Probióticos y prebióticos en productos lácteos y su efecto sobre la diabetes tipo 2

Andrea Zepeda-Hernández[1], Luis Eduardo Garcia-Amezquita[1], Teresa Requena[2], Tomás García-Cayuela[1*]

[1]*Tecnologico de Monterrey, Escuela de Ingeniería y Ciencias. Ave. General Ramón Corona 2514, 45138 Zapopan, Jalisco, México.*

[2] *Departamento de Biotecnología y Microbiología de Alimentos. Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación, CIAL (CSIC), Nicolás Cabrera 9, 28049 Madrid, España.*

**Contacto: tomasgc@tec.mx*

Resumen

La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) representa la mayoría de los casos de diabetes en el mundo. La resistencia a insulina (RI), la hiperglicemia y la disbiosis intestinal son algunas afecciones asociadas con la DMT2. En este sentido, se ha demostrado que la ingesta de organismos probióticos e ingredientes prebióticos puede mejorar el control de la DMT2 a través de diferentes mecanismos, como la reducción de estrés oxidativo y el aumento de moléculas antiinflamatorias. Asimismo, diversos estudios han asociado el consumo de productos lácteos, como leches fermentadas y quesos, enriquecidos con microrganismos probióticos, ingredientes prebióticos y simbióticos (combinación de ambos), con un efecto benéfico para pacientes diabéticos, como la reducción de los niveles de glucosa en sangre, la obesidad, la resistencia a la insulina y el estrés oxidativo. Este artículo recopila la información más relevante sobre el efecto de los productos lácteos adicionados con probióticos, prebióticos y simbióticos en la prevención y el control de la DMT2, el mecanismo por el que actúan, las aplicaciones actuales en productos lácteos, así como las tendencias a futuro.

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) es responsable de casi el 90% de los casos de diabetes, una enfermedad crónica y metabólica que puede dañar gravemente el corazón, ojos, riñones, vasos sanguíneos y nervios. Para 2045, se espera que el número de pacientes diabéticos a nivel mundial sea de 700 millones [1]. En la DMT2, el cuerpo deja de producir o utilizar la insulina procedente del páncreas. Los pacientes con DMT2 pueden presentar altos niveles de glucosa en sangre, deficiencia relativa de insulina y resistencia a la insulina (RI). Además, tienen una prevalencia mayor de sufrir depresión y, en la mayoría de los casos, no es diagnosticada. Diversos estudios han mostrado que existen diferencias entre la microbiota intestinal de una persona con diabetes (mayor cantidad de clostridios y bacteroides) y sin diabetes (abundancia de bifidobacterias y lactobacilos). La composición de la microbiota intestinal puede aumentar la respuesta inflamatoria, por lo que los cambios en su composición pueden afectar al metabolismo de la glucosa y de los lípidos, así como a la acción de la insulina. En este sentido, el alto consumo de alimentos ricos en grasas y azúcares puede causar una inflamación crónica sistémica de bajo grado, obesidad y DMT2. El uso de alimentos funcionales puede ser un recurso para la prevención y control de la DMT2 ya que se ha evidenciado el efecto de probióticos, prebióticos y simbióticos como coadyuvantes efectivos para la mejora de la RI, la depresión y el metabolismo de la glucosa por sus efectos antidiabéticos a través de modulaciones en la microbiota intestinal [2]. Por otro lado, numerosos estudios han demostrado una asociación inversa entre el consumo de productos lácteos, especialmente los que son bajos en grasa y los fermentados (como el yogur o el kéfir) con el riesgo de DMT2 [3,4]. A continuación, se presentará el impacto que pueden tener los productos lácteos con probióticos, prebióticos y simbióticos en el manejo y prevención de la DMT2, así como las futuras tendencias en lácteos funcionales destinados especialmente a personas con DMT2.

Efecto de probióticos, prebióticos y simbióticos en la DMT2

Las estrategias más comunes para reducir el riesgo y tratar la diabetes abarcan el uso de medicamentos, cambios en la dieta y estilo de vida y el ejercicio [5]. Sin embargo, algunos medicamentos que se

emplean en los tratamientos tienen algunos efectos secundarios que pueden afectar el sistema gastrointestinal. Por ello, la incorporación de adyuvantes como probióticos, prebióticos y simbióticos es una alternativa para controlar la DMT2 sin tener estos efectos secundarios. En la **figura 1** se muestran los principales beneficios de los probióticos, prebióticos y simbióticos.

