

ALTERACIONES RENALES POR DESBALANCE METABÓLICO CRÓNICO EN RATAS ESS (ESPONTÁNEAS STILLMAN-SALGADO)

Vanderhoeven J, Díaz Gerevini GT, Daín A, Eynard A, Repposi G.

Instituto de Biología Celular, FCM-UNC.
INICSA (CONICET-UNC).

Introducción: La diabetes es una enfermedad que se caracteriza por ser sistémica y crónica, la cual tiene una alta incidencia y prevalencia en el mundo (Herman y Zimmet 2012).

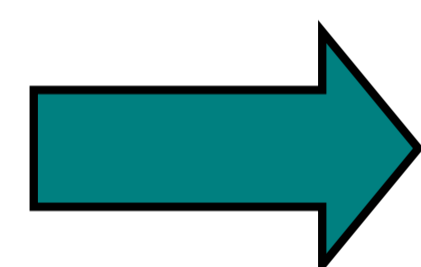
Existe una amplia gama de moléculas implicadas en el desarrollo de sus complicaciones. Los productos de la glicosilación avanzada (advanced glycation end products; AGEs en inglés) son conocidos por tomar parte dentro de los productores de las microangiopatías diabéticas. Uno de los AGEs habitualmente determinado para la valoración clínica de los pacientes con Diabetes es la hemoglobina glicosilada HbA1c (American Diabetes Association 2012). Se ha visto en nefropatías diabéticas humanas y experimentales, que los AGEs se acumulan en las lesiones glomerulares en relación con la severidad de la enfermedad, y en la presencia de un gran número de receptores para los mismos (RAGE) en podocitos. Los efectos tóxicos de AGEs van desde alteraciones estructurales hasta funcionales. En la matriz mesangial y células endoteliales, la interacción AGE-RAGE produce un aumento de la formación de especies reactivas de oxígeno (EROs) con la subsiguiente liberación de citocinas y otras moléculas de señalización intercelular. En los túbulos, la incubación de AGEs con albúmina es seguida desencadenada una cascada de señales que llevan a un aumento de la actividad de la proteína quinasa C, disminuyendo la proliferación celular, y dando como resultado una degradación proteica despareada (Heidland A y col. 2004). La proteinuria se encuentra aumentada en la nefropatía diabética y se la considera un buen marcador de daño renal (Zelmanovitz y col. 1998).

Las ratas eSS son una línea derivada de Wistar obtenidas, estabilizadas y caracterizadas en la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario, Argentina. Fueron cedidos temporalmente y a los fines de estos experimentos bajo responsabilidad al Dr. Aldo Eynard. Desarrollan una forma leve a moderada de diabetes no relacionada a la obesidad que se caracteriza por presentar una rápida intolerancia a la glucosa (Montanaro MA y col. 2003; Gomez Dumm IN y col. 1998). Se ha demostrado que el modelo e-SS desarrolla un proceso patológico de diabetes semejante a la DBT2 de los seres humanos, presentando en forma sucesiva hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia, intolerancia a la glucosa y finalmente diabetes cuando los animales tienen una edad de seis meses (Tarres MC y col. 1992). La progresión es más severa en los machos y se agravan a medida que envejecen (Picena JC y col. 2007). Los hallazgos bioquímicos se acompañaron con alteraciones histopatológicas características, ya presentes en las ratas a los 6 meses de edad. Las lesiones histopatológicas a los 12 meses de edad de las ratas (el promedio de vida de la especie es de 2 a 2 y medio años) se asemejan a las observadas en el ser humano en riñón y páncreas en pacientes diabéticos de larga duración y con control inadecuado de la enfermedad. En síntesis los hallazgos morfológicos, "clínicos" y de laboratorio son compatibles con una diabetes de larga evolución en seres humanos, tornando a este modelo de gran interés para la investigación en diabetes. **Objetivo:** determinar niveles de proteinuria, glucemia, hemoglobina glicosilada y trigliceridemia en ratas eSS. Analizar el estado histológico y fisiológico de los riñones de estos animales y compararlos con los de controles sanos (ratas Wistar).

