

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS

CALCIFICACIONES VASCULARES ASOCIADAS AL SÍNDROME METABÓLICO EXPERIMENTAL, Y SU PREVENCIÓN MEDIANTE UN TRATAMIENTO ORAL CON METFORMINA

Martini, Nancy

McCarthy Antonio (Dir.)

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

PALABRAS CLAVE: metformina, calcificación vascular, síndrome metabólico

VASCULAR CALCIFICATIONS ASSOCIATED WITH EXPERIMENTAL METABOLIC SYNDROME, AND ITS PREVENTION BY ORAL TREATMENT WITH METFORMIN

KEYWORDS: metformine, vascular calcification, metabolic syndrome

Resumen gráfico



Estudio de las calcificaciones vasculares asociadas a un modelo de síndrome metabólico animal y su prevención mediante un tratamiento oral con Metformina



Diseño experimental

Tratamientos	Control (C)	Metformina (CM)	Fructosa (DRF)	Fructosa-metformina (DRFM)
0 días	Agua <i>ad libitum</i>	Agua <i>ad libitum</i>	Solución de fructosa 20% p/v	Solución de fructosa 20% p/v
15 días	Agua <i>ad libitum</i>	Metformina 100 mg/kg/día	Solución de fructosa 20% p/v	Metformina 100 mg/kg/día

Grupos control: Control (C), Metformina (CM)
Grupos SM: Fructosa (DRF), Fructosa-metformina (DRFM)

Timeline: 0 días (± Fructosa), 15 días (± Metformina), 35 días (Sacrificio)



Resumen

El síndrome metabólico (SM) es un problema de salud pública y se asocia a alteraciones metabólicas: dislipidemia aterogénica, obesidad central, insulino-resistencia e hipertensión arterial, incrementando el riesgo para Diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular.

La Calcificación arterial (CA) es un proceso patológico que aumenta el riesgo cardiovascular, y que se caracteriza por la pérdida de elasticidad de las arterias y engrosamiento de su pared por la acumulación de hidroxapatita en la tunica media y/o tunica íntima. Resulta de interés clínico desarrollar estrategias terapéuticas farmacológicas que ayuden a reducir las CA. Nuestra hipótesis de trabajo es que el SM induce un aumento en las CA por un incremento en la transdiferenciación al fenotipo osteoblástico de las células de músculo liso vascular (CMLV), favoreciendo la biomineralización y aumento de rigidez en la pared arterial; este puede ser prevenido por un tratamiento in vivo con Metformina, fármaco utilizado para el tratamiento de pacientes con SM.

El objetivo general de este proyecto es evaluar la eficacia de la Metformina 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 utilizamos 20 ratas Wistar macho adultas jóvenes, que fueron separados en una primera instancia en dos grupos de igual número de animales: un grupo recibió una solución de fructosa 20% p/v ad libitum, mientras que el otro recibió agua estéril ad

libitum en el agua de bebida. Transcurridos 14 días de iniciado el ensayo y durante cuatro semanas adicionales, a la mitad de cada grupo se le adicionó Metformina (100 mg/kg/día) al agua de bebida, quedando conformados así cuatro grupos experimentales: Control (C), Control + Metformina (CM), Dieta Rica en Fructosa (DRF) y Dieta Rica en Fructosa + Metformina (DRFM).

Pre-eutanasia, los animales son pesados y se extrajeron muestras de sangre para el análisis de distintos parámetros (metabólicos, séricos y proinflamatorios). Post-sacrificio, se diseccionó la aorta abdominal para el aislamiento y cultivo de las CMLV. Se evaluó el efecto de los diferentes tratamientos in vivo, sobre la predisposición ex vivo de CMLV a transdiferenciarse hacia un fenotipo osteoblástico. Para ello se cultivaron CMLV de todos los grupos experimentales en medio basal o en medio de diferenciación osteogénico [DMEM con 10% de suero fetal bovino, 5mM β -glicerofosfato y 25mg/L ácido ascórbico] por 7 días, luego se evaluó su grado de trans-diferenciación osteobástica midiendo la actividad de fosfatasa alcalina, producción de colágeno tipo I y mineralización extracelular. A partir de extractos de CMLV de todas las condiciones experimentales, se medirán tanto la expresión génica (por RT-PCR) como la expresión proteica (por Western blot) para así determinar cualitativamente y semi-cuantitativamente el rol de reguladores de la biomineralización en la acumulación de CA del lecho vascular.