

## Correlación Entre la Concentración de Glucosa, Hígado Graso y Estrés Oxidativo Hepático en Diabetes Mellitus

Correlation between concentration of glucose, fatty liver and hepatic oxidative stress in diabetes mellitus

Mendoza, C; Marquez, YC; Matheus, N; Aranguren, A; El Abed, Y; López-Ortega, A  
Unidad de Investigación en Ciencias Funcionales "Dr Haity Moussatché" (UNIHM), Decanato de Ciencias Veterinarias, Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado", Barquisimeto, Venezuela. E-mail: alopez@ucla.edu.ve

### RESUMEN

La diabetes mellitas (DM) es un síndrome caracterizado por hiperglicemia asociado a alteraciones del metabolismo graso y proteico. Estudios han demostrado la presencia de productos derivados de la peroxidación lipídica en la sangre y tejidos de pacientes diabéticos. El objetivo de este estudio fue correlacionar la concentración de glucosa con el hígado graso (HG) y el estrés oxidativo (EO) hepático en ratones hembras NMRI con Diabetes Mellitus experimental inducido por streptozotocina (STZ). El estudio histopatológico y la concentración de triglicéridos (TG) se utilizaron como indicadores de HG y la de malondialdehído (MDA) y dienos conjugados (DC) como indicadores del EO. Los resultados se expresaron como  $X \pm ES$  en mg de glucosa (GL) %, mg de TG/mg de proteínas totales (PT), nmoles de MDA /mg de PT y moles de DC /mg de PT y se analizaron estadísticamente por las pruebas ANOVA, comparaciones múltiples (DMS) y correlación de Pearson ( $P < 0,05$ ). El valor basal de GL (0 día) fue de  $179,23 \pm 1,217$ , a los 15 días:  $316,65 \pm 1,47$  a los 30 días:  $362,68 \pm 40,76$  ( $p < 0,005$ ). Los TG a los 0 Días:  $0,823 \pm 0,06$ , a los 15 días:  $1,12 \pm 0,15$ , a los 30 días:  $1,69 \pm 0,11$  ( $P < 0,001$ ). La concentración de MDA control:  $6,21 \pm 0,33$ , a los 15 días de  $17,30 \pm 0,95$  ( $p < 0,005$ ) a los 30 días de  $7,31 \pm 0,10$ . Los DC (valor basal) fue  $70,43 \times 10^{-5} \pm 11,44$  y a los 30 días  $75,69 \times 10^{-5} \pm 1,74$  ( $P < 0,05$ ). En base a los resultados se puede concluir que la STZ provoca en ratones hembras un estado de hiperglicemia, altamente significativo a los 30 días. Asimismo, los niveles de glucosa se relacionan con aumento de niveles de triglicéridos hepáticos, lo que está asociado con el desarrollo de EO.

Palabras clave: Diabetes Mellitus, Streptozotocina, Radicales Libres

### ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) is a syndrome characterized by hyperglycemia associated with disorders of fat and protein metabolism. Studies have shown the presence of products derived from the lipidic peroxidation in blood and tissues of diabetic patients. The objective of this study was to correlate the concentration of glucose, fatty liver (HG) and liver oxidative stress (EO) in female mice NMRI with experimental Diabetes Mellitus induced by streptozotocina (STZ). The study histopathological and the triglycerides concentration (TG) were used as indicators of HG and the malondialdehyde (MDA) and conjugates Dienes (DC) as indicators of the EO. The results were expressed as  $X \pm ES$ . mg glucose (GL) %, mg TG/mg total protein (PT), nmol of MDA/mg PT and moles of DC and were statistically analyzed by ANOVA testing, multiple comparisons (DMS) and correlation of Pearson ( $P < 0.05$ ). The basal value of GL (0 day) was  $179,23 \pm 1,217$ , after 15 days:  $316,65 \pm 1.47$  to 30 days:  $362,68 \pm 40,76$  ( $p < 0,005$ ). The TG 0 days:  $0,823 \pm 0.06$ , to 15 days:  $1.12 \pm 0.15$ , to 30 days:  $1.69 \pm 0.11$  ( $p < 0.001$ ). MDA concentration control:  $6.21 \pm 0.33$ , to 15 days of  $17,30 \pm 0.95$  ( $P < 0.005$ ) to 30 days of  $7.31 \pm 0, 10$ . The DC (basal value) was  $70,43 \times 10^{-5} \pm 11.44$  and 30 days  $75,69 \times 10^{-5} \pm 1.74$  ( $P < 0,05$ ). We conclude that the STZ causes a State of hyperglycemia, highly significant to the 30 days in female mice. In addition, glucose levels are associated with increased liver triglyceride levels, which is associated with the development of EO.

