



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA**

**“EFECTO DE LA DIABETES SOBRE EL METABOLISMO DE LÍPIDOS DE  
MÉDULA ÓSEA”**

**TESIS PROFESIONAL**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**BIÓLOGO**

**PRESENTA:**

**JOEL MANUEL AYALA HERNÁNDEZ**

**Director de tesis:**

Dr. Ricardo Mejía Zepeda

**Co directora de tesis:**

Dra. María del Consuelo Figueroa García



**Los Reyes Iztacala, Tlalnepantla, Estado de México, 2022**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **AGRADECIMIENTOS**

El presente trabajo de investigación se realizó en el laboratorio 4 de la Unidad de Biomedicina (UBIMED) de la Facultad de Estudios Superiores Iztacala, UNAM, bajo la tutoría del Dr. Ricardo Mejía Zepeda y la cotutoría de la Dra. María del Consuelo Figueroa García.

Agradezco a la DGAPA por el apoyo recibido a través del Programa de Apoyo a la Investigación e Innovación Tecnológica; Proyecto PAPIIT IN 213421-3 otorgado al Dr. Ricardo Mejía Zepeda.

A los miembros del sinodo por su dedicación, apoyo, tiempo y atención:

Dra. Edaena Benítez Rangel

Dra. Norma Laura Delgado Buenrostro

Dra. Emma Berta Gutiérrez Cirlos Madrid

Mtro. Ricardo Ortíz Ortega

## DEDICATORIAS

A **mis padres**. Lupita y Joel, la vida no me va a alcanzar para agradecerles todo lo que han hecho por mí, siempre han estado conmigo y a pesar de cualquier condición siempre me han apoyado, sin duda quiero que sepan que son lo más importante que tengo, son mis maximos ejemplos y sin ustedes no hubiera logrado esto, los amo tanto.

A **mi hermano**. Raul, eres un pilar en mi vida, jamás voy a olvidar todas las veces que has sobre puesto tu vida y tus intereses por mi y nuestros padres, te agradezco por todas las cosas que has tenido que pasar y aprender a la mala para después ayudarme a no pasar por las mismas y por ayudarme a tomar las mejores decisiones, sin ti tampoco lo hubiera logrado, por eso siempre estaré para ti.

A **mi abuela**. Rebeca, gracias por enseñarme lo que nadie más podría aprender si no hes viviendolo, por cuidarme, apoyarme y sobre todo por escucharme, tu has sido tambien un pilar más que importante en mi camino, eres una mujer excepcional y siempre te voy a amar con todo lo que soy.

A **mis tíos y tías**. Todos de alguna forma me han apoyado, inspirado y enseñado algo que me marco de por vida y siempre voy a estar agradecido con todos por el resto de mi vida, tío Pepe su dedicación, tía lupita su perseverancia, tío Gerardo su carácter, tío Manuel su humildad, tía Dora su empatía, tío Raul su tenacidad y tío Silverio su reciliencia, los aprecio y respeto muchísimo.

A **Diana**. Amor, eres una mujer maravillosa y siempre voy a estar agradecido contigo porque me has acompañado en este camino desde principio a fin, si hay alguien que sabe lo que he pasado para llegar hasta aquí eres tu, porque lo hemos vivido juntos, gracias por tu apoyo incondicional, tu respeto, tu paciencia, tu conocimiento y sobre todo por todo el amor que me has dado, he aprendido, deconstruido y construido tanto contigo que has sido y siempre serás uno de los pilares más importantes de mi vida. No tienes idea de cuanto te amo.

A **David**. Sin duda has logrado ser uno de los compañeros y amigos más increíbles de todos los tiempos, he aprendido mucho contigo y me has inspirado a encontrar pasiones que jamas me imaginé, te agradezco porque contigo tambien deconstruí y construí muchas cosas. Gracias por enseñarme a luchar y trabajar por quienes lo necesitan incluso cuando uno mismo está bien.

A **Rufina**. Gracias por su tiempo, su apoyo, su cariño y por abrirnos las puertas de su casa y su familia a mi y a Diana, ha sido un privilegio compartir con usted tantos momentos y la aprecio muchisimo.

A **Shamed**. Amigo a pesar de cualquier cosa siempre supe que contaba contigo, creo que nunca me sentí tan conectado con un amigo, parecía que nos leíamos la mente jaja, gracias por abrimme las puertas de tu casa y tu familia, por escucharme y compartir conmigo tantas cosas, gracias por ayudarme a conseguir trabajo, el cual fué y sigue siendo crucial para poder seguir, jamas olvidaré que ambos nos ayudamos cuando estabamos en el fondo.

**Al Dr Mejía.** No voy a olvidar nunca el día en que fuí a su laboratorio para ver si podía trabajar con usted y me dijo: “bienvenido a bordo”, ese día mi vida profesional empezaría a tener sentido, usted es el mejor profesor por mucho de todos los que he tenido a lo largo de mi vida e indudablemente uno de los mejores investigadores que existen, es una gran persona y un ejemplo a seguir, gracias por su paciencia, su tiempo y dedicación, para mí es un honor haber sido tripulante del lab 4, gracias por todo Doc.

A la **Dra Figueroa.** Muchísimas gracias por su tiempo y su paciencia Doctora, aún me cuesta creer que tuve el privilegio de que una persona como usted me haya guiado y enseñado en tantas cosas, es la mejor veterinaria, legista, escritora, estadística e investigadora que existe, la aprecio muchísimo.

VIVE CON ORGULLO Y LA FRENTE EN ALTO, NO PERMITAS QUE TUS MIEDOS Y DEBILIDADES TE ALEJEN DE TUS OBJETIVOS, MANTÉN TU CORAZÓN ARDIENDO, NO IMPORTA QUE PASE SIGUE AVANZANDO, RECUERDA QUE EL TIEMPO NO ESPERA A NADIE, NO TE HARÁ COMPAÑÍA NI COMPARTIRÁ TUS PENAS, MADURA Y SIGUE ARDIENDO HASTA CONVERTIRTE EN LA MEJOR VERSIÓN DE TI, TU PUEDES, CONFÍO PLENAMENTE EN ESO.

**-Koyoharu Gotouge**

## ÍNDICE

I.	ÍNDICE DE TABLAS	I
II	ÍNDICE DE FIGURAS	II
III	ABREVIATURAS	III
IV	RESUMEN	IV
1	INTRODUCCIÓN	1
1.1	DIABETES MELLITUS	1
1.2	ENVEJECIMIENTO	3
1.3	MÉDULA ÓSEA	4
1.4	IMPORTANCIA BIOLÓGICA DE LOSÍPIDOS	6
1.5	METABOLISMO DE LÍPIDOS EN MÉDULA ÓSEA	7
1.6	FUNCIONES BIOLÓGICAS DE LA GRASA DE LA MÉDULA ÓSEA	8
2	ANTECEDENTES	10
3	JUSTIFICACIÓN	12
4	HIPÓTESIS	12
5	OBJETIVOS	12
5.1	GENERAL	12
5.2	OBJETIVOS PARTICULARES	12
6	MATERIAL Y MÉTODOS	13
6.1	ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN	13
6.2	EXTRACCIÓN DE MÉDULA ÓSEA	13
6.3	EXTRACCIÓN DE LÍPIDOS	14
6.4	TRANSESTERIFICACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS	14
6.5	ANÁLISIS POR CROMATOGRAFÍA DE GASES	15
6.6	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	15
7	RESULTADOS	16
7.1	COMPOSICIÓN DE ÁCIDOS GRASOS	16
7.2	ENVEJECIMIENTO ACELERADO	30
8	DISCUSIÓN	34
8.1	COMPOSICIÓN DE ÁCIDOS GRASOS : GRUPO DIABÉTICO	34
8.2	COMPOSICIÓN DE ÁCIDOS GRASOS : GRUPO NORMOGLICÉMICO	37
8.3	ENVEJECIMIENTO CONTRA DM1	38
8.4	ÍNDICE DE FLUIDEZ	40
8.5	OBSERVACIONES FINALES	42
9	CONCLUSIONES	42
10	LITERATURA CITADA	43
11	APENDICE	49

## I. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1	Composición de ácidos grasos (en mol%) de médula ósea de ratas normoglicémicas.	17
Tabla 2	Composición de ácidos grasos (en mol%) de médula ósea de ratas diabéticas tipo 1.	18
Tabla 3	Composición de ácidos grasos (en mol%) de médula ósea de ratas inducida a diabetes a los 2 meses de edad posteriormente sacrificadas a los 4 meses de edad contra ratas control de 9 meses de edad.	33
Tabla 4	Composición de ácidos grasos (en mol%) de médula ósea de ratas inducida a diabetes a los 2 meses de edad posteriormente sacrificadas a los 3 meses de edad contra ratas control de 3 meses de edad.	34
Tabla 5	Composición de ácidos grasos (en mol%) de médula ósea de ratas control de 3 meses de edad contra ratas control de 9 meses de edad	49



## II. INDICE DE FIGURAS

Figura 1	Conversión Medular completa de humano, Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.	5
Figura 2	Funciones biológicas de la grasa de la médula ósea.	8
Figura 3	Esquema representativo de la técnica de aspiración de médula ósea.	15
Figura 4	Índice de fluidez (I/S) de médula ósea en ratas normoglicémicas.	19
Figura 5	Índice de fluidez (I/S) de médula ósea de ratas inducidas a diabetes.	20
Figura 6	Porcentaje de ácido láurico de lípidos totales de médula ósea de los grupos control y diabéticos.	21
Figura 7	Porcentaje de ácido pentadecanoico de médula ósea de ratas diabéticas y control... 24.	22
Figura 8	Porcentaje de ácido palmítico de lípidos totales de médula ósea de los grupos control y diabéticos.	23
Figura 9	Porcentaje de ácido palmitoleico de lípidos totales de médula ósea de los grupos control.	24
Figura 10	Porcentaje de ácido heptadecanoico de lípidos totales de médula ósea de los grupos control y diabéticos.	25
Figura 11	Porcentaje de ácido esteárico de lípidos totales de médula ósea de los grupos control y diabéticos.	26
Figura 12	Porcentaje de ácido oleico de lípidos totales de médula ósea de los grupos control y diabéticos.	27
Figura 13	Porcentaje de ácido linoleico de lípidos totales de médula ósea de los grupos control y diabéticos.	28
Figura 14	Porcentaje de ácido araquídico de lípidos totales de médula ósea de los grupos control y diabéticos.	29
Figura 15	Porcentaje de ácido araquidónico de lípidos totales de médula ósea de los grupos control y diabéticos.	31
Figura 16	Actividad de la desaturasa oleico / esteárico de ratas control e inducidas a diabetes.	33
Figura 17	Actividad de la desaturasa palmitoleico / palmítico de ratas control e inducidas a diabetes.	32

### III. ABREVIATURAS

Ácido araquidónico	AA
Ácido alfa linoleico	ALA
Ácido linoleico conjugado	CLA
Células madre hematopoyéticas	CMH
Células madre mesenquimales	CMM
Ácido Graso Docosaheptaenoico	DHA
Diabetes Mellitus	DM
Diabetes Mellitus tipo 1	DM1
Diabetes Mellitus tipo 2	DM2
Ácido Graso Eicosapentaenoico	EPA
Detector de ionización de flama	FID
Ácidos Grasos Insaturados	I
Índice de fluidez ( $\Sigma$ ácidos grasos insaturados / $\Sigma$ ácidos grasos saturados)	I/S
Médula ósea	MO
Ácidos Grasos no identificados	NI
Ácidos Grasos Saturados	S
Estreptozotocina	STZ

#### IV. RESUMEN

La médula ósea (MO) es el principal órgano hematopoyético y un tejido linfoide primario, tiene tres componentes principales, la matriz ósea, la MO roja o hematopoyética y la MO amarilla o grasa, actualmente el papel que tiene la grasa en la MO sigue siendo impreciso, sin embargo ha pasado de ser un simple tejido de relleno a tener funciones termogénicas y metabólicas muy activas, ya que tiene un papel importante en los procesos de hematopoyesis y metabolismo óseo. También se sabe que la diabetes y el envejecimiento disminuyen significativamente el metabolismo energético sistémico y la respuesta termogénica, afectando directamente los procesos de osteogénesis y hematopoyesis. En este sentido estudiar la composición de ácidos grasos puede brindar información valiosa para complementar las funciones precisas que tienen los lípidos en la MO así como en la fisiopatología de la diabetes y el envejecimiento de este tejido. El objetivo de este trabajo fue evaluar los cambios en el perfil de ácidos grasos en medula ósea que se presentan durante el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 1 y el envejecimiento en ratas. Se generó diabetes experimental tipo 1 mediante inyección intraperitoneal de estreptozotocina (STZ) a ratas de dos meses de edad y se sacrificaron a los 15, 30 y 60 días después de la inducción. Por otra parte, se usó un modelo de envejecimiento con ratas normoglicémicas sacrificadas a los 2, 3 y 9 meses de edad. Se extrajo la MO de los huesos largos de las ratas mediante aspiración medular y la composición de ácidos grasos se determinó por cromatografía de gases. El análisis de cromatografía reveló que en las ratas normoglicémicas los ácidos grasos insaturados tienden a incrementar de forma significativa en comparación con los saturados conforme aumenta la edad, un fenómeno similar al del envejecimiento es observado en ratas jóvenes con diabetes mellitus tipo 1 con una secuencia oscilatoria. El análisis de la composición de ácidos grasos muestra la alteración en la actividad de desaturasas durante el envejecimiento y la diabetes. Al comparar la composición de ácidos grasos de las ratas normoglicémicas de mayor edad (9 meses) con las de 60 días de inducción a la diabetes no se observan diferencias significativas. Por lo que se puede concluir que tanto la diabetes tipo 1 así como el estado de envejecimiento en las ratas alteran la composición de ácidos grasos de la médula ósea, incrementan la relación de los ácidos grasos insaturados sobre los saturados e indican una mayor síntesis y acumulación de los ácidos grasos saturados en este tejido en comparación con otros tejidos en la misma especie.

# 1. INTRODUCCIÓN:

## 1.1 Diabetes mellitus

La Diabetes mellitus (DM) se convirtió en la epidemia del siglo XXI y en un reto de salud global. Estimaciones de la Organización Mundial de la Salud indican que en el mundo, de 1995 a la fecha se ha cuatuplicado el número de personas que viven con diabetes, con una cifra actual estimada en más de 422 millones (OMS, 2020). De acuerdo con la Federación Internacional de Diabetes, China, India, Estados Unidos, Brasil, Rusia y México, son en ese orden los países con mayor número de pacientes diabéticos. La DM en México es la primera causa de muerte entre las mujeres y la segunda en los hombres. En 2010 esta patología causó 83,000 muertes en el país y la cifra en los últimos años sigue en aumento (Rojas *et al.*, 2015).

La DM se define como un grupo de trastornos metabólicos que se caracterizan porque las personas que la padecen presentan hiperglicemia (concentración elevada de glucosa en sangre) que puede acompañarse en mayor o menor medida con una alteración en el metabolismo de los carbohidratos, los lípidos y las proteínas. En general se habla de que el origen y las causas son distintas, sin embargo, todas conllevan a defectos en la secreción o acción de la insulina (American Diabetes Association, ADA, 2014).

La insulina es una hormona peptídica sintetizada por las células  $\beta$  de los islotes de Langerhans en el páncreas (McGee, 2016). Su función principal es promover la captación de glucosa en las células del músculo estriado esquelético y del tejido adiposo, y la homeostasis de la glucosa en sangre, además, participa en otros procesos metabólicos como: estimulación de lipogénesis, síntesis de glucógeno y proteínas e inhibe los procesos contrarios. En el caso de la DM la insulina que es secretada por las células  $\beta$  pancreáticas no es suficiente o las células diana no responden de manera adecuada a su estímulo, lo que da como resultado una desregulación de los procesos antes mencionados y produce un aumento en la concentración de glucosa en sangre (Saltiel y Kahn, 2001).

Los signos y síntomas clínicos de la hiperglicemia son: polifagia, polidipsia, poliuria y pérdida de peso, si la patología no se atiende de forma adecuada pueden presentarse complicaciones como la pérdida de la agudeza visual, daño renal e incluso pie diabético (Rivera – Hernández *et al.*, 2001).

La diabetes se clasifica según la Asociación Alemana de Diabetes principalmente en tres tipos:

Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1), que implica la destrucción de las células  $\beta$  pancreáticas que conducen a una deficiencia absoluta o casi absoluta de la insulina, generalmente mediada por mecanismos inmunes. Este tipo representa del 5-10% de los casos clínicos de DM en el mundo y los pacientes están sujetos a un tratamiento de suministro constante de insulina, por lo cual también es denominada como diabetes insulino dependiente.

Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), se caracteriza por la pérdida progresiva de la secreción de insulina que varía desde la resistencia predominante de la insulina, hasta la secreción defectuosa predominante con resistencia a la insulina y se asocia frecuentemente con otros problemas del llamado síndrome metabólico. Entre el 90 y el 95% de los pacientes que padecen diabetes presentan la DM2.

Diabetes gestacional, que se refiere a las alteraciones de la tolerancia a la glucosa que aparecen por primera vez o se diagnostican por primera vez durante el embarazo. Esta intolerancia deriva de algunas hormonas que produce la placenta y que se oponen al efecto de la insulina lo que conduce a un incremento en las concentraciones de glucosa en sangre.

