

Uso de la rata de laboratorio en modelos de diabetes gestacional

Pablo Alvarado Aguilar, Laura Jazel Barragán Zúñiga, Gerardo Martínez Aguilar, Fernando Guerrero Romero, Claudia Ivette Gamboa Gómez*.

Unidad de Investigación Biomédica, Instituto Mexicano del Seguro Social, Delegación Durango, Predio Canoas No. 100, 34077 Durango, Dgo.

La diabetes mellitus gestacional (DMG) afecta aproximadamente a 14% de las mujeres alrededor del mundo. En México, la prevalencia se reporta entre el 8.7 y el 17.7 %.

La DMG es un tipo de diabetes que se diagnostica durante el embarazo (gestación). Esta enfermedad, al igual que otros tipos de diabetes, causa un alto nivel de azúcar (glucosa) en la sangre, afectando la forma en que las células de cuerpo utilizan la glucosa, esta alteración puede afectar tanto la salud de la madre como la de bebé. Estudios científicos demostraron que las mujeres con diagnóstico de DMG tienen seis veces más probabilidades de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 (DM2) a lo largo de la vida que aquellas que tuvieron un embarazo normal.

La insulina es una hormona muy importante en la captación de energía a través de glucosa en las células y algunas hormonas del embarazo pueden alterar el trabajo que desempeña. Cuando esto sucede, pueden incrementar los niveles de glucosa en sangre de una mujer embarazada. Así mismo se nombra al sobrepeso y la obesidad como principales factores de riesgo para padecer diabetes gestacional. A pesar de lo antes mencionado aún se requieren estudios que ayuden a elucidar las vías bioquímicas que se afectan en la DMG. Por lo tanto, el establecimiento de modelos animales para el estudio de la DMG permite que se puedan realizar investigaciones desde el inicio del embarazo, y conocer mecanismos biológicos que dan oportunidad

de investigar formas de prevención de la enfermedad; además, brinda la oportunidad de evaluar fármacos.

Estos modelos tienen como fin mejorar el conocimiento en las características de la aparición y el desarrollo de la DMG y que la salud de las madres y los niños sea mejor. Las ratas y ratones son los modelos más utilizados para el estudio de la diabetes, simulando condiciones de hiperglucemia moderada o severa, intolerancia a la glucosa y otras alteraciones metabólicas relacionadas (1,2).

Diabetes Gestacional

Los factores de riesgo para padecer DMG son principalmente los antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo 2, obesidad y ciertos antecedentes étnicos. Se ha visto en algunos estudios que posiblemente existe una predisposición genética en mujeres asiáticas y latinas, ya que tienen un riesgo mayor de sufrir DMG que las mujeres de otras etnias. La mujer embarazada con DMG tiene mayor riesgo de tener nacimiento por vía cesárea, de padecer trastornos hipertensivos del embarazo y morbilidades asociadas con la diabetes. La DMG también tiene asociación con incremento de las complicaciones durante el embarazo y en la vida posterior tanto de la madre como del neonato. Además, existe riesgo en el 50% de las pacientes de llegar a padecer DM2 en los siguientes 10 años(3).

Tipos de modelos para DMG

Los modelos animales se refieren a un animal con características de simulación de enfermedad humana

establecido en varias investigaciones científicas médicas. Las ratas y ratones son los modelos más utilizados para el estudio de los mecanismos patogénicos que conducen a la diabetes y dan la oportunidad de estudiar nuevas formas de prevenir alteraciones metabólicas relacionadas y tener nuevos tratamientos.

Los modelos animales en DMG pueden inducirse principalmente por sustancias químicas, por dietas altas en grasa o por modelos genéticos; y en algunas ocasiones, también se utiliza una combinación de alguno de estos tres. Para la inducción de DMG por medio de sustancias se utilizan principalmente la estreptozocina y el alloxan. La estreptozocina (STZ) es un antibiótico que tiene una alta toxicidad para las células del páncreas, el cual se encarga de producir la insulina. El alloxan (ALX) es un compuesto orgánico que también es tóxico para las células pancreáticas y puede inducir eficazmente un modelo de DMG caracterizado por niveles altos de glucosa en sangre durante el embarazo en diversas especies, incluidos ratones, ratas, conejos, cerdos y ovejas.

