

GLICOLIPOTOXICIDAD UN MECANISMO DE DAÑO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC) EN LA DIABETES MELLITAS TIPO 2 (DBT2)

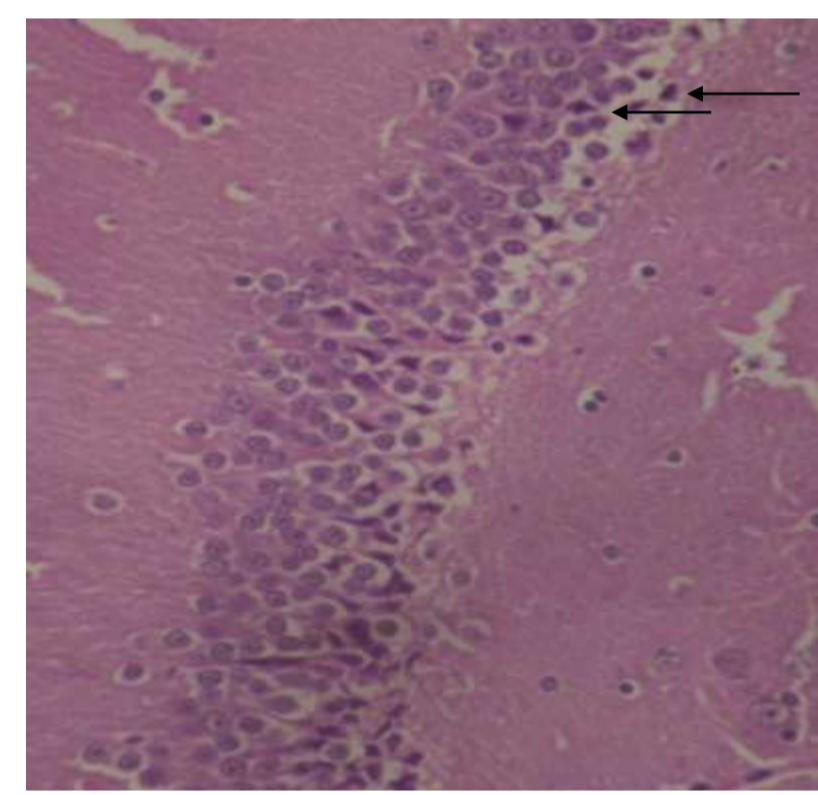
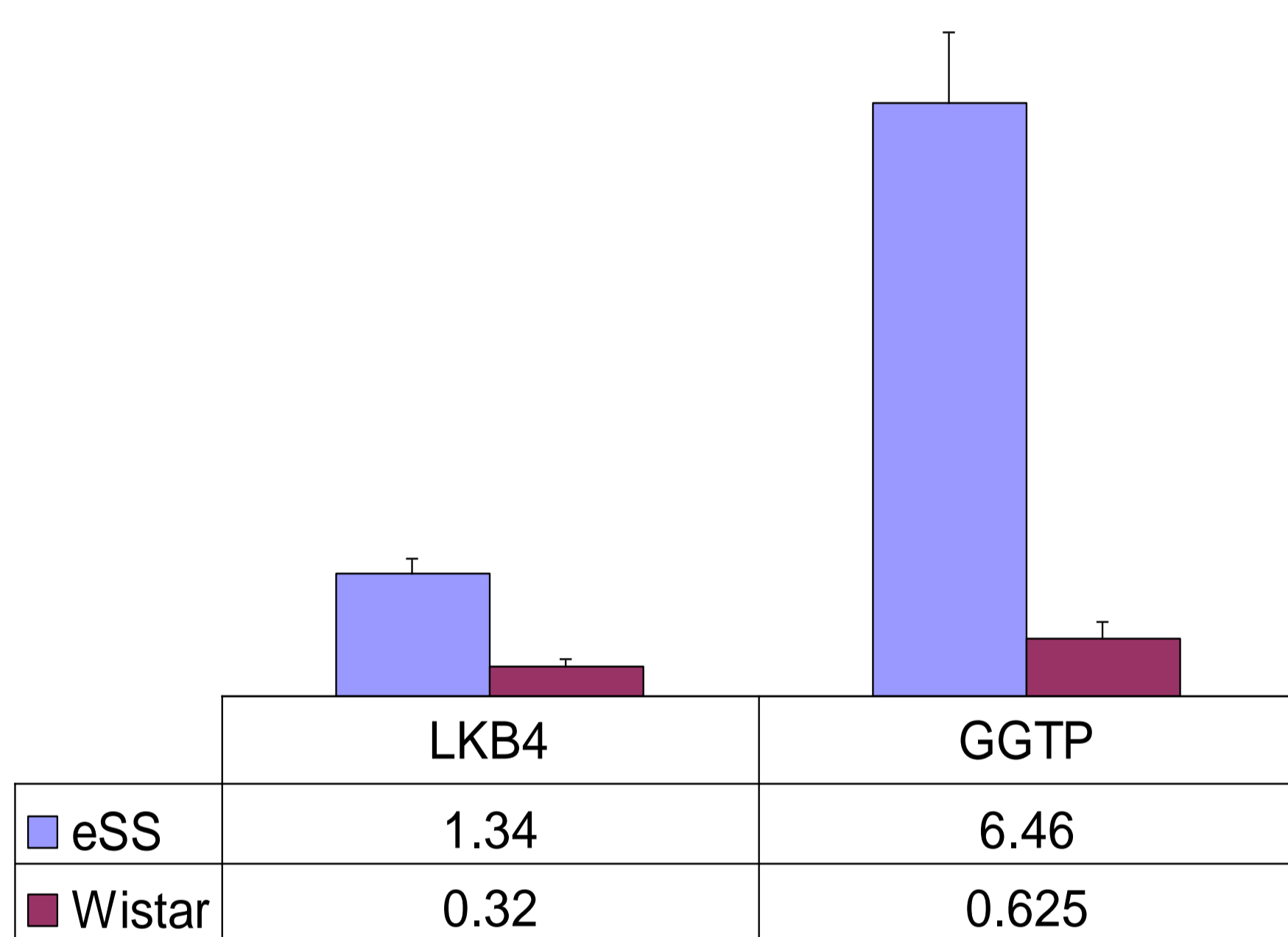
Díaz Gerevini GT, Daín A, Podbersic M, Das UM, Eynard A, Repossi G.
Instituto de Biología Celular, INICSA (CONICET-UNC), FCM-UNC