Key words: Diabetes Mellitus, Streptozotocina, free radicals

## INTRODUCCIÓN

La diabetes es definida como un trastorno metabólico caracterizado por el aumento de los niveles de glucosa, ocasionada por una menor disponibilidad de la insulina, debido a la resistencia periférica de esta hormona, a una disfunción secretora de las mismas o ambas alteraciones. Es considerada como un trastorno crónico por su larga evolución [1,2].

Uno de los papeles más importantes de la insulina es promover el almacenamiento de energía a través del glucógeno en los hepatocitos y en el músculo esquelético luego de haber ingerido alimentos. Adicionalmente, esta hormona estimula a los hepatocitos para que sintetizen triglicéridos y al tejido adiposo para que los almacene e inhibe la lipólisis, proteólisis y glicólisis. En pacientes con diabetes no controlada existe una rápida movilización de triglicéridos lo cual incrementa los niveles de ácidos grasos libres sanguíneos que son tomados por varios tejidos incluyendo el hígado y metabolizados para proveer energía [3,4].

Normalmente, los triglicéridos plasmáticos son sustratos de la lipoproteína lipasa (LPL), una enzima presente en la superficie de las células endoteliales de los vasos sanguíneos que permite que los ácidos grasos sean tomados de los triglicéridos circulantes para ser almacenados en los adipocitos. La actividad de la LPL requiere insulina y cuando ésta no está presente se genera una hipertrigliceridemia. Lettéron y col, reportaron que el hígado graso desencadena por lo general, un proceso de peroxidación lipídica (deterioro oxidativo de los lípidos poli-insaturados de las membranas celulares), que puede causar la muerte celular. Asimismo[5], Lee y col., señalaron que los desórdenes del metabolismo de los lípidos y carbohidratos en la Diabetes Mellitus cursa con formación de radicales libres (RL) e inflamación de los hepatocitos[6].

Los RL inducen peroxidación lipídica, proceso en el cual los ácidos grasos insaturados reaccionan en cadena con el O<sub>2</sub> molecular y se forman hidroperóxidos, que son degradados a una variedad de productos como DC, alcanos y otros, que pueden ser cuantificados por varios métodos. Otro procedimiento utilizado para cuantificar el grado de lipoperoxidación en los tejidos y fluidos orgánicos es la determinación del MDA acoplado a ácido tiobarbitúrico [11, 12,13]

Estudios experimentales han reportado concentraciones altas de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBA) y triglicéridos (TG) en plasma de ratas con diabetes experimental [7,8], otros autores han demostrado la presencia de productos derivados

de la peroxidación lipídica en sangre y tejidos de pacientes diabéticos[9,10].

Se han empleado animales de laboratorio para estudiar la inducción de la Diabetes Mellitus experimental y sus efectos metabólicos [14], utilizando variedad de agentes, entre éstos destaca el alloxano, el cual presenta un efecto tóxico e inmediato sobre las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas[15]. También se ha usado la Streptozotocina (STZ), antibiótico de amplio espectro que presenta propiedades antitumorales, oncogénicas y diabéticas y cuya acción se ha demostrado que es similar a la estudiada con el alloxano [17].

El objetivo de este estudio fue correlacionar los niveles de glucosa con el HG, determinado histológicamente y por la concentración de los triglicéridos con el desarrollo de estrés oxidativo hepático, cuantificado por la concentración de MDA y Dienes Conjugados en la Diabetes Mellitus experimental inducida por STZ.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Este trabajo se realizó en la Unidad de Investigación en Ciencias Funcionales "Dr. Haity Moussatché" del Decanato de Ciencias Veterinarias de la Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado (UCLA). Se desarrolló una investigación pura de tipo experimental de campo, donde se empleó un diseño longitudinal de evolución de grupo.