Probióticos, prebióticos y simbióticos

Los probióticos son microorganismos vivos que en ciertas cantidades presentan beneficios para la salud del huésped que los consume. Entre los microorganismos probióticos, destacan algunos géneros como *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus* o *Saccharomyces*, entre otros. Algunos términos nuevos, como paraprobióticos y postbióticos han sido incorporados recientemente a la terminología probiótica. Hablamos de paraprobióticos para referirnos a probióticos inactivados o no viables, mientras que el término postbiótico hace referencia a metabolitos secretados por probióticos o después de una lisis celular, aunque ambos términos tienden a confluir [6]. Se ha reportado que diferentes cepas con potencial probiótico, tanto vivas como muertas, mejoraban la tolerancia a la glucosa, aunque el probiótico viable aliviaba mejor la RI en un modelo animal. Por ello, los beneficios potenciales de los paraprobióticos y postbióticos aplicados en productos lácteos para la DMT2 representan un nuevo campo para futuros estudios.

Por otro lado, los prebióticos son sustratos utilizados por microorganismos del huésped de forma selectiva, confiriendo un beneficio para la salud [7]. Diferentes ingredientes basados en fibra dietética (FD), fibra dietética soluble (FDS), fruto-, galacto- y xilo- oligosacáridos (FOS, GOS y XOS), inulina, almidón resistente, pectina y β-glucanos han sido reconocidos como prebióticos [8]. Adicionalmente, algunos polifenoles y ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) han sido propuestos como potenciales prebióticos. En este sentido, la leche contiene muchos oligosacáridos con potencial prebiótico para el control de la DMT2 [9].

Cuando se combinan probióticos y prebióticos aparece un nuevo concepto, los simbióticos, que se pueden clasificar en dos categorías: complementarios y sinérgicos. Un simbiótico complementario está compuesto por un probiótico y un prebiótico, pero no necesariamente interactúan entre ellos; mientras que un simbiótico sinérgico contiene un sustrato diseñado para ser utilizado selectivamente por los microorganismos coadministrados [10].

La fermentación de prebióticos por los probióticos y la microbiota intestinal tiene numerosos beneficios, como aumentar los niveles de ácidos grasos de cadena corta (AGCC). Estos AGCC (acetato, propionato y butirato) tienen una potencial actividad antiinflamatoria y antioxidante, y afectan a la proliferación y diferenciación celular, la secreción de moco intestinal y la función de barrera intestinal [11].

¿De qué manera los probióticos y los prebióticos actúan para controlar la DMT2?

Se han relacionado los desequilibrios en las poblaciones microbianas intestinales (disbiosis) con la DMT2, el aumento de la inflamación sistémica, el estrés oxidativo, el cambio en el metabolismo energético y el aumento de tejido adiposo. La modulación de la microbiota intestinal mediante los probióticos y prebióticos puede promover homeostasis y mejorar el control de enfermedades crónicas como la DMT2. Se han identificado algunos mecanismos por los que los probióticos y prebióticos pueden mejorar la DMT2: (a) reducción del estrés oxidativo, (b) inhibición de citoquinas proinflamatorias, (c) aumento de producción de AGCC, (d) control glucémico, (e) modulación de permeabilidad en el tracto intestinal; y (f) producción de péptidos bioactivos. Estos mecanismos aparecen ilustrados en la **figura 2**.

El estrés oxidativo acelera la formación de Especies Reactivas de Oxígeno (ROS), generando altos niveles de radicales libres. Los altos niveles de glucosa favorecen el estrés oxidativo, dañando las células hepáticas. El factor nuclear Kappa B (NF-κB) es uno de los primeros factores de transcripción que responden directamente al estrés oxidativo. Su activación desregulada está vinculada en la patobiología de la diabetes. Las ROS son capaces de mediar la activación de NF-κB, favoreciendo la expresión de moléculas inflamatorias. La capacidad antioxidante que pueden tener los probióticos se relaciona con la

secreción de ciertos metabolitos que inhiben las actividades enzimáticas en la producción de ROS. Por otra parte, los fructanos de tipo inulina poseen acción antioxidante al mejorar la producción de AGCC. La inulina puede estimular el sistema de desintoxicación de la mucosa colónica, modular las respuestas a moléculas patogénicas, como lipopolisacáridos (LPS) y brindar protección contra procesos inflamatorios. Además, los compuestos fenólicos poseen actividad antioxidante y aportan beneficios frente a las enfermedades cardiovasculares y la obesidad.