Introducción: La hipertrigliceridemia es un componente del síndrome metabólico el cual se asocia a lesión miocárdica, pancreática, renal, daño neurológico periférico vascular, ocular y cerebral (1,2). La hipertrigliceridemia está mencionada como uno de los elementos responsables de infarto de miocardio (3) del año cerebral(4,5) En el presente trabajo se estudia la asociación en un modelo murino, las ratas Stilman Salgado (eSS), entre hipertrigliceridemia y encefalopatía. Las ratas e-SS desarrollan hipertrigliceridemia a los cuatro meses, diabetes a los seis y encefalopatía diabética al año (5). El aumento de los triglicéridos es uno de los componentes clave del mecanismo por el cual se producen las complicaciones crónicas de la diabetes (6) Se analizan datos bioquímicos, clínicos, test psicológico, tomografía axial computada, anatomía patológica y microscopía electrónica. La importancia del presente trabajo está en comprender los mecanismos de la afectación metabólica del cerebro a fin de realizar prevención primaria, secundaria y terciaria en las personas afectadas.

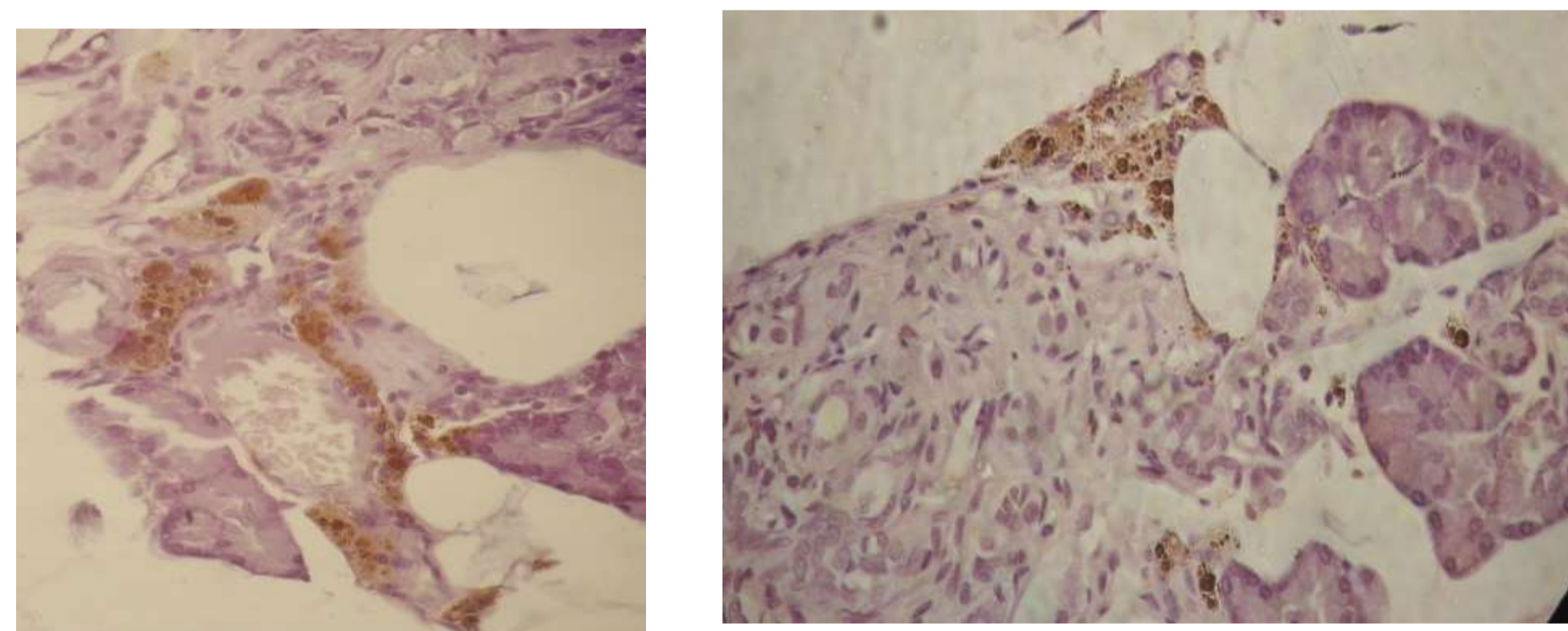
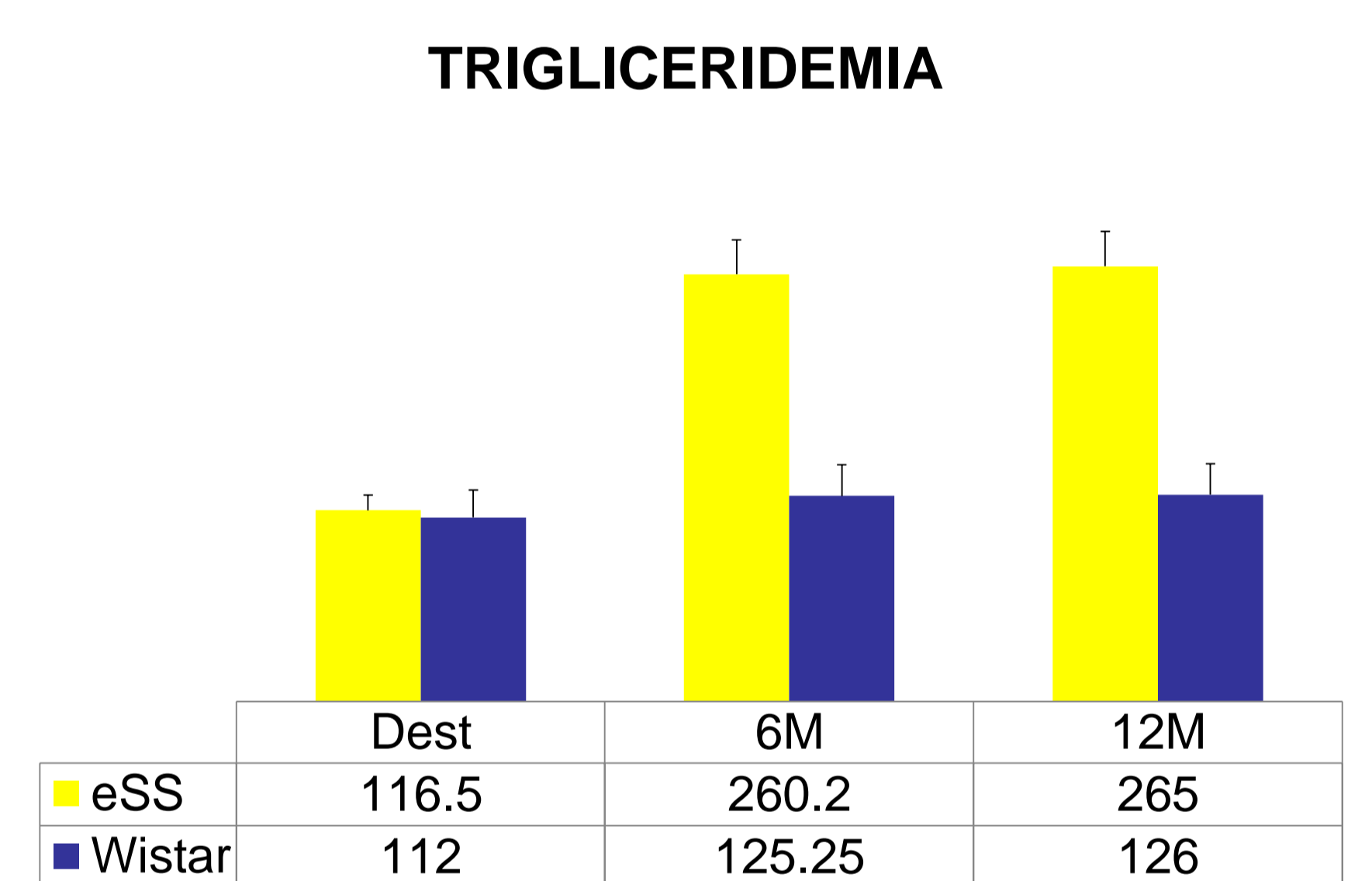
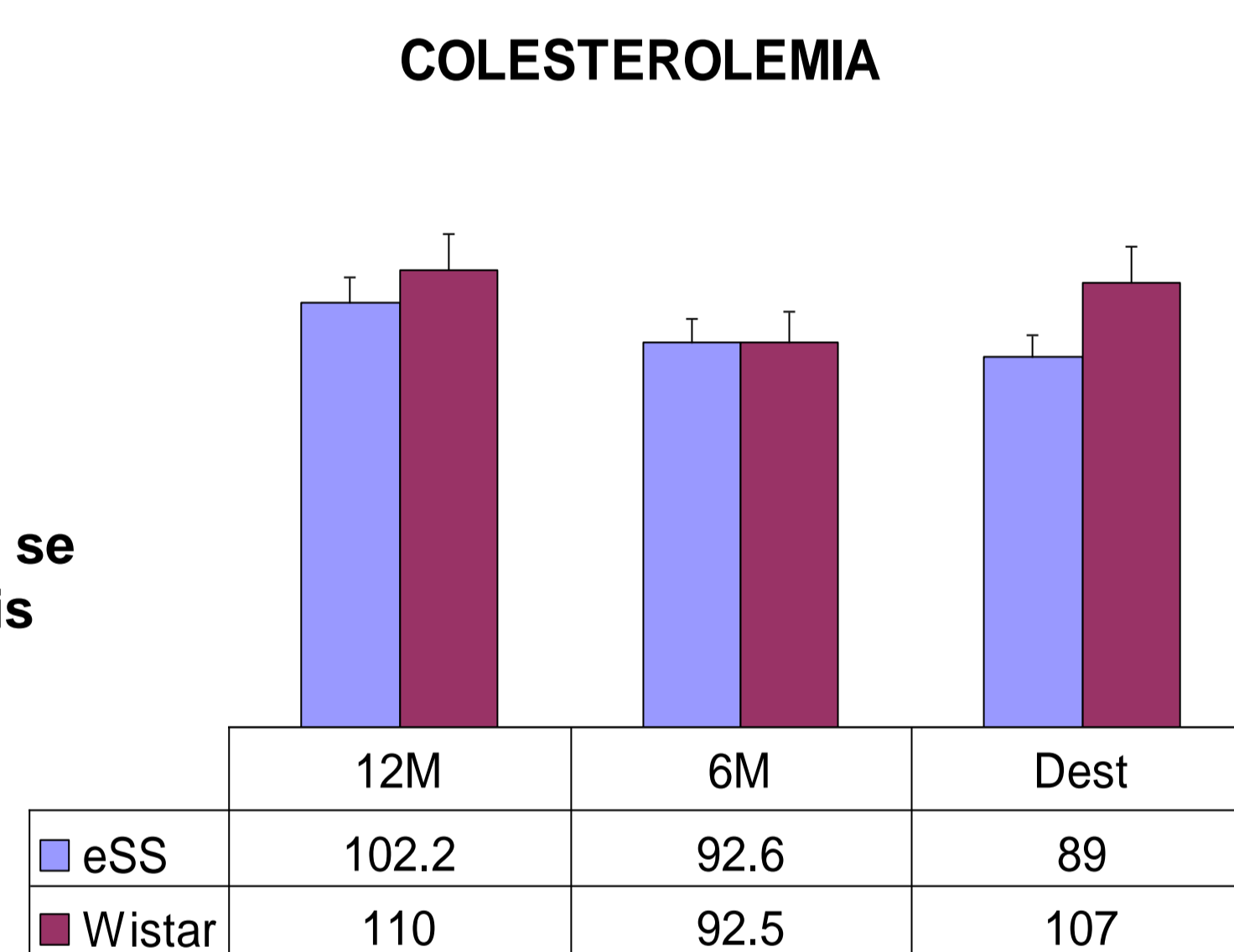
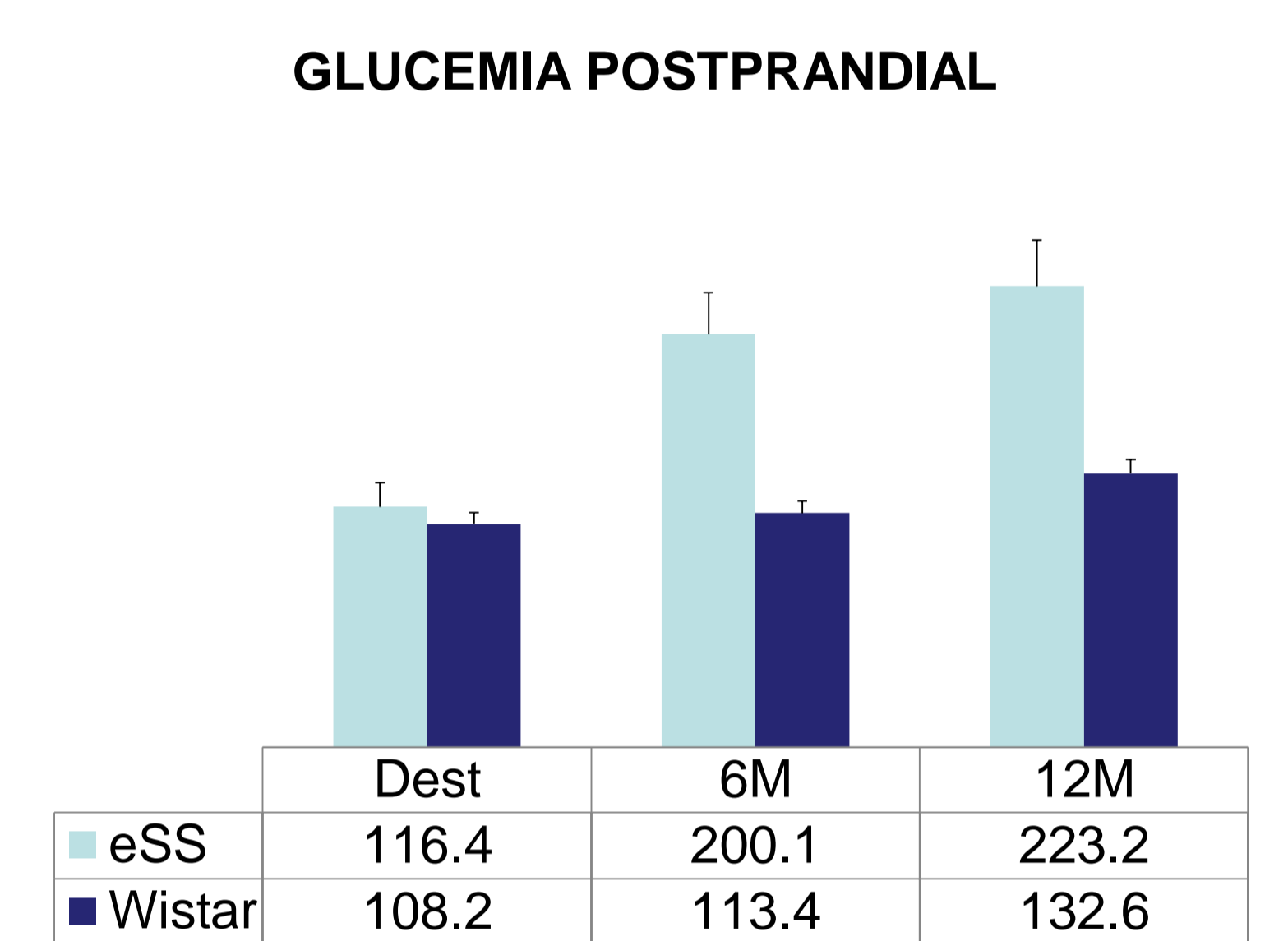
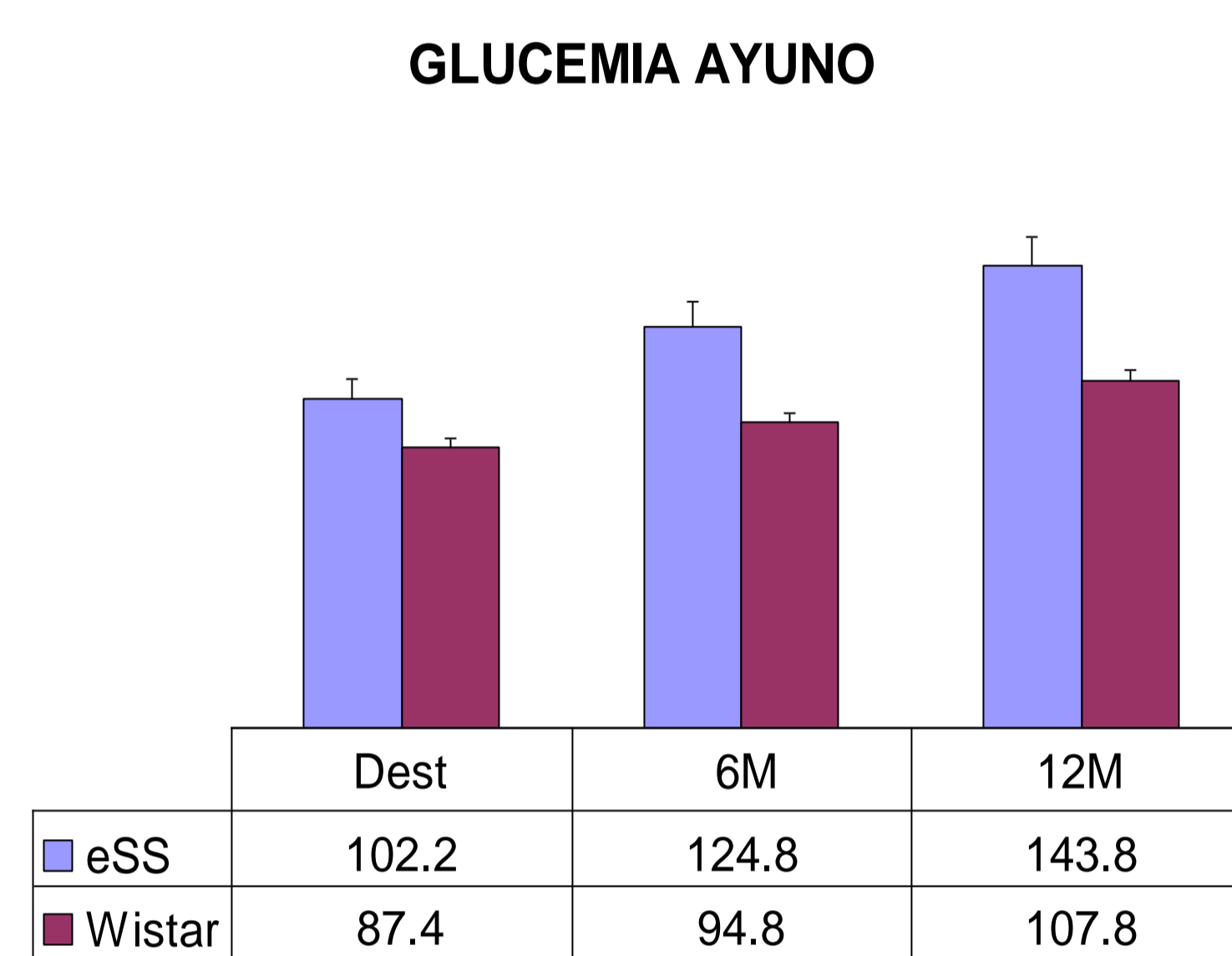
Objetivo: Evaluar parámetros metabólicos y clínicos para avanzar en la comprensión de los mecanismos de la afectación metabólica del cerebro relacionados con el desarrollo de DBT en ratas eSS comparándolos con controles sanos (ratas Wistar).

