

# ESTUDIO POR MICROSCOPIA ÓPTICA Y CONFOCAL DEL EFECTO DE LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 SOBRE CÉLULAS $\beta$ -PANCREÁTICAS DE RATAS WISTAR “MODELO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 (DM2)”.

**Delgado Buenrostro, Norma L.<sup>1</sup>; Orozco Tapia, Rita<sup>1</sup>; Cruz-Cobián Liliana<sup>2</sup>; Del Río García, J C.<sup>2</sup> y Mejía Zepeda, Ricardo<sup>1</sup>.**

1 Unidad de Biomedicina, Facultad de Estudios Superiores Iztacala, UNAM. 2 UNIGRAS, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM. Tel. 56231111 Ext. 448. Fax. 56231238. E-mail: [nldb1@hotmail.com](mailto:nldb1@hotmail.com) [nldelgado@campus.iztacala.unam.mx](mailto:nldelgado@campus.iztacala.unam.mx)

## INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), estrechamente asociada con la obesidad, se ha convertido en un problema importante de salud en todo el mundo. Se ha predicho que el número de pacientes con esta enfermedad podría incrementarse de 140 a 280 millones en los próximos treinta años. En México es uno de los principales problemas de salud y su prevalencia oscila entre 21 y 60% de la población adulta obesa. En general, se trata farmacológicamente, sin embargo, también se ha sugerido el uso de dietas que disminuyen los factores de riesgo. Los ácidos grasos omega 3 ( $\omega$ -3) han suscitado gran interés por los efectos benéficos que generan en pacientes diabéticos [1,3]

Las células  $\beta$ -pancreáticas son las encargadas de llevar a cabo la biosíntesis y secreción de insulina y la deficiencia o ausencia de la misma, conduce al desarrollo de la diabetes. [1,4,5]

## OBJETIVOS

- 1.-Investigar la participación de los ácidos grasos omega-3 en un modelo experimental de diabetes mellitus tipo 2.
- 2.-Estudiar histológicamente el daño generado por la DM en páncreas y evaluar por inmunohistoquímica el contenido de insulina presente en los islotes pancreáticos.

## METODOLOGÍA

En este trabajo se desarrolló un modelo de diabetes tipo 2 por inyección intraperitoneal de 100 mg/kg de peso de estreptozotocina (STZ), a ratas wistar de 48 hrs de nacidas. Se comprobó el desarrollo de hiperglicemia por medición semanal de la glucosa sanguínea. A las 4 semanas de edad, se suplementaron ácidos grasos omega-3 (AG $\omega$ -3) a ratas diabéticas y normoglicémicas. Los AG $\omega$ -3 suplementados fueron el eicosapentaenoico (EPA) y el docosahexaenoico (DHA). A los 3 meses de tratamiento, los animales se sacrificaron. Se disectó el páncreas de cada animal, se fijó en paraformaldehído y se incluyó en parafina. Las muestras fueron cortadas, montadas en portaobjetos y teñidas con H-E para el análisis histológico. Para la inmunolocalización, las muestras fueron bloqueadas con BSA al 1% en PBS e incubadas con el anticuerpo anti-insulina acoplado a TRITC diluido (1:100) en PBS-BSA al 1% durante toda la noche a 4°C y se analizaron por microscopia confocal. [1,2,3]

## RESULTADOS

Se realizó un seguimiento de DM por mediciones de glucosa en sangre durante 18 semanas y se comprobó el desarrollo de la DM2 en ratas wistar. El grupo con DM2 presentó niveles elevados de glucosa hasta el final del tratamiento (307 mg/dl) mientras que los grupos de ratas diabéticas suplementadas con  $\omega$ -3 mostraron un marcado control de la hiperglicemia (104 mg/dl).

Los ácidos grasos omega-3 controlaron la hiperglicemia de ratas diabéticas (100 mg/dl vs 300 mg/dl de ratas diabéticas sin suplemento). Histológicamente se encontró que el páncreas de ratas diabéticas mostró una severa atrofia de islotes, mientras que el grupo de ratas diabéticas con suplemento de  $\omega$ -3 mostraron atrofia de islotes de moderada a leve. Sin embargo los grupos tratados solo con suplemento no tuvieron cambio patológico aparente en el páncreas. Al parecer, estos resultados nos sugieren que los ácidos grasos  $\omega$ -3 protegen al páncreas del daño generado por la diabetes (glucotoxicidad y lipotoxicidad). Es probable que dicha prevención sea debida al control de la hiperglicemia conferido por los AG $\omega$ -3 al reducir el daño originado por la glucotoxicidad. [1,2].

