

EFFECTO DE LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3 SOBRE LA DIABETES INDUCIDA EN *RATTUS RATTUS* VAR ALBINUS.

EFFECT OF OMEGA 3 FATTY ACID ON THE DIABETES IN *RATTUS RATTUS* VAR ALBINUS.

Mirtha Rocío Cabezas Jaramillo¹; Jorge Luis Díaz Ortega²

¹Alumna de la Escuela Profesional de Nutrición. Universidad César Vallejo.

²Docente Escuela Profesional de Nutrición. Universidad César Vallejo.

Recibido: 14 octubre 2015 - Aceptado: 21 noviembre 2015

RESUMEN

El presente estudio tuvo como objetivo determinar el efecto de los ácidos grasos omega 3 sobre la glicemia en la diabetes inducida en *Rattus rattus*, variedad albinus. Se trabajó con quince ratas hembras a las cuales se separó en tres grupos de 5 ratas, G1: grupo experimental con diabetes inducida con dosis única de aloxano 85 mg/kg de peso vía intraperitoneal y luego tratamiento con omega 3, 57mg/kg de peso por vía oral durante cinco días (Grupo diabético con tratamiento); G2: grupo experimental con tratamiento de dosis única de aloxano (Grupo diabético sin tratamiento); y G3: grupo control. El grupo diabético con tratamiento tuvo una glicemia basal promedio de 228,4±52,07mg/dl, que después de la administración de omega-3 a los 14, 21 y 28 días presentó una glicemia promedio de 166,2±71,93mg/dl; 88,6±19,73 mg/dl; 85,8±5,54mg/dl respectivamente. El grupo diabético sin tratamiento tuvo una glicemia basal promedio de 298±153,54mg/dl y a los 14; 21 y 28 días alcanzaron niveles de 309,8±171,44mg/dl; 285,8±144,22mg/dl; 309,8±170,83mg/dl; observándose en ellos características de polidipsia, polifagia, poliuria y olor a cetona. Al comparar las glicemias entre los grupos con diabetes inducida tratados con omega 3 y sin tratamiento; se observó que en el día 28, el grupo diabético con tratamiento tuvo una glicemia final 85,8±5,54mg/dl mientras que el grupo diabético sin tratamiento, la glicemia final alcanzó el valor de 309,8±170,83 mg/dl; obteniéndose de esta manera una diferencia altamente significativa ($p<0,0003$). Se concluye que el ácido graso omega 3 reduce significativamente la hiperglicemia en la diabetes inducida en *Rattus rattus* variedad albinus hasta valores normales.

Palabras clave: Diabetes inducida, omega 3, aloxano.

ABSTRACT

This study aimed to determine the effect of omega 3 on the blood glucose in diabetes induced in *Rattus rattus* variety albinus. The research was conducted at the Faculty of Medical Sciences of the Universidad César Vallejo Trujillo. They worked with 15 female rats which were separated into three groups of 5 rats, G1: Experimental group with diabetes induced with a single dose of alloxan 85 mg/Kg intraperitoneally and then treatment with omega-3, 57mg / kg orally for 5 days (treated diabetic group); G2: Experimental group with single dose of alloxan (untreated diabetic group); and G3: Control group. The diabetic group with treatment had an average basal glucose of 228.4 ± 52,07mg/dl, after administration of omega-3 to 14, 21 and 28 days presented an average blood glucose of 166.2 ± 71,93mg/dl; 88.6 ± 19.73 mg/dl; 85.8 ± 5,54mg/dl respectively. The untreated diabetic group had a mean baseline blood glucose of 298 ± 153,54mg/dl and to 14; 21 and 28 days reached levels of 309.8 ± 171,44mg/dl; 285.8 ± 144,22mg/dl; 309.8 ± 170,83mg/dl; observed in them characteristics of polydipsia, polyphagia, polyuria and smell of ketones. Comparing blood glucose between the groups with induced diabetes treated omega 3 and without treatment; it was observed that on day 28 diabetic treatment group had a final glucose 85.8 ± 5,54mg/dl while the untreated diabetic group, the final glycemia reached the value of 309.8 ± 170.83 mg/dl ; thereby obtaining a highly significant difference($p<0.0003$). It is concluded that the omega 3 fatty acids significantly reduce hyperglycemia in diabetes induced in *Rattus rattus* variety albinus to normal.

