

Article

EXPRESIÓN ENDOTELIAL DEL RECEPTOR PARA PRODUCTOS FINALES DE GLICACIÓN AVANZADA EN DIABETES EXPERIMENTAL

Endothelial expression of the receptor for advanced glycation end products in experimental diabetes

NELSON MUÑOZ 

Universidad Nacional del Chimborazo. Facultad de Ciencias de la Salud, Riobamba, Ecuador

JESÚS MOSQUERA 

Instituto de Investigaciones Clínicas "Dr. Américo Negrette", Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

ADRIANA PEDREÁÑEZ 

Cátedra de Inmunología, Escuela de Bioanálisis, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela

Correspondencia: MgSc. Adriana Pedreáñez, PhD
E mail: apedreanez@gmail.com

Recibido: 09/04/2022
Aceptado: 27/05/2022

RESUMEN

El receptor para productos finales de glicación avanzada (RAGE) está implicado en la patogénesis de varias enfermedades crónicas incluyendo la diabetes. La interacción entre RAGE y los productos finales de glicación avanzada (AGEs), promueve la expresión génica, potencia la liberación de moléculas proinflamatorias y provoca la generación de estrés oxidativo en numerosos tipos de células. El objetivo de esta investigación fue evaluar el efecto del enalapril y el losartán sobre la expresión de RAGE en el endotelio de la aorta abdominal de ratas con diabetes inducida experimentalmente. Se utilizaron ratas Sprague-Dawley machos, con un peso aproximado de entre 150 - 200 g. La diabetes se indujo en 30 ratas mediante la administración intravenosa de una sola dosis de 55 mg/Kg de peso corporal de estreptozotocina (ETZ). Se estudiaron los siguientes grupos: ratas control (n=10), diabéticas (n=10), diabéticas tratadas con losartán (n=10) y diabéticas tratadas con enalapril (n=10). La expresión de RAGE en el endotelio aórtico se determinó por inmunofluorescencia indirecta. Se observó un incremento significativo en la expresión de RAGE en los animales diabéticos versus los controles ($p < 0.001$), hubo una disminución en la expresión de RAGE, en los animales tratados con losartán versus los controles ($p < 0.01$) y en los tratados con enalapril ($p < 0.05$) versus control y versus diabetes + vehículo. En conclusión, en el modelo experimental de diabetes inducida por ETZ, existe un incremento en la expresión de RAGE a

nivel del endotelio de la aorta abdominal, la cual puede revertirse mediante el tratamiento con losartán y/o enalapril, dos fármacos bloqueadores del sistema renina-angiotensina, lo cual sugiere la participación del mismo en los acontecimientos moleculares relacionados con el daño vascular durante la diabetes.

Palabras clave: RAGE, diabetes, endotelio, enalapril, losartán

1. Introducción

Las complicaciones cardiovasculares constituyen las principales causas de morbilidad y mortalidad en los pacientes diabéticos (Alegria, et al., 2007; Hass & MacDonnell, 2018; Varma, et al., 2018). La hiperglucemia crónica en pacientes con diabetes no controlada trae como resultado la glicación no enzimática de proteínas, cuando los azúcares reductores como la glucosa reaccionan químicamente con los grupos amino libres de las proteínas, originando la formación de productos finales de glicación avanzada (AGEs) por sus siglas en inglés (advanced glycation end products) (Stefano, et al., 2016; Kehm, et al., 2019). Se ha descrito que la formación y la acumulación de AGEs en varios tejidos ocurre a un ritmo fisiológico en el envejecimiento normal y a un ritmo acelerado en condiciones de hiperglucemia y estrés oxidativo (Del Turco & Basta, 2012). La comprensión reciente de este proceso ha revelado que los AGEs y su receptor (RAGE) por sus siglas en inglés (Receptor for advanced glycation end products) inducen la generación de estrés oxidativo, reacciones inflamatorias, trombogénicas y fibróticas en una variedad de tejidos (Yamagishi, et al., 2016). Asimismo, la unión de AGEs a RAGE, desencadena una serie de acontecimientos bioquímicos intracelulares que traen como consecuencia la producción de mediadores inflamatorios los cuales han sido implicados en la patogénesis de las complicaciones vasculares durante la diabetes. (Leung et al. 2016).