Por inmunolocalización se encontró que la intensidad de fluorescencia en las células  $\beta$ -pancreáticas de ratas diabéticas con suplemento de AG $\omega$ -3, es mucho mayor que en ratas diabéticas sin suplemento: Se confirma por microscopia confocal el desarrollo de diabetes tipo 2. En forma similar, ratas normoglicémicas con AG $\omega$ -3, tiene mayor intensidad de fluorescencia que ratas sin suplemento, lo cual

nos sugiere que dichos lípidos promueven la síntesis de insulina y de esa manera ayudan a controlar la hiperglicemia. (Fig 1.) Este estudio apoya la propuesta de que los efectos benéficos reportados para los AG $\omega$ -3 en individuos diabéticos, se dan por un aumento en la síntesis de insulina.

## CONCLUSIONES

- 1.- En conclusión, se logró el desarrollo de diabetes tipo 2 en ratas wistar, con niveles de hiperglicemia que van de moderados a severos.
- 2.- Los ácidos grasos  $\omega$ -3 eicosapentaenoico y docosahexaenoico, promovieron un incremento en la síntesis de insulina en células  $\beta$ -pancreáticas y favorecieron el control de la glicemia en este modelo de DM2. Además, los ácidos grasos  $\omega$ -3 pueden proteger al páncreas de la lipo y glucotoxicidad.
- 3.- El control de la glicemia se ve favorecido al incrementar el contenido de la insulina en los islotes pancreáticos, sin embargo, se encuentran involucrados otros mecanismos por los cuales se lleva a cabo dicho control. El control de insulina no es condición suficiente para controlar la glicemia en la DM2.
- 4.- El mecanismo de acción de los ácidos grasos  $\omega$ -3 no sólo es a través del aumento en la síntesis de insulina, sino que debe haber otros mecanismo que actúan simultáneamente, como la activación de factores de transcripción que regulan la síntesis de glucotransportadores y receptores de insulina [3].

## REFERENCIAS

- [1] Areas, M., Gregorio, S., Reyes, F. Evaluación de la inducción de diabetes neonatal con estreptozotocina en ratas wistar. 347(2003)45-49.
- [2] Bergeron et al. Peroxisoma proliferator-Activated Receptor (PPAR)- $\alpha$  Agonism Prevents the Onset of type 2 Diabetes in Zucker Diabetic Fatty Rats: A comparison with PPAR $\gamma$  Agonism. 147(9) (2006)4252-4262.
- [3] Francis, G., Fayard, E., Picard, F., Auwerx, J. Nuclear receptors and the control of metabolism 65(2003)261-311.
- [4] Laybutt, R., et al., Genetic regulation of metabolic pathways in  $\beta$ -cells disrupted by Hyperglycemia. 277(13)(2002)10912-10921.
- [5] Poitout, V., Robertson, P. Glucolipototoxicity: Fuel Excess and cell Dysfunction 10(2007)1210-1223.

