



Primer Congreso Virtual de Ciencias Morfológicas.

Primera Jornada Científica de la Cátedra Santiago Ramón y Cajal.

DIABETES MELLITUS EXPERIMENTAL Y MALFORMACIONES CONGÉNITAS

MsC.Yelina Gorrita Pérez ^{1*}, Dra.Nínive Núñez López ², Dra.C.Sonia Clapés Hernández ³, Dra.Tammy Fernández Romero ⁴.

1. Especialista de I grado en Embriología. Profesor Asistente. Facultad de Ciencias Médicas "Mayabeque". Provincia Mayabeque. Cuba
2. Especialista de I grado en Embriología. Profesor Auxiliar. Facultad de Ciencias Médicas "Victoria de Girón". Ciudad Habana. Cuba
3. Profesor Titular. Facultad de Ciencias Médicas "Victoria de Girón". Ciudad Habana. Cuba
4. Especialista de II Grado en Bioquímica Clínica. Profesor Auxiliar. Facultad de Ciencias Médicas "Victoria de Girón". Ciudad Habana. Cuba

* yelinagorrita@infomed.sld.cu

Resumen:

Las gestantes con diabetes mellitus pregestacional tienen mayor riesgo de tener hijos con malformaciones congénitas. Su etiología no está completamente dilucidada, aunque se invocan diferentes teorías en las que se involucra el daño oxidativo mediado por especies reactivas del oxígeno, que pudieran dañar al material genético y genes implicados en la morfogénesis. Se realizó una investigación experimental en ratas hembras de la cepa Wistar criolla, mediante un modelo de diabetes mellitus de hiperglucemia aguda, con el objetivo de identificar las malformaciones congénitas más frecuentes en los fetos de ratas diabéticas tratadas o no con vitamina E, con respecto a un grupo control. Los fetos se extrajeron el día antes de llegar al término de la gestación y sometidos a un estudio morfológico. Se estudiaron 198 fetos procedentes de madres diabéticas y 53 del grupo control. Se utilizaron variables como: presencia de malformaciones músculo-esqueléticas, craneofaciales, cardiovasculares, del sistema nervioso central, renal y digestivo. Para el análisis descriptivo se construyeron distribuciones de frecuencias bivariadas absolutas y porcentuales de las variables en escalas nominales. Sólo hubo malformaciones congénitas en los grupos de fetos procedentes de madres diabéticas. En los fetos de ratas diabéticas tratadas con vitamina E no se produjo una disminución de las malformaciones con respecto a aquellos no tratados. Se concluye que, las malformaciones congénitas solo se identificaron en los fetos de ratas diabéticas, y las más frecuentes fueron las cardiovasculares. La vitamina E no logró proteger a los fetos de la ocurrencia de malformaciones congénitas, pero si disminuyó su mortalidad.

Palabras claves: Diabetes Mellitus experimental, malformaciones congénitas, Ratas, Embriopatía, Estrés oxidativo.

INTRODUCCIÓN

Las malformaciones congénitas (MFC) son anormalidades estructurales o funcionales presentes en el momento del nacimiento, que pueden ser clínicamente evidentes o no y producir discapacidad o muerte, a corto o largo plazo. Afectan entre un 3 y un 5% de los recién nacidos vivos. Aunque muchas son compatibles con la vida, algunas requieren de importantes intervenciones médicas antes o después del nacimiento ⁽¹⁾. En el Registro de Cuba de MFC (RECUMAC), la tasa de estas alteraciones al nacimiento es de un 1,2% ⁽²⁾.

Numerosos estudios clínicos y experimentales coinciden en que la diabetes mellitus (DM) es un factor de riesgo importante para las MFC, siendo los defectos del tubo neural (DTN) diez veces más frecuentes, las cardiopatías (defectos del tracto de salida del corazón) y defectos esqueléticos cinco veces más frecuentes en los hijos de las madres diabéticas con respecto a los hijos de madres sanas ^(3,4).

