

MÔ HÌNH BỆNH TIỂU ĐƯỜNG BIẾN CHỨNG Ở CHUỘT CÔNG TRẮNG BẰNG KHẨU PHẦN MỠ CAO VÀ TIÊM STREPTOZOTOCIN LIỀU THẤP

Đoàn Việt Bình*, Nguyễn Thị Kim Dung, Nguyễn Bích Nhi, Phan Văn Chi

Viện Công nghệ Sinh học, Viện Hàn lâm KH & CN Việt Nam, *dvietbinh@yahoo.com

TÓM TẮT: Bệnh tiểu đường có xu hướng ngày càng gia tăng trên thế giới cũng như ở Việt Nam hiện nay. Đây là một bệnh khó chữa và thường gây ra những biến chứng về tim mạch rất nguy hiểm cho người bệnh. Trong bài báo này, chúng tôi trình bày các kết quả nghiên cứu xây dựng mô hình chuột công bị biến chứng bệnh tim mạch do bệnh tiểu đường để phục vụ các nghiên cứu về bệnh. Chuột thí nghiệm được cho ăn theo chế độ ăn giàu chất béo (60% năng lượng là từ chất béo) rồi tiêm streptozotocin liều 35 mg/kg một lần hay nhắc lại nếu đường huyết cao không ổn định. Chuột đối chứng chỉ ăn thức ăn thông thường. Kết quả cho thấy, chuột có hàm lượng đường cao không ổn định, phải tiêm nhắc lại STZ nhiều lần có các biểu hiện biến chứng tim mạch ở mức độ nhẹ như có các vị trí tổn thương ở quai động mạch chủ, cầu thận phì đại và viêm cầu thận ổ. Trong khi đó, chuột có hàm lượng đường cao ổn định chỉ sau một lần tiêm STZ trong thời gian dài trên 5 tháng sau khi tiêm, có những biến chứng bệnh tim mạch ở mức độ nặng hơn như mảng xơ vữa ở quai động mạch chủ, xơ hóa mạch máu dạng hyalin, xơ hóa cầu thận dạng nốt Kimmelstiel và Wilson. Sử dụng phương pháp cho ăn giàu béo kết hợp tiêm STZ trên chuột công trắng đã tạo được mô hình chuột bị tiểu đường và bị biến chứng tim mạch.

Từ khóa: bệnh tiểu đường, biến chứng, khẩu phần mỡ cao, mô hình chuột công, streptozotocin.

MỞ ĐẦU

Bệnh tiểu đường là một bệnh khó chữa và thường gây ra những biến chứng nguy hiểm cho người bệnh. Biến chứng của bệnh bao gồm những bệnh ở các vi mạch (bệnh võng mạc, bệnh thận, bệnh thần kinh) và bệnh ở các mạch máu lớn (còn gọi là bệnh tim mạch) [1]. Những biến chứng này có thể bắt đầu sớm sau khi bệnh nhân bị bệnh, kéo dài âm ỉ, rất khó phát hiện, cuối cùng thường để lại những hậu quả vô cùng nghiêm trọng và là một gánh nặng trong điều trị cho người bệnh cũng như cho xã hội [7].

Bệnh tiểu đường với những biến chứng về bệnh tim mạch đã được nghiên cứu trên mô hình nhiều loài động vật khác nhau nhằm tìm hiểu cơ chế phát sinh bệnh, nghiên cứu về hệ protein của huyết thanh (proteomics), tìm những dấu ấn phục vụ công tác chuẩn đoán sớm, xác định khả năng chữa trị của một số loại thuốc mới được sản xuất [2, 6, 11, 12]. Nghiên cứu những biến chứng bệnh tim mạch do bệnh tiểu đường trên mô hình động vật thực nghiệm đã được thực hiện ở rất nhiều phòng thí nghiệm trên thế giới. Ở Hoa Kỳ cũng đã thành lập riêng một cơ quan chuyên nghiên cứu xây dựng mô hình động vật về biến chứng do bệnh tiểu đường [5].