Se utilizaron 18 ratones hembras de la cepa NMRI no consanguíneos (Nacional Medicine Research Institute) provenientes del Bioterio Central de la UCLA y fueron mantenidas bajo condiciones estandarizadas de luz, agua y alimentación (ratarina). Los animales fueron divididos en tres grupos: (0, 15 días y 30 días) en base a el tiempo post inducción de diabetes por estreptozotocina (STZ).

A todos los animales el día 0, sin someterlos a ayuno se les extrajo una muestra de sangre mediante punción de la vena coccígea media, la cual fue recolectada en tubos Eppendorf con NaF, luego se centrifugó a 3500 rpm por 20 min., a 15 °C en una Centrifuga Eppendorf 5402 (Westbury, NY, USA). En el plasma se determinó el nivel de glucosa por el método enzimático de Trinder (1969) mediante kit Qualitest. Además, este mismo día y luego cada 15 días, se realizó la medición en orina de pH, glucosa y cuerpos cetónicos, mediante cintas reactivas Combur test (Boehringer Mannheim S.A) y se les midió la cantidad de alimento consumido. Luego se les administró una inyección i.p. diaria de Streptozotocina (STZ) de acuerdo a Like y Rosssini [18], en buffer citrato de sodio 0,05 M pH 4,5 (40

mg/Kg de peso corporal) por 5 días.

A partir del día cero y luego cada 15 días según el grupo, se sacrificaron los animales, bajo ligera eterización, se les disecó el hígado, el cual fue pesado en una balanza analítica Sauter (Alemania), se registró su aspecto macroscópico y se separó una muestra para posterior análisis histopatológico. Otra muestra fue utilizada para obtener el homogenizado del tejido, para lo cual fue colocada en buffer Tris-Sacarosa 250 mM pH 7,2 a 4 °C y después de ser pesada, se diluyó 3 veces su peso en el buffer y se homogenizó en un Potter. El homogenizado fue mantenido en hielo y en el sobrenadante se determinó la concentración de: MDA por el Test para sustancias reaccionantes con el ácido 2-tío barbitúrico (TBARS), DC mediante el método descrito por Camejo (1993), utilizando para la extracción isopropanol, los triglicéridos mediante kit comercial Qualitest basado en la técnica enzimática de Trinder (1973) con un estándar de 200 mg / dl de Trioleína y las proteínas totales mediante el kit Bio Rad (Richmond, CA, USA) basado en el método de Bradford (1976). Se utilizó como estándar una solución madre de 1,41 mg / ml de albúmina sérica bovina. Una muestra de hígado de cada uno de los animales fue fijada en Formol al 10% y enviadas al Laboratorio de Patología del Decanato de Ciencias Veterinarias de la UCLA, para su estudio histopatológico, mediante tinción con Hematoxilina-Eosina.

Los resultados fueron analizados por el paquete estadístico SPSS, versión 10.0 para Windows, mediante las pruebas ANOVA, se realizó comparaciones múltiples (DMS) y Correlación de Pearson ( $P < 0.05$ ).

## RESULTADOS

Los resultados de este estudio muestra que el valor control de glucosa plasmática obtenido fue de  $179,23 \pm 1,217$  mg %, medido antes de iniciar el tratamiento, a los 15 días post-inducción de la Diabetes Mellitus con STZ estos niveles aumentaron ( $316,65 \pm 1,47$ ), lo que se acentuó a los 30 días ( $362,68 \pm 40,76$ ). El análisis estadístico reveló una diferencia significativa ( $P < 0,05$ ) entre los valores de glucosa plasmática obtenidos a los 15 y 30 días con respecto al valor basal (Figura 1).

El análisis de orina de los animales, medidos el día cero y luego cada 15 días, reveló que a los 15 días luego de la inducción de Diabetes Mellitus, los niveles de glucosa pasaron de 0 a 50 mg/dl, aparecieron cuerpos cetónicos (+) y se acidificó la orina (pasó de 6 a 5). Estos valores se mantuvieron hasta los 30 días post- tratamiento (Tabla 1).

