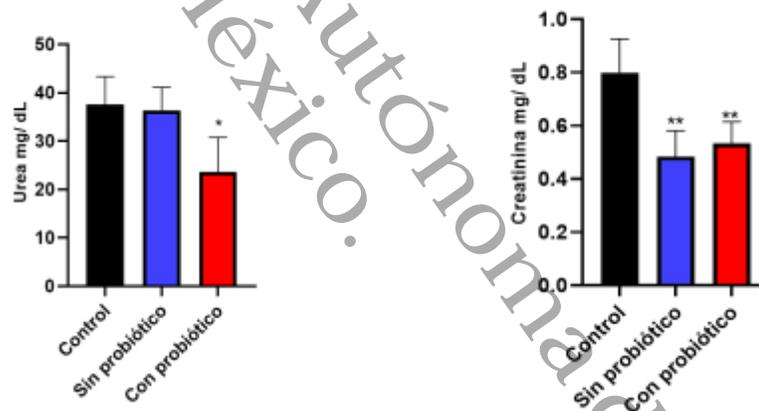


Figura 18 Efecto de la administración de probióticos simultaneo al elevado consumo de fructosa sobre los niveles séricos de urea y creatinina. Los niveles séricos de urea bajo el tratamiento probiótico, se muestran significativamente menores $p < 0.05$ gráfico izquierdo; los niveles séricos de creatinina en los grupos con tratamiento y sin tratamiento también son significativamente menores con respecto al grupo control $p < 0.005$ (gráfico derecho).

DISCUSIÓN

En los últimos años se han realizado investigaciones que presentan los efectos positivos de la administración de probióticos sobre la microbiota del tracto gastrointestinal, efectos en el hígado y en el páncreas; que podrían mejorar el control glucémico y las alteraciones metabólicas, pues estos órganos son importantes reguladores metabólicos(13, 38).



DEL PESO DE LOS ANIMALES

En este trabajo no se presentó mortalidad ni pérdida de peso corporal en los animales de ambos modelos que recibieron el tratamiento con probióticos y la ganancia de peso fue similar en todos los grupos de estudio y se mantuvo constante como se ha reportado previamente con respecto al consumo de probióticos pues su administración no resulta toxica ni afecta el desarrollo de los animales de forma negativa(38) (39).

SOBRE EL APETITO DE LOS ANIMALES

El consumo de fructosa a largo plazo y en grandes cantidades contribuye a una sensación de saciedad y el desarrollo de una predilección de fructosa por encima de alimentos de otra clase, como los alimentos sólidos, debido a que la fructosa acelera el proceso de vaciamiento gástrico, retarda la saciedad, favorece la ingesta y con ello incide en el desarrollo de obesidad; este proceso inductor del apetito está inmerso en la “hipótesis de la fructosa” (10, 23). El rápido vaciamiento gástrico generado por el consumo de fructosa también estimula la secreción de grelina, neuropéptido producido por las células del *fundus* del estómago, cuya secreción en condiciones fisiológicas aumenta antes de la ingesta y disminuye después de comer. Debido a su capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica, la grelina activa neuronas sensibles al neuropéptido Y (NPY), situadas en el núcleo arcuato del hipotálamo, con lo cual inhibe las neuronas anorexigénicas y con ello se estimula el apetito. La fructosa induce un rápido vaciado gástrico, lo cual genera una mayor producción de grelina; su activación por acilación estimula el apetito a través de la activación de CB1 y NPY e inhibe el péptido YY. La cortisona producida por la glándula suprarrenal se convierte en cortisol (hormona del estrés), activa las neuronas orexigénicas y produce NPY. En el tejido adiposo aumenta la producción de leptina, lo cual causa resistencia a la leptina (línea punteada en negro) y bloquea la inhibición de la producción de NPY, efecto también es observado con la insulina. El aumento en la producción de NPY y de CB1 genera una disminución en la saciedad, aumenta el consumo de fructosa y la subsecuente ganancia de peso(21)(Figura19) de modo que el peso de los animales no se ve afectado a causa de las propiedades de la fructosa para generar acumulación de tejido adiposo (figura 9 y figura 15).

