

Medicent Electrón. 2017 abr.-jun.;21(2)

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS
«DR. SERAFÍN RUIZ DE ZÁRATE RUIZ»
SANTA CLARA, VILLA CLARA**

COMUNICACIÓN

Cambios histopatológicos en el hígado de ratas Wistar con diabetes mellitus experimental

Histopathological changes in the liver of Wistar rats with experimental diabetes mellitus

Ismary Muro Morales, Norma Edenia Batista Hernández, Leticia Béquer Mendoza, Tahiry Gómez Hernández

Universidad de Ciencias Médicas Serafín Ruiz de Zárate Ruiz. Santa Clara, Villa Clara. Cuba.
Correo electrónico: ismarymmo@infomed.sld.cu

RESUMEN

Se realizó un estudio experimental en la Unidad de Investigaciones Biomédicas de la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, con el objetivo de identificar los cambios histopatológicos que aparecen en el hígado como consecuencia de la diabetes. El estudio se realizó en neonatos de ratas hembras de la línea Wistar, que se distribuyeron en dos grupos experimentales: uno control de ratas no diabéticas, y otro de ratas al que se le indujo una diabetes moderada mediante la inoculación subcutánea de estreptozotocina, en una dosis única de 100 mg/kg de peso corporal. A pesar de que no se constataron diferencias estadísticas en las variables evaluadas para ambos grupos de estudio, la frecuencia de aparición de daños hepáticos resultó mayor en el grupo al que se le inoculó la estreptozotocina.

DeCS: diabetes mellitus experimental, ratas Wistar, hígado/patología.

ABSTRACT

An experimental study aimed at identifying the histopathological changes in liver as a consequence of diabetes was conducted in the Biomedical Research Unit at the University of Medical Sciences, in Villa Clara. Newborn female Wistar rats were studied and divided into two experimental groups: a

non-diabetic control and another one, to which moderate diabetes was induced by subcutaneous injection of 100 mg/kg body weight of streptozotocin. Despite no statistical differences were found among the evaluated variables in both study groups, the frequency of occurrence liver damage was higher in the group inoculated with streptozotocin.

DeCS: diabetes mellitus experimental, rats Wistar, liver/pathology.

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica de elevada incidencia y prevalencia a nivel mundial.¹ En Cuba, el número de enfermos ha crecido notablemente en los últimos años, por lo que se mantiene entre las primeras 10 causas de muerte, desde 1970.² La DM es una de las enfermedades con mayor impacto socio-sanitario, no solo por su alta morbilidad, sino también por las complicaciones crónicas que produce y por sus elevadas tasas de mortalidad prematura y discapacidad, tanto en los países desarrollados como en los que se encuentran en vías de desarrollo.¹

La DM tipo 2 representa entre el 90-95 % de los casos de DM.³ La diabetes moderada que se indujo en las ratas Wistar, estudiadas en esta investigación, es semejante a una diabetes tipo 2 del humano.⁴ Los modelos animales desempeñan un papel fundamental, pues los estudios en humanos que exploran los mecanismos responsables de los cambios ocasionados por la diabetes, sufren limitaciones, no solo por razones éticas, sino también porque muchas variables son imposibles de controlar (dieta, factores socioeconómicos, nutrición y factores genéticos).⁵

Existen varios agentes químicos utilizados para producir diabetes, y entre los más utilizados se encuentra la estreptozotocina (STZ). Este compuesto, en dosis diabetogénica, actúa específicamente sobre las células β pancreáticas.^{6,7} En comparación con otros, este modelo es el más económico, fácil de establecer y el más utilizado para inducir diabetes. Los resultados pueden ser comparados con muchos otros estudios.⁸⁻¹⁰

En la literatura consultada no se encontraron investigaciones sobre las posibles consecuencias que provoca la diabetes experimental en el hígado, por lo que se realizó un estudio experimental en la Unidad de Investigaciones Biomédicas (UNIB) de la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, con el objetivo de identificar los cambios histopatológicos que aparecen en el hígado como consecuencia de la diabetes moderada en las ratas Wistar. Se adquirieron animales de ambos sexos, aptos para la reproducción, en el Centro nacional para la producción de animales de laboratorio (CENPALAB) de La Habana, Cuba, con su correspondiente certificado de salud; estos fueron apareados y, entre los neonatos, se seleccionaron las crías hembras, las que fueron distribuidas aleatoriamente en dos grupos: grupo control (n = 14) de ratas no diabéticas y grupo de ratas diabéticas STZ (n = 20). Se realizó la inducción de la diabetes moderada al segundo día de nacidas mediante la inoculación subcutánea de estreptozotocina (Applichem), en una dosis única de 100 mg/kg de peso corporal, disuelta en solución amortiguadora de citrato 0.1 M pH 4.5. Los animales incluidos en el grupo control fueron manipulados en condiciones homogéneas, y recibieron solo solución amortiguadora de citrato sódico.

