

EFFECTO DE FRUCTANOS DE AGAVE SOBRE EL ESTRÉS OXIDATIVO EN HÍGADO Y CORAZÓN DE RATONES DIABÉTICOS db/db

Hernández Granados, María José (1), Ramírez Emiliano, Joel (2)

¹[Licenciatura en Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad de Guanajuato] | Dirección de correo electrónico: [majogranados@outlook.com]

²[Departamento de Ciencias Médicas, División de Ciencias de la Salud, Campus León, Universidad de Guanajuato] | Dirección de correo electrónico: [joelre@ugto.mx]

Resumen

Introducción: El desbalance de EROs y antioxidantes es un elemento patogénico muy importante de la diabetes DM2, pues durante el estado de estrés oxidativo no es estimulan adecuadamente las vías de señalización mediadas por la insulina. Los fructanos de Agave pueden ser eficientes como antioxidantes, por el grupo hidroxilo en su estructura. **Materiales y métodos:** Se llevó a cabo con ratones diabéticos, cuantificando los lípidos oxidados y proteínas oxidadas del hígado y corazón de estos. **Resultados:** Se presentó una disminución de lípidos oxidados en los corazones de los grupos 2 y 4 (3.79 ± 1.7 nmoles/mg; 9.3 ± 1.03 nmoles/mg) respecto a sus grupos control (4.74 ± 1.7 nmoles/mg; 13.47 ± 4.7 nmoles/mg), igual que en las proteínas de los grupos con tratamiento (9.7 ± 2.2 ng/ μ g; 17.7 ± 6.1 ng/ μ g) respecto a sus grupos control (19.48 ± 4.8 ng/ μ g; 25.8 ± 4.6 ng/ μ g). En el corazón se presentó una disminución significativa en los carbonilos del grupo 4 respecto al grupo 3 (11.49 ± 1.2 ng/ μ g; 28.41 ± 6.1 ng/ μ g), así como una disminución en el grupo 2 comparado con el grupo 1 (16.57 ± 2.1 ng/ μ g; 19.67 ± 4.6 ng/ μ g). **Discusión-conclusión:** Coincidiendo con otros estudios, se demostró que los fructanos disminuyen el daño oxidativo en hígado y corazón de ratones diabéticos, siendo efectivos para disminuir el daño oxidativo que presentan los pacientes humanos diabéticos.

Abstract

Introduction: The imbalance between ROS and antioxidants is a pathogenic element of DM2 diabetes, during the oxidative stress state insulin-mediated signaling pathways are not stimulating properly. Agave fructans can be efficient as antioxidants, by the hydroxyl group in their structure. **Materials and methods:** It was carried out with diabetics mice, quantifying oxidized lipids and oxidized proteins of their liver and heart. **Results:** A decrease in lipids was observed in the hearts of groups 2 and 4 (3.79 ± 1.7 nmol/mg, 9.3 ± 1.03 nmol/mg) compared to their control groups (4.74 ± 1.7 nmol/mg, 13.47 ± 4.7 nmol/mg), as were the proteins in the treatment groups (9.7 ± 2.2 ng/ μ g, 17.7 ± 6.1 ng/ μ g) compared to their control groups (19.48 ± 4.8 ng/ μ g, 25.8 ± 4.6 ng/ μ g). In the heart there was a significant decrease in the groups of group 4 with respect to group 3 (11.49 ± 1.2 ng/ μ g, 28.41 ± 6.1 ng/ μ g), as well as a decrease in group 2 compared with group 1 (16.57 ± 2.1 ng/ μ g, 19.67 ± 4.6 ng/ μ g). **Discussion-conclusion:** Coinciding with other studies, it was shown that fructans decreased oxidative damage in the liver and heart of diabetic mice, being effective in decreasing the oxidative damage that human diabetic patients present.

Palabras Clave

Lípidos oxidados 1; Proteínas oxidadas 2; Antioxidante 3; C57BL/6 4; db/db 5.