Existen algunas patologías que están directamente relacionadas con la DM2 como enfermedades del páncreas exocrino (por ejemplo, pancreatitis, fibrosis quística, hemocromatosis), endocrinopatías (por ejemplo, síndrome de Cushing, acromegalia, feocromocitoma). DM Inducida por fármacos (por ejemplo, glucocorticoides, neurolépticos, interferones alfa, pentamidina), defectos genéticos de la función de las células  $\beta$  (por ejemplo, formas MODY) o defectos genéticos de la acción de la insulina (American Diabetes Association, 2014)

Las células de la MO presentan anormalidades en animales diabéticos, tales como disfunción mitocondrial, senescencia replicativa, apoptosis acelerada, vías de señalización bloqueadas y presencia de factor de necrosis tumoral (Jin *et al.* 2010, Fujimiya *et al.* 2012 Orlandi *et al.* 2019). Estas alteraciones inducidas por la diabetes se consideran como resultado de la glucotoxicidad, la producción de citoquinas proinflamatorias, la proliferación de especies reactivas de oxígeno y productos de glicación avanzada (Jin *et al.* 2010).

## 1.2 Envejecimiento.

En el envejecimiento tiene lugar un deterioro funcional de los tejidos, órganos y sistemas del organismo, especialmente de aquellos que mantienen la homeostasis corporal y, consecuentemente la salud del individuo, lo que supone una mayor morbilidad y mortalidad con la edad (De la Fuente y Miquel, 2009).

Fisiológicamente, el envejecimiento conlleva disminución del agua corporal, de la motilidad intestinal y de la masa renal, así como la función pulmonar pierde la capacidad de reserva. También disminuye la frecuencia cardíaca durante el ejercicio y la sensibilidad de los barorreceptores, por lo que pueden producirse signos y síntomas de hipotensión ortostática. Se deterioran las diversas modalidades sensoriales: sensibilidad táctil y profunda, visual y auditiva. Neuropsicológicamente puede apreciarse disminución de la memoria próxima, lentificación general de los procesos centrales y pérdida de velocidad en la actividad motora (González, 1995).

Durante el envejecimiento se presenta una desaceleración natural del metabolismo, se produce una serie de cambios en la regulación de la energía, lo que contribuye a la pérdida de peso y grasa; estos cambios contribuyen en un aumento de la susceptibilidad al desequilibrio energético tanto positivo como negativo, lo cual va asociado a un deterioro en la salud. Se estima que las personas que sobrepasan los 65 años padecen 2 veces más de discapacidades, 4 veces más de limitaciones, van al médico 42 % más seguido y sus estancias hospitalarias son 50 % más prolongadas. (Ortiz et al., 2012; Brotman H, 1982).

Existe un modelo denominado *modelo de daños acumulados* que trata de explicar el envejecimiento. Este modelo sugiere que las células acumulan daños poco a poco y no se pueden reparar después de muchos años, estos daños se le atribuyen al proceso de convertir oxígeno en energía lo que conlleva a la formación de radicales libres. Cuando estas moléculas se generan en cantidades normales, ayudan a mantener saludable al cuerpo mediante la eliminación de toxinas. Sin embargo, cuando se producen en grandes cantidades, producen daño y puede resultar en la muerte celular. Esto, unido a que el sistema inmunológico de las personas mayores disminuye y el sistema de reparación de ADN decrece con los años, es decir que las mutaciones se acumulan en el ADN nuclear y mitocondrial y pueden llevar a la síntesis de proteínas anormales (Zorrilla G, 2002).

Existe poca información acerca del efecto del envejecimiento en el microambiente de la médula ósea y casi nulo en respecto al metabolismo de los lípidos en este tejido. Hasta el momento se ha descrito que el tejido adiposo de la MO aumenta con la edad mientras que la masa ósea disminuye, a su vez la actividad hematopoyética aumenta en situaciones estresantes como las asociadas al envejecimiento ejemplo de ello es la osteoporosis (Harrison, 1972).

Se ha observado que la capacidad de autorrenovación de las células madre hematopoyéticas disminuye conforme aumenta la edad; sin embargo, el patrón hematológico de los adultos mayores no se ve afectado (Geiger y Van, 2002). La actividad hematopoyética evaluada a través de la expresión de marcadores de proliferación celular, como la molécula Ki-67, muestra su máxima expresión en la edad adulta disminuyendo gradualmente conforme se incrementa la edad (Yu *et al.*, 1997).

Dado que la MO es la única fuente de células sanguíneas es de vital importancia que se mantenga saludable. De esta manera, ante el estímulo de noxas el proceso de proliferación celular puede suprimirse y entrar en un estado patológico. Las enfermedades que tienen su origen en la médula ósea o que la afectan y que consecuentemente afectan la producción de células sanguíneas son la leucemia, mieloma múltiple, policitemia, mielofibrosis, linfoma, diabetes y patologías derivadas del envejecimiento como la osteoporosis (Anton J y Raley D, 2013; Gatter K Brown, 2014,).

### **1.3 Médula ósea**

El tejido de la médula ósea corresponde del 4% al 5% del peso corporal en adultos y presenta tres componentes fundamentales: la matriz ósea, la MO roja o hematopoyética y la MO amarilla o grasa. A lo largo de la vida la composición de la misma se va transformando disminuyendo la proporción de agua y proteínas y aumentando la de grasa, debido al proceso fisiológico conocido como conversión medular, que comienza en el esqueleto periférico y progresa hacia el esqueleto axial; dentro de los huesos largos, la conversión ocurre primero en diáfisis y posteriormente en metáfisis distal y finalmente proximal. Este proceso de reemplazo medular se completa en la tercera década, quedando MO roja en esqueleto axial, húmero y fémur proximales y MO amarilla en resto de huesos, epífisis y apófisis (figura 1). (Horowitz et al 2017; Picker y Siegelman, 1999).



**Figura 1.** Conversión Medular completa de humano, Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia, El area de color rojo corresponde a la MO roja y el area de color amarillo corresponde a la MO amarilla.

La MO roja está constituida por un 60 % de células hematopoyéticas y un 40 % de adipocitos. Su composición química es de 40 % grasa, 40 % agua y 20 % proteínas. Este tipo de médula es la encargada de la hematopoyesis y presenta una rica vascularización. Por otro lado la Médula ósea amarilla está constituida casi en su totalidad por adipocitos (95 %), y un 5 % de células hematopoyéticas, siendo su composición química 80 % grasa, 15 % agua y 5 % proteínas. Su función precisa es desconocida y está pobremente vascularizada en comparación con la médula ósea roja (Londoño et al., 2015).

Los grupos celulares de la MO incluyen: células sanguíneas, producidas a partir de las células madre hematopoyéticas multipotenciales, de las cuales derivan eritrocitos, leucocitos (que incluyen los distintos linfocitos) y plaquetas. También hay células reguladoras de la masa ósea como los osteoblastos (células de origen mesenquimal que forman el hueso), osteocitos (la población más madura de las células del linaje de los osteoblastos que se encuentran en la matriz ósea), osteoclastos (que derivan de monocitos hematopoyéticos) y por último condrocitos y adipocitos que derivan de células madre mesenquimales (CMM) (Gimble y Nuttali, 2012; Hoffman et al., 2000).



El proceso a través del cual se generan las células sanguíneas se denomina hematopoyesis y ocurre bajo condiciones específicas en la MO. La hematopoyesis es un proceso extraordinariamente complejo y para que ocurra, se debe contar con el respaldo de un microambiente que sea capaz de reconocer y retener células madre y proporcionar los factores necesarios para la proliferación, diferenciación y maduración de células. El microambiente hematopoyético consta de células reticulares adventicias, células endoteliales, macrófagos, adipocitos, células de revestimiento óseo y elementos de la matriz extracelular (Mayani H et al., 2007; Abboud y Lichtman, 2001).

Las células de la sangre se dividen en dos grandes grupos: mieloides y linfoides. Las primeras comprenden a los granulocitos (neutrófilos, basófilos y eosinófilos), monocitos, eritrocitos y trombocitos, mientras que las segundas comprenden a los linfocitos B, linfocitos T y células NK. Las células mieloides son producidas a través de un proceso conocido como mielopoyesis, mientras que las linfoides son resultado de la linfopoyesis. Ambos procesos, si bien independientes, están muy relacionados y la interacción que existe entre células de uno y otro es muy estrecha (Mayani H et al., 2007).

#### **1.4 Importancia biológica de los lípidos**

Biológicamente los lípidos desempeñan muchas funciones en prácticamente todos los tejidos, además de ser una fuente muy importante de energía para la célula, después de ser consumidos y pasar por los procesos de digestión y absorción, pueden formar parte de los triacilgliceroles lo que facilita su transporte en el torrente sanguíneo para que posteriormente puedan ser almacenados en el citosol de las células adiposas como reservas energéticas. (Voet y Voet, 2006).

Los ácidos grasos también son constituyentes esenciales de las membranas biológicas y junto con las proteínas determinan las funciones biológicas y mecánicas de las mismas. También son aislantes de conducción de la corriente nerviosa como parte de la vaina de mielina (Delfín y Chino, 2013)

De igual forma algunos ácidos grasos no esterificados pueden participar en la regulación de la expresión genética, pues juegan un papel clave como ligandos para diversos receptores nucleares (particularmente los ácidos grasos de la familia de los omega-3 [ $\omega$ -3]). Entre los principales ácidos grasos que ejercen este efecto de ligandos se encuentran: el ácido araquidónico (AA), el

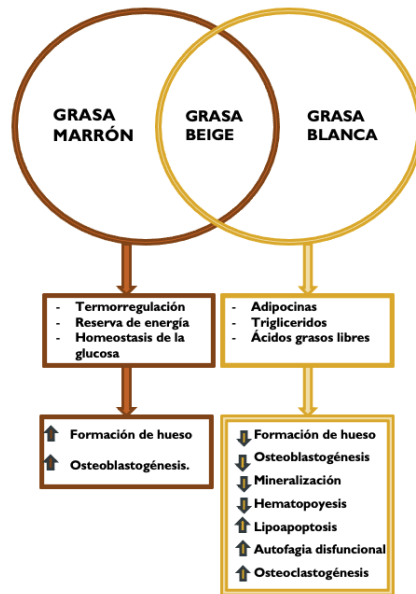
eicosapentaenoico (EPA), el docosahexaenóico (DHA), el ácido alfa linolénico (ALA) y el ácido linoleico conjugado (CLA) (Sanhueza y Valenzuela, 2006; Vargas et al., 2011).

Una característica muy importante de los lípidos es que son precursores metabólicos de la síntesis de muchas moléculas, algunas señalizadoras como los eicosanoides, un grupo heterogéneo de moléculas que se producen en la mayor parte de los tejidos de los mamíferos y entre los que se encuentran las prostaglandinas, las prostaciclina, los leucotrienos y los tromboxanos; responsables de mediar una amplia variedad de procesos fisiológicos como: la inflamación, la percepción del dolor y la regulación del flujo sanguíneo (McKee y McKee, 2014).

Los lípidos también son precursores de muchas hormonas, como las sexuales (progesterona, estrógeno y testosterona) y hormonas de la corteza suprarrenal (glucocorticoides y mineralocorticoides) que derivan del colesterol. De igual forma son precursores de vitaminas liposolubles como la vitamina A, la E y la K. Estas moléculas participan en numerosas funciones que son vitales para el organismo, como el metabolismo, el desarrollo y crecimiento normales o regulación de múltiples funciones celulares (Delfín y Chino, 2013; Rudey y Rosen 2019).

### **1.5 Metabolismo de lípidos en médula ósea**

Aunque la presencia de la grasa en la médula ósea haya sido reconocida macroscópica e histológicamente desde hace más de un siglo, actualmente sigue siendo un reto conocer con precisión el papel que tiene la grasa en el microambiente de la médula ósea, sin embargo no significa que no se haya trabajado en esto en las últimas décadas, de hecho, la comprensión del papel biológico de los adipocitos de la médula ha pasado de simplemente reemplazar el vacío dejado por otros tejidos óseos a tener funciones termogénicas y metabólicas muy activas (Hardouin *et al.*, 2014).



**Figura 2. Funciones biológicas de la grasa de la médula ósea.**

La grasa de la médula que actúa como un tipo marrón estimula la formación de hueso y la osteoblastogénesis. Por el contrario, cuando actúa de forma blanca, la grasa de la médula secreta múltiples factores que se han asociado con un efecto nocivo sobre la hematopoyesis, el metabolismo óseo y la calidad ósea, (Singh L *et al.*, 2018).

La grasa de la MO tiene un fenotipo muy distintivo que se asemeja al tejido adiposo blanco y marrón, lo que sugiere que la grasa de la médula corresponde a un tercer tipo, que los autores describieron como “beige”. Las características de la grasa beige de la médula sugieren que los adipocitos de la médula constituyen un depósito adiposo particular, que podría tener algunas funciones beneficiosas asociadas con su componente marrón y algunas funciones nocivas asociadas a su componente blanco (Singh L *et al.*, 2018). No creo que esto sea lo que describen los autores te sugiero que lo revises

Por ejemplo, los adipocitos de la médula almacenan cantidades significativas de grasa y producen adipoquinas, leptina y adiponectina, que son conocidas por su papel en la regulación del metabolismo energético. Además, la grasa de la médula se encuentra en áreas de alto recambio óseo, lo que sugiere que podría desempeñar un papel como proveedor de energía en este proceso. El papel benéfico de la grasa marrón y blanca de la médula ósea podría verse atenuado por

condiciones como el envejecimiento y la diabetes. En ambas condiciones, el metabolismo energético sistémico y la respuesta termogénica disminuyen significativamente. La grasa ¿Cuál?de la médula parece desempeñar un papel en este fenómeno al perder su capacidad de asumir un fenotipo similar al marrón. Este hallazgo se ha asociado con alteraciones en la concentración de varias hormonas, como la hormona del crecimiento y esteroides sexuales, concentraciones crecientes de adipoquinas y menor expresión de marcadores genéticos de la grasa parda (UCP1, Dio2, PGC1 $\alpha$  y receptor adrenérgico  $\beta$ 3) (Lecka C, 2012; Krings A, 2012).

Recientemente se ha sugerido que la adiponectina circulante podría ser secretada principalmente por el tejido adiposo de la médula ósea. Los adipocitos de la médula ósea expresan algunos marcadores de células madre, lo que sugiere cierta plasticidad de estas células, además modifican el fenotipo de los osteoblastos y favorecen la diferenciación de osteoclastos. Se sugiere que los adipocitos de la médula ósea juegan un papel importante en la regulación no sólo del entorno local, sino que también pueden contribuir a la homeostasis general del cuerpo (Horowitz *et al.*, 2017; Hardouin *et al.*, 2014).

Cuando el fenotipo de la grasa de la MO corresponde a la fracción blanca, la acumulación y secreción simultánea de ácidos grasos y adipocinas podría tener un efecto nocivo en el microambiente de la médula ósea, un fenómeno conocido como lipotoxicidad. La lipotoxicidad se define como el efecto nocivo de la grasa sobre los tejidos no adiposos. Estos efectos incluyen esteatosis generalizada, lipotoxicidad y lipoapoptosis. La lipotoxicidad de las células beta pancreáticas, el miocardio y el músculo esquelético conducen, respectivamente, a diabetes tipo 2, cardiomiopatía y resistencia a la insulina. La sarcopenia, una enfermedad que tiene factores de riesgo muy similares a la osteoporosis, también se asocia con infiltración grasa y lipotoxicidad (Carobbio S *et al.*, 2017; Unger RH, 2002).

Es importante saber que la cantidad de tejido adiposo en la médula ósea no se correlaciona con el peso, el índice de masa corporal o la grasa corporal. Ahora está bien establecido que el aumento de la grasa en la médula ósea se asocia con una masa ósea débil en la osteoporosis, especialmente durante el envejecimiento y la anorexia (Timper y Brüning, 2017; Gilardini *et al* 2006).

Las funciones de los lípidos están relacionadas directamente con la composición de ácidos grasos, ya sea de forma estructural como parte de las membranas biológicas o moléculas lipídicas más complejas, así como en su estado libre, anclajes lipídicos, fuente de energía o de precursores

metabólicos. La composición de ácidos grasos saturados e insaturados en las células de cualquier tejido refleja el estado bioquímico y fisiológico en el que se encuentre ese tejido proporcionando información clave de la salud del individuo (Tvrzicka E et al 2011).

## **2. Antecedentes**

Con el objetivo de describir los cambios que ocurren en la grasa de la médula ósea durante el desarrollo de la diabetes y el envejecimiento, se han realizado diferentes estudios desde el punto de vista molecular, estructural y funcional. De forma general se plantea que el desarrollo de la diabetes y el envejecimiento aumentan la adiposidad de la médula ósea y también se asocian con una densidad mineral ósea baja. Por ejemplo, en un estudio elaborado por Botolin y McCabe (2007) encontraron que en dos modelos de ratones diabéticos DT1 (inducidos con estreptozotocina) y obesos, los ratones diabéticos obesos tuvieron un aumento de 8 veces en los adipocitos de la médula tibial en comparación con los controles, mientras que los ratones diabéticos inducidos tuvieron un aumento de 3 a 4 veces en adipocitos de médula en comparación con los controles. Así mismo en los animales diabéticos los marcadores de diferenciación de adipocitos, incluidos PPAR $\gamma$ 2 y la proteína 2 de unión a ácidos grasos de adipocitos, incrementaron y presentaban una pérdida significativa de hueso trabecular y cortical.