Materiales y Métodos: Empleamos 18 ratas machos eSS desarrolladas en la Universidad de Rosario por la Dra Tarres. Manifiestan una forma similar a la DBT2 humana. Los animales se crían y estudian en nuestro laboratorio según normas internacionales. Los estudios de glucemia y lípidos se realizaron con técnicas de rutina de laboratorio clínico. Se estudiaron preparados histológicos con H-E, técnica del Tunel para apoptosis, Ac antígeno prot 9.5 y microscopía electrónica de transmisión. La GGTP sérica se estudió como marcador de estrés oxidativo mediante ELISA y en orina el leucotrieno B4 por HPLC. La conducta se estudió mediante el Hole test durante 10 minutos registrándose movilidad, introducción de la cabeza en el hueco de la base y posición en dos patas. Se efectuaron estudios con Tomografía Axial Computada (TAC) para detectar cambios en la densidad tisular cerebral. El sacrificio de animales se realizó mediante isofluorano.

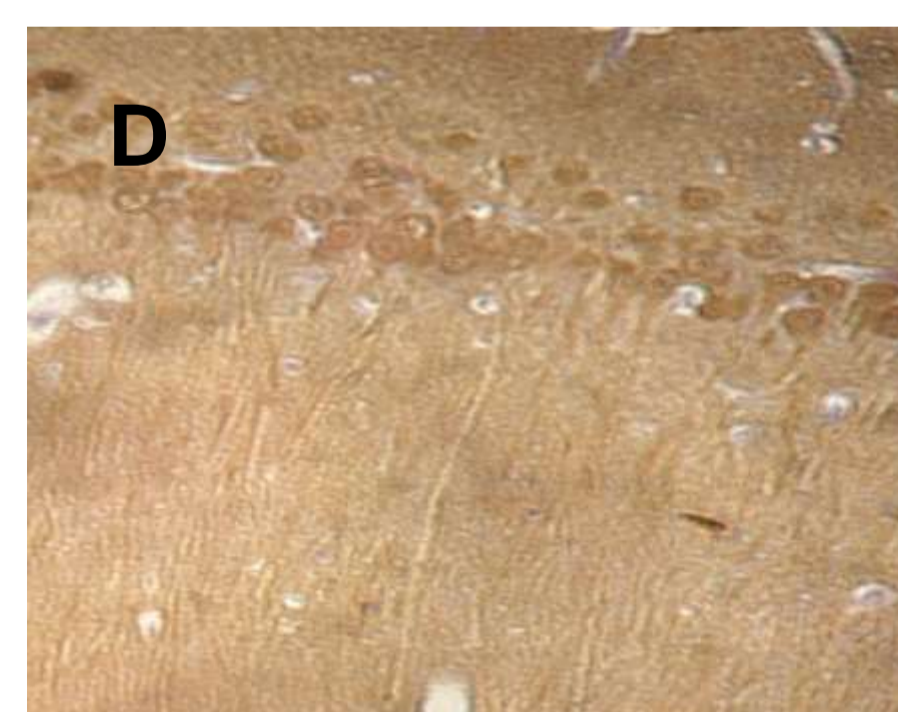
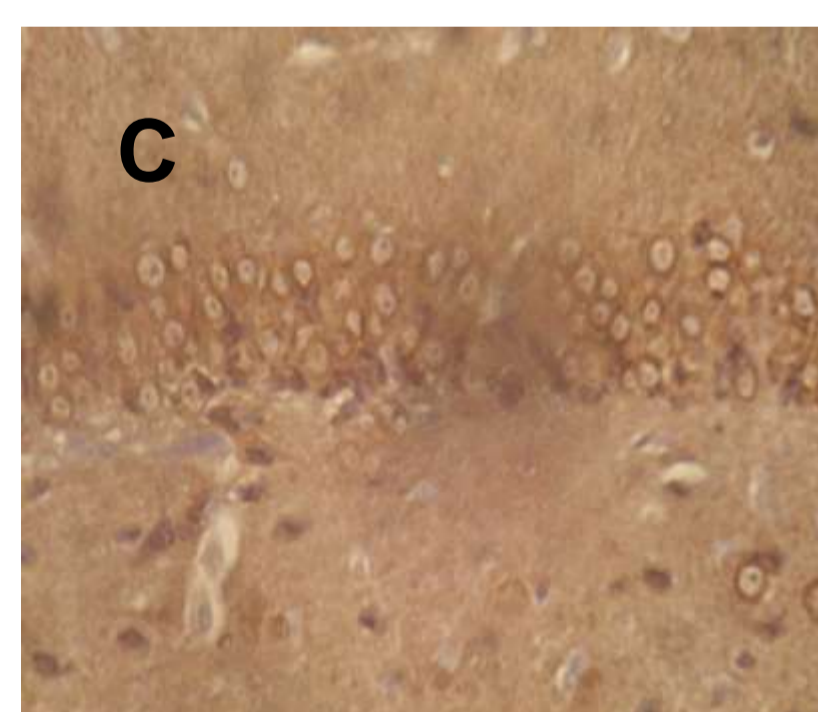
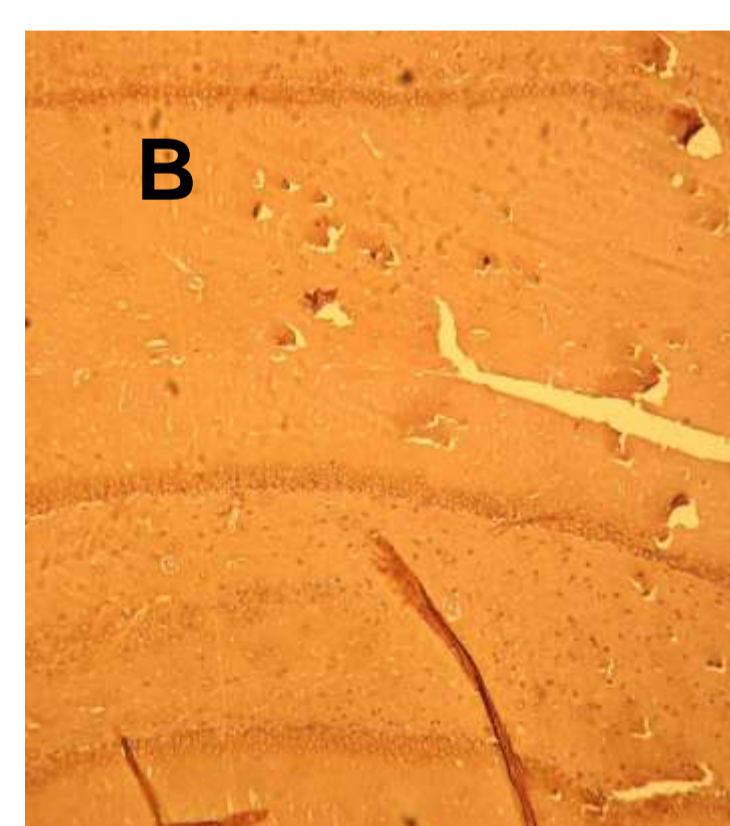
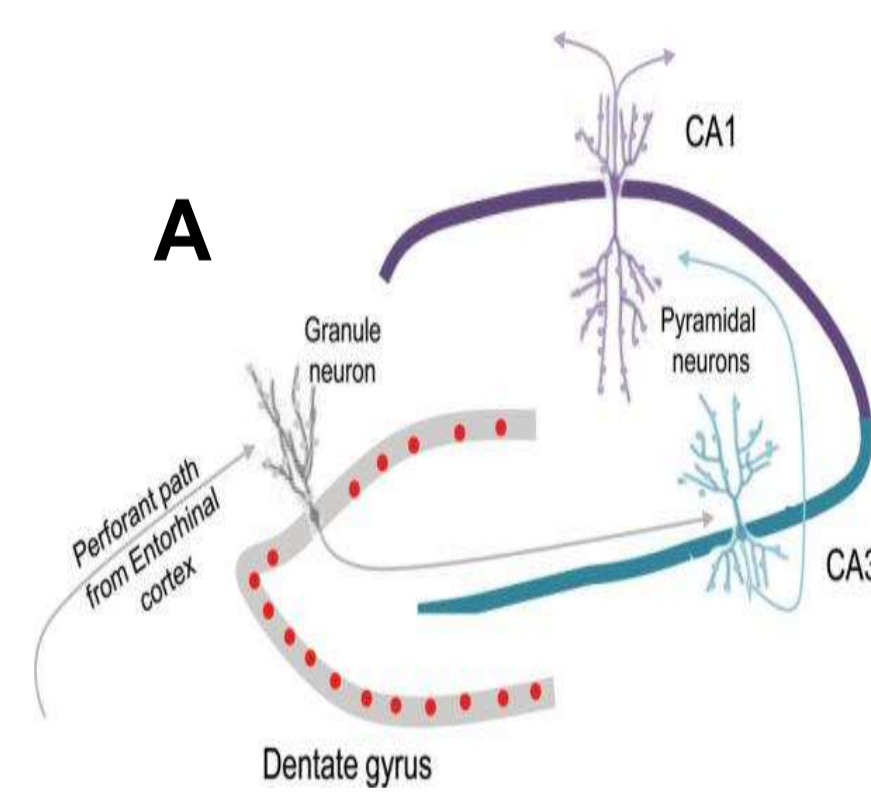
Resultados: Las ratas eSS desarrollaron hipertrigliceridemia a los 4 meses y diabetes a los 6, asociada a apoptosis pancreática. Los niveles de GGTP están aumentados. La histología del cerebro en ratas e-SS de 1 año, mostró en hipocampo figuras apoptóticas, esponjiosis y gliosis. También se observó, mediante inmunomarcación, una disminución de las células piramidales de la zona CA1. En las TAC se observó una significativa reducción en la masa cerebral en las ratas eSS diabéticas. En 18 ratas Wistar machos tomadas como control, no se produjeron estas modificaciones. La conducta mostró diferencias entre ambos grupos.



