

Medicent Electrón. 2017 ene.-mar.;21(1)

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS
«DR. SERAFÍN RUIZ DE ZÁRATE RUIZ»
SANTA CLARA, VILLA CLARA****ARTÍCULO ORIGINAL****Daño renal por hiperglucemias moderadas en un modelo animal de diabetes****Kidney damage associated to mild hyperglycemia in an animal model of diabetes****Alain Álvarez Montano¹, Leticia Béquer Mendoza¹, Tahiry Gómez Hernández¹, José Luis Molina Martínez¹, Mayrelis Lavastida Pérez¹, Sonia Clapés Hernández²**

1. Unidad de Investigaciones Biomédicas. Universidad de Ciencias Médicas Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz. Santa Clara, Villa Clara. Cuba. Correo electrónico: leticiacbm@infomed.sld.cu
2. Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas Victoria de Girón. La Habana. Cuba.

RESUMEN

Introducción: la nefropatía diabética es una de las complicaciones microvasculares de la diabetes mellitus y se asocia a una disminución de la expectativa de vida en los pacientes diabéticos. Por tanto, es necesario establecer modelos animales apropiados para investigar sobre la patogénesis y el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.

Objetivo: evaluar la función renal en ratas Wistar con hiperglucemias moderadas.

Métodos: se empleó un modelo animal de hiperglucemias moderadas en ratas Wistar inducidas en etapa neonatal con estreptozotocina. A los 90 días de edad fueron medidos: peso, consumo de agua, comida y cantidad de orina excretada. En la orina colectada, se determinaron varios parámetros. El estado metabólico se evaluó mediante pruebas de tolerancia a la glucosa e indicadores renales séricos. Se realizó el estudio morfométrico de los riñones.

Resultados: los animales diabéticos no mostraron diferencias en el peso corporal; el consumo de comida y agua, cantidad de orina excretada, creatinina y urea fueron significativamente superiores. En el grupo diabético, la orina fue más básica y menos densa; la excreción de proteínas se presentó significativamente superior a los controles. Los demás parámetros urinarios no se modificaron. En los riñones, además de la hipertrofia, no se observaron anomalías externas.

Conclusiones: en el modelo animal de hiperglucemias moderadas se observó daño renal incipiente, que se refleja en parámetros séricos, urinarios y morfológicos.

DeCS: diabetes mellitus/complicaciones, pruebas de función renal, diabetes mellitus experimental, ratas Wistar.

ABSTRACT

Introduction: diabetic nephropathy is one of the microvascular complications of diabetes mellitus, which is also associated with low life expectancy. Thus, it is necessary to establish appropriate animal models for doing research on pathogenesis, as well as, to develop new therapeutic strategies.

Objective: to evaluate renal function in Wistar rats with mild hyperglycemia.

Methods: an animal model of mild hyperglycemia in neonatal streptozotocin-induced Wistar rats was used. Weight, water intake, food and quantity of urination were measured at 90 days of age. Several parameters were determined in the collected urine. Metabolic status was evaluated through glucose tolerance tests and serum renal indicators. Morphometric study of the kidneys was performed.

Results: diabetic animals showed no difference in body weight; food and water intake, amount of urine excreted, creatinine and urea were significant higher. Urine was more basic and less dense in the diabetic group; protein excretion was significantly higher than in the control groups. Other urinary parameters were unchanged. Apart from the hypertrophy, there were no observed external anomalies in the kidneys.

Conclusions: incipient renal failure was observed in the animal model of mild hyperglycemia, which is reflected in morphological, urine and serum parameters.

DeCS: diabetes mellitus/complications, kidney function tests, diabetes mellitus experimental, rats Wistar.

