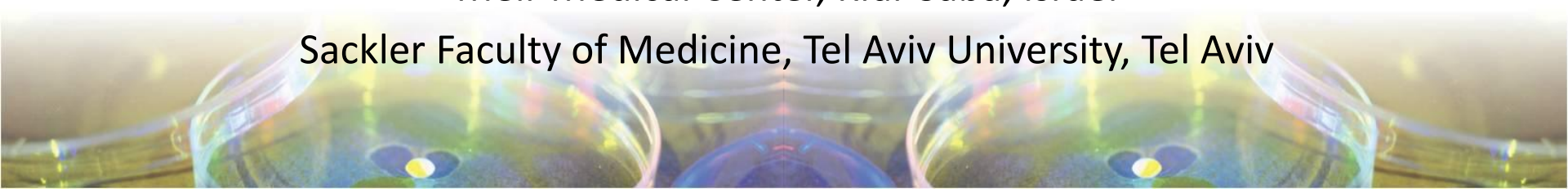


The effects of glucagon-like-peptide-1 and Vitamin D on inflammatory and histology changes in diabetic nephropathy in db/db mice

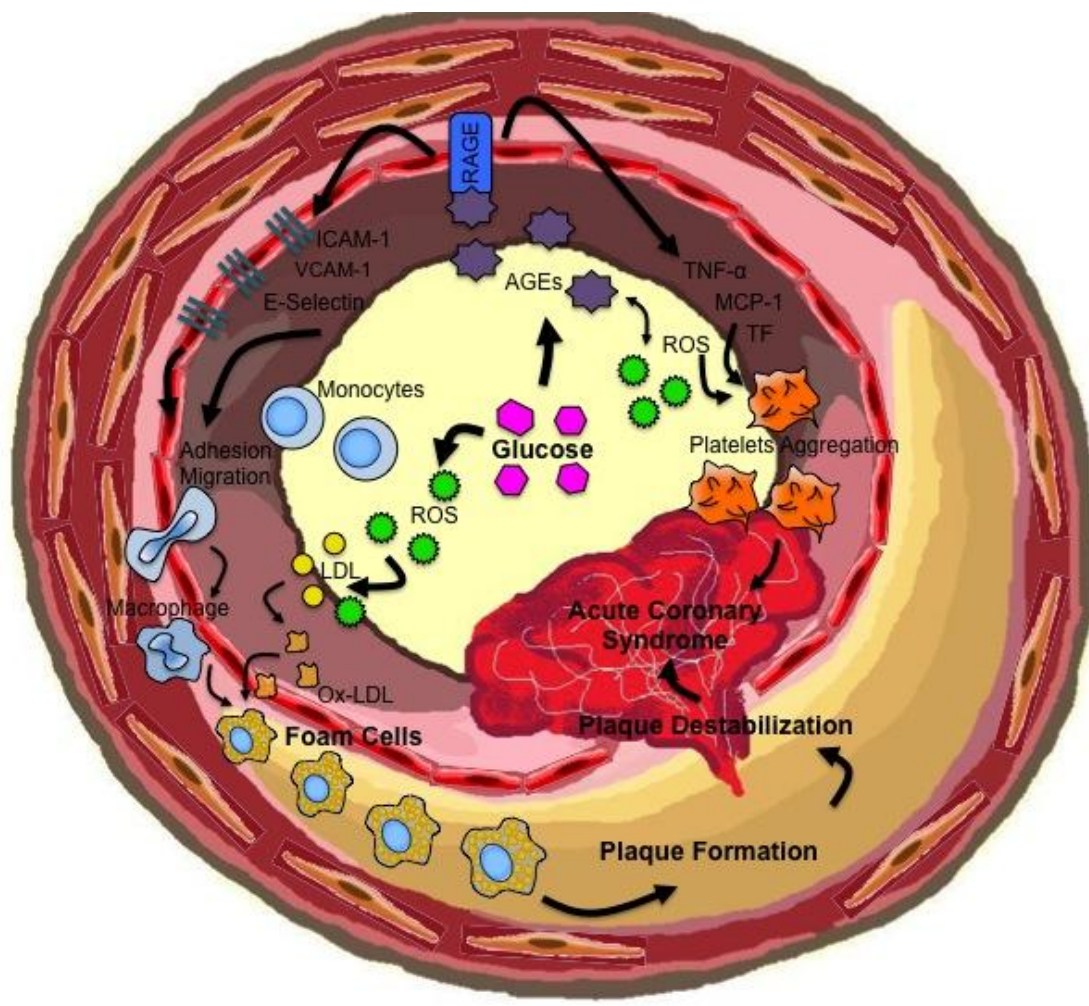
Yael Einbinder , Meital Ohana, Tania Zehavi, Jacques
Bernheim, Sydney Benchetrit, Tali Zitman-Gal