INTRODUCCIÓN

Antecedentes

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se asocia con dos acontecimientos principalmente, la falta de adaptación al incremento en la demanda de insulina y la pérdida de la masa β celular por la glucotoxicidad [1][2].

Existe controversia sobre el incremento del estrés oxidativo asociado a la diabetes mellitus, aun así, se ha demostrado que existe un aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno (EROs) y una disminución de las defensas antioxidantes en los sujetos diabéticos [3].

Son varios mecanismos implicados en el incremento del estrés oxidativo en la diabetes mellitus, entre los cuales se encuentran: la autooxidación de la glucosa, la glucación de proteínas, la activación de la vía de los polioles y la disminución de las defensas antioxidantes [4]. La glucosa, al igual que otros alfa-hidroxialdehídos, es capaz de autooxidarse a enediones (enolizarse) en solución acuosa y en presencia de metales de transición, como el Fe^{+3} , reacción en la cual se producen citoaldehídos intermediarios oxidados y radicales libres con un alto poder oxidante como el O_2^- [5].

El desbalance de EROs y los antioxidantes es un elemento patogénico importante de la resistencia a la insulina, debido a que durante el estado de estrés oxidativo no es estimulada adecuadamente la vía de señalización mediada por esta hormona [6][7].

Tratamiento antioxidante con fructanos de Agave

El principal tratamiento para la DM2 se realiza con insulina y/o drogas hipoglucemiantes orales, en forma de monoterapia o terapias combinadas, para conseguir un mejor control glucémico [8]. El tratamiento farmacológico de este síndrome metabólico es de por vida, y pretende controlar las manifestaciones clínicas y prevenir complicaciones. El uso de plantas medicinales para esta patología ha tenido mucha importancia en los últimos años, pero son pocas las especies que han sido científicamente estudiadas y validadas [9].

Las piñas del *Agave tequilana* Weber *var. Azul* contienen aproximadamente 75% de carbohidratos, caracterizados por tener un grado diferente grado de polimerización, es posible que estas moléculas puedan funcionar como antioxidantes, debido a que los grupos hidroxilo (OH) en la estructura de los monosacáridos pueden ceder un electrón y por ende, reducir moléculas oxidadas como las EROs [10][11].

Justificación

En la actualidad la DM2 se está convirtiendo rápidamente en una epidemia, la búsqueda de nuevos tratamientos para esta patología está tomando mucha importancia, pero se necesitan estudios más exhaustivos para encontrar tratamientos antioxidantes para el desbalance generado en la DM2. Se piensa que los fructanos pueden ser eficientes como antioxidantes, mediante el atrapamiento de radicales, disminuyendo el daño oxidativo en los organismos diabéticos. El objetivo de esta investigación es demostrar la disminución de proteínas oxidadas y lípidos oxidados en corazones e hígados de ratones diabéticos y sanos, sugiriendo que el tratamiento puede ser efectivo para pacientes humanos diabéticos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se utilizaron ratones adultos hembras de la cepa C57BL/6 y db/db de 20 semanas de edad, en un experimento comparativo de 4 grupos con duración de 8 semanas. Los animales se dividieron en cuatro grupos de cinco ratones cada uno: un grupo testigo alimentado con una dieta normal de mantenimiento (19% proteína, 9% grasa, PicoLab Rodent 5053, Labdiet) sin tratamiento (grupo 1); un grupo testigo con tratamiento, (grupo 2); un grupo de ratones diabéticos sin tratamiento (grupo 3) y un grupo de ratones

diabéticos con tratamiento (grupo 4). Todos los ratones fueron mantenidos, tratados y confinados en base a los lineamientos que establece la NOM-062-ZOO-1999.

Al finalizar el tratamiento, los ratones se sacrificaron y se extrajo de ellos los corazones e hígados, estos fueron homogenizados y posterior a esto se determinó la concentración de proteína por el método de ácido bicinonínico (BCA), basados en la conversión de la reacción de Biuret.