Aunque los estudios de grasa medular en modelos animales con DM2 son más escasos que en DM1, la grasa medular parece igualmente elevada. En un estudio desarrollado por Devlin y colaboradores (2014) se observó una alta adiposidad de la médula tibial (50 y 7 veces a las 8 y 17 semanas de edad), con una severa disminución del volumen y densidad del hueso trabecular del fémur distal en un modelo de DM2 de aparición temprana en ratones macho de la cepa Tallyho en comparación con los ratones control ( Devlin *et al.*, 2014 ).

En algunos estudios en humanos se ha observado un ligero aumento en la de grasa en la médula ósea en participantes diabéticos en comparación con sujetos sanos. El estudio “Osteoporotic Fracture in Men” elaborado por Sheu y colaboradores (2012) se midió la grasa en médula espinal lumbar mediante 1H-SRA a 156 hombres de 74 a 96 años de edad, de los cuales el 24 % padecía DM2, ajustando los datos por edad se observó que la cantidad de grasa medular es mayor (59%) en los individuos diabéticos.

Además de estar asociado con el aumento de adipocitos de la médula ósea y una baja densidad mineral en hueso, el envejecimiento produce deterioro en la regulación de las células de la médula ósea y las señales sistémicas que conducen a enfermedades crónicas. Una reciente investigación (Huovinen *et al.*, 2015) donde se comparó el cociente de ácidos grasos insaturados entre saturados (I/S), como un índice de fluidez, en la grasa de la médula ósea de la diáfisis tibial proximal, en adultos jóvenes con índice de masa corporal variable, se observó una correlación positiva relativamente fuerte entre este parámetro y la edad, no así con parámetros como el sexo, la actividad física, la tasa metabólica basal o el estado glucémico. El I/S no mostro diferencias entre los grupos con obesidad y de control a los 7 años de edad.

En estudios realizados en humanos para conocer la composición de tejido adiposo en MO de la columna vertebral (Baum *et al.*, 2012; Patsch *et al.*, 2013) se observó una disminución de los ácidos grasos insaturados y un aumento de los ácidos grasos saturados asociados a un deterioro de la salud esquelética. Así mismo se sabe que los ácidos grasos insaturados del tejido adiposo de la medula ósea disminuye con la edad en mujeres (Yeung *et al* 2005) y en sujetos con obesidad mórbida (Yu *et al.*, 2017). En mujeres diabéticas y posmenopáusicas el índice I/S disminuye, aunque el contenido de tejido adiposo es similar al de las mujeres sanas (Yeung *et al.*, 2005).

Por otra parte, existe evidencia que indica que el desarrollo de patologías como la diabetes mellitus tipo 1 y 2, así como el envejecimiento está asociada con cambios en las propiedades físicas y químicas de las membranas, (Pérez-Hernández *et al.*, 2010; Figueroa- García *et al.* 2015). Estas propiedades están determinadas por la naturaleza de los ácidos grasos que la componen especialmente en la fracción fosfolipídica y esto puede influir en diversas funciones celulares, por ejemplo en relación con la diabetes al incrementar los ácidos grasos saturados en las membranas de células en cultivo mejora la respuesta a la insulina por mecanismos no determinados (Weijers R, 2012).

El análisis del tejido adiposo en humano indica que la composición de grasa de la médula ósea está asociada con el aumento de I/S y juega un papel importante en la salud ósea, pero su significado fisiológico o su impacto en los tejidos de la médula ósea locales o extra locales siguen siendo indefinidos. Además, el conocimiento sobre la composición de lípidos en el microambiente de la médula ósea, es decir, en el compartimento intersticial que rodea las células de la médula ósea, es escaso.

### **3. Justificación**

En el estudio de la médula ósea el enfoque ha estado, la mayoría de las veces, enfocado en aspectos anatómicos, fisiológicos, histológicos o patologías asociados a la producción de proteínas y la hematopoyesis, dejando de lado el estudio del metabolismo de los ácidos grasos, por lo que no se cuenta con información suficiente en este campo. Sumado a lo anterior el estudio del metabolismo de lípidos en este tejido durante el desarrollo de patologías como la diabetes o en procesos como el envejecimiento es prácticamente inexistente. Por lo que, la oportunidad de trabajar en este tema, puede brindar información muy valiosa para incrementar el conocimiento que ayude al entendimiento de las funciones precisas de los lípidos en la médula ósea, así como para comprender mejor la fisiopatología de la diabetes y el envejecimiento específicamente en el microambiente de este tejido.

### **4. Hipótesis**

Durante la diabetes y el envejecimiento se presentan cambios en el perfil de ácidos grasos de médula ósea en la rata, lo que tiene como consecuencia una disminución en el índice de la fluidez de las membranas de este tejido.

### **5. Objetivos**

#### **5.1 General**

Evaluar los cambios en el perfil de ácidos grasos que se presentan durante el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 1 y el envejecimiento en médula ósea de ratas.

#### **5.2 Particulares**

- Estudiar el efecto de la edad sobre la composición de ácidos grasos de médula ósea de ratas normoglucémicas a los 2, 3 y 9 meses de edad.
- Estudiar el efecto del desarrollo de la diabetes tipo 1 sobre la composición de ácidos grasos de médula ósea a los 0, 15, 30 y 60 días de inducción.

- Comparar el efecto del envejecimiento y la DM1 sobre la composición de ácidos grasos de médula ósea.

## **6 Material y Métodos:**

Los reactivos y solventes utilizados en esta investigación fueron grado reactivo y se adquirieron de J. T. Baker, Merck y Sigma. Los reactivos para la cromatografía de gases fueron grado HPLC de la marca J.T. Baker. Los estándares de metil-ésteres se adquirieron de Sigma-Aldrich con una pureza mínima del 98%. La estreptozotocina (STZ) se adquirió de Sigma-Aldrich.

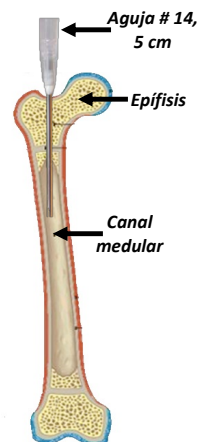
### **6.1 Animales de experimentación**

Se trabajó con 24 ratas wistar macho siguiendo las normas del Comité de Bioética Institucional y de acuerdo con las regulaciones federales para experimentación y cuidado animal NOM 062-ZOO-1999, Secretaría de Agricultura, México. Los animales se mantuvieron en condiciones de bioterio (22° C, 12 h luz, 12 h oscuridad). Se generó un modelo de diabetes mellitus tipo 1 mediante inyección intraperitoneal de STZ [65 mg / kg de peso corporal] disuelta en tampón de citratos, pH 4,6, en ratas de 2 meses de edad, sacrificadas a los 2.5, 3 y 4 meses de edad y grupos control sacrificados a los 2, 3 y 9 meses de edad. Para el sacrificio, las ratas fueron anestesiadas con pentobarbital sódico a una dosis de 40 mg/kg de peso corporal hasta la pérdida total de sensibilidad y posteriormente se exsanguinaron por punción cardiaca. La n de ambos grupos fue de 4 ratas por edad.

### **6.2 Extracción de médula ósea**

Técnica de aspiración de médula ósea: Con ayuda de una aguja numero 14 (2.1 mm de diámetro) y 5 cm de largo acoplada a una jeringa de vidrio se perforó la epífisis de los huesos largos de la rata (fémur, tibia, peroné, húmero, cúbito y radio), como se muestra en la Figura 3, posteriormente se aspiró el total de la médula ósea mediante lavados del canal medular con una solución de PBS y EDTA. El tejido se almacenó en viales de vidrio hasta su procesamiento.





**Figura 3.** Esquema representativo de la técnica de aspiración de médula ósea.

### **6.3 Extracción de lípidos (método de Bligh y Dyer 1959).**

Se tomó 1 g de tejido de la MO y se homogenizó en 19 mL de la mezcla metanol-cloroformo (2:1 v/v). Posteriormente se filtró en papel desengrasado, una vez filtrado se le agregó 20% de agua bidestilada. Se mezcló y se centrifugó a 2000 rpm durante 2 min. Se retiró la fase superior mientras que la fase inferior se lavó 3 veces con una mezcla de cloroformo-metanol-agua (3:48:47). Finalmente se recuperó la fase lipídica y se colectó en viales de vidrio con capacidad de 20 mL. El solvente que contiene a los lípidos se evaporó con nitrógeno y los lípidos fueron almacenados a  $-20^{\circ}\text{C}$ .

### **6.4 Transesterificación de ácidos grasos (Morrison y Smith, 1964)**

Los lípidos se resuspendieron en 1 mL de metanol-cloroformo (2:1 v/v), se tomaron 30  $\mu\text{L}$  de esta solución en viales de 4 mL. Se evaporaron los solventes con gas nitrógeno. Posteriormente se agregó 500  $\mu\text{L}$  de trifluoruro de boro al 14% en metanol y se puso en atmósfera de nitrógeno. Los viales se colocaron en baño maría a  $92^{\circ}\text{C}$  (punto de ebullición en la Cd. de México), dejándolos hervir durante 30 min. Al cabo de este tiempo, se atemperaron y se agregó 1000  $\mu\text{L}$  de hexano HPLC y 500  $\mu\text{L}$  de agua bidestilada, se agitó fuertemente y se colectó la fase hexánica que contiene los metil ésteres. Finalmente se evaporó el hexano de la muestra con gas nitrógeno y se almacenó protegida de la luz a  $-20^{\circ}\text{C}$ .

## **6.5 Análisis por cromatografía de gases**

Los reactivos y solventes utilizados para este análisis fueron grado HPLC. Se resuspendieron los metil ésteres de ácidos grasos con 100  $\mu$ l de hexano HPLC y se inyectó 1  $\mu$ l en el cromatógrafo de gases. Se utilizó un cromatógrafo de gases Clarus 500 de Perkin Elmer controlado por computadora, equipado con detector de ionización de flama (FID) y una columna capilar omegawax de Supelco de 30 m de largo, 0.25 mm de diámetro interno y grosor de 0.25 mm. La flama se mantuvo con hidrógeno y aire, y como gas de arrastre se utilizó nitrógeno de alta pureza. El programa utilizado fue diseñado de la siguiente forma: inicio a 180° C por 5 min, con una rampa de 5° C/min hasta 240° C, es mantenido durante 18 minutos más, para un tiempo total de 35 min. El flujo de nitrógeno para la columna fue de 14 mL/min. La identidad de los ácidos grasos se obtuvo por comparación de los tiempos de retención de metil ésteres estándares. Se integró el área de cada uno de los picos detectados para obtener las proporciones molares porcentuales.

## **6.6 Análisis estadístico**

Todos los parámetros se midieron en un mínimo de 4 ratas por grupo y los datos se expresaron como promedio  $\pm$  SD. Se utilizó la prueba de T de student para el análisis estadístico de los datos sobre el grupo control de 2 meses de edad, así como la prueba de correlación para el analisis de gráficos (  $p < 0,05$ ).

## 7 Resultados:

### 7.1 Composición de ácidos grasos de médula ósea

Con el objetivo de conocer los cambios en la composición de ácidos grasos de la MO en diferentes estadios de ratas normoglicémicas simulando un modelo de envejecimiento, mediante cromatografía de gases se obtuvieron los siguientes resultados: en la tabla 1 se puede observar que existe diferencia estadística en algunos ácidos grasos. Por ejemplo, existe una correlación negativa ( $R = -0.81$ ) entre la concentración del ácido palmítico y la edad de los animales del grupo control, esto es a mayor edad menor concentración del ácido en médula ósea (38%, 28% y 23% a los 2, 3 y 9 meses de edad respectivamente). El patrón de comportamiento de la concentración de ácido palmítico es el mismo para la mayoría de los ácidos grasos saturados. En el caso de los ácidos grasos insaturados más representativos el comportamiento es inverso al de los saturados, como ejemplo se tomó al ácido oleico el cual tuvo concentraciones de 17, 21.4 y 29% a los 2, 3 y 9 meses de edad respectivamente, este presenta una correlación positiva ( $R = 0.97$ ) entre la concentración del ácido graso y la edad de los animales.

**Tabla 1: Composición de ácidos grasos (en mol%) de médula ósea de ratas normoglicémicas a diferentes edades, cada grupo de ratas normoglicémicas fue comparado estadísticamente (t de student  $n = 4$  y  $p < 0.05$ ) contra el grupo control de 2 meses de edad.**

		2 meses		3 meses		9 meses	
Láurico	•	0.12	±0.00	0.12	±0.12	0.13	±0.01 *
Mirístico	•	1.37	±0.27	1.14	±0.49	1.28	±0.09
Pentadecanoico	•	0.69	±0.09	0.63	±0.29	0.44	±0.05*
Palmítico	•	38.14	±3.25	28.08	±8.77*	23.87	±0.71*
Palmitoleico	•	2.07	±0.66	3.97	±8.21	2.40	±0.35
Heptadecanoico	•	0.69	±0.06	1.00	±0.48*	0.44	±0.01*
Esteárico	•	26.26	±3.23	21.25	±7.57*	12.99	±1.33*
Oleico	•	17.05	±6.42	21.40	±1.34*	29.44	±1.66*
linoleico	•	1.30	±0.49	10.61	±5.09*	17.65	±0.38*
Araquídico	•	0.83	±0.23	0.90	±0.98	0.63	±0.50*
Eicosaenoico	•	0.71	±0.38	1.78	±1.82*	0.66	±0.13*
Araquidónico	•	6.20	±2.31	3.34	±2.28*	4.26	±1.41
Lignocérico	•	0.52	±0.26	0.59	±0.29*	0.38	±0.12
DHA	•	0.88	±0.17	0.56	±0.21*	0.67	±0.30
NI		6.18	±4.74	4.10	±2.33	3.96	±0.59
I/S		0.41		0.76 *		1.32 *	
S		68.62		53.71 *		40.16 *	
I		28.21		41.10 *		55.08 *	

NI: No identificados, I • : Insaturados; S • : Saturados.  $n = 4$  y  $p < 0.05$

Con el propósito de conocer los cambios en la composición de ácidos grasos de MO de ratas con DM1 en diferentes estadios simulando las diferentes etapas de esta patología, mediante cromatografía de gases se obtuvieron los siguientes resultados: en la tabla 2 se observa que hay diferencia estadística en algunos ácidos grasos. Por ejemplo, en la concentración del ácido palmítico se muestra un comportamiento oscilatorio en los primeros 30 días de inducción, sin embargo a los 60 días la concentración disminuye significativamente (38%, 26%, 35% y 25% a los 2 meses, 15, 30 y 60 días de inducción respectivamente). Este patrón de comportamiento se ve reflejado en la mayoría de ácidos grasos saturados, mientras que en los insaturados pasa algo similar con respecto al comportamiento oscilatorio en los primeros 30 días de inducción pero de forma inversa, ya que a los 60 días tiende a incrementar significativamente la concentración de estos ácidos grasos, por ejemplo el ácido linoleico en el grupo control de 2 meses de edad, tan sólo representaba el 1.3%, a los 15 días aumenta a más del 17%, posteriormente a los 30 días vuelve a disminuir a 5% y finalmente a los 60 días aumenta a más del 20% de los lípidos totales de la médula ósea.