La modulación del sistema inmune por los probióticos se debe a su capacidad para reducir la secreción de citoquinas proinflamatorias, reducir la apoptosis mediada por el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) y aumentar las citoquinas antiinflamatorias como la interleucina 10 (IL-10) [2]. Los probióticos tienen efectos antimicrobianos al producir moléculas que inhiben la adhesión de patógenos y previenen la acción de *Clostridium difficile.* Además, pueden mejorar la barrera de la mucosa intestinal a través del aumento de la producción de moco e influir en la estabilidad celular, entre otras propiedades [2]. De igual manera, los PUFA omega-3, son lípidos bioactivos con efectos antiinflamatorios. La administración de cepas probióticas con PUFA han mostrado que mejoran el perfil glicémico en pacientes con DMT2, así como reducen la RI, el peso corporal, los triglicéridos séricos y los marcadores de inflamación sistémica crónica. El consumo de probióticos enriquecidos con omega-3 puede reducir la producción/liberación de citoquinas proinflamatorias, como las interleucinas 1β, 6 y 8 (IL-1β, IL-6 e IL-8) y TNF-α.

Otro mecanismo antidiabético potencial es que ciertas cepas probióticas favorecen la producción de AGCC, que conducen a la secreción de hormonas incretinas. Los AGCC estimulan la producción de péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) y péptido YY (PYY), y han demostrado disminuir la lipogénesis y la RI, atenuar la motilidad intestinal y suprimir el apetito. Por otro lado, el riesgo de DMT2 se asocia inversamente con la concentración de ácidos grasos de cadena impar (OCFA) en plasma. Cambios en los niveles de OCFA pueden relacionarse con la FD ya que los OCFA se pueden generar por el propionato del intestino y la concentración de propionato puede aumentar con FD, lo que mejora la RI.

El consumo de probióticos en pacientes con DMT2 puede mejorar el control glucémico. Por ejemplo, *Bifidobacterium adolescentis* estimula la inhibición de citoquinas proinflamatorias y de α-glucosidasa y α-amilasa. Al inhibir estas enzimas, se puede prolongar la digestión de los carbohidratos y disminuir la tasa de absorción de glucosa y el aumento rápido posprandial de la glucosa plasmática, lo que puede reducir la hiperglucemia [5]. Asimismo, *Lactobacillus acidophilus* La-5 y *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 mejoraron el control glucémico e inhibieron TNF-α en humanos [12]. Por otra parte, la ingestión de SDF puede mantener eficazmente el control glucémico, como en el caso de la fibra de los cereales integrales que favorece la proliferación de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Por otro lado, múltiples oligosacáridos pueden mejorar la obesidad, RI y diabetes mellitus.

La translocación de LPS bacterianos se favorece por el aumento de la permeabilidad intestinal. Las alteraciones pueden afectar a las hormonas intestinales, como GLP-1 y PYY, alterando la secreción de insulina, las propiedades insulinotrópicas y de saciedad. Varias cepas de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* se han asociado con niveles más bajos de LPS. La endotoxemia metabólica, una elevación de LPS en plasma asociada con inflamación de bajo grado, suele presentarse en la obesidad y está relacionada con un ambiente proinflamatorio y oxidante [13]. Los LPS aceleran la apoptosis de las células β pancreáticas y provocan la aparición molecular de IR e hiperglucemia a través de NF-κB. También promueven citoquinas proinflamatorias, quimiocinas, moléculas de adhesión y ROS. Los probióticos pueden favorecer la secreción de GLP-1, mejorando el metabolismo de carbohidratos y la sensibilidad a la insulina. En la **figura 2**, se ilustra la relación de los niveles de LPS, en condiciones de disbiosis intestinal, con el aumento de moléculas proinflamatorias e hiperglucemia.

Otro mecanismo antidiabético de los probióticos es la producción de péptidos durante la fermentación de la leche. Muchos péptidos han mostrado efectos antihipertensivos en modelos animales. Los probióticos y/o prebióticos pueden contribuir a la homeostasis de la glucosa por los efectos insulinotrópicos y de saciedad mediados por las hormonas intestinales (GLP-1 y PYY), una reducción del estrés oxidativo y de las citoquinas proinflamatorias, actividades anti-lipolíticas y mejorada sensibilidad a la insulina [11]. Por otra parte, los pacientes diabéticos son propensos a la ansiedad y

comportamientos depresivos. La disbiosis intestinal altera circuitos de neurotransmisores lo que se asocia a depresión y ansiedad [2]. La suplementación con *L. rhamnosus* CGMCC1.3724 demostró revertir positivamente trastornos alimentarios, pérdida de peso e inhibición de comportamientos depresivos en pacientes con obesidad [14]. En un modelo animal, *Bifidobacterium pseudocatenulatum* CECT 7765 mostro potencial para mejorar el estrés social y el comportamiento depresivo relacionado con la obesidad [15].