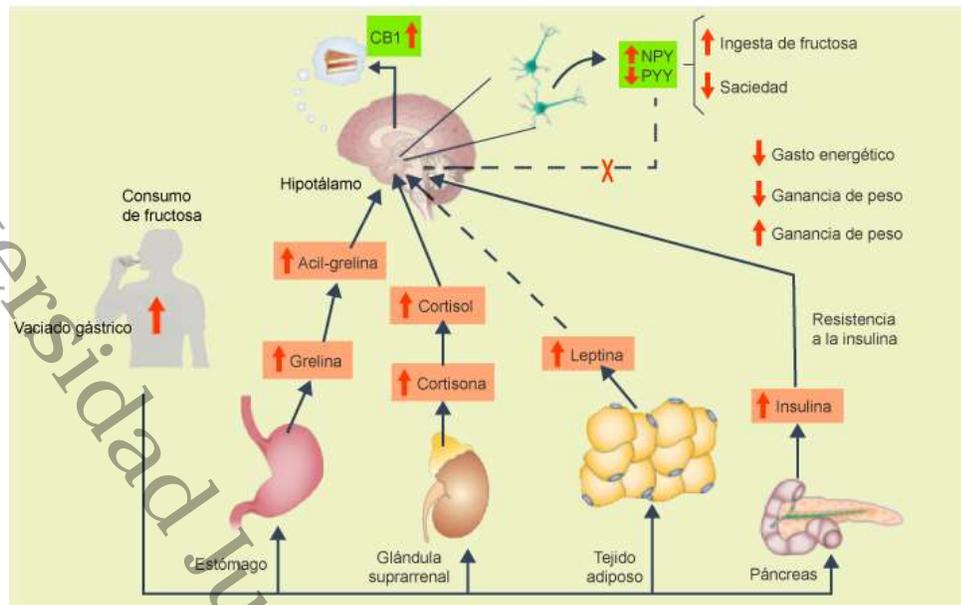


Figura 19 Desregulación de las señales de hambre-saciedad por la ingesta de fructosa, a través de la absorción estomacal, renal, de tejido adiposo y secreción de insulina pancreática. CB-1 = receptor cannabinoide-1; NPY = neuropéptido Y; PYY = péptido YY. Tomado de Loza-Medrano 2019.

PARÁMETROS BIOQUÍMICOS Y METABÓLICOS

Algunos investigadores sugieren que la administración de probióticos en la dieta normal de un grupo de ratas con consumo de fructosa puede corregir o prevenir el incremento de niveles sanguíneos de glucosa, colesterol y triglicéridos(15). A diferencia de un estudio realizado por L. Zhao en 2020 donde la administración de una cepa de LP S9 regula los niveles séricos de lípidos(6), en este estudio no se observaron efectos positivos para la regulación de los niveles séricos de glucosa, colesterol o triacilgliceroles en suero.

Tratamiento posterior al alto consumo de fructosa

Durante la primeras 12 semanas de alto consumo de fructosa sin administración de probiótico se estableció un incremento de glucosa que no se corrigió en las siguientes semanas con el consumo de probióticos. Así pues, la administración de una cepa *Lactiplantibacillus plantarum* en un grupo de ratas sometidas durante 12 semanas a un alto consumo de fructuosa, no corrige las concentraciones plasmáticas de glucosa circulante.

Tratamiento simultaneo al consumo de fructosa durante 8 semanas



Durante las 8 semanas de consumo de fructosa que se evaluaron junto con la administración del tratamiento probiótico no se encontraron diferencias significativas con respecto al grupo sin tratamiento por lo que el consumo de *Lactiplantibacillus plantarum* no previene el incremento de glucosa plasmática en ratas sometidas a un alto consumo de fructosa simultáneamente.