Key words: Diabetes induced, omega 3, alloxan.

I. INTRODUCCIÓN

Se calcula que en 2014 la prevalencia mundial de la diabetes fue del 9% entre los adultos mayores de 18 años. Según proyecciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la diabetes será la séptima causa de mortalidad en 2030¹. En el 2015, la OMS y la Federación Internacional de Diabetes (FID) estiman que el número de pacientes diabéticos en el mundo se sitúa entre 194 y 246 millones, y debería aumentar hasta entre 333 y 380 millones de individuos en 2025². Las personas desfavorecidas social y económicamente de todos los países acarrean la mayor carga de la diabetes y con frecuencia son las más afectadas económicamente³.

El estudio PERUDIAB 2012, realizado en 1 677 hogares a nivel nacional y representativo de más de 10 millones de adultos mayores de 25 años, ha encontrado una prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en Lima de 8.4%, resto de la costa 7.8% y mayor prevalencia en la sierra 4.5% que en la selva 3.5% y 23% de hiperglicemia de ayuno (prediabetes)⁴. La Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud pública, en el año 2014 publicó estudios de la prevalencia de diabetes en las Américas la misma que varía entre 10 y 15%; en el Perú esta se estima en 5,5%.

La magnitud de la diabetes está en aumento, debido al incremento de factores como obesidad, sobrepeso, sedentarismo y hábitos inadecuados de alimentación⁵. Asimismo, los estudios de factores de riesgo para enfermedades no transmisibles (FRENT) realizados por la Dirección General de Epidemiología encontraron una prevalencia de diabetes mellitus de 2,8 a 3,9% en ciudades de la costa y sierra (Lima, Callao, Villa el Salvador, Trujillo y Huancayo)⁶.

La diabetes se caracteriza por una hiperglucemia (altos niveles de glucosa en la sangre), que es el resultado de la falta de insulina (diabetes tipo 1) o de que haya insulina insuficiente y resistencia a la misma (diabetes tipo 2)⁷. La insulina, hormona producida y secretada por las células β de los islotes pancreáticos, estimula las reacciones anabólicas de los glúcidos, lípidos, proteínas y ácidos nucleicos. Es sintetizada en los polirribosomas en el retículo endoplasmático rugoso como preproinsulina que contiene cuatro péptidos: un péptido señal, las cadenas α y β y el péptido conector C, posteriormente, el péptido señal es

catabolizado por enzimas para producir proinsulina, que es el estado estructural como entra en el retículo endoplasmático.

La proinsulina se empaqueta en el aparato de Golgi en el interior de gránulos secretores, donde se encuentra la proteasa que separa el péptido C, obteniéndose finalmente la insulina. Las células diana más importantes de la insulina son los hepatocitos, los adipocitos y las células musculares^{8,9}. La glucosa es transportada desde el líquido intersticial al interior de la célula β mediante un transportador tipo uniporte, que permite una entrada rápida aún a concentraciones fisiológicas de glucosa. La glucosa es fosforilada mediante la enzima glucocinasa a glucosa-6-fosfato, ésta se cataboliza en la vía glucolítica generando adenosín trifosfato (ATP)¹⁰. El aumento de la concentración de ATP en el interior de las células β , cierra los canales de K^+ y despolarizan la membrana celular.

Esta despolarización abre los canales de Ca^{2+} de la membrana sensible a voltaje, que entra desde el exterior por gradiente electroquímico con el consiguiente aumento de su concentración citoplasmática.

La concentración de Ca^{2+} produce la secreción de insulina por exocitosis de los gránulos de secreción que la contiene, en primer lugar a la sangre venosa pancreática y posteriormente a la circulación sistémica^{8,9}.