Aplicaciones actuales en productos lácteos para controlar la DMT2

Los productos lácteos contienen diversos nutrientes, algunos apreciados popularmente, como en el caso del calcio; y otros contemplados como negativos, cuando se menciona el contenido de grasas saturadas. Sin embargo, el valor nutricional y funcional de los productos lácteos debería ser analizado en su conjunto y no sólo considerando a los nutrientes de forma individual. Tradicionalmente, los productos lácteos han sido muy utilizados como modelos de alimentos para la incorporación de ingredientes funcionales y numerosos estudios han evidenciado estas propiedades saludables.

En relación al control de la DMT2, se ha observado que el consumo de yogur y productos lácteos con probióticos puede reducir el aumento de peso y que la ingesta de lácteos fermentados puede disminuir el riesgo de DMT2. Además, el proceso de fermentación podría incrementar el contenido de ciertas vitaminas, como B, C, D y K. Los productos lácteos fermentados son los preferidos a la hora de vehiculizar a los microorganismos probióticos, ya que la matriz láctea puede proteger a los probióticos a través del tránsito gastrointestinal. Varias cepas de *L. acidophilus, L. casei* y *Bifidobacterium* integran los probióticos más estudiados en productos lácteos a base de leche fermentada [5].

Por otro lado, los productos lácteos contienen minerales como el calcio y magnesio, asociados con una menor incidencia de T2DM e IR. Asimismo, las proteínas del suero presentan efectos insulinotrópicos y de reducción de glucosa por la secreción de insulina e incretinas. Los ácidos grasos de los productos lácteos también se asocian con un menor riesgo de DM2 [3]. En general, los productos lácteos más populares en los estudios de control de DMT2 son el yogur, el queso y la leche fermentada.

Uso de probióticos

El interés por consumir productos lácteos fermentados va en aumento por todos los beneficios asociados. Por ejemplo, el consumo de kéfir con cepas probióticas tiene el potencial de disminuir el colesterol total, el colesterol LDL y triglicéridos. El kéfir y el yogur con probióticos han demostrado reducir la glucosa en sangre en ayunas y la hemoglobina glicosilada (HbA1C), así como mejorar la RI, en comparación con la leche fermentada convencional [16]. Los probióticos pueden reducir la absorción de glucosa del tracto intestinal, mejorando la hiperglucemia gracias a la producción de polipéptidos insulinotrópicos y GLP-1 [16]. El consumo de yogur con *L. acidophilus* La5 y *B. lactis* Bb12 mejoró la glucosa en sangre en ayunas, redujo la HbA1c y estimuló enzimas del sistema desintoxicante en pacientes con DMT2 [27]. En un estudio clínico, un kéfir probiótico con *Lactobacillus casei, L. acidophilus* y *Bifidobacterium*, disminuyó la glucemia en ayunas y de HbA1C en comparación con el kéfir convencional [16]. Otro estudio con kéfir probiótico, con *Streptococcus thermophilus, L. casei, L. acidophilus* y *B. lactis*, mostró una mejora en la IR, reduciendo la homocisteína en comparación con el kéfir tradicional en pacientes con DMT2. Hay que mencionar que los altos niveles de homocisteína en pacientes diabéticos pueden acelerar el riesgo de enfermedad cardíaca [18].

Hay ciertas cepas probióticas de la misma especie que pueden mostrar propiedades antidiabéticas diferentes, también relacionadas con el tiempo de fermentación [19]. De 10 cepas de *L. fermentum*, dos presentaron actividad inhibidora de α-amilasa, α-glucosidasa y lipasa pancreática en leche fermentada [19]. Las propiedades de los productos lácteos con probióticos para reducir la hiperglucemia se debe a la acción directa de los probióticos o la acción indirecta sobre las enzimas digestivas por la presencia principalmente de péptidos bioactivos [12,20]. Además, como se ha mencionado anteriormente, la matriz láctea tiene un rol clave en el control de la glucosa en sangre y en la supervivencia de los probióticos a través del tracto gastrointestinal [19]. Se cree que la translocación de las bacterias

intestinales al torrente sanguíneo puede tener un impacto y un papel crucial en el proceso de desarrollo de la DMT2. El consumo de *L. casei* Shirota en leche fermentada favoreció la inhibición de *Blautia coccoides* y *Clostridium leptum*, un incremento de *Lactobacillus* y una reducción de la translocación bacteriana y disbiosis intestinal en pacientes diabéticos [21]. No obstante, para aliviar la disbiosis intestinal y disminuir la inflamación crónica asociada a la diabetes, se recomienda complementar los tratamientos farmacéuticos con la ingesta de estos productos funcionales durante periodos más prolongados [21]. Una nueva cepa probiótica, *Lactobacillus kefiranofaciens* ZW3, aislada de kéfir tibetano tradicional, ha mostrado propiedades antidepresivas y antiinflamatorias en un modelo animal, presentando una opción para el tratamiento de pacientes diabéticos [22]. Asimismo, la leche desnatada enriquecida con *B. pseudocatenulatum* CECT 7765 demostró mejorar el comportamiento depresivo asociado a la obesidad y la respuesta al estrés físico y social [15].

