



SINERGISMO ENTRE 3,4-DIHIDROXIFENILGLICOL E HIDROXITIROSO SOBRE BIOMARCADORES CARDIOVASCULARES, ESTRÉS OXIDATIVO Y NITROSATIVO EN UN MODELO EXPERIMENTAL DE DIABETES MELLITUS TIPO 1



José Pedro De La Cruz Cortés, Leticia Vallejo-Carmona, María Monsalud Arrebola, Esther Martín-Aurioles, María Dolores Rodríguez-Pérez, Laura Ortega-Hombrados, Cristina Verdugo, María África Fernández-Prior, Alejandra Bermúdez-Oria, José Antonio González-Correa
Departamento de Farmacología, Instituto de Investigación Biomédica (IBIMA), Facultad de Medicina, Universidad de Málaga

Introducción

El polifenol más abundante en el aceite de oliva virgen extra (AOVE) es el hidroxitirosol (HT), del cual se han demostrado ampliamente sus efectos cardioprotectores. Pero con ello no se explica el efecto completo del AOVE, postulando una posible interacción positiva entre los polifenoles que contiene. Uno de los compuestos que más favorece dichos efectos cardioprotectores del HT es el polifenol 3',4'-dihidroxifenilglicol (DHPG). Asimismo, uno de los principales factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares es la diabetes mellitus.

Objetivos

El objetivo de este estudio fue evaluar un posible efecto sinérgico de: 3,4-dihidroxifenilglicol (DHPG) e hidroxitirosol (HT), sobre biomarcadores cardiovasculares en un modelo experimental de diabetes tipo 1.

Material y Métodos

Se estudiaron siete grupos de animales: (1) ratas no diabéticas (NDR), (2) ratas diabéticas (DR), (3) ratas diabéticas tratadas con 5 mg/kg/día de HT, (4) ratas diabéticas tratadas con 0,5 mg/kg/día de DHPG, (5) ratas diabéticas tratadas con 1 mg/kg/día de DHPG, (6) ratas diabéticas tratadas con 0,5 mg/kg/día de HT + DHPG, (7) ratas diabéticas tratadas con 1 mg/kg/día de HT + DHPG. Se analizaron algunos biomarcadores cardiovasculares (agregación plaquetaria, tromboxano B2, prostaciclina, mieloperoxidasa y proteína 1 de adhesión celular vascular (VCAM-1), variables de estrés oxidativo (peroxidación lipídica, glutatión, actividad antioxidante total, 8-isoprostanos, 8-hidroxi-2-deoxiguanosina y LDL oxidada), y estrés nitrosativo (3-nitrotirosina). Todo ello determinado a través de kits de inmunoensayo enzimático y kits comerciales colorimétricos. Analizados a través de medición espectrofotométrica.

Conclusión

Este estudio demostró que dos polifenoles presentes en el AOVE, el hidroxitirosol y el 3',4'-dihidroxifenilglicol, mostraron un efecto beneficioso sobre varios mecanismos que participan en la génesis y evolución de la enfermedad cardiovascular en un modelo experimental de diabetes mellitus tipo 1. Asimismo, la asociación de ambos compuestos, en las proporciones en que se encuentran en diferentes tipos de AOVE, muestra un efecto sinérgico sobre estos mecanismos, principalmente en la inhibición del estrés oxidativo y nitrosativo, agregación plaquetaria, producción vascular de prostaciclina, mieloperoxidasa, y proteínas adhesivas (VCAM-1). Todos estos hallazgos podrían ser importantes para el desarrollo de aceites funcionales enriquecidos en estos dos polifenoles en la proporción utilizada en este estudio.

Resultados

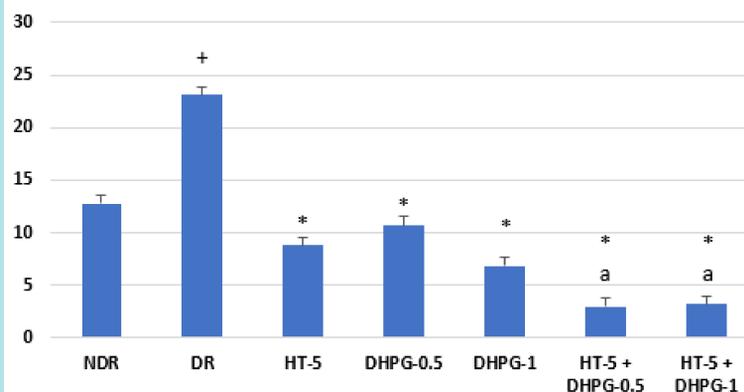
Los animales diabéticos mostraron un desequilibrio en todas las variables analizadas. El HT ejerció un efecto regulador a la baja sobre los biomarcadores protrombóticos y antioxidantes, al tiempo que frenó el descenso de prostaciclina. El DHPG presentó un perfil similar, pero cuantitativamente inferior. El HT más el DHPG mostraron un efecto sinérgico en la reducción de la agregación plaquetaria, la producción de prostaciclina, la mieloperoxidasa, la VCAM-1 y del estrés oxidativo y nitrosativo.