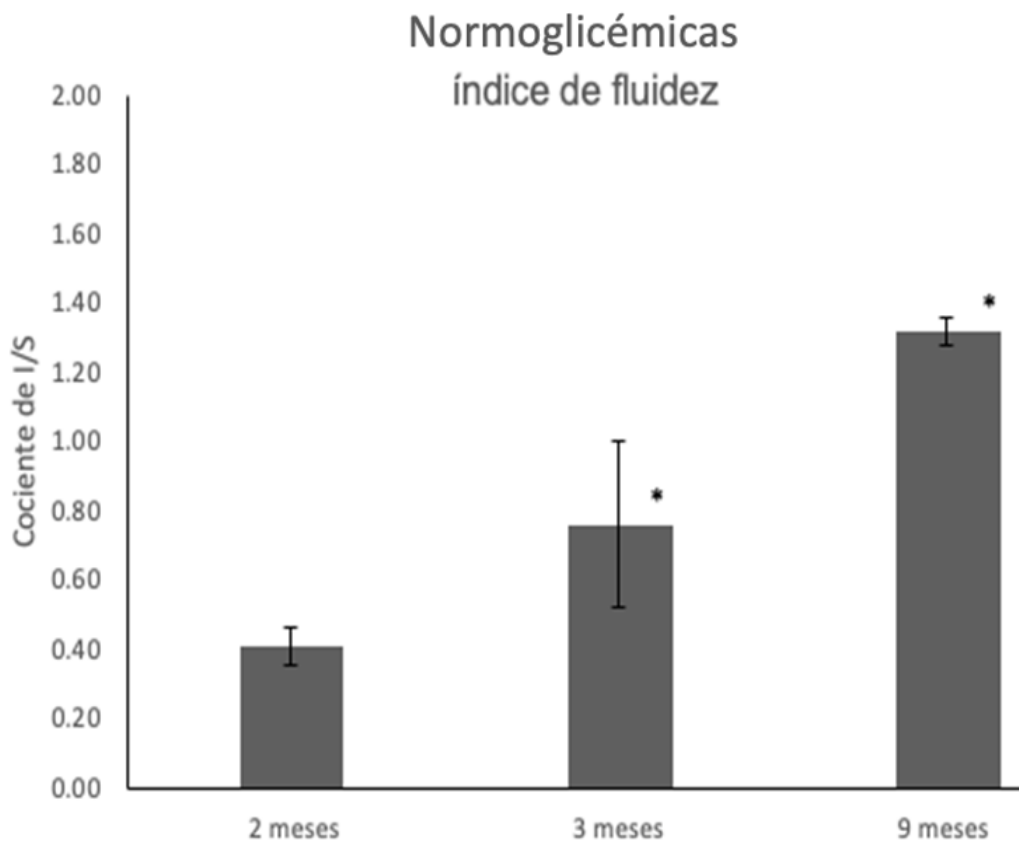
**Tabla 2: Composición de ácidos grasos (en mol%) de médula ósea de ratas diabéticas tipo 1 a diferentes tiempos después de haber sido inducidas a diabétes a los 2 meses de edad. cada grupo de ratas diabéticas fue comparado estadísticamente (t de student n = 4 y p < 0.05) contra el grupo control de 2 meses de edad.**

	0 (2 meses)	15 días	30 días	60 días
Láurico	0.12 ± 0.00	0.10 ± 0.00*	0.16 ± 0.03*	0.07 ± 0.03*
Mirístico	1.37 ± 0.27	1.40 ± 0.50	1.45 ± 0.42	1.10 ± 0.38
Pentadecanoico	0.69 ± 0.09	0.60 ± 0.00*	0.70 ± 0.10	0.48 ± 0.11*
Palmítico	38.14 ± 3.25	26.30 ± 1.70*	35.22 ± 2.84*	25.47 ± 3.35*
Palmitoleico	2.07 ± 0.66	3.70 ± 1.30*	3.34 ± 1.56*	2.33 ± 1.25
Heptadecanoico	0.69 ± 0.06	0.60 ± 1.31	0.78 ± 0.07	0.51 ± 0.16
Esteárico	26.26 ± 3.23	11.10 ± 1.32*	20.54 ± 4.07*	10.71 ± 5.95*
Oleico	17.05 ± 6.42	24.50 ± 1.33*	24.86 ± 4.38*	27.71 ± 7.07*
linoleico	1.30 ± 0.49	17.40 ± 1.34*	5.27 ± 2.71*	20.41 ± 8.58*
Araquídico	0.83 ± 0.23	0.50 ± 1.35*	1.14 ± 0.68*	1.20 ± 0.52*
Eicosaenoico	0.71 ± 0.38	1.20 ± 1.36	0.59 ± 0.52	0.49 ± 0.22
Araquidónico	6.20 ± 2.31	6.70 ± 1.37	0.41 ± 0.25*	2.11 ± 0.81*
Lignocérico	0.52 ± 0.26	0.60 ± 1.38	0.76 ± 0.32*	0.47 ± 0.22
DHA	0.88 ± 0.17	0.63 ± 1.39	0.41 ± 0.24*	0.76 ± 0.20
NI	6.18 ± 4.74*	4.20 ± 1.40	4.22 ± 2.49	4.75 ± 3.63*
I/S	0.41	1.29 *	0.57 *	1.29 *
S	68.62	41.20 *	60.75 *	40.01 *
I	28.21	53.50 *	34.89 *	52.01 *

NI: No identificados, I : Insaturados; S : Saturados. n = 4 y p < 0.05

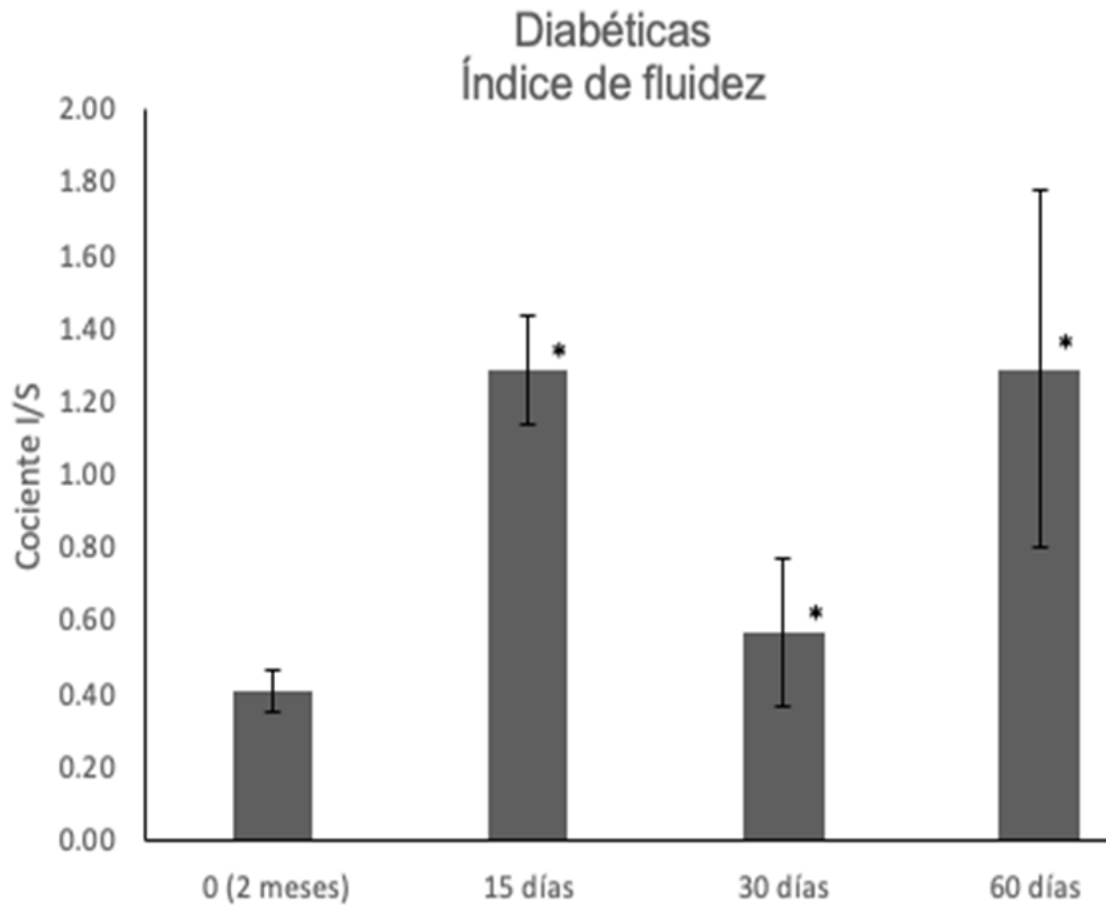
Con el interés de conocer la relación entre los ácidos grasos insaturados sobre los saturados en la composición de la MO y el reflejo de su posible impacto en la estructura y función del tejido derivado del envejecimiento y el desarrollo de la diabetes melitus tipo 1, se obtuvo el índice de fluidez (I/S).

En la figura 4 se puede observar un incremento del I/S que corresponde con el incremento en la edad de las ratas ( $R = 0.98$ ), esto implica que la proporción de ácidos grasos insaturados incrementa con la edad con respecto a los ácidos grasos saturados.



**Figura 4: Índice de fluidez (I/S) de médula ósea en ratas normoglicémicas. n = 4, \*p < 0.05.**

En la figura 5 se puede observar que el I/S en los grupos diabéticos muestra un comportamiento heterogéneo, sin embargo éste finalmente aumenta más de 300%, lo que significa que tanto en la diabetes como en el envejecimiento los ácidos grasos insaturados aumentan en forma significativa.

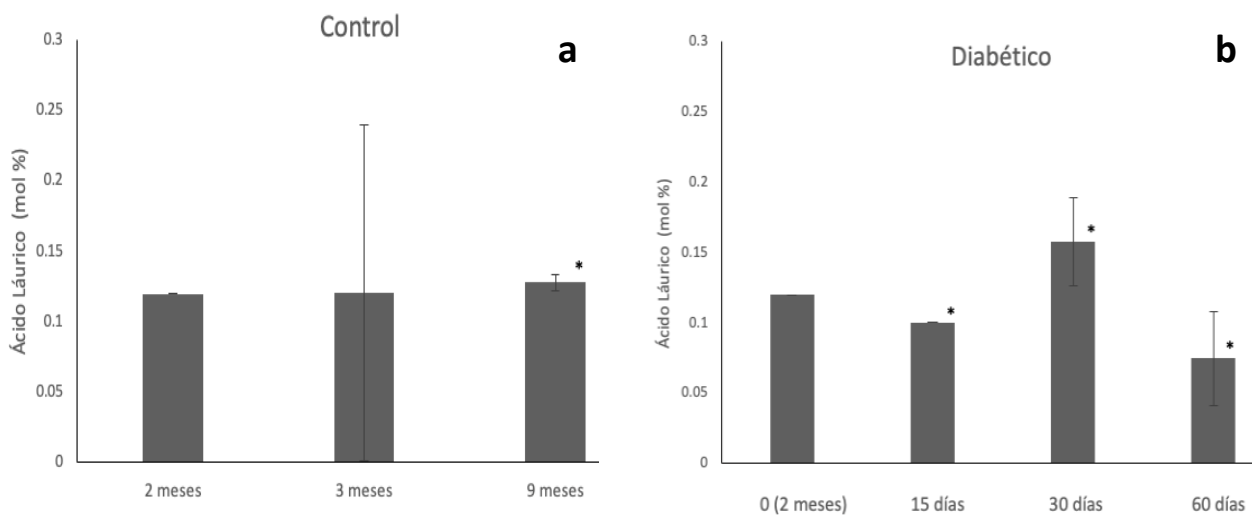


**Figura 5: Índice de fluidez (I/S) de médula ósea de ratas inducidas a diabetes por diferentes tiempos.**

**n = 4, \* $p < 0.05$**

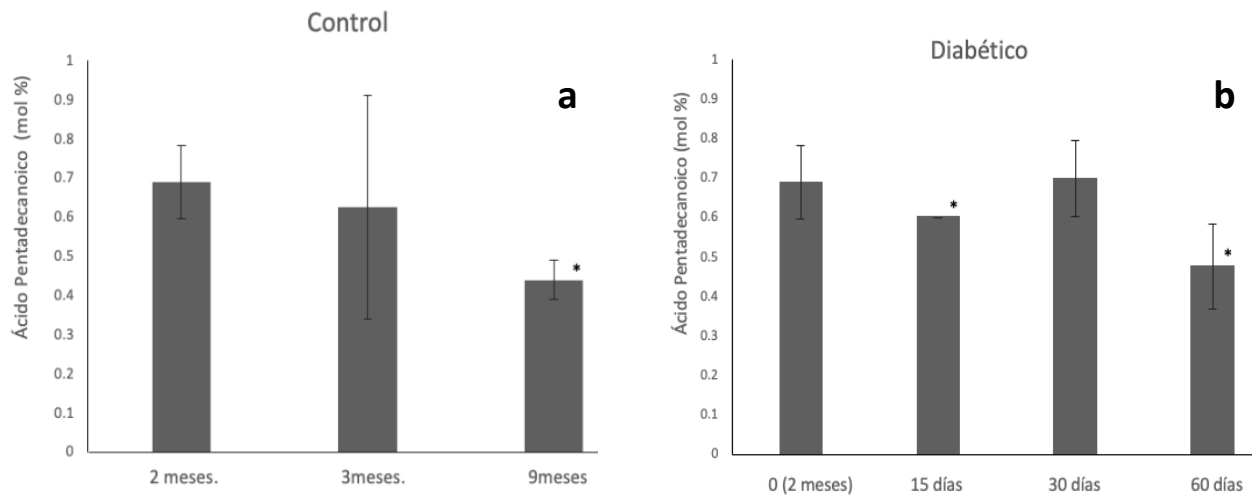
Los siguientes resultados muestran el comportamiento que tiene la composición de cada ácido graso en la MO en los diferentes estadios del modelo de envejecimiento y el desarrollo de la DM1, con el proposito de proporcionar un esquema más detallado que pueda ser útil para su análisis.

Como se puede observar el porcentaje de ácido láurico en médula ósea en los controles (Figura 6a) se mantiene sin diferencias hasta llegar a los 9 meses de edad con una correlación positiva ( $R=0.2$ ) aumentando sólo 8% (Figura 6a). También se puede ver que en los grupos diabéticos disminuye 16% a los primeros 15 días post inducción, a los 30 días incrementa 33% y a los 60 días disminuye 58% (Figura 6b).



**Figura 6: Porcentaje de ácido láurico de lípidos totales de médula ósea de los grupos normoglicémicos y diabéticos, cada grupo fue comparado estadísticamente (t de student  $n = 4$  y  $p < 0.05$ ) contra el grupo control de 2 meses de edad.**

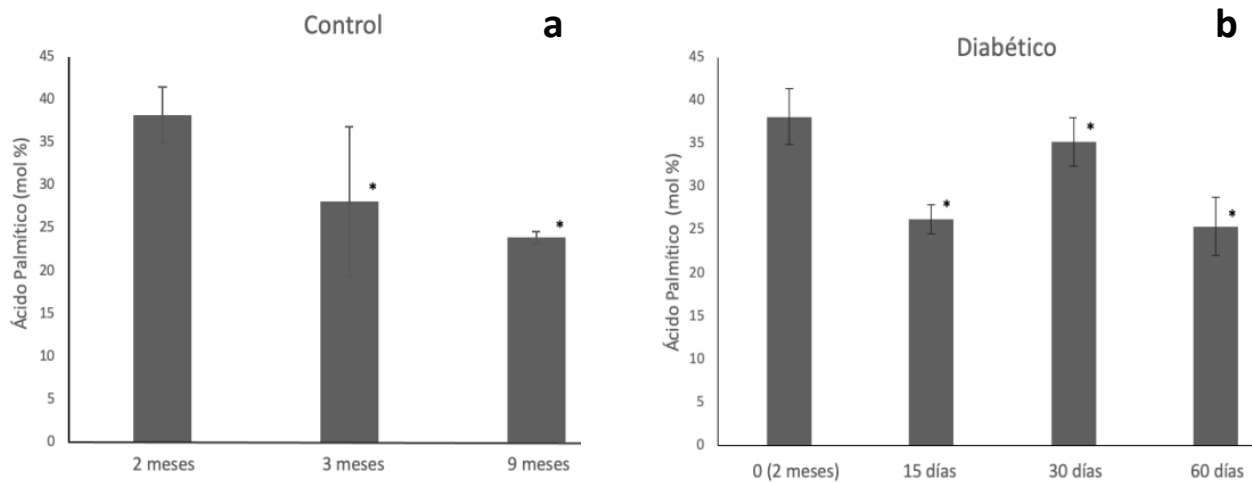
En la figura 7a, se observa que la concentración (40%) del ácido pentadecanoico de los grupos control disminuye conforme aumenta la edad ( $R = -0.9$ ) (Figura 7a). En los grupos diabéticos disminuye 13% a los 15 días post inducción, aumentando a los 30 (14%), volviendo a disminuir a los 60 (30%) (Figura 7b).



**Figura 7: Porcentaje de ácido pentadecanoico de médula ósea de ratas diabéticas tipo 1 y control, cada grupo fue comparado estadísticamente (t de student  $n = 4$  y  $p < 0.05$ ) contra el grupo control de 2 meses de edad**

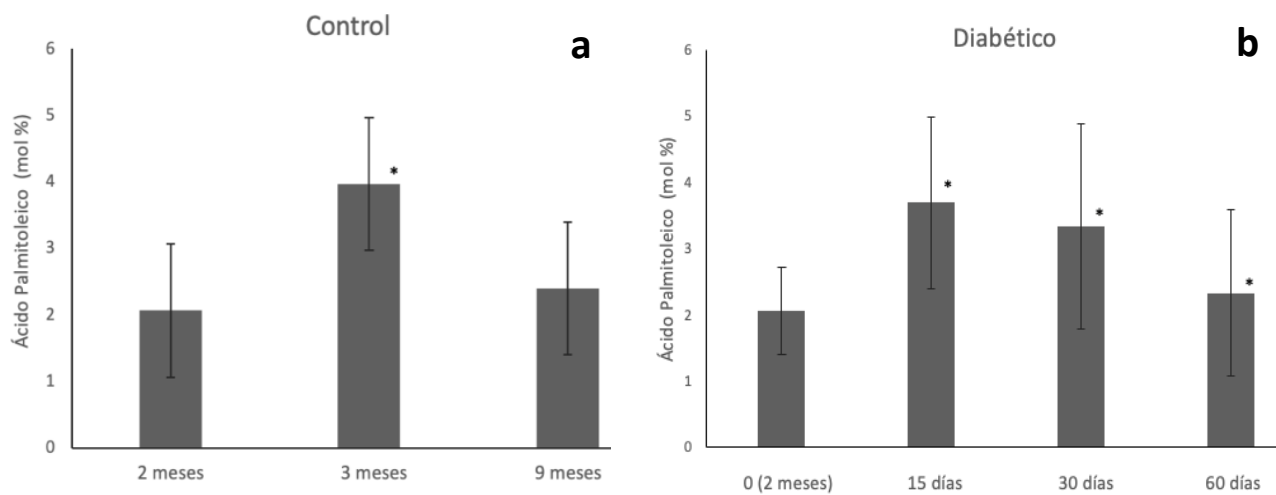


En la figura 8a se puede observar una disminución de más del 36% del ácido palmítico en el grupo control de los 2 hasta los 9 meses de edad ( $R = -0.8$ ) (Figura 8a), mientras que en los grupos diabéticos hay una disminución (30%) a 15 días, incrementando a los 30 (23%) y volviendo a disminuir a los 60 días (25%) (Figura 8b).



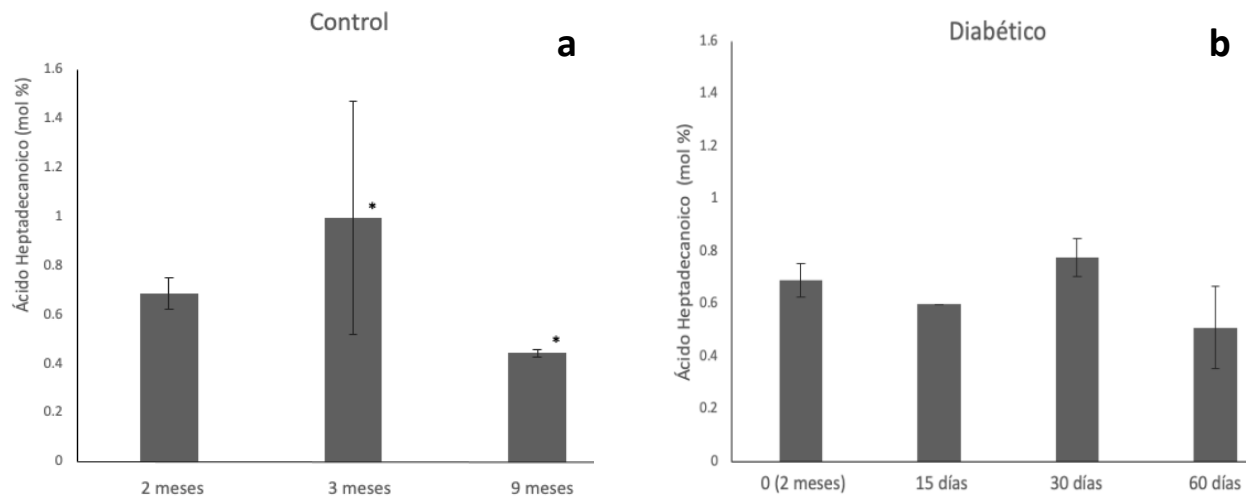
**Figura 8: Porcentaje de ácido palmítico de lípidos totales de médula ósea de los grupos control y diabéticos, cada grupo fue comparado estadísticamente (t de student  $n = 4$  y  $p < 0.05$ ) contra el grupo control de 2 meses de edad.**

En la figura 9a se puede observar que el porcentaje de ácido palmitoleico en los controles es oscilatorio, de los 2 a los 3 meses de edad aumenta 74% y después disminuye 59%% a los 9 meses (Figura 9a). En los grupos diabéticos incrementa 59% a los 15 días post inducción, disminuyendo a los 30 días (12%) para disminuir nuevamente a los 60 días (37%) (Figura 9b).



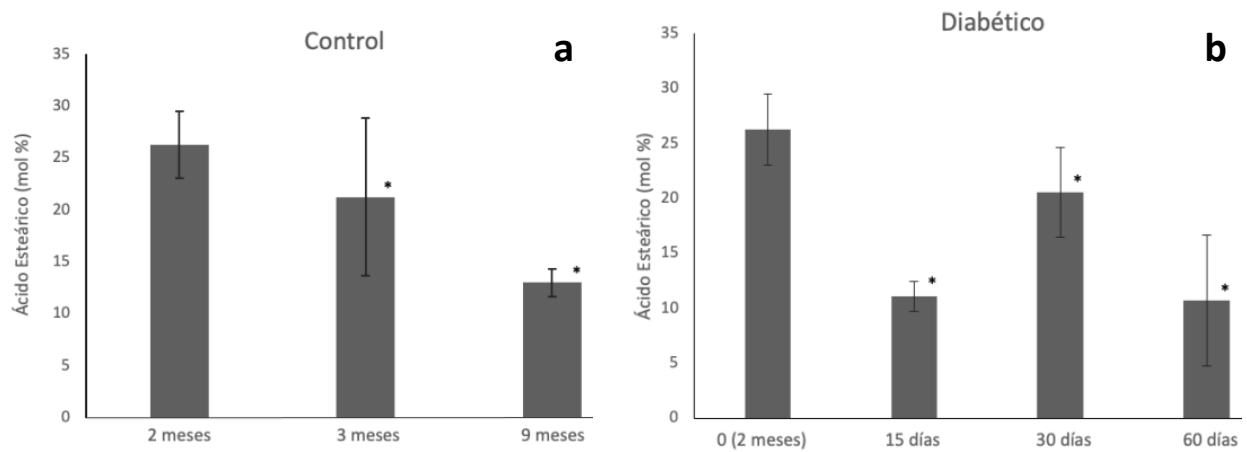
**Figura 9: Porcentaje de ácido palmitoleico de lípidos totales de médula ósea de los grupos control y diabéticos, cada grupo fue comparado estadísticamente (t de student  $n = 4$  y  $p < 0.05$ ) contra el grupo control de 2 meses de edad.**

En la figura 10a, se muestra el porcentaje de ácido heptadecanoico del grupo control con un comportamiento oscilatorio, de los 2 a los 3 meses de edad aumenta 44% y disminuye 37% al llegar a los 9 meses de edad (Figura 10a). En los grupos diabéticos hay una disminución del 13% a los 15 días después de haber sido inducida la diabetes, un incremento del 15% a los 30 días y nuevamente una disminución del 29% a los 60 días (Figura 10b).



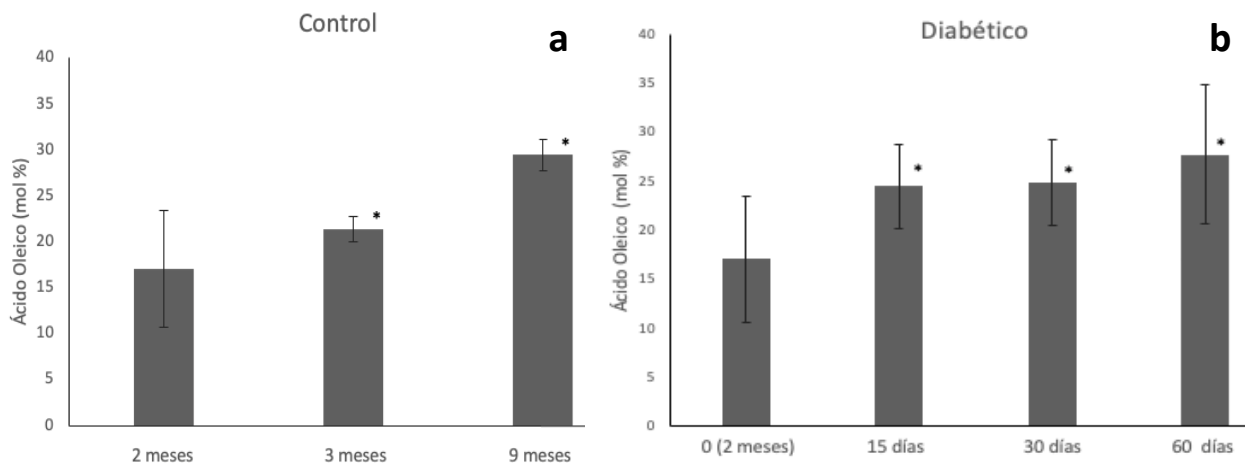
**Figura 10: Porcentaje de ácido heptadecanoico de lípidos totales de médula ósea de los grupos control, cada grupo fue comparado estadísticamente (t de student  $n = 4$  y  $p < 0.05$ ) contra el grupo control de 2 meses de edad.**

En la figura 11a, se muestra el porcentaje de ácido esteárico en el grupo control, este disminuye (49%) conforme aumenta la edad entre los 2 y los 9 (R= -0.98) (Figura 11a). En los grupos diabéticos, disminuye 55% a los 15 días después de haber sido inducida la diabetes, a los 30 días incrementa 22% y a los 60 días disminuye 60% (Figura 11b).



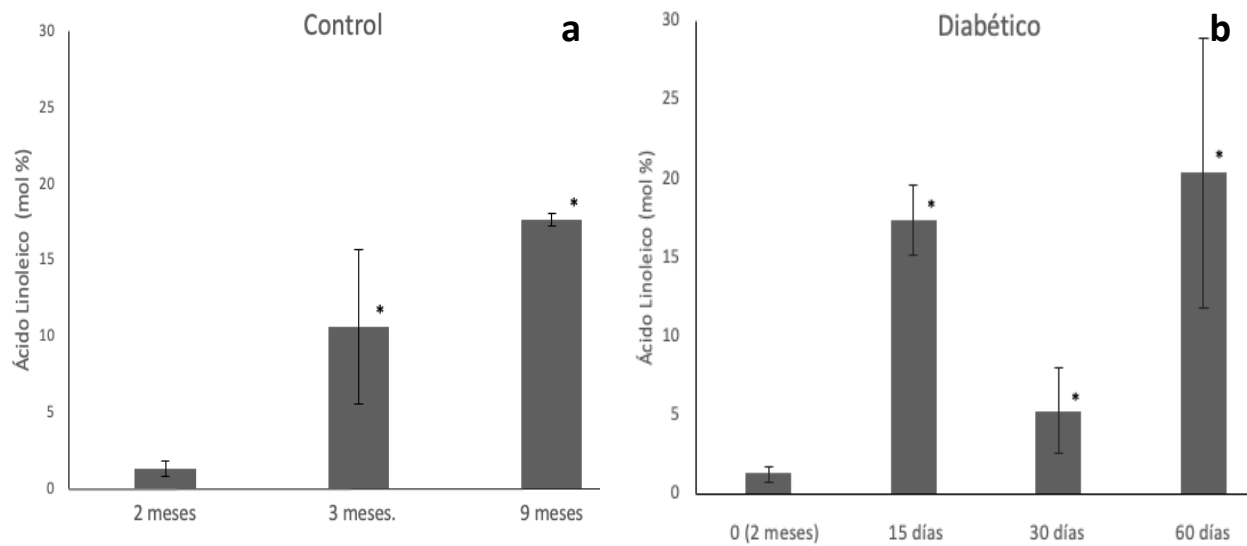
**Figura 11: Porcentaje de ácido esteárico de lípidos totales de médula ósea de los grupos control y diabéticos, cada grupo fue comparado estadísticamente (t de student  $n = 4$  y  $p < 0.05$ ) contra el grupo control de 2 meses de edad.**

En la figura 12a se muestra que el porcentaje de ácido oleico donde se puede observar que en los controles este ácido incrementa hasta el 70% conforme aumenta la edad entre los 2 y los 9 meses ( $R= 0.9$ ) (Figura 12a). En los grupos diabéticos de igual forma se ve un incremento del 62% conforme la edad aumenta (de los 2 meses de edad a los 60 días post inducción a diabetes) ( $R= 0.8$ ) (Figura 12b).



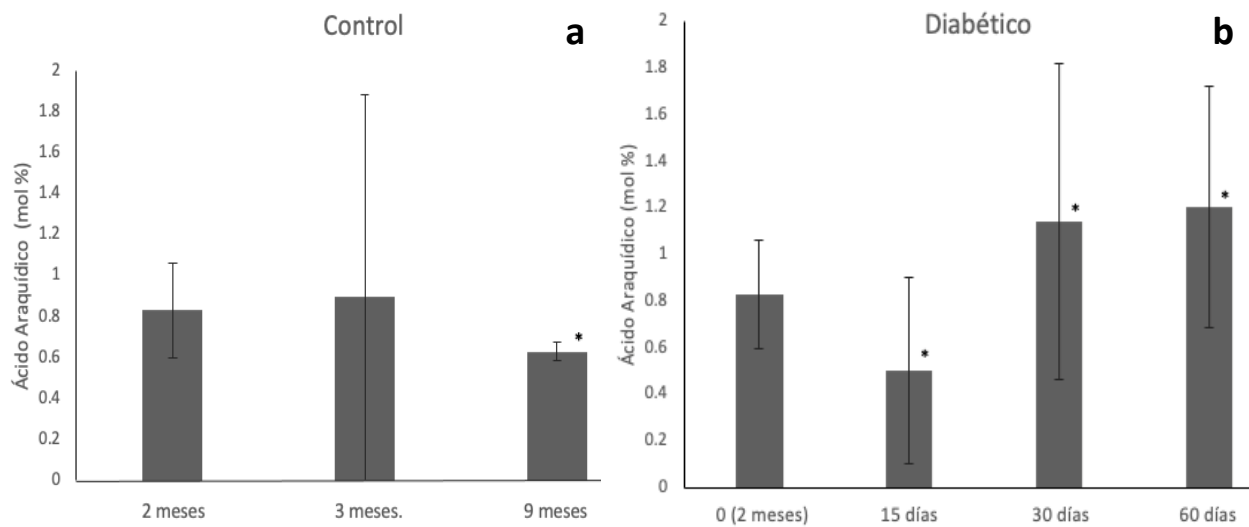
**Figura 12: Porcentaje de ácido oleico de lípidos totales de médula ósea de los grupos control y diabéticos, cada grupo fue comparado estadísticamente (t de student  $n = 4$  y  $p < 0.05$ ) contra el grupo control de 2 meses de edad.**

En la figura 13a, se muestra los resultados del ácido linoleico en los controles, este incrementa (1200%) en función de la edad (2 a los 9 meses) ( $R= 0.99$ ) (Figura 13a). En los grupos diabéticos incrementa 1200% a los 15 días después de haber sido inducida la diabetes, a los 30 días disminuye 300% y a los 60 días nuevamente aumenta 1400% (Figura 13b).



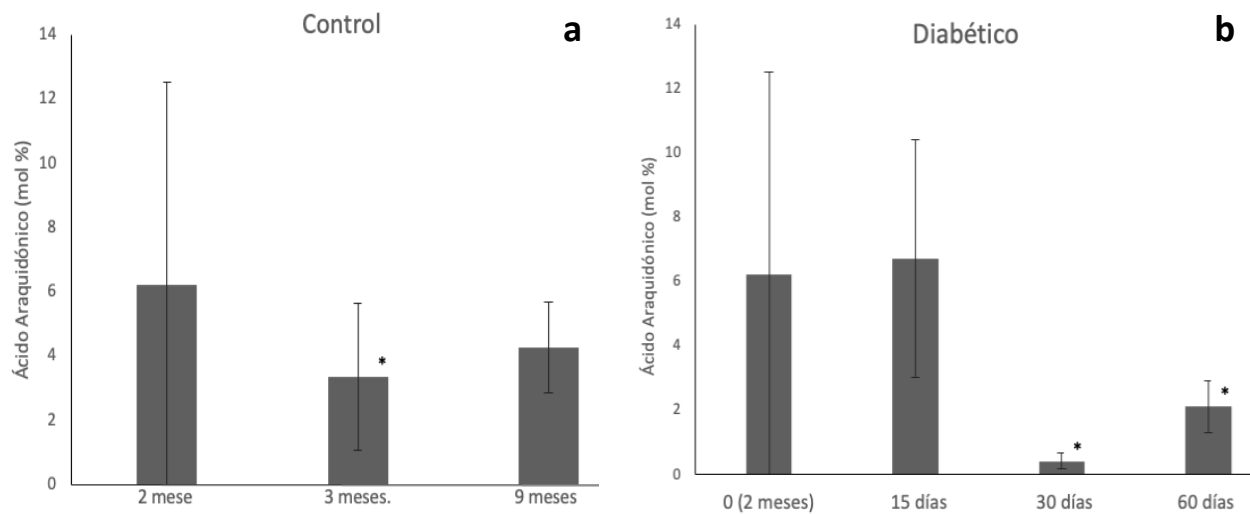
**Figura 13: Porcentaje de ácido linoleico de lípidos totales de médula ósea de los grupos control y diabéticos, cada grupo fue comparado estadísticamente (t de student  $n = 4$  y  $p < 0.05$ ) contra el grupo control de 2 meses de edad.**

Como se puede ver en la figura 14a el porcentaje de ácido araquídico en el grupo control tiene un comportamiento oscilatorio, de los 2 a los 3 meses de edad aumenta 8.4% y a los 9 meses disminuye 27% (Figura 14a). En los grupos diabéticos, disminuye 39% a los 15 días después de haber sido inducida la diabetes y a partir de ahí hasta los 4 meses aumenta un total de 84% (figura 14b).



**Figura 14: Porcentaje de ácido araquídico de lípidos totales de médula ósea de los grupos control y diabéticos, cada grupo fue comparado estadísticamente (t de student  $n = 4$  y  $p < 0.05$ ) contra el grupo control de 2 meses de edad.**

En la figura 15a se muestra en el porcentaje de ácido araquidónico del grupo control una disminución de 48% de los 2 a los 3 meses de edad con un incremento del 14% a los 9 meses de edad (Figura 15a). En los grupos diabéticos, incrementa 8% a los 15 días después de haber sido inducida la diabetes, a los 30 días disminuye drásticamente 93% y a los 4 meses de edad aumenta 29% (Figura 15b).