Por otro lado, el queso también posee ciertas características fisicoquímicas que favorecen la supervivencia de cultivos probióticos. En una comparación de diferentes matrices lácteas (queso Prato, queso Minas Frescal y una bebida láctea de suero) con *L. casei* 01, se asoció la ingesta de queso madurado o una bebida láctea de suero con una reducción de la glucemia posprandial. Además, el queso Prato mostró los mejores resultados con una mejor actividad antihiperglucémica *in vitro* e *in vivo* [20].

Uso de prebióticos

Entre los prebióticos con potencial antidiabético destacan algunos componentes de la FD que, además, es capaz de reducir los niveles de colesterol a través del metabolismo de los ácidos biliares y contribuye a la saciedad, provocando un retraso en la absorción y vaciamiento gástrico. En modelos animales, se evaluó el impacto de un yogur de leche de cabra enriquecido con harina de salvado de arroz rojo sobre la DMT2 [16,17]. El salvado de arroz es una fuente de fibra con una actividad antioxidante alta, gracias a compuestos como flavonoides, antocianinas, vitamina E y ácido fólico, entre otros [17]. La ingesta de kéfir enriquecido con polifenoles de baya de aronia (*Aronia melanocarpa*) elevó la bioaccesibilidad de los polifenoles y su actividad antioxidante tras la digestión en modelos *in vitro*, además de inhibir significativamente la actividad de la α-glucosidasa [23]. La infusión de té verde o negro con leche es otra estrategia para aprovechar las propiedades de la matriz láctea. Se ha observado que la mezcla de té y leche puede mejorar la absorción intestinal de los polifenoles del té verde, especialmente las catequinas. El té verde tiene propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antidiabéticas y cardioprotectoras. La adición de leche en polvo al té verde aumentó el contenido de compuestos fenólicos y flavonoides en el plasma humano [24]. La mejora en la biodisponibilidad de los antioxidantes se debe a la posible formación de un complejo con las caseínas y minerales de la leche, que reduce el estrés oxidativo.

Uso de simbióticos

En todos los estudios revisados hasta el momento, se ha asociado el consumo de simbióticos con una mayor producción de AGCC, mayor biodisponibilidad de compuestos fenólicos y una mejor estimulación de bacterias intestinales beneficiosas en comparación con un control de muestra fermentada convencional. Las principales propiedades fisicoquímicas y funcionales de los productos lácteos fermentados dependen del tipo de probiótico, tipo de leche y uso de cultivos iniciadores. La adición de posibles cepas de probióticos y otros ingredientes funcionales, como prebióticos, ha mostrado mejoras en los beneficios para la salud del consumidor en comparación con los productos lácteos fermentados tradicionales [4].

Se administró un batido simbiótico a base de leche con *L. acidophilus, B. bifidum* y oligofructosa por 30 días a personas mayores para controlar los niveles de glucemia y colesterol. La bebida redujo la glucemia en ayunas y la elevación del colesterol HDL [25]. Asimismo, el consumo de un yogur funcional con *S. thermophilus, Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus, B. lactis* Bb-12 y enriquecido con proteína de suero, inulina, calcio y vitamina D3 demostró reducir la grasa corporal, el porcentaje de grasa, la circunferencia de la cintura, los triglicéridos y mejorar la RI en humanos con

síndrome metabólico [26]. Por otro lado, un estudio en modelo animal mostró beneficios potenciales con la ingesta de un yogur con *B. lactis* Bb-12*, L. acidophilus* LA-5, inulina y extracto de fruta de monje para mejorar la regulación de la glucosa en sangre, niveles de HbA1c, niveles de AGCC y mejorar el daño hepático y renal asociado con una dieta alta en grasas en comparación con el yogur convencional [4]. La suplementación de *L. plantarum* NCDC 625 con extracto de *Aloe vera* y *Gymnema sylvestre* en una leche fermentada redujo el peso, glucosa en sangre en ayunas y niveles de insulina sérica en un modelo animal. También se observó un efecto protector contra la subida de triglicéridos en suero e hígado y la inhibición de marcadores proinflamatorios, como TNF-α e IL-6 [27]. La adición de jalea real y *L. acidophilus* a la leche desnatada es otro simbiótico potencial para el control de hiperglucemia e hipertensión. Este simbiótico mostró actividad antioxidante e inhibidora de la α-amilasa durante el proceso de fermentación en un modelo *in vitro* [28]. Asimismo, oligosacáridos de soja en yogur, con *S. thermophilus* CCFM218, *L. acidophilus* CCFM6 y *L. plantarum* CCFM47, mejoraron la supervivencia de los probióticos en el jugo y mostraron potencial antihiperglucémico. La suplementación con oligosacáridos de soja al 2% con ambas cepas de lactobacilos mejoró la viabilidad del yogur durante 21 días a 4 ◦C [29].