A partir de 1922 con el descubrimiento de la insulina por Bantig y Best y su posterior aplicación clínica, el pronóstico de los embarazos en mujeres diabéticas mejoró considerablemente y disminuyó la mortalidad materno-infantil ⁽⁵⁾. Sin embargo la incidencia de MFC en la descendencia de madres diabéticas es aún alta. Las estadísticas de algunos países del primer mundo permiten reconocer que nacen entre dos y cuatro veces más niños malformados de mujeres que padecen de diabetes mellitus preconcepcional (DMP) que de embarazadas que no la padecen ⁽⁴⁾.

En Cuba esto adquiere gran importancia, pues la tasa de prevalencia de DM por 1000 habitantes en mujeres en edad fértil es elevada, 4,4 entre 15 y 19 años, 14,6 entre 20 y 24, 38,1 entre 25 y 59 años. Las MFC en general constituyen la segunda causa de muerte entre los menores de un año y la tercera entre uno y cuatro años de edad, junto a las deformidades y anomalías cromosómicas (reportes del Anuario Estadístico de Salud de Cuba de 2009) ⁽⁶⁾.

Las MFC asociadas a la diabetes materna constituyen un síndrome conocido como "teratogénesis diabética" o "embriopatía diabética". Aunque no parecen existir malformaciones exclusivas, las más frecuentes son el síndrome de regresión caudal (incluyen malformaciones vertebrales, ausencia de sacro, ano imperforado, alteración

en genitales), las del Sistema Nervioso Central (como defectos de cierre del tubo neural, hidrocefalia, y microcefalia) y las del Sistema Cardiovascular (como transposición de grandes vasos y los defectos septales) Además pueden presentarse malformaciones en otros sistemas como el gastrointestinal y genitourinario ⁽⁷⁾.

La inducción de MFC se produce durante el período embrionario, principalmente en las primeras siete semanas después de la concepción, pero en la embarazada diabética el proceso teratogénico y los factores que lo predisponen aún se encuentran en estudio. Al parecer existe una interacción entre factores teratogénicos ambientales relacionados con la diabetes materna y factores genéticos que predisponen a los embriones a padecer estas alteraciones ⁽⁷⁾. Estudios experimentales *in vivo* e *in vitro* sugieren que el principal teratógeno es la hiperglucemia y que otros factores presentes en el suero materno pudieran actuar como teratógenos secundarios, como los cuerpos cetónicos, altas concentraciones de triacilglicérols y aminoácidos de cadena ramificada ⁽⁴⁾.

El estudio de la patogénesis de las MFC ha revelado alteraciones en una serie de vías metabólicas que están interrelacionadas y que conducen a una sobreproducción de especies reactivas del oxígeno (ERO), cuyo exceso en poblaciones celulares sensibles, como las embrionarias, pueden ser la causa de la embriopatía diabética ⁽⁴⁾.

Diferentes estudios sugieren que una exposición a elevadas concentraciones de glucosa sanguínea puede generar un incremento de ERO que normalmente reaccionan con los sistemas antioxidantes primarios del organismo, como la vitamina E y el glutatión reducido y provocan la disminución de sus concentraciones. ⁽⁸⁾. Se ha propuesto que las ERO generadas ante tal estímulo son capaces de inducir la síntesis de otras barreras defensivas como las enzimas antioxidantes, pero cuando la exposición a altas concentraciones de glucosa es mantenida, como en los pacientes diabéticos, se produce un estado de estrés oxidativo (EOx) crónico capaz de dañar múltiples moléculas de importancia biológica. Las mismas son blanco de reacciones oxidativas y se producen concentraciones elevadas de lípidos peroxidados, grupos carbonilo y bases nitrogenadas dañadas que provoca alteraciones en la activación sincrónica de genes importantes en el control de la morfogénesis temprana y se producen mutaciones al ADN, y un incremento en la frecuencia de MFC ^(3, 4,9)

Aún no está totalmente esclarecida la participación del EOx en las altas tasas de MFC que se producen en la gestación diabética, pero la sensibilidad del ADN a la oxidación

está fuera de dudas y el EOX crónico conduce además a inestabilidad cromosómica (3,4,8).