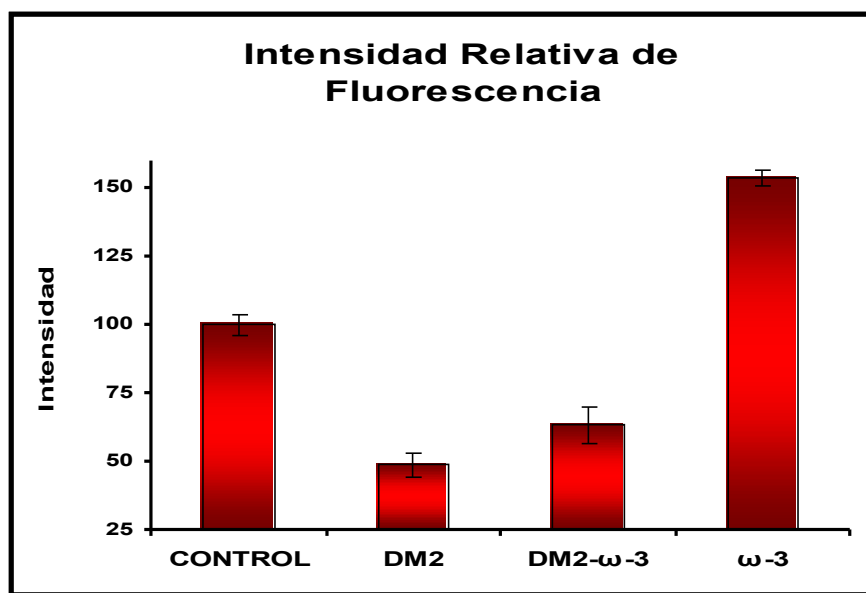


Fig.1. Intensidad relativa de fluorescencia de islotes pancreáticos. Inmunohistoquímica con anticuerpos contra insulina acoplado a TRITC. (valorados por microscopia confocal).

**DATOS**

**TEMA DEL TRABAJO:**

II.- CIENCIAS BIOLÓGICAS, MEDICINA Y FORENSE  
II.3 MEDICINA.

**DATOS DEL RESPONSABLE:**

Dra. NORMA LAURA DELGADO BUENROSTRO.

**GRADO ACADÉMICO:** DOCTORADO EN CIENCIAS “BIOLOGIA CELULAR”.

**INSTITUCIÓN:** FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA. UNAM

**DIRECCIÓN:** Av. de los barrios 1 Los Reyes Iztacala Tlalnepantla 54090 México D.F.

**TELÉFONO Y CORREO ELECTRÓNICO:** Tel. 56231294 Ext. 160. Fax.

56231138. [nldb1@hotmail.com](mailto:nldb1@hotmail.com) [nldelgado@campus.iztacala.unam.mx](mailto:nldelgado@campus.iztacala.unam.mx)

PLAZA DE CARRERA. **TÉCNICO-ACADÉMICO TITULAR B**

Dr. RICARDO MEJÍA ZEPEDA.

**GRADO ACADÉMICO:** DOCTORADO EN CIENCIAS “BIOQUÍMICA”.

**INSTITUCIÓN:** FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA. UNAM

**DIRECCIÓN:** Av. de los barrios 1 Los Reyes Iztacala Tlalnepantla 54090 México D.F.

**TELÉFONO Y CORREO ELECTRÓNICO:** Tel. 56231294 Ext. 448. Fax.

56231138. [rmejia@campus.iztacala.unam.mx](mailto:rmejia@campus.iztacala.unam.mx)

PLAZA DE CARRERA. **PROFESOR DE CARRERA ASOCIADO C**

BIOLOGA, RITA ISABEL OROZCO TAPIA.

**GRADO ACADÉMICO:** LICENCIATURA.

**INSTITUCIÓN:** FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA. UNAM

**DIRECCIÓN:** Av. de los barrios 1 Los Reyes Iztacala Tlalnepantla 54090 México D.F.

**TELÉFONO Y CORREO ELECTRÓNICO:** Tel. 56231294 Ext. 448. Fax.

56231138 E-mail. [ritit@hotmail.com](mailto:ritit@hotmail.com)

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLOGA. LILIANA CRUZ COBIÁN.

**GRADO ACADÉMICO:** LICENCIATURA.

**INSTITUCIÓN:** FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

UNAM

**DIRECCIÓN:** Cuautitlán Izcalli s/número Edo de México L-502.

**TELÉFONO Y CORREO ELECTRÓNICO:** Tel. 11131101. E-mail:

[tiggerlili85@hotmail.com](mailto:tiggerlili85@hotmail.com)

**PROFESOR DE ASIGNATURA.**

Dr. JUAN CARLOS DEL RIO.

**GRADO ACADÉMICO:** DOCTORADO EN CIENCIAS “CIENCIAS MORFOLÓGICAS”.

**INSTITUCIÓN:** FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

UNIGRAS. UNAM

**DIRECCIÓN:** Cuautitlán Izcalli s/número Edo de México.

**TELÉFONO Y CORREO ELECTRÓNICO:** Tel. 56231294 Ext. 448. Fax.

56231138.

**PROFESOR DE CARRERA ASOCIADO C**

**PREFERENCIA:** CARTEL