La diabetes es una enfermedad con un fuerte componente inflamatorio. Por ejemplo, la vía de señalización que involucra al factor de transcripción NF- κ B y el sistema renina – angiotensina (SRA) están fuertemente activados en el corazón diabético así como en otros órganos y por lo tanto promueven la inflamación en dichos tejidos. (Teissier y Boulanger 2019; Kass 2003). Por otra parte, la disfunción endotelial se ha implicado como un elemento central en el desarrollo de aterosclerosis otra complicación frecuente en estos pacientes (Shi & Vanhoutte, 2017).

Se ha descrito, que los fármacos que bloquean el SRA, como el enalapril un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o el losartán un antagonista de los receptores AT1, poseen un efecto beneficioso sobre las alteraciones cardiovasculares en los pacientes con diabetes. (Scheen 2004; El Desoky 2011). Los datos sugieren que tanto la angiotensina II como la activación de RAGE están relacionados con la inflamación y el desarrollo de las complicaciones cardiovasculares, sin embargo las interacciones entre ambas moléculas sigue siendo objeto de estudio. Es por ello que el objetivo de esta investigación fue evaluar el efecto del enalapril y el losartán sobre la expresión de RAGE en el endotelio de la aorta abdominal de ratas con diabetes inducida experimentalmente.

2. Materiales y métodos

Inducción de diabetes experimental con estreptozotocina

Para el estudio se utilizaron ratas Sprague-Dawley machos con peso aproximado de 150 - 200 g, procedentes del bioterio del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), Altos de

Pipe del Estado Miranda. El modelo experimental de diabetes se indujo en 30 ratas mediante la administración intravenosa (i.v) de una sola dosis de (55 mg/Kg de peso corporal de estreptozotocina (ETZ); Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) diluida en buffer citrato 10mM, pH 4,5. Los animales controles (n=10) recibieron buffer citrato 10mM, pH 4,5 i.v.

Durante tres días luego de la inducción de la diabetes, se les suministró a los animales glucosa al 5% como sustituto del agua. La aparición de la hiperglucemia se determinó mediante la técnica de la glucosa oxidasa/peroxidasa utilizando un monitor Prestige IQ Smart System, en sangre extraída de la cola del animal una semana luego de inducir la diabetes.

Protocolo experimental

Los animales que desarrollaron hiperglucemia después de una semana y se mantuvieron con valores de glucosa sanguínea mayores a 200 mg/dl durante 4 semanas, se dividieron a su vez en tres grupos; dos de los cuales, recibieron tratamiento durante 4 semanas adicionales con inhibidores del SRA.

Grupo ETZ + Vehículo: recibió vía oral 500 ul de agua destilada.

Grupo ETZ + Losartan: recibió vía oral 15 mg/kg/día de losartan. (losartan sodico; Merck & Co, Kenilworth, New Jersey, United States)

Grupo ETZ + Enalapril: recibió vía oral 18 mg/kg/día de enalapril. (Merck Sharp & Dohme, Chalfont, Pennsylvania, United States) (Muñoz, et al., 2011)

El losartán es un antagonista de los receptores AT1 de la Angiotensina II (Smith, 2008); mientras que el enalapril es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina I (Vargas et al. 2012).

Las drogas y el agua destilada se administraron diariamente por gavaje gástrico desde la cuarta semana de diabetes hasta la octava semana. Todos los animales fueron sacrificados a la octava semana. El peso de los animales se monitoreó antes de inyectar el agente diabetogénico (ETZ) o el vehículo, antes de comenzar el tratamiento con losartan o enalapril, y al momento de los sacrificios.

Una vez finalizadas las 4 semanas de tratamiento, los animales se anestesiaron utilizando una inyección intraperitoneal de 100 mg/Kg de tiobarbitúrico y se les realizó una laparotomía. Se abrió la cavidad torácica y se perfundió el corazón con solución salina fisiológica 0.9 % a través del ventrículo izquierdo. Posteriormente se procedió a la toma de biopsias de aorta abdominal las cuales fueron embebidas en Tissue Tek (Miles Inc. Diagnostic Division, Kankakee, USA) y congeladas utilizando una mezcla de hielo seco y acetona y almacenadas a -70°C hasta su utilización para los estudios de inmunofluorescencia.

Todos los experimentos se realizaron siguiendo los lineamientos del comité de bioética y bioseguridad del FONACYT y el comité de bioética de la Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela.

Estudios de inmunofluorescencia para la determinación de la expresión de RAGE

Se realizaron cortes de 4 mm de las biopsias obtenidas de aorta abdominal, se fijaron en acetona y se determinó mediante la técnica de inmunofluorescencia indirecta la expresión de RAGE utilizando un anticuerpo específico como anticuerpo primario (Rabbit anti-rat RAGE. ab3611; Abcam, Cambridge Biomedical Campus, Cambridge, UK), para posteriormente ser incubadas con un anticuerpo secundario hecho en cabra conjugado con rodamina y dirigido contra IgG de conejo (goat anti-rabbit IgG rhodamine conjugated. Sigma Aldrich, St. Louis, MO, USA). Finalmente a las

secciones de tejido aórtico se les colocó una solución de *p*-fenilendiamina (PPD) en PBS-glicerol. La evaluación de la fluorescencia se realizó con un microscopio dotado de un sistema de epifluorescencia (Axioscop, Zeiss, Germany).

Los resultados se presentaron como células positivas por mm² de tejido de 20 campos microscópicos seleccionados aleatoriamente.

Análisis estadístico

Los resultados se expresan como media \pm desviación estándar. Para evaluar las diferencias entre los diferentes grupos estudiados se utilizó el análisis de varianza (ANOVA) de una vía con post-prueba de Bonferroni's para establecer comparaciones intergrupales. Se consideró como estadísticamente significativo todo valor de $p < 0,05$.

3. Resultados

La Tabla 1 muestra los pesos y la concentración sanguínea de glucosa en los diferentes grupos estudiados. La inyección de ETZ indujo diabetes experimental con elevada hiperglucemia en los animales utilizados, acompañado de una disminución en el peso en comparación con los controles. Los animales diabéticos tratados con enalapril mostraron valores similares de concentración de glucosa en la sangre que los observados en ratas diabéticas no tratadas; sin embargo, se observaron niveles más altos en los tratados con losartán. El tratamiento farmacológico no tuvo efectos sobre el peso de las diabéticas.

El análisis inmunohistoquímico mostró un aumento estadísticamente significativo en el número de células positivas para la expresión de RAGE en el endotelio aórtico de los animales diabéticos al compararlo con los controles sin diabetes (Fig. 1 y 2). Adicionalmente, se observó una disminución significativa de éstas células a nivel endotelial, tanto en los animales diabéticos tratados con losartán versus los controles ($p < 0.01$) como los que recibieron enalapril versus los controles y los diabéticos sin tratamiento ($p < 0.05$) (Fig.1).

Tabla 1.

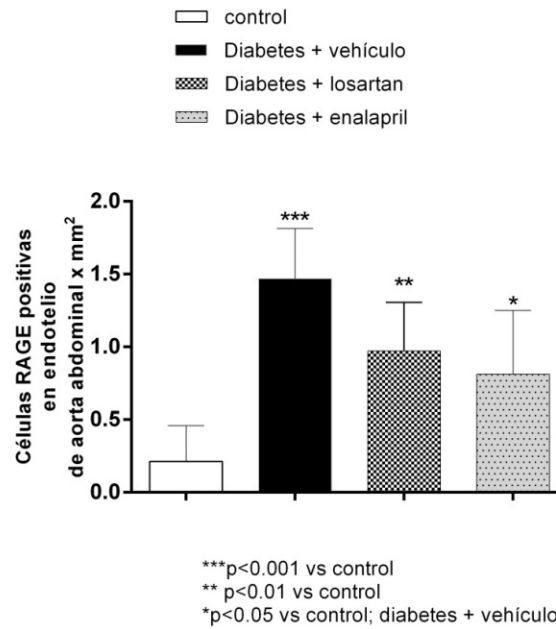
Pesos y glicemias de los diferentes grupos estudiados a las 8 semanas