En la circulación de individuos que padecen enfermedades que se caracterizan por estados pro-inflamatorios, han sido identificadas sustancias con actividad clastogénica (causan daño estructural al ADN). La diabetes es un síndrome en el que coexisten los estados pro-oxidante y pro- inflamatorio crónicos, y las sustancias que derivan de tales circunstancias podrían provocar cambios en eventos de señalización cruciales durante el desarrollo, afectar la expresión de genes relacionados con la morfogénesis y producir daño estructural del material genético, mecanismos que se han sugerido como implicados en la embriopatía diabética (8).

En la DMP la falla en la producción de insulina hace que el "ambiente diabético" comience a actuar desde el período embrionario, aumentando el riesgo de MFC en la descendencia. (3) Los genes responsables de la predisposición a la diabetes no participan en la inducción del desarrollo anómalo, ya que la incidencia de MFC en hijos de padres diabéticos no se modifica con respecto a la de la población normal, por lo que se plantea que el ambiente hiperglucémico que rodea al feto es el principal responsable de la embriopatía diabética (4).

El estado grávido en condiciones de salud se ha asociado con reducción en la disponibilidad de antioxidantes y elevación de productos derivados de reacciones de peroxidación lipídica, activación de leucocitos e incremento en la concentración de ERO en el tercer trimestre de la gestación; coincidiendo con el período en el cual la hipertrigliceridemia se hace más evidente. La situación anterior está exacerbada en el embarazo diabético, por la contribución de varias vías de adaptación metabólica en la producción de ERO; lo que conduce a daños y mutaciones del ADN que impiden la expresión de genes críticos para la embriogénesis normal. (9)

En general es importante considerar que tanto la diabetes como la gestación pueden producir EOX. La unión de estas situaciones de adaptación metabólica pudiera estar relacionada con algunas de las complicaciones que aparecen durante la gestación en las mujeres con DMP, y que pudiera evitarse con tratamientos antioxidantes en períodos tempranos de la gestación según ha sido demostrado en numerosos estudios. Por esto han sido utilizadas en ratas diabéticas como antioxidantes la vitamina E, la

vitamina C y el butilato de hidroxitolueno y se ha logrado disminuir las MFC en su descendencia. ^(9, 10,11).

La vitamina E es considerada el principal antioxidante natural y una de las primeras barreras frente a la peroxidación de los ácidos grasos poliinsaturados en las membranas celulares ⁽¹²⁾. Entre los estudios experimentales en que se ha empleado se encuentra el primer estudio *in vivo* desarrollado por Viana M. et al. 1996, que logró disminuir mediante el uso de vitamina E las MFC en la descendencia de ratas diabéticas ⁽¹⁰⁾.

El hecho de que la adición de antioxidantes al medio de cultivo o dieta, según el experimento sea *in vitro* o *in vivo* respectivamente disminuya la tasa de MFC, implica directamente a las ERO en la inducción de la embriopatía diabética ⁽⁴⁾. Es por ello que sería apropiado pensar en una terapia antioxidante que prevenga o disminuya los efectos de la hiperglucemia crónica sobre los órganos y tejidos de estos pacientes.

Por la reconocida frecuencia de las MFC en las gestantes diabéticas los autores se propusieron realizar una investigación para identificar las malformaciones más frecuentes en los fetos de ratas diabéticas tratadas o no con vitamina E.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio en 26 ratas de la línea Wistar criolla, adultas, vírgenes, cuyo peso aproximado osciló entre 180 y 200 g, procedentes del Centro Nacional de Producción de Animales de Laboratorio (CENPALAB) y para el apareamiento se emplearon 9 machos sanos y jóvenes, con un peso de 200 a 270 g, de la misma línea y procedencia.

Todos los animales fueron mantenidos en condiciones convencionales teniendo libre acceso al agua y al alimento, el cual consistió en pienso granulado para ratones producido en el CENPALAB, manteniendo ciclos de luz y oscuridad de 12h cada uno. Su manejo se ajustó a las normas éticas vigentes emitidas por el Consejo Canadiense. ⁽¹³⁾

Se desarrolló un modelo de DM con niveles de hiperglucemia aguda en 21 ratas hembras, con el empleo de estreptozotocina (STZ), administrada mediante una inyección intraperitoneal en dosis de 40 mg/kg en 200uL de buffer citrato 0.1M y pH 4,5. Se realizó chequeo de la glicemia a los 5 días con un glucómetro marca Bayer y se

consideraron diabéticas las ratas con niveles de glicemia superior a 200mg/dL. Cuando los niveles de glicemia fueron mayores de 400 mg/dL se les administró insulina lenta humana por vía subcutánea de 2 a 5 U/día, hasta que los niveles de glicemia se mantuvieran por debajo de 400 mg/dL, cifras adecuadas para lograr la preñez.

Las 5 ratas restantes a las que no se les administró tratamiento alguno constituyeron el grupo control.

Se determinó diariamente la fase del ciclo estral mediante la realización de lavado vaginal con suero fisiológico y la observación del frotis en el microscopio óptico. Cuando este procedimiento indicó que la rata se encontraba en estro se procedió a realizar el apareamiento en horas de la tarde a razón de una hembra por macho. Se comprobó la cópula, en horas bien tempranas de la mañana del día siguiente del apareamiento, mediante visualización al microscopio óptico de espermatozoides en el smear del contenido vaginal, considerándose ese el día 0 de la gestación.

Criterios de exclusión: Se excluyeron del estudio aquellas ratas en las que no se logró inducir la diabetes después de la segunda inyección de STZ y aquellas que no se preñaron en los 28 días siguientes de comenzado el apareamiento.

Las ratas diabéticas gestadas fueron distribuidas al azar en 2 grupos: uno que se le administró vitamina E y otro que fue tratado con vehículo (suero fisiológico), siendo colocadas en cajas individuales.

A partir del día 0 de la gestación se detuvo el tratamiento con insulina en las ratas diabéticas que lo estaban recibiendo y se comenzó la administración del preparado de vitamina E o vehículo según los grupos experimentales. Se realizó control de la glicemia los días 0, 7, 14 y 20 de la gestación.

La vitamina E utilizada es un preparado granulado de acetato de tocoferol al 50% con óxido de silicio, suministrado por la empresa MEDSOL. Se administró en dosis única diaria de 150mg/kg, mediante sonda esofágica y se utilizó 1ml de NaCl 0,9% como disolvente y vehículo.

A todas las ratas se les practicó la eutanasia el día antes de llegar al término de la gestación (día 20), previa anestesia con tiopental sódico (500mg) diluido con 20ml NaCl 0,9% a la dosis de 50-60mg/kg y en condiciones asépticas. Se le realizó una

incisión en la parte central del abdomen, se puncionó la vena cava inferior para desangrarla y se extrajeron los dos cuernos uterinos, se retiró el tejido periuterino y se seccionó la pared del útero, retirando cuidadosamente todas las membranas, quedando así los fetos preparados para llevar a cabo el estudio.

Los 251 fetos vivos extraídos de los tres grupos de ratas fueron sometidos a estudio morfológico según las siguientes variables cualitativas:

-Malformaciones: Todos los fetos fueron estudiados individualmente bajo estereoscopio para determinar si la morfología de los sistemas esquelético, nervioso, cardiovascular y renal coinciden con las esperadas en esta fase del desarrollo, en cuyo caso se clasificaron como no malformado. Los fetos que no cumplieron con la morfología esperada se consideraron malformados y dicha malformación fue clasificada en: malformaciones músculo-esqueléticas, craneofaciales, cardiovasculares, del sistema nervioso central, renal y digestivo.

1- **Alteraciones músculo-esqueléticas:** Síndrome de regresión caudal, extremidades cortas.

2- **Defectos craneofaciales:** Existencia y tipo de fisuras faciales (maxilares, mandibulares o ambas), exoftalmos en cada lado, implantación anormal de ambos pabellones auriculares, malformaciones de pabellón auricular (anotia, microtia o dismorfia), presencia y posición de apéndices faciales, anomalías nasales (puente nasal deprimido, giba aumentada o narinas antevertidas).

3- **Alteraciones cardiovasculares:** Coartación de la aorta, hipoplasia del corazón izquierdo, tetralogía de Fallot, estenosis pulmonar, tronco arterioso común.