La ventaja de estos métodos químicos es que se puede conseguir una alteración en los niveles de glucosa en un periodo corto de tiempo; sin embargo, tiene algunas desventajas como que la elevación de los niveles de glucosa en sangre provocada es permanente debido a la muerte de las células pancreáticas por sustancias químicas es irreversible. Otra limitante es que estos modelos con sustancias no asemejan de igual manera la DMG humana ya que esta se caracteriza por la resistencia a la insulina y la intolerancia a la glucosa de leve a moderada, mientras que en estos modelos existe una deficiencia de insulina y niveles de glucosa en sangre severamente elevados, similar a la DM1.

Por otro lado la toxicidad de los productos químicos conduce a una falta de repetitividad y una alta mortalidad de los animales de experimentación. Otra estrategia de simulación de diabetes en ratas es a través de la inducción de obesidad, ya que esta enfermedad aumenta considerablemente la probabilidad de padecer DMG. La obesidad se puede inducir por medio de una alimentación a largo plazo de dieta alta en grasa. Esto, da como resultado varios trastornos metabólicos en los animales, incluido un marcado aumento en el peso corporal, resistencia a la insulina y un incremento en la glucosa.



Figura 1. Rata Wistar hembra

Este tipo de modelos imitan mejor la forma en la que la DMG actúa en el cuerpo en comparación con los modelos químicos. La mayoría de estos estudios utiliza como base de la dieta grasas saturadas como la manteca de puerco acompañadas de algún tipo de azúcar como lo puede ser la sacarosa o la fructosa. En estos modelos, se exploran principalmente mecanismos de la enfermedad o evalúan preclínicamente nuevos fármacos.

Por otro lado, la genética juega un rol muy importante en la aparición y el desarrollo de la DMG, ya que el tener antecedentes familiares de esta enfermedad, aumenta el riesgo de padecerla. Los modelos genéticos modifican importantes reguladores de la glucosa, especialmente las hormonas derivadas de la placenta, por lo que pueden simular los efectos de las hormonas del embarazo. Sin embargo, algunas de estas modificaciones genéticas son difíciles de reproducir entre diferentes experimentos en estos modelos.

Aunque el mecanismo para la formación de la DMG sigue siendo difícil de determinar, la evidencia sugiere que el proceso por el cual se desarrolla debe atribuirse a múltiples factores, principalmente la genética, la dieta, el estado nutricional durante el embarazo y la obesidad. Por lo que la estrategia de combinar estrategias de inducción puede representar una forma razonable de

simular las características clínicas de DMG, mostrando hiperglucemia transitoria específica durante la gestación inducida por la combinación de una dieta alta en grasa a corto plazo y tratamiento con dosis bajas de STZ antes del embarazo(4).



Figura 1. Rata Wistar con sus crías

simular las características clínicas de DMG, mostrando hiperglucemia transitoria específica durante la gestación inducida por la combinación de una dieta alta en grasa a corto plazo y tratamiento con dosis bajas de STZ antes del embarazo(4).

Perspectivas para el estudio de DMG

Hasta el momento no se ha descrito un modelo que simule por completo la DMG en humanos, esto debido a que todos los modelos que se presentan actualmente tienen algunas desventajas considerables. Por lo cual, se deben tener en cuenta todos los posibles mecanismos de inducción de DMG en modelos animales con el fin de realizar una elección apropiada, la cual confiera mayor precisión para comparar características de un modelo animal a la DMG humana.

La consecuencia lógica de un modelo animal adecuado en relación con las características bioquímicas humanas demostrara mecanismos biológicos similares al ser estimulados y evaluados ante nuevos tratamientos farmacológicos.

Referencias

- Wilcox G. Insulin and insulin resistance. Clin Biochem Rev. 2005;26(2):19.
- Hugués Hernandorena B, Rodríguez García JC, Rodríguez González JC, Marrero Rodríguez MT. Animales de experimentación como modelos de la diabetes mellitus tipo 2. Rev Cuba Endocrinol. 2002;13(2):0.
- Gracia V-D, Olmedo J. Diabetes gestacional: conceptos actuales. Ginecol Obstet Mex. 2017;85(6):380–90.
- Gao X, He J, Zhu A, Xie K, Yan K, Jiang X, et al. Modelling gestational diabetes mellitus: large animals hold great promise. Rev Endocr Metab Disord. 2021;22(2):407–20.