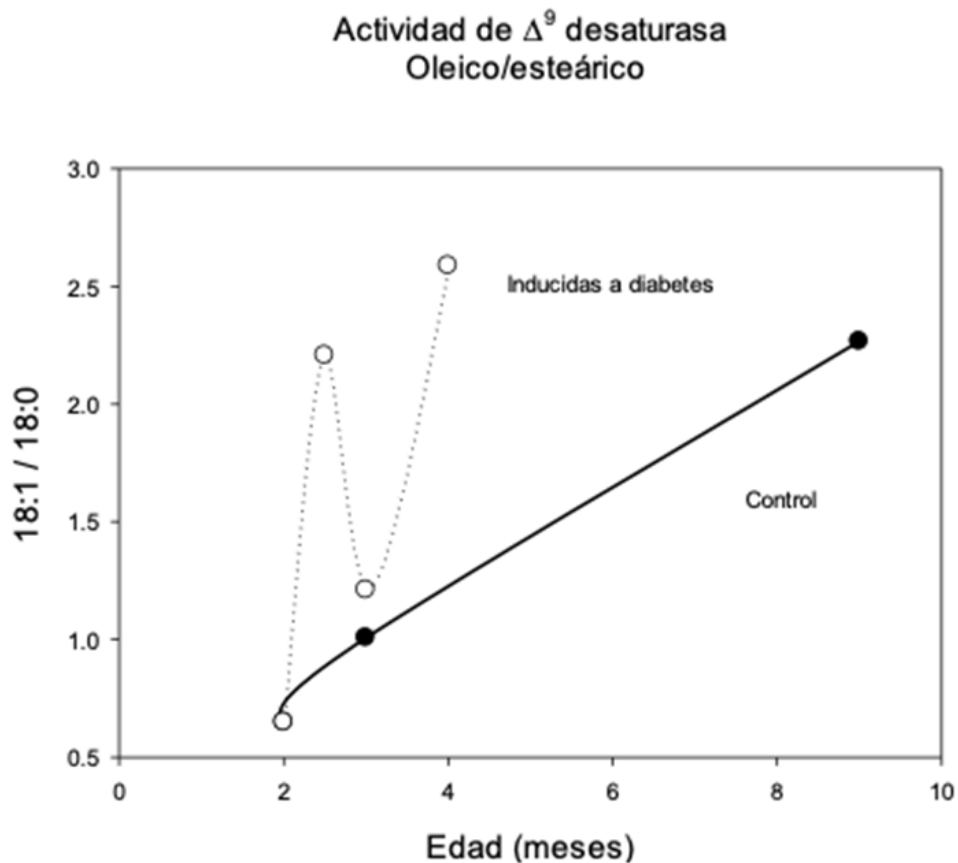


**Figura 15: Porcentaje de ácido araquidónico de lípidos totales de médula ósea de los grupos control y diabéticos, cada grupo fue comparado estadísticamente (t de student  $n = 4$  y  $p < 0.05$ ) contra el grupo control de 2 meses de edad.**



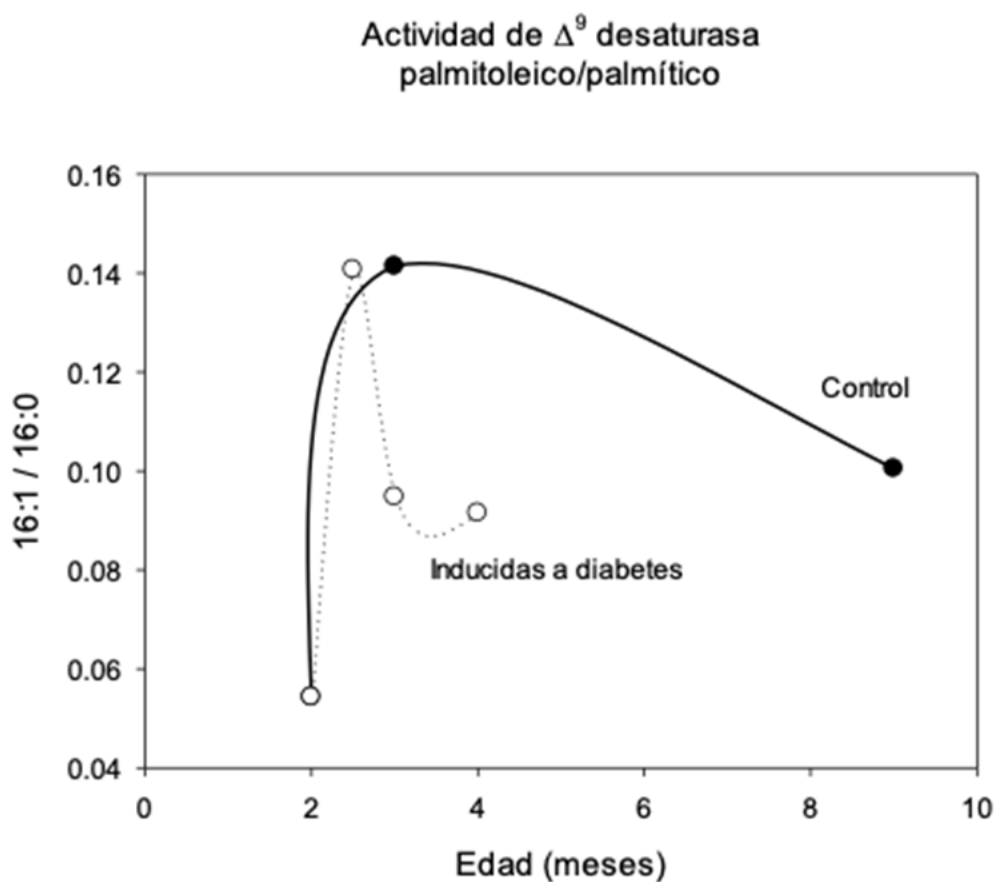
### Envejecimiento acelerado.

En los siguientes resultados se graficó la actividad de la actividad de la desaturasa encargada de la conversión de ácido oleico a esteárico y de palmitoleico a palmítico con el objetivo de reflejar en que tiempos a lo largo del envejecimiento y el desarrollo de la diabetes la actividad es más alta esperando que en el caso de la diabetes esta actividad se vea acelerada. En la figura 16 se puede observar que la conversión del ácido graso oleico a esteárico en la médula ósea de los grupos control tiene un incremento constante hasta los 9 meses de edad, sin embargo, en los grupos inducidos a diabetes, se puede observar que dicha incremento se altera desde los primeros 15 días post inducción a diabetes (STZ) en ratas. Aunque parece que al mes post inducción hay una tendencia a la regulación de la actividad de las desaturasas, medida a través de la relación oleico/esteárico, es claro que a los cuatro meses se vuelve a manifestar la desregulación de la actividad de estas encimas lo que simula un acelerado proceso de envejecimiento .



**Figura 16. Actividad de la desaturasa oleico / esteárico de ratas control e inducidas a diabetes.**

En la figura 17 se puede observar que la actividad de las desaturasa 5 medida por la conversión del ácido graso palmitoleico a palmítico en las ratas control aumenta más del doble de 2 a 3 meses de edad, representando el punto máximo y disminuyendo hasta un 29% a los 9 meses de edad. Por otro lado se puede observar que las ratas inducidas a diabetes mediante la inyección intraperitoneal de STZ, a los 15 días de inducción (2.5 meses de edad) tienen un cociente similar al de las ratas control de 3 meses, sin embargo 15 días después dicho cociente disminuyó 33% y se mantiene hasta los 4 meses de edad, simulando un proceso de envejecimiento acelerado, similar a lo que se observó con la relación oleico/esteárico.



**Figura 17: Actividad de la desaturasa palmitoleico / palmítico de ratas control e inducidas a diabétes.**

El análisis de la composición de ácidos grasos de médula ósea de ratas (tabla 3) permite conocer las diferencias entre la proporción de estas moléculas entre sujetos jóvenes (2 meses de edad) y viejos (9 meses de edad) en animales sanos y, los cambios de envejecimiento que se generan por la diabetes en ratas jóvenes (4 meses de edad), cambios semejantes a los observados en los animales, sanos, envejecidos por la edad (9 meses de edad)

**Tabla 3: Composición de ácidos grasos de médula ósea de ratas normogluémicas.**

		9 meses		60 días	
Laurico	•	<b>0.13</b>	± 0.01 *	<b>0.07</b>	± 0.03*
Mirístico	•	<b>1.28</b>	± 0.09	<b>1.10</b>	± 0.38
Pentadecanoico	•	<b>0.44</b>	± 0.05	<b>0.48</b>	± 0.11
Palmitico	•	<b>23.87</b>	± 0.71	<b>25.47</b>	± 3.35
Palmitoleico	•	<b>2.40</b>	± 0.35	<b>2.33</b>	± 1.25
Heptadecanoico	•	<b>0.44</b>	± 0.01	<b>0.51</b>	± 0.16
Estearico	•	<b>12.99</b>	± 1.33	<b>10.71</b>	± 5.95
Oleico	•	<b>29.44</b>	± 1.66	<b>27.71</b>	± 7.07
linoleico	•	<b>17.65</b>	± 0.38	<b>20.41</b>	± 8.58
Araquídico	•	<b>0.63</b>	± 0.50*	<b>1.20</b>	± 0.52*
Eicosaenoico	•	<b>0.66</b>	± 0.13*	<b>0.49</b>	± 0.22*
Araquídónico	•	<b>4.26</b>	± 1.41*	<b>2.11</b>	± 0.81*
Lignocérico	•	<b>0.38</b>	± 0.12	<b>0.47</b>	± 0.22
DHA	•	<b>0.67</b>	± 0.30	<b>0.76</b>	± 0.20
NI		<b>3.96</b>	± 0.59	<b>4.75</b>	± 3.63
I/S		<b>1.32</b>		<b>1.29</b>	
S		<b>40.16</b>		<b>40.01</b>	
I		<b>55.08</b>		<b>52.01</b>	

NI: No identificados, I • : Insaturados; S • : Saturados. n = 4 y p < 0.05

En el análisis de la composición de ácidos grasos de médula ósea de ratas jóvenes (3 meses de edad) sanas y e inducidas a diabetes tipo 1 (30 días post inducción) se observa que el perfil de los ácidos grasos más abundantes como son: existe una deferencia significativa entre los animales diabéticos y el grupo control, por lo que el índice de saturados (aumenta) e insaturados (disminuye) es menor en los animales con diabetes tipo 1.

**Tabla 4: Composición de ácidos grasos de médula ósea de ratas inducida a diabetes tipo 1**

		3 meses		30 días	
Laurico	•	0.12	± 0.12	0.16	± 0.03
Miristico	•	1.14	± 0.49	1.45	± 0.42
Pentadecanoico	•	0.63	± 0.29	0.70	± 0.10
Palmitico	•	28.08	± 8.77*	35.22	± 2.84*
Palmitoleico	•	3.97	± 8.21	3.34	± 1.56
Heptadecanoico	•	1.00	± 0.48	0.78	± 0.07
Estearico	•	21.25	± 7.57	20.54	± 4.07
Oleico	•	21.40	± 1.34*	24.86	± 4.38*
linoleico	•	10.61	± 5.09*	5.27	± 2.71*
Araquidico	•	0.90	± 0.98	1.14	± 0.68
Eicosaenoico	•	1.78	± 1.82*	0.59	± 0.52*
Araquidonico	•	3.34	± 2.28*	0.41	± 0.25*
Lignocerico	•	0.59	± 0.29	0.76	± 0.32
DHA	•	0.56	± 0.21*	0.41	± 0.24*
NI		4.10	± 2.33	4.22	± 2.49
I/S		0.76		0.57	
S		53.71		60.75	
I		41.10		34.89	

NI: No identificados, I • : Insaturados; S • : Saturados. n = 4 y p < 0.05

## 8. Discusión

### 8.1. Composición de ácidos grasos: grupo diabético.

En el presente estudio se generó un modelo de diabetes tipo 1 en ratas de la cepa Wistar en diferentes estadios del síndrome, tomando como referencia el tiempo transcurrido después de la inducción (15, 30 y 60 días), mismos que semejan el avance de los daños causados en las etapas iniciales y tardías de esta patología, con la finalidad de observar y registrar los cambios que se suceden en el perfil de ácidos grasos de la médula ósea.

Como se puede observar en la tabla 2, la composición de ácidos grasos de la médula ósea de los animales del grupo control, a los dos meses de edad, presenta un perfil distinto al observado en otros órganos. Los valores de los ácidos grasos que para fines del presente estudio tomaremos como representativos o de mayor valor de análisis como el DHA, tiene un valor menor al 1%, lo que equivale al 20% o 8.3% del encontrado en otros tejidos como cerebro, riñón o hígado donde, de acuerdo a la edad, puede tener valores de 5 a 12% (Perusquia R, 2018; Avendaño B, 2019; Campos M, 2020; García H, 2021; Escutia J, 2019). Una de las posibles explicaciones de por qué el DHA es uno de los componentes mayoritarios del tejido nervioso tal vez sea que este cumple funciones esenciales como la transmisión de señales y participa en el crecimiento de las neuronas.

Debido a que la médula ósea que se obtuvo de los huesos largos está compuesta por 95% de células adipocíticas y 5% por células hematopoyéticas, se podría asumir que la ausencia de DHA deriva de la ausencia de tejido nervioso en la médula ósea (Campos M, et al 2010).

Continuando con la tabla dos, se puede observar que las ratas indicadas a diabetes tipo 1 a los 15 días post inducción presentan cambios importantes en la composición de ácidos grasos de la médula ósea como son: disminución (30%) de ácido palmítico; lo que puede ser un signo de disfunción del tejido adiposo de este tejido. El ácido palmítico es una molécula dependiente de las vías lipogénicas que se activan con el consumo de carbohidratos en la dieta (Smith ME *et al.*, 2022). Recientemente se ha demostrado que existen mecanismos que en el desarrollo de la resistencia a la insulina y el desarrollo de la DM se asocian a un tejido adiposo disfuncional. Uno de estos mecanismos es la disminución del glucotransportador GLUT4 en el tejido adiposo, por lo que esta molécula, encargada de la captación de glucosa en músculo y tejido adiposo, es utilizada como marcador de la disfunción del adipocito (James DE et al 1988). Por otro lado enzimas clave

en el metabolismo de síntesis de los lípidos son reguladas por GLU4, por lo que una disminución en este tiene como resultado una disminución en la expresión de enzimas clave en esta vía metabólica dando como resultado una disminución en la síntesis del ácido palmítico y otros ácidos grasos (Hammarstedt A *et al.*, 2018).

Otro ácido graso que sufre cambios importantes en animales con 15 días de inducción a DM1 (tabla 2) es el esteárico, el cual disminuye en un 55%, resultado de gran interés ya que en otros tejidos durante el desarrollar DM o la resistencia a la insulina la proporción de este ácido graso tiende a incrementar, lo que implica que el metabolismo de los lípidos en la médula ósea tiene mecanismos inherentes y muy particulares de este tejido. Uno de los mecanismos implicados en la disminución del ácido esteárico e incremento del oleico (60%) en MO posiblemente es el incremento en la actividad de la desaturasa 9 (convierte el ácido esteárico al oleico), generalmente disminuida en el tejido de individuos diabéticos, en médula ósea con la finalidad de prevenir daños a este tejido el cual tiene una importancia fundamental en la homeostasis del organismo en general (Avendaño B, 2019; Escutia J, 2019).

Es importante señalar que otro de los ácidos grasos que tuvo cambios significativos en ratas con 15 días de inducción a DT1 es el linoleico el cual tuvo un incremento de 13 veces su valor (1.3 % a 17 %) (Tabla 2; fig 13) comparado con el tiempo cero de inducción, este resultado es muy interesante, ya que este ácidos grasos (ag) perteneciente a la serie de los omega 6 ( $\omega$ -6) es considerado como uno de los ag esenciales lo que implica que el organismo no puede sintetizarlo, con lo cual se adquiere a través de la dieta y a la vez es un ácido grasos muy importante para mantener la salud del organismo (Tomislav M, 2015). Trabajos realizados en hombres que expresan fenotipos de lipoproteínas aterogénicas se ha observado que el incremento del ag linoleico es derivado de su inclusión o la de compuestos ricos en ácidos grasos insaturados en la dieta (Wilkinson P, 2005; Zaman M, 2009). Lo anterior resulta notable ya que en los dos grupos experimentales que se desarrollaron en este proyecto la dieta es la misma, lo que indica que probablemente se trate de un mecanismo desconocido en el tejido adiposo de la MO en condiciones relacionadas con DM1 y probablemente bajo otras situaciones estresantes, donde el ácido linoleico se redistribuye de otras regiones del organismo a la MO, ya que por alguna razón este es requerido en el tejido. Se sabe que el ácido linoléico además de ser una fuente muy importante de energía es un componente sustancial de las membranas biológicas y afecta la manera en que los nutrientes

son transferidos dentro y fuera de la célula y cómo las células se comunican unas con otras, por lo que podría cumplir un papel relacionado a este proceso (Morris DH, 2007).