Materiales y Métodos: Se emplearon 4 machos de ratas de la cepa eSS y 4 controles sanos Wistar. Los animales para este estudio fueron criados y cuidados según normas internacionales. El sacrificio de animales se realizó a los 12 meses mediante isofluorano. Los valores de proteinuria se determinaron mediante la técnica de Bradford. Los parámetros metabólicos se determinaron mediante técnicas de rutina de laboratorio clínico.



Recolección de orina de 24 hs con jaula metabólica, filtrado (0,2 µm). Sacrificio de los animales. Toma de muestras de plasma y órganos.

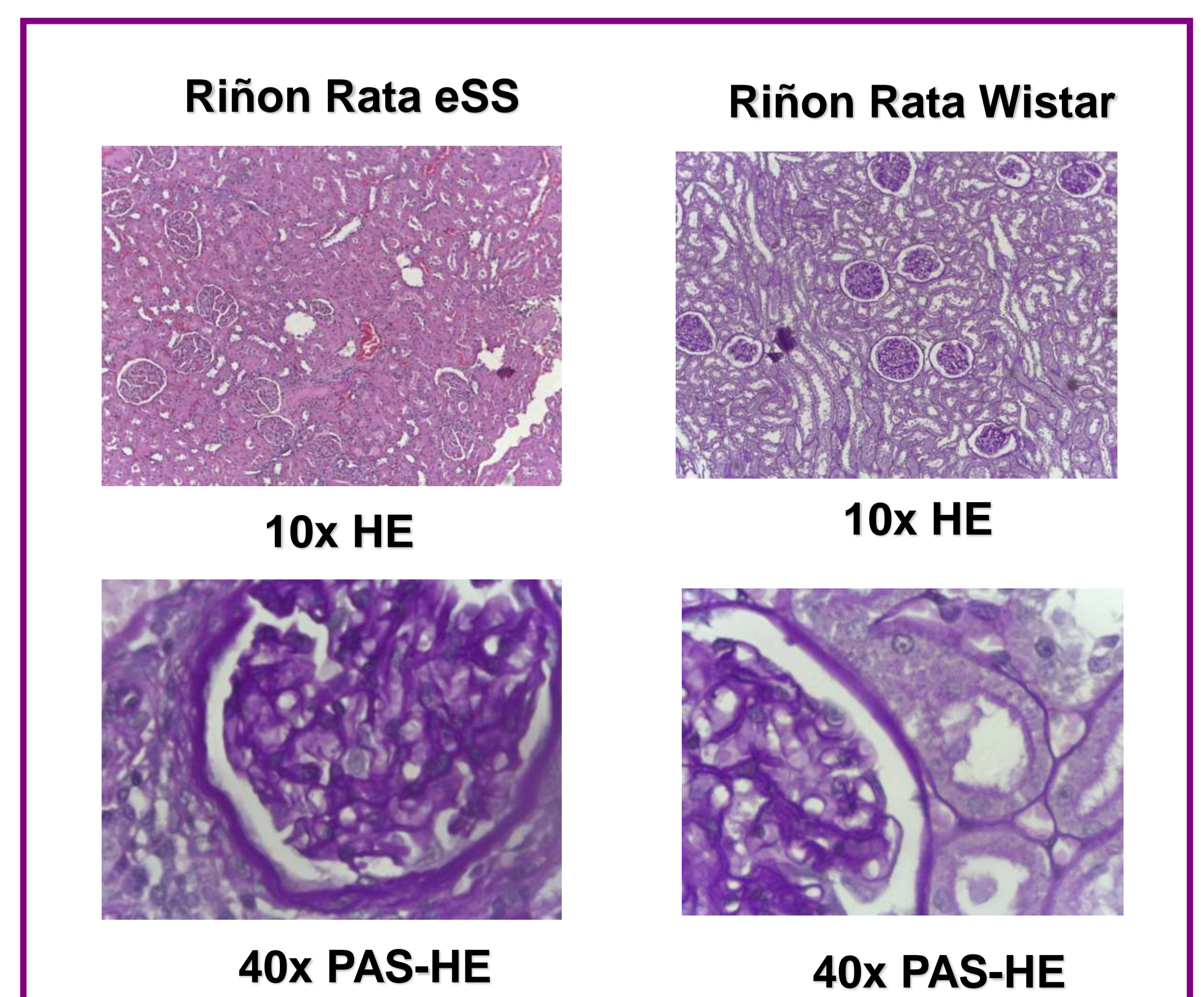