La principal función de la insulina es la de mantener la concentración de glucosa en sangre en un rango normal, entre 70-100 mg/dl favoreciendo la entrada en músculo y tejido adiposo, mientras que en el hígado se favorece su almacenamiento y se inhibe su producción por el proceso de la gluconeogénesis. La insulina promueve la translocación del transportador de glucosa GLUT4 de compartimentos intracelulares a la membrana plasmática tanto de la célula muscular como de los adipocitos, por una vía que depende de la activación de PI3K, permitiendo de esta manera el ingreso de la glucosa a dichas células y por tanto permitir el proceso de la glucólisis y la obtención de energía¹¹. La administración de aloxano al animal adulto ha sido ampliamente aceptada por causar en el animal de experimentación un estado similar al visto en pacientes con diabetes tipo 1: hiperglucemia, polidipsia, polifagia, poliuria, así como la mayoría de las complicaciones asociadas a la diabetes como son las cardiomiopatías, neuropatías,

disfunciones coronarias, alteraciones hepáticas, traqueales, del tejido conectivo, etc¹². Investigaciones indica que los ácidos grasos poliinsaturados ejercen una significativa inhibición de citoquinas. También se ha demostrado la acción de los ácidos grasos omega 3 en la modulación en la expresión de moléculas de adhesión, ciclooxigenasa, síntesis de óxido nítrico, etc¹³. La sensibilidad a la insulina puede mejorar como resultado de los efectos de los ácidos grasos omega 3 en la fluidez de la membrana y que aparentemente está relacionada con el incremento en el tiempo de residencia de los transportadores de glucosa 4 (GLUT-4) en la membrana plasmática, esto conduciría al aprovechamiento de la glucosa y el incremento de la síntesis de glucógeno muscular. También los ácidos grasos omega 3 son agonistas de PPAR y este mecanismo puede explicar algunos de los efectos de los ácidos grasos omega 3 en la sensibilidad a la insulina¹³. Ante lo expuesto en el presente estudio se planteó el siguiente problema: ¿Cuál es el efecto que tienen los ácidos grasos omega 3 sobre la diabetes inducida en *Rattus rattus* variedad albinus? Con respecto a los niveles de glucosa hay estudios y en especial en ratas que indican que los ácidos grasos omega 3 presentan un efecto positivo en relación a regular el metabolismo de la glucosa. Los ácidos grasos omega pueden influir en el metabolismo de la glucosa, más aun a nivel del páncreas por sus mecanismos antioxidantes para evitar el daño oxidativo en las células β . En la presente investigación y en un modelo experimental de diabetes inducida

II. MATERIAL Y MÉTODOS

Se trabajó con 15 ejemplares *Rattus rattus* variedad albinus procedentes del Bioterio de la Universidad Nacional de Trujillo y con pesos comprendidos entre 150 a 250 g. En cuanto a las técnicas se consideró la observación de los datos y se utilizó un glucómetro Accu-Chek active de Roche como instrumento para la medición de las glicemias en el grupo experimental, control positivo y control negativo. Los ejemplares de *Rattus rattus* variedad albinus se dividieron en tres grupos de cinco ratas, siendo dos de ellos denominado experimentales correspondiente al grupo de ratas diabéticas tratadas con omega 3 (G1), grupo de ratas diabéticas sin tratamiento (G2) y finalmente un grupo control (G3). A todos los grupos se aclimató aproximadamente dos semanas en un ambiente fresco y alimentación apropiada (purina) asegurando su bienestar y confort de

por aloxano en *Rattus rattus* variedad albinus se pretende determinar el efecto que puede producir los ácidos grasos omega 3 en relación a la glicemia. Además, se considera un esquema diferente de lo propuesto en otras investigaciones en cuanto al empleo de especímenes de ratas hembras con tratamiento de omega 3 por cinco días en tres semanas y se le midió la glicemia el día siete, 14; 21y 28 respectivamente. El trabajo realizado proporcionará a los profesionales de la salud información necesaria para tomarlo en cuenta en las recomendaciones adecuadas durante el tratamiento, alimentación y suplementación del paciente diabético.

La hipótesis que se planteó en la investigación y ser contrastada fue: Los ácidos grasos omega 3 disminuyen la glicemia hasta valores normales en *Rattus rattus* variedad albinus con diabetes inducida por aloxano. Por esta razón se consideró como objetivo general determinar el efecto de los ácidos grasos omega 3 sobre la diabetes inducida en *Rattus rattus* variedad albinus. De esta manera como objetivos específicos se tomó en cuenta: Determinar el nivel de glicemia en un grupo de *Rattus rattus* variedad albinus con diabetes inducida por aloxano según el tiempo; Determinar el nivel de glicemia en *Rattus rattus* variedad albinus con diabetes inducida tratados con omega 3 según el tiempo; determinar el efecto del omega 3 sobre la glicemia en la diabetes inducida por comparación de las glicemias entre los grupos de *Rattus rattus* variedad albinus con diabetes inducida tratados con omega 3, sin tratamiento y grupo control.

