

## *Diabetes experimental*

Ricardo R. Rodríguez

**RICARDO R. RODRÍGUEZ:** El autor es Doctor en Medicina por la Universidad de Buenos Aires (UBA), cuya tesis (1955) obtuvo el Premio Facultad de Medicina y contó con el padrinazgo del Doctor Bernardo A. Houssay. Miembro de la Academia Nacional de Ciencias de Buenos Aires desde 1972 y de la Academia de Medicina de Córdoba (1984), el autor cumple funciones docentes como Profesor Visitante en la Asociación para el Progreso de las Ciencias, Japón, Profesor S. Shisume, y en la Universidad de Ulm, Alemania, Profesor E. P. Pfeiffer. Es miembro del Consejo Unión Internacional de Ciencias Fisiológicas (IUPS) (1980/89) y entre 1956 y 1970 fue Profesor Titular de Fisiología Humana en la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de La Plata, cuyo decanato ejerció entre 1968-1970. La misma materia dictó (1971-1989) como Profesor Titular en la Facultad de Medicina de la UBA y desde 1997 en la Universidad del Salvador, institución donde obtuvo en 2005 el título de Maestro de la Medicina.

En ratas blancas de la cepa Wistar, se estudia la diabetes por pancreatectomía subtotal amplia (extirpación del 95 % de la masa del órgano), o por la inyección intraperitoneal de estreptozotocina (ST2) (60 mg/kg de peso del animal, disuelto en solución buffer de citrato de sodio a pH 4.5).

Se analiza la aparición, evolución y desarrollo y las complicaciones agudas y crónicas en 8 meses de diabetes.

Los principales temas en desarrollo, varios de los cuales se han presentado parcialmente en congresos argentinos, latinoamericanos y mundiales de Diabetes, Fisiología o Fisiopatología y publicados completamente en importantes revistas argentinas y extranjeras, se han efectuado comparando en todos los casos con animales controles no diabéticos:

*Preñez:* Determinación de la preñez en ratas normales y diabéticas mediante el extendido vaginal, evolución de la preñez, parto y lactancia, con análisis de las alteraciones producidas por la diabetes (alargamiento de los ciclos, implantación defectuosa de los fetos en útero, parto distócico con muchos fetos muertos, lactancia

insuficiente, etc.) En los hijos, medida del desarrollo del páncreas endocrino (área de los islotes e inmunohistoquímica de células endocrinas) en los primeros 15 días de vida y estudios metabólicos en los primeros 3 meses. Histoquímicamente (determinación de peptido C), que permite comprobar la regeneración de células productoras de insulina en los islotes de Langerhans y en células centroacinosas.

*Hipertensión portal:* Ligadura parcial de la vena porta en ratas diabéticas o no. Determinación, a las 2 semanas, de parámetros bioquímicos en sangre e histoquímicos en hígado. Colaboran los Profs. Ester Filinger y Horacio Peredo, Facultad de Farmacia y Bioquímica, U.B.A., en convenio con CONICET y participación de las Técnicas Profesionales Lic. María C. Susemihl y Sra. Irene Villarreal.

*Mesenterio y Aorta:* En animales con 2 a 8 meses de diabetes, estudio de prostaglandinas y prostaciclina, con la colaboración de los Profesores Ester Filinger y Horacio Peredo.

*Nefropatía:* Aparición y evolución en ratas con 2 a 6 meses de diabetes. Determinaciones bioquímicas e histoquímicas (en este caso, en el mesangio glomerular, con la participación del Prof. Rubén Laguens, Fundación Favaloro, Patología), Acción preventiva del bloqueo del sistema Renina-Angiotensina con Enalapril o Losartan. Con la colaboración, a nivel clínico, del Profesor Maximino Ruiz, Director del Servicio de Diabetes, Hospital J. de San Martín, U.B.A. y colaboradores.

*Oculopatía:* Aparición y evolución de la catarata y su prevención con tratamiento insulínico. Lesiones bioquímicas precoces en cristalino, humor vítreo y retina. Histología e histoquímica de retina, engrosamiento vascular, microaneurismas y hemorragias. Colaboran el Profesor Orlando Catanzaro y el Bioquímico Damián Dziubecki.

Con la colaboración del Doctor Mario Saravia y colaboradores del Servicio de Oftalmología, Facultad de Medicina, UBA, se analizan preparaciones planas de retina, digeridas con colágenasa y coloración de venas y arterias para estudiar la retinopatía diabética.

*Curación de la diabetes:* En ratas de ambos sexos y de 2 meses de edad (alrededor de 200 g de peso corporal), inyección de ST2 y producción inmediata de diabetes tipo I. En ratas en su segundo día de vida, inyección de St2 (100 mg/kg de peso) y producción, a las 2 meses de edad, de diabetes tipo II. En ambos casos, administración, por vía oral, de Tungstato de sodio (2 g con 1 litro de agua común) o Vanadio sulfato (800 mg/litro de agua) durante un mes. Observación de la normalización de la hiperglucemia y su mantenimiento en valores normales después de la suspensión de las drogas.

*Regeneración del páncreas endocrino:* se sacrifican ratas después de 2 a 15 días de pancreatectomía subtotal amplia. En el remanente del órgano, islotes de Langerhans, células centroacinosas y acinos de secreción externa, se analizan por mé-

todos histoquímicos e histoinmunológicos la neoformación de células endocrinas. Colabora el grupo de investigaciones de La Plata, Pcia. de Buenos Aires, presidido por el Profesor Juan J. Gagliardino.