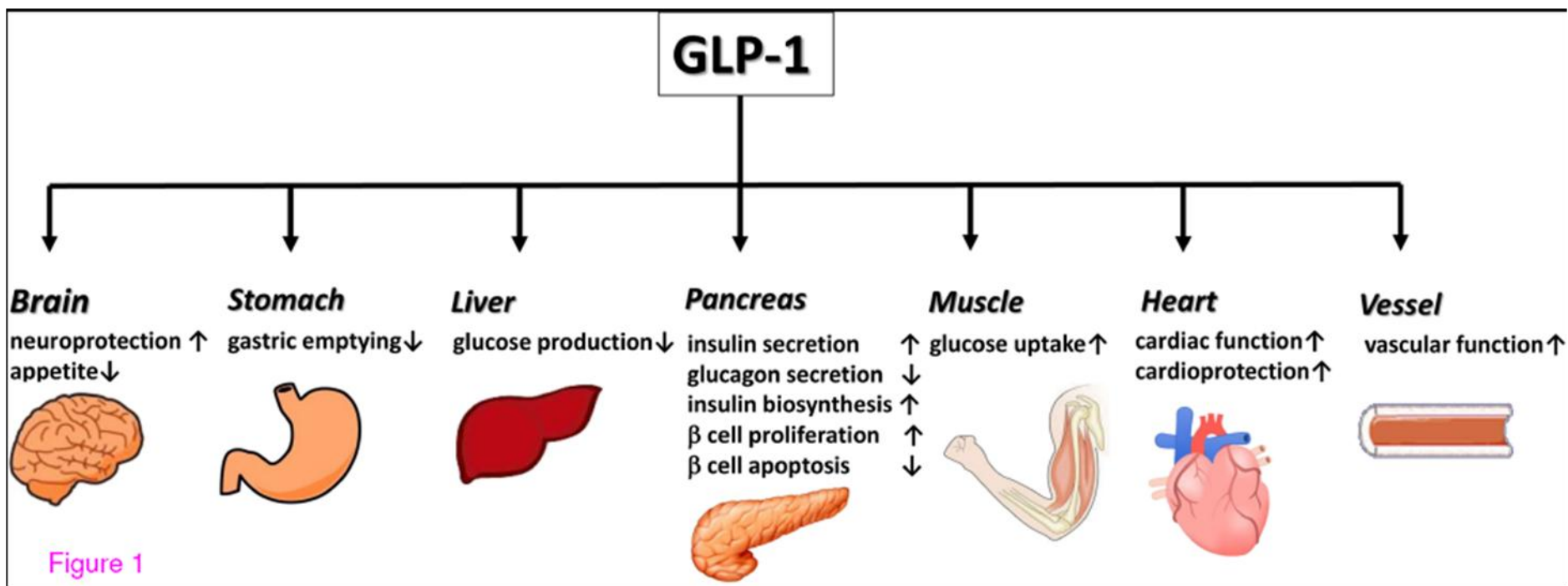
Department of Nephrology and Hypertension AND Pathology Department,
Meir Medical Center, Kfar Saba, Israel

Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv



Diabetes induce inflammatory state





Anti inflammatory effects of GLP-1

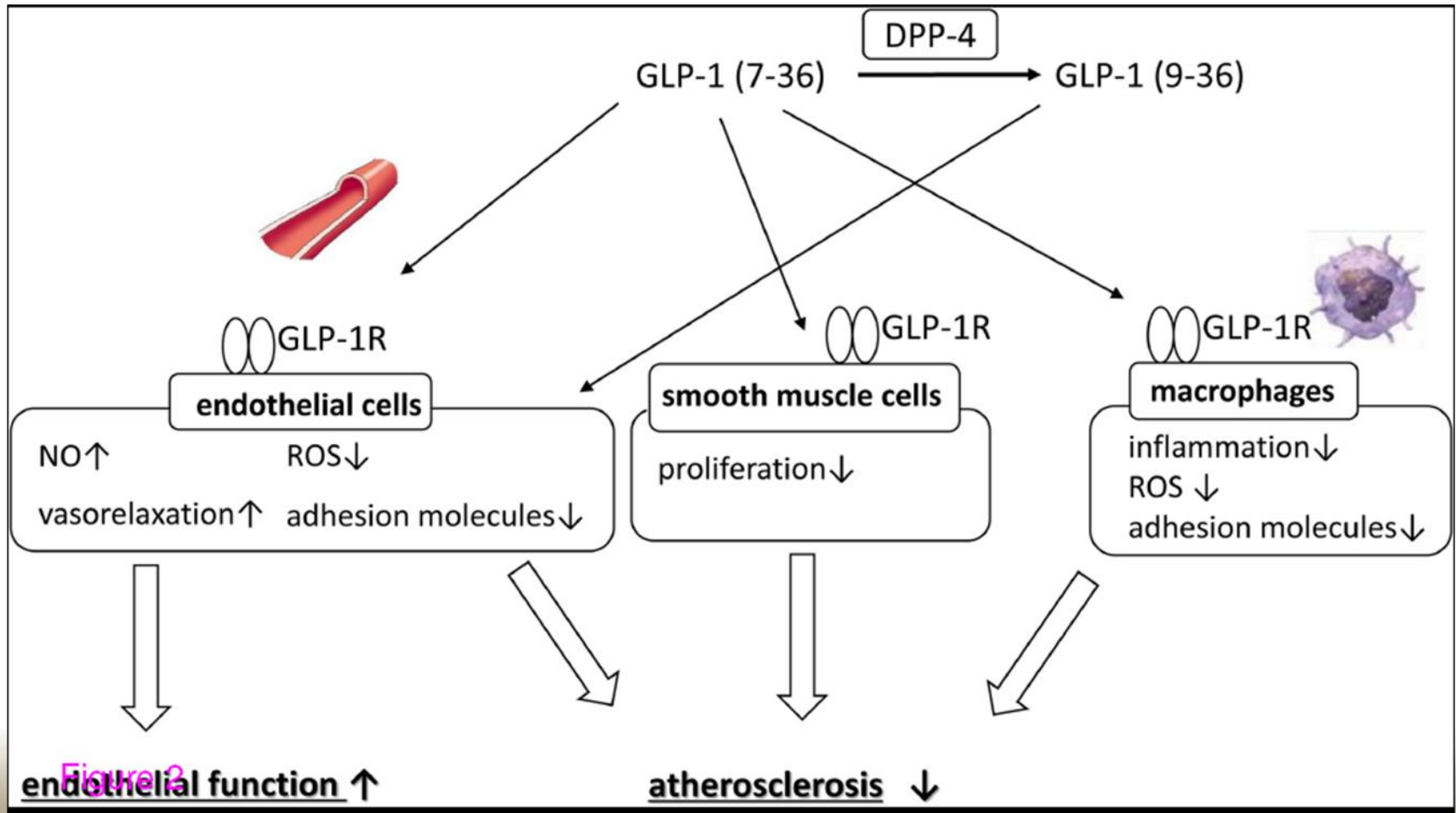
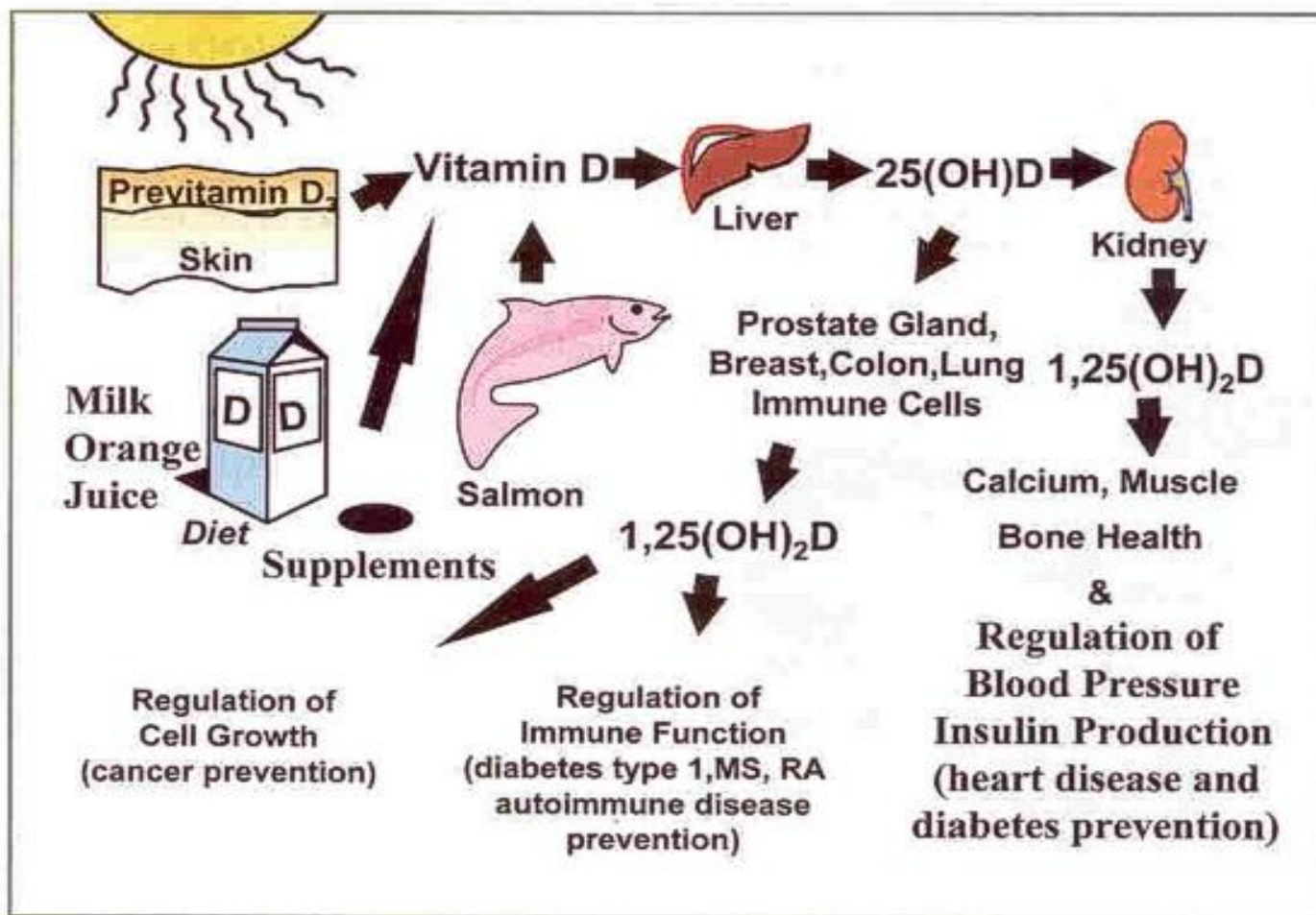


Figure 2

Beneficial effects of vitamin D



מטרת המחקר

- ✓ בדיקת ההשפעה של Glucagon like peptide-1 agonists לבד ובנוכחות ויטמין D פעיל (calcitriol) במודל חיה של עכברים סוכרתיים
- ✓ שינוי בביטויים של גנים וחלבונים המעורבים בתהליך הדלקתי ובתפקוד האנדותרל כתוצאה מטיפול ב $\pm$ GLP-1 agonist
- Calcitriol
- ✓ שיפור בממצאים ההיסטולוגים האופייניים לעכברים סוכרתיים כתוצאה מטיפול ב $\pm$ GLP-1 agonist
- Calcitriol



שיטות המחקר

- חיות המחקר:

C57BL/6 (WT) (n=5) –

BKS.Cg-Dock7m +/+ Leprdb/db (n=12) –

- העכברים גודלו בתנאים סטנדרטים

- עכברים סוכרתיים זוהו ע"י פנוטיפ אופייני ובדיקת DNA

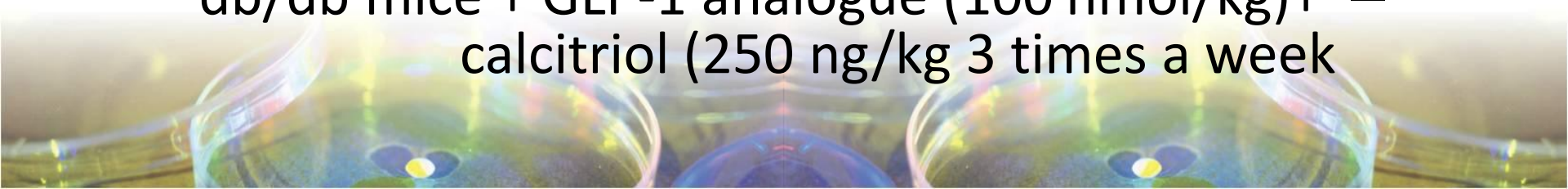
- בגיל 12 שבועות בוצעה רנדומיזציה ל 4 זרועות הטיפול:

