

POTENȚIALUL PROFILACTIC ȘI TERAPEUTIC AL RESVERATROLULUI ÎN REDUCEREA CETONURIEI ȘI PROTEINURIEI INDUSE DE DIABETUL EXPERIMENTAL

THE PROPHYLACTIC AND THERAPEUTIC POTENTIAL OF RESVERATROL IN ATTENUATING KETONURIA AND PROTEINURIA INDUCED BY EXPERIMENTAL DIABETES

CZU: 615.322:616.379-008.64

<https://doi.org/10.59295/spd2025e.31>

Aurelia CRIVOI

ORCID: 0000-0002-1917-1278

E-mail: crivoi.aurelia@mail.ru

Universitatea de Stat din Moldova, Chișinău, Republica Moldova

Iurie BACALOV

ORCID: 0000-0002-1651-9056

E-mail: iurie.bacalov@usm.md

Universitatea de Stat din Moldova, Chișinău, Republica Moldova

Elena CHIRIȚA

ORCID: 0000-0002-9717-8133

E-mail: chiritaelena30@gmail.com

Universitatea de Stat din Moldova, Chișinău, Republica Moldova

Adriana DRUȚA

ORCID: 0000-0002-5961-6518

Universitatea de Stat din Moldova, Chișinău, Republica Moldova

Ecaterina MELNIC

ORCID: 0009-0004-0912-3397

Universitatea de Stat din Moldova, Chișinău, Republica Moldova

Summary. *Ketonuria and proteinuria are important markers of metabolic imbalances and kidney damage in the context of diabetes mellitus. The present study investigated the therapeutic effect of resveratrol, a natural polyphenolic compound with antioxidant and anti-inflammatory properties, on ketonuria and proteinuria levels in experimentally induced diabetes in white laboratory rats. Its administration led to a reduction in urinary excretion of ketones and proteins, suggesting a protective effect on renal tissue and a possible alleviation of oxidative stress and diabetes-associated inflammation. The obtained results support the need for further research to elucidate the underlying molecular mechanisms and evaluate the applicability of this bioactive compound.*

Keywords: *ketonuria, experimental diabetes, hyperglycemia, proteinuria, resveratrol.*

INTRODUCERE

Hiperglicemia cronică se poate corela cu o serie de complicații cronice cu apariția unor organopatii cardiace, renale, vasculare, retiniene, cerebrale, etc [1]. Afectarea funcției renale este una dintre cele mai grave și frecvente consecințe ale diabetului zaharat, manifestată prin apariția cetonuriei și proteinuriei. Aceste modificări biochimice reflectă deteriorarea progresivă a țesutului renal ce pot conduce la insuficiență renală cronică, afectând calitatea vieții pacienților și crescând mortalitatea asociată bolii [2].

Complicațiile diabetului zaharat pot fi atât acute cât și cronice. Complicațiile cronice diabetice nu sunt „simetrice”, adică nu apar la toți diabeticii cu o frecvență asemănătoare, iar la același diabetic unele complicații pot fi mai grave decât altele. Există cazuri în care pot fi întâlnite trei sau patru complicații cronice, după cum există și cazuri în care una dintre complicații domină tabloul clinic, celelalte fiind absente sau discret exprimate [3].

Cetonuria este reprezentată de prezența excesului de corpi cetonici în urină, sub-produse ale metabolismului lipidelor care apar în situația de deficit sever de insulină sau de utilizare inadecvată a glucozei ca sursă energetică. În diabetul zaharat, hiperglicemia și lipsa insulinei determină organismul să mobilizeze rezervele de grăsimi, generând cetone ca alternativă energetică. Acumularea acestor corpi cetonici în sânge și eliminarea lor prin urina este un semnal al dezechilibrelor metabolice grave, putând conduce la cetoacidoză diabetică, o complicație acută care necesită intervenție medicală promptă [4].

Pe de altă parte, proteinuria o altă complicație ce constă în prezența anormală a proteinelor, în special a albuminei, în urină. În contextul diabetului zaharat, proteinuria este rezultatul deteriorării barierei de filtrare glomerulară a rinichilor, cauzată de stresul metabolic, inflamație cronică și efecte nocive ale hiperglicemiei asupra structurilor renale. Această pierdere proteică semnificativă indică leziuni progresive ale rinichilor și un marker prognostic important al nefropatiei diabetice. Prezența proteinuriei este asociată cu riscul crescut de insuficiență renală și de complicații cardiovasculare [5].

Astfel, cetonuria și proteinuria nu sunt doar manifestări clinice ale diabetului, ci reflectă mecanisme patologice complexe care implică dezechilibre metabolice și inflamație persistentă. Identificarea și gestionarea acestor modificări sunt esențiale pentru prevenirea progresiei bolii și pentru reducerea morbidității și mortalității asociate diabetului zaharat [6].

