

Efecto de los probióticos en los niveles de glucosa y el incremento de peso en ratones expuestos a dosis bajas de malatión

Marco A. Simoni-Berra,¹ Jorge A. Yáñez-Santos,¹ Jorge A. Girón-Ortiz,² Manuel Huerta-Lara³ y María L. Cedillo-Ramírez^{1*}

¹Posgrado en Ciencias Ambientales; ²Centro de Detección Biomolecular; ³Departamento Universitario de Desarrollo Sustentable. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, México

Resumen

Introducción: Debido a su capacidad para reducir la toxicidad de contaminantes ambientales que constituyen factores de riesgo de diabetes y obesidad, el uso de bacterias probióticas podría ayudar al tratamiento de esas enfermedades. **Objetivo:** Determinar los efectos de la exposición crónica a malatión a dosis bajas sobre el peso y los niveles de glucosa de ratones, así como evaluar el papel protector de un suplemento probiótico. **Métodos:** Cada 10 días se determinó el peso y la glucosa sérica de cuatro grupos de ratones (de control, expuestos a malatión (10 ppm), probióticos y malatión + probióticos) durante 180 días. **Resultados:** La administración de malatión provocó un incremento del peso y los niveles de glucosa en los ratones del grupo con malatión comparados con los demás grupos. **Conclusiones:** El consumo de alimentos contaminados con residuos de malatión aumenta los niveles de glucosa y favorece el incremento del peso; el consumo de probióticos disminuye los efectos generados por los residuos en los alimentos.

PALABRAS CLAVE: Hiperglucemia. Lactobacilos. Peso. Plaguicidas. Salud.

Effect of probiotics on glucose levels and weight gain in mice exposed to low doses of malathion

Abstract

Introduction: Owing to its ability to reduce the toxicity of environmental pollutants that are risk factors for diabetes and obesity, the use of probiotic bacteria might aid the treatment of these diseases. **Objective:** To determine the effects of chronic exposure to low-dose malathion on weight and glucose levels in mice, as well as to evaluate the protective role of a probiotic supplement. **Methods:** Weight and serum glucose levels of four groups of mice (control, malathion-exposed [10 ppm], probiotics and malathion + probiotics) were determined every 10 days for 180 days. **Results:** Malathion administration induced an increase in weight and glucose levels in the malathion group mice in comparison with the other groups. **Conclusions:** Consumption of food contaminated with malathion residues increases glucose levels and favors weight gain, while consumption of probiotics reduces the effects generated by residues in food.

KEYWORDS: Hyperglycemia. Lactobacilli. Weight. Pesticides. Health.

*Correspondencia:

María L. Cedillo-Ramírez
E-mail: lcedil9@gmail.com

Fecha de recepción: 15-06-2022

Fecha de aceptación: 04-08-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000198

Gac Med Mex. 2023;159:44-49

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2022 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Actualmente, la humanidad enfrenta varios desafíos, entre ellos la producción e inocuidad de alimentos, la cual está amenazada por sustancias que no deberían estar presentes en los alimentos, como patógenos, fármacos, metales pesados y plaguicidas. El uso inadecuado de estos últimos los ha situado como uno de los principales contaminantes de ambiente y alimentos y como una grave amenaza para la salud.¹

Diversos estudios han sugerido que la exposición a plaguicidas organofosforados altera la homeostasis de la glucosa,² el metabolismo de lípidos,³ la actividad endocrina⁴ y el equilibrio oxidante,⁵ alteraciones que pueden llevar a problemas de salud como la diabetes y la obesidad.

Se han evaluado distintos métodos para prevenir o disminuir los efectos tóxicos a la salud por plaguicidas organofosforados, como el uso de antioxidantes a base de aloe vera,⁶ ajo,⁷ ácido ascórbico,⁸ microorganismos y sus enzimas.⁹

El consumo de microorganismos probióticos del género *Lactobacillus* confiere diversos beneficios para la salud. Arumugam *et al.*¹⁰ y Tian *et al.*¹¹ señalaron, respectivamente, que *Lactobacillus casei* y *Lactobacillus plantarum* tienen el potencial de reducir lesiones generadas por estrés oxidativo inducido por malatión y aumentar los niveles de acetilcolinesterasas. Por su parte, Trinder *et al.*¹² determinaron que *Lactobacillus rhamnosus* puede ser útil para reducir la absorción y toxicidad de los organofosforados.