WT mice + vehicle (water) –

db/db mice + vehicle (water) –

db/db mice + GLP-1 analogue once daily –
(100 nmol/kg)

db/db mice + GLP-1 analogue (100 nmol/kg)+ –
calcitriol (250 ng/kg 3 times a week)



שיטות המחקר

- מעקב גלוקוז ומשקל בוצע מדי שבוע
- לאחר 14 שבועות טיפול העכברים הומתו, בוצעה פרפוזיה לכליות דרך האורטה הבטנית והכליות הוצאו והוכנסו לתמיסת 4% paraformaldehyde
- בוצע קיבוע בפרפין וחיתוך בעובי $4\ \mu\text{m}$
- בוצעו צביעות H& E, PAS, masson and silver
- חתכי ההיסטולוגיה נבדקו ע"י נפרו-פתולוג בצורה עיוורת:
 - נסקרו מעל 30 גלומרולים להארכה של Mesangial expansion.
 - באמצעות תוכנת מחשב נמדד שטחם של מעל 15 גלומרולי
- חלק מרקמת הכליה הוקפא בחנקן נוזלי לצורך הפקת RNA וחלבון



נתוני מעקב- משקל וערכי גלוקוז

	<i>wt</i>	<i>db/db</i>	<i>Db/db+GLP-1</i>	<i>Db/db+GLP1 +vitD</i>
number	5	4	4	4
Blood glucose (mg/dl)				
12 wk (age)	112±21.6	463.8±98.3*	460.3±141.7*	422.3±45.3*
26 wk (age)	126.8±16.3	526.3±33.3**	460.5±83.2**	411.0±118.3**
Body weight (gr)				
12 wk (age)	21.76±2.83	40.05±2.39*	41.5±3.45*	44.98±2.5*
26 wk (age)	24.32±3.04	37.14±3.90**	46.34±5.87**	51.75±4.63 ^{**} , #

- $P < 0.0001$ vs. wt at the age of 12 wk; ** $P < 0.0001$ vs. wt at the age of 26 wk;
- # $P < 0.0001$ vs. db/db at the age of 26 wk

