

TOR043

Afectación cerebral de la diabetes mellitus y su tratamiento nutracéutico con ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) $\omega 6$ y $\omega 3$ y ácido nordihidroguaiarético (NDGA) en un modelo de ratas espontáneamente diabéticas

Díaz GT(1) , Dain A (2) , Pasqualini ME(1) ,Rodríguez VA (1), Tallón M (1),Lopez CB , Repossi G(1) Biología Celular, Histología y Embriología. Facultad de Ciencias Médicas-Universidad nacional de Córdoba. INICSA (CONICET-Universidad Nacional de Córdoba), Campus, Enfermera Gordillo s/n, Córdoba (5000), Argentina. 2 Cátedra de Histología y Embriología. Universidad Nacional de La Rioja, La Rioja, Argentina.

Introducción: la diabetes tipo 2 (DM2) se asocia con inflamación sistémica de bajo grado (ISBG) y estrés oxidativo

Objetivo: Evaluar los efectos de los ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) $\omega 6$ y $\omega 3$ y del ácido nordihidroguaiarético (NDGA) en la etiopatogenia de la encefalopatía diabética (DE) en un modelo de diabetes espontánea. Diseño : estudio longitudinal, prospectivo

Materiales y Métodos: Se utilizaron 120 ratas macho, Stillman-Salgado (e-SS) , espontáneamente diabéticas tipo 2 (DBT2) y 38 Wistar control no diabético. Los animales recibieron PUFAs $\omega 3$ u $\omega 6$ con o sin NDGA por vía intraperitoneal (IP) el grupo 1 Wistar(no diabético) y el grupo control patológico, recibieron solo solución fisiológica. Al 60 y 120 mes de edad, se estudió el comportamiento con la Prueba del Hueco o Hole Board Test. En el 120 mes, se realizó: tomografía computarizada (TC), estudios histopatológicos, determinación de apoptosis e inmunohistoquímica de sinaptofisina en hipocampo. Se analizaron parámetros bioquímicos relacionados con la inflamación sistémica de bajo grado(ISBG)y estrés oxidativo en plasma (Tabla 1) e hipocampo tales como: gamma glutamil (GGT), hidroperóxidos, lipoperóxidos y nitritos, proteína C reactiva ultrasensible (PCR), Inteleucina-6 (IL- 6) y se analizó el perfil de los PUFAs en plasma.

Resultados: los animales e-SS tratados con PUFAs $\omega 3$ con y sin NDGA obtuvieron mejores resultados que los otros grupos e-SS(diabéticos) en la prueba conductual del hueco. La TC mostró heterogeneidad en el tejido cerebral, un marcador de daño tisular cerebral, más evidente en el grupo control e-SS y el grupo que recibió $\omega 6$. A los 12 meses las ratas e-SS mostraron mayores niveles de marcadores de estrés oxidativo, mientras que en plasma e y hipocampo, los animales que recibieron $\omega 3$ + NDGA mostraron valores similares al grupo Wistar (no diabético).Las ratas control e-SS mostraron un aumento de IL-6 en hipocampo y plasma, condición que fue mejorada por el tratamiento simultáneo con NDGA + $\omega 3$. El grupo e-SS control y $\omega 6$ mostraron con respecto a los otros grupos ,áreas de espongirosis y en los preparados con Nissl se observó mayor dispersión y disminución del espesor de la zona CA1 del hipocampo .En el estudio de la proteína sinaptofisina el grupo $\omega 3$ con y sin NDGA tuvo una expresión más cercana a los controles Wistar que los demás grupos. En el estudio de la apoptosis con técnica de TUNEL y Citometría de Flujo, los grupos $\omega 3$ solo y con NDGA presentaron valores cercanos al grupo control no diabético.

Conclusión: Las alteraciones neurocognitivas y morfológicas en las ratas e-SS son compatibles con ED. Los estudios de, de laboratorio y / ensayos morfológicos micro macro mostraron que la ED se asocia a glicolipototoxicidad, ISBG y estrés oxidativo . Los animales tratados con $\omega 3$ + NDGA mostraron una mejoría de estos parámetros al compararlo con los animales no tratados, acercándose a los parámetros observados en el grupo Wistar.

