

UDC 612.124.125:612.122.1]-092.9:599.323.4

METABOLIC DISTURBANCES IN HYPERTENSIVE SHR RATS

O.V.Gancheva, Yu.M.Kolesnik, T.V.Abramova, N.Yu.Samoilenko, A.V.Abramov

Zaporizhzhia State Medical University

Key words: arterial hypertension; carbohydrate metabolism; lipid metabolism

The aim of research was to determine the parameters of carbohydrate and lipid metabolism biochemical indices in hypertensive SHR rats. The research was carried out in 20 male Wistar rats and 47 SHR rats of 5-6 months old. The concentration of glucose, insulin, leptin, lipids, triglycerides and cholesterol in the blood serum has been determined by biochemical methods. The intraperitoneal glucose tolerance test has been carried out. The results of the research have shown that according to the basal glycemia level in SHR rats 32% of animals have fasting normoglycemia, 38% – disturbed glucose tolerance, 30% – fasting hyperglycemia. The glucose tolerance test in normoglycemic SHR rats resulted in hyperglycemia significantly exceeding the renal reabsorption threshold, and the indices of glycemia didn't reach the normoglycemia range by the 90-th minute of the test. Disturbance of glucose tolerance and fasting hyperglycemia in SHR rats was observed along with progressive increase of the animals' body weight by 62-75%, and combined with increase of the leptin and insulin concentration, HOMA-IR index, as well as correlated with increase of the concentration of lipids, triglycerides and cholesterol in blood. disturbances of the hormonal and cytokine balance were also revealed in these animals; they were characterized by a high level of corticosteroids and pro-inflammatory cytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor alpha) in blood. Such disturbances of neuroendocrine, hormonal, cytokine, carbohydrate and lipid metabolism were observed in hypertensive SHR rats definitely demonstrate the typical signs of metabolic disturbances by the diabetic pattern, and, in our opinion, allow to consider hypertensive disease as a predictor of diabetes mellitus type 2 development.

Hypertension and diabetes mellitus are widespread diseases and their incidence among the people of different countries constantly rises [7]. The combination of these two diseases in a one patient increases the pathogenicity of both of them [8]. For a long time it has been considered that hypertension and diabetes mellitus are not interrelated. However, broad-scale epidemiologic research at the beginning of the 21-st century [6, 7] have shown that diabetes mellitus type 2 is frequently accompanied with arterial hypertension, and hypertension itself may play the role of a risk factor for diabetes mellitus type 2 development. Experimental verification of hypothesis that arterial hypertension is a predictor of diabetes mellitus development can be carried out in SHR rats (spontaneously hypertensive rats, Okamoto-Aoki strain). By the main manifestations this model of hypertension coincides with the human pathology, but it differs from its clinical prototype with the following signs: it is inherited with 100% frequency and the increase of systolic

arterial blood pressure more than 140 mmHg appears from the 3-rd month of the animals' life and lasts for a long period of time [4].

The aim of research was to determine the parameters of biochemical indices of carbohydrate and lipid metabolism in hypertensive SHR rats.

Materials and Methods

The research was carried out in 20 male Wistar rats and 47 SHR rats of 5-6 months old. Systolic arterial pressure (SAP) was measured on the tail artery by a tonometer with a modified cuff. Insulin and leptin in the blood plasma were detected by the enzyme immunoassay with the help of test systems manufactured by DRG (USA), the concentration of glucose was determined by the glucose oxidase method. The glucose tolerance test was carried out with a single intraperitoneal injection of glucose in the dose of 2 g per 1 kg of the animal's weight. The concentration of lipids, triglycerides and cholesterol was determined with the test systems manufactured by Lachema (Czech Republic) on a

Libra S32PC spectrophotometer (Biochrome, Great Britain). The data obtained were analyzed with the help of the statistical programmes package. Student's t-test was used for estimation of reliability of differences in the groups.

Results and Discussion

The results of the fasting glucose tests after 16-hours food deprivation allowed us to divide the experimental group of SHR rats into three approximately equal groups: animals with normoglycemia (n=15, 32%), animals with disturbed glucose tolerance (n=18, 38%) and animals with hyperglycemia (n=14, 30%). In normoglycemic SHR rats the body weight did not differ from those of Wistar rats, but indexes of SAP were 48% higher (155.7 ± 0.9 mmHg) than in normotensive Wistar rats (105.0 ± 1.1 mmHg). At the same time the glucose and insulin concentrations in blood in normoglycemic SHR rats were higher than in normotensive Wistar rats – 10.9% and 27.7%, respectively; and this resulted in increase of the insulin resistance HOMA-IR index to the upper limit of the normal value (Table). The results of glucose tolerance tests in SHR rats were

Table

Hormonal and metabolic indexes in Wistar and SHR rats (M±m) (n = 67)