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de la diabetes mellitus (DM) se ha incrementado a nivel mundial extraordinariamente, y se pronostican cifras asombrosas para un futuro próximo, teniendo en cuenta el aumento en los factores de riesgo que desencadenan la enfermedad. La DM tipo 2 se presenta con más frecuencia en la población, y se caracteriza por una disfunción de las células β pancreáticas que resulta en hiperglucemia crónica, con alteraciones del metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas, como resultante de variaciones en la secreción, acción, o ambas, de la insulina.¹

La nefropatía diabética (ND) es, sin duda, una de las mayores complicaciones microvasculares de la DM, por lo que se asocia a una disminución de la esperanza de vida de los pacientes diabéticos, y contribuye considerablemente a la morbilidad y mortalidad asociada a la enfermedad, sin contar con los costos económicos y sociales que implica el cuidado del enfermo.^{1,2}

A pesar de haber sido estudiada a profundidad la ND, todavía no ha sido totalmente esclarecida su patogénesis. Para un mejor conocimiento de los mecanismos y potenciales agentes terapéuticos, son necesarios modelos animales apropiados que constituyan patrones con características similares a la enfermedad en humanos y sus complicaciones.² Aunque se han hecho grandes progresos en el estudio con modelos animales, ninguno de estos puede reproducir todos los cambios estructurales y funcionales de la ND humana.³

La inducción con estreptozotocina (STZ), fundamentalmente en roedores, proporciona oportunidades únicas para los estudios del inicio, evolución y desarrollo de las complicaciones de la enfermedad, con las lógicas ventajas éticas, control sobre variables externas y bajos costos en economía y tiempo.⁴⁻⁶

En función de la necesidad de aumentar los conocimientos sobre la eficacia de modelos animales en el estudio de la DM y la ND, en la Unidad de Investigaciones Biomédicas de la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, Cuba, se ha desarrollado un modelo de diabetes moderada en ratas Wistar, por inducción neonatal con STZ, que reproduce algunas de las características del síndrome humano. Teniendo en cuenta que la ND afecta a un alto porcentaje de la población con DM tipo 2 y es causa de uno de los más relevantes problemas de salud asociados a la enfermedad, el objetivo de esta investigación fue evaluar la función renal en ratas Wistar con hiperglucemias moderadas.

MÉTODOS

El estudio fue realizado en los laboratorios de investigación de la Unidad de Investigaciones Biomédicas de la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Se obtuvo un modelo de diabetes experimental moderada en ratas Wistar, para determinar el daño renal en etapa adulta, producto de las hiperglucemias.

Animales de experimentación e inducción de la diabetes

Se aparearon ratas Wistar hembras y machos, aptas para la reproducción, obtenidas del centro de producción de animales de laboratorio (CENPALAB) en La Habana, Cuba. Al segundo día del nacimiento de la descendencia, se sexaron las crías y se desecharon los machos. En las hembras se indujo la diabetes mediante la inoculación subcutánea de 100 mg/Kg de peso corporal de STZ (Applichem, disuelta en solución amortiguadora de citrato 0,1 M, pH 4,5). Los recién nacidos asignados al grupo control recibieron únicamente solución amortiguadora de citrato en iguales condiciones. Los grupos de estudio se definieron como Grupo diabético (n = 10) y Grupo control (n = 10).

Cuidado y mantenimiento de los animales

Durante la experiencia, todos los animales fueron alimentados a libre demanda, con dieta completa concentrada para la alimentación de rata convencional, fórmula CMO 1000, y con libre acceso a agua. Las ratas se mantuvieron en condiciones controladas de temperatura (19-25°C), humedad relativa (45-65 %) y luz (ciclos de 12 horas luz/oscuridad).

Aspectos éticos

En todos los procedimientos, los animales fueron tratados según recomienda la guía del *National Institutes of Health* para el trabajo con animales de experimentación. La investigación fue aprobada por el Consejo Científico y el Comité de Ética de la Unidad de Investigaciones Biomédicas en la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara.

Procesamiento estadístico

Las comparaciones cuantitativas se realizaron mediante pruebas paramétricas teniendo en cuenta la distribución de los datos. Los resultados se presentaron como la media \pm error estándar de la media (EEM). Se utilizó la prueba de Ji al cuadrado bajo la hipótesis de homogeneidad en el caso de las variables cualitativas y los datos se representaron en números y porcentajes. La correlación de Pearson (r) se empleó para evaluar la relación entre las variables de interés seleccionadas. Las diferencias se consideraron significativas con valores de $p < 0,05$.