4- **Alteraciones del Sistema Nervioso Central:** Defectos del tubo neural, anencefalia con o sin hernias de elementos neurales, microcefalia.

5- **Alteraciones renales:** Agenesia renal, alteraciones en la localización y rotación renal, duplicación de uréter.

6- **Alteraciones digestivas:** Gastrosquisis, onfalocele, defectos de la rotación intestinal.

Se creó una base de datos en Microsoft Office Excel 2003. El procesamiento estadístico se realizó con el programa Statistica versión 8 y el Microstat. Para el análisis descriptivo se construyeron distribuciones de frecuencias bivariadas absolutas y porcentuales de las variables en escalas nominales. Se aplicó la prueba U de Mann-

Withney para muestras independientes al comparar dos grupos y en el caso de las variables en escalas nominales se aplicaron también las pruebas de proporciones de dos poblaciones a partir de muestras aleatorias independientes. Las diferencias se consideraron significativas cuando los valores de probabilidad (p) fueron menores a 0,05. Los resultados del análisis estadístico se expusieron en forma de tablas.

RESULTADOS

Se obtuvieron 269 fetos de las 26 ratas estudiadas (Tabla 1). Las camadas de fetos nacidos vivos de ratas diabéticas contenían como promedio 9.42 fetos, valor inferior al del grupo control.

Al analizar el promedio de crías vivas en los grupos de ratas diabéticas (con vitamina E o vehículo) se encontró que el promedio de fetos de las ratas diabéticas tratadas con vitamina E se acerca a los valores del grupo control y fue superior al del grupo de fetos no tratados, aunque estos valores no tuvieron significación estadística.

Tabla 1: Distribución por grupo de las ratas y fetos estudiados.

Grupos	Diabéticas con Vitamina E	Diabéticas con Vehículo	Control	Total
# RATAS	13	8	5	26
Total de fetos por grupos	136	77	56	269
Promedio de fetos por ratas	10,46	9,63	11,2	
Total de fetos vivos por grupos	129	69	53	251
Promedio de fetos vivos por ratas	9.92 *	8.63	10.6	
	9.42			

* Prueba U Mann-Whitney para muestras independientes no hay diferencias significativas al comparar los grupos diabéticos ($U = 47.0$, $p = 0.750101$).

La Tabla 2 representa el número de fetos en los diferentes grupos y los malformados en cada uno de ellos.

Tabla 2: Distribución de los fetos por grupos de ratas.

Grupos de fetos	Diabéticos con Vitamina E (%)	Diabéticos con Vehículo (%)	Control (%)	Total	
Normales	120 (88.2)	65 (84.41)	53 (94.6)	238	251
Malformados	9 (6.62) *	4 (5.19)	0	13	
Fallecidos	7 (5,14)	8 (10,38)	3 (5,36)	18	
Total	136	77	56	269	

* Prueba de 2 proporciones a partir de muestras independientes no hay diferencias significativas ($Z = 0.417$ $p = 0.3384$).

En los 251 fetos vivos estudiados sólo hubo MFC en los grupos en cuyas madres fue inducida la diabetes, (fetos con vitamina E y con vehículo), aunque no tuvieron una diferencia estadística significativa.

En los dos grupos de fetos vivos procedentes de madres diabéticas, hubo 13 fetos (6.57%, 13/198) que presentaron una o más MFC; de ellas 9 fueron en los fetos diabéticos con vitamina E (6.62%) y 4 en los fetos diabéticos no tratados (5,19%). Estos resultados, que no fueron estadísticamente significativos muestran no obstante, que en las ratas diabéticas gestadas tratadas con vitamina E no se produjo una disminución de MFC (6.62 % en los fetos diabéticos con vitamina E con respecto a 5.19 % en los fetos no tratados).

Al comparar el número de fetos fallecidos en los diferentes grupos, se encontró una disminución de los mismos desde 10,38 % en los diabéticos no tratados a 5,14% en aquellos con vitamina E, y siendo este último valor próximo al del grupo control.