acuerdo a la Guía de Manejo y Cuidado de Animales de Laboratorio del Instituto Nacional de Salud¹⁴. Terminada la aclimatación se determinó su glucosa basal y luego se procedió a administrar a los especímenes de los grupos G1 y G2 aloxano por vía intraperitoneal en dosis correspondiente a 85 mg/Kg de peso y diluido en buffer citrato pH 3,0 con la finalidad de inducirles diabetes. Se realizó mediciones de la concentración de glucosa plasmática en los especímenes de *Rattus rattus* variedad albinus de los grupos G1 y G2 a los 7; 14; 21 y 28 días después de la administración de aloxano para evaluar el efecto diabetógeno. Igualmente, se midieron las glicemias de los especímenes de *Rattus rattus* variedad albinus del grupo G3. Se consideró para el análisis ayunas de 12 horas para todos especímenes de los tres grupos. Se empleó un inmovilizador, con agujeros para ratas que permitió el

aislamiento de la cola del roedor. Se sujetó la cola firmemente para su desinfección con alcohol, y se hizo un ligero corte en la punta de la misma, acto seguido, se presionó hasta formar una gota que se colocó en la tira reactiva para su análisis en el glucómetro Accu-Chek active de Roche. Al grupo experimental G1, correspondiente al grupo diabético tratado con omega 3, le fueron administrados 57 mg de omega 3/Kg de peso por vía oral tomando como referencia la investigación de Woodman et al¹⁵, durante cinco días consecutivos a partir de la fecha en la que la inducción de la diabetes ha sido establecida con niveles por encima de 126 mg/dL (día 1). El omega 3 administrado fue procedente de aceite de pescado adquirido de Nature Made, producto aprobado por la FDA. Luego se les midió la glicemia 2 días después de la administración de omega 3 (día 7), y así

sucesivamente se siguió administrando omega 3 por cinco días consecutivos y medición de glucosa al día 14; 21 y 28 días. Finalmente, a todos los grupos se les proporcionó una dieta (purina) para crecimiento, durante todo el experimento. Se utilizó como instrumento una ficha de recolección de datos la misma que no necesita validación. Esta ficha consta de datos correspondientes a la codificación del animal, peso, dosis de administración de aloxano, cantidad de omega 3 a administrar y la concentración de glucosa antes de la inducción, día siete; 14; 21 y 28 después de la inducción. Se realizó el análisis de varianza (ANAVA) para comparar los valores de glicemia en los mismos tiempos (7; 14; 21 y 28 días) para grupo diabético con tratamiento, grupo diabético sin tratamiento y grupo control.

III. RESULTADOS

Tabla 1. Nivel de glicemia en grupo de Rattus rattus variedad albinus con diabetes inducida por aloxano, según el tiempo post inducción.

	DÍA DE MEDICIÓN			
	Día 7	Día 14	Día 21	Día 28
Glicemias en mg/dL (n=5)	148	140	137	144
	149	140	146	136
	398	460	405	500
	497	503	451	461
	298	306	290	308
Promedio	298	309,8	285,8	309,8
Desviación Estándar	153,54	171,44	144,22	170,83

Fuente: Obtenido de la Ficha de recolección de datos elaborado por la autora.

Tabla 2. Nivel de glicemia en grupo de Rattus rattus variedad albinus con diabetes inducida por aloxano y tratados con omega 3 según el tiempo.

	5N 59 a 95L/Lj b			
	5iA	5iA	5iA	5iA
Glicemias en mg/dL (n=5)	180	90	91	
	166	100	69	83
	184	106	75	78
	290	278	120	91
	260	167	89	86
Promedio	228,4	166,2	88,6	85,8
Desviación Estándar	52,07	71,93	19,73	5,54

Fuente: Obtenido de la Ficha de recolección de datos elaborado por la autora.

Tabla 3. Comparación de las glicemias entre los grupos de *Rattus rattus* variedad albinus con diabetes inducida tratados con omega 3 y sin tratamiento; según el tiempo.