Se conoce que, el alto consumo de fructosa puede desencadenar síndrome metabólico; diabetes mellitus, obesidad, enfermedades cardiovasculares por incremento de lípidos e hiperuricemia (aumento de los niveles de ácido úrico) (12) de modo que tras un elevado consumo de fructosa como se observa en las figuras 12 y 17 se incrementa el nivel sérico de ácido úrico en ambos modelos a causa del alto consumo de fructosa puesto que, el metabolismo de la fructosa produce intermediarios que se dirigen a la síntesis de glucosa y triacilglicerol principalmente y, recientemente se han encontrado subproductos del metabolismo de la fructosa que producen hiperuricemia como característica única del metabolismo de la fructosa. Esta ruta metabólica involucrada en este efecto comienza cuando la fructosa es fosforilada por primera vez por KHK-C a fructosa 1-fosfato. Debido a que esta enzima no está regulada por los mecanismos de retroalimentación negativa intracelular, cuando se ingiere una gran cantidad de fructosa, el ATP necesario para lograr esta reacción se agota rápidamente. La producción rápida de monofosfato de adenosina (AMP) se desamina a monofosfato de inosina (IMP) o se desfosforila a adenosina, y ambos se degradan finalmente a hipoxantina y a ácido úrico (AU) por la enzima xantina oxidasa. Además, el agotamiento del fosfato, que se secuestra en la fructosa 1-fosfato, estimula la actividad de la AMP desaminasa y luego promueve una mayor degradación de AMP a IMP y, finalmente, a AU(21), dicho AU en el ser humano no puede ser degradado debido que algunos organismos no codifican uricasa endógena como consecuencia evolutiva. De esta manera los niveles de ácido úrico tienden a incrementar tras el consumo de fructosa como se observó en ambos modelos y la administración de *Lactiplantibacillus plantarum* a corto y largo plazo no tiene efectos preventivos o correctivos en el incremento del ácido úrico que causa daños en el hígado y riñón a corto plazo y de forma crónica se desencadena a gota (40).

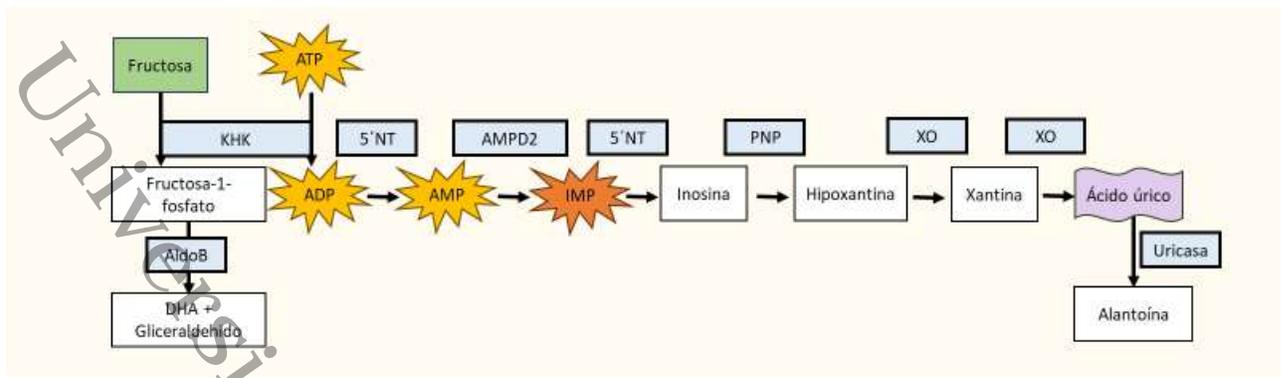


Figura 20 Mecanismo propuesto para el incremento de síntesis de a ácido úrico (AU) tras el consumo de fructosa. Fructoquinasa (KHK), aldolasa B (AldoB), fosfato de dihidroxiacetona (DHAP), 5'-nucleotidasa (5'-NT), nucleósido de purina fosforilasa (PNP), xantina oxidasa (XO), difosfato de adenosina (ADP), monofosfato de adenosina (AMP), monofosfato de Inosina (IMP). Modificado de Uric acid and fructose: potential biological mechanisms. Lanaspá 2011.