Index	Wistar rats	SHR rats		
		with normoglycemia, n=15	with disturbed glucose tolerance, n=18	with hyperglycemia, n=14
Weight, g	232.2±6.7	236.2±3.9	377.0±5.1 * ¹	405.7±4.8 * ^{1,2}
Glucose, mmol/L	3.94±0.09	4.73±0.10 *	6.03±0.1 * ¹	7.38±0.20 * ^{1,2}
Insulin, µU/ml	8.61±0.41	10.99±0.37 *	15.31±0.64 * ¹	25.97±0.47 * ^{1,2}
Leptin, ng/ml	3.49±0.12	3.67±0.45	4.32±0.53	6.95±0.62 * ^{1,2}
HOMA-IR	1.44±0.08	2.74±0.15 *	4.10±0.14 * ¹	8.52±0.26 * ^{1,2}
Total lipids, g/L	3.42±0.06	5.20±0.15 *	5.84±0.17 * ¹	7.07±0.15 * ^{1,2}
Total cholesterol, mmol/L	4.88±0.169	6.91±0.20 *	8.32±0.17 * ¹	9.14±0.25 * ^{1,2}
Triglycerides, mmol/L	1.29±0.04	1.96±0.05 *	2.43±0.06 * ¹	2.82±0.04 * ^{1,2}

Note: the reliable differences ($p < 0.05$) compared to Wistar rats (*), normoglycemic SHR rats(¹) and SHR rats with disturbed glucose tolerance (²).

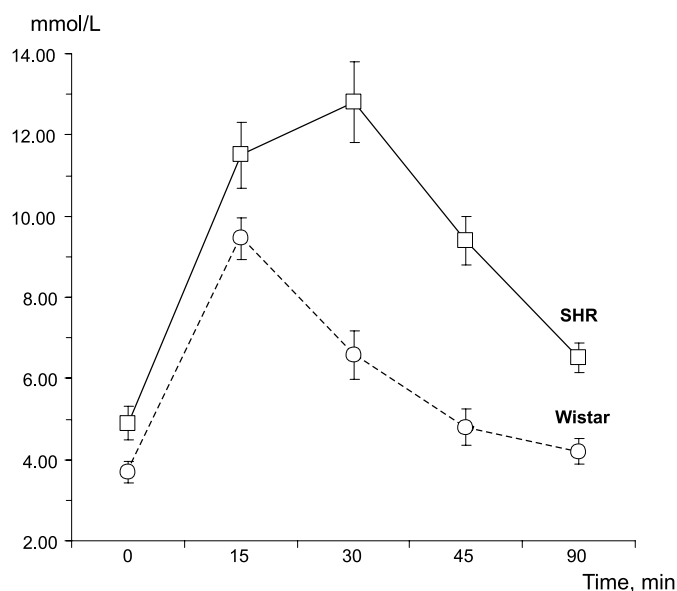


Fig. The glucose tolerance test in rats with fasting euglycemia (the mean value ± confidence interval) (n = 35)

considerably different in comparison with normotensive Wistar rats: the glycemia peak was observed later (by the 30-th minute) and it significantly exceeded the renal reabsorption threshold; on the 90-th minute of the test, glycemia indices did not reach the normoglycemic range (Figure). Therefore, euglycemic indices of fasting glucose tests in SHR rats are not considered to be a sign of the carbohydrate metabolism physiological state. In addition, normoglycemic SHR rats demon-

strated higher concentrations of lipids, triglycerides and cholesterol; and it to a certain extent reflects the presence of metabolic disturbances demonstrated in our previous publications [3, 5, 9].

Disturbances of glucose tolerance and fasting hyperglycemia in SHR rats were combined with increase of the leptin and insulin concentration, as well as HOMA-IR index. These facts suggested about development of the primary insulin resistance in hypertensive rats. Earlier we revealed the

disturbances of the hormonal and cytokine balance in these animals; they were characterized by a high level of corticosteroids and pro-inflammatory cytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor alpha) in blood [1]. Misregulating disturbances of neuroendocrine regulation of hypothalamic feeding centres in SHR rats [2] developed along with progressive increase of the animals' body weight by 62-75%; and it correlated with increase of the concentration of lipids, triglycerides and cholesterol in blood. Such disturbances of neuroendocrine, hormonal and cytokine, carbohydrate and lipid metabolism revealed in hypertensive SHR rats definitely demonstrate the typical signs of metabolic disturbances by the diabetic pattern, and, in our opinion, allow to consider hypertensive disease as a predictor of diabetes mellitus type 2 development.

CONCLUSIONS

1. The signs of insulin resistance are observed in hypertensive SHR rats both in normoglycemia and hyperglycemia.

2. Hypertensive SHR rats are characterized by disturbances of carbohydrate and lipid metabolism that are typical to diabetes mellitus type 2.