Bệnh tim mạch do đái tháo đường đã được tạo ra bằng cách tạo ra các loài động vật mang gen gây bệnh, cho động vật ăn thức ăn giàu chất béo, tiêm hóa chất hoặc cho ăn giàu chất béo kết hợp tiêm hóa chất [4, 5]. Tuy nhiên, do bệnh tiểu đường, đặc biệt là typ 2, là một bệnh đa gen [8], các yếu tố gây nên biến chứng tim mạch lại rất đa dạng và phức tạp, vì vậy, cho đến nay vẫn chưa có một mô hình gây bệnh đơn lẻ nào có thể chứng tỏ có ưu thế tuyệt đối so với các mô hình khác [1, 10].

Ở Việt Nam, gần như chưa có công trình nào nghiên cứu xây dựng mô hình động vật bị bệnh biến chứng do bệnh tiểu đường. Trong bài báo này, chúng tôi trình bày các kết quả nghiên cứu sử dụng phương pháp cho ăn thức ăn nhiều chất béo kết hợp tiêm Streptozotocin (STZ) để tạo ra bệnh tiểu đường gây biến chứng tim mạch trên chuột công, phục vụ những nghiên cứu về proteomic của bệnh.

VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Vật liệu

Động vật thí nghiệm là chuột công trắng đực (*Rattus norvegicus*) do Học viện Quân y cung cấp, khối lượng 170-190 g/con, gồm 10 con, được chia theo lô đối chứng và lô thí nghiệm.

Hóa chất: Streptozotocin, Sodium cholate hydrate, Sodium citrate của hãng Sigma; Cholesterol của Kanto Chemical; Sucrose, Kasein của Merck.

Phương pháp

Lô đối chứng: Chuột được cho ăn theo nhu cầu, thức ăn viên có hàm lượng protein 23 %, chất béo 5%, carbohydrate 45-55%, xơ 5%, tổng giá trị năng lượng là 3100 kcal/kg. Chuột được tiêm vào khoang bụng dung dịch đệm Sodium citrate, pH 4,5.

Lô thí nghiệm: Chuột được cho ăn theo chế độ ăn giàu chất béo theo nhu cầu. Khẩu phần ăn có thành phần bao gồm thức ăn viên 52,5%, mỡ lợn 35%, đường sucrose 6,25%, casein 5%, cholesterol 1%, cholin hydrate 0,25%, có giá trị năng lượng là 5200 kcal/kg, trong đó 60% năng lượng là từ chất béo. Sau 6 tuần cho ăn như trên thì tiêm streptozotocin pha trong đệm sodium citrate, pH 4,5 vào ổ bụng với liều 35 mg/kg. Sau khi tiêm 7 ngày và 2 tháng một lần, lấy máu đuôi chuột kiểm tra hàm lượng đường bằng máy đo đường huyết của hãng OMRON. Chuột có hàm lượng đường huyết > 16,7 mmol/l được coi là bị tiểu đường. Nếu hàm lượng đường của chuột cao như vậy trong suốt thời kỳ thí nghiệm thì không cần tiêm nhắc lại và xếp vào nhóm chuột chỉ tiêm streptozotocin một lần. Chuột có hàm lượng đường < 16,7 mmol/l được tiêm nhắc lại với liều 40 mg/kg và xếp vào nhóm chuột tiêm streptozotocin nhắc lại nhiều lần.

Trước khi thí nghiệm và 5 tháng sau khi tiêm STZ lần một, lấy máu ở đám rối tĩnh mạch mắt rồi mang đi xác định HbA1c trên hệ thống máy xét nghiệm COBAS 6000 với hóa chất đồng bộ của hãng Roche tại Bệnh viện Medlatex (Nghĩa Dũng, Long Biên, Hà Nội).