En la misma tabla dos se puede observar que a los 30 días con DM1, que los ácidos grasos que sufrieron cambios previos tienden a regresar a concentraciones normales; por ejemplo, el ácido palmítico a los 15 días disminuye 30%, aumentando un 23% a los 30 o el ácido esteárico que disminuye 55% a los 15 días pero vuelve a aumentar 22% a los 30 días. Fenómeno que se puede explicar como un mecanismo de defensa donde el organismo modifica su regulación metabólica ante los cambios ocasionados por la progresión de la patología, mecanismo este muy parecido al que papel que tienen las células T reguladoras para mantener la homeostasis tisular, el cual en el caso del tejido adiposo inhiben los procesos inflamatorios causados por enfermedades autoinmunes; sin embargo, dicha respuesta en humanos con DM2 es suprimida progresivamente conforme se desarrolla la condición patológica, debido a que se inhibe la proteína hidroxiprostaglandina deshidrogenasa (HPGD), componente esencial para el correcto funcionamiento de las células T reguladoras. (Shmidleithner L *et al.*, 2019). Esto último podría estar relacionado con lo que sucede en la médula ósea a los 60 días en el grupo de animales diabéticos (tabla 2) los cuales presentan el mismo patrón, pero acentuado, de cambios en el perfil de ácidos grasos que los animales a los 15 días de inducción; ejemplo de ello es el caso del ácido palmítico que tiende a disminuir conforme progresa la enfermedad (30% a los 15 días y 33.22% a los 60 días), otro ejemplo es el del ácido esteárico que disminuye 55% a los 15 y vuelve a disminuir en un 58% a los 60 días (Figura 11). Es lógico pensar que cualquier proceso de defensa del organismo puede ser reprimido conforme aumenta la edad en pacientes con DM1 ya que al ser una condición tan agresiva resulta imposible mantener la homeostasis del organismo incluso con tratamiento con insulina. (Elfstrom P *et al.*, 2014).

## **8.2 Composición de ácidos grasos del grupo normoglicémico.**

En este estudio también trabajo con ratas normoglicémicas en las cuales se buscó representar tres etapas del desarrollo natural de un organismo, un etapa inicial o juvenil a los 2 y meses de edad, y otra de adulto joven a los 9 meses, con la finalidad de observar los posibles cambios en la composición de ácidos grasos de la médula ósea en el transcurso de la vida de los individuos y tratar de explicar cómo funciona el microambiente de la MO conforme el organismo envejece.

En este sentido en la tabla 1 se muestra la composición de ácidos grasos de la MO, en donde se puede observar que el porcentaje de los lípidos totales de algunos ácidos grasos cambia significativamente en función de la edad, empezando por el ácido palmítico, uno de los ácidos grasos saturados más representativos, que disminuye 36% de los 2 a los 9 meses de edad lo que refleja un comportamiento lineal negativo (Figura 8), comportamiento similar a los efectos que genera la DM1 en las ratas de estudio donde disminuye. Se ha observado que en otros tejidos este comportamiento es opuesto, por ejemplo en el tejido hepático de ratas normoglicémicas de 1, 2, 3 y 6 meses de edad su proporción tiene una correlación positiva respecto a la edad (Perusquia R 2018; Campos M, 2020; Escutia J, 2019), lo que sugiere que los cambios del perfil lipídico de la médula ósea durante el envejecimiento así como en el desarrollo de la diabetes funciona de manera específica para este tejido.

El caso del ácido esteárico al igual que el palmítico disminuye 49% de los 2 a los 9 meses de edad, tanto en el envejecimiento como en la diabetes, mientras que el ácido oleico aumenta de linealmente conforme aumenta la edad (Figura 12 y 11), lo que implica que puede ser atribuido a la actividad de la delta 9 desaturasa en la conversión de ácido esteárico a oleico.

En el caso del ácido linoléico (figura 13), pese a ser un ácido graso esencial, se puede observar un comportamiento similar a los efectos de la DM1 en animales normoglicémicos envejecidos ya que este ácido graso aumenta de forma progresiva conforme aumenta la edad. Sin embargo, está documentado que en el envejecimiento este efecto puede derivar de un especial mecanismo que ocurre en el tejido de la médula ósea en el cual la acumulación de gotas lipídicas tanto en las células del linaje de los osteoblastos y los adipocitos generan la expansión del tejido adiposo asociado a fenómenos como la vejez. El aumento de este ácido graso puede derivar del aumento de la acumulación de lípidos en la médula ósea que progresa mientras aumenta la edad,



en este caso el tamaño de los depósitos de reserva disminuye mientras que los lípidos se redistribuyen a los músculos, la médula ósea y otros tejidos (Rendina y Rosen, 2019).

Algo interesante es que a diferencia de los grupos diabéticos, podemos ver que los cambios en el perfil de los ácidos grasos es lineal en aquellos donde hay diferencias significativas es decir que no hay un estadio que presente comportamientos oscilatorios que comprendan una etapa de regulación o compensación metabólica, aunque no se puede descartar la posibilidad de que algo similar pase en alguna etapa del envejecimiento ya que nuestros resultados necesitarían abarcar más edades entre los 2 y 9 meses de edad para asegurar que dicho comportamiento es lineal.

### **8.3 Envejecimiento contra DM1**

A lo largo de este análisis se pueden apreciar ciertas similitudes y diferencias entre el desarrollo de la DM1 y el envejecimiento; al comparar estos datos estadísticamente se pueden rescatar cosas muy interesantes, por ejemplo en la tabla 4 se presenta la comparación entre la composición de ácidos grasos del grupo normoglicémico de 3 meses de edad contra el grupo diabético de 30 días con DM1, se puede observar que en el grupo diabético los ácidos grasos más representativos se ven más afectados a la misma edad, lo que sugiere que la diabetes está acelerando los cambios en la composición de ácidos grasos que el organismo puede generar normalmente conforme su edad aumenta. Para apoyar esta idea, en la tabla 3 al comparar el grupo normoglicémico de 9 meses de edad contra el grupo diabético de 60 días con DM1, se puede observar que prácticamente no hay diferencias significativas entre los ácidos grasos más representativos lo que implica que la diabetes puede generar los mismos cambios en la composición de ácidos grasos a una edad mucho más corta que lo que pudiera ser natural en una rata normoglicémica de 9 meses de edad.

La diabetes es considerada una patología crónica que acelera los procesos naturales del envejecimiento. Uno de los casos más representativos del envejecimiento acelerado por la diabetes tipo 2 es el del tejido cerebral donde los efectos negativos de la patología sobre el tejido nervioso incrementan hasta un 26% conforme incrementa el periodo de exposición a la hiperglicemia, con un patrón neurodegenerativo parecido al encontrado en individuos con envejecimiento natural, incluso existe la posibilidad de que al momento del diagnóstico de esta patología el tejido nervioso central ya presente daños irreversibles (Antal B et al 2022). Por otro lado, el envejecimiento renal, que naturalmente comprende cambios progresivos en su estructura y función, aun no

comprendidos, se ven potenciados cuando el individuo padece DM, todo ello asociado a múltiples factores como la acumulación de productos finales de glicación avanzada, hipertensión, estrés oxidativo e inflamación (Yamazaki T *et al.*, 2021).

Pese a que el envejecimiento y la DM1 generan cambios similares en el perfil de ácidos grasos de la MO y que incluso la DM1 pareciera acelerar estos cambios, esto no implica que los cambios se generen de la misma forma ya que cada condición comprende mecanismos diferentes. Se sabe que el envejecimiento es un proceso gradual y adaptativo, caracterizado por una disminución relativa de la respuesta homeostática, algunos cambios que se presentan en el tejido adiposo a partir de este fenómeno son: la disminución de la lipólisis basal, los efectos lipolíticos del glucagón y la noradrenalina, la velocidad de conversión de la glucosa a triglicéridos, fluidez membranal y el efecto de la insulina sobre el metabolismo de la glucosa (Holm G *et al.*, 1975). Por otro lado, la diabetes se caracteriza por la hiperglicemia derivada de problemas en la secreción o acción de la insulina, lo cual tiene efectos en el metabolismo de los lípidos que se expresan de diferentes maneras en los distintos tejidos, por ejemplo la dependencia de las células cardíacas a los ácidos grasos como fuente de ATP por una deficiente absorción de glucosa, incremento de la aterogénesis por lipoproteínas, cambios en la fluidez membranal por formación de radicales libres debido a la mayor oxidación de LDL, tanto en los adipocitos como en las células del tejido de médula ósea, la apoptosis acelerada o las vías de señalización bloqueadas (Jin et al 2010; Fujimiya et al 2012; Orlandi *et al.* 2019; Ritchie H *et al.*, 2017; Villalta *et al.*, 2017). Derivado de lo anterior se cree que el metabolismo de ácidos grasos en la médula ósea puede racionar de esta forma ante cualquier situación estresante.

## 8.4 Índice de fluidez

La estructura y la organización de las membranas celulares, así como sus propiedades, están condicionadas fundamentalmente por los lípidos por lo que una alteración en el metabolismo de estas moléculas puede ocasionar alteraciones en las funciones que realizan estas estructuras, entre las que se encuentran: la creación y mantenimiento de gradientes iónicos, la transmisión y recepción de información, la producción de ATP. Además de lo anterior se debe recordar que los lípidos poseen enzimas asociadas que realizan numerosas actividades metabólicas (Edidin, 2003). El índice de fluidez es un parámetro de la relación de ácidos grasos insaturados sobre saturados que permite conocer el estado de fluidez de las membranas (Pérez *et al.*, 2010). Como se puede observar en la figura 4 el índice de fluidez en el grupo normoglicémico refleja un patrón de incremento en función de la edad, lo que significa una mayor fluidez membranar, se sabe que la proporción de ácidos grasos saturados incrementa en la mayoría de los tejidos derivado del envejecimiento, lo cual no parece estar ocurriendo en médula ósea, lo que la vuelve un tejido muy interesante. En estudios realizados en eritrocitos normales de ovejas de diferentes edades se observó que la relación fosfatidilserina/esfingomielina disminuye mientras se incrementa la concentración de ácido esteárico y palmítico sugiriendo un aumento de la rigidez de la membrana (Marin y Llanillo., 1990). Es posible que el índice de fluidez de las membranas de la médula ósea aumente en respuesta a las demandas locales de reparación celular del hueso y el tejido hematopoyético, ya que este índice tiende a incrementar en el tejido adiposo de la médula ósea en mujeres con fractura de hueso en las que se ha encontrado un perfil de ácidos grasos en el que el ácido graso esteárico disminuye mientras que el ácido oleico aumenta (Pino y Rodríguez, 2017). Esto se puede relacionar con la demanda energética que necesita la médula ósea en respuesta al estrés, donde hay un marcado aumento en la utilización de glucosa por una gama completa de elementos hematopoyéticos; sin embargo, debido a que los ácidos grasos tienen más energía almacenada por mol que la glucosa, la oxidación de estas moléculas como fuente de ATP es particularmente relevante durante los procesos de diferenciación celular (Guntur *et al.*, 2018).

Sin lugar a dudas el metabolismo de lípidos dentro de la MO está respondiendo a los efectos de la DM1 y el envejecimiento, reflejando actividad relacionada con funciones que aún no conocemos bien. Posiblemente el incremento de la fluidez de las membranas en tejido, derivado del aumento en la concentración de los ácidos grasos insaturados, derive del incremento de la condición estresante tanto en la diabetes como en el envejecimiento, lo que se puede corroborar

con los datos obtenidos por Avendaño (2019) donde se observa que el índice de fluidez de las membranas mitocondriales del cerebro a los 3 a los 6 meses de edad aumenta explicándose este fenómeno por una mayor demanda de productos de la respiración celular, es posible que en MO ocurra algo similar, ya que es lógico pensar que la hematopoyesis es el principal mecanismo que requiere un aumento del metabolismo celular y por tanto un incremento en la fluidez de las membranas en este tejido; sin embargo no se debe dejar de tener presente que en dicho tejido también desarrolla otras funciones como adipogénesis, la lipogénesis y la osteogénesis (95% de la matriz ósea) los cuales requieren de adecuaciones en las membranas para su buen funcionamiento.

En todo caso es claro que hay mucho por investigar sobre la médula ósea, desde su función bioquímica y fisiológica, no solo respecto al metabolismo de lípidos sino en todos los estratos, tanto en condiciones normales como en alteraciones derivadas de patologías ya que es uno de los tejidos que cumple con muchas funciones vitales y es de gran importancia con un gran potencial en la investigación biomédica y bioquímica.

### **8. 5 Observaciones finales:**

- La composición de ácidos grasos de la médula ósea presenta alteraciones derivadas del envejecimiento
- Los cambios de la composición de ácidos grasos de la medula ósea es diferente en animales diabéticos respecto a los animales normoglicemicos, lo que sugiere que existe una alteración en el metabolismo de los lípidos derivada de esta patología.
- El índice de fluidez (I/S) aumenta en la médula ósea en función de la edad, tanto en las ratas normales como en ratas diabéticas, pero la diabetes parece acelerar el incremento en dicho índice de fluidez.
- A diferencia de otros tejidos, en médula ósea, tanto el envejecimiento como la diabetes, se inducen una mayor síntesis o acumulación de ácidos grasos insaturados.

### **9. Conclusión:**

El metabolismo de ácidos grasos de la médula ósea, al ser sometido a condiciones estresantes como las derivadas de la hiperglicemia, sufre alteraciones parecidas a la respuesta al envejecimiento.

## 10. Literatura citada

1. Abboud CN y Lichtman MA (2001). Estructura de la médula y el microambiente hematopoyético. En Williams' Hematology. McGraw-Hill, Nueva York. Pp 29-58.
2. Achaya K, Hamed Al, M Andah A, Beare J, Bieber M, Bray G, et al (1997). Grasas y aceites en la nutrición humana. Consulta FAO/OMS de expertos. ONU-FAO-OMS, Roma. M-80 ISBN 92-5-303621-4.
3. Almeida de Souza P (2016). Efecto protector de la melatonina en las membranas celulares hepáticas durante el envejecimiento. Tesis de licenciatura, Universidad de Zaragoza, España.
4. Aluja A (2002). Animales de laboratorio y la Norma Oficial Mexicana (NOM-062-ZOO-1999). Gac Méd Méx; 138(3):
5. American Diabetes Association (2014). Diagnosis and Clasification of ddiabetes mellitus. Diab Care, 37:S81-S90.
6. Antal B, McMahonB, McMahon L, Sultan S, Lithen A, Wexler D, et al (2022). Type 2 diabetes mellitus accelerates brain aging and cognitive decline: Complementary findings from UK Biobank and meta-analyses. Life; 11:e73138.
7. Joseph HA and Yolin Raley D, (2013). Manual of Stem Cell and Bone Marrow Transplantation. Cambridge: Cambridge UP. Print.
8. Avendaño Briseño K, (2019). Comparación del efecto de los ácidos grasos omega-3 de cadena larga y cadena corta durante el desarrollo inicial de la diabetes. (Tesis de licenciatura para obtener el título de bióloga). Facultad de Estudios Superiores Iztacala, Universidad Nacional Autónoma de México.
9. Baum SP, Yap M, Dieckmeyer S, Ruschke H, Eggers H y Kooijman M, (2015). Evaluación de la grasa de la médula ósea vertebral de la columna completa mediante resonancia magnética de agua y grasa basada en la codificación del desplazamiento químico, J. Magn. Reson. Imágenes 42(4):1018-1023.
10. Bligh E G and Dyer W J, (1959). A rapid method of total lipid extraction and purification, Canadian Journal of Biochemistry and Physiology; 37(8): .
11. Borza C, Muntean D, Dehelean C, Savoiu G, Serban C, Simu G, et al., (2013). Oxidative stress and lipid peroxidation a lipid metabolism dysfunction.
12. Botolin S, McCabe LR, (2007). Pérdida ósea y aumento de la adiposidad ósea en ratones diabéticos espontáneos e inducidos farmacológicamente. Endocrinología; 148(1):198-205.
13. Brotman H, (1982). An analysis for the chairman of the select Committee on Aging, House of Representatives. Washington.
14. Campos-Gn M, (2020). Efecto de los ácidos grasos omega-3 de cadena corta y larga en membranas mitocondriales de hígado. (Tesis para obtener el título de bióloga de licenciatura). Facultad de Estudios Superiores Iztacala, Universidad Nacional Autónoma de México.
15. Campos M, Serra J y Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría, (2010). Importancia del ácido docosahexaenoico (DHA): Funciones y recomendaciones para su ingesta en la infancia. Asociación Española de Pediatría.
16. Carobbio S, Pellegrinelli V y Vidal-Puig A, (2017). Función y expansibilidad del tejido adiposo como determinantes de la lipotoxicidad y el síndrome metabólico. Adv Exp Med Biol; 960:161-96.