DÍAS	GLICEMIA EN GRUPO DIABÉTICO TRATADO CON OMEGA 3	GLICEMIA EN GRUPO DIABÉTICO SIN TRATAMIENTO	F CRÍTICO	VALOR F	SIGNIFICANCIA "P"
7	228,4±52,07	298± 153,54	5.32	0.92	0.3652
14	166,2±71,93	309,8±171,44	5.32	2.98	0.1224
21	88,6±19,73	285,8±144,22	5.32	9.18	0.016
28	85,8±5,54	309,8±170,83	5.32	8.59	0.019

Fuente: Obtenido de la Ficha de recolección de datos elaborado por la autora.

Tabla 4. Comparación de las glicemias entre los grupos de *Rattus rattus* variedad albinus con diabetes inducida tratados con omega 3 y grupo control según el tiempo.

DÍAS	GLICEMIA EN GRUPO DIABÉTICO TRATADO CON OMEGA 3	GLICEMIA EN GRUPO CONTROL	F CRITICO	VALOR F	SIGNIFICANCIA "P"
7	228,4±52,07	96±2	5,32	32,28	0,0005
14	166,2±71,93	85,8±11,37	5,32	6,09	0,0388
21	88,6±19,73	84±11,66	5,32	0,2	0,6655
28	85,8±5,54	90,2±3,35	5,32	2,31	0,167

Fuente: Obtenido de la Ficha de recolección de datos elaborado por la autora.

IV. DISCUSIÓN

El omega 3 un ácido graso esencial debe formar parte de la alimentación diaria ya que se ha demostrado sus numerosas propiedades en la prevención de enfermedades cardiovasculares, cáncer, hipertensión arterial e incluso en la diabetes. Se han encontrado en determinadas investigaciones que éste tiene influencia sobre el metabolismo de los carbohidratos, de allí el interés de su efecto sobre la hiperglicemia establecida en la diabetes en modelo experimental en *Rattus rattus* variedad albinus. En la tabla 1 se observan los niveles de glicemia en grupo de *Rattus rattus* variedad albinus con diabetes inducida por aloxano, a los siete; 14; 21 y 28 días, fue de 298±153,54 mg/dl; 309,8±171,44mg/dl; 285,8±144.22mg/dl; 309,8±170,83mg/dl

respectivamente. Muchas sustancias son empleadas para la inducción de diabetes; sin embargo, el aloxano es uno de los más utilizados. Es una sustancia química diabética que tiene gran afinidad por el grupo sulfhídrico (-SH) de las proteínas, oxidándolo y transformándose en ácido dialúrico (forma reducida del aloxano), este a su vez se oxida nuevamente en aloxano, generando aniones superóxido que son capaces de liberar iones férricos de ferritina y generar iones ferrosos que son utilizados en la reacción de Fenton produciendo radicales hidroxilo oxidando así el ADN, destruyendo las células β del páncreas necrosando y destruyendo así los islotes de pancreáticos provocando la elevación de la glicemia en sangre por la escasa o nula secreción de

insulina (Ver Anexo 3 Figura 7 y 8). Asimismo una depleción del estatus redox en las células pancreáticas puede perjudicar en la síntesis de insulina y/o disfunción severa de las células pancreáticas conduciendo a las complicaciones de la diabetes¹⁶. En las células beta del páncreas, las reacciones de reducción en la célula tiene lugar en presencia de diferentes agentes reductores que presentan grupos SH, de esta manera el aloxano se reduce por el glutatión (GSH) destruyendo selectivamente el páncreas y las células productoras de la insulina en los islotes de Langerhans. La dosis requerida en la inducción de la diabetes depende de la especie animal, la vía de la administración y el estado nutricional; finalmente, la vía oral es generalmente insatisfactorio para la acción diabetogénica del aloxano¹⁶.