MARCADORES DE METABOLISMO RENAL EN EL TRATAMIENTO POSTERIOR AL ALTO CONSUMO DE FRUCTOSA

En un modelo de tratamiento correctivo después de 12 semanas de alto consumo de fructosa, la cepa de *Lactiplantibacillus plantarum* muestra una disminución de los niveles de urea y creatinina sérica (figura 11) tras 2 semanas de administración de probióticos por lo que vale la pena mencionar que las disbiosis incrementan la producción de urea intestinal y amonio, produciendo cambios en el pH intestinal que alteran la permeabilidad de la mucosa intestinal; mediante la administración de probióticos se previene el incremento de microorganismos de tipo enterobacteriales que contribuyen a incrementar los niveles séricos de urea en sangre.

MARCADORES DE METABOLISMO RENAL EN EL TRATAMIENTO SIMULTANEO AL CONSUMO DE FRUCTOSA DURANTE 8 SEMANAS

Mientras tanto en un modelo de tratamiento probiótico administrado en conjunto con el alto consumo de fructosa durante 8 semanas se obtiene como resultado bajos niveles de desechos ureicos y de creatinina sérica para el grupo con tratamiento de *Lactiplantibacillus plantarum* probiótico. Por lo que otro mecanismo que se propone para explicar la disminución de los niveles séricos de urea es la producción de factores que mitigan la inflamación a nivel intestinal evitando que la células endoteliales sufran daño en la continuidad del tejido y los desechos ureicos producidos por la microbiota intestinal atraviesan la barrera intestinal inflamada y llegan a circulación como sugiere una investigación realizada por Han Zhu(13) y colaboradores que indica que un desequilibrio de la microbiota intestinal o disbiosis, y el



deterioro de la barrera de la mucosa intestinal están relacionados con la inflamación, el estrés oxidativo y la lesión renal en diversas enfermedades renales, incluida la nefropatía diabética; además hay evidencia que sugiere, que el tratamiento con lactobacillus disminuye la expresión de la molécula de lesión renal 1 (Kim-1) dicha proteína es secretada por el epitelio renal tras la inflamación de los túbulos renales. Existen informes que respaldan el descenso marcado de las proteínas de unión transmembranal claudina-1, ocludina y Zo1 asociadas a la inflamación intestinal, y permiten a los leucocitos atravesar la membrana y engrosar la lámina propia generando inflamación crónica. Para simplificar si se aumenta la permeabilidad de la barrera intestinal se favorece el paso de endotoxinas a la sangre.

En un modelo realizado para evaluar el efecto protector de LP y su administración sobre las células intestinales Caco2 por Chen-Xiang Wei(41) y colaboradores, LP ha demostrado tener efectos protectores sobre la función de barrera intestinal disminuyendo la respuesta inflamatoria mediada por el lipopolisacáridos (LPS), el LPS un componente principal de la membrana externa de las bacterias Gram-negativas, activa las células, como los macrófagos, las células endoteliales y las células epiteliales, lo que hace que las células del huésped produzcan citocinas y mediadores inflamatorios de tipo TNF- α y IL-6 (41).