Variables (media ± desviación estándar) de estrés oxidativo y nitrosativo de grupos animales 1-7. N= 10 ratas/grupo.

Variable	NDR	DR	HT-5	DHPG-0.5	DHPG-1	HT-5 + DHPG-0.5	HT-5 + DHPG-1
Sustancias reactivas ácido tiobarbitúrico (nmol/mL)	4,0 ± 0,8	8,9 ± 0,7 (+)	4,7 ± 0,4 (*, c)	6,7 ± 0,4 (*)	6,5 ± 0,5 (*)	5,1 ± 0,6 (*)	2,4 ± 0,4 (*, c)
LDL oxidada (ng/mL)	14,0 ± 0,9	24,7 ± 1,5 (+)	17,3 ± 0,5 (*)	16,7 ± 2,3 (*)	17,8 ± 2,1 (*)	12,3 ± 1,3 (*, b)	12,0 ± 0,6 (*, b)
8-hidroxi-2-desoxiguanosina (ng/mL)	15,6 ± 0,6	27,5 ± 1,5 (+)	15,5 ± 1,4 (*)	16,5 ± 1,1 (*)	14,9 ± 1,6 (*)	12,2 ± 2,1 (*, a)	15,4 ± 0,7 (*, a)
8-isoprostanos (ng/mg creatina en orina)	6,5 ± 0,5	9,2 ± 0,6 (+)	5,6 ± 0,6 (*)	4,8 ± 0,7 (*)	4,8 ± 0,8 (*)	4,2 ± 0,5 (*, d)	2,8 ± 0,3 (*, d)
Glutatión reducido (nmol/mL)	131 ± 5,4	90,4 ± 7,2 (+)	114 ± 4,8 (*)	103 ± 3,5 (*)	111 ± 6,8 (*)	140 ± 5,3 (*, e)	132 ± 4,5 (*, e)
Glutatión peroxidasa (nmol/min/mL)	7,0 ± 0,8	18,7 ± 1,6 (+)	10,7 ± 1,0 (*)	13,3 ± 1,5 (*)	15,6 ± 0,2 (*, d)	15,7 ± 0,5 (*, d)	15,6 ± 0,9 (*, d)
Capacidad antioxidante total (U/mL)	19,8 ± 0,7	12,1 ± 0,8 (+)	17,1 ± 0,6 (*, b)	13,1 ± 0,6	15,2 ± 0,8 (*)	16,6 ± 0,5 (*)	17,7 ± 0,4 (*, b)
3-nitrotirosina (pg/mL)	1,9 ± 0,2	6,7 ± 0,4 (+)	3,5 ± 0,3 (*)	5,4 ± 0,08 (*)	4,6 ± 0,1 (*)	2,6 ± 0,3 (*, b)	1,9 ± 0,09 (*, c)
11-dehidro-tromboxano B2 (ng/mg creatina en orina)	3,9 ± 0,9	9,7 ± 1,1 (+)	4,4 ± 1,2 (*)	8,9 ± 1,8	6,8 ± 0,9	5,6 ± 1,3	7,8 ± 1,6
6-keto-prostaglandina F1α (pg/mg creatina en orina)	14,0 ± 1,4	6,8 ± 1,0 (+)	10,8 ± 1,6 (*)	11,1 ± 0,9 (*)	13,1 ± 1,9 (*)	16,6 ± 1,5 (*, e)	18,7 ± 2,8 (*, e)
Mieloperoxidasa (ng/mL)	0,8 ± 0,08	2,5 ± 0,3 (+)	0,7 ± 0,2 (*)	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,09	0,5 ± 0,1 (*)	0,4 ± 0,08 (*)
VCAM-1 (ng/mL)	4,8 ± 0,8	9,7 ± 0,8 (+)	4,1 ± 0,4 (*)	7,9 ± 0,6 (*)	6,1 ± 0,8 (*)	4,6 ± 0,5 (*)	3,4 ± 0,8 (*, c)

+ p < 0,05 con respecto a NDR; * p < 0,05 con respecto a DR. a p < 0,05 con respecto a DHPG-0,5 b p < 0,05 con respecto a DHPG-0,5 y DHPG-1; c p < 0,05 con respecto a DHPG-0,5, DHPG-1 y HT-5+DHPG-0,5; d p < 0,05 con respecto a HT y DHPG-0,5; e p < 0,05 con respecto a HT, DHPG-0,5 y DHPG-1.

Intensidad máxima de agregación plaquetaria



+p < 0.05 respecto a RND.
*p < 0.05 respecto a RD.
a p < 0.05 respecto a DHPG-0.5

Aumentos en la intensidad máxima de agregación plaquetaria (80,4%).