Sau 7 tháng kể từ khi bắt đầu thí nghiệm, chuột ở tất cả các lô đều bị giết hủy để lấy tim và thận làm mẫu tiêu bản xét nghiệm cấu trúc. Mẫu tim được lấy phần bắt đầu quai động mạch chủ theo phương pháp của Paigen et. al. (1987) [9], mẫu thận được lấy theo lát cắt ngang giữa thận. Các mẫu tim và thận ngay sau khi mổ được ngâm vào dung dịch cố định trong dung dịch formol trung tính, đúc paraffin sau đó cắt và nhuộm tiêu bản bằng hematoxylin - eosin hoặc periodic acid-Schiff (PAS). Đọc và chụp

ảnh mẫu tiêu bản trên kính hiển vi ánh sáng phân cực BX51 (hãng OLYMPUS).

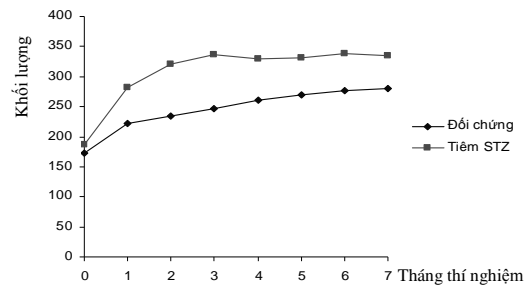
Mẫu nước tiểu được lấy trực tiếp từ bàng quang chuột và microalbumin trong nước tiểu được đo trên hệ thống máy xét nghiệm COBAS 6000 (hãng Roche).

KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Trong quá trình thí nghiệm gây mô hình, các chỉ tiêu được theo dõi trên chuột thí nghiệm là khối lượng, hàm lượng đường huyết, chỉ số HbA1c huyết thanh, quan sát cấu trúc quai động mạch chủ, tiêu bản các mẫu tim và thận, hàm lượng microalbumin nước tiểu.

Khối lượng

Kết quả theo dõi khối lượng chuột ở các lô thí nghiệm được trình bày trên hình 1.

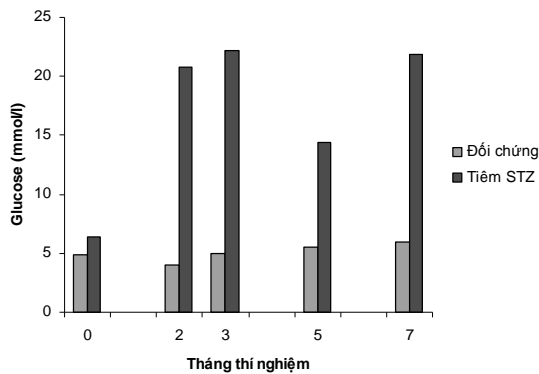


Hình 1. Khối lượng chuột trong thời gian thí nghiệm

Trong thời gian thí nghiệm, tất cả chuột đều tăng khối lượng. Chuột ở lô thí nghiệm được cho ăn nhiều mỡ bị béo phì và có khối lượng tăng hơn hẳn so với chuột ở lô đối chứng.

Hàm lượng đường huyết

Sau khi tiêm STZ, hàm lượng đường huyết của chuột ở lô thí nghiệm tăng vọt lên 20,8 mmol/l, cao hơn hẳn so với lô đối (hình 2) và luôn ở mức cao trong tháng sau (22,23 mmol/l). Sau đó một số chuột có hàm lượng đường giảm dần, nên hàm lượng đường trung bình của lô thí nghiệm giảm ở tháng thí nghiệm thứ 5 xuống còn là 14,38 mmol/l và phải tiêm STZ nhắc lại. Vào thời gian cuối của thí nghiệm, hàm lượng đường của lô thí nghiệm vẫn giữ ở mức cao (21,86 mmol/l) trong khi hàm lượng đường trong máu chuột của lô đối chứng thay đổi không đáng kể trong suốt quá trình thí nghiệm.



Hình 2. Hàm lượng glucose trong huyết thanh chuột

HbA1c

Kết quả đo lượng đường gắn hồng cầu ở tháng thứ 7 sau khi thí nghiệm cho thấy, chuột ở lô thí nghiệm có chỉ số HbA1c là 6,2%. Trong đó, số chuột có hàm lượng đường cao ổn định sau khi tiêm STZ chỉ một lần có chỉ số HbA1c rất cao (8,79%), trong khi chỉ số này ở số chuột có hàm lượng đường không ổn định phải tiêm STZ nhắc lại nhiều lần chỉ là 3,6% và chuột ở lô đối chứng là 2%.