En la presente investigación se administró el aloxano por vía intraperitoneal dosis correspondiente a 85 mg/Kg de peso y diluido en buffer citrato pH 3,0 con la cual se obtuvo resultado satisfactorio diabetógeno. Se observaron los síntomas propios de la diabetes tipo 1 ocasionado por el aloxano en las ratas, tales como polidipsia, poliuria, polifagia y olor a cetona consecuencia de la cetoacidosis los cuales se vieron bien reflejados a la segunda semana (día 14) de la inducción de la diabetes (Ver Anexo 4 Figura 9 y 11); a la tercera semana (día 21) se observó la necrosis en la pata del animal simulando un pie diabético, (Ver Anexo 4 Figura 10) observaciones que coinciden con el estudio de Lerco et al¹⁷; quienes estudiaron los parámetros de evaluación clínica (poliuria, polifagia y polidipsia) y pruebas bioquímicas (niveles de glucosa, cetonuria, colesterol, triglicéridos y lípidos) de las ratas con diabetes mellitus inducida por la administración intravenosa de aloxano. En la tabla 2 se observan los niveles de glicemia en *Rattus rattus* variedad albinus con diabetes inducida por aloxano y tratados con omega 3 a los siete; 14; 21 y 28 días, siendo de 228,4±52,07 mg/dl; 166,2±71,93mg/dl; 88,6±19,73mg/dl; 85,8±5,54mg/dl. Observándose una importante reducción de la glicemia llegando a niveles normales. El ácido graso omega 3 parece haber ejercido una acción protectora frente al daño oxidativo que ejerce el aloxano sobre las células β; este hecho ha sido demostrado por Soltan¹⁸. Resultados similares a la reducción de la glicemia por parte de los omega 3 se encuentra en la investigación de Suresh et al¹⁹

quienes realizaron la inducción de diabetes mellitus en ratas Wistar macho, de 4 a 5 semanas de edad, con dosis de aloxano de 75 mg/kg de peso corporal v.i, en buffer citrato, pH 3,0 durante 5 días consecutivos, los animales presentaron diabetes mellitus tipo 1 de aproximadamente 2 o 3 semanas después de la primera administración de aloxano. El ácido graso en este estudio atenuó significativamente el efecto oxidativo del aloxano. También se han encontrado con Minarul et al²⁰ que observó los efectos del ácido graso linoléico conjugado (un ácido graso omega 3) y aceite de pescado hilsha (*Tenualosa ilisha*) sobre la diabetes mellitus inducida por aloxano en ratas Sprague Dawley con resultados significativos, controlando el nivel de glucosa en sangre dentro del rango normal. En la tabla 3 se observa la comparación de las glicemias entre los grupos de *Rattus rattus* variedad albinus con diabetes inducida tratados con omega 3 y sin tratamiento; según el tiempo al día 14; se obtuvo una glicemia basal de inducción promedio de 228,4±52,07 mg/dl en el grupo diabético tratado con omega 3 mientras que en el grupo diabético sin tratamiento 298±153,54 mg/dl; no difiriendo significativamente entre ambos grupos p=0,3652. Sin embargo, en el día 21 se pudo observar una diferencia significativa entre las glicemias promedio de los diabético con tratamiento y en el grupo diabético sin tratamiento (p=0.016), mostrándose una reducción importante de la hiperglicemia. De este modo, la diferencia significativa entre los promedios de las glicemias entre el grupo diabético tratado y sin tratamiento con omega 3, se mantuvo en el día 28 (p=0.019); consiguiendo una reducción de glicemia hasta los niveles de la normalidad, mientras que en la Tabla 4 se observa la comparación de los niveles de glicemia del grupo diabético tratado con omega 3 (DHA y EPA) y el grupo control sin tratamiento (ver Anexo 5 cuadro 2), observando que los niveles de glicemia de las ratas diabéticas con tratamiento llegan a niveles normales por efecto hipoglucemiante del ácido graso omega 3. Otro estudio similar en el que se corrobora la disminución de la glicemia en ratas diabéticas por omega 3 es el de Li et al²¹ que utilizó DHA en la prevención y tratamiento de la diabetes tipo 1 en un modelo murino. Después de siete y 14 días, el nivel de la glicemia tanto en el grupo de prevención de la diabetes como en el grupo de terapia de la diabetes por DHA inhibió significativamente la

actividad diabetógena de estreptozotocina en comparación con el grupo control con diabetes. En forma semejante, los resultados del presente estudio se asemejan a lo reportado por Hamdy et al²² que investigaron el posible efecto protector del aceite de hígado de bacalao frente a la diabetes inducida por aloxano en ratas. Después de 30 días los valores de la hiperglicemia se redujo significativamente. Hubo diferencia significativa entre el grupo de ratas diabéticas y el grupo control negativo ($p < 0,05$), así como también hubo diferencia significativa entre el grupo de ratas diabéticas tratado con aceite de hígado de bacalao en comparación con el grupo de ratas diabéticas sin tratar ($p < 0,01$). El omega 3 es un gran antioxidante, investigaciones indica que los ácidos grasos poliinsaturados ejercen una significativa inhibición de citoquinas. También se ha demostrado la acción de los ácidos grasos omega 3 en la modulación en la expresión de moléculas de adhesión, cicloxigenasa, síntesis de óxido nítrico, etc.¹³ En el presente estudio se ha evidenciando que el ácido graso omega 3 tiene un efecto protector frente a la oxidación que ocasiona el aloxano. Los interferones TNF parecen desempeñar un papel importante en los dos tipos de diabetes mellitus; en la DM tipo 1 daña la célula mientras que en la DM tipo 2 TNF-induce la resistencia a la insulina, los ácidos grasos EPA