Estudio de signos y síntomas clínicos de la diabetes

A los 90 días de edad, los animales de ambos grupos fueron pesados y ubicados durante 24 horas en cajas metabólicas (Tecniplast) previo período de adaptación al entorno. Fueron medidos el consumo de agua, comida y la cantidad de orina excretada.

Estudio de parámetros bioquímicos de la orina

En la orina colectada durante 24 horas, se realizó la determinación rápida de las variables hemoglobina, urobilinógeno, bilirrubina, proteínas, nitritos, cuerpos cetónicos, glucosa, pH, densidad y leucocitos, mediante el juego de reactivos Medi-Test URYXXON Stick 10. Se consideraron, exclusivamente, variables cuantitativas las proteínas, pH y densidad. El resto de las variables se categorizaron acorde a las especificaciones del juego de reactivos.⁷

Estudio de parámetros bioquímico-metabólicos sanguíneos

Para evaluar el estado metabólico de los animales, se realizaron, en ambos grupos, pruebas de tolerancia a la glucosa. Luego de un ayuno de 16 horas, se efectuó la determinación de glucosa sanguínea (glucosa oxidasa) con glucómetro y biosensores SUMA, a partir de una gota de sangre tomada de la punta de la cola del animal. Posterior a una sobrecarga de glucosa (dextrosa monohidratada diluida en 1 ml de agua destilada) de 2 g/kg de peso corporal, inoculada por vía intraperitoneal, se determinaron los valores de glucosa a los 30, 60 y 120 minutos posteriores a la sobrecarga.

En el proceso de eutanasia, llevada a cabo por exsanguinación bajo anestesia (Tiopental sódico 50-60mg/kg), se extrajo sangre por punción intracardiaca. La muestra fue centrifugada a 3000 rpm durante 20 minutos a 4°C para la cuantificación de parámetros séricos de función renal (creatinina, urea, ácido úrico) en un analizador de química clínica HITACHI 9002.

Estudio morfométrico y análisis externo de los riñones

Durante la eutanasia, fueron extraídos los riñones. Ambos órganos, derecho e izquierdo, fueron pesados y examinados externamente en busca de anomalías.

RESULTADOS

En el gráfico 1 se muestran las características metabólicas de los grupos experimentales. A los 90 días de vida, el grupo tratado con STZ no mostró diferencias significativas en cuanto a la ganancia de peso corporal respecto al grupo no tratado; sin embargo, el consumo de comida y agua, así como la cantidad de orina excretada, fueron significativamente superiores en los animales diabéticos (Gráfico 1 a,b,c,d). La fuerte correlación significativa positiva entre las variables cantidad de agua consumida y orina excretada evidenció la correspondencia entre ambos parámetros (Gráfico 1e). Los resultados de la prueba de tolerancia a la glucosa confirmaron el estado hiperglucémico del grupo en el que se indujo la enfermedad (Gráfico 1f).

