

Efectos teratogénicos de la diabetes. Prevención con la administración de antioxidantes

Teratogenic effects of diabetes. Prevention by antioxidant administration

BONET, B.; VIANA, V. y HERRERA, E.

Centro de Ciencias Experimentales y Técnicas. Universidad de San Pablo-ECU. Madrid.
España. Apartado de Correos: 67. 28660. Boadilla del Monte. Madrid.

RESUMEN

Nuestros resultados permiten sugerir que la administración de antioxidantes capaces de reducir la producción de radicales libres, podrían desempeñar un importante papel en la prevención de los efectos teratogénicos asociados a la diabetes. Tal vez lo más relevante es que los antioxidantes actuarían independientemente del grado de control metabólico alcanzado, por lo que sus efectos podrían añadirse a los conseguidos al obtener un mejor control metabólico.

Palabras clave: Diabetes. Antioxidantes. Teratogénesis.

ABSTRACT

Our results suggest that the administration of antioxidants reducing free radical production could play an important role in the prevention of the teratogenic effects associated to diabetes. The most striking fact is that antioxidants may act regardless of degree of metabolic control, therefore their effects are additive to those resulting from a better metabolic control.

Key words: Diabetes. Antioxidants. Teratogenesis.

Recibido:28-11-96.

Aceptado: 18-12-96.

BIBLID [0004-2927(1996) 37:4; 1005-1010]

INTRODUCCIÓN

Durante la gestación la diabetes mellitus insulino-dependiente (DMID) da lugar a un aumento en la incidencia de malformaciones congénitas. El grado de control metabólico obtenido durante el período pregestacional o en los primeros meses de la misma parecen tener una importante repercusión en la incidencia de malformaciones fetales (1-4), oscilando la tasa de las mismas entre un 4 y un 12% según el grado de control metabólico alcanzado en el

mencionado período (1-4). Datos publicados recientemente en nuestro país, han mostrado una incidencia de malformaciones congénitas en recién nacidos de madres con DMID similares a las mencionadas anteriormente (5).

El grado de control metabólico óptimo para la concepción con un mínimo riesgo de malformaciones en el recién nacido no siempre se consigue, y conviene recordar que en muchas ocasiones este es muy difícil, si no imposible de obtener. Por lo tanto, otras intervenciones terapéuticas, independientes del control metabólico que disminuyan la tasa de malformaciones congénitas tendrían gran importancia clínica.

Alteraciones metabólicas y teratogenesis

La diabetes es una enfermedad caracterizada por múltiples alteraciones en el metabolismo intermediario, incluyendo hiperglucemia, hipercetonemia e hipertrigliceridemia. Cualquiera de estas tres alteraciones metabólicas se han asociado a una mayor incidencia de malformaciones. En cultivos de embriones de rata y ratón la hiperglucemia y la hipercetonemia aumentan la tasa de malformaciones embrionarias (6,7). In vivo, tanto en humanos como en animales experimentales el grado de hiperglucemia, hipercetonemia e hipertrigliceridemia se han asociado con una mayor incidencia de malformaciones embrionarias (1-4, 8,9).

La hipoglucemia es una alteración metabólica que frecuentemente se observa en los individuos diabéticos sometidos a un buen control metabólico. En el animal experimental, la hipