

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS

TRATAMIENTO CON METFORMINA COMO ESTRATEGIA PARA LA PREVENCIÓN DE CALCIFICACIONES VASCULARES ASOCIADAS AL SÍNDROME METABÓLICO EXPERIMENTAL

Streckwall, Lucas Pablo

McCarthy, Antonio Desmond (Dir.), Gangoiti, María Virginia (Codir.)

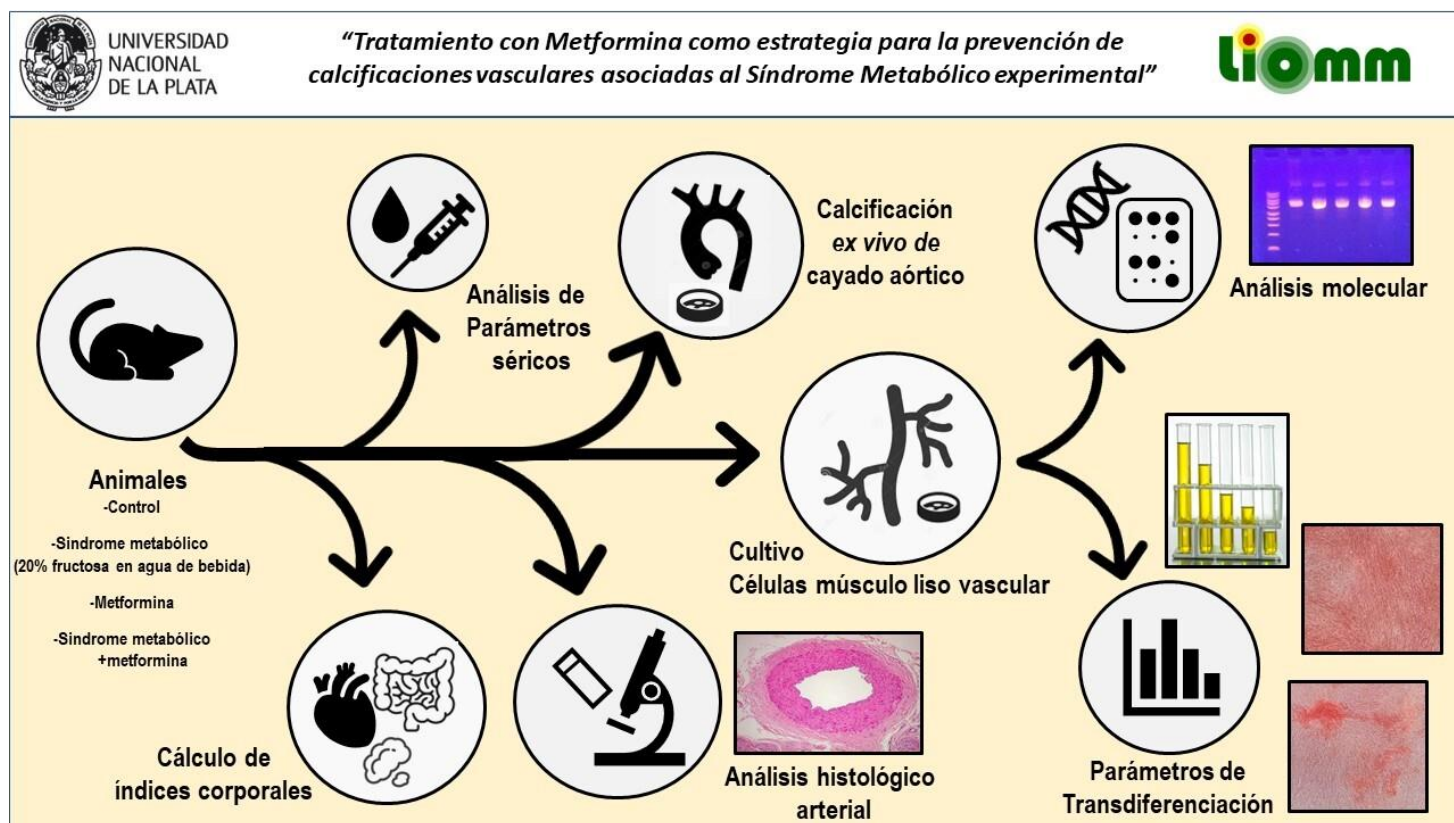
Laboratorio de Investigaciones en Osteopatías y Metabolismo Mineral (LIOMM)
lstreckwall@biol.unlp.edu.ar