Grupos	Peso (g)	Glicemia (mg/dL)
Controles	364.55 \pm 26.73	116.30 \pm 16.91
ETZ	262.83 \pm 40.46*	430.83 \pm 103.81*
ETZ-Losartan	235.67 \pm 46.19*	>600
ETZ-Enalapril	236.68 \pm 29.17*	523.50 \pm 40.30*

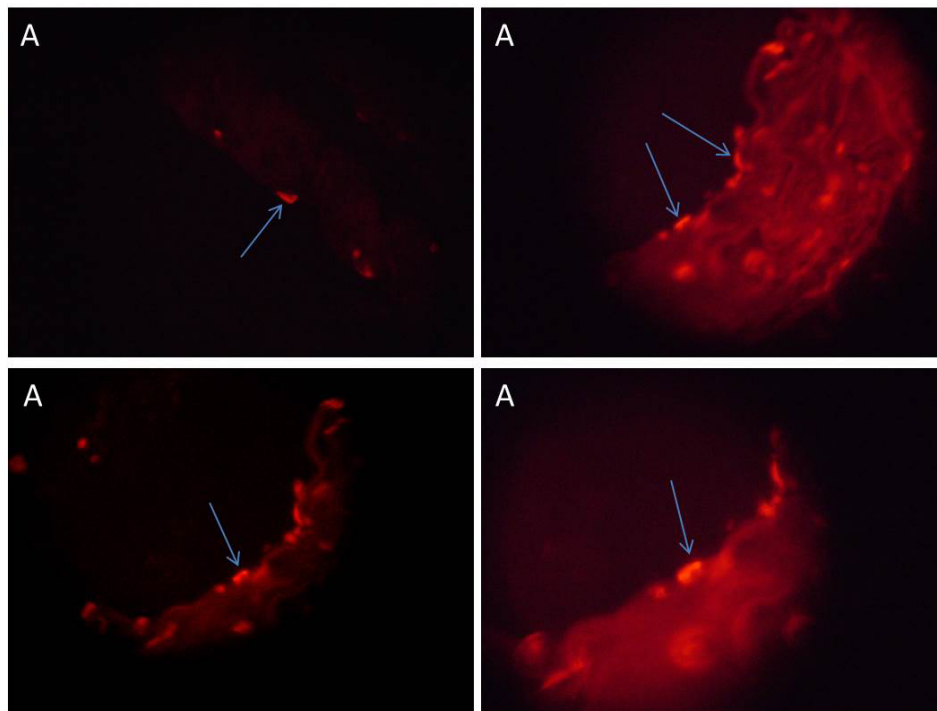
ETZ: Estreptozotocina. * $p < 0.001$ vs control.

Figura 1.

Expresión de RAGE en el endotelio aórtico en los diferentes grupos estudiados. Se observó un incremento en la expresión de RAGE en el endotelio aórtico en las ratas diabéticas, el cual disminuyó con el tratamiento con losartán y enalapril.

**Figura 2.**

Expresión de RAGE en endotelio de aorta abdominal de ratas controles y ratas diabéticas. (A) Expresión de células RAGE + en ratas control; (B) expresión de RAGE en ratas diabéticas no tratadas que recibieron sólo vehículo; (C) Expresión disminuida de RAGE en ratas diabéticas tratadas con losartan; (D) ratas diabéticas tratadas con enalapril. Las flechas señalan células RAGE positivas. Magnificación original 600X.