Tendencias y perspectivas

La industria alimentaria se centra cada vez más en generar nuevas estrategias sostenibles y asequibles para la producción de alimentos más nutritivos para cubrir las demandas de la población. El mercado de los alimentos funcionales va en crecimiento y, actualmente, los más populares son yogur y leche fermentada, cereales y bebidas de origen vegetal, entre otros. Algunas tendencias proyectadas para los productos lácteos serían la leche con bajo contenido de sodio, la leche con lactosa hidrolizada y productos con bajo contenido de grasa, además de *snacks* a base de proteínas lácteas, queso o yogur. Además, el mercado de bebidas ricas en proteínas lácteas está aumentando; estas bebidas son adquiridas no solo por personas que practican actividades físicas sino por una gama más amplia de consumidores.
Nuevas cepas de probióticos se están aislando y estudiando para demostrar su potencial funcional. Varias de ellas se han aislado de leche fermentada artesanal, no solo de vaca sino también de cabra y camello [17]. Además, se están estudiando nuevas bacterias lácticas de fuentes no lácteas como de la colmena de abejas gigantes [30]. En este sentido, hay una falta de caracterización de la actividad probiótica de las cepas aisladas en relación a los diferentes mecanismos de acción con carácter terapéutico. Además, se debe explorar la influencia de la composición de la matriz láctea sobre la viabilidad de los probióticos y la estabilidad de los compuestos bioactivos a través del tracto gastrointestinal.
Otro desafío es la investigación del efecto a largo plazo de los ingredientes con potencial funcional sobre el metabolismo de la glucosa. Actualmente, se están desarrollando modelos *in vitro* y *ex vivo* basados en células y tejidos humanos para evaluar la actividad e interacciones de los compuestos bioactivos. Se están empleando réplicas de organoides humanos para imitar enfermedades específicas y evaluar potenciales probióticos y prebióticos, lo que reducirá las pruebas en animales y proporcionará un mejor enfoque del metabolismo humano sin la extrapolación del modelo animal. Asimismo, nuevos índices y metodologías se están desarrollando para establecer un estándar en la determinación del efecto de probióticos y prebióticos en alimentos, incluyendo los cambios en las poblaciones microbianas, la producción de AGCC y otros metabolitos, y la tasa de asimilación de los sustratos, entre otros.
Existen múltiples ingredientes probióticos y prebióticos, y combinaciones de los mismos, con potencial antidiabético que presentan nuevas oportunidades para estudiar su efecto dentro de productos lácteos para la prevención y mejora de la DMT2.

Conclusiones

Aunque existen múltiples fármacos para tratar la DMT2, estos pueden generar algunos efectos secundarios relacionados con el sistema gastrointestinal. El uso de ingredientes funcionales como probióticos, prebióticos y simbióticos es una posible alternativa adicional para paliar los efectos secundarios de los tratamientos farmacológicos y para disminuir el riesgo de ciertas enfermedades, como

la DMT2. Además, la incorporación de estos ingredientes en matrices lácteas puede mejorar su estabilidad y aportar un valor nutricional adicional. Los productos lácteos fermentados se han asociado con un efecto de alto potencial en el control de la DMT2 por los mecanismos para modular la microbiota intestinal y favorecer el crecimiento de poblaciones microbianas beneficiosas, aumentando el colesterol HDL y mejorando la respuesta glucémica, entre otros. No obstante, aún se deben realizar ensayos y estudios en mayor profundidad, con un tamaño de muestra grande y un tiempo de seguimiento prolongado para desarrollar guías prácticas para el manejo de la DMT2.

Referencias

[1] International Diabetes Federation. (2019). *IDF Atlas 9th edition*. https://www.diabetesatlas.org/en/resources/?gclid=CjwKCAjwhOD0BRAQEiwAK7JHmAGWPJU9SXIOlZkO78DCK76BbVFBfOFgff2MjIQrEyFlcyfcE9mji

[2] Yong, S. J., Tong, T., Chew, J., & Lim, W. L. (2020). Anti-depressive Mechanisms of Probiotics and Their Therapeutic Potential. *Frontiers in Neuroscience*, *13*.