Albumin trong nước tiểu

Chuột ở lô đối chứng có hàm lượng albumin trong nước tiểu thấp (0,67 mg/l). Lô tiêm STZ có hàm lượng albumin trong nước tiểu rất cao gấp hơn 107,7 lần so với lô đối chứng (72,15 mg/l). Điều đó cho thấy thận chuột của lô thí nghiệm đã có biểu hiện bị bệnh.

Cấu trúc quai động mạch chủ

Kết quả nghiên cứu cấu trúc quai động mạch chủ của chuột ở lô thí nghiệm cho thấy, tất cả chuột đều có biểu hiện của biến chứng bệnh tiểu đường. Tuy nhiên, có sự khác biệt về mức độ biểu hiện của bệnh ở những chuột có hàm lượng đường cao ổn định trong suốt thời gian thí nghiệm sau khi tiêm STZ chỉ một lần so với chuột có hàm lượng đường không ổn định và phải tiêm STZ nhắc lại nhiều lần. Cụ thể: quai động mạch chủ của chuột tiêm STZ một lần có nhiều chỗ bị thương tổn. Ở những chỗ này, thành mạch bị sưng phồng lên, lồi vào lòng động mạch (hình 3 và hình 4). Xuất hiện vị trí tổn thương có cấu trúc điển hình của mảng xơ vữa đã hình thành bao gồm lớp tế bào nội mạc

bao phủ bên ngoài, bên trong có các tế bào bọt (foam cell) và lõi của mảng xơ vữa (hình 4). Đôi lúc còn thấy trong vị trí thương tổn có hồng cầu, cho thấy có biểu hiện vi mạch trong lớp cơ của động mạch bị vỡ. Có đoạn, có mảng mỡ tích tụ bám vào thành mạch và làm lòng mạch bị hẹp lại. Lớp cơ thành mạch máu có nhiều tế bào bị chết.

Động mạch chủ của chuột được tiêm STZ nhiều lần cũng có các biến chứng xuất hiện trên cơ sở tổn thương xơ vữa động mạch và mức độ tổn thương cũng giống như chuột được tiêm 1 lần STZ nhưng ở mức độ nhẹ hơn. Cũng có hiện tượng thành mạch bị sưng phồng lên, lồi vào lòng động mạch. Tuy nhiên, không quan sát thấy mảng mỡ bám vào thành mạch như ở chuột được tiêm STZ nhiều lần.

Cấu trúc thận

Tất cả chuột của lô thí nghiệm đều có hình ảnh cấu trúc thận bị tổn thương, phù hợp với lượng microalbumin tăng cao đo được trong nước tiểu của chuột. Tuy nhiên, thận của những chuột có hàm lượng đường cao ổn định sau chỉ một lần tiêm STZ bị tổn thương nặng hơn thận của chuột có hàm lượng đường không ổn định và phải tiêm STZ nhắc lại nhiều lần.

Chuột tiêm STZ 1 lần có hình ảnh cấu trúc của tổn thương cầu thận ở giai đoạn muộn tương đương giai đoạn 4 ở người. Có thể thấy nhiều dạng tổn thương cầu thận như màng đáy dày và tăng chất nền gian mạch, tiểu cầu bị mỡ hóa, tiểu cầu thận bị teo xơ, có chỗ quan sát thấy hiện tượng xơ hóa cầu thận dạng nốt Kimmelstiel và Wilson bắt đầu hình thành (hình 5). Ngoài ra còn quan sát thấy nhiều mạch máu của thận bị xơ hóa dạng hyalin.

Chuột được tiêm STZ nhiều lần cũng có thận bị tổn thương nhưng ở mức độ nhẹ hơn, tương tự như giai đoạn sớm ở người: Cầu thận phì đại (hình 6), viêm cầu thận ổ, hay nang tiểu cầu thận.