Astfel, explorarea potențialului compușilor naturali cu efecte antioxidante și antiinflamatorii, precum resveratrolul, reprezintă un domeniu de direcție promițătoare. Acest polifenol, recunoscut pentru proprietățile sale benefice în diverse modele experimentale, contribuie la ameliorarea cetonuriei și proteinuriei, protejând astfel funcția renală și reducând impactul negativ al diabetului asupra organismului. Acesta poate modula stresul oxidativ, inflamația și alte căi patogenetice implicate în progresia complicațiilor diabetice [7].

În contextul diabetului experimental, investigarea efectului resveratrolului asupra cetonuriei și proteinuriei este de o importanță majoră, deoarece aceste manifestări sunt

indicatori direcții ai afectării renale. Studiile care investighează atât potențialul profilactic, cât și pe cel terapeutic al resveratrolului pot contribui la dezvoltarea unor strategii complementare eficiente pentru prevenirea și controlul complicațiilor renale asociate diabetului zaharat [8]. În acest context, scopul prezentului studiu este de a evalua impactul resveratrolului în reducerea cetonuriei și proteinuriei într-un modelul de diabet experimental, oferind astfel o bază științifică pentru utilizarea acestui compus ca adjuvant în profilaxia diabetului zaharat și prevenirea complicațiilor asociate.

MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

Investigațiile s-au realizat pe șobolani albi de laborator, de ambele sexe, cu greutatea corporală cuprinsă între 180 – 210 g. Cercetările științifice s-au montat pe 80 șobolani care au fost întreținuți în condiții de vivariu, cu acces liber la hrană și apă. Ca material nativ pentru cercetare a fost utilizată: urina, sângele și plasma sangvină. Modelul diabetului zaharat a fost obținut prin injectarea alloxanului sub forma de soluție de 5 % (200 mg/kg), iar resveratrolul a fost administrat oral în doză de 25 mg per șobolan/24h. Rezultatele au fost obținute prin analize de laborator precum: testarea glucozei în sânge cu ajutorul glucometrului „On Call Plus”; testarea hormonilor - prin metoda imunofermentativă, la analizatorul Stat Fax 4700, iar pentru testarea corpurilor cetonice și proteinuriei s-au determinat la analizatorul pentru urină URYXXON Relax, utilizând indicatorii standard speciali Medi-Test Combi 11.

REZULTATELE OBTINUTE ȘI DISCUȚIA LOR

Deregările funcționale ale pancreasului endocrin în contextul diabetului experimental generează consecințe metabolice semnificative, în principal prin afectarea severă a celulelor β din insulele Langerhans [9]. Aceste modificări conduc la perturbarea reglării hormonale a homeostaziei glucidice, cu creșterea concentrației de glucoză plasmatică și o scădere relativă a nivelului de insulină circulantă. Acest dezechilibru este asociat cu degenerarea și necroza progresivă a celulelor β pancreatice, fenomen patologic central în patogeniza diabetului experimental [10]. Pe fondul distrugerii celulelor β pancreatice în diabetul experimental, capacitatea țesuturilor periferice de a capta și de a utiliza glucoza este semnificativ redusă, contribuind direct la instalarea hiperglicemiei. Această alterare profundă a homeostaziei glucidice este evidențiată de datele noastre experimentale, precum nivelul glicemiei în lotul cu diabet alloxanic au crescut semnificativ, atingând valoarea de $-9,61 \pm 0,23$ mmol/l, comparativ cu lotul martor $-4,96 \pm 0,28$ mmol/l. Această diferență confirmă eficiența modelului de diabet indus de aloxan și severitatea alterării metabolice. În paralel, nivelurile de insulină au suferit modificări în starea glicemică: concentrația acestuia în lotul cu diabet aloxanic a scăzut drastic până la $0,63 \pm 0,09$ pmol/l, comparativ concentrația medie în lotul martor $-2,31 \pm 0,15$ pmol/l, fapt ce determină o distrugere extinsă a celulelor β .

Tabelul 1. Nivelul glucozei (mmol/l) și a insulinei (pmol/l) la administrarea resveratrolului pe fondalul diabetului experimental

Indicii	Martor	Alloxan	Resveratrol + Alloxan	Resveratrol
Glucoza (mmol/l)	4,96±0,28	9,61±0,23	6,82±0,19	5,27±0,24
Insulina (pmol/l)	2,31±0,15	0,63±0,09	1,59±0,14	2,08±0,18

Administrarea resveratrolului la animalele cu diabet experimental a condus la o ameliorare semnificativă a ambilor parametri: glicemia a scăzut până la $6,82 \pm 0,19$ mmol/l, iar nivelul de insulină a crescut până la $1,59 \pm 0,14$ pmol/l. Aceste modificări indică restabilirea parțială a echilibrului metabolic, sugerând că resveratrolul exercită un efect protector asupra celulelor β -pancreatice și îmbunătățește sensibilitatea la insulină a țesuturilor țintă. Comparativ cu lotul diabetic, în care se observă o hiperglicemie marcată și un deficit insulenic sever, rezultatele obținute susțin ipoteza că resveratrolul are un potențial terapeutic relevant în ameliorarea dezechilibrelor metabolice induse de diabetul experimental, posibil prin mecanisme care includ protecția celulelor β și creșterea sensibilităților periferice [8].