DISMINUCIÓN DE NIVELES SÉRICOS DE UREA

Para el incremento de los niveles séricos de creatinina estos se deben principalmente a una lesión renal que es favorecida por la ingesta de altas dosis de fructosa. Proponemos que dicho efecto se pudo prevenir al administrar el probiótico de forma simultánea al alto consumo de fructosa debido a que La absorción de fructosa está mediada por el transportador específico de fructosa GLUT5(10) expresado en riñón, transportando la fructosa a través de la vena porta, accediendo a los hepatocitos a través de GLUT2, y aunque en este proyecto el determinar los mecanismos por los que la lesión renal se lleva a cabo no es un objetivo, Se ha demostrado que un síndrome metabólico inducido por una dieta rica en fructosa se acompaña en un 60% de hipertrofia renal y arteriopatía de vasos preglomerulares en ratas, siendo esta última responsable del desarrollo de hipertensión glomerular y vasoconstricción cortical(20). Por lo que la fructosa ejerce efecto sobre los riñones como consecuencia de la alta carga que llega a este órgano, como lo sugiere el aumento de la excreción urinaria de este azúcar cuando se consumen altas dosis. Se ha evidenciado que la fructosa genera



proteinuria, fibrosis tubulointersticial e inflamación glomerular en un modelo animal(23). Así mismo este efecto se observó mediante un incremento en el volumen urinario y una mayor cantidad micciones en los animales que consumían fructosa lo que concuerda con lo reportado por otros autores. Por lo tanto, debido a que los riñones expresan GLUT-5 y KHK-C en el túbulo proximal renal se favorece su absorción y el daño glomerular. Basados en los resultados encontrados proponemos que la prevención de la lesión renal puede deberse a la disminución de factores inflamatorios como el TNF- α , que disminuye su expresión tras la administración de una cepa de *Lactiplantibacillus plantarum* a través de la unión a TLR4 que demuestran una menor expresión en ratas con tratamiento probiótico de esta cepa (18), por lo que *Lactiplantibacillus plantarum* puede actuar disminuyendo, inflamación del epitelio renal que directamente causa la lesión renal aguda (LRA) y los niveles séricos de creatinina.

CONCLUSIÓN

El elevado consumo de fructosa disminuye el consumo de alimento sólido en un grupo de ratas, sin embargo, no afecta el incremento o pérdida de peso de los animales. El consumo de fructosa eleva de forma significativa los niveles séricos de ácido úrico y la administración de una cepa de probióticos *Lactiplantibacillus plantarum* como tratamiento posterior al consumo de fructosa no corrige este incremento al igual que, en un modelo de administración simultánea al alto consumo de fructosa el probiótico no evita el incremento de niveles séricos de ácido úrico. Ahora bien, el consumo de probióticos posterior y simultáneo a un alto consumo de fructosa, disminuye los niveles séricos de urea y creatinina.

PERSPECTIVAS

Hace falta evidencia que sostenga cual de estos mecanismos es la causa directa por la cual se han disminuido estos marcadores de la función renal de la cepa utilizada *Lactiplantibacillus plantarum*, por lo que:

Evaluar marcadores de inflamación y daño renal puede ser un nuevo proyecto en esta línea de investigación con probióticos.

Identificar los cambios en la microbiota intestinal, antes y después del tratamiento probiótico para tratar de establecer si existe o no disbiosis en los grupos experimentales sin administración de probióticos.



Evaluar si los efectos observados se obtienen administrando diferentes probióticos en un modelo renal puede aclarar muchas dudas y ayudar a identificar efectos renales de la administración de probióticos.