Determinación de lípidos y proteínas oxidadas

La cuantificación de lípidos oxidados se realizó mediante la determinación del malondialdehído endógeno (MDA) basándose en la reacción del ácido tiobarbitúrido (TBA). Los niveles de proteína oxidada se cuantificaron mediante la derivatización del grupo carbonilo introduciendo grupos funcionales detectables en la proteína oxidada.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Resultados

Lípidos oxidados

Se presentó una disminución de lípidos oxidados en los corazones de los grupos 2 y 4 (3.79 ± 1.7 nmoles/mg; 9.3 ± 1.03 nmoles/mg; $p < 0.05$) con respecto a sus grupos control 1 y 3 (4.74 ± 1.7 nmoles/mg; 13.47 ± 4.7 nmoles/mg; $p < 0.05$) [Gráfica 1]. En el hígado no me mostró gran diferencia entre los valores de los grupos con tratamiento 2 y 4 respecto a los grupos sin tratamiento 1 y 3.

Proteínas oxidadas

En el hígado, se demostró una disminución en los carbonilos de los grupos 2 y 4 (9.7 ± 2.2 ng/ μ g; 17.7 ± 6.1 ng/ μ g; $p < 0.05$) respecto a sus grupos control 1 y 3 (19.48 ± 4.8 ng/ μ g; 25.8 ± 4.6 ng/ μ g; $p < 0.05$) [Gráfica 2]. En el corazón se presentó una disminución significativa en los carbonilos del grupo 4 respecto al grupo 3 (11.49 ± 1.2 ng/ μ g; 28.41 ± 6.1 ng/ μ g; $p < 0.05$), así como una disminución en el grupo 2 comparado con su grupo control 1 (16.57 ± 2.1 ; 19.67 ± 4.6 ; $p < 0.05$) [Gráfica 3].

Discusión

A pesar de la poca información publicada acerca del efecto de los fructanos como antioxidantes, los resultados coinciden con lo obtenido por Alarcón-Aguilar *et al.* (2010), donde se evaluó el efecto antioxidante de los fructanos de *Psacalium peltatum* Cass, en ratones a los que se les indujo diabetes con estreptozotocina, encontrando una disminución de los niveles de lípidos oxidados y proteínas oxidadas de hígado y corazón de los ratones, lo que es atribuido al OH en la estructura del fructano [12].

Ya que el hígado es el órgano más involucrado en el metabolismo, detoxificación y excreción de varias sustancias endógenas y exógenas, hay una mayor generación de EROs que pueden unirse covalentemente con los lípidos de la membrana causando una peroxidación lipídica. Esto puede explicar porque no se encontró gran diferencia en los lípidos del hígado, pues esta condición se presenta en diversas enfermedades metabólicas como lo es la diabetes [13][14].

CONCLUSIONES

Se ha demostrado que los fructanos de Agave disminuyen el daño oxidativo en hígado y corazón de ratones diabéticos. Así, los resultados obtenidos sugieren que los fructanos de Agave son efectivos para disminuir el daño oxidativo que presentan los pacientes humanos diabéticos.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad de Guanajuato por permitirme formar parte de este Verano de Investigación, reforzando mis conocimientos y adquiriendo nuevos. Al Dr. Joel Ramírez Emiliano por el apoyo, la confianza y la oportunidad de ser parte de este proyecto. También quiero agradecer a la Dra. Elena Franco Robles, por ser mi principal guía en el camino de la investigación y mi ejemplo a seguir.