WT



db/db



db/db+ GLP-1



db/db+ GLP-1+ vitamin D



WT



db/db



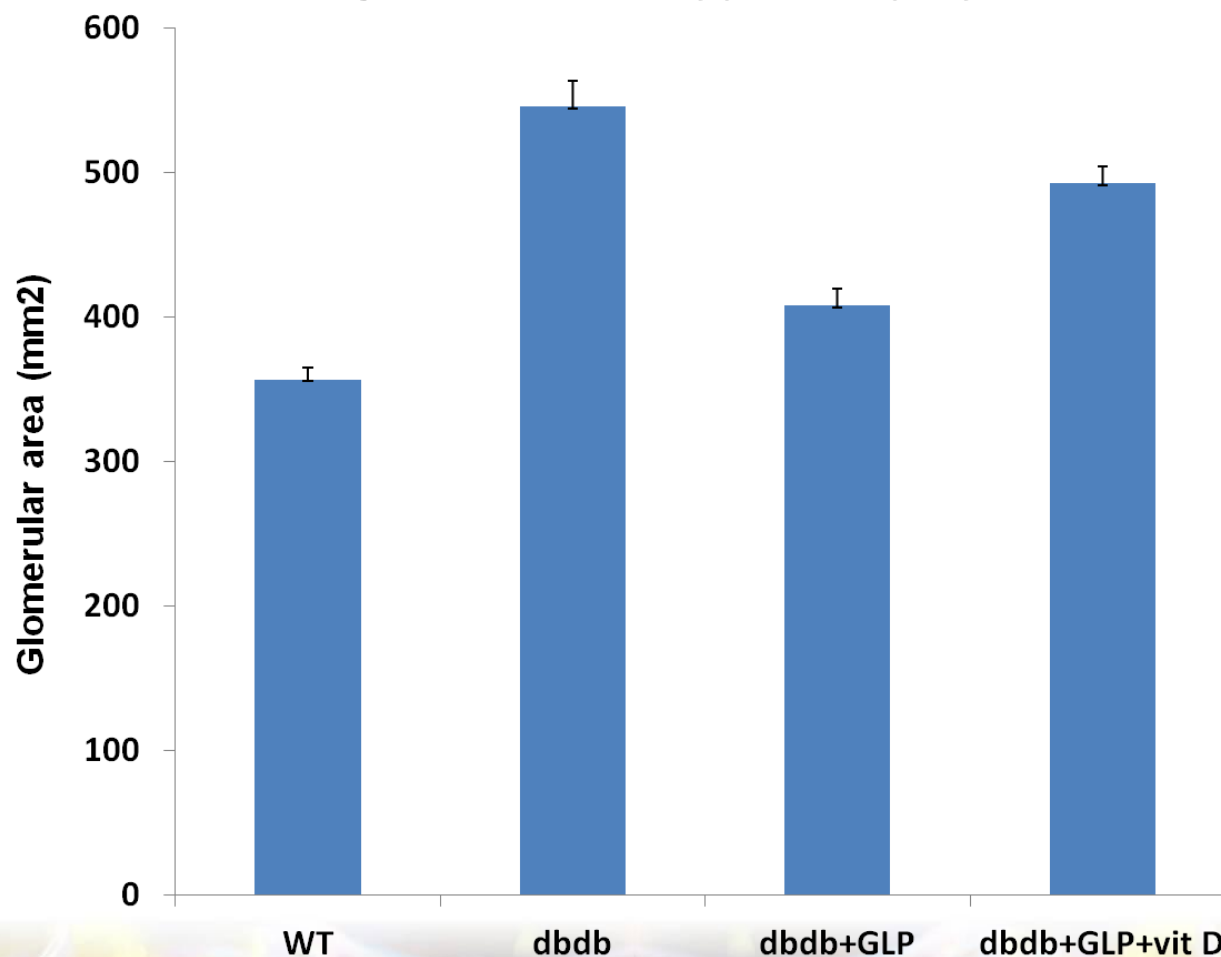
db/db+ GLP-1



db/db+ GLP-1+ vitamin D



Effect of GLP-1 analogue and calcitriol treatment on glomerular hypertrophy

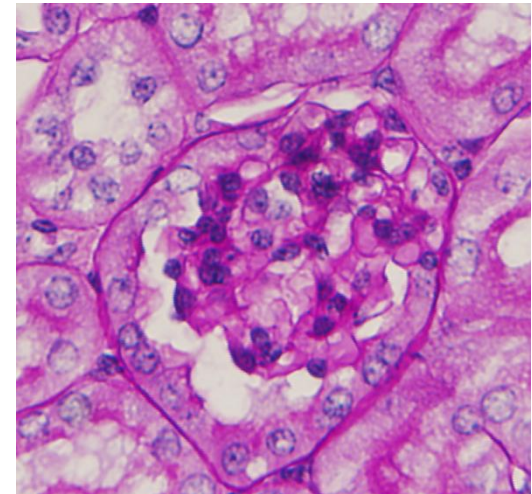
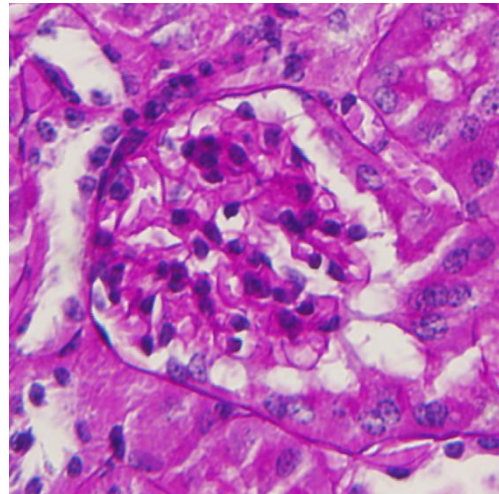
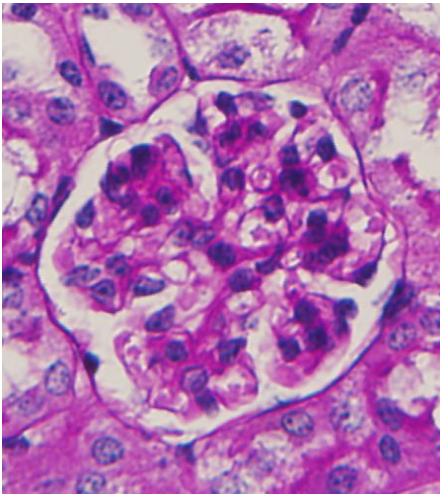


* $p < 0.0001$ compared with WT group; # $p < 0.0001$ compared with db/db group, \$ $p < 0.0001$ compared with db/db +GLP group

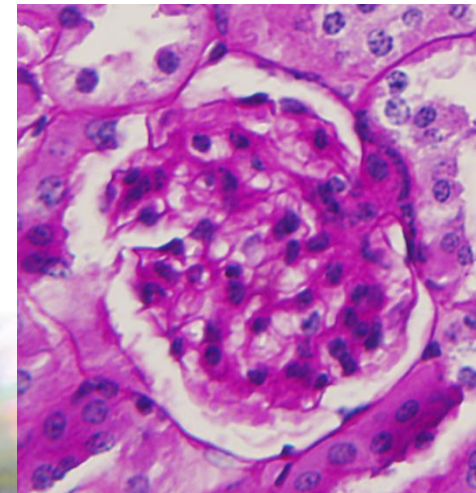
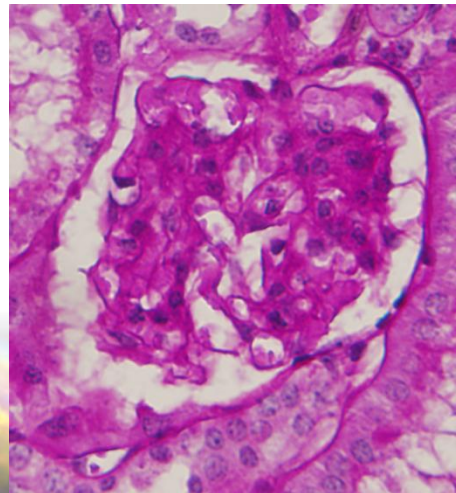
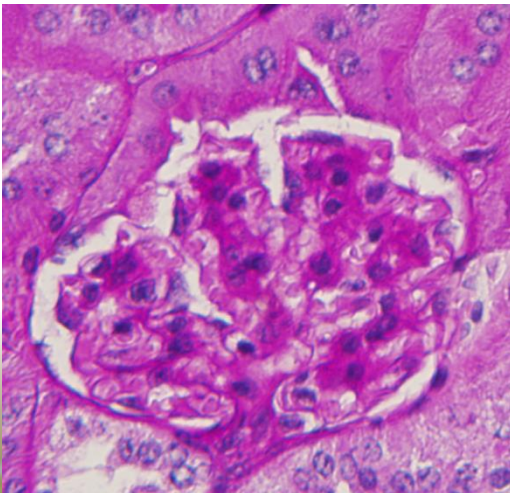
Effect of GLP-1 analogue and calcitriol treatment on