REFERENCIAS

1. Hou K, Wu ZX, Chen XY, Wang JQ, Zhang D, Xiao C, et al. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):135.
2. Ochoa M, Lalles JP, Malbert CH, Val-Laillet D. Dietary sugars: their detection by the gut-brain axis and their peripheral and central effects in health and diseases. *Eur J Nutr.* 2015;54(1):1-24.
3. Fidanza M, Panigrahi P, Kollmann TR. Lactiplantibacillus plantarum-Nomad and Ideal Probiotic. *Front Microbiol.* 2021;12:712236.
4. Choi WJ, Dong HJ, Jeong HU, Ryu DW, Song SM, Kim YR, et al. Lactobacillus plantarum LMT1-48 exerts anti-obesity effect in high-fat diet-induced obese mice by regulating expression of lipogenic genes. *Sci Rep.* 2020;10(1):869.
5. Deng Z, Hou K, Zhao J, Wang H. The Probiotic Properties of Lactic Acid Bacteria and Their Applications in Animal Husbandry. *Curr Microbiol.* 2021;79(1):22.
6. Zhao L, Shen Y, Wang Y, Wang L, Zhang L, Zhao Z, et al. Lactobacillus plantarum S9 alleviates lipid profile, insulin resistance, and inflammation in high-fat diet-induced metabolic syndrome rats. *Sci Rep.* 2022;12(1):15490.
7. Fabrega MJ, Rodriguez-Nogales A, Garrido-Mesa J, Algieri F, Badia J, Gimenez R, et al. Intestinal Anti-inflammatory Effects of Outer Membrane Vesicles from Escherichia coli Nissle 1917 in DSS-Experimental Colitis in Mice. *Front Microbiol.* 2017;8:1274.
8. Jurado Gámez HJJ, Verónica; Parreño Salas, John. Crecimiento de *L. plantarum* y efecto sobre *e. coli*, *s. typhimurium*, *c. perfringens*, y *s. aureus*. *Biotecnología en el Sector Agropecuario y Agroindustrial.* 2015;13, Núm. 2:57-66.
9. Tomasello G, Mazzola M, Leone A, Sinagra E, Zummo G, Farina F, et al. Nutrition, oxidative stress and intestinal dysbiosis: Influence of diet on gut microbiota in inflammatory bowel diseases. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2016;160(4):461-6.
10. Loza-Medrano SS, Baiza-Gutman LA, Ibanez-Hernandez MA, Cruz-Lopez M, Diaz-Flores M. [Molecular alterations induced by fructose and its impact on metabolic diseases]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2019;56(5):491-504.
11. Pongking T, Haonon O, Dangtakot R, Onsurathum S, Jusakul A, Intuyod K, et al. A combination of monosodium glutamate and high-fat and high-fructose diets increases the risk of kidney injury, gut dysbiosis and host-microbial co-metabolism. *PLoS One.* 2020;15(4):e0231237.
12. Gutiérrez R. Fructosa, probable disparador de gota, diabetes y males cardiovasculares. *Gaceta UNAM.* Feb 26, 2018.
13. Zhu H, Cao C, Wu Z, Zhang H, Sun Z, Wang M, et al. The probiotic *L. casei* Zhang slows the progression of acute and chronic kidney disease. *Cell Metab.* 2021;33(10):1926-42 e8.
14. Alvarez J, Fernandez Real JM, Guarner F, Gueimonde M, Rodriguez JM, Saenz de Pipaon M, et al. Gut microbes and health. *Gastroenterol Hepatol.* 2021;44(7):519-35.