En el homogenizado del hígado de los animales en

estudio, se obtuvo que a los 15 días post-inducción de la Diabetes Mellitus, el nivel de MDA se incrementó ( $17,30 \pm 0,95$ ) de manera estadísticamente significativa ( $P < 0,05$ ) al compararlo con el obtenido antes de iniciar el tratamiento ( $6,21 \pm 0,33$ ). A los 30 días, estos niveles bajaron pero siguen siendo más altos que el nivel basal (Figura 3). En la figura 4 puede observarse como los niveles de DC aumentan a los 30 días post inducción ( $75,69 \times 10^{-5} \pm 1,74$ ) al compararlos con los valores obtenidos antes de iniciar el tratamiento (valor basal)  $70,43 \times 10^{-5} \pm 11,44$  y a los 30 días ( $P < 0,05$ ).

La determinación de lípidos totales expresados en mg de TG/mg de PT en el homogenizado de hígado revela que a los 15 días hay un aumento de estos niveles ( $1,12 \pm 0,15$ ) al compararlos con los valores obtenidos al inicio del estudio ( $0,83 \pm 0,06$ ), dicho aumento se hace más acentuado, a los 30 días post-inducción ( $1,69 \pm 0,11$ ), estadísticamente significativo con un  $P < 0.01$  (Figura 2).

Se obtuvo una correlación directa ( $r=0,41$ ;  $P < 0,05$ ) estadísticamente significativa entre los niveles plasmático de glucosa y la concentración de triglicéridos hepáticos, los cuales se correlacionaron en forma directa y muy significativamente ( $r= 0,72$ ;  $0,001$ ) con la concentración de DC hepáticos los cuales a su vez presentaron una relación directa muy significativa ( $r=0,50$ ;  $P < 0,01$ ) con los niveles de MDA en el hígado. (Tabla 2).

Las pruebas histopatológicas revelan macroscópicamente los cambios de coloración del hígado a los 15 y 30 días luego de la inyección con STZ al compararlos con los obtenidos de animales sin tratamiento. En la fotografía "a" se puede apreciar las características típicas de un hígado normal sin cambios macroscópicos, mientras que en la fotografía "c" se puede observar ligeros cambios de coloración en la superficie del hígado procedente de un animal con 15 días post-inducción de Diabetes Mellitus, este cambio de coloración es mucho más evidente a los 30 días post-inducción, donde se puede detallar cambios de coloración amarillentos en la superficie indicativos de cambios grasos donde se observa un hígado totalmente graso (fotografía e).

Microscópicamente se observó en tejido hepático de ratones sin el tratamiento con STZ células histológicamente dentro de lo normal, los hepatocitos se observan sin alteración, el parénquima hepático con uniformidad (Fotografía b).

En la imagen de la fotografía "d" se puede observar alteraciones del patrón normal del tejido hepático, en muestras provenientes de animales con 15 días de tratamiento con la STZ, donde se evidencian

hepatocitos tumefactos con membrana citoplasmática bien definida y citoplasma pálido y granuloso. En la muestra tomada de hígado de ratones con 30 días luego del tratamiento con la STZ se puede observar metamorfosis grasa hepática severa, en algunas zonas se presenta ruptura de los hepatocitos vacuolizados con coalescencia, formando microquistes lipídicos, por lo que se reporta como hígado graso, debido a la infiltración de estos lípidos (Fotografía e).

### DISCUSIÓN

La actividad especial que tiene la insulina sobre el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas se pone claramente de manifiesto en el análisis de las consecuencias de su deficiencia en humanos. El objetivo de este estudio fue determinar la correlación de los niveles de glucosa con el HG y el estrés oxidativo, midiendo la concentración de los triglicéridos y la concentración de MDA y Dienes Conjugados en la Diabetes Mellitus experimental.

En esta investigación se evidenció un aumento de los niveles de glucosa sanguínea en ratones hembras adultas de la cepa NMRI, al ser tratados con el antibiótico citotóxico Streptozotocina (Figura 1), además, los datos obtenidos del análisis de la orina, revelaron presencia de glucosa y un pH menor que el normal, así como también, la presencia de cuerpos cetónicos, hasta los 30 días post-inducción (Tabla 1), lo que sugiere un efecto diabetogénico causado por este compuesto (Figura 1). Este resultado está de acuerdo con Evans y col.[16], y Kawada y Yakugadu [19], quienes señalan que la STZ genera en los animales de laboratorio un efecto diabetogénico. Hugues y col [20], afirman que la administración de dosis altas de STZ en animales de laboratorio causa la muerte de las células  $\beta$  de los islotes de Langerhans del páncreas en 24 horas y su administración en dosis baja permite realizar el estudio citotóxico de este compuesto. El efecto antilipolítico y lipogénico de la insulina desaparecen en su ausencia, por lo que aumentan en sangre los niveles de ácidos grasos libres y se facilita su captación y oxidación por el hígado.