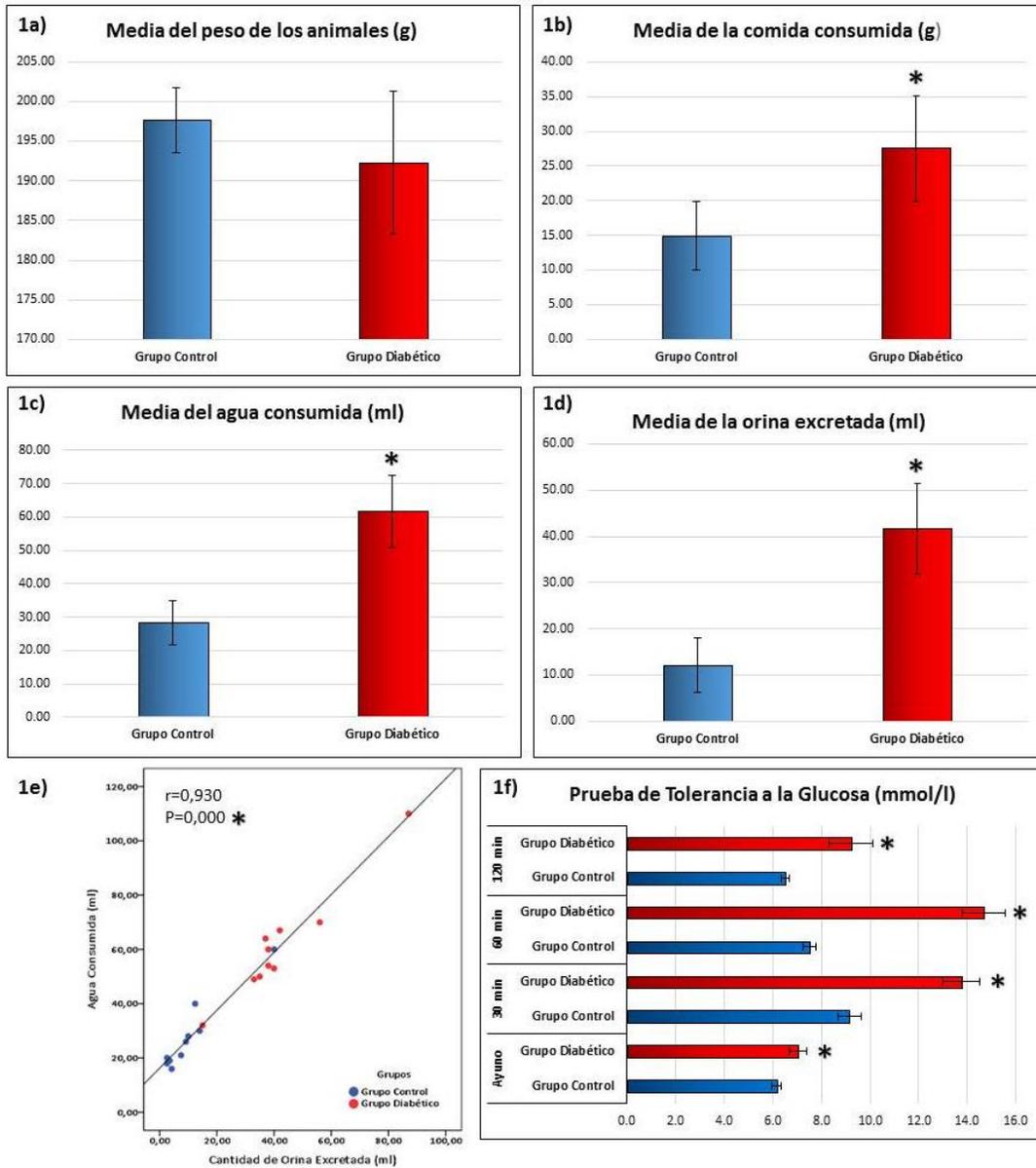


Gráfico 1. Características metabólicas de los grupos experimentales.

a) Media del peso de los animales; b) Media de la comida consumida; c) Media del agua consumida; d) Media de la orina excretada; e) Correlación entre agua consumida y orina excretada; f) Prueba de tolerancia a la glucosa.

a,b,c,d,f. Los valores se representan como la media \pm EEM. Prueba t de Student de comparación de medias (* $p < 0,05$).

e. Correlación de Pearson (r) (* $p < 0,05$).

En la tabla 1 se presentan los resultados de los parámetros bioquímicos séricos del perfil renal. Los indicadores séricos creatinina y urea presentaron valores significativamente aumentados en los animales enfermos. El ácido úrico no mostró diferencias. La evaluación de los indicadores urinarios evidenció que en el grupo diabético la orina fue más básica y menos densa, aunque sin diferencias significativas, mientras que la excreción de proteínas se presentó significativamente superior a los controles. En ninguno de los grupos experimentales se detectó glucosa ni cuerpos cetónicos en la orina; el urobilinógeno fue normal en todas las muestras. En cuanto al resto de los parámetros urinarios estudiados, en ninguno se observaron diferencias significativas entre los animales enfermos y los sanos, únicamente se destacó la presencia de 83,3 % de diabéticos con 25 leucocitos/ μ L de orina.

Tabla 1. Parámetros séricos y urinarios en los grupos de experimentación.