Al finalizar las 12 semanas de evolución de la enfermedad, los animales fueron sacrificados, el hígado fue extraído y lavado. Para el estudio microscópico, las muestras fueron fijadas en formalina al 10 % durante 24 horas. Los procesos de deshidratación, aclaración e impregnación se realizaron en un procesador automático de tejidos (Histoquinette), para luego ser incluidas en parafina al 60 %; se cortaron a 4 micras con micrótopo horizontal y se tiñeron con hematoxilina-eosina (H/E). Para la determinación de necrosis, cambios degenerativos, congestión y fibrosis, se utilizó un microscopio Olympus con lentes 10X, 20X, 40X y 100X.

La necrosis fue considerada como presencia o ausencia; los cambios degenerativos, la congestión y la fibrosis fueron valorados según su intensidad. Se aplicó la prueba de Ji al cuadrado (X^2) basada en la hipótesis de homogeneidad, para la comparación de los grupos, con una confiabilidad del 95 %; se utilizó la prueba exacta de Fisher, cuando fue necesario.

Se presentó necrosis en tres animales (15 %) del grupo STZ, mientras en el grupo control solo se presentó en uno de ellos; estas diferencias no resultaron significativas (p = 0,486).

En las ratas inducidas con STZ, 14 presentaron cambios degenerativos moderados y severos (70 %), y solo 9 (64,3 %) en el grupo control, por lo que no resultaron significativas estas diferencias (p = 0,453). La congestión fue moderada en el 80 % de los animales inducidos con STZ, mientras en

el grupo control solo representó el 42,9 % ($p = 0,082$). La fibrosis se comportó de manera similar ($p = 0,911$) en ambos grupos; los cambios fueron ligeros a moderados en 10 (50 %) del grupo STZ y en 6 (42,9 %) del grupo control.

A pesar de que no se constataron diferencias estadísticas en las variables evaluadas en ambos grupos de estudio ($p > 0,05$), la frecuencia de aparición de daños hepáticos resultó mayor en el grupo STZ.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(Suppl. 1):S14-S80.
2. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2015. [internet]. La Habana: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2016 [citado 14 nov. 2016]. Disponible en: http://files.sld.cu/dne/files/2016/04/Anuario_2015_electronico-1.pdf
3. Guías ALAD sobre el diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia. Edición 2013. *Rev ALAD*. 2013;1-142.
4. Bequer Mendoza L, Gómez Hernández T, Molina JL, Artilés D, Bermúdez R, Clapés S. Acción diabetogénica de la estreptozotocina en un modelo experimental de inducción neonatal. *Biomédica*. 2016;26(2).
5. Gómez T, Bequer L, Sánchez C, de la Barca M, Muro I, Reyes MA, et al. Inducción neonatal de hiperglucemias moderadas: indicadores metabólicos y de estrés oxidativo en ratas adultas. *Rev ALAD*. 2014;4(4):148-57.
6. Bequer L, Gómez T, Molina JL, López F, Gómez CL, Clapés S. Inducción de hiperglicemias moderadas en ratas wistar por inoculación neonatal de estreptozotocina. ¿Inyección subcutánea o intraperitoneal? *Rev Argent Endocrinol Metab*. 2014;51(4):178-84.
7. Goyal S, Reddy N, Patil K, Nakhate K, Ojha S, Patil C, et al. Challenges and issues with streptozotocin-induced diabetes-A clinically relevant animal model to understand the diabetes pathogenesis and evaluate therapeutics. *Chem Biol Interact*. 2016;244:49-63.
8. Szkudelski T. Streptozotocin–nicotinamide-induced diabetes in the rat. Characteristics of the experimental model. *Exp Biol Med*. 2012;1-10.
9. Sinzato YK, Lima PH, de Campos KE, Kiss AC, Rudge MV, Damasceno DC. Neonatally-induced diabetes: lipid profile outcomes and oxidative stress status in adult rats. *Rev Assoc Med Bras*. 2009;55(4):384-8.
10. Damasceno DC, Netto AO, Iessi IL, Gallego FQ, Corvino SB, Dallaqua B, et al. Streptozotocin-induced diabetes models: Pathophysiological mechanisms and fetal outcomes. *BioMed Res Int* [internet]. 2014 [citado 6 dic. 2015];2014:[aprox. 11 p.]. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/819065/>

Recibido: 18 de mayo de 2016

Aprobado: 20 de septiembre de 2016

Ismary Muro Morales. Universidad de Ciencias Médicas Serafín Ruiz de Zárate Ruiz. Santa Clara, Villa Clara. Cuba. Correo electrónico: ismarymmo@infomed.sld.cu