Aunque diversos estudios han evaluado los efectos de la exposición a residuos de plaguicidas, pocos han utilizado un modelo de exposición crónica y dosis similares a las de una exposición real a través del consumo de alimentos; además, hasta el momento son limitadas las investigaciones sobre cómo mitigar los efectos por el consumo de alimentos contaminados con residuos de plaguicidas como el malatión.

Objetivos

Determinar si el consumo crónico de malatión a dosis bajas puede llevar al desarrollo de diabetes u obesidad, así como evaluar si el consumo de probióticos puede servir como tratamiento de los posibles efectos de la intoxicación crónica causada por residuos de este plaguicida en los alimentos.

Métodos

Se utilizó el insecticida de grado comercial Malatión 1000® (Agroquímica Tridente) a una concentración de 10 ppm.

El probiótico seleccionado contaba con las siguientes mezclas de microorganismos: *Lactobacillus acidophilus* (5.0×10^8 unidades formadoras de colonias [UFC]), *Lactobacillus casei* (5.0×10^8 UFC), *Lactobacillus plantarum* (0.88×10^8 UFC), *Lactobacillus rhamnosus* (2.2×10^8 UFC), *Bifidobacterium infantis* (1.38×10^7 UFC) y *Streptococcus thermophilus* (3.33×10^5 UFC).

Se utilizaron ratones macho de cuatro semanas de edad de la cepa BALB/c, que se adaptaron a su nuevo entorno durante una semana y tuvieron comida y agua a voluntad. Fueron divididos aleatoriamente en cuatro grupos de cinco animales y se trataron durante 180 días:

- Grupo sin intervenciones y que sirvió de control.
- Grupo que recibió 10 ppm de malatión.
- Grupo al que se le administró un suplemento probiótico.
- Grupo que recibió 10 ppm de malatión + suplemento probiótico (M + P).

Las mediciones de los niveles de glucosa y el peso corporal se efectuaron cada 10 días durante un periodo de 180 días; los animales permanecieron en ayuno durante ocho horas antes de las mediciones.

Análisis estadístico

Los análisis estadísticos se llevaron a cabo con el programa estadístico GraphPad Prism 9. Los datos se analizaron con ANOVA y prueba de Tukey para determinar si existían diferencias significativas ($p < 0.05$) entre los diferentes grupos. Los resultados se presentan como media \pm desviación estándar (DE).

Resultados

El peso de los ratones se registró cada 10 días durante 180 días y el incremento en el grupo que recibió malatión fue más notorio a partir del día 110 (Figura 1).

En la Figura 2 se comparan los valores promedio del peso de los ratones después de la administración de malatión, probióticos y M + P durante 180 días. Se puede observar un incremento del peso en los ratones