Parámetros	Grupo control	Grupo diabético	p
Séricos			
Creatinina (μ mol/L) ^a	30,23 \pm 1,159	37,98 \pm 1,763	0,015*
Urea (mmol/L) ^a	4,97 \pm 0,67	8,12 \pm 0,85	0,039*
Ácido Úrico (mmol/L) ^a	89,97 \pm 33,77	119,54 \pm 24,76	0,267
Urinarios cuantitativos			
Proteínas (g/L) ^a	0,42 \pm 0,116	2,33 \pm 0,843	0,006*
pH ^a	7,83 \pm 0,307	8,33 \pm 0,307	0,317
Densidad ^a	1,005 \pm 0,0018	1,002 \pm 0,0011	0,162
Urinarios cualitativos			
Hemoglobina ^b	negativo	7/70 %	0,121
	ca. 5–10 Eri/ μ L	3/30 %	
Bilirrubina ^b	17 μ mol/L	5/50 %	1,000
	35 μ mol/L	5/50 %	
Nitritos ^b	negativo	7/70 %	1,000
	positivo	3/30 %	
Leucocitos ^b	negativo	3/30 %	0,505
	25 leucocitos/ μ L	7/70 %	

^a. Los valores se representan como la media \pm EEM. Prueba t de Student de comparación de medias (*p < 0,05).

^b. Los datos se representan en números y porcentajes. Prueba de Ji al cuadrado (*p < 0,05).

El estudio morfométrico de los riñones (Tabla 2) reflejó, en ambos órganos de los animales diabéticos, un aumento significativo respecto a los controles de la relación peso órgano/peso corporal. Además de la hipertrofia, no se observaron otras anomalías externas.

Tabla 2. Relación peso órgano/peso corporal de ambos riñones en los grupos de experimentación.

	Grupo control	Grupo diabético	p
Riñón derecho	0,403 ± 0,019	0,489 ± 0,0184	0,003*
Riñón izquierdo	0,386 ± 0,0155	0,492 ± 0,0273	0,006*

Los valores se representan como la media ± EEM. Prueba t de Student de comparación de medias (*p < 0,05).

DISCUSIÓN

Estudios recientes han estimado que, en el año 2014, la DM fue la octava causa de muerte en Cuba y presentó una prevalencia de 55,7 (tasa por cada 1000 habitantes).⁸ Como en muchos países del mundo, la DM tipo 2 representa el mayor porcentaje de ese total, y aún queda una gran parte de la población que desconoce que posee síntomas clínicos de la DM tipo 2 y no se encuentran diagnosticados.¹

Considerables han sido los conocimientos obtenidos sobre la diabetes a través de los animales de laboratorio; sin embargo, aún queda mucho por aprender. Esta investigación fue diseñada para evaluar la función renal en un modelo animal de hiperglucemias moderadas, que asemeja algunas particularidades de la enfermedad en el humano.

En los animales del grupo diabético, en este experimento, se observa un indudable descontrol metabólico. Las pruebas de tolerancia a la glucosa muestran una respuesta anormal del organismo al exceso del carbohidrato, debido a un déficit secretor de insulina, característico del modelo animal de inducción neonatal con STZ. En el humano, la hiperglucemia puede deberse, además, a una disminución de la sensibilidad periférica a la insulina o a una combinación de ambos mecanismos.⁹ La pérdida de peso, polidipsia, polifagia y poliuria son síntomas clásicos de la diabetes humana y se ponen también de manifiesto en los animales enfermos, que reflejan los efectos de la insulinopenia y la hiperglucemia.¹⁰ Resultados similares han sido informados anteriormente por nuestro grupo de trabajo⁹ y corroborados en numerosos estudios en los que es empleada la STZ como agente diabetogénico.⁶ La disminución de peso en el grupo diabético, aunque no significativa respecto al grupo control, es un indicador clínico de la diabetes y su evolución. Probablemente, las hiperglucemias moderadas desarrolladas por las ratas Wistar a los 90 días de evolución de la enfermedad, no son suficientes para desencadenar los mecanismos metabólicos compensatorios que provocan la pérdida de peso; sin embargo, sí se presentan de forma significativa el resto de los síntomas claves de la diabetes.