En el hígado, una porción de los ácidos grasos es oxidada para proveer a este órgano de la energía necesaria para su metabolismo, sin embargo, la mayor parte de ellos son rápidamente esterificados principalmente a triacilglicéridos [21]. En pacientes diabéticos se desarrollan desórdenes del metabolismo de los lípidos y carbohidratos lo que induce formación RL e inflamación de las células  $\beta$ , en base a estos antecedentes nos planteamos determinar los niveles de TG hepáticos en animales con diabetes experimental. Este estudio revela un significativo aumento de

los triglicéridos hepáticos a los 15 y 30 días postinducción (Figura 2) lo que nos indica la presencia de hepatoesteatosis en análisis provenientes de animales del grupo experimental. Los resultados histopatológicos señalaron una alteración del patrón normal del tejido hepático, tanto macroscópica como microscópicamente (fotografías c, d, e y f) que confirmaron la existencia de Hígado Graso, esto podría relacionarse con lo reportados por otros investigadores que acotan que la hepatoesteatosis es una consecuencia de la diabetes mellitus 1, debido al gran aflujo de ácidos grasos libres desde los depósitos grasos hacia el hígado y otros tejidos por la pérdida de la acción inhibitoria de la insulina sobre la lipasa lipoproteica [1,10].

Se ha relacionado a la hiperglicemia crónica que caracteriza a la diabetes mellitus, con el Estrés oxidativo debido a que ante un exceso de glucosa circulante se activan varias vías metabólicas que conducen a la generación de otros metabolitos entre los cuales se encuentran RL de oxígeno [22]. López y col. [23], reportan que los ROS estarían involucrados en la hepatoesteatosis inducida por etionina en ratones hembras adultas. Prech y col., observan un incremento en la concentración plasmática de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico en animales tratados con STZ [24]. De igual manera, se encontró en este estudio, aumento de la concentración de MDA y DC a los 15 y 30 días post-inducción, lo que indica que las formas reactivas del oxígeno están involucradas en la infiltración grasa a nivel del hígado que se produce como consecuencia de la Diabetes Mellitus inducida por STZ (Figuras 2), lo que esta de acuerdo con lo reportado por Kakkar y col.[25], quienes afirman que concentraciones altas de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBA), generan daño de los tejidos producto del estrés oxidativo lo que contribuye con las complicaciones asociadas con la diabetes, reportado también en humanos, por Cavanagh y col [26].

Los resultados de este estudio revelan que el aumento de la glucosa como consecuencia de un estado diabetogénico conlleva al aumento de niveles de triglicéridos hepáticos, lo que genera un cuadro de estrés oxidativo evidenciado por el aumento de la concentración de DC y MDA.

### CONCLUSIONES

En base a los resultados se puede concluir que la STZ provoca en ratones hembras un estado de hiperglicemia, altamente significativo a los 30 días post-inducción. Asimismo, los niveles de glucosa se relacionan con aumento de niveles de triglicéridos

hepáticos, lo que está asociado con el desarrollo de estrés oxidativo.