WT

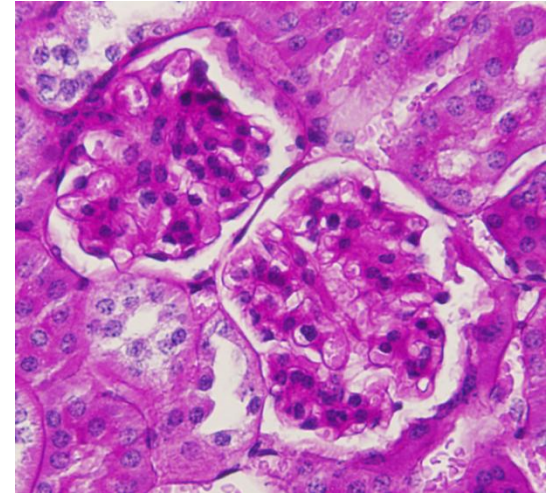
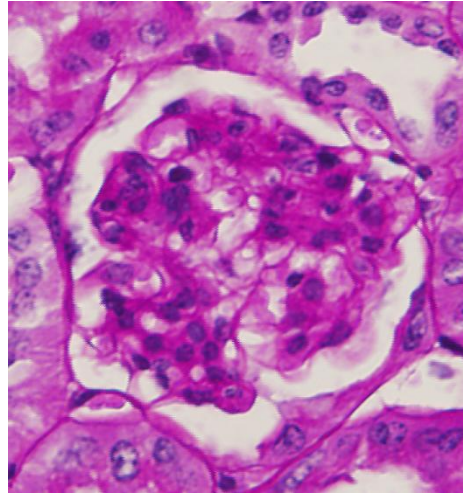
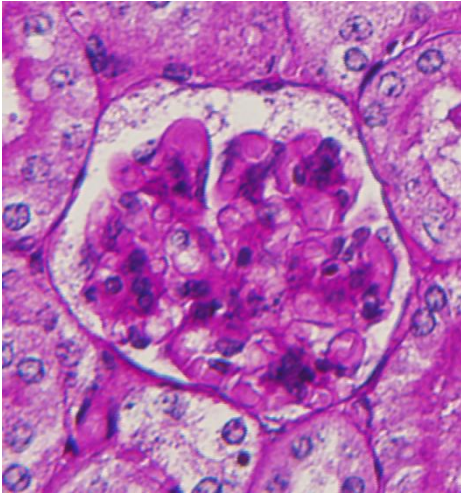
mesangial expansion



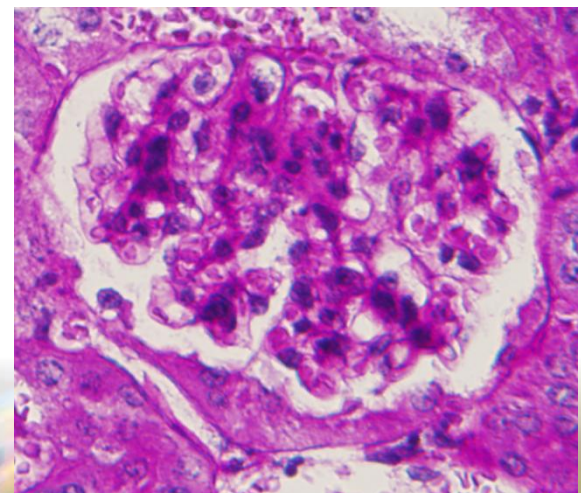
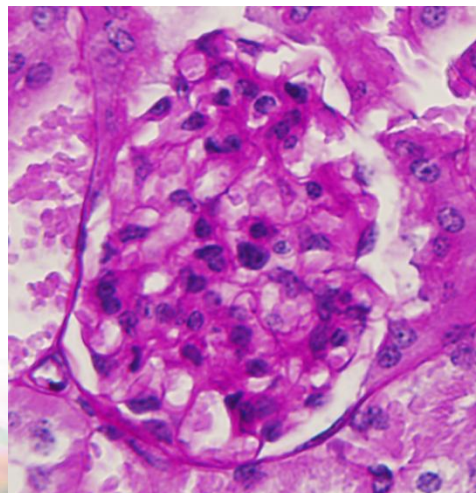
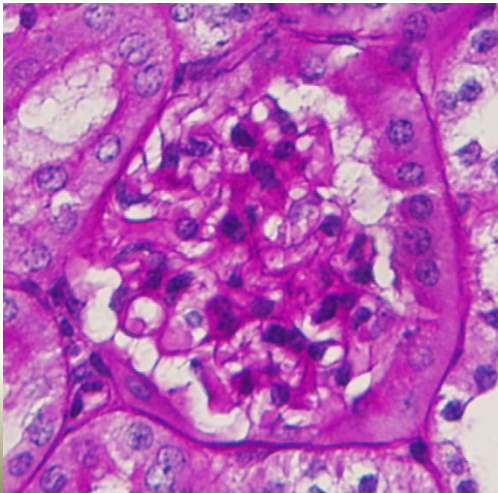
db/db