La poliuria se debe a que la glucosa actúa como diurético y, por tanto, en el organismo aumenta la eliminación de agua. Lógicamente, la polidipsia es consecuencia de la orina frecuente y proporcional a la pérdida de agua. Por otra parte, la utilización insuficiente de la glucosa por los tejidos como material energético obliga al organismo a recurrir a otras sustancias y consumir las reservas de proteínas y de lípidos, lo que aumenta el apetito y deriva en la polifagia.¹⁰

Contradictoriamente a lo esperado, no se encontró glucosuria en el estudio de la orina de 24 horas mediante tiras reactivas. El resultado negativo en la determinación de glucosa urinaria confirma el hecho de que las hiperglucemias que se manifiestan en el modelo de inducción neonatal por STZ son moderadas y no son suficientes para producir glucosuria. La glucosa es libremente filtrada por

los glomérulos y reabsorbida por los túbulos renales. Es conocido que, en el humano, la glucosa filtrada se reabsorbe por la alta capacidad de los transportadores SGLT1 y 2 (por sus siglas en inglés, Sodium Glucose Cotransporter). La literatura plantea que, en modelos animales de DM tipo 1 y tipo 2, las ratas diabéticas hiperglucémicas presentan un incremento de la expresión génica de SGLT2 y SGLT1, lo que implica un aumento de la capacidad renal máxima de reabsorción tubular de la glucosa.¹¹ Probablemente, el informe de esos investigadores, unido a las hiperglucemias moderadas (7,03 mmol/L/126,54 mg/dL en ayunas) que se manifiestan en el modelo experimental empleado, sean la explicación a los signos clínicos poco marcados en las ratas diabéticas de 90 días de edad, lo que coincide con las etapas iniciales de la enfermedad humana, donde dichos síntomas pueden pasar inadvertidos.

En esta investigación hay una tendencia no significativa en el grupo diabético a la disminución de la densidad y a la alcalinización de la orina. El primer aspecto puede estar dado por el aumento de la diuresis en las ratas enfermas; además, está referido que en la disfunción renal que se manifiesta en la DM hay pérdida de la capacidad de concentrar orina. El pH urinario es generalmente ácido; sin embargo, en ambos grupos de experimentación está elevado, específicamente por encima de 8 en el grupo diabético. El valor de pH debe ser determinado en orina recién recolectada, para evitar el aumento indeseado del pH causado por la descomposición bacteriana.⁷ De acuerdo con el diseño experimental de este estudio, la orina fue colectada durante 24 horas a temperatura ambiente, lo que puede haber modificado los resultados de la determinación del pH.

El análisis de la excreción urinaria de proteínas indica que, en el grupo diabético, a pesar del poco tiempo de evolución de la enfermedad, se observa un cierto grado de lesión renal. La sensibilidad mínima de la tira reactiva es de 0,1 g de proteína/L de orina, por lo que en ambos grupos de experimentación fueron detectadas trazas de albúmina. En el síndrome diabético humano, el deterioro renal es un proceso gradual que se presenta en varias etapas: la primera, de microalbuminuria, no es detectable por las tiras reactivas, pero constituye un marcador de riesgo cardiovascular independiente, así como un factor de riesgo de progresión de la ND. La macroalbuminuria es perfectamente perceptible y constituye la fase de nefropatía establecida o clínica.¹²

La acumulación de proteínas en cantidades anormales en la luz del túbulo renal puede provocar una reacción inflamatoria que, a su vez, contribuye a un daño intersticial estructural y a la expansión y progresión de la enfermedad renal.¹² La prevalencia de proteinuria se incrementa, de forma significativa, a partir de los 10 o 15 años del diagnóstico de la diabetes y se reconoce una duración media de siete años desde el inicio de la proteinuria hasta la insuficiencia renal terminal.² Resultados similares a los de esta investigación fueron informados en un modelo animal de diabetes severa.¹³

El hecho de no encontrarse urobilinógeno en la orina de los animales enfermos evidencia que no existen daños severos ni crónicos del parénquima hepático, ictericia hemolítica o estado patológico del tracto intestinal. Asimismo sucede con la ausencia de cetonas, cuya presencia se justifica por anomalías en el metabolismo e indica cetoacidosis.