REFERENCIAS

- [1] Palomer, X., González, J.M.C., Blanco, F.V. & Mauricio, D. (2008). Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes obesity y metabolism*, 10, 185-197. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2007.00710.x
- [2] Sharabi, Y. (2012). Management of the unholy Trinity diabetes-obesity-hypertension (diabesotension). *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 20. Recuperado de: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/dmrr.2371>. DOI: 10.1002/dmrr.2371
- [3] Cruz, J., Licea, M.E., Hernández, P., Abraham, E.A. & Yanes M. (2001). Estrés oxidativo y diabetes mellitus. *Revista Mexicana de Patología Clínica*, 58(1): 4-15.
- [4] Clapés, S., Armas, D., Marquetty, A., Lemani, M., Márquez, I., Díaz, D. & Companioni, M. (2006) Disminución de la capacidad antioxidante en niños y adolescentes diabéticos. *Revista Cubana de Investigaciones Biomedicas*, 25(2): 1-7.
- [5] Núñez, R.I., Socarrás, E.L., González, Z., Chávez, J., Cano, C. & Amell, A. (2001). Determinación de agentes antioxidantes séricos en diabéticos tipo 2. *Medicina Interna (Caracas)*. 17(4): 1-10.
- [6] Al-Dallen, S.M., Chávez, T., Martínez, G., Ferreira, E. & León OS. (2004). El equilibrio redox en la diabetes y sus complicaciones. *Acta Farmacéutica Bonaerense*, 23(2): 231-242.
- [7] Frank, G.D., Equchi, S. & Motley, E.D. (2005) The role of reactive oxygen species in insulin signaling in the vasculature. *Antioxidant & Redox Signaling*, 7(7-8): 1053-1061. DOI: 10.1089/ars.2005.7.1053
- [8] Basurto, D., Lorenzana-Jiménez, M. & Magos-Guerrero, G. (2006). Utilidad del nopal para el control de la glucosa en la diabetes mellitus tipo 2. *Revista de la facultad de medicina UNAM*, 49(4), 157-161.
- [9] Sánchez, S. & Genta, S. (2007). C13-Yacon: Un potencial productivo natural para el tratamiento de la diabetes. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de plantas Medicinales y Aromáticas*, 6(5), 162-164.
- [10] Bautista-Justo, M., García-Oropeza, L., Salcedo-Hernández, R. & Parra-Negrete, L.A. (2001). Azúcares en agaves (Agave Tequilana Weber) cultivados en el estado de Guanajuato. *Acta Universitaria*, 11(1), 33-38.
- [11] Nishizaea, A., Yabuta, Y. & Shigeoka, S. (2008). Galactinol and raffinose constitute a novel function to protect plants from oxidative damage. *Plant Physiology*, 147: 1251-1263. DOI: 10.1104/pp.108.122465
- [12] Alarcón-Aguilar, F.J., Fortis-Barrera, A., Angeles-Mejia, S., Banderas-Dorantes, T.R., Jasso-Villagómez, E.I., Almanza-Pereza, J.C., Blancas-Flores, G., Zamilpa, A., Diaz-Florese, M. & Roman-Ramos R. (2010). Anti-inflammatory and antioxidant effect of a hypoglycemic fructan fraction from *Psacalium Peltatum* Cass in streptozotocin-induced diabetes mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 132: 400-407. DOI: 10.1016/j.jep.2010.08.003
- [13] Pramod, K., Deva, R.G., Lakashmayya & Ramachandra, S.S. (2008). Antioxidant and hepatoprotective activity of momordica tuberosa against CCl4 induced liver injury rats. *Indian Journal of Experimental Biology*, 46: 510-513.
- [14] Dash, D.K., Yerigan, V.C., Nayak, S.S., Ghosh, T., Rajalingam, D. & Segupta P. (2007). Evaluation of hepatoprotective and antioxidant activity of *Ichnocarpus frutescens* R. Br. On paracetamol induced hepatotoxicity in rats. *Tropical Journal Pharmaceutical Research*, 6(3): 755-765. DOI: 10.4314/tjpr.v6i3.14656