4. Discusión

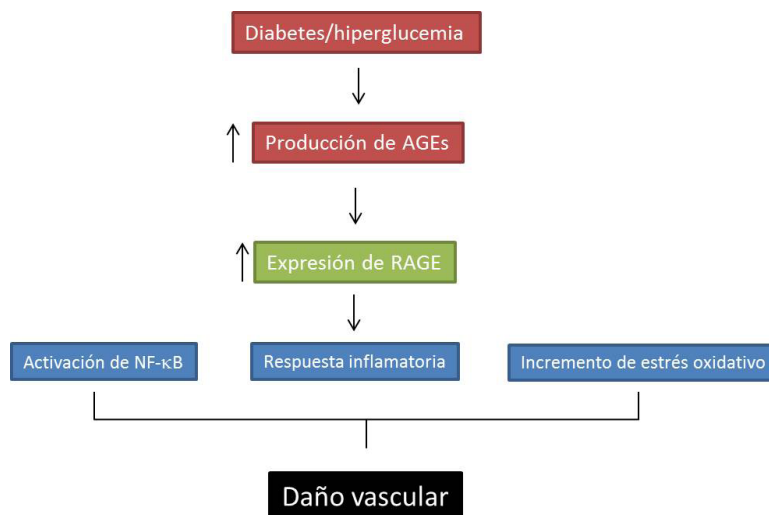
Las principales causas de morbilidad y mortalidad en los pacientes diabéticos están asociadas al desarrollo de complicaciones tanto macrovasculares como microvasculares (Viigimaa, et al., 2020). En el presente estudio se observó un incremento significativo en la expresión endotelial de RAGE en la aorta abdominal de los animales con diabetes inducida experimentalmente, lo que sugiere un desencadenante potencial para eventos inflamatorios en el endotelio vascular.

Un estudio reciente sugiere que RAGE podría desempeñar un papel en la patogenia de la estenosis aórtica calcificada, una condición muy prevalente en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica (Saku, et al., 2020). La calcificación vascular da como resultado una disminución de la elasticidad y la flexibilidad de las paredes de los vasos sanguíneos. En este sentido, se ha demostrado que la calcificación arterial es muy frecuente en pacientes con diabetes mellitus en comparación con la población general y se asocia con un incremento de las tasas de morbilidad, mortalidad, accidentes cerebrovasculares y amputaciones (Anand, et al., 2007).

La hiperglucemia crónica induce tanto la formación de AGEs como la expresión de su receptor RAGE, trayendo como consecuencia la activación de procesos inflamatorios (Hudson, et al., 2018). Al respecto, varios trabajos de investigación han descrito altos niveles plasmáticos de AGEs tanto en pacientes con diabetes como en modelos de diabetes experimental (Stefano, et al., 2016; Kehm, et al., 2019). La unión de los AGEs a RAGE es un factor determinante que desencadena la activación de mecanismos inmunitarios como la inflamación (Yamagishi, et al., 2019). Estos mecanismos convergen en la activación del factor de transcripción NF- κ B el cual promueve la síntesis de mediadores inflamatorios como citocinas, quimiocinas y moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1, P-selectina, E-selectina), inducción de la migración de macrófagos, estimulación de la proliferación celular, regulación de vías pro-trombóticas, aumento de la síntesis de colágeno IV, fibronectina, proteoglicanos y del estrés oxidativo lo que contribuye al daño vascular (Yamagishi, et al., 2019) (Fig.3). En este sentido, la activación de RAGE y la posterior translocación del factor NF- κ B al núcleo se ha implicado en diferentes patologías humanas, incluyendo diabetes, Alzheimer, artritis, aterosclerosis y enfermedades relacionadas con el envejecimiento (Leung, et al., 2016; Teissier & Boulanger, 2019).

Figura 3.

Representación esquemática del daño vascular inducido por la generación de productos finales de glicación avanzada y su posterior interacción con RAGE durante la diabetes.



La diabetes ofrece un modelo distinto de enfermedad vascular crónica en el cual, los trastornos de la homeostasis de la glucosa desencadenan anormalidades que desembocan en la disfunción de prácticamente todos los órganos, derivadas, en parte, de la perturbación vascular. En la presente investigación, la expresión de RAGE estuvo disminuida en los animales diabéticos tratados con losartán y enalapril, dos fármacos bloqueadores del SRA, lo cual sugiere la participación de la angiotensina II en este proceso. Al respecto, recientemente se ha reportado que la unión de la angiotensina II al receptor AT1 induce transactivación de RAGE y translocación de NF- κ B con la posterior expresión de genes proinflamatorios (Lim et al. 2018).

