

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

PRODUCTOS NATURALES Y SU EMPLEO FARMACOLÓGICO EN PREDIABETES INDUCIDA POR DIETA NO SALUDABLE: MECANISMOS DE ACCIÓN Y SU POSIBLE ASOCIACIÓN CON CAMBIOS EPIGENÉTICOS

Di Sarli, Luciana

Francini, Flavio (Dir.), Maiztegui, Bárbara (Codir.)

Facultad de Ciencias Médicas.

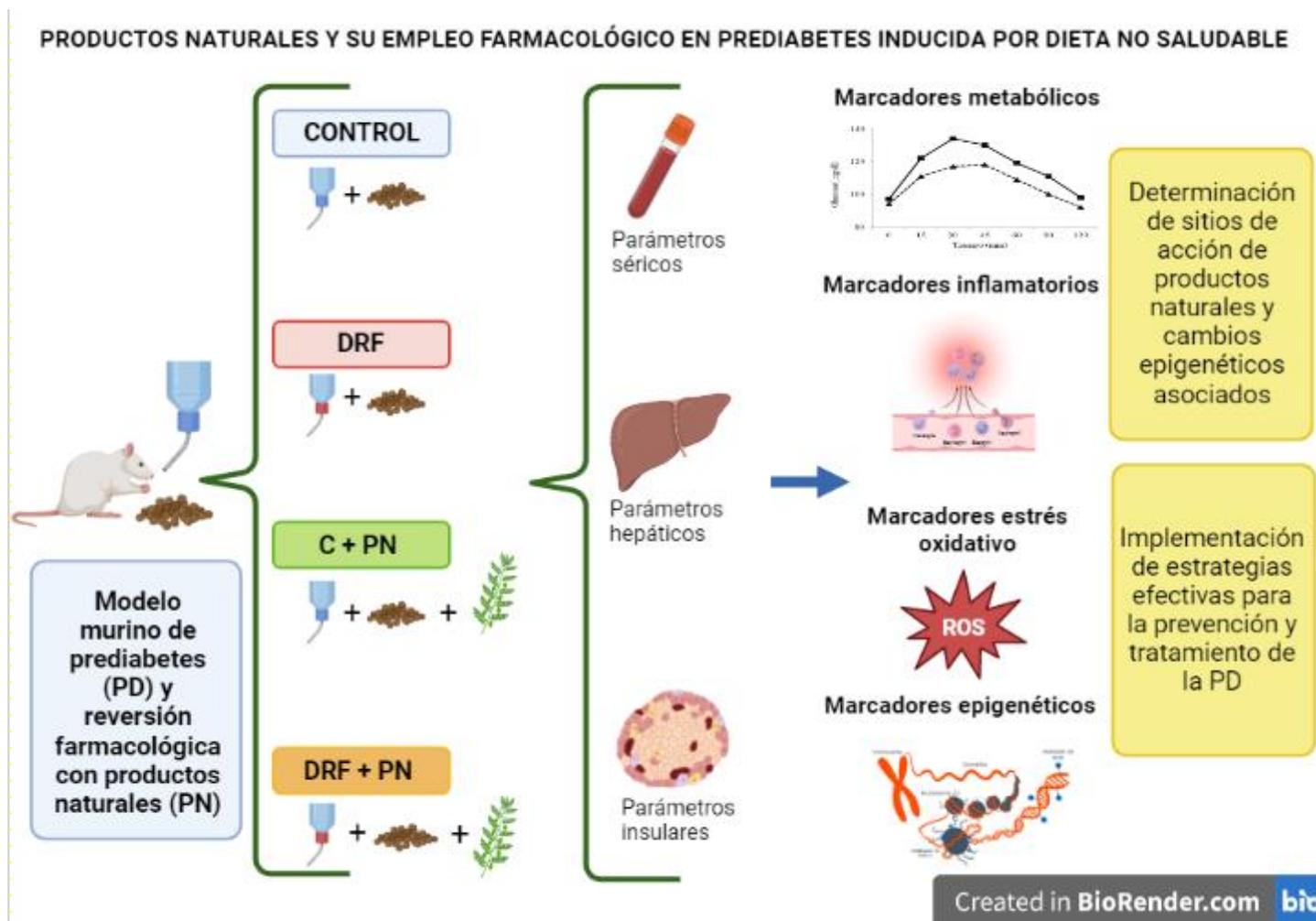
ldisarli@med.unlp.edu.ar

PALABRAS CLAVE: prediabetes, dieta rica en fructosa, productos naturales.

NATURAL PRODUCTS AND THEIR PHARMACOLOGICAL USE IN PREDIABETES INDUCED BY UNHEALTHY DIET: MECHANISMS OF ACTION AND THEIR POSSIBLE ASSOCIATION WITH EPIGENETIC CHANGES

KEYWORDS: prediabetes, fructose rich diet, natural products.

Resumen gráfico



Resumen

La dieta rica en fructosa (DRF) induce en hígado y páncreas endocrino (implicados en el control glucémico), cambios endocrino-metabólicos, estrés oxidativo (EO) y respuesta inmune, similares a los descriptos en prediabetes y DT2 humana. Hipótesis: productos naturales con actividad antioxidante y/o antiinflamatoria podrían convertirse en herramientas terapéuticas para reducir dichas alteraciones. Objetivos: estudiar el efecto farmacológico de los principales compuestos fenólicos de extractos de *Theobroma cacao* (catequina, epicatequina, procianidina B1 y B2) e *Ilex paraguariensis* (ácido clorogénico, rutina) sobre los cambios inducidos por DRF en hígado y páncreas endocrino en: a) fructoquinasa hepática (FQ) (responsable de la entrada de fructosa al metabolismo), glucoquinasa (GQ) (sensor hepático e insular de glucosa) y esteatosis hepática; b) insulinoresistencia (IR), EO e inflamación y posibles mecanismos a través de los cuales los mencionados compuestos ejercen sus efectos y c) determinar si las alteraciones generadas por la DRF y su posible prevención mediante la coadministración de compuestos naturales se correlaciona con cambios epigenéticos. Material y métodos: se alimentarán ratas Sprague Dawley macho 21 días con dieta comercial

estándar (C), agregado de fructosa 10% en el agua de bebida (DRF) y ratas C y DRF coadministradas con compuestos polifenólicos (20-200 mg/kg, v.o.). A los 21 días se realizará una curva de TOG. Al sacrificio se determinará: glucemia, uricemia, trigliceridemia, insulinemia, índices de IR, TBARS (EO), y transaminasas y a) expresión y actividad de FQ (en hígado) y GQ, b) glucogenogénesis, gluconeogénesis y vía de las pentosas hepáticas, síntesis y depósito de lípidos (en ambos órganos), c) marcadores de EO e inflamación, d) actividad de AMP-deaminasa, xantina oxidasa y contenido hepático de ácido úrico, e) marcadores de las vías de señalización: IR-IRS-PI3K; AKT; P-AKT; eNOS; PeNOS y f) metilación de islas CpG en las regiones promotoras de genes identificados como marcadores de los cambios observados. Expectativas: a) determinar nuevos abordajes farmacológicos con productos naturales vegetales y sus mecanismos de acción, así como posibles cambios epigenéticos relacionados con los efectos de la DRF y su reversión farmacológica y b) establecer nuevos blancos terapéuticos y diseñar estrategias de prevención y tratamiento de DT2 inducidas por consumo de dietas no saludables en etapas tempranas de su desarrollo (prediabetes).