Los resultados obtenidos en relación con el estudio urinario de hemoglobina, nitritos y leucocitos demuestran que, en los animales del grupo diabético, no hay daño suficiente a los 90 días de enfermedad que provoquen infecciones o inflamaciones renales y del tracto urinario. Igualmente sucede con la bilirrubina, cuyos valores demuestran que no existen daños del parénquima hepático, ictericia obstructiva u obstrucciones biliares.

El estudio sérico de la función renal evidencia que, en el estadio de evolución de la enfermedad en que se realizaron las determinaciones bioquímicas, las ratas diabéticas mostraban un daño renal incipiente, como se observó en investigaciones anteriores en este mismo modelo animal.^{14,15} Los

valores séricos de creatinina y urea se encontraron aumentados significativamente respecto a los controles. Es ampliamente conocido que las complicaciones metabólicas y microvasculares de la DM se asocian con múltiples efectos sobre la función renal y, especialmente, el metabolismo de la creatinina. La elevación del parámetro se debe al complejo mecanismo de aumento de la tasa de filtración glomerular, para el cual se han planteado diversas causas aún no bien dilucidadas.¹²

Se informa, en la diabetes experimental, que el incremento en la cantidad de urea en la sangre es proporcional a la disminución en los niveles de proteína en el plasma, como resultado de una mayor degradación de las proteínas plasmáticas y tisulares, debido al balance negativo de nitrógeno.¹⁶

En investigaciones realizadas anteriormente que caracterizan este modelo animal, se evidencia el daño bioquímico producido por la inducción de la diabetes. Con la dosis utilizada de 100 mg/Kg de peso corporal de STZ, a los dos días del nacimiento en ratas Wistar, se describen –a los 90 días de edad– alteraciones en colesterol, triglicéridos, creatinina, urea, ácido úrico, índice HOMA célula-β, así como algunos marcadores de estrés oxidativo.¹⁵

En este experimento, ocurrió un aumento significativo del peso de ambos riñones en las ratas enfermas, respecto a los controles, lo que se ha informado por otros autores en modelos animales similares.¹⁷ Este daño renal constituye un suceso temprano en la progresión a la ND, pues la hiperglucemia causa hipertrofia en las células mesangiales, con incremento de la transcripción génica y secreción de proteínas de matriz extracelular, como colágena, laminina y fibronectina.¹⁸ Otros autores relacionan la hipertrofia renal en la diabetes con alteraciones en la producción de factores de crecimiento, sus receptores, o ambos, con el aumento de la expresión renal de factores angiogénicos inducidos por la elevación de la glucosa.^{17,19}

A través de la inducción neonatal con STZ, se logró reproducir un modelo de diabetes moderada en ratas Wistar, que presentó, a los 90 días de evolución, alteraciones renales incipientes que se reflejan en parámetros séricos, urinarios y morfológicos del propio órgano. Los resultados corroboran que, a pesar de estar expuesto el organismo a hiperglucemias moderadas y ligero descontrol metabólico, ya desde etapas iniciales el funcionamiento renal es afectado. Kong y colaboradores³ afirman, en su estudio, que ratones y ratas tratados con STZ se utilizan ampliamente como modelos animales de ND en estadios iniciales, debido a su relación costo-eficacia y a la ausencia de lesiones histopatológicas avanzadas.

Existen inconvenientes incuestionables en el uso de modelos animales de DM. El Consorcio sobre las complicaciones de la diabetes en modelos animales (AMDCC, por sus siglas en inglés) definió recientemente los criterios de validación para el estudio de la ND en modelos de roedores. Consideran una ND similar al humano, cuando los animales presentan disminución del 50 % de la tasa de filtración glomerular; albuminuria aumentada aproximadamente 10 veces en comparación con los controles de igual sexo, edad y cepa; y, por último, los riñones deben mostrar lesiones histopatológicas semejantes a los pacientes con ND.^{3,20} No existe modelo murino informado en la literatura que cumpla totalmente estos tres aspectos.