REFERENCES

1. Ганчева О.В. // Клінічна та експерим. патол. – 2010. – Т. 9, №2 (32). – С. 5-8.
2. Ганчева О.В., Колесник Ю.М., Мельникова О.В. и др. // Патол. – 2011. – Т. 8, №2. – С. 15-17.
3. Колесник Ю.М., Ганчева О.В., Абрамов А.В., Камышный А.М. // Запорожский мед. журн. – 2007. – №1. – С. 5-10.
4. Лакомкин В.Л., Студнева И.М., Писаренко О.И. и др. // Кардиол. – 2000. – Т. 8, №4. – С. 53-61.
5. Gladys E. // Metabolism. – 1988. – Vol. 37, №4. – P. 318-322.
6. Hu F.B. // Diabetes Care. – 2011. – Vol. 34, №6. – P. 1249-1257.
7. International Diabetes Federation. The IDF Diabetes Atlas. 4th Ed. – Brussels: International Diabetes Federation, 2009. [Электронный ресурс]. – Режим доступа на сайт: <http://www.idf.org/diabetesatlas/>
8. Roglic G., Unwin N. // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2010. – Vol. 87, №1. – P. 15-19.
9. Wold L.E., Retting D.P., Duan J. et al. // Hypertension. – 2002. – Vol. 39, №1. – P. 69-74.

Address for correspondence:

26, Mayakovsky av., Zaporizhzhia, 69035, Ukraine.
Tel. (612) 34-35-61. E-mail: flaminaK@rambler.ru.
Zaporizhzhia State Medical University

Received in 04.10.2013

МЕТАБОЛІЧНІ ПОРУШЕННЯ У ГІПЕРТЕНЗИВНИХ ЩУРІВ ЛІНІЇ SHR

О.В.Ганчева, Ю.М.Колесник, Т.В.Абрамова, Н.Ю.Самойленко, А.В.Абрамов
Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: артеріальна гіпертензія; вуглеводний обмін; ліпідний обмін

Метою дослідження було визначення параметрів біохімічних показників вуглеводного та ліпідного гомеостазу у гіпертензивних щурів лінії SHR. Дослідження проведено на 20 самцях щурів лінії Wistar та 47 щурах лінії SHR віком 5-6 міс. Біохімічними методами визначали концентрацію у сироватці крові глюкози, інсуліну, лептину, ліпідів, тригліцеридів і холестерину. Проводили внутрішньоочеревинно тест толерантності до глюкози. За рівнем базальної глікемії серед щурів лінії SHR 32% становлять тварини з нормоглікемією, 38% – з порушеною толерантністю до глюкози і 30% – з гіперглікемією. Проведення тесту толерантності до глюкози у нормоглікемічних щурів лінії SHR призводило до гіперглікемії, що значно перевищувала поріг ниркової реабсорбції глюкози, причому на 90-й хвилині тесту показники глікемії не досягали нормоглікемічного діапазону. Порушення толерантності до глюкози і формування гіперглікемії натще у щурів лінії SHR відбувалося на тлі прогресуючого збільшення маси тіла тварин на 62-75%, поєднувалося з підвищенням концентрації інсуліну, лептину та індексу інсулінорезистентності НОМА, а також корелювало з підвищенням концентрації в крові ліпідів, тригліцеридів і холестерину. На цих тваринах також було продемонстровано дисбаланс гормонів та цитокінів, які характеризувалися високим рівнем вмісту кортикостероїдів та протизапальних цитокінів крові. Таке порушення нейроендокринного, гуморального, цитокінного, вуглеводного та ліпідного метаболізму спостерігалось у гіпертензивних щурів лінії SHR, які характерні для діабету 2-го типу.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ КРЫС ЛИНИИ SHR

О.В.Ганчева, Ю.М.Колесник, Т.В.Абрамова, Н.Ю.Самойленко, А.В.Абрамов
Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: артериальная гипертензия; углеводный обмен; липидный обмен

Целью исследования было определение параметров биохимических показателей углеводного и липидного гомеостаза у гипертензивных крыс линии SHR. Исследование проведено на 20 самцах крыс линии Wistar и 47 крысах линии SHR возрастом 5-6 мес. Биохимическими методами определяли концентрацию в сыворотке крови глюкозы, инсулина, лептина, липидов, триглицеридов и холестерина. Проводили внутрибрюшинный тест толерантности к глюкозе. По уровню базальной гликемии среди крыс линии SHR 32% составляют животные с нормогликемией, 38% – с нарушенной толерантностью к глюкозе и 30% – с гипергликемией. Проведение теста толерантности к глюкозе у нормогликемических крыс линии SHR приводило к гипергликемии, значительно превышающей порог почечной реабсорбции глюкозы, причем к 90-й минуте теста показатели гликемии не достигали нормогликемического диапазона. Нарушение толерантности к глюкозе и формирование гипергликемии натощак у крыс линии SHR происходило на фоне прогрессирующего увеличения массы тела животных на 62-75%, сочеталось с повышением концентрации инсулина, лептина и индекса инсулинорезистентности НОМА, а также коррелировало с повышением концентрации в крови липидов, триглицеридов и холестерина. На этих животных также был продемонстрирован дисбаланс гормонов и цитокинов, которые характеризовались высоким уровнем содержания кортикостероидов и провоспалительных цитокинов крови. Такое нарушение нейроэндокринного, гуморального, цитокинного, углеводного и липидного метаболизма наблюдалось у гипертензивных крыс линии SHR, которые характерны для диабета 2-го типа.