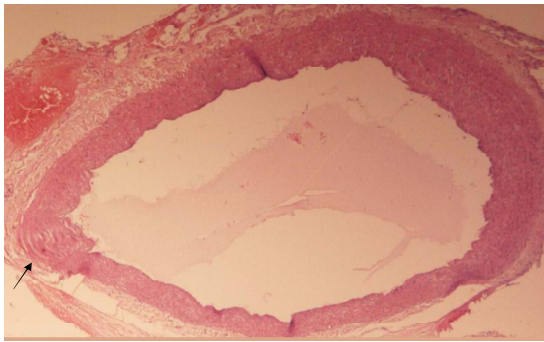
Thảo luận

Nghiên cứu những biến chứng bệnh tim mạch do bệnh tiểu đường trên mô hình động vật thực nghiệm có nhiều tiện ích hơn trên người như: theo dõi tiến trình của bệnh đỡ tốn thời gian hơn, có thể thu thập nhiều vật liệu khó lấy

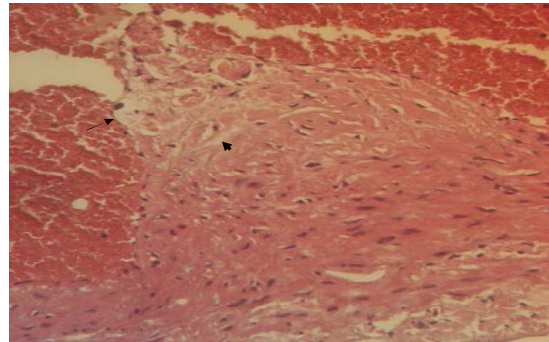
trên người, các yếu tố như sự đồng nhất về gen, điều kiện chăm sóc, chế độ ăn uống cũng dễ dàng được kiểm soát trong qua trình thí nghiệm.

Có nhiều phương pháp để làm cho động vật bị đái tháo đường kèm theo biến chứng. Phương pháp tạo chuột mang gen gây bệnh là phương pháp thường được sử dụng ở các nước phát triển. Phương pháp này đòi hỏi ứng dụng các kỹ thuật di truyền phức tạp và tốn kém nên khó có thể ứng dụng rộng rãi ở Việt Nam hiện nay. Do đó,

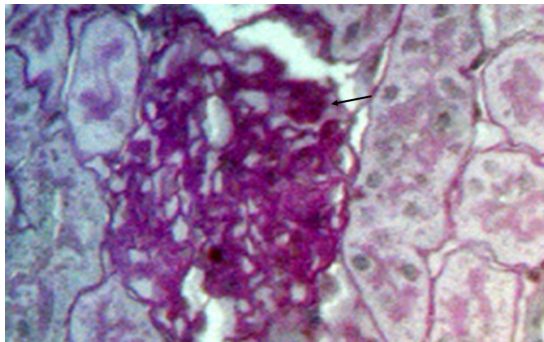
chúng tôi chọn phương pháp dùng STZ liều thấp kết hợp cho ăn chế độ nhiều chất béo để gây bệnh tiểu đường cho chuột thí nghiệm. Trong phương pháp này, chế độ ăn giàu chất béo vừa có tác dụng làm chuột bị béo phì, bị kháng insulin lại vừa có tác dụng gây nên nguy cơ bị bệnh tim mạch. Khi sức đề kháng của chuột bị suy yếu, tiêm STZ liều thấp sẽ phá hủy các tế bào tuyến tụy vừa đủ để làm tăng hàm lượng glucose trong máu, tạo ra một mô hình chuột bị tiểu đường type 2 giống như ở người [11].