#### BIBLIOGRAFÍA

- [1] LeRoitD, Taylor SI, Olefsky JM. 2003. Diabetes Mellitus. Texto básico y clinic. 2a ed. Ed. Mc- Graw Hill, Interamericana. Mexico, D.F:3 -1331
- [2] Fauci A, Braunwald E, Isselbacher K, Wilson J, Martin J, Kasper D, Hauser S, Longo D. 1998. Harrison principios de medicina interna. Vol. 2. 14a ed. Madrid: España. Editorial McGraw-Hill interamericana.
- [3] Ebeling P, Koistinen HA, Koivisto VA. 1998. Insulin-independent glucose transport regulates insulin sensitivity. *FEBS Lett*; 436:301-303.
- [4] Proud CG, Denton RM. 1998. Molecular mechanisms for the control of translation by insulin. *Biochem J*;328:329-341.
- [5] Lettéron, P., Fromenty, B., Terris, B., Degott, C and Pessayre, D. 1996. Acute and chronic hepatic steatosis leads to in vivo lipid peroxidation in mice. *J Hepatol.* 24:200-208.
- [6] Lee, H., Kim, J., Kim, K., Shin, H and Yoon J. 2000. Remission in models of type 1 diabetes by gene therapy using a single-chain insulin analogue. *Nature Nov* 23;408(6811):483-8.
- [7] Altomare, E., Vendimiale, G., Chicco, D., procacci, V and Cirelli, F. 1992 Increased lipid peroxidation in type 2 poorly controlled diabetic. *Diabete-Metab.* Jul-Aug; 18(4): 264-71.
- [8] Cohen RA. 2005. Role of nitric oxide in diabetic complications. *Am J Ther*; 12 (6): 499-502.
- [9] Pricci F, Leto G, Amadio L, Iacobine C, Cordone S, Catalano S. 2003. Oxidative stress in diabetes-induced endothelial dysfunction involvement of nitric oxide and protein kinase C. *Free Radic Biol Med*; 35 (6): 683-694.
- [10] Clapés S, Torres O, Companioni M, Villariño U, Broche F, Céspedes EM. 2001. Peroxidación lipídica y otros indicadores de estrés oxidativo en pacientes diabéticos. *Rev Cub Invest Biomed*; 20 (2): 1-8.
- [11] García C, Díaz MT, Morales F. 2005. Presencia de las especies reactivas de oxígeno en la diabetes mellitus insulino dependiente. *Av Diabetol*; 21: 145-148.
- [12] Obregón O, Lares MC, Castro J, Garzazo G. 2004. Potencial de oxidación de las lipoproteínas de baja densidad en una población normal y en una población con diabetes mellitus tipo 2. *Arch Venez Farmacol Terap*; 23 (1): 1-12.
- [13] Seghrouchni I, Draï J, Bannier E, Riviere J, Calmard P, García. 2002. Oxidative stress parameters in type 1, type 2 and insulin-treated type 2 diabetes mellitus; insulin treatment efficiency. *Clin Chim Acta*; 321 (1-2): 89-96.
- [14] Boney A and Gulliam D. 1998 Animals models of IDDM. En: Pickup C, Williams G. *Textbook of diabetes.* 2d ed. Blackwell Science 16.1-16.16.
- [15] De Mello, MA and Luciano, E. 1995. Effects of protein malnutrition on glucose tolerance in rats with alloxan induced diabetes. *Med Biol Res*;28(4):467-70.
- [16] Evans, J., Gerritsen, K y Mann, S. 1965. *Cancer Chemother. Rep.* 48, 1.
- [17] Weiss, R. 1982. Streptozotocin: a review of its pharmacology, efficacy, and toxicity. *Cancer Treat. Rep.* 66:427-438.
- [18] Like, A. A. & Rossini, A. A. 1976. *Science* 193, 415-417.
- [19] Kawada, J and Yakugaku, Z. 1992. New hypotheses for the mechanisms of streptozotocin and alloxan inducing diabetes mellitus. *112(11):* 773-91.
- 20- Hugues, B., Rodríguez, J y García, J. 2001. Animales de laboratorio en la endocrinología: Biomodelos de la diabetes mellitus tipo 1 *Rev Cubana Endocrinol* 12(3):168-77
- [21] Lombardi, B. 1965. Pathogenesis of fatty liver. *Feder. Procced. Exp. Biol.* 24 (3-4):1200-1205.
- [22] Ahmad FK, He Z, King GL. 2005. Molecular targets of diabetic cardiovascular complications. *Curr Drug Targets* 2005; 6 (4): 487-494. 35. Cohen RA. Role of nitric oxide in diabetic complications. *Am J Ther*; 12 (6): 499-502.
- [23] López, A., Ferraro, S., Mendoza, C. y Márquez, Y. 1997. Intervención de radicales libres en el hígado graso inducido por etionina. X Congreso Chileno de Química Clínica. (37).Octubre.
- [24] Prechl J y col. 1996 . *Orv-Hetil.* 137(18): 979-82.
- [25] Kakkar R y col. 1995. *Mol-cell-Biochem.* 151(2): 113-119.
- [26] Cavanagh, E. 2001. Massone Institute, Institute of Cardiovascular Research, University of Buenos Aires, and Hospital Aleman, Buenos Aires, Argentina. *Hypertension.* 38: 1130-36.