y DHA 3 suprimen la producción de TNF y por lo tanto es beneficioso en el tratamiento nutricional de la diabetes mellitus¹⁹. De igual manera, el ácido eicosapentaenoico ofrece citoprotección por incremento en los ratios EPA/AA (ácido araquidónico) en las membranas de las células, inhiben la generación de especies reactivas de oxígeno (EROs), aumentando el estatus antioxidante y la modulación de la translocación nuclear de factores de transcripción sensibles a las reacciones redox, tales como el factor nuclear kappa Beta (NF-kB), modulación negativa o el factor de transcripción nuclear eritroide-2 (Nrf2), modulación positiva²³. También se ha determinado la presencia del receptor cuatro de los ácidos grasos libres (FFA4 receptor), un miembro de la subfamilia de los receptores acoplados a proteína G, un receptor que detecta ácidos grasos específicos tales como los ácidos grasos omega 3 en el pescado.

La activación del receptor FFA4 tiene múltiples efectos en los que está incluido la inflamación y el aumento de la sensibilidad a la insulina.

El importante rol de los receptores FFA4 en el mantenimiento de la homeostasis metabólica indica claramente el gran potencial de los agonistas selectivos del receptor FFA4 para tratar la diabetes, tal como sucede con los omega 3²⁴.

V. CONCLUSIONES

1. El omega 3 tuvo un efecto significativo en cuanto a la reducción de la glicemia en ratas diabéticas inducidas con aloxano hasta niveles normales.
2. El nivel de glicemia en el grupo de *Rattus rattus* variedad albinus con diabetes inducida por aloxano tuvo una media de 308,8 mg/dl según el tiempo, observándose así el efecto diabetógeno del aloxano.
3. El nivel de glicemia en *Rattus rattus* variedad albinus con diabetes inducida tratados con omega 3 alcanzó una mínima de 85,8 mg/dl, observándose reducción de la hiperglicemia.
4. Se observó un efecto positivo del omega 3 sobre la hiperglicemia en grupo de ratas diabéticas alcanzando hasta niveles normales en comparación con el grupo sin tratamiento y el grupo control.

V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud, Centro de prensa sobre la Diabetes, [WHO Media centre] [citado enero 2015]. Nota descriptiva N°312, Disponible en: <http://www.who.int/about/copyright/es/>
2. Silvio Rodríguez [página en internet] Diabetes Mellitus en 2015 c2014. Disponible en: <http://dediabetes.com/diabetes-mellitus-en-2014/>
3. La 66 Asamblea Mundial de la Salud. Federación Internacional de Diabetes. Atlas de la Diabetes de la FID [serie en internet]. 6ta. Ed. Bruselas; [citado 27 de mayo del 2013] WHA66.10. Disponible en: https://www.idf.org/sites/default/files/SP_6E_Atlas_Full.pdf.
4. Seclen S. Diabetes Mellitus en el Perú: hacia dónde vamos. Rev Med Hered. 2015; 26(1):3-4