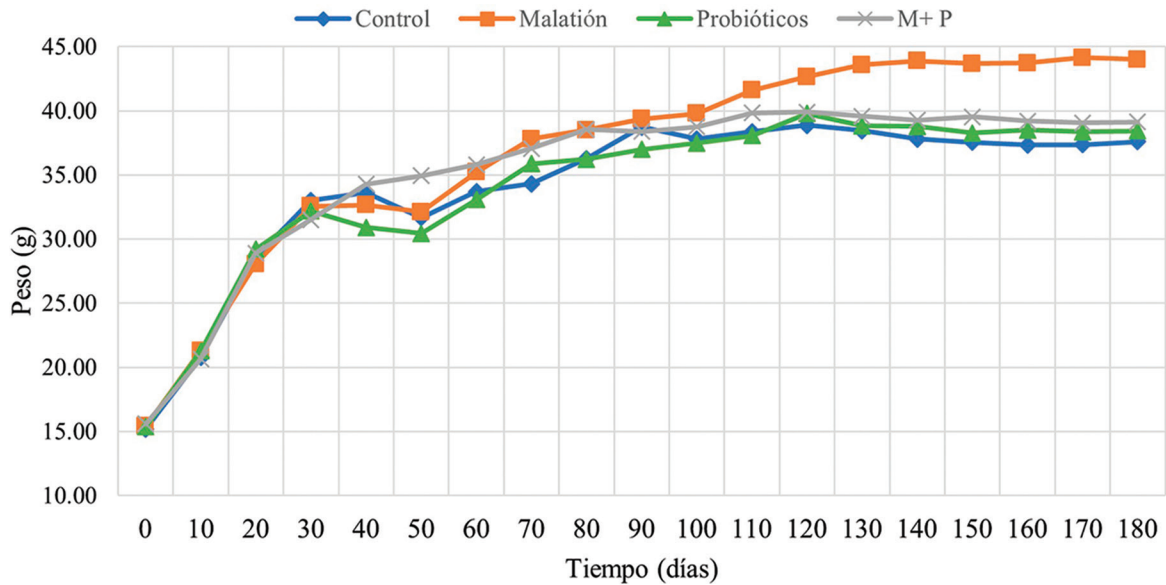


Figura 1. Evolución del peso promedio de los cuatro grupo de ratones durante 180 días.

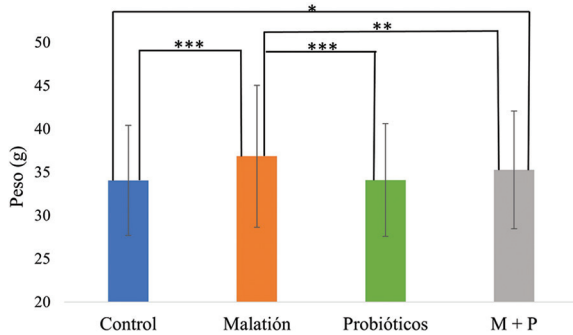


Figura 2. Efecto del malatión y los probióticos en el peso de ratones durante 180 días. Los datos se expresan como media ± DE (n = 5). Los valores fueron significativos con *p = 0.0387, **p = 0.0034 y ***p < 0.0001 al comparar los distintos grupos.

del grupo con malatión (36.84 ± 8.2 g) con respecto al grupo con M + P (35.25 ± 6.8 g), con probióticos (34.10 ± 6.5 g) y el grupo de control (34.05 ± 6.4 g).

La medición del nivel de glucosa reveló cambios en el grupo con malatión al compararlo con los demás grupos, manteniéndose por encima de los niveles considerados normales (70-110 mg/dL) durante la mayor parte del experimento (Figura 3).

La administración crónica de malatión durante 180 días incrementó los niveles séricos de glucosa: grupo con malatión, 122.5 ± 14.5 mg/dL; grupo con M + P, 106.4 ± 6.2 mg/dL; grupo con probióticos, 103.4 ± 4.7 mg/dL; grupo de control, 101.8 ± 5.7 mg/dL (Figura 4).

Discusión

La obesidad y la diabetes son dos de las principales amenazas para la salud pública en México y el mundo. Además de los factores “tradicionales” relacionados con el aumento de peso y el desarrollo de diabetes, como la mala alimentación y el sedentarismo, existe un creciente interés para determinar la contribución de diversos factores.

Recientemente se ha sugerido que la exposición a plaguicidas organofosforados puede influir en el aumento de la incidencia de obesidad y diabetes.¹³ Las personas pueden estar expuestas a los plaguicidas a través de varias rutas, entre las que los alimentos constituyen la principal vía en las personas que no trabajan en la agricultura. Sin embargo, pocos estudios han evaluado el efecto del consumo crónico de plaguicidas a dosis a las que una persona puede estar expuesta a través del consumo de alimentos.

Diversas investigaciones han señalado que la exposición a plaguicidas organofosforados se vincula con la hiperglucemia debido a cambios hormonales,¹⁴ alteraciones del metabolismo energético,¹⁵ homeostasis de la glucosa (como la estimulación de la glucogenólisis y de la gluconeogénesis), alteración de la actividad de diversas enzimas (como la glucógeno fosforilasa) y resistencia a la insulina.¹⁶ La exposición subcrónica al malatión demostró que la resistencia a la insulina está relacionada con daño oxidativo e