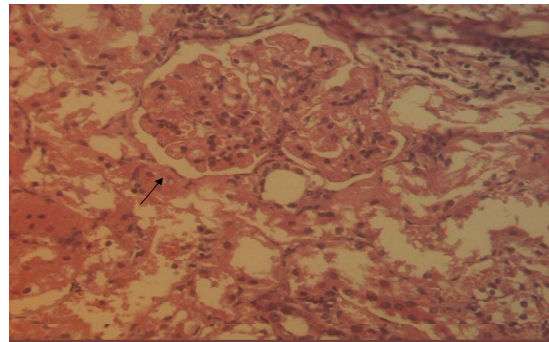
Hình 3. Ảnh nhuộm HE quai động mạch chủ của chuột có hàm lượng đường trong máu cao ổn định trong hơn 5 tháng, có vị trí bị tổn thương (mũi tên) (độ phóng đại: 10×4).



Hình 4. Ảnh nhuộm HE mảng xơ vữa của động mạch chuột bị tiểu đường do ăn thức ăn giàu chất béo kết hợp tiêm streptozotocin liều thấp, bên trong có tế bào bọt (mũi tên dài) và lõi mới hình thành (đầu mũi tên) (độ phóng đại: 10×40)



Hình 5. Ảnh nhuộm PAS lát cắt của thận chuột có hàm lượng đường trong máu cao ổn định trong 5 tháng. Tiểu cầu thận xơ hóa dạng nốt Kimmelstiel và Wilson (mũi tên) (độ phóng đại: 10×40).



Hình 6. Ảnh nhuộm HE lát cắt thận của chuột phải tiêm streptozotocin nhắc lại. Tiểu cầu thận tăng sinh hình to (mũi tên) (độ phóng đại: 10×40).

Trong thí nghiệm của chúng tôi, sau lần tiêm thứ nhất, tất cả chuột được tiêm đều có lượng đường trong máu rất cao (20,8 mmol/l). Sau đó, một số chuột có hàm lượng đường cao

như vậy trong suốt thời gian thí nghiệm (hơn 5 tháng sau khi tiêm). Số chuột còn lại có hàm lượng cao trong khoảng thời gian từ 1-2 tháng. Sau đó lượng đường trong máu của chúng giảm

dần. Vì vậy số chuột này được tiêm STZ nhắc lại nhiều lần để duy trì hàm lượng đường đủ cao trong máu để có thể coi là chuột bị bệnh tiểu đường [10].

Kết quả nghiên cứu tổ chức học của mạch máu và thận chuột cho thấy tất cả chuột bị tiểu đường sau hơn 5 tháng (24 tuần) đều có các biến chứng xuất hiện trên cơ sở tổn thương xơ vữa động mạch trên quai động mạch chủ và những tổn thương ở cầu thận. Tuy nhiên, mức độ biểu hiện bệnh ở những chuột có hàm lượng đường liên tục cao trong máu có khác với chuột có hàm lượng đường cao nhưng không ổn định. Kết quả nghiên cứu tổ chức học của quai động mạch chủ và thận của chuột cho thấy, chuột được tiêm STZ một lần có mảng mỡ làm hẹp lòng mạch, mạch máu có mảng xơ vữa bị vỡ. Cấu trúc thận của chuột có xơ hóa cầu thận dạng nốt Kimmelstiel và Wilson, mạch máu bị xơ hóa dạng hyalin giống như tiểu cầu thận người bị bệnh tiểu đường ở giai đoạn cuối. Ngoài ra còn phát hiện tiểu cầu bị teo xơ hay bị mỡ hóa hoàn toàn. Trong khi chuột được tiêm STZ nhắc lại nhiều lần cũng cho thấy có nhiều vị trí bị tổn thương trong lòng mạch máu, nhưng không thấy có mảng mỡ trong lòng mạch. Thận của chúng cũng chỉ có những dấu hiệu tổn thương nhẹ ở giai đoạn đầu như tiểu cầu phì đại và viêm cầu thận ổ. Điều đó cho thấy vai trò quan trọng của việc duy trì hàm lượng đường trong máu cao trong thời gian dài đối với mức độ biểu hiện của các biến chứng tim mạch. Chỉ số đường gắn kết với hồng cầu trong thời gian 3 tháng gần nhất, HbA1c, là chỉ số phản ánh tốt nhất mức độ ổn định của hàm lượng đường cao trong máu. Trong thí nghiệm của chúng tôi, lô chuột chỉ cần tiêm STZ 1 lần có chỉ số HbA1c (8,79%) cao hơn hẳn so với chuột tiêm nhắc lại nhiều lần (3,6%). Điều này rất phù hợp với kết quả của các nghiên cứu đã chỉ ra rằng nếu chỉ số HbA1c càng cao thì bệnh tiểu đường càng có nguy cơ gây ra biến chứng tim mạch nhiều hơn [3, 7].