5. Revilla L. Situación de la vigilancia de diabetes en el Perú, al 1 semestre de 2013; 22 (39): 825 – 828.
6. Ramos W, López T, Revilla L, More L, Huamaní M, Pozo M. Resultados de la vigilancia epidemiológica de diabetes mellitus en hospitales notificantes del Perú, 2012. Rev Peru Med Exp Salud Pública. 2014; 31(1):9-15.
7. Nettleton JA Omega-3. ¿Son los omega-3 de pescado y vegetales lo mismo [Pammfleto]. Denver: Alaska Sea Food marketing Institute; 2009
8. Woodman RJ, Mori TA, Burke V, Puddey IB, Watts GF, Beilin LJ. Effects of purified eicosapentaenoico and docosahexaenoico acids on glycemic control, blood pressure, and serum lipids in type 2 diabetic patients with treated hypertension. Am J Clin Nutr 2002; 76:1007–15.
9. García M, Iglesias M, Moratinos J. Fármacos antidiabéticos, insulina y antidiabéticos orales. Farmacología básica y clínica. 17 ed. Argentina: Médica Panamericana; 2004. p. 615-35.
10. Cuenca E. Función Endocrina del páncreas - Control endocrino del combustible metabólico. Fundamentos de Fisiología. Primera edición. Madrid: Thomson Editores Spain; 2006. p. 428-39.
11. Brandan NC, Llanos IC, Miño CA, Ruiz-Díaz DA. Hormonas Pancreáticas. Universidad Nacional del Nordeste, 2006.
12. Puertollano E, Puertollano M, Alvarez G, De Pablo M. Role of Fatty Acids in the Resolution of Autoimmune and Inflammatory Diseases. In Huang F, editor. Autoimmune Disorders – Current Concepts and Advances from Bedside to Mechanistic Insights. Intech; 2011.
13. Pérez A. Influencia de la diabetes experimental sobre la reactividad de las arterias carótida y renal de conejo a la testosterona. [Tesis Doctoral]. Valencia, España: Universidad de Valencia; 2011.
14. Centro Nacional de Producción Biológica, Instituto Nacional de Salud. Guía de Manejo y Cuidado de Animales de Laboratorio. Lima 2008.
15. Woodman RJ, Mori TA, Burke V, Puddey IB, Watts GF, Beilin LJ. Effects of purified eicosapentaenoico and docosahexaenoico acids on glycemic control, blood pressure, and serum lipids in type 2 diabetic patients with treated hypertension. Am J Clin Nutr 2002; 76:1007–15.
16. Waleska C, Dornas, Tanus J, Nagem, Tania T. de Oliveira, Raphael Contelli. Rev. Bras. 2006 ; 19, n.2
17. Lerco MM, Spadella CT, Machado JLM, Schellini SA, Padovani CR. Características de un modelo experimental de Diabetes mellitus, inducida por aloxano en ratas. Estudio clínico de laboratorio. Acta Quirúrgica Brasileira [serial online] 2003 Mar-Abr; 18.
18. Soltan S, Soltan A. The Effects of Varieties Sources of Omega-3 Fatty Acids on Diabetes in Rats. Food and Nutrition Sciences, 2012, 3, 1404-1412.
19. Suresh Y. Ácidos grasos polinsaturados de cadena larga y efecto de los ácidos graso-3 en la Diabetes Mellitus inducida Químicamente, 2003 Nob: 1-19.
20. Minarul I, Manirujjaman M, Khan MMH, Matiar R, Ziaul AM, et al. Effects of Conjugated Linoleic Acid and Hilsha Fish Oil (*Tenualeosa Ilisha*) on Alloxan Induced Diabetes Mellitus in Sprague Dawley Rats. J Diabetes Metab. 2014; 5:8
21. Li P, Zhang L, Tian X, Xing J. Docosahexaenoic acid has an anti-diabetic effect in streptozotocin-induced diabetic mice. Int J Clin Exp Med 2014; 7(9):3021-29.
21. Li P, Zhang L, Tian X, Xing J. Docosahexaenoic acid has an anti-diabetic effect in streptozotocin-induced diabetic mice. Int J Clin Exp Med 2014; 7(9):3021-29.
22. Hamdy S, Moselhy S, Abd-Elmoneim A, Fathy A. Cod liver oil in chemically-induced diabetes mellitus in rats. J. Biol. Res. 2007; 7: 59 – 65, 2007.
23. Palanisamy K, Krishnaswamy R, Paramasivan P, Chih-Yang, H, Vishwanadha VP. Eicosapentaenoic acid prevents TCDD-induced oxidative stress and inflammatory response by modulating MAP kinases and redox-sensitive transcription factors. British Journal of Pharmacology 2015; 172 (19): 4726-4740.
24. Hong L, Wen-bo W, Zhi X, Chang L, Dong H, Lv-Pei Du et al. FFA4 receptor (GPR120): A hot target for the development of anti-diabetic therapies European Journal of Pharmacology. 2015; 763:160 -168.