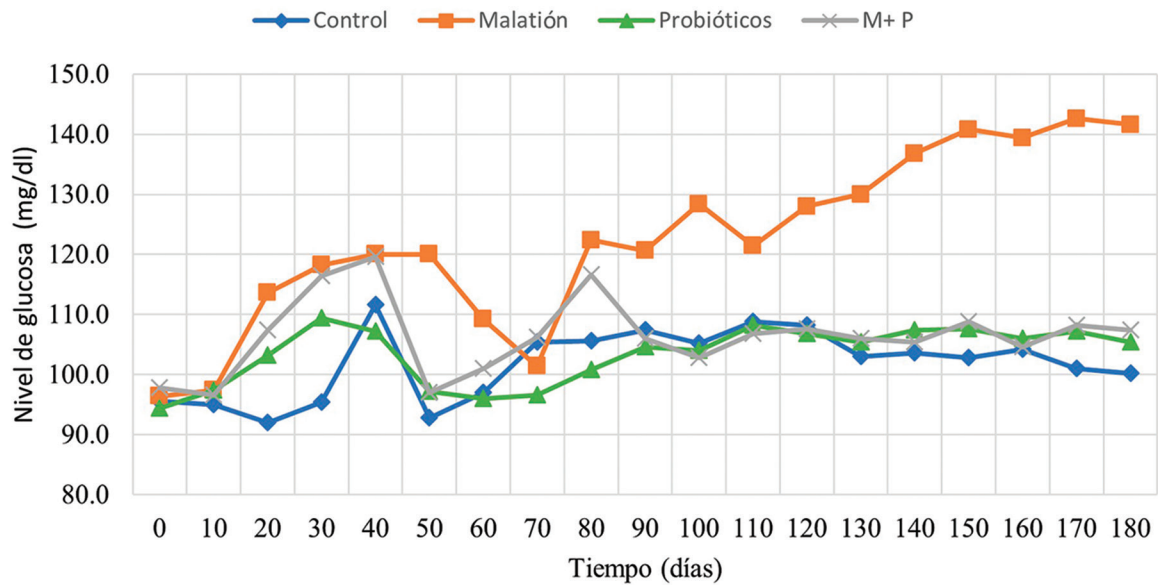


Figura 3. Evolución del nivel de glucosa promedio de los cuatro grupo de ratones durante 180 días.

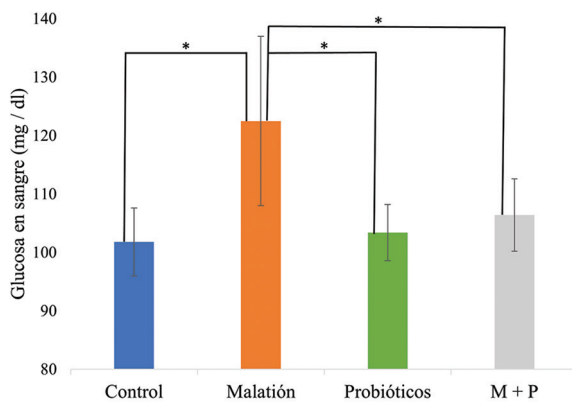


Figura 4. Efecto del malatión y los probióticos en el nivel de glucosa en sangre de ratones durante 180 días. Los datos se expresan como media \pm DE ($n = 5$). Los valores fueron significativos con $*p < 0.0001$ en comparación con el grupo con malatión.

inflamación —inducidos por la generación de radicales libres y la peroxidación lipídica—,¹⁷ que ocasionan daño de órganos, como el páncreas, los músculos y el hígado, y alteran el metabolismo de lípidos, carbohidratos, proteínas y ADN.

Gálvez Ontiveros *et al.*¹⁸ resumieron varios estudios en los cuales se demuestra que la exposición a plaguicidas organofosforados induce inflamación, alteración del metabolismo de lípidos y disbiosis de la microbiota intestinal, la cual lleva a intolerancia a la glucosa y problemas de peso.

Todas las perturbaciones citadas, inducidas por el uso o exposición a plaguicidas, pueden provocar cambios en el peso corporal y niveles de glucosa, por lo cual nos dimos a la tarea de investigar si los plaguicidas a una dosis dentro de los límites máximos de residuos y que represente una exposición real en personas por el consumo de alimentos contaminados, influye en el desarrollo de diabetes u obesidad. En este estudio realizado durante 180 días pudimos observar un incremento en el peso y los niveles de glucosa de ratones tratados con malatión comparados con el grupo de control. En una investigación similar, Lukowicz *et al.*¹⁹ observaron un incremento de peso corporal e hiperglucemia después de la exposición dietética a un coctel de plaguicidas en dosis no tóxicas, resultados coincidentes con los nuestros. No obstante, investigadores como Xiao *et al.*¹⁷ y Czajka *et al.*¹³ han concluido que, a pesar de los diversos trastornos por la exposición a plaguicidas, existen inconsistencias sobre si esta aumenta el riesgo de desarrollar obesidad y diabetes, inconsistencias que pueden deberse a la toxicidad única de cada plaguicida, dosis empleadas, tiempo de exposición, etcétera.