15. Cáceda HV LO. Efecto sobre la concentración de glucosa, Colesterol y triglicéridos en Ratas Albinas alimentadas a dosis repetidas (28 días) con miel de Abeja en etanol. *Horiz Med* 2018;18(4):61-9.
16. Zhou H XY, Liu H, Jin J, Duan H, Zhang H. . Effects of two application methods of plantaricin BM-1 on control of listeria monocytogenes and background spoilage bacteria in sliced vacuum-packaged cooked ham stored at 4°C *Allen Press*. 2015.
17. Jager R, Mohr AE, Carpenter KC, Kerksick CM, Purpura M, Moussa A, et al. International Society of Sports Nutrition Position Stand: Probiotics. *J Int Soc Sports Nutr*. 2019;16(1):62.
18. Wilkins T, Sequoia J. Probiotics for Gastrointestinal Conditions: A Summary of the Evidence. *Am Fam Physician*. 2017;96(3):170-8.
19. Jia X, Xu W, Zhang L, Li X, Wang R, Wu S. Impact of Gut Microbiota and Microbiota-Related Metabolites on Hyperlipidemia. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:634780.
20. Kim SK, Guevarra RB, Kim YT, Kwon J, Kim H, Cho JH, et al. Role of Probiotics in Human Gut Microbiome-Associated Diseases. *J Microbiol Biotechnol*. 2019;29(9):1335-40.
21. Lanaspá MA, Tapia E, Soto V, Sautin Y, Sanchez-Lozada LG. Uric acid and fructose: potential biological mechanisms. *Semin Nephrol*. 2011;31(5):426-32.
22. Lopez-Moreno A, Aguilera M. Probiotics Dietary Supplementation for Modulating Endocrine and Fertility Microbiota Dysbiosis. *Nutrients*. 2020;12(3).
23. Mattioli LF, Holloway NB, Thomas JH, Wood JG. Fructose, but not dextrose, induces leukocyte adherence to the mesenteric venule of the rat by oxidative stress. *Pediatr Res*. 2010;67(4):352-6.
24. Mulaw G, Sisay Tessema T, Muleta D, Tesfaye A. In Vitro Evaluation of Probiotic Properties of Lactic Acid Bacteria Isolated from Some Traditionally Fermented Ethiopian Food Products. *Int J Microbiol*. 2019;2019:7179514.
25. Rios-Covian D, Ruas-Madiedo P, Margolles A, Gueimonde M, de Los Reyes-Gavilan CG, Salazar N. Intestinal Short Chain Fatty Acids and their Link with Diet and Human Health. *Front Microbiol*. 2016;7:185.
26. FDA CfFSaAN. Generally recognized as safe (GRAS) US Food and Drug Administration FDA. 2023-17-10.
27. Rojas T, Montoya A, Moreno A, Mujica R, Vásquez Y. Biofilms formation and antimicrobial susceptibility among coliforms isolated in bottled drinking water in Carabobo, Venezuela. *B Malariol Salud Amb*. 2012;52(1):87-97.
28. Touret T, Oliveira M, Semedo-Lemsaddek T. Putative probiotic lactic acid bacteria isolated from sauerkraut fermentations. *PLoS One*. 2018;13(9):e0203501.
29. Toshimitsu T. Development of a lactic acid bacteria strain that suppresses chronic inflammation and improves glucose and lipid metabolism. *Biosci Microbiota Food Health*. 2023;42(1):3-7.
30. Alharbi HF, Algonaiman R, Barakat H. Ameliorative and Antioxidative Potential of *Lactobacillus plantarum*-Fermented Oat (*Avena sativa*) and Fermented Oat Supplemented with Sidr Honey against Streptozotocin-Induced Type 2 Diabetes in Rats. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(6).
31. de Araujo EMR, Meneses GC, Carioca AAF, Martins AMC, Daher EF, Silva Junior GB. Use of probiotics in patients with chronic kidney disease on hemodialysis: a randomized clinical trial. *J Bras Nefrol*. 2023;45(2):152-61.
32. Li Y, Tong T, Li P, Peng Y, Zhang M, Liu J, et al. Screening of Potential Probiotic *Lactobacillaceae* and Their Improvement of Type 2 Diabetes Mellitus by Promoting PI3K/AKT Signaling Pathway in db/db Mice. *Pol J Microbiol*. 2023;72(3):285-97.