Las malformaciones congénitas identificadas en los animales estudiados se muestran a continuación (Tabla 3). Los 18 fetos fallecidos no se incluyeron en el estudio de malformaciones.

Tabla 3: Malformaciones congénitas identificadas en los grupos de fetos estudiados.

Malformaciones congénitas	Diabéticas con vitamina E (%) (n = 129)	Diabéticas con vehículo (%) (n = 69)	Total (%)
Cardiovasculares	4 (44.4)	2 (50)	6 (46.1)
Craneofaciales	2 (22.2)	1 (25)	3 (23.0)
Digestivo	2 (22.2)	0	2 (15.3)
Renales	0	1 (25)	1 (7.6)
Renales y digestivo	1 (11.1)	0	1 (7.6)
Total	9	4	13 (100)

Predominaron en los fetos de ratas diabéticas las malformaciones cardiovasculares (46,1 %), hubo 2 casos con la variedad tronco común, 2 con alteración en la emergencia de la salida de los grandes vasos y 2 casos con estenosis de la arteria pulmonar.

Hubo 9 fetos malformados procedentes de ratas diabéticas tratadas con vitamina E, donde predominaron las cardiopatías congénitas (44,4%). En este mismo grupo se hallaron malformaciones craneofaciales (2 casos de hendiduras faciales), malformaciones digestivas (un caso con gastrosquisis y otro con mal rotación del intestino medio), y fue donde único se presentó simultáneamente un caso con malformaciones renales y digestivas (onfalocelo y riñón izquierdo descendido). Entre los fetos malformados de madres diabéticas no tratadas, también predominaron las malformaciones cardiovasculares (50%) y se encontró un feto con una micrognatia y otro con una mal rotación del riñón izquierdo.

No se produjeron otras malformaciones típicas de la embriopatía diabética como los DTN, o el síndrome de regresión caudal. Sin embargo se identificaron en segundo lugar las malformaciones craneofaciales con un 23 %.

DISCUSIÓN

Los resultados muestran un valor inferior de fetos vivos procedentes de ratas diabéticas con respecto al del grupo control. Resultados similares se muestran en otros estudios de embriopatía diabética inducida en ratas con STZ, como los de A Kiss y colaboradores, que han encontrado más bajo número de fetos vivos y mayor proporción de pérdidas embrio-fetales, lo que puede ser explicable por el entorno intrauterino de hiperglicemia severa. Otros investigadores como Polanco y colaboradores han señalado el negativo efecto de la diabetes en fetos humanos y de ratas diabéticas ^(3,1).

Diferentes investigadores como Viana han relacionado la acción antioxidante de la vitamina E y su efecto protector durante el embarazo en ratas diabéticas, lo que pudiera explicar el mayor número de fetos que se obtuvieron en las ratas que recibieron este antioxidante, aunque no pueden establecerse conclusiones por lo reducido de la muestra ^(10,11).

Estudios experimentales llevados a cabo *in vivo* e *in vitro* han mostrado una correlación entre diabetes y malformaciones congénitas, lo cual se corrobora al encontrar que solamente hubo MFC en los grupos de fetos en cuyas madres fue inducida la diabetes. Estos resultados coinciden con los descritos por Viana, Eriksson y Polanco y colaboradores que confirman la ocurrencia de MFC en la descendencia de ratas con diabetes ^(3, 4, 10,11,14).

Aunque autores como Viana y Eriksson, han probado la capacidad de la vitamina E de disminuir el número de MFC en ratas diabéticas con iguales dosis a las utilizadas en este estudio, los resultados obtenidos no coinciden con esas investigaciones. ^(10, 11,15)

Diferentes autores como Viana y colaboradores han señalado el efecto positivo de la vitamina E en el desarrollo fetal, lo que pudiera estar relacionado con la disminución del número de fetos fallecidos procedentes de ratas diabéticas tratadas con vitamina E. ⁽¹⁰⁾

No encontrar diferencias significativas en la incidencia de MFC en los fetos de ratas diabéticas tratadas con vitamina E podría tener diferentes explicaciones como son: el

pequeño tamaño muestral y la utilización de un linaje de ratas Wistar criollas; a diferencia de otros investigadores que utilizando linajes de ratas Wistar inglesas para inducir la embriopatía diabética obtuvieron resultados favorables con el uso de la vitamina E ^(10,11, 15).