Hipocampo en rata e-SS con HE 40x, se observan imágenes compatibles con apoptosis



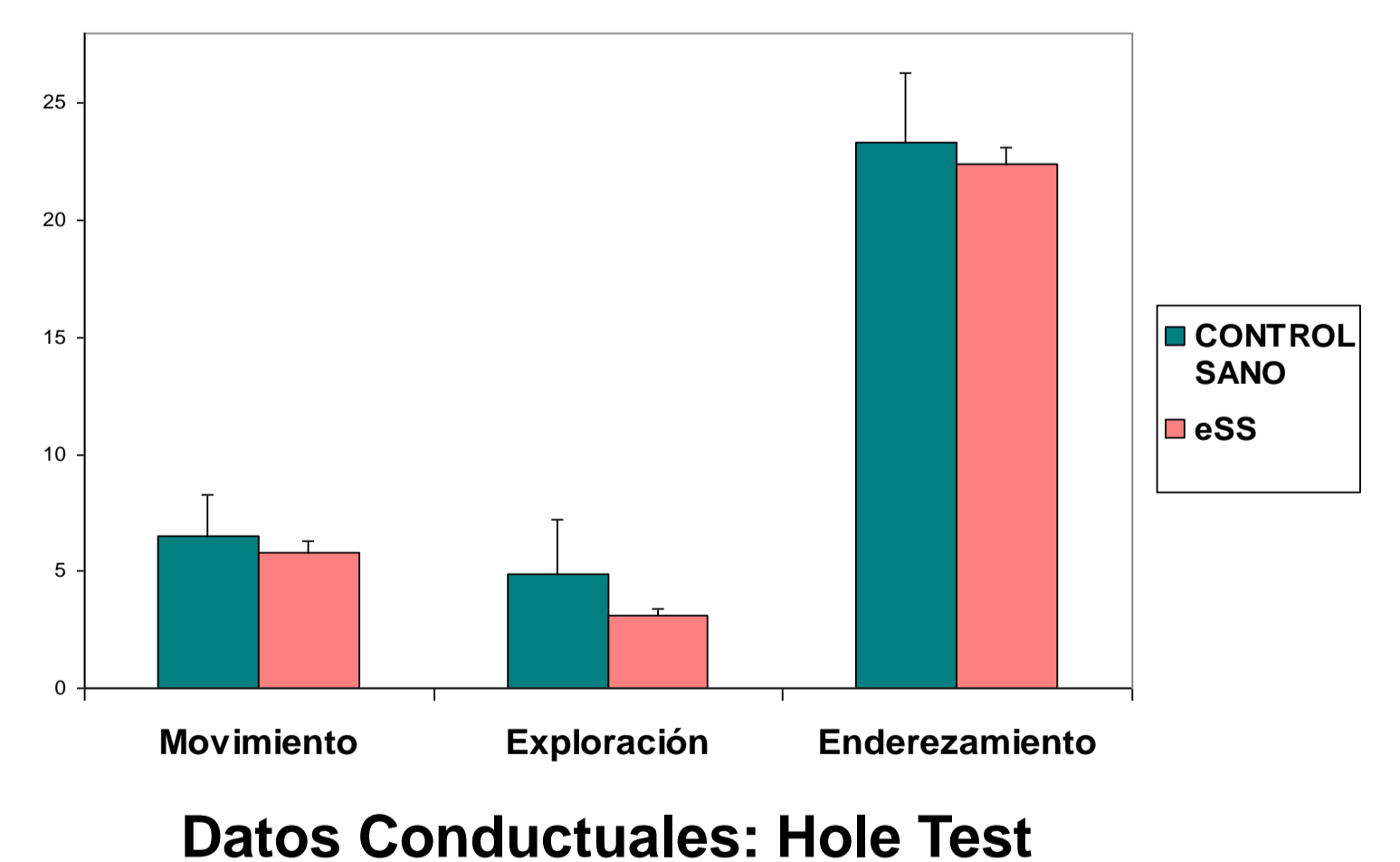
Páncreas de rata e-SS. Técnica TUNEL imágenes de apoptosis



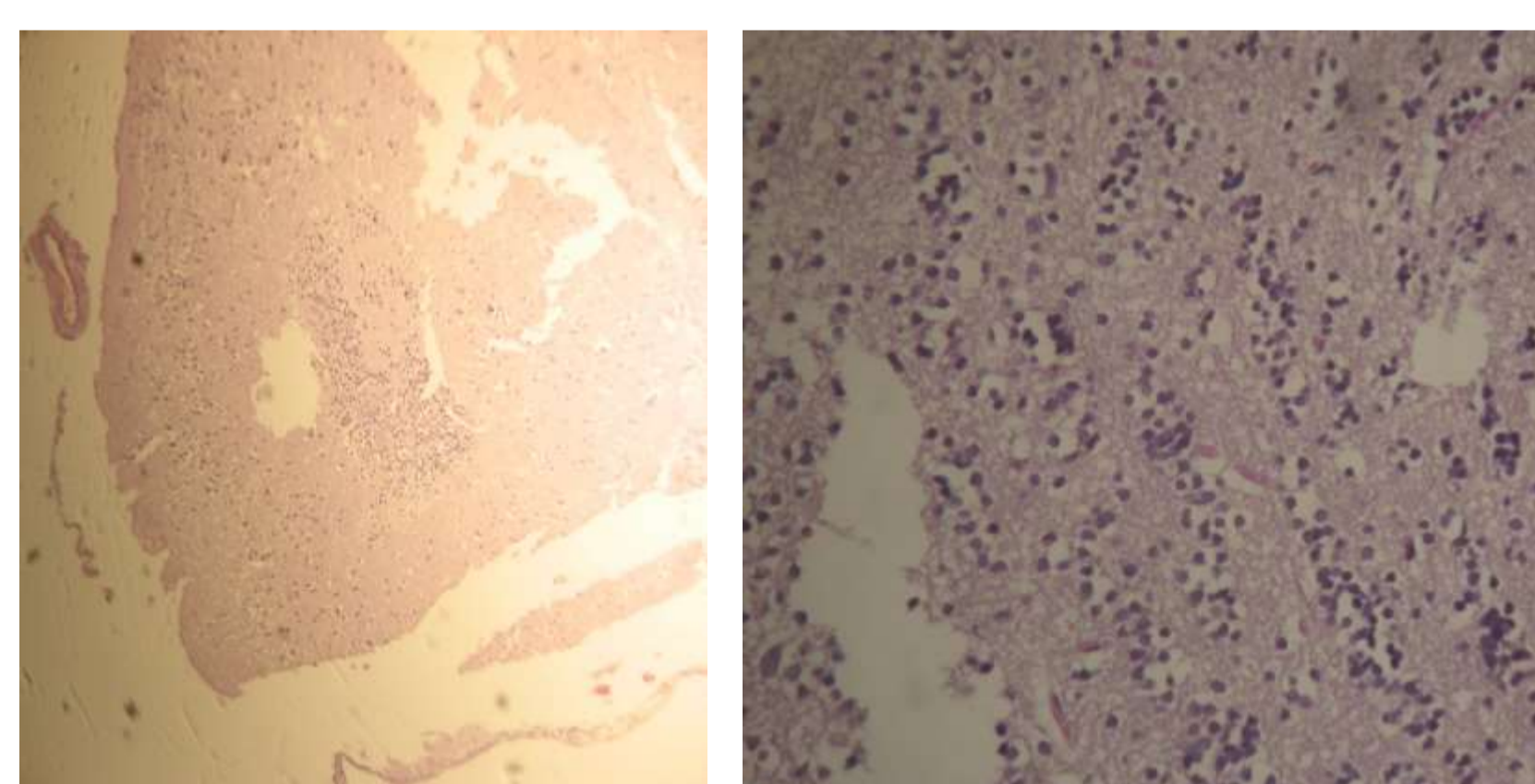
Hipocampo: A- esquema del hipocampo donde se observa la zona CA1-CA3 y el Giro Dentado. B- e la zona CA1 y el Giro Dentado, 10 x. C- Zona CA1 en la rata e-SS mostrando la disminución de las células piramidales, 40x. D- En una rata Wistar la presencia normal de dichas células, 40x. B, C y D: Inmunohistoquímica (PG.9.5)



