

Effect and Mechanism of Early Intervention with Liraglutide to Improve the Kidney Injuries in Rats with Glycometabolism Disorder

Jin CHEN #, Yifeng XU #, Lu YANG, Jinbo CHEN, Junhao XIE, Changhua DING, & Qin HUANG

Department of Endocrinology, Changhai Hospital, the First Affiliated Hospital of the Navy Military Medical University, No. 168 Changhai Road, Yangpu District, Shanghai City, People's Republic of China

SUMMARY. Liraglutide is a kind of GLP-1 receptor agonists. Here we investigated whether the early intervention with liraglutide can improve the kidney injuries in rats with glycometabolism disorder and explored its possible mechanism. The animal models of SD rats with impaired glucose tolerance (IGT) or type 2 diabetes (T2DM) were induced with 10mg/kg or 20mg/kg streptozocin (STZ) by intraperitoneal injection after 8 weeks high-fat diet (HFD). The rats were randomly divided into the normal control group, IGT control group, IGT group treated by liraglutide, T2DM control group, T2DM group treated by liraglutide and T2DM group treated by insulin. After five weeks intervention, blood lipid, renal function, cystatin C, urine albumin creatinine ratio (UACR), blood glucose(BG) and islet function by OGTT were tested. The morphological changes of renal tissues were observed by light microscopy with HE staining and electron microscopy. The expression levels of TGF, CTGF and VEGF in renal tissues were detected by immunohistochemistry. The protein expression of mTOR and P70S6k was detected by Western Blot. The mRNA expression of mTOR, CTGF, VEGF, NOX-4 in renal tissues was detected by qRT-PCR. Compared with the IGT and diabetes control group, the blood glucose(BG), total cholesterol(TC) and triglyceride(TG) levels were significantly reduced in the treatment group with liraglutide (all $p < 0.05$). BG of the diabetes group treated by liraglutide was similar to that by insulin, and UACR was lower than the diabetes control group. The hypertrophy of glomeruli and the proliferation of mesangial cells was significantly improved, and the number of podocytes increased significantly after liraglutide treatment. The expression levels of TGF- β 1, CTGF and VEGF were significantly decreased in the renal tissues of liraglutide treatment group compared with those in the control group and insulin treatment group by immunohistochemistry. Compared with those in the insulin treatment group, the protein levels of p-mTOR and p-p70S6k and the mRNA levels of CTGF, VEGF and NOX-4 of the renal tissues were significantly decreased in the liraglutide treatment group. Early intervention with liraglutide could improve renal injuries in IGT and T2DM rats. Liraglutide treatment might inhibit mTOR pathway, reduce p-mTOR levels, improve the mTOR signaling pathways, reduce inflammatory cytokines, thus alleviate glomerular sclerosis, improve the morphology and quantity of podocytes, reduce urinary albumin further, and delay the progress of kidney disease.

RESUMEN. La liraglutida es un tipo de agonistas del receptor de GLP-1. Aquí investigamos si la intervención temprana con liraglutida puede mejorar las lesiones renales en ratas con trastorno de glicometabolismo y exploramos su posible mecanismo. Los modelos animales de ratas SD con tolerancia a la glucosa alterada (IGT) o diabetes tipo 2 (T2DM) se indujeron con 10 o 20 mg/kg de estreptozocina (STZ) mediante inyección intraperitoneal después de 8 semanas de dieta alta en grasas (HFD). Las ratas se dividieron aleatoriamente en el grupo control normal, el grupo control IGT, el grupo IGT tratado con liraglutida, el grupo control T2DM, el grupo T2DM tratado con liraglutida y el grupo T2DM tratado con insulina. Después de 5 semanas de intervención, se evaluaron los lípidos sanguíneos, la función renal, la cistatina C, la proporción de creatinina albúmina en la orina (UACR), la glucosa en sangre (BG) y la función de los islotes mediante OGTT. Los cambios morfológicos de los tejidos renales se observaron mediante microscopía óptica con tinción con HE y microscopía electrónica. Los niveles de expresión de TGF, CTGF y VEGF en tejidos renales se detectaron mediante inmunohistoquímica. La expresión de proteínas de mTOR y P70S6k se detectó mediante Western Blot. La expresión de ARNm de mTOR, CTGF, VEGF, y NOX-4 en tejidos renales se detectó mediante qRT-PCR. En comparación con el grupo de control de la

KEY WORDS: IGT (impaired glucose tolerance), kidney injuries, liraglutide, mTOR, T2DM (type 2 diabetes).

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: qxinyi1220@163.com

Jin Chen and Yifeng Xu are co-first authors.

IGT y la diabetes, los niveles de glucosa en sangre (BG), colesterol total (TC) y triglicéridos (TG) se redujeron significativamente en el grupo de tratamiento con liraglutida (todo $p < 0,05$). La BG del grupo de diabetes tratado con liraglutida fue similar a la de la insulina, y la UACR fue más baja que el grupo de control de la diabetes. La hipertrofia de los glomérulos y la proliferación de células mesangiales mejoraron significativamente y el número de podocitos aumentó significativamente después del tratamiento con liraglutida. Los niveles de expresión de TGF- β 1, CTGF y VEGF disminuyeron significativamente en los tejidos renales del grupo de tratamiento con liraglutida en comparación con los del grupo de control y el grupo de tratamiento con insulina por inmunohistoquímica. En comparación con los del grupo de tratamiento con insulina, los niveles de proteína de p-mTOR y p-p70S6k y los niveles de mRNA de CTGF, VEGF y NOX-4 de los tejidos renales disminuyeron significativamente en el grupo de tratamiento con liraglutida. La intervención temprana con liraglutida podría mejorar las lesiones renales en ratas IGT y T2DM. El tratamiento con liraglutida podría inhibir la vía de mTOR, reducir los niveles de p-mTOR, mejorar las vías de señalización de mTOR, reducir las citocinas inflamatorias, aliviar la esclerosis glomerular, mejorar la morfología y la cantidad de podocitos, reducir la albúmina urinaria y retrasar el progreso de la enfermedad renal.