Se ha comprobado que en dependencia del linaje empleado, así de severa puede ser la diabetes en su descendencia, notándose diferencias en las tasas de malformaciones. Eriksson en el 2010, demostró que el linaje de ratas Wistar tuvo menos malformaciones con respecto al linaje de ratas Sprague-Dawley, y que los linajes de ratas cruzadas entre estas razas, al enfermar de diabetes presentaron mayores patrones de dimorfismo genético con respecto a los linajes puros. ⁽¹⁴⁾ Esto confirma la repercusión del genoma materno en el desarrollo de malformaciones congénitas, y sugiere que las malformaciones en embarazos diabéticos se deben a la combinación de factores genéticos y ambientales.

En este estudio predominaron en los fetos de ratas diabéticas las malformaciones cardiovasculares en concordancia con lo que se ha señalado en diferentes investigaciones de embriopatía diabética ^(3,16,17). Se presentaron además malformaciones digestivas y renales lo cuál coincide con otros estudios experimentales, aunque no con la misma frecuencia ⁽¹⁷⁾.

Aunque en diferentes modelos experimentales de diabetes se ha mostrado un aumento de los DTN y síndrome de regresión caudal en su descendencia, ^(3,7,9,18) en éste, no se produjeron estas malformaciones.

En estudios de hiperglicemia y estrés oxidativo en ratas, se ha evidenciado en sus embriones la inhibición de la expresión de los genes para la viabilidad y migración de las células de las crestas neurales, así como el incremento de malformaciones relacionadas con los derivados de las mismas, como las malformaciones craneofaciales y defectos del tracto de salida del corazón ^(4, 19, 20). Los resultados del presente estudio donde se identificaron en primero y segundo lugar las malformaciones cardiovasculares y craneofaciales respectivamente, coinciden con esas investigaciones.

CONCLUSIONES

Se concluye que, las malformaciones congénitas sólo se identificaron en los fetos de ratas diabéticas, y las más frecuentes fueron las cardiovasculares. La vitamina E no

logró proteger a los fetos de la Cepa Wistar criolla de la ocurrencia de malformaciones congénitas, pero si disminuyó su mortalidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kiss.A, Lima.P, Sinzato Y, et al. Damasceno. Animal models for clinical and gestational diabetes: maternal and fetal outcomes. *Diabetology & Metabolic Syndrome* [internet]. 2009 [citado 20 marzo 2011]; 1:21. Disponible en: <http://www.dmsjournal.com/content/1/1/21>
2. Pérez Mateo MT, Fuentes Smith LE. Experiencia de veinte años del registro cubano de malformaciones congénitas. *Rev cubana genet comunit.* 2007 May-Ag;1(2):28-34
3. Polanco AC, Revilla MC, Palomino MA, Islas S. Efecto de la diabetes materna en el desarrollo fetal de humanos y ratas. *Ginecol obstet mex* [internet]. 2005 [citado 20 marzo 2011]; 73:544-52. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2005/gom0510f.pdf>
4. Malpica E, Pérez M, García Kalí. Diabetes Mellitus y embarazo. Revisión Bibliográfica. *Revista Médica Electrónica* [internet]. 2008 [citado 20 marzo 2011]; 30(6). Disponible en: <http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202008/vol6%202008/tema17.htm>
5. García C. Diabetes mellitus gestacional. *Med int mex* [internet]. 2008 [citado 20 marzo 2011]; 24(2):148-56. Disponible en: [http://www.nietoeditores.com.mx/download/med%20interna/marzo-abril%202008/MedintMex2008-24\(2\)-148-56.pdf](http://www.nietoeditores.com.mx/download/med%20interna/marzo-abril%202008/MedintMex2008-24(2)-148-56.pdf)
6. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadística, Ministerio de Salud Pública. Anuario estadístico de salud pública. [internet] 2009. [citado 20 marzo 2011]. Disponible en: <http://www.infomed.sld.cu>
7. Dheen ST, Tay SS, Boran J, Ting LW, Kumar SD, Fu J, Ling EA. Recent studies on neural tube defects in embryos of diabetic pregnancy: an overview. *Curr Med Chem* [internet]. 2009 [citado 20 marzo 2011]; 16(18):2345-54. Disponible en: <http://www.ingentaconnect.com/content/ben/cmc/2009/00000016/00000018/art00008>
8. Clapés S, Armas D, Marquetty A, Lemany M, Márquez I, Díaz D, Companioni M. Disminución de la capacidad antioxidante en niños y adolescentes diabéticos. *Rev*