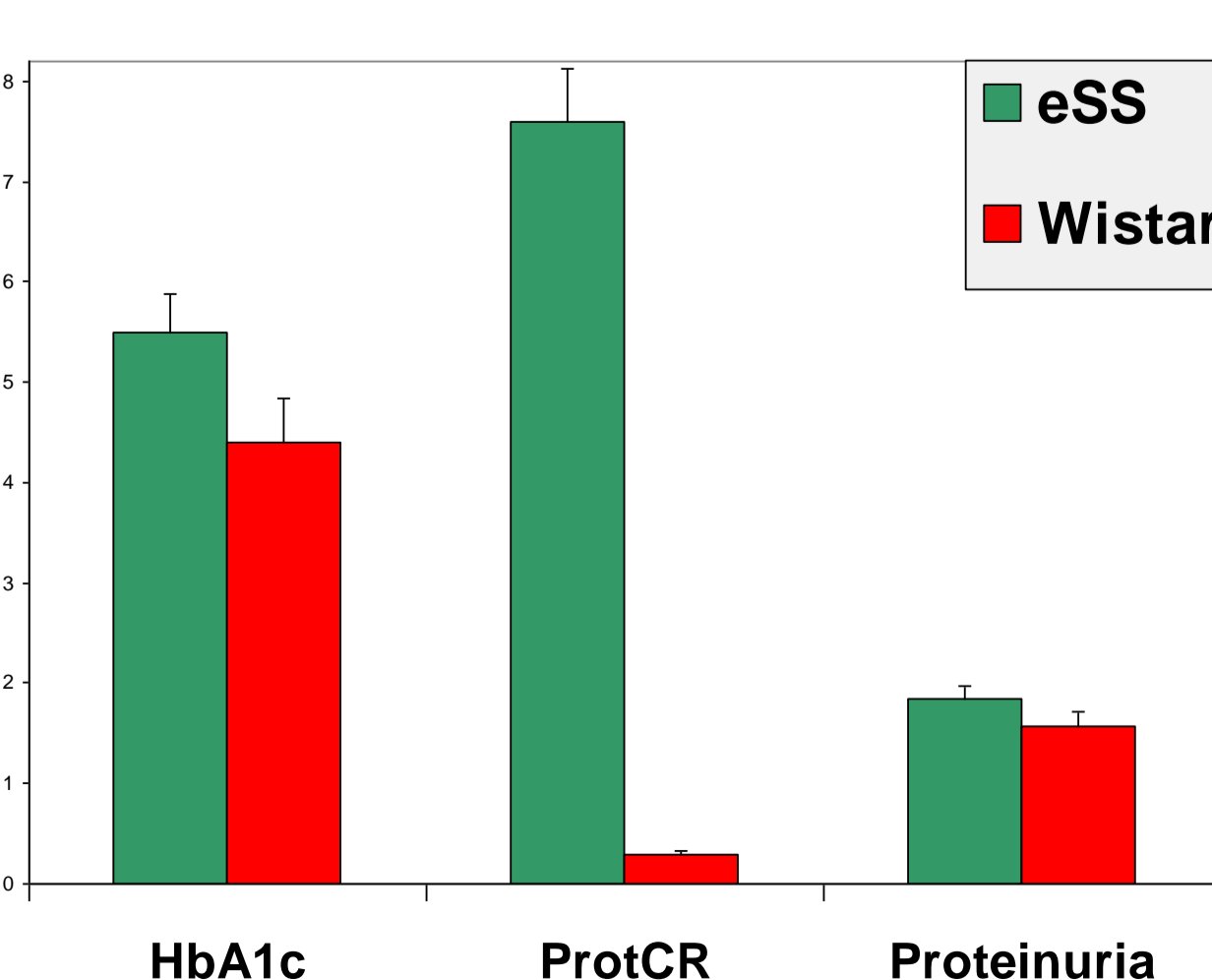
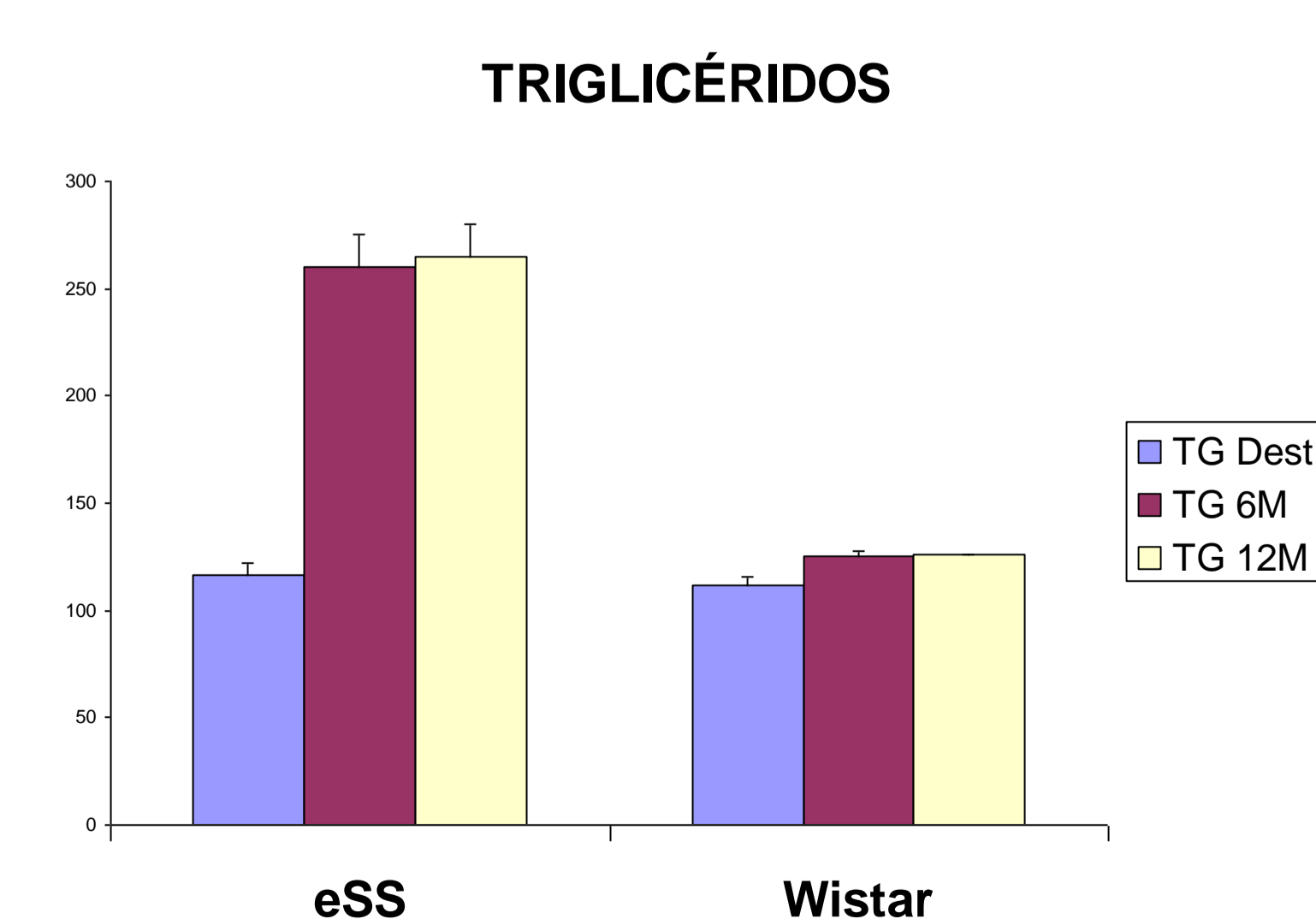
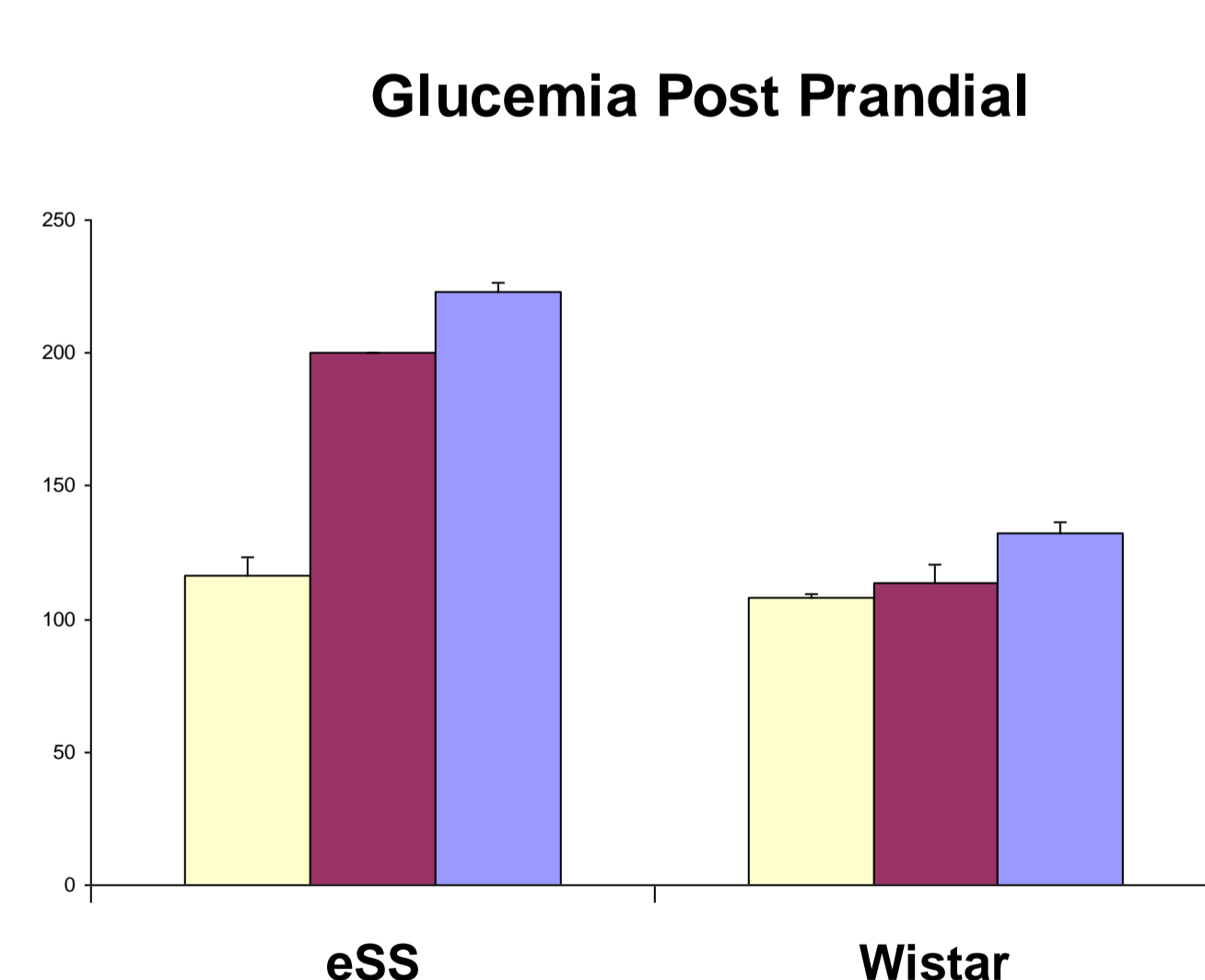
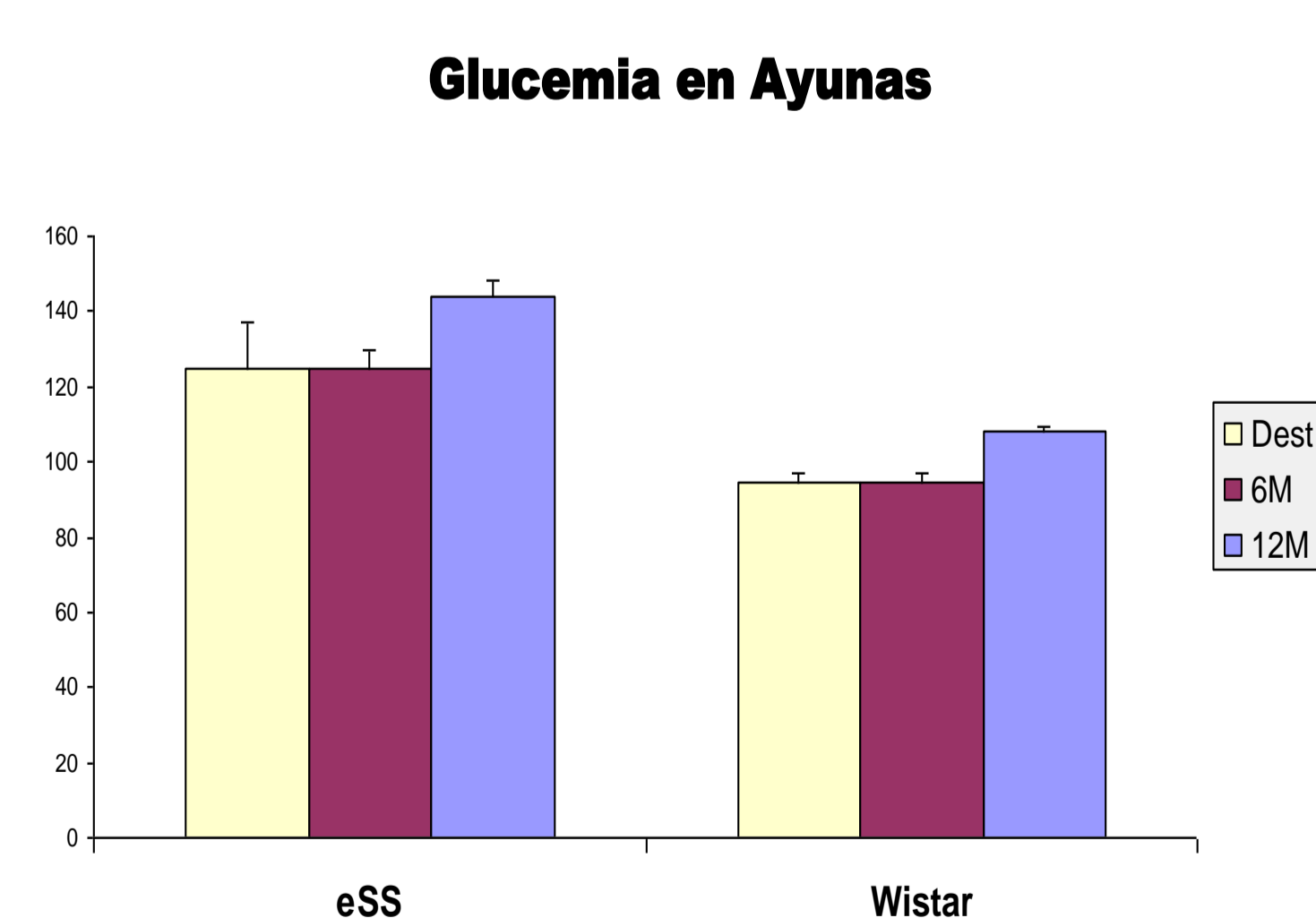


Los valores de proteinuria se determinaron mediante la técnica de Bradford



Medición en el lector de ELISA de la concentración de proteínas a 600 nm.

Resultados: en las ratas eSS se encontraron incrementos significativos ($\alpha=0,05$) en los niveles de la enzima GGTP comparando con ratas Wistar sanas. Estos valores se correlacionan fuertemente con los de glucemia, trigliceridemia y peso.



Conclusiones: Existen alteraciones en el metabolismo lipídico y glucídico, lesiones renales y signos de inflamación crónica sistémica en las ratas eSS. La evolución y desarrollo fisiopatológico de la DBT en estas ratas las convierte en una valiosa herramienta experimental para el estudio de esta enfermedad y sus complicaciones, como la nefropatía diabética.