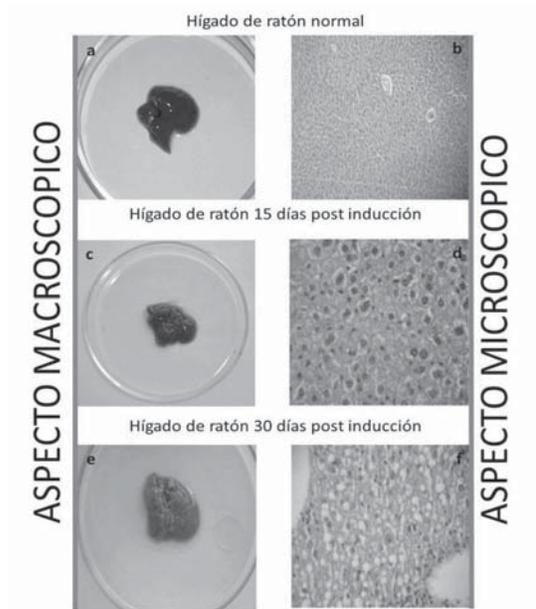
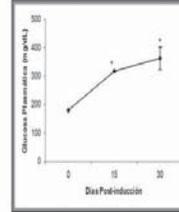
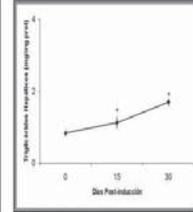


Figura 1. Concentración de Glucosa Plasmática en ratones hembras adultas con Diabetes Mellitus inducida por STZ



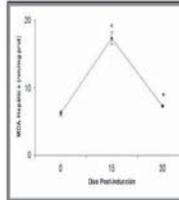
Los valores son la media ± ES de 6 animales por cada grupo. Los resultados están expresados en mg/dL. \*P<0,05 entre el nivel basal y el obtenido a los 15 y 30 días post-inducción.

Figura 2. Concentración de TG hepáticos en ratones hembras adultas con Diabetes Mellitus inducida por STZ



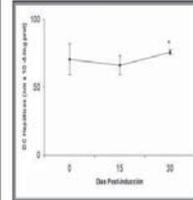
Los valores son la media ± ES de 6 animales por grupo. Los resultados están expresados en mg de TG/mg proteínas. \*P<0,01 entre el nivel basal y el obtenido a los 15 y 30 días post-inducción.

Figura 3. Concentración de MDA hepática en ratones hembras adultas con Diabetes Mellitus inducida por STZ



Los valores son la media ± ES de 6 animales por cada grupo. Los resultados están expresados en nmol MDA/mg proteínas. \*P<0,05 entre el nivel basal y el obtenido a los 15 y 30 días post-inducción.

Figura 4. Concentración de DC hepáticos en ratones hembras adultas con Diabetes Mellitus inducida por STZ



Los valores son la media ± ES de 6 animales por grupo. Los resultados están expresados en DC nmol/mg proteínas. \*P<0,05 entre el nivel basal y el obtenido a los 30 días post-inducción.

Tabla 1.-Niveles de Glucosa (GL) mg/dl, Cuerpos Cetónicos (Cc) y pH en ratones hembras adultas antes de iniciar el tratamiento con STZ (0 día), 15, 30 post-inducción de Diabetes Mellitus.

Ratones	Día cero			15 Días			30 Días		
	Gl	Cc	pH	Gl	Cc	pH	Gl	Cc	pH
X (6 animales)	Neg	-	6	50	+	5	50	+	5

Neg = no hay presencia de glucosa en orina  
 (-) = no hay presencia de Cuerpos cetónicos en orina  
 (+) = Presencia de Cuerpos cetónicos en orina

Tabla 2. Correlación entre la Media de la Concentración de TG y DC Hepáticos con MDA, DC y GL

	MDA		DC		GL	
	r <sup>2</sup>	p	r <sup>2</sup>	p	r <sup>2</sup>	p
TG	0,26	0,22	0,72	0,00	0,41	0,05
DC	0,50	0,01				