*Interrelación entre páncreas exocrino y endocrino:* En animales diabéticos es-placnicectomizados o solarectomizados, con sus correspondientes controles y bajo anestesia general se cánula el colédoco, y en la secreción biliar y en sangre se analiza el efecto de la secretina sobre los niveles de bicarbonato, amilasa y lipasa. Colabora el Profesor Osvaldo Tiscornia, Director del Instituto de Investigaciones Pancreáticas, Hospital Escuela, U.B.A.

*Permeabilidad vascular.* Se inyecta bajo ligera anestesia general, Azul de Evans en la vena yugular para, 15 minutos después y con la misma anestesia, medir la extravasación del colorante en riñón, páncreas, retina y ciego.

*Relajación del endotelio:* En anillos de arteria aorta, se mide la acción de la melatonina y variaciones del sistema de oxido reducción. Con la colaboración del Profesor C. F. Reyes Toso, Profesor L. Linares, Fisiología, Medicina, U.B.A.

En la continuación y desarrollo de todos estos temas y los que surgen como consecuencia de los resultados obtenidos por nosotros y en otros laboratorios del país y extranjeros colaboran estudiantes de la Carrera de Medicina de esta Facultad, quienes solicitan su incorporación como complemento de su formación de pregrado, y para iniciarse, además, en programas de investigación científica original.

## Bibliografía

Nómina de algunos de los trabajos publicados con resultados parciales o completos de los temas en desarrollo

- BRIGNONE, J. A., CAMPOS DE BRIGNONE, C. M, RODRÍGUEZ, R. R., STOPPANI, A. O. M. *Alteraciones mitocondriales hepáticas en la diabetes crónica.* Revista de la Sociedad Argentina de Biología. 56, 98. 1980.
- BRIGNONE, J. A., CAMPOS DE BRIGNONE, C. M, RODRÍGUEZ, R. R., BADANO, B. N., STOPPANI, A. O. M.. *Modified oscillation behaviour and decreases D-3-hydroxybutyrate dehydrogenase activity in diabetic rat liver mitochondria.* Arch. Biochem. Biophys. 214 (2), 581. 1982.
- KAUFMANN, F., RODRÍGUEZ, R. R.: Subtotal pancreatectomy in five different rat strains: incidence and course of development of diabetes. *Diabetologia*, 1984. 27, 38.

- RODRÍGUEZ, R. R., TISCORNIA, O. M., GONZÁLEZ, E., LEHMANN, E. S. DE, CRESTA, M. A., SUSEMIHL, M. C. HAMAMURA, S. *The exocrine pancreas in the streptozotocin diabetic rat*. Shangai, China. Third Congress of Federation of Asian and Oceanian Physiological Societies.. S19-41 (P), 285. November, 1984
- RODRÍGUEZ, R. R., TISCORNIA, O. M.; GONZÁLEZ E., LEHMANN, E. S. DE, CRESTA, M. A., SUSEMIHL, M. C., HAMAMURA, S. *Autonomic nervous system and the insulo-pancreon axis in the diabetic rat*. San Petesburgo, Rusia. XXXIII IUPS Congress. P049, 13. Julio 1997.
- RODRÍGUEZ, R. R.; RENAULD, A., CELENER, D., PÉREZ R. L., SUSEMIHL, M. C. *Offspring of streptozotocin diabetic rats: size changes in Langerhans islets with time after birth*. Dia. Res. and Clin. Pract., 41, 95. 1998.
- ZUCOLLO, A. DZIUBECKI, A., VILLARREAL, I. RODRÍGUEZ, R. R., CATANZARO, O. *The development of insulitis and the kallikrein-kinin system*. International Immunopharmacology, 2, 1941. 2002.
- RODRÍGUEZ R. R., CATANZARO O., RUIZ M., LAGUENS R., FILINGER E., SUSEMIHL M. C., VILLARREAL I. *Experimental Diabetic Nephropathy: The renin-angiotensin system*. XVIII IDF Congress, París, Francia, 4 S, 298, 2480, 2003.
- PEREDO H., FILINGER E., RODRÍGUEZ R. R., SUSEMIHL M. C., VILLARREAL I. *Chronic Diabetes Modifies Vascular Prostaglandin production in the rat*. Biocell, 27 (3), 72, 406, 2003.
- REYES TOSO C. F., LINARES L. M., RICCI C. R., ARAN M., PINTO J. E., RODRÍGUEZ R. R., CARDINALI D. P. *Effects of melatonin in vascular reactivity in pancreatectomized rats*. Life Sciences, 20, 27, 2004.
- EVELSON P., LLESUY S., FILINGER E., RODRÍGUEZ R. R., LEMBERG A., SCORTICATI C., SUSEMIHL M. C., VILLARREAL I., POLO J. M., PEREDO H., PERAZZO J. C. *Decreased oxidative stress in prehepatic portal hypertensive rat livers following the induction of diabetes*. Clin. and Expe. Pharm. and Physiol. 31, 1, 2004.
- REYES TOSO C.F., LINARES L.M., RICCI C.R., OBAYA - NAREDO D., PINTO J.E., RODRÍGUEZ R.R., CARDINALI D.P. *Melatonin restores endothelium dependent relaxation in aortic rings of pancreatectomized rats*. En Prensa J. Pineal Research.
- EVELSON p., SUSEMIHL M.C., VILLARREAL, I. LLESUY, S., RODRÍGUEZ, R.R., PEREDO, H., LEMBERG, A., PERAZZO, J.C., FILINGER, E. *Hepatic morphological changes and oxidative stress in chronic streptozotocin - diabetic rats*. Ann of hepatol. 4, 115 - 120, 2005.