En el modelo por inducción neonatal de STZ, descrito en este trabajo, no se puede verificar completamente el cumplimiento de los tres criterios, en parte por ausencia de estudios histológicos que complementarían los datos morfométricos y evidenciarían el posible daño renal incipiente a nivel celular. Asimismo, el presente estudio posee otras debilidades, como el uso de tiras reactivas para las determinaciones urinarias, además de la toxicidad de la STZ en varios órganos, incluido el riñón.⁶

No obstante las limitaciones anteriores, los autores consideran que el modelo animal reproducido presenta características que permiten realizar estudios experimentales, para probar posibles tratamientos que disminuyan o retrasen la aparición de la ND en el humano.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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.
2. Gómez R, Martínez A, Artola S, Górriz JL, Menéndez E. Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. Nefrología. 2014;34(1):34-45.
3. Kong L, Wu H, Cui W, Zhou W, Luo P, Sun J, *et al.* Advances in Murine Models of Diabetic Nephropathy. J Diabetes Res. 2013:1-10.
4. 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 May 27 [citado 5 oct. 2015];2014:[aprox. 11 p.]. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/819065/>
5. Saini S, Kumari S, Verma SK, Sharma AK. A Review on Different Types of Animal Models for Pharmacological Evaluation of Antidiabetic Drugs. Int J Pharm Phytopharmacol Res. 2013;3(1):2-12.
6. Goyal SN, Reddy NM, Patilb KR, Nakhatec KT, Ojhad S, Patil CR, *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.
7. Medi-Test URYXXON. Roma: C.P.M. S.A.S; 2013.
8. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2014 [internet]. La Habana: Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2015 [citado 5 oct. 2015]. Disponible en: <http://files.sld.cu/bvscuba/files/2015/04/anuario-estadistico-de-salud-2014.pdf>
9. Bequer L, Gómez T, Molina JL, Artiles D, Bermúdez R, Clapés S. Acción diabetogénica de la estreptozotocina en un modelo experimental de inducción neonatal. Biomédica. 2016;26(2).
10. Ciobotaru E. Spontaneous Diabetes Mellitus in Animals. En: Oguntibeju OO, editor. Diabetes Mellitus - Insights and Perspectives. Croatia: InTech; 2013. p. 271-96.
11. Segura J, Ruilope LM. Contribución del riñón en la homeostasis de la glucosa. Med Clín (Barc). 2013;141(Supl. 2):26-30.
12. Delaney MP, Price C, Lamb EJ. Kidney Function and Disease. En: Burtis CA, Ashwood E, Bruns DE, Sawyer BG, editors. Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry. 6th. ed. St. Louis, Missouri: Saunders. Elsevier; 2008. p. 632-52.
13. Ramírez Maldonado PM. Desarrollo de micro-albuminuria en la diabetes experimental inducida por estreptozotocina. Chile: Universidad Austral de Chile; 2007.
14. 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.
15. 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.
16. Pradeepa S, Subramanian S, Kaviyaranan V. Biochemical evaluation of antidiabetic properties of Pithecellobium dulce fruits studied in streptozotocin induced experimental diabetic rats. IJHM. 2013;1(4):21-8.
17. Zafar M, Naeem-ul-Hassan Naqvi S. Effects of STZ-Induced Diabetes on the Relative Weights of Kidney, Liver and Pancreas in Albino Rats: A Comparative Study. Int J Morphol. 2010;28(1):135-42.

18. Bermúdez V, Bermúdez F, Arraiz N, Leal E, Linares S, Mengual E, *et al.* Biología molecular de los transportadores de glucosa: clasificación, estructura y distribución. Arch Venez Farmacol Ter. 2007;26(2):76-86.
19. Schrijvers BF, De Vriese AS, Flyvbjerg A. From Hyperglycemia to Diabetic Kidney Disease: The Role of Metabolic, Hemodynamic, Intracellular Factors and Growth Factors/Cytokines. Endocr Rev. 2004;25(6):971-1010.
20. Kojima N, Slaughter TI, Paige A, Kato S, Roman RJ, Williams JM. Comparison of the Development Diabetic Induced Renal Disease in Strains of Goto-Kakizaki Rats. J Diabetes Metab. 2013;S9:005.

Recibido: 13 de septiembre de 2016

Aprobado: 21 de noviembre de 2016

Alain Álvarez Montano. Unidad de Investigaciones Biomédicas. Universidad de Ciencias Médicas Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz. Santa Clara, Villa Clara. Cuba. Correo electrónico: leticiaacbm@infomed.sld.cu