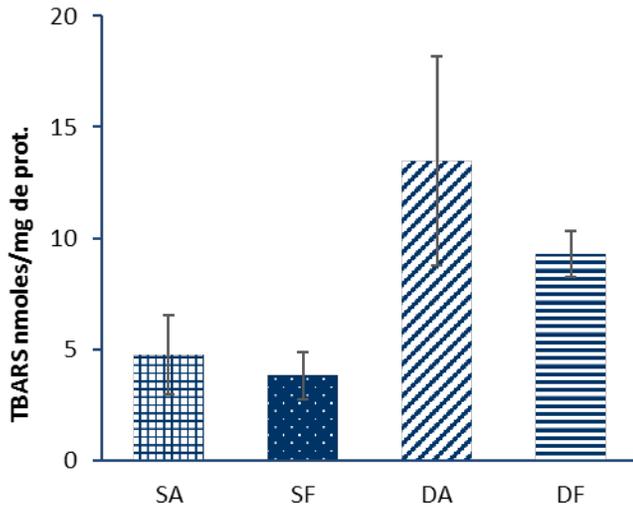


GRÁFICO 1: Efecto de los fructanos de Agave sobre lípidos oxidados del corazón de ratones diabéticos (DF) y ratones sanos (SF). En todos los grupos la n=5. Se realizó ANOVA de una vía y poshoc de Tukey. Los datos se representan como la media \pm EE, $p < 0.05$.

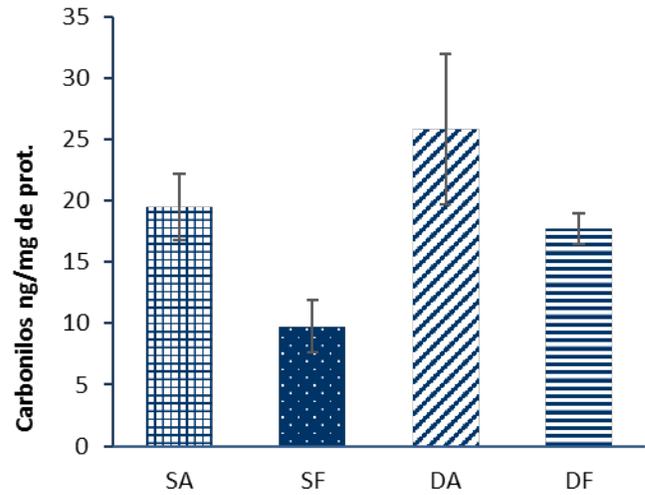


GRÁFICO 2: Efecto de los fructanos de Agave sobre proteínas oxidadas del hígado de ratones diabéticos (DF) y ratones sanos (SF). En todos los grupos la n=5. Se realizó ANOVA de una vía y poshoc de Tukey. Los datos se representan como la media \pm EE, $p < 0.05$.

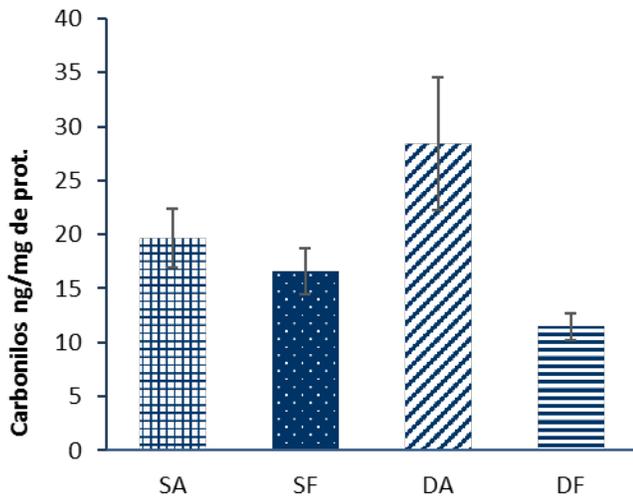


GRÁFICO 3: Efecto de los fructanos de Agave sobre proteínas oxidadas del corazón de ratones diabéticos (DF) y ratones sanos (SF). En todos los grupos la n=5. Se realizó ANOVA de una vía y poshoc de Tukey. Los datos se representan como la media \pm EE, $p < 0.05$.