17. De la Fuente, J. Miquel M, (2009). An update of the oxidation-inflammation theory of aging: the involvement of the immune system in oxi-inflamm-aging.
18. Delfin I y Chino S, (2013). *Biomoléculas*. 2ª Ed. Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Iztacala.
19. Devlin MJ y Rosen CJ, (2015). La interfaz hueso-grasa: implicaciones básicas y clínicas de la adiposidad de la médula. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 3(2):141-7.
20. Edidin M. 2003. Lipids on the frontier: a century of cell membrane bilayers. *Nature reviews in molecular and cell biology*; 4:414-418.
21. Elfström P, Sundström J y Ludvigsson JF, (2014). Systematic review with meta-analysis: associations between coeliac disease and type 1 diabetes. *Aliment Pharmacol Ther*; 40(10):1123-32.
22. Escutia-Martínez J, (2019). Composición de ácidos grasos de mitocondria y retículo endoplásmico extraídos de tejido hepático de ratas diabéticas. (Tesis de licenciatura). Facultad de Estudios Superiores Iztacala, Universidad Nacional Autónoma de México. Tesis para obtener el título de biólogo. Facultad de Estudios Superiores Iztacala.
23. Figueroa-García MC, Espinosa-García MT, Martínez-Montes F, Palomar-Morales M, Mejía-Zepeda R, (2015). Even a chronic mild hyperglycemia affects membrane fluidity and lipoperoxidation in placental mitochondria in Wistar rats. *PLoS One*; 10(12):1-15.
24. Fujimiya M, Nagashi K, Yamashita T y Ataka K, (2012). Bone marrow stem cell abnormality and diabetic complications. *The anatomical record*; 295:917- 921.
25. García Gasca H, (2021). Características Fisicoquímicas de Membranas en un Modelo de Tumor Renal de Ratas Wistar Diabéticas. Tesis para obtener el título de biólogo (Tesis de licenciatura). Facultad de Estudios Superiores Iztacala, Universidad Nacional Autónoma de México.
26. Gatter KY and David Brown D, (2014). *Bone Marrow Diagnosis: An Illustrated Guide*. Chichester: Wiley Print.
27. Geiger H and Van Zant G, (2002). The aging of lympho-hematopoietic stem cells. *Nat Immunol*; 3:329-333,
28. Gilardini L, McTernan PG, Girola A, et al., (2006). Adiponectin is a candidate marker of metabolic syndrome in obese children and adolescents. *Atherosclerosis*; 189:401-40.
29. Gimble JM and Nuttall ME, (2012). La relación entre el tejido adiposo y el metabolismo óseo. *Clínica Bioquímica*; 45:874-9.
30. González R, (1998). *Rehabilitación médica de ancianos: fisiología del envejecimiento*. Masson; 1-5.
31. Guntur AR, Gerencser AA, Le PT, et al., (2018). Las células MC3T3-E1 de tipo osteoblasto prefieren la glucólisis para la producción de ATP, pero las células 3T3-L1 de tipo adipocito prefieren la fosforilación oxidativa. *J. Bone Miner. Res*; 33:1052-1065.
32. Hammarstedt A, Syed I, Vijayakumar A, (2018). Adipose tissue dysfunction is associated with low levels of the novel Palmitic Acid Hydroxystearic Acids. *Sci Rep*; 8(1):15757.
- Hardouin P, Pansini V y Cortet B, (2014). *Bone Marrow Fat*. Sociedad Francesa de Reumatología. Elsevier Masson SAS; 313-319.
33. Harrison D (1972). Normal function of transplanted mouse erythrocyte precursors for 21 months beyond donor life spans. *Nat New Biol*; 237:220-222.
34. Hoffman, R, Benz EJ, Shattil SJ, (2000). *Principios básicos y práctica de hematología*, 3.a edición. Churchill Livingstone, Nueva York.
35. Holm G, Jacobsson B, Björntorp P, Smith U, (1975). Effects of age and cell size on rat adipose tissue metabolism. *J Lipid Res*; 16(6):461-4.

36. Horowitz C, Berry R, Holtrup B, (2017). Bone Marrow Adiposity. Taylor y Francis Group; 6(3):193-204.
37. Huovinen V, Viljakainen H, Hakkarainen A, Saukkonen H, Toivainen-Salo y. Lundbom S, (2015). La insaturación de grasa de la médula ósea en adultos jóvenes no se ve afectada por la obesidad actual o infantil, pero aumenta con la edad: un estudio piloto. *Metabolismo*; 1574-1581.
38. James DE, Brown R, Navarro J, Pilch PF, (1988). «Insulin-regulatable tissues express a unique insulin-sensitive glucose transport protein». *Nature*; 333(6169):183-5.
39. Janmey PA y Kinnunen PKJ, (2006). Biophysical properties of lipids and dynamic membranes. *Trends in cell biology*; 16:538-546.
40. Jin P, Zhang X, Wu Y, Li L, Yin Q, Zheng L, Zhang H, Sun C, (2010). Streptozotocin induced diabetic rat derived bone marrow mesenchymal stem cells have impaired abilities in proliferation, paracrine, antiapoptosis, and myogenic differentiation. *Transplant Proc*; 42:2745-2752.
41. Kim TY, Schafer AL, (2016). Diabetes and Bone Marrow Adiposity. *Curr Osteoporos Rep*; 14(6):337-344.
42. Krings A, Rahman S, Huang S, Lu Y, Czernik P.J, Lecka-Czernik B, (2012). La grasa de la médula ósea tiene características de tejido adiposo pardo, que se atenúan con el envejecimiento y la diabetes. *Hueso*; 50 2: 546-552.
43. Lecka-Czernik B, (2012). El metabolismo de las grasas de la médula está relacionado con el metabolismo energético sistémico. *Hueso*; 50:534-9.
44. Lee MKS Al-Sharea A, Dragoljevic D, Murphy AJ, (2018). Hand of FAT: lipid metabolism in hematopoietic stem cells. *Curr Opin Lipidol*; 29(3):240-245.
45. Shet Li K, Xu K, Rodríguez JP, Pino AM y Kurhanewicz J, (2017). Disminución del nivel de insaturación en la grasa de la médula ósea de mujeres posmenopáusicas con baja densidad ósea mediante giro de ángulo mágico de alta resolución (HRMAS) 1 Espectroscopía H-NMR, *Bone*; 105:87-92.
46. Londoño M, Vallejo J y Manzano A, (2015). Normal Development and Maturation of Bone Marrow Assessed by Magnetic Resonance Imaging. *Rev. Colombiana de Radiología*; 26(2):4206-12.
47. Marin MS, Fernandez A, Sanchez J, Cabezas JA y Llanillo M, (1990). Changes in the phospholipid and fatty acid composition in normal erythrocytes from sheep of different ages. Aminophospholipid organization in the membrane bilayer. *Biochimie*; 72(10):745-50.
48. Mayani H, Flores E, Pelayo R, Montesinos J, Guzmán P y González A, (2007). Hematopoyesis, La boratorio de Hematopoyesis y Celulas Troncales. *Cancerología*; 2:95-107.
49. McGee-Lawrence ME, Carpio LR, Schulze RJ, et al., (2016). La deficiencia de Hdac3 aumenta la adiposidad medular e induce el almacenamiento de lípidos y el metabolismo de los glucocorticoides en las células osteocondrogenitoras. *J. Bone Miner. Res*; 31:116-128.
50. McKee T y McKee JR, (2014). *Bioquímica. Las bases moleculares de la vida. 5a Ed México: The McGraw-Hill*; 340-368.
51. Morris DH Linaza, (2007). *Linaza, un producto premier de salud y nutrición. Winnipeg, MB: Consejo Canadiense de Linaza.*
52. Morrison WR y Smith LM, (1964). Preparation of fatty acid methyl esters and dimethylacetals from lipids with boron fluoride-methanol. *Lipid Res*; 5:600-608.



53. Nanetti L, Vignini A, Raffaelli F, Moroni C, Silvestrini M, Provinciali L, Mazanti L. 2008. Platelet membrane fluidity and Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase activity in acute stroke. *Brain Res*; 1205:21-26.
54. Organización Mundial de la Salud. Diabetes. Nota Descriptiva No. 312. OMS. 2020. [Consultado 2022 Marzo]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.
55. Orlandi A, Chavakis E, Seeger F, Tjwa M, Andreas M, Dimmeler S, (2019). Long-term diabetes impairs repopulation of hematopoietic progenitor cells and dysregulates the cytokine expression in the bone marrow microenvironment in mice. *Basic Res Cardiol*; 105:703-712.
56. Ortiz G, Árias E, Velázquez E, Pacheco F, Flores L, Torres E, Cortés F, González E, Ortiz I, (2012). Envejecimiento y metabolismo: cambios y regulación. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición*; 62.
57. Oxid Med Cell Longev. 2020. Published online. doi: 10.1155/2020/1234059
58. Patsch JM, Li X, Baum T, Yap SP, Karampinos D y Schwartz AV, (2013). Composición de la grasa de la médula ósea como un nuevo biomarcador de imágenes en mujeres posmenopáusicas con fracturas por fragilidad prevalentes, *J. Bone Miner. Res*; 28:1721-1728.
59. Pérez Hernández I, Domínguez Fuentes J, Palomar Morales M, Zazueta Mendizabal A, Baiza Gutman y Mejía Zepeda R, (2017). Liver mitochondrial membrane fluidity at early development of diabetes and its correlation with the respiration *J Bioenerg*; 49:231-239.
60. Pérez Hernández IH, Avendaño Flores YS, Mejía Zepeda R, (2010). Analysis of the membrane fluidity of erythrocyte ghosts in diabetic, spontaneously hypertensive rats. *Acta Diabetol*; 47(Suppl 1): S47-S55.
61. Perusquia-Garcia R, (2018). Composición de ácidos grasos de mitocondrias hepáticas en diabetes mellitus tipo-2: efecto de ácidos grasos omega-3. Tesis para obtener el título de biólogo. Facultad de Estudios Superiores Iztacala.
62. Picker LJ y Siegelman MH, (1999). Tejidos y órganos linfoides. En *Inmunología fundamental*, 4a edición (WE Paul, ed.); 479-531.
63. Lippincott-Raven, Filadelfia, Pensilvania.
64. Pino A y Rodríguez P, (2017). ¿Es la composición de ácidos grasos de la médula ósea significativa en la salud de los huesos? Laboratorio de B biología Celular, INTA, Universidad de Chile, Chile; 8756-3282.
65. Ravera S, Degan P, Sabatini F, Columbaro M, Dufour C and Cappelli, (2018). Altered lipid metabolism could drive the bone marrow failure in fanconi anaemia. *British Journal of Haematology*; 184:634-696.
66. Rendina E y Rosen C, (2019). Lipids in the Bone Marrow: An Evolving Perspective, Center for Molecular Medicine, Research Institute, Maine Medical Center, Scarborough; 31(Issue 2):219-231.
67. Ritchie RH, Zerenturk EJ, Prakoso D y Calkin AC, (2017). Lipid metabolism and its implications for type 1 diabetes-associated cardiomyopathy, *Journal of Molecular Endocrinology*; 58(4):R225-R240.
68. Rivera-Hernández A, Cruz M, Kumate J, (2001). La Diabetes: Un problema de salud pública en el mundo. Una nueva perspectiva. *Vertientes. Rev Especializada en Ciencias de la Salud*; 3(1-2):50-55.

69. Rojas MMR, Jiménez CA, Franco A y Aguilar SCA, (2015). Epidemiología de la diabetes mellitus en México. En Aguilar Salinas. Acciones para enfrentar a la diabetes. Documento de postura. Academia Nacional de Medicina de México, México.
70. Rudey E y Rosen C (2019). Lipids in the Bone Marrow: An Evolving Perspective. *Cel metab pii; S1550-4131(19);30518-2*,
71. Saltiel AR, Kahn CR, (2001). Insulin Signalling and the regulation of glucosa and lipid metabolism. *Nature; 414;799-806*.
72. Sanhueza CJ, Valenzuela BA, (2006). Receptores nucleares y regulación de la expresión génica por ácidos grasos poliinsaturados: algo más que producción de energía y esencialidad. *Rev Chi Nutr; 33(2);150-161*
73. Schmidleithner L, Thabet Y, Schönfeld E, (2019). Enzymatic Activity of HPGD in Treg Cells Suppresses Tconv Cells to Maintain Adipose Tissue Homeostasis and Prevent Metabolic Dysfunction. *Immunity; 50(5):1232-1248*.
74. Sheu Y, Schwartz A.V, Amati F, Goodpaster B.H, Li X, Bauer DC, (2012). La adiposidad de la médula ósea está elevada en hombres mayores con diabetes tipo 2. *Diabetes; 61:A367*.
75. Singh L, Tyagi S, Myers D y Duque G, (2018). Good, Bad or Ugly: The Biological Roles of Bone Marrow Fat. *Springer Science; 16:130-137*.
76. Smith ME, Cisbani G, Metherel AH, Bazinet RP, (2022). The majority of brain palmitic acid is maintained by lipogenesis from dietary sugars and is augmented in mice fed low palmitic acid levels from birth. *J Neurochem; 161(2):112-128*.
77. Timper K y Brüning J, (2017). Hypothalamic circuits regulating appetite and energy homeostasis: pathways to obesity. *Disease Models y& Mechanisms; 10:679-689*.
78. Tomislav M.estrović, (2015). «Aceites Ricos en Ácido Linoleico».
79. Tvrzicka E, Kremmyda LS, Stankova B, Zak A, (2011). Fatty acids as biocompounds: their role in human metabolism, health and disease -a review. Part 1: classification, dietary sources and biological functions. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub; 155(2):117-30*.
80. Unger RH, (2002). Enfermedades lipotóxicas. *Annu Rev Med; 53:319-36*.
81. Varga T, Czimmerer Z, y Nagy L, (2011). PPARs are a unique set of fatty acid regulated transcription factors controlling both lipid metabolism and inflammation. *Biochimica et biophysica acta; 1812(8):1007-1022*.
82. Villalta D, Briceño Y, Miranda T, Abbate M, Mariángel A, Gustavo H y Paoli M, (2017). Dislipidemia en Diabetes Mellitus Tipo 1: Características y factores de riesgo asociados en pacientes del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*
83. Voet D y Voet GJ, (2006). *Bioquímica. 3a Ed. Médica Panamericana, Buenos Aires; Pag 1776*
84. Weijers R, (2012). Lipid Composition of Cell Membranes and Its Relevance in Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Diabetes Rev; 8(5):390-400*.
85. Wilkinson P, Clare Leach, Ah-Sing E, Nahed-Hussain, Miller G, Millward D, Griffin B, (2005). Influence of  $\alpha$ -linolenic acid and fish-oil on markers of cardiovascular risk in subjects with an atherogenic lipoprotein phenotype, *Atherosclerosis; 181:115-124*.
86. Yamazaki T, Mimura I, Tanaka T, Nangaku M, (2021). Treatment of Diabetic Kidney Disease: Current and Future. *Diabetes Metab J; 45(1):11-26*.
87. Yeung DK, Griffith JF, Antonio GE, Lee FK y Woo J, (2005). La osteoporosis se asocia con un mayor contenido de grasa de la médula ósea y una menor insaturación de la grasa

- de la médula: un estudio de espectroscopía de RM de protones. *J Magn Reson Imágenes*; 22:279-285.
88. Yu S, Abel L, Globerson A, (1997). Thymocyte progenitors and T cell development in aging. *Mech Ageing Dev*; 94:103-111.
  89. Zaman MM, Martin CR, Andersson C, (2010). Linoleic acid supplementation results in increased arachidonic acid and eicosanoid production in CF airway cells and in *cftr*<sup>-/-</sup> transgenic mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*; 299(5):L599-606.
  90. Zorrilla-Garcia A, (2002). El envejecimiento y el estrés oxidativo. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*;

## 11. Apéndice

### Comparaciones complementarias a la investigación A.

**Tabla 5: Composición de ácidos grasos de médula ósea de ratas control de 3 meses de edad contra ratas control de 9 meses de edad.**

		3 meses		9 meses	
Laurico	•	<b>0.12</b>	± 0.12	<b>0.13</b>	± 0.01
Mirístico	•	<b>1.14</b>	± 0.49	<b>1.28</b>	± 0.09
Pentadecanoico	•	<b>0.63</b>	± 0.29	<b>0.44</b>	± 0.05
Palmitico	•	<b>28.08</b>	± 8.77*	<b>23.87</b>	± 0.71*
Palmitoleico	•	<b>3.97</b>	± 8.21	<b>2.40</b>	± 0.35
Heptadecanoico	•	<b>1.00</b>	± 0.48*	<b>0.44</b>	± 0.01*
Estearico	•	<b>21.25</b>	± 7.57*	<b>12.99</b>	± 1.33*
Oleico	•	<b>21.40</b>	± 1.34*	<b>29.44</b>	± 1.66*
linoleico	•	<b>10.61</b>	± 5.09*	<b>17.65</b>	± 0.38*
Araquídico	•	<b>0.90</b>	± 0.98	<b>0.63</b>	± 0.50
Eicosaenoico	•	<b>1.78</b>	± 1.82	<b>0.66</b>	± 0.13
Araquidónico	•	<b>3.34</b>	± 2.28	<b>4.26</b>	± 1.41*
Lignocérico	•	<b>0.59</b>	± 0.29*	<b>0.38</b>	± 0.12*
DHA	•	<b>0.56</b>	± 0.21*	<b>0.67</b>	± 0.30*
NI		<b>4.10</b>	± 2.33	<b>3.96</b>	
I/S		<b>0.76</b>		<b>1.32</b>	
S		<b>53.71</b>		<b>40.16</b>	
I		<b>41.10</b>		<b>55.08</b>	

NI: No identificados, I • : Insaturados; S • : Saturados. n = 4 y p < 0.05

Este análisis nos permite conocer las diferencias entre el grupo control de 3 meses de edad contra el control de 9 meses de edad, las cuales son significativas y nos permiten reconocer la diferencia entre estos grupos en el índice de ácidos grasos insaturados sobre saturados.