Tabla 1 : Acidos grasos en plasma

ACIDO GRASO	Control eSS	ω6	ω6+NDGA	ω3	ω3+NDGA	Wistar
14:0	0,5 ± 0,2	1,16 ± 0,5	0,9 ± 0,6	0,6 ± 0,05	0,7 ± 0,8	1,6 ± 1,3
16:0	14,49 ± 4,7	32,26 ± 10,6	26,5 ± 11,7	15,4 ± 0,2	18 ± 8,4	13,4 ± 6,4
18:0	8,14 ± 3,9	12,17 ± 2,7	10,6 ± 0,4	6 ± 1,1	6,5 ± 2,4	10,9 ± 2,1
24:0	0,43 ± 0,3	0,3 ± 0,02	0,2 ± 0,007	0,2 ± 0,002	0 ± 0	1,9 ± 0,3
Saturados	23,56 * ± 9,1	45,89 *# ± 13,82	38,2 *# ± 12,7	22,2 *# ± 1,37	25 *# ± 11,6	27,9 # ± 10,1
14:1 ω9	0,34 ± 0,2	0,58 ± 0,04	1,1 ± 0,3	0,3 ± 0,05	1,3 ± 1,1	1,5 ± 0,01
16:1 ω7	5,18 ± 4,1	1,66 ± 0,9	6,8 ± 1,5	9,8 ± 0,3	31 ± 1,6	1,3 ± 0,2
18:1 ω9	21,5 ± 8,2	14,63 ± 6,6	13,3 ± 4,31	22,3 ± 0,8	13 ± 1,1	12,1 ± 6,1
20:1 ω9	0,31 ± 0,2	0,34 ± 0,007	2,2 ± 0,3	0,8 ± 0,1	0 ± 0	5,3 ± 0,4
22:1 ω9	0,3 ± 0,3	0,25 ± 0,006	1 ± 0,02	0 ± 0	0 ± 0	2,3 ± 0,1
Monoinsaturados	27,6 * ± 13	17,46 *# ± 7,533	24,5 *# ± 6,43	33,3 # ± 6,43	45,4 * ± 3,8	22,5 # ± 6,81
18:2 ω6	23,7 ± 5,8	19,75 ± 0,08	15,2 ± 2,7	27,6 ± 0,1	8,6 ± 1,4	17 ± 9
18:3 ω6	5 ± 5,4	1,22 ± 0,002	1,2 ± 0,6	0 ± 0	1,6 ± 0,05	1,4 ± 0,02
18:3 ω3	1,5 ± 0,6	0,22 ± 0,001	1,3 ± 0,3	3,9 ± 0,5	13,6 ± 1,5	1,5 ± 0,9
20:2 ω6	0,2 ± 0,2	0,2 ± 0,005	1,2 ± 0,06	0,2 ± 0,02	0 ± 0	3,3 ± 0,3
20:3 ω3	1,2 ± 0,7	0,08 ± 0,01	1,5 ± 1	8 ± 0,2	2,3 ± 0,5	3,7 ± 0,2
20:4 ω6	9,2 ± 3,2	9,2 ± 0,3	6,1 ± 1	0,8 ± 0,02	1,7 ± 0,3	16,2 ± 3,4
20:4 ω3	0,1 ± 0,1	0,2 ± 0,01	0 ± 0	2,3 ± 0,05	0 ± 0	3,7 ± 0,2
22:6 ω3	0,0 ± 0	0,2 ± 0,01	1,1 ± 0,3	0,2 ± 0,01	0,2 ± 0,02	5 ± 0,4
22:5 ω3	1,1 ± 1,3	1,13 ± 0,01	2,3 ± 0,08	1,4 ± 0,05	3,1 ± 0,4	2,5 ± 0,1
PUFAs ω3	4 * ± 2,9	1,83 ± 0,036	6,2 ± 1,63	15,1 ± 0,81	19,3 * ± 2,42	16,4 # ± 1,8
PUFAs ω6	38,2 ± 14,4	30,37 *# ± 0,39	23,7 # ± 4,36	29 # ± 0,14	12 # ± 1,75	38 # ± 12,72
Poliinsaturados Totales	42,2 ± 17,3	32,2 ± 0,423	29,1 ± 5,99	44 ± 0,95	31,1 ± 4,17	54,3 ± 14,52