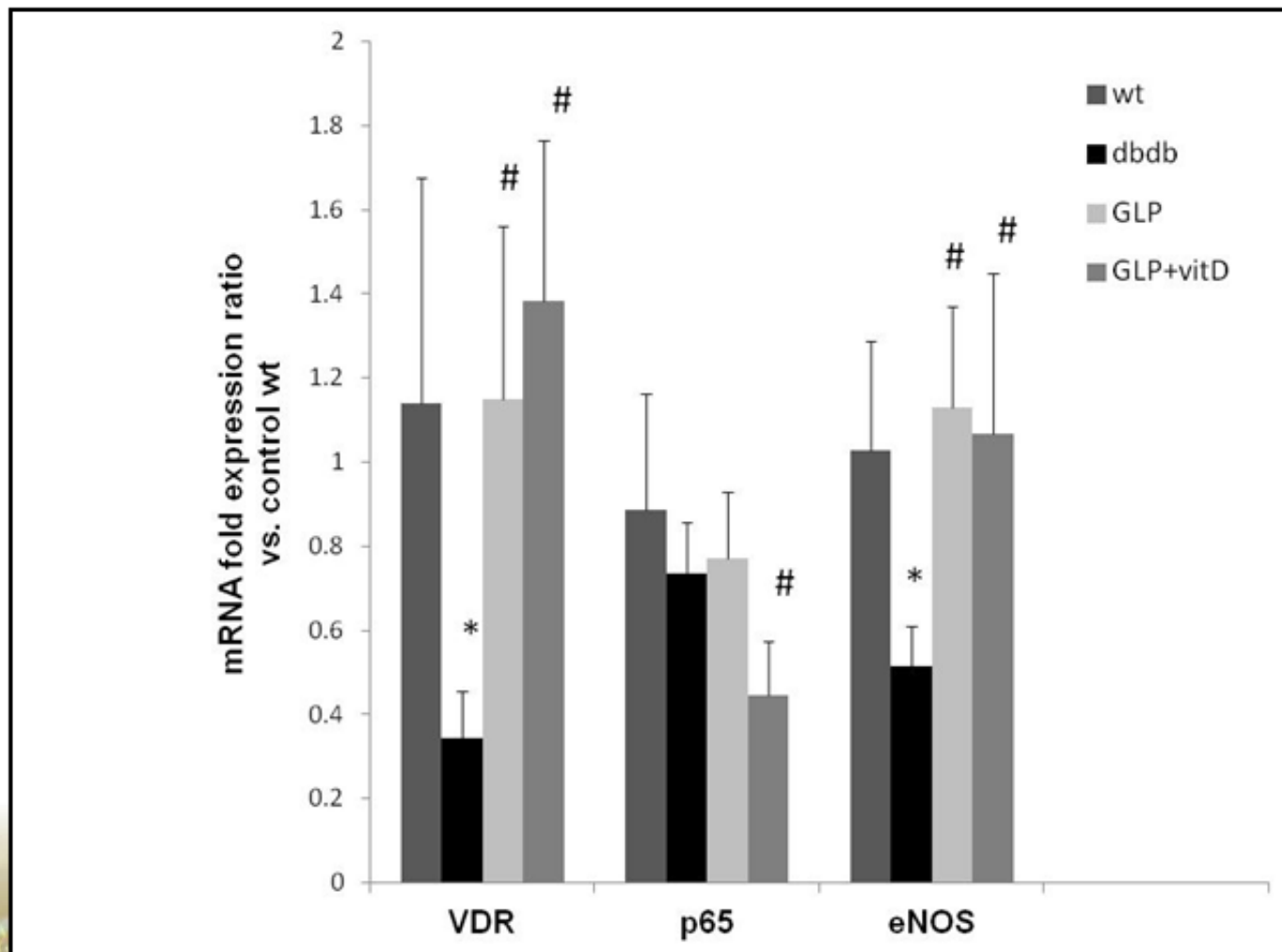
db/db+ GLP-1



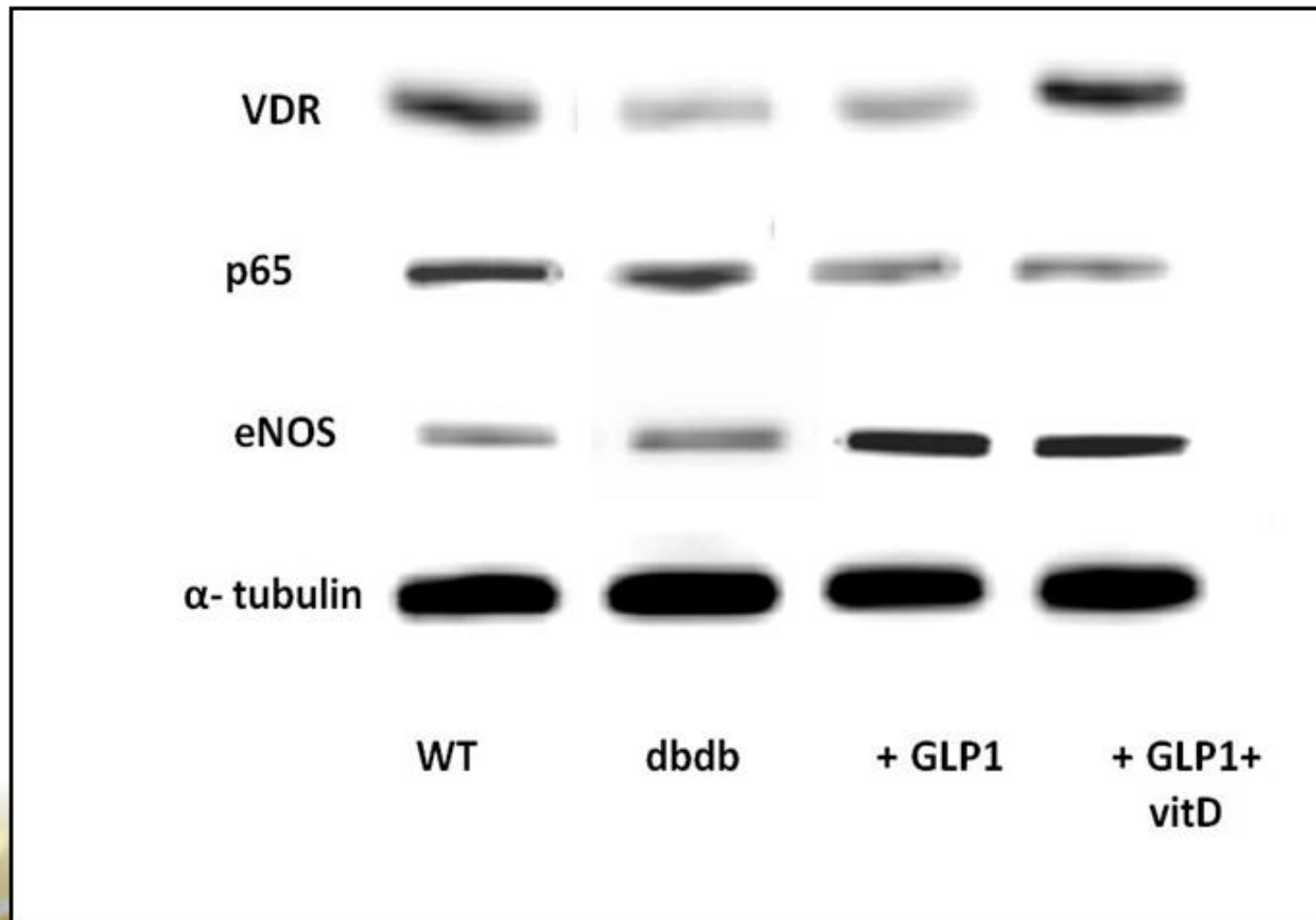
db/db+ GLP-1+ vitamin D



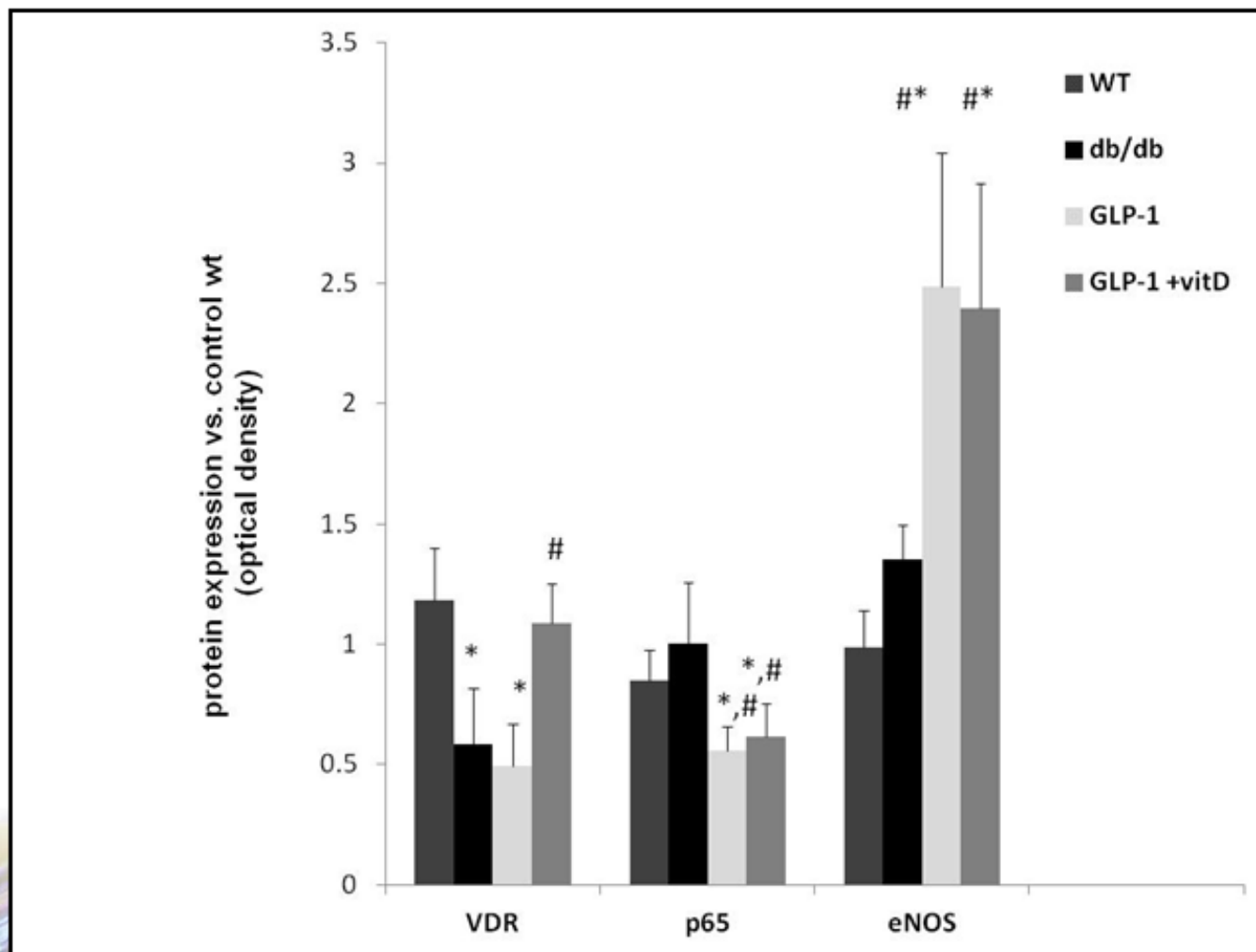
Effect of GLP-1 analogue and Calcitriol treatment on eNOS , p65 and VDR mRNA expression in *in vivo* model



Effect of GLP-1 analogue and Calcitriol treatment on eNOS , p65 and VDR protein expression in *in vivo* model



Effect of GLP-1 analogue and Calcitriol treatment on eNOS , p65 and VDR protein expression in *in vivo* model



- בעבודה קודמת *In vitro* נמצאה השפעה אנטי דלקתית כמו גם שיפור בתפקוד תאי האנדותרל כתוצאה מחשיפה ל GLP-1 agonist
- עבודה נוכחית מצאה השפעה דומה גם במודל *In vivo*:
 - ✓ GLP-1 agonist הפחית ביטוי גנים וחלבונים דלקתיים ברקמת הכליה ושיפר את תפקוד תאי האנדותרל
 - ✓ נמצא שיפור היסטולוגי בממצאים הגלומרולריים האופייניים לסוכרת כתוצאה מטיפול ב GLP-1 agonist
 - ✓ נראה כי קלציטריום משפיע במנגונים דומים; הוספתו לטיפול ב GLP1 agonist לא תרמה השפעה אנטי דלקתית נוספת