En la segunda parte de nuestro análisis se investigó el efecto de la administración de probióticos sobre los niveles de la glucosa en sangre y el peso corporal de ratones. Diversos análisis han vinculado el consumo de especies probióticas, en particular especies del género *Lactobacillus*, con múltiples beneficios. Se ha

reportado que su administración contribuye a la reducción del estrés oxidativo,¹¹ disminuye la absorción y toxicidad de plaguicidas organofosforados,^{12,20} aumenta o disminuye el peso,²¹ y contribuye al control o mejora de los pacientes con diabetes.^{22,23} Estas propiedades nos llevaron a pensar que pueden servir como una herramienta protectora ante el incremento de peso y niveles de glucosa por el consumo de malatión.

Una cifra comúnmente citada como adecuada en el consumo de probióticos es 10⁸-10⁹ UFC de probióticos/día. Se ha documentado que su efecto se puede potenciar cuando la administración es mayor a ocho semanas o cuando se incluyen múltiples especies de probióticos.²⁴

Son limitados los estudios sobre el uso de probióticos en el tratamiento de los efectos ocasionados por el consumo de alimentos contaminados con residuos de plaguicidas. Arumugam *et al.*¹⁰ determinaron que *Lactobacillus casei* protege contra el estrés oxidativo inducido por malatión. Asimismo, Zhou *et al.*²⁵ observaron que diversas bacterias ácido lácticas, entre ellas *Lactobacillus spp.*, tienen la capacidad de degradar plaguicidas organofosforados, degradación que será mayor cuanto mayor sea la producción de enzima fosfatasa por parte de estas bacterias.

Observamos cambios significativos en el peso o los niveles de glucosa en ratones del grupo de control con respecto a los que recibieron probióticos; no obstante, pudimos apreciar una reducción importante de estos niveles al comparar el grupo que recibió M + P con el grupo con malatión, lo que indica que los probióticos, en particular los del género *Lactobacillus*, podrían servir como un agente protector prometedor contra la toxicidad inducida por la exposición a malatión y los problemas de salud asociados.