CONDUCTA (HOLE TEST) 6 meses de edad



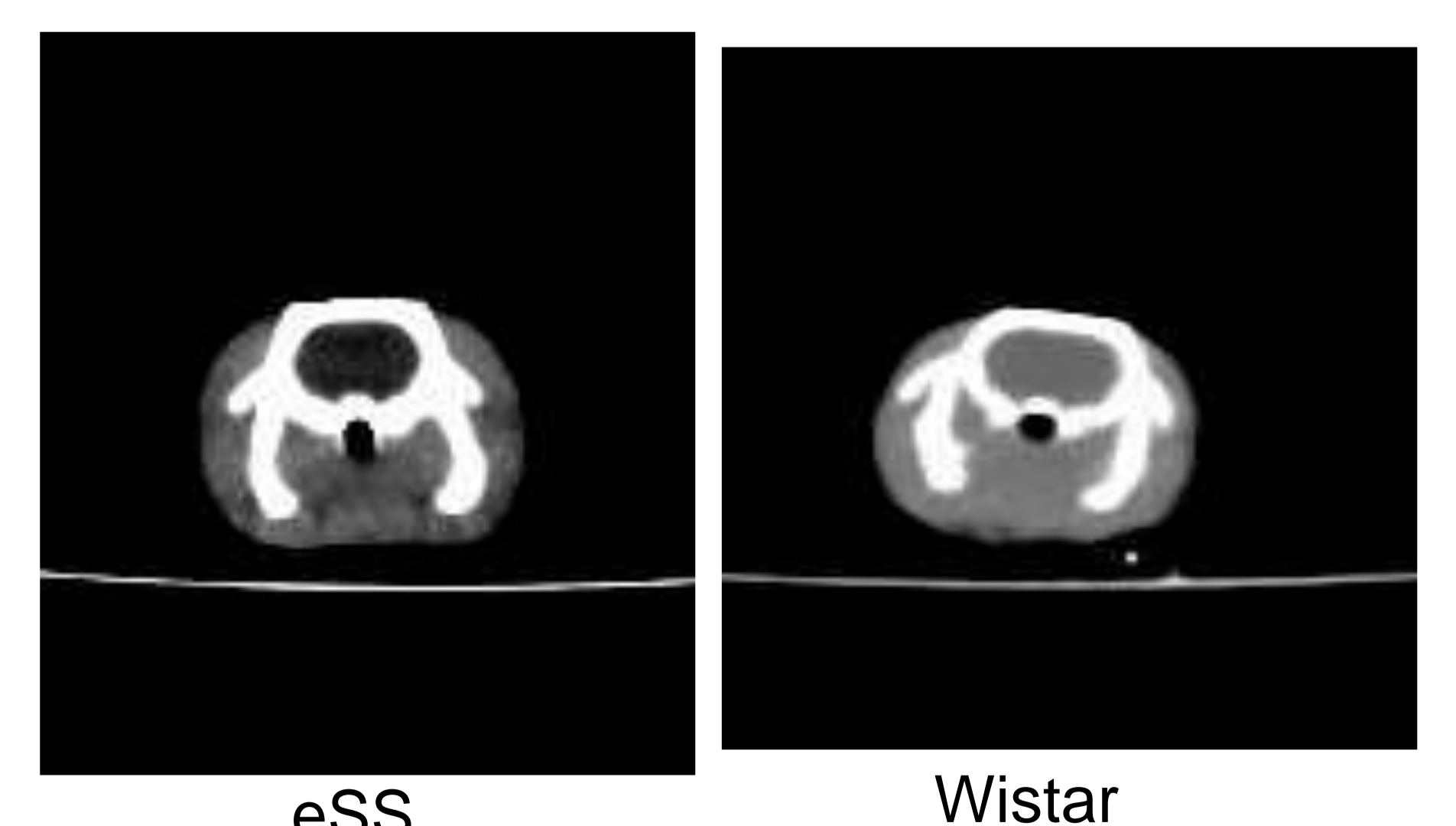
Datos Conductuales: Hole Test



Cerebro de Rata e-SS. Técnica HE 10 x y 40 x. Observándose proliferación de la microglia (inflamación)

Discusión: Se puede observar un desarrollo de hipertrigliceridemia a partir de los 4 meses y a los 6 meses de diabetes en las ratas e-SS macho asociada a apoptosis pancreática, como se ha publicado en estudios anteriores (1). Lesión neuronal vista por MO y caracterizada por apoptosis, vacuolización y gliosis especialmente en la zona CA1 del hipocampo. Esta evolución da indicio ciertos del papel de la glicolipotoxicidad en la lesión de las células beta del páncreas (3) y del papel del SNC en la DBT2 (2).

Conclusión: Este modelo es útil para estudiar el papel de los ácidos grasos y la glucemia en el desarrollo de complicaciones neurológicas



Tomografía Axial Computada: en cerebro de rata e-SS diabética se observa atrofia cerebral y cambios tomográficos.

Bibliografía:

- Dain A, Repossi G, Das UN & Eynard AR. "Role of polyunsaturated fatty acids, the precursors of endocannabinoids, in human obesity and diabetes development". *Frontiers in Bioscience* E2:1432-1447. 2010.
- Cnop M. Fatty acids and glucolipotoxicity in the pathogenesis of Type 2 diabetes. *Biochem Soc Trans*. 2008 Jun;36(Pt 3):348-52.
- Das UN, Repossi G, Dain A & Eynard AR. "Is insulin resistance a disorder of the brain?". *Frontiers in Bioscience* 16:1-12, 2011.