Impactul pozitiv al resveratrolului se reflectă atât în normalizarea valorilor glicemice, cât și în creșterea resursei de secreție insulinică, sugerând o dublă acțiune: de protecție a celulelor β -pancreatice și de ameliorare a sensibilității la insulină. Prin aceste efecte, resveratrolul poate contribui la reducerea riscului de apariție a complicațiilor asociate diabetului zaharat și la restabilirea parțială a homeostaziei metabolice [11].

Corpii cetonici sunt produși în cantități mici în condiții fiziologice normale, însă se acumulează în cantități crescute în situații de dezechilibru metabolic sever. Un simptom important al debutului diabetului zaharat îl constituie anume apariția cetonuriei, care reflectă faptul că organele și țesuturile resimt un deficit energetic cauzat de lipsa glucozei și activează sinteza alternativă a energiei prin metabolizarea lipidelor [12]. Pentru a evidența variația concentrației corpurilor cetonice, am utilizat indicatorii standard de urină, evaluare recunoscută pentru rapiditatea și acuratețea rezultatelor obținute.

Tabelul 2. Variația indicilor corpurilor cetonice în urină la administrarea resveratrolului pe fondul diabetului experimental

Indice	Ziua	Martor	Alloxan	Resveratrol	Alloxan + Resveratrol
Corpi cetonici în urină (mmol/l)	I	negativ	negativ	negativ	negativ
	V	negativ	3,9	negativ	3,9
	X	negativ	10	negativ	3,9
	XV	negativ	10	negativ	1,5
	XX	negativ	10	negativ	1,5
	XXV	negativ	10	negativ	negativ

Rezultatele experimentale au evidențiat prezența corpurilor cetonici în urina tuturor șobolanilor din grupa cu diabet prin alloxan, concentrația acestora crescând progresiv pe durata acestui studiu. În schimb, în grupul tratat cu resveratrol pe fondul diabetului experimental, s-au înregistrat doar abateri minore față de valorile normale, aceste valori normalizându-se semnificativ până la finalul experimentului sub influența preparatului. Această reducere indică o ameliorare a proceselor metabolice perturbate de hiperglicemie și sugerează o protecție asupra funcției renale, posibil prin mecanisme antioxidante și antiinflamatoare [8].

În mod similar, disfuncția renală poate fi semnalată și prin prezența crescută a proteinelor în urină, un indicator precoce al afectării renale [13]. Proteinele îndeplinesc numeroase funcții vitale în organism, de la structura celulară la reglarea proceselor metabolice și energetice, iar eliminarea lor excesivă prin urina constituie adesea primul semn al deteriorării funcției renale, precedând manifestările clinice evidente ale bolii [5]. Astfel, monitorizarea atât a corpurilor cetonici, cât și a proteinelor sunt indicatori ai stării metabolice și renale în diabetul experimental, evidențiind importanța intervențiilor terapeutice, cum ar fi resveratrolul.

Tabelul 3. Variația indicilor proteici în urină la administrarea resveratrolului pe fondul diabetului experimental

Indice	Ziua	Martor	Alloxan	Resveratrol	Alloxan + Resveratrol
Proteine în urină (mmol/l)	I	negativ	negativ	negativ	negativ
	V	negativ	0,3	negativ	0,3
	X	negativ	3,0	negativ	3,0
	XV	negativ	10	negativ	1,0
	XX	negativ	10	negativ	0,3
	XXV	negativ	10	negativ	negativ

Proteinuria se menține în limite normale, cu excepția grupului cu diabet indus prin alloxan, unde se observă o creștere semnificativă a nivelului de proteine urinare, indicând prezența modificărilor patologice renale caracteristice diabetului zaharat. Administrarea resveratrolului în contextul diabetului experimental determină o ameliorare a parametrilor proteici urinari, evidențiind efectul său bioreglator.

Primul semn al deteriorării funcției renale este prezența albuminei în urină (micro-albuminuria) [14]. În timp, funcția renală poate suferi deteriorări progresive. Disfuncția renală conduce la o filtrare deficitară a sângelui, ceea ce determină reținerea excesivă de apă și electroliți, inclusiv sare, și poate conduce la creșterea în greutate. Deși diabetul zaharat nu cauzează întotdeauna disfuncții renale, monitorizarea reglementării a glicemiei este esențială pentru reducerea riscului dezvoltării nefropatiei diabetice [15]. Scăderea proteinuriei reflectă o ameliorare a permeabilității glomerulare, sugerând că resveratro-

lul are un efect protector asupra structurilor renale, inclusiv asupra endoteliului capilar și membranei bazale glomerulare [16].