Conclusiones

Los resultados muestran que el consumo crónico de alimentos contaminados con residuos de malatión aumenta los niveles de glucosa y el peso, por lo que puede influir en el desarrollo de diabetes y obesidad. Por su parte, el consumo de probióticos puede ayudar a disminuir los efectos generados por la presencia de residuos de malatión en los alimentos.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por el apoyo otorgado a través de una beca doctoral.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Thompson L, Darwish W. Environmental chemical contaminants in food: review of a global problem. *J Toxicol.* 2019;2019:1-14.
2. Ekremoglu M, Severcan C, Pasaoglu O, Şen B, Pasaoglu H. An investigation of acute effects at various doses of malathion on glucose homeostasis and insulin resistance in rat liver, pancreas and serum. *J Mind Med Sci.* 2020;7:85-93.
3. Ren XM, Kuo Y, Blumberg B. Agrochemicals and obesity. *Mol Cell Endocrinol.* 2020;515:110926.
4. Sargis R, Simmons R. Environmental neglect: endocrine disruptors as underappreciated but potentially modifiable diabetes risk factors. *Diabetologia.* 2019;62:1811-22.
5. Mostafalou S, Abdollahi M. Pesticides: an update of human exposure and toxicity. *Arch Toxicol.* 2017;91:549-99.
6. Gupta V, Kumar A, Pereira M, Siddiqi N, Sharma B. Anti-inflammatory and antioxidative potential of Aloe vera on the cartap and malathion mediated toxicity in Wistar rats. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17:5177.
7. Kotb G, Farag A, Ramadan K, Farid H. Protective role of garlic against malathion induced oxidative stress in male albino rats. *Ind J Anim Res.* 2016;50:324-9.
8. Ghorbani-Taherdehi F, Nikravesh MR, Jalali M, Fazel A, Gorji-Valokola M. Evaluation of the antioxidant effect of ascorbic acid on apoptosis and proliferation of germinal epithelium cells of rat testis following malathion-induced toxicity. *Iran J Basic Med Sci.* 2020;23:569-75.
9. Sirajuddin D, Khan M, Qader A, Iqbal S, Sattar H, Ansari DA. A comparative study on degradation of complex malathion organophosphate using of *Escherichia coli* IES-02 and a novel carboxylesterase. *Int J Biol Macromol.* 2019;145:445-55.
10. Arumugam K, Ganguli A, Balamurugan K. *Lactobacillus casei* stimulates phase-II detoxification system and rescues malathion induced physiological impairments in *Caenorhabditis elegans*. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.* 2015;179:19-28.
11. Tian F, Yu L, Zhai Q, Xiao Y, Shi Y, Jiang J, et al. The therapeutic protection of a living and dead *Lactobacillus* strain against aluminum-induced brain and liver injuries in C57BL/6 mice. *PLoS One.* 2017;12:e0175398.
12. Trinder M, McDowell T, Daisley B, Ali SN, Leong H, Sumarah M, et al. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* reduces organophosphate pesticide absorption and toxicity to *Drosophila melanogaster*. *Appl Environ Microbiol.* 2016;82:1510-6.
13. Czajka M, Matysiak M, Jodłowska B, Sawicki K, Fal B, Drop B, et al. Organophosphorus pesticides can influence the development of obesity and type 2 diabetes with concomitant metabolic changes. *Environ Res.* 2019;178:108685.
14. Mnif W, Ibn A, Bouaziz A, Bartegi A, Thomas O, Roig B. Effect of endocrine disruptor pesticides: a review. *Int J Environ Res Public Health.* 2011;8:2265-303.
15. He B, Ni Y, Fu Z. Pesticides-induced energy metabolic disorders. *Sci Total Environ.* 2020;729:139033.

16. Lasram M, Bouzid K, Dhouib I, Annabi A, Elj N, Fazaa S, et al. Lipid metabolism disturbances contribute to insulin resistance and decrease insulin sensitivity by malathion exposure in Wistar rat. *Drug Chem Toxicol.* 2015;38:227-34.
17. Xiao X, Clark J, Park Y. Potential contribution of insecticide exposure and development of obesity and type 2 diabetes. *Food Chem Toxicol.* 2017;105:456-74.
18. Gálvez-Ontiveros Y, Páez S, Monteagudo-Sánchez C, Rivas A. Endocrine disruptors in food: impact on gut microbiota and metabolic diseases. *Nutrients.* 2020;12:1158.
19. Lukowicz C, Ellero-Simatos S, Régnier M, Polizzi A, Lasserre F, Montagner A, et al. Metabolic effects of a chronic dietary exposure to a low-dose pesticide cocktail in mice: sexual dimorphism and role of the constitutive androstane receptor. *Environ Health Perspect.* 2018;126:067007.
20. Feng P, Ye Z, Kakade A, Virk A, Li X, Liu PA. A review on gut remediation of selected environmental contaminants: possible roles of probiotics and gut microbiota. *Nutrients.* 2018;11:22.
21. Drissi F, Merhej V, Angelakis E, El Kaoutari A, Carrière F, Henrissat B, et al. Comparative genomics analysis of *Lactobacillus* species associated with weight gain or weight protection. *Nutr Diabetes.* 2014;4:e109.
22. Khalili L, Alipoor B, Asghari M, Hassanaliou T, Mesgari M, Faraji I. Probiotic assisted weight management as a main factor for glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetol Metab Syndr.* 2019;11.
23. Venkataraman R, Jose P, Jose J. Impact of probiotics on health-related quality of life in type II diabetes mellitus: a randomized single-blind, placebo controlled study. *J Nat Sci Biol Med.* 2019;10:2-7.
24. Estrada-Riega I, Vizzuett-Cienfuegos KA, Cruz-Vidaños JC. Uso de probióticos para el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Rev Hosp Juárez Mex.* 2019;86:202-5.
25. Zhou XW, Zhao XH. Susceptibility of nine organophosphorus pesticides in skimmed milk towards inoculated lactic acid bacteria and yogurt starters. *J Sci Food Agric.* 2015;95:250-66.