La relación entre la angiotensina II y los eventos cardiovasculares descritos en el modelo de diabetes experimental inducida con ETZ no está esclarecida totalmente y en la actualidad es objeto de estudio. Nuestro laboratorio recientemente ha descrito el incremento en la expresión de RAGE y de la infiltración leucocitaria mediante la expresión de la molécula ED-1 en el tejido cardíaco de ratas con diabetes inducida con ETZ, lo cual pudo revertirse con el bloqueo del SRA, sugiriendo la participación de la angiotensina II en los mecanismos inflamatorios a nivel cardíaco en este modelo experimental (Muñoz, et al., 2020). La angiotensina II es el principal efector biológico del SRA y se ha reconocido desde hace muchos años como un agente vasoconstrictor tanto local como sistémico, cuyas acciones pueden modificar la reabsorción de agua y electrolitos a nivel del túbulo contorneado distal (Miller y Arnold 2019). Además la angiotensina II posee propiedades proinflamatorias las cuales puede ejercer sobre diferentes tejidos, incluyendo el tejido cardíaco y vascular (Muñoz et al. 2011; Wang et al. 2016; Miller y Arnold 2019). Esta acción es mediada a través de su unión a receptores AT1 principalmente (Miller y Arnold 2019; Zhou et al. 2007).

Nuestros resultados sugieren que tanto el losartán como el enalapril dos inhibidores del SRA, fueron capaces de disminuir la expresión de RAGE en el endotelio vascular de ratas con diabetes inducida por ETZ. Además se ha descrito que la hiperglucemia puede activar el SRA en un modelo de diabetes mellitus inducida por ETZ (Chen et al. 2018), e incrementar la expresión de angiotensina II en vasos sanguíneos cerebrales (Goldin et al. 2006). Sugiriendo una vía de activación, angiotensina II / RAGE en este modelo experimental.

5. Conclusión

En el modelo experimental de diabetes inducida por ETZ, existe un incremento en la expresión de RAGE a nivel del endotelio de la aorta abdominal, el cual puede revertirse mediante el tratamiento con losartán y/o enalapril dos fármacos bloqueadores del SRA, lo cual indica la participación de la angiotensina II en los acontecimientos moleculares relacionados con el daño vascular durante la diabetes. Por lo tanto, la inhibición del SRA puede ser beneficiosa en el tratamiento de las complicaciones vasculares en la diabetes humana.

6. Agradecimientos

Este estudio fue apoyado por el Instituto de Investigaciones Clínicas “Dr. Américo Negrette”, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Venezuela. No se recibió financiamiento adicional comercial, público, o de sectores sin fines de lucro.