- cubana invest biomed [Internet]. 2006 [citado 20 marzo 2011]; 25(2): .
Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/ibi/vol25_2_06/ibi01206.htm
9. García G Damarys, García D Ricardo. Avances en la patogénesis de la embriopatía diabética. Rev. méd. Chile [Internet]. 2009 Dic [citado 20 marzo 2011]; 137(12):1627-1635. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872009001200013&lng=es.
 10. Viana M, Herrera E, Bonet B. Teratogenic effects of diabetes mellitus in the rat. Prevention with vitamin E. Diabetologia [Internet]. 1996 [citado 20 marzo 2011]; 39:1041-46. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8877287>
 11. Viana M, Auroma OI, Herrera E, Bonet B. Oxidative damage in pregnant diabetic rats and their embryos. Free radic biol med [Internet]. 2000 Dic [citado 20 marzo 2011]; 29(11):1115-21. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11121718>
 12. Pedroso Filiberto E, Alonso Rodríguez D, Moreno Tellez E. Estrés oxidativo en las cardiopatías congénitas. Archivo Médico de Camagüey [Internet]. 2007 [citado 20 marzo 2011]; 11(3). Disponible en: <http://www.amc.sld.cu/amc/2007/V11n3-2007/2238.htm>
 13. Canadian Council on Animal Care. Guide to the Care and Use of Experimental Animals Ottawa Ontario. 1998; (1).
 14. Ejdesjö A, Wentzel P, Eriksson UJ. Genetic and environmental influence on diabetic rat embryopathy. Am J Physiol Endocrinol Metab [Internet]. 2011 Mar [citado 28 Abril 2011]; 300(3):E454-67. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21119026>
 15. Gäreskog M, Eriksson UJ, Wentzel P. Combined supplementation of folic acid and vitamin E diminishes diabetes-induced embryotoxicity in rats. Birth Defects Res A Clin Mol [Internet]. 2006 Jun [citado 28 Abril 2011]; 76(6):483-90. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16933212>
 16. Kumar SD, Dheen ST, Tay SS. Maternal diabetes induces congenital heart defects in mice by altering the expression of genes involved in cardiovascular development. Cardiovasc Diabetol . [Internet]. 2007 Oct 30 [citado 28 Abril 2011]; 6:34. Disponible en: <http://www.cardiab.com/content/6/1/34>

17. Nazer Herrera Julio, García Huidobro Moira, Cifuentes Ovalle Lucía. Malformaciones congénitas en hijos de madres con diabetes gestacional. Rev. méd. Chile [Internet]. 2005 Mayo [citado 28 Abril 2011] ; 133(5): 547-554. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872005000500006&lng=es.
18. Chappell JH, Wang XD, Loeken MR. Diabetes and apoptosis: neural crest cells and neural tube. Apoptosis [Internet]. 2009 Dic [citado 28 Abril 2011]; 14(12):1472-83. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19333760>
19. Morgan SC, Relaix F, Sandell LL, Loeken MR. Oxidative stress during diabetic pregnancy disrupts cardiac neural crest migration and causes outflow tract defects. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol [Internet]. 2008 Jun [citado 28 Abril 2011]; 82(6):453-63. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18435457>
20. Reece EA. Diabetes-induced Embryopathy —Is Prevention Feasible. Maternal-Fetal Medicine [Internet]. 2008 [citado 28 Abril 2011]; 41-44. Disponible en: <http://www.touchendocrinology.com/articles/diabetes-induced-embryopathy-prevention-feasible?page=0%2C0>.