33. Zhang Y, Li Y, Wang X, Huang J, Feng X, Shi C, et al. Lactobacillus Plantarum NC8 and its metabolite acetate alleviate type 1 diabetes via inhibiting NLRP3. *Microb Pathog.* 2023;182:106237.
34. Song H, Xue H, Zhang Z, Wang J, Li A, Zhang J, et al. Amelioration of Type 2 Diabetes Using Four Strains of Lactobacillus Probiotics: Effects on Gut Microbiota Reconstitution-Mediated Regulation of Glucose Homeostasis, Inflammation, and Oxidative Stress in Mice. *J Agric Food Chem.* 2023;71(51):20801-14.
35. Sun X, Xi Y, Yan M, Sun C, Tang J, Dong X, et al. Lactiplantibacillus plantarum NKK20 Increases Intestinal Butyrate Production and Inhibits Type 2 Diabetic Kidney Injury through PI3K/Akt Pathway. *J Diabetes Res.* 2023;2023:8810106.
36. Chan WN, Ho DR, Huang YC, Lin JH, Liu YL, Chen MJ, et al. A Pilot Study of Nephrogenic Probiotics to Further Improve an Already Stabilized Graft Function After Kidney Transplantation. *Transplant Proc.* 2023;55(9):2090-4.
37. Maloy Hernández Hernández DLPG, Dr. Xavier Miguel Boldo León, Dra. Hidemi Aguilar Mariscal. Aislamiento y caracterización de una cepa de Lactobacillus sp y evaluación del efecto de su administración después de un tratamiento con antibióticos en ratones Balb/c: Universidad Juárez Autónoma de Tabasco; 2020.
38. Perry RJ, Peng L, Barry NA, Cline GW, Zhang D, Cardone RL, et al. Acetate mediates a microbiome-brain-beta-cell axis to promote metabolic syndrome. *Nature.* 2016;534(7606):213-7.
39. Rather MA, Gupta K, Mandal M. Microbial biofilm: formation, architecture, antibiotic resistance, and control strategies. *Braz J Microbiol.* 2021;52(4):1701-18.
40. Kratzer JT, Lanaspá MA, Murphy MN, Cicerchi C, Graves CL, Tipton PA, et al. Evolutionary history and metabolic insights of ancient mammalian uricases. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(10):3763-8.
41. Wei CX, Wu JH, Huang YH, Wang XZ, Li JY. Lactobacillus plantarum improves LPS-induced Caco2 cell line intestinal barrier damage via cyclic AMP-PKA signaling. *PLoS One.* 2022;17(5):e0267831.



ANEXOS

VALORES DE REFERENCIA DE PARÁMETROS BIOQUÍMICOS Y METABÓLICOS EN RATAS.

Valores de referencia	
Glucosa	50-150 mg/dL
Colesterol	160-220 mg/dL
Triglicéridos	123-186 mg/dL
Ácido úrico	1.25 – 3.76 mg/dL
Nitrógeno ureico	15 a 22 mg/dL
Creatinina	0.4 a 1.5 mg/dL
Hemoglobina glicosilada (HbA1C)	0.67% - 3.13%



ACADEMIA JOURNALS



OPUS PRO SCIENTIA ET STUDIUM

SAN ANTONIO, TX

CONTACTO@ACADEMIAJOURNALS.COM

ACADEMIAJOURNALS.COM

02 mayo 2023

AUTORES: Lic., Karen Elvira García Sánchez
Dra. Crystell Guadalupe Guzmán Priego
Dra. Leova Pacheco Gil

ARTÍCULO: Niveles de Glucosa en Ratas con Dieta Rica en Fructosa

ARTÍCULO Núm.: MJA200

Estimados autores,

Con agrado les informamos que, con fecha de hoy, el artículo arriba citado ha sido aprobado para su presentación en el *Congreso Internacional de Investigación Academia Journals Morelia 2023*. El congreso tendrá lugar presencial y virtual los días 08 y 09 de mayo de 2023 en la Universidad Nova Spania de Morelia, Michoacán, México, y en el portal www.academiajournals.com.

El artículo será incluido en las publicaciones del congreso, que incluyen modalidades ISBN, ISSN, e indexación en *Fuente Académica Plus* de EBSCOHost.

1. Volúmenes online con ISSN 1946-5751, Vol. 15, No. 04, online, e indexación en Fuente Académica Plus de EBSCOHost en Estados Unidos.
2. Libros ebook compilados por área temática con números ISBN online.

Saludos cordiales.

Dr. Rafael Moras, P.E.
Editor
Academia Journals
contacto@academiajournals.com