7. Conflicto De Intereses

Los autores declaran no poseer conflicto de intereses

Referencias

- Alegria, JR., Miller, TD., Gibbons, RJ., Yi, QL., Yusuf, S., Collaborative Organization of RheothRx Evaluation (CORE) Trial Investigators (2007). Infarct size, ejection fraction, and mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy. *American heart journal*, 154(4), 743–750. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.06.020>
- Anand, DV., Lim, E., Darko, D., Bassett, P., Hopkins, D., Lipkin, D., Corder, R., Lahiri, A. (2007). Determinants of progression of coronary artery calcification in type 2 diabetes role of glycemic control and inflammatory/vascular calcification markers. *Journal of the American College of Cardiology*, 50(23), 2218–2225. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.08.032>
- Chen, C., Li, L., Qin, H., Huang, Z., Xian, J., Cai, J., Qin, Y., Zhang, J., Liang, X. (2018). Effects of Irbesartan Pretreatment on Pancreatic β -Cell Apoptosis in STZ-Induced Acute Prediabetic Mice. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2018, 8616194. <https://doi.org/10.1155/2018/8616194>
- Del Turco, S., Basta, G. (2012). An update on advanced glycation endproducts and atherosclerosis. *BioFactors (Oxford, England)*, 38(4), 266–274. <https://doi.org/10.1002/biof.1018>
- El Desoky ES. (2011). Drug therapy of heart failure: an immunologic view. *American journal of therapeutics*, 18(5), 416–425. <https://doi.org/10.1097/MJT.0b013e3181d169db>
- Goldin, A., Beckman, JA., Schmidt, AM., Creager, M. A. (2006). Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation*, 114(6), 597–605. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.621854>
- Haas, AV., & McDonnell, ME. (2018). Pathogenesis of Cardiovascular Disease in Diabetes. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 47(1), 51–63. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2017.10.010>
- Hudson, BL., Lippman, ME. (2018). Targeting RAGE Signaling in Inflammatory Disease. *Annual review of medicine*, 69, 349–364. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-041316-085215>
- Kass DA. (2003). Getting better without AGE: new insights into the diabetic heart. *Circulation research*, 92(7), 704–706. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000069362.52165.C9>
- Kehm, R., Rückriemen, J., Weber, D., Deubel, S., Grune, T., Höhn, A. (2019). Endogenous advanced glycation end products in pancreatic islets after short-term carbohydrate intervention in obese, diabetes-prone mice. *Nutrition & diabetes*, 9(1), 9. <https://doi.org/10.1038/s41387-019-0077-x>
- Leung, SS., Forbes, JM., Borg, DJ. (2016). Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE) in Type 1 Diabetes Pathogenesis. *Current diabetes reports*, 16(10), 100. <https://doi.org/10.1007/s11892-016-0782-y>
- Lim, S., Lee, M. E., Jeong, J., Lee, J., Cho, S., Seo, M., Park, S. (2018). sRAGE attenuates angiotensin II-induced cardiomyocyte hypertrophy by inhibiting RAGE-NF κ B-NLRP3 activation. *Inflammation research : official journal of the European Histamine Research Society ... [et al.]*, 67(8), 691–701. <https://doi.org/10.1007/s00011-018-1160-9>

- Miller, A.J., Arnold, A.C. (2019). The renin-angiotensin system in cardiovascular autonomic control: recent developments and clinical implications. *Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society*, 29(2), 231–243. <https://doi.org/10.1007/s10286-018-0572-5>
- Muñoz, M., Rincón, J., Pedrañez, A., Viera, N., Hernández-Fonseca, J. P., Mosquera, J. (2011). Proinflammatory role of angiotensin II in a rat nephrosis model induced by adriamycin. *Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system : JRAAS*, 12(4), 404–412. <https://doi.org/10.1177/1470320311410092>
- Muñoz, N., Pedrañez, A., Mosquera, J. (2020). Angiotensin II Induces Increased Myocardial Expression of Receptor for Advanced Glycation End Products, Monocyte/Macrophage Infiltration and Circulating Endothelin-1 in Rats With Experimental Diabetes. *Canadian journal of diabetes*, 44(7), 651–656. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2020.03.010>
- Saku, K., Tahara, N., Takaseya, T., Otsuka, H., Takagi, K., Shojima, T., Shintani, Y., Zaima, Y., Kikusaki, S., Fukuda, T., Oryoji, A., Nishino, Y., Matsui, T., Kakuma, T., Akiba, J., Fukumoto, Y., Yamagishi, S.I., Tanaka, H. (2020). Pathological Role of Receptor for Advanced Glycation End Products in Calcified Aortic Valve Stenosis. *Journal of the American Heart Association*, 9(13), e015261. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.015261>
- Scheen A.J. (2004). Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. Part 1. A meta-analysis of randomised clinical trials. *Diabetes & metabolism*, 30(6), 487–496. [https://doi.org/10.1016/s1262-3636\(07\)70146-5](https://doi.org/10.1016/s1262-3636(07)70146-5)
- Shi, Y., Vanhoutte, P.M. (2017). Macro- and microvascular endothelial dysfunction in diabetes. *Journal of diabetes*, 9(5), 434–449. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12521>
- Smith D.H. (2008). Comparison of angiotensin II type 1 receptor antagonists in the treatment of essential hypertension. *Drugs*, 68(9), 1207–1225. <https://doi.org/10.2165/00003495-200868090-00003>
- Stefano, G.B., Challenger, S., Kream, R.M. (2016). Hyperglycemia-associated alterations in cellular signaling and dysregulated mitochondrial bioenergetics in human metabolic disorders. *European journal of nutrition*, 55(8), 2339–2345. <https://doi.org/10.1007/s00394-016-1212-2>
- Teissier, T., Boulanger, É. (2019). The receptor for advanced glycation end-products (RAGE) is an important pattern recognition receptor (PRR) for inflammaging. *Biogerontology*, 20(3), 279–301. <https://doi.org/10.1007/s10522-019-09808-3>
- Vargas, R., Rincón, J., Pedrañez, A., Viera, N., Hernández-Fonseca, J. P., Peña, C., Mosquera, J. (2012). Role of angiotensin II in the brain inflammatory events during experimental diabetes in rats. *Brain research*, 1453, 64–76. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.03.021>
- Varma, U., Koutsifeli, P., Benson, V. L., Mellor, K. M., Delbridge, L. (2018). Molecular mechanisms of cardiac pathology in diabetes - Experimental insights. *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease*, 1864(5 Pt B), 1949–1959. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.10.035>
- Viigimaa, M., Sachinidis, A., Toumpourleka, M., Koutsampasopoulos, K., Alliksoo, S., Titma, T. (2020). Macrovascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Current vascular pharmacology*, 18(2), 110–116. <https://doi.org/10.2174/1570161117666190405165151>
- Wang, X., Ye, Y., Gong, H., Wu, J., Yuan, J., Wang, S., Yin, P., Ding, Z., Kang, L., Jiang, Q., Zhang, W., Li, Y., Ge, J., Zou, Y. (2016). The effects of different angiotensin II type 1 receptor blockers on