PALABRAS CLAVE: síndrome metabólico, calcificaciones vasculares, metformina

EVALUATION OF METFORMIN TREATMENT AS A STRATEGY FOR THE PREVENTION OF VASCULAR CALCIFICATIONS ASSOCIATED WITH EXPERIMENTAL METABOLIC SYNDROME

KEYWORDS: metabolic syndrome, vascular calcifications, metformin

Resumen gráfico



Resumen

El Síndrome Metabólico (SM) se define por la confluencia de obesidad central, insulino-resistencia, hiperglucemia, hipertensión y dislipemia. Se asocia con una rigidización generalizada del lecho vascular causada, en parte, por la acumulación de calcificaciones arteriales (CA) asociada a una transdiferenciación osteoblástica de células de músculo liso vascular (CMLV). Actualmente no existen estrategias farmacológicas específicas para disminuir la rigidización vascular; sin embargo, uno de los tratamientos más frecuentes para el SM es el uso de fármacos insulino-sensibilizantes como la Metformina (MET), la cual pareciera inhibir *in vitro* la transdiferenciación osteoblástica de CMLV.

El objetivo general del proyecto es evaluar la eficacia de la MET oral para prevenir la predisposición a formar CA en un modelo de SM experimental inducido por Fructosa en ratas y estudiar los mecanismos involucrados.

Para ello se utilizarán ratas Wistar macho adultas jóvenes, separadas inicialmente en 2 grupos de igual número: la mitad recibirá agua estéril como fuente de bebida y las demás una solución de Fructosa al 20%. Tras 14 días, se le agregará a la mitad de cada grupo MET 100 mg/kg/día al agua de bebida, continuando así durante 4 semanas adicionales, quedando conformados los grupos: C (sólo agua de bebida), F (20% de Fructosa en agua de bebida), M (100 mg/kg/día de MET en agua de bebida) y FM (Fructosa+MET).

Pre-eutanasia se procederá al pesaje de los animales, toma de muestras

séricas y, tras la eutanasia, se diseccionarán corazón y grasa visceral para el cálculo de índices corporales y la aorta para la realización de múltiples ensayos.

En plasma se evaluarán parámetros metabólicos relacionados al desarrollo del SM como la glucosa, insulina, colesterol, triglicéridos; además de parámetros renales y hepáticos como transaminasas y creatinina. Por otro lado, se evaluarán reguladores de biomineralización y el estado proinflamatorio.

A partir de las aortas se diseccionarán los cayados aórticos para la realización de ensayos de calcificación *ex vivo* sobre tejido entero; de las secciones torácica y abdominal se aislarán CMLV para cultivo y determinación de marcadores de transdiferenciación osteoblástica: actividad de Fosfatasa Alcalina, producción de colágeno tipo I y mineralización; además de estudios moleculares como RT-PCR y Western Immunoblot para proteínas marcadoras.

Por último, secciones de aorta intactas se incluirán en parafina y se someterán a estudios histológicos con distintas tinciones para evaluación histomorfométrica de parámetros tales como perímetro de luz arterial, espesor de tunicas íntima y media, cuantificación de fibras elásticas, de colágeno y biomineralización; junto con análisis inmunohistoquímico utilizando diversos anticuerpos específicos contra epitopes de moléculas involucradas en el proceso de transdiferenciación osteoblástica.