[3] Alvarez, C., Cavero, I., Martinez, V., Sotos, M., Ruiz, J. R., & Gil, A. (2019). Effects of Milk and Dairy Product Consumption on Type 2 Diabetes: Overview of Systematic Reviews and Meta-Analyses. *Advances in Nutrition (Bethesda, Md.)*, *10*(suppl_2), S154–S163.

[4] Ban, Q., Cheng, J., Sun, X., Jiang, Y., Zhao, S., Song, X., & Guo, M. (2020). Effects of a synbiotic yogurt using monk fruit extract as sweetener on glucose regulation and gut microbiota in rats with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Dairy Science*, *103*(4), 2956–2968.

[5] Grom, C., Coutinho, N. M., Guimarães, J. T., Balthazar, C. F., Silva, R., Rocha, R. S., Freitas, M. Q., Duarte, M. C. K. H., Pimentel, T. C., Esmerino, E. A., Silva, M. C., & Cruz, A. G. (2020b). Probiotic dairy foods and postprandial glycemia: A mini-review. *Trends in Food Science & Technology*, *101*, 165–171.

[6] Salminen, S., Collado, M. C., Endo, A., Hill, C., Lebeer, S., Quigley, E. M. M., Sanders, M. E., Shamir, R., Swann, J. R., Szajewska, H., & Vinderola, G. (2021). The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*.

[7] Gibson, G. R., Hutkins, R., Sanders, M. E., Prescott, S. L., Reimer, R. A., Salminen, S. J., Scott, K., Stanton, C., Swanson, K. S., Cani, P. D., Verbeke, K., & Reid, G. (2017). Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, *14*(8), 491–502.

[8] Senés-Guerrero, C., Gradilla-Hernández, M. S., García-Gamboa, R., & García-Cayuela, T. (2020). Dietary Fiber and Gut Microbiota. In J. Welti-Chanes, S. O. Serna-Saldívar, O. Campanella, & V. Tejada-Ortigoza (Eds.), *Science and Technology of Fibers in Food Systems* (pp. 277–298). Springer International Publishing.

[9] Horta, B. L., Loret de Mola, C., & Victora, C. G. (2015). Long-term consequences of breastfeeding on cholesterol, obesity, systolic blood pressure and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Acta paediatrica, 104, 30–37.

[10] Swanson, K. S., Gibson, G. R., Hutkins, R., Reimer, R. A., Reid, G., Verbeke, K., Holscher, H.D., Azad, M.B., Delzenne, N.M., & Sanders, M. E. (2020). The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 1-15.

[11] Pandey, Kavita. R., Naik, Suresh. R., & Vakil, Babu. V. (2015). Probiotics, prebiotics and synbiotics- a review. *Journal of Food Science and Technology*, *52*(12), 7577–7587.

[12] Karamali, M., Dadkhah, F., Sadrkhanlou, M., Jamilian, M., Ahmadi, S., Tajabadi-Ebrahimi, M., Jafari, P., & Asemi, Z. (2016). Effects of probiotic supplementation on glycaemic control and lipid profiles in gestational diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes & Metabolism*, *42*(4), 234–241.

[13] Boutagy, N. E., McMillan, R. P., Frisard, M. I., & Hulver, M. W. (2016). Metabolic endotoxemia with obesity: Is it real and is it relevant? *Biochimie*, *124*, 11–20.

[14] Sanchez, M., Darimont, C., Panahi, S., Drapeau, V., Marette, A., Taylor, V. H., Doré, J., & Tremblay, A. (2017). Effects of a Diet-Based Weight-Reducing Program with Probiotic Supplementation on Satiety Efficiency, Eating Behaviour Traits, and Psychosocial Behaviours in Obese Individuals. *Nutrients*, *9*(3).

[15] Agusti, A., Moya-Pérez, A., Campillo, I., Montserrat-de la Paz, S., Cerrudo, V., Perez-Villalba, A., & Sanz, Y. (2018). Bifidobacterium pseudocatenulatum CECT 7765 Ameliorates Neuroendocrine Alterations

Associated with an Exaggerated Stress Response and Anhedonia in Obese Mice. *Molecular Neurobiology*, *55*(6), 5337–5352.

[16] Ostadrahimi, A., Taghizadeh, A., Mobasseri, M., Farrin, N., Payahoo, L., Beyramalipoor, Z., & Vahedjabba, M. (2015). Effect of Probiotic Fermented Milk (Kefir) on Glycemic Control and Lipid Profile In Type 2 Diabetic Patients: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *Iranian Journal of Public Health*, *44*(2), 228–237.

[17] Ejtahed, H. S., Mohtadi-Nia, J., Homayouni-Rad, A., Niafar, M., Asghari-Jafarabadi, M., & Mofid, V. (2012). Probiotic yogurt improves antioxidant status in type 2 diabetic patients. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, *28*(5), 539–543.