Rezultatele obținute în acest studiu susțin ipoteza conform căreia resveratrolul exercită un efect profilactic atunci când este administrat preventiv și are un efect terapeutic atunci când este administrat după instalarea diabetului. Aceste constatări contribuie la consolidarea poziției resveratrolului ca agent adjuvant în strategiile de prevenire și tratament ale complicațiilor, în perioada de debut a diabetului, justificând extinderea cercetărilor în direcția aplicabilității clinice.

CONCLUZII

1. Diabetul experimental indus cu alloxan determină dezechilibre metabolice semnificative, evidențiate prin creșteri marcate ale glicemiei, cetonuriei și proteinuriei, asociate cu deteriorarea progresivă a funcției renale. Administrarea resveratrolului la șobolanii cu diabet experimental a determinat o reducere semnificativă a excreției urinare de corpi cetonici și proteine, sugerând o ameliorare a statusului metabolic general.

2. Efectele benefice ale resveratrolului pot fi atribuite unor mecanisme complexe, incluzând activitatea sa antioxidantă și antiinflamatoare și îmbunătățirea sensibilității periferice la insulină. Valorile glicemiei și ale insulinei au fost parțial restabilite în grupul tratat cu resveratrol, susținând ipoteza că acest compus bioactiv exercită atât un efect terapeutic, cât și profilactic asupra complicațiilor asociate diabetului zaharat.

3. Rezultatele obținute constituie o bază științifică relevantă pentru susținerea utilizării resveratrolului ca adjuvant fitoterapeutic în prevenirea și managementul complicațiilor diabetului zaharat, în special a afectării renale în stadiile incipiente.

REFERINȚE:

1. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. (2023). Standards of Medical Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*, 46(Supplement_1), S1-S291. <https://doi.org/10.2337/dc23-Srev>.
2. FORBES, J.M., & COOPER, M.E. (2013). Mechanisms of diabetic complications. *Physiological Reviews*, 93(1), 137-188. <https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2011>.
3. ZHITABCHI, A.E., et al. (2009). Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*, 32(7), ENG, Y., LEY, S.H., & HU, F.B. (2018). Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(2), 88-98. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.151>.
4. K1335-1343. <https://doi.org/10.2337/dc09-9032>.
5. ALICIC, R.Z., et al. (2017). Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 12(12), 2032-2045. <https://doi.org/10.2215/CJN.11491116>.

6. GIACCO, F., & BROWNLEE, M. (2010). Oxidative stress and diabetic complications. *Circulation Research*, 107(9), 1058-1070. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.223545>.
7. ZHANG, L., et al. (2020). Resveratrol ameliorates diabetic nephropathy by activating autophagy via the SIRT1/AMPK/mTOR pathway. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 20(3), 2315-2324. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8957>.
8. KITADA, M., & KOYA, D. (2013). Renal protective effects of resveratrol and its mechanism. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 99(2), 159-165. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2012.11.011>.
9. SZKUDELSKI, T. (2001). The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiological Research*, 50(6), 536-546. <https://doi.org/10.33549/physiolres.93000050>.
10. LENZEN, S. (2008). The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia*, 51(2), 216-226. <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0886-7>.
11. SZKUDELSKI, T., & SZKUDELSKA, K. (2015). Resveratrol and diabetes: from animal to human studies. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1852(6), 1145-1154. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2014.10.013>.
12. LAFFEL, L. (1999). Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 15(6), 412-426. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1520-7560\(199911/12\)15:6<412::AID-DMRR72>3.0.CO;2-8](https://doi.org/10.1002/(SICI)1520-7560(199911/12)15:6<412::AID-DMRR72>3.0.CO;2-8).
13. CARAMORI, M.L., et al. (2019). Diabetic kidney disease: from pathophysiology to therapeutic strategies. *Journal of Diabetes and its Complications*, 33(2), 107-115. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2018.10.007>.
14. GROSS, J.L., et al. (2005). Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care*, 28(1), 164-176. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.1.164>.
15. THOMAS, M.C., et al. (2015). Diabetic kidney disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 1, 15018. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.18>.
16. HUANG, D.D., et al. (2016). Resveratrol protects against diabetic nephropathy by improving glomerular endothelial dysfunction via activating adenosine monophosphate-activated protein kinase. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 64(7), 1408-1416. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b04883>.

N.B. Subprogram de cercetare cu cifra 011001 „Mecanismele de reglare a homeostaziei organismului și a sănătății și elaborarea procedurilor și măsurilor de menținere a ei”.