Mô hình biến chứng bệnh tiểu đường trên động vật không những cần phải tạo ra được những con vật bị bệnh có được những đặc điểm về bệnh lý và bệnh sử giống như của người mà các biến chứng do bệnh gây ra cũng cần phải có bệnh căn giống như ở người. Biến chứng tim

mạch của bệnh tiểu đường ở người có cả ở type 1 và type 2. Biến chứng của bệnh phụ thuộc rất nhiều vào thời gian bị bệnh, thời gian có lượng đường trong máu cao, rối loạn mỡ máu, tăng huyết áp, kháng insulin...[7]. Các biến chứng điển hình bao gồm việc hình thành các vị trí tổn thương, các mảng xơ vữa trong lòng thành mạch và tổn thương tiểu cầu thận. Như vậy, mô hình cho ăn béo kết hợp tiêm STZ liều thấp của chúng tôi có nhiều đặc điểm giống bệnh tiểu đường gây biến chứng tim mạch ở người. Do đó, mô hình này có thể phục vụ cho các công trình nghiên cứu về biến chứng của bệnh tiểu đường.

KẾT LUẬN

Sử dụng phương pháp cho ăn giàu béo kết hợp tiêm STZ trên chuột cống trắng đã tạo được mô hình chuột bị tiểu đường và biến chứng tim mạch khác nhau, cụ thể chuột có hàm lượng đường cao ổn định chỉ sau một lần tiêm STZ trong thời gian dài trên 5 tháng sau khi tiêm có những biến chứng bệnh tim mạch ở mức độ nặng hơn như mảng xơ vữa ở quai động mạch chủ, xơ hóa mạch máu dạng hyalin, xơ hóa cầu thận dạng nốt Kimmelstiel và Wilson.

Chuột có hàm lượng đường cao không ổn định, được tiêm nhắc lại STZ nhiều lần có các biểu hiện biến chứng tim mạch ở mức độ nhẹ như có các vị trí tổn thương ở quai động mạch chủ, cầu thận phì đại và viêm cầu thận ổ.

Lời cảm ơn: Công trình được Đề tài Độc lập cấp Nhà nước số 03/2011 PTNTĐ/HĐ-ĐTĐL, Phòng Thí nghiệm Trọng điểm Quốc gia, Bộ Khoa học và Công nghệ tài trợ và được thực hiện tại Phòng Thí nghiệm Trọng điểm Công nghệ Gen, Viện Công nghệ sinh học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cefalu W. T., 2006. Animal Models of Type 2 Diabetes: Clinical Presentation and Pathophysiological Relevance to the Human Condition. *ILAR Journal*, 47(3): 186-198.
2. Chougale A. D., Bhat S. P., Bhujbal S. V., Zambare M. R., Puntambekar S., Somani R. S., Boppana R., Giri A. P., Kulkarni M. J., 2011. Proteomic Analysis of Glycated