[18] Alihosseini, N., Moahboob, S. A., Farrin, N., Mobasseri, M., Taghizadeh, A., & Ostadrahimi, A. R. (2017). Effect of probiotic fermented milk (kefir) on serum level of insulin and homocysteine in type 2 diabetes patients. *Acta Endocrinologica (Bucharest, Romania: 2005)*, *13*(4), 431–436.

[19] Kinariwala, D., Panchal, G., Sakure, A., & Hati, S. (2019). Exploring the Potentiality of Lactobacillus Cultures on the Production of Milk-Derived Bioactive Peptides with Anti-diabetic Activity. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*.

[20] Grom, L. C., Rocha, R. S., Balthazar, C. F., Guimarães, J. T., Coutinho, N. M., Barros, C. P., Pimentel, T. C., Venâncio, E. L., Junior, I. C., Maciel, P. M. C., Silva, P. H. F., Granato, D., Freitas, M. Q., Esmerino, E. A., Silva, M. C., & Cruz, A. G. (2020a). Postprandial glycemia in healthy subjects: Which probiotic dairy food is more adequate? *Journal of Dairy Science*, *103*(2), 1110–1119.

[21] Sato, J., Kanazawa, A., Azuma, K., Ikeda, F., Goto, H., Komiya, K., Kanno, R., Tamura, Y., Asahara, T., Takahashi, T., Nomoto, K., Yamashiro, Y., & Watada, H. (2017). Probiotic reduces bacterial translocation in type 2 diabetes mellitus: A randomised controlled study. *Scientific Reports*, *7*.

[22] Sun, Y., Geng, W., Pan, Y., Wang, J., Xiao, P., & Wang, Y. (2019). Supplementation with *Lactobacillus kefiranofaciens* ZW3 from Tibetan Kefir improves depression-like behavior in stressed mice by modulating the gut microbiota. *Food & Function*, *10*(2), 925–937.

[23] Du, X., & Myracle, A. (2018). Fermentation alters the bioaccessible phenolic compounds and increases the alpha-glucosidase inhibitory effects of aronia juice in a dairy matrix following in vitro digestion. Food & Function, 9(5), 2998–3007.

[24] Chiu, H.F., Lin, T.Y., Shen, Y.C., Venkatakrishnan, K., & Wang, C.K. (2016). Improvement of green tea polyphenol with milk on skin with respect to antioxidation in healthy adults: A double-blind placebo-controlled randomized crossover clinical trial. *Food & Function*, *7*(2), 893–901.

[25] Moroti, C., Souza Magri, L. F., de Rezende Costa, M., Cavallini, D. C., & Sivieri, K. (2012). Effect of the consumption of a new symbiotic shake on glycemia and cholesterol levels in elderly people with type 2 diabetes mellitus. *Lipids in Health and Disease*, *11*, 29.

[26] Mohammadi-Sartang, M., Bellissimo, N., Totosy de Zepetnek, J. O., Brett, N. R., Mazloomi, S. M., Fararouie, M., Bedeltavana, A., Famouri, M., & Mazloom, Z. (2018). The effect of daily fortified yogurt consumption on weight loss in adults with metabolic syndrome: A 10-week randomized controlled trial. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, *28*(6), 565–574.

[27] Pothuraju, R., Sharma, R. k., Kavadi, P. k., Chagalamarri, J., Jangra, S., Bhakri, G., & De, S. (2016). Anti-obesity effect of milk fermented by *Lactobacillus plantarum* NCDC 625 alone and in combination with herbs on high fat diet fed C57BL/6J mice. *Beneficial Microbes*, *7*(3), 375–385.

[28] Alu'datt, M. H., Rababah, T., Obaidat, M. M., Ereifej, K., Alhamad, M. N., Mhaidat, N., Andrade, J. E., Johargy, A., & Ayadi, W. (2015). Probiotics in Milk as Functional Food: Characterization and Nutraceutical Properties of Extracted Phenolics and Peptides from Fermented Skimmed Milk Inoculated with Royal Jelly. *Journal of Food Safety*, *35*(4), 509–522.

[29] Muganga, L., Tian, F., Zhang, H., Zhao, J., Chen, W., & Liu, X. (2015). Screening for lactic acid bacteria based on antihyperglycaemic and probiotic potential and application in synbiotic set yoghurt. *Journal of Functional Foods*, *16*, 125–136.

[30] Karyawati, A., Nuraida, L., Lestari, Y., & Meryandini, A. (2020). Isolation and identification of lactic acid bacteria in hive of Apis dorsata from semi-arid tropical climate in Benu village, East Nusa Tenggara. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, *457*, 012024.