- the regulation of the ACE-AngII-AT1 and ACE2-Ang(1-7)-Mas axes in pressure overload-induced cardiac remodeling in male mice. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 97, 180–190. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2016.05.012>
- Yamagishi, S., Matsui, T. (2016). Pathologic role of dietary advanced glycation end products in cardiometabolic disorders, and therapeutic intervention. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 32(2), 157–165. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.08.001>
- Yamagishi, SI., Sotokawauchi, A., Matsui, T. (2019). Pathological Role of Advanced Glycation End Products (AGEs) and their Receptor Axis in Atrial Fibrillation. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 19(13), 1040–1048. <https://doi.org/10.2174/1389557519666190311140737>
- Zhou, J., Xu, X., Liu, JJ., Lin, YX., Gao, G. D. (2007). Angiotensin II receptors subtypes mediate diverse gene expression profile in adult hypertrophic cardiomyocytes. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*, 34(11), 1191–1198. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2007.04694.x>
-

ABSTRACT

The receptor for advanced glycation end products (RAGE) is implicated in the pathogenesis of several chronic diseases including diabetes. The interaction between RAGE and advanced glycation end products (AGEs) promotes gene expression, enhances the release of proinflammatory molecules and causes the generation of oxidative stress in numerous cell types. The aim of this investigation was to evaluate the effect of enalapril and losartan on RAGE expression in abdominal aortic endothelium of rats with experimentally induced diabetes. Male Sprague-Dawley rats, weighing approximately 150 - 200 g, were used. Diabetes was induced in 30 rats by intravenous administration of a single dose of 55 mg/kg body weight of streptozotocin (ETZ). The following groups were studied: control (n=10), diabetic (n=10), losartan-treated diabetic (n=10) and enalapril-treated diabetic (n=10) rats. RAGE expression in aortic endothelium was determined by indirect immunofluorescence. A significant increase in RAGE expression was observed in diabetic animals versus controls ($p < 0.001$), there was a decrease in RAGE expression, in animals treated with losartan versus controls ($p < 0.01$) and in those treated with enalapril ($p < 0.05$) versus control and versus diabetes + vehicle. In conclusion, in the experimental model of ETZ-induced diabetes, there is an increase in RAGE expression at the level of the abdominal aortic endothelium, which can be reversed by treatment with losartan and/or enalapril, two drugs that block the renin-angiotensin system, suggesting its involvement in the molecular events related to vascular damage during diabetes.

Keywords: RAGE, diabetes, endothelium, enalapril, losartan.