- Proteins from Streptozotocin-Induced Diabetic Rat Kidney. *Mol Biotechnol.*, 50(1): 28-38.
3. Drechsler C., Krane V., Ritz E., März W., Wanner C., 2009. Glycemic Control and Cardiovascular Events in Diabetic Hemodialysis Patients. *Circulation*, 120(24): 2421-2428.
 4. Goldberg I. J., Dansky H. M., 2006. Diabetic Vascular Disease: An Experimental Objective. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 26(8):1693-1701.
 5. Hsueh W., Abel E. D., Breslow J. L., Maeda N., Davis R. C., Fisher E. A., Dansky H., McClain D. A., McIndoe R., Wassef M. K., Rabadán-Diehl C., Goldberg I. J., 2007. Recipes for Creating Animal Models of Diabetic Cardiovascular Disease. *Circ. Res.*, 100(10): 1415-1427.
 6. Kim S. W., Hwang H. J., Cho E. J., Oh J. Y., Baek Y. M., Choi J. W., Yun J. W., 2006. Time-Dependent Plasma Protein Changes in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats before and after Fungal Polysaccharide Treatments. *Journal of Proteome Research*, 5(11): 2966-2976.
 7. Marks J. B., Raskin P., 2000. Cardiovascular risk in diabetes: A brief review. *Journal of Diabetes and its Complications*, 14(2): 108-115.
 8. Neubauer N., Kulkarni R. N., 2006. Molecular Approaches to Study Control of Glucose Homeostasis. *ILAR Journal*, 47(3):199-211.
 9. Paigen B., Morrow A., Holmes P. A., Mitchell D., Williams R. A., 1987. Quantitative assessment of atherosclerotic lesions in mice. *Atherosclerosis*, 68(3): 231-240.
 10. Wei M., Ong L., Smith M. T., Ross F. B., Schmid K., Hoey A. J., Burstow D., Brown L., 2003. The Streptozotocin-Diabetic Rat as a Model of the Chronic Complications of Human Diabetes. *Heart Lung and Circulation*, 12(1): 44-50.
 11. Zhang M., Xiao Y. L., Li J., Xu Z. G., Chen L., 2008. The Characterization of High-Fat Diet and Multiple Low-Dose Streptozotocin Induced Type 2 Diabetes Rat Model. *Experimental Diabetes Research*: 1-9.
 12. Zhang S. X., Sun H., Sun W. J., Jiao G. Z., Wang X. J., 2010. Proteomic study of serum proteins in a type 2 diabetes mellitus rat model by Chinese traditional medicine Tianqi Jiangtang Capsule administration. *Journal of pharmaceutical and biomedical Analysis*, 53(4): 1011-1014.

A RAT MODEL OF DIABETIC COMPLICATIONS INDUCED BY HIGH-FAT DIET AND LOW-DOSE STREPTOXOTOCIN INJECTIONS

Doan Viet Binh, Nguyen Thi Kim Dung, Nguyen Bich Nhi, Phan Van Chi

Institute of Biotechnology, VAST

SUMMARY

Diabetes can cause micro- and macrovascular complications, which contribute greatly to the morbidity and mortality associated with the disease. Animal model of diabetic complications are widely used when studying the underlying mechanisms behind diabetic complications and consequences of the disorder. In this paper presented for the first time the development of a new rat model of diabetic complications induced by high-fat diet and low-dose streptozotocin (STZ) injections. Male Wistar Rats were fed regular pellet or high fat diet (60% calories from fat). After 6 weeks, rats fed regular pellet received vehicle (controls). Rats fed with high fat diet were given once or repeated if necessary, injection of a low-dose STZ (35 mg/kg) to induce diabetes. Diabetic rats were than continuously fed with high fat diet and sacrificed 24 weeks after STZ

injection. Blood and urine were collected for determination of biochemical parameters. Histological changes in the aorta and kidney were examined. At the end of the experiment, blood glucose, HbA1c and microalbumin showed at higher level. All of the high fat diet plus STZ injection rats exhibit remarkable lesions and plaque in their aorta representing damage to large blood vessels. However, they demonstrated features of different glomerulopathy. Rats suffered from hyperglycemia in whole studying time exhibit global glomerulosclerosis, hyaline arteriosclerosis and glomerular nodule which are comparable with characteristics observed in later stage of human nephropathy. The rest diabetic rats demonstrated features of mild nephropathy corresponding with a former stage of kidney disease.

Keywords: complications, diabetes, high-fat diet, rat model, streptozotocin

Ngày nhận bài: 12-10-2012