

2017 Octubre, 7(1): 1-1

## EFFECTOS PREVENTIVOS DEL N-ACETIL CISTEÍNA SOBRE LAS ALTERACIONES ENDÓCRINO-METABÓLICAS EN UN MODELO DE INSULINORRESISTENCIA Y TOLERANCIA A LA GLUCOSA ALTERADA

Castro, M.C.<sup>1</sup>; Villagarcía, H.<sup>1</sup>; González Arbelaez L.<sup>2</sup>, Schinella G.<sup>3</sup>, Massa, M.L.<sup>1</sup>, Francini, F.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro de Endocrinología Experimental y Aplicada CENEXA (CCT La Plata-CONICET-UNLP).

<sup>2</sup>Centro de Investigaciones Cardiovasculares (CIC-CCT La Plata-CONICET-UNLP).

<sup>3</sup>Cátedra de Farmacología Básica, Facultad de Ciencias Médicas (UNLP) – CICPBA; mccaastro05@yahoo.com.ar

### Introducción

La obesidad y la Diabetes Mellitus tipo 2 (DT2) son problemas importantes de Salud Pública a nivel nacional e internacional, por su morbi-mortalidad y el alto costo que demanda la atención de quienes la padecen. La prevalencia de la DT2 se incrementa de manera exponencial. En nuestro país, según la última Encuesta Nacional de Factores de Riesgo, alcanza el 9,8% en la población, demostrando un aumento respecto a las encuestas anteriores. La aparición de la DT2 está precedida por la tolerancia a la glucosa alterada. En esta etapa temprana, o prediabetes, ya están presentes, aunque con menor magnitud, los cambios descritos en la DT2. Paralelamente, dicho incremento se asocia a un aumento del consumo total de calorías y un cambio importante en el tipo de nutrientes consumidos. Los jarabes de maíz, ricos en fructosa, se han convertido en los edulcorantes utilizados en las bebidas carbonatadas, mermeladas y otros productos de consumo diario. La sobrecarga de fructosa promueve la acumulación de sus productos derivados y aldehídos reactivos, especies reactivas del oxígeno y otros indicadores de estrés oxidativo (EO), que podrían inducir simultáneamente daño metabólico, IR hepática y respuesta inflamatoria local. Según nuestra hipótesis de trabajo el aporte exagerado de fructosa al hígado promueve el EO local, con una disminución de los niveles de GSH, lo cual induce cambios metabólicos tendientes a disminuir el flujo de sustratos oxidables a la mitocondria y el consecuente EO, y una respuesta adaptativa inmuno-metabólica a dicha injuria. La NAC (N-acetil-cisteína) posee capacidad antioxidante, provee sustratos para la síntesis de GSH y presenta una elevada absorción a nivel hepático.

### Objetivos

estudiar en el hígado, el efecto de la NAC sobre las alteraciones endócrino-metabólicas inducidas por la dieta rica en sacarosa.

### Materiales y métodos

Se emplearon ratas Wistar macho adultas divididas en 3 grupos experimentales: Control (C) con dieta comercial estándar y agua corriente de bebida; Sacarosa (S), recibió 10 % de sacarosa en el agua de bebida; SNAC que además de recibir el tratamiento con sacarosa, se le inyectó i.p. 50mg/kilo durante los últimos 5 días de tratamiento. Transcurridos los 21 días de tratamiento, se sacrificaron los animales y se midieron parámetros séricos y se calcularon índices HOMA-IR, HOMA-B e ISHI. El hígado se procesó para determinar el contenido de glucógeno, actividad de fructoquinasa (FQ), contenido de GSH, qPCR de SREBP1c, FAS y GPAT, Wb de p-eNOS, iNOS, COX2 y pAKT.

### Resultados

Parámetro	C	S	SNAC
Glucemia (mg/dl)	108,5 ± 2,9	114,2 ± 3,5	112,3 ± 1,6
Insulinemia (ng/ml)	0,2 ± 0,01	0,27 ± 0,03	0,17 ± 0,02 <sup>#</sup>
Trigliceridemia (mg/dl)	101,1 ± 2,3	148,4 ± 8,6*	114,3 ± 5,9 <sup>#</sup>
HOMA -IR	1,34 ± 0,05	1,85 ± 0,18*	1,17 ± 0,13 <sup>#</sup>
HOMA -B	13,21 ± 0,64	18,17 ± 0,28*	10,63 ± 2,10 <sup>#</sup>
ISHI	18,77 ± 0,5	13,93 ± 1,5	21,97 ± 2,8 <sup>#</sup>

\*p<0,05 vs. C; #p<0,05 vs. S.

Las ratas a las que se administró sacarosa mostraron una disminución del contenido hepático de GSH (marcador de EO). Asimismo mostraron un incremento significativo en la actividad de la FQ y se detectó mayor contenido de glucógeno a nivel hepático. Por otro lado, la sacarosa indujo incremento en los niveles de ARNm de SREBP1c, FAS y GPAT (lipogénesis). A nivel proteico, estos animales incrementaron la expresión de iNOS y de COX2 (marcadores de inflamación) y disminuyeron el contenido proteico de p-eNOS y p-AKT. El tratamiento con NAC fue capaz de revertir las alteraciones mencionadas.

### Conclusiones

La administración de sacarosa durante 3 semanas a ratas normales indujo insulinorresistencia y dislipemia acompañada de alteraciones en el metabolismo hepático de carbohidratos y lípidos. El tratamiento con NAC previno las mencionadas alteraciones, efecto probablemente mediado a través de la vía de señalización AKT dependiente. La activación de p-eNOS podría explicar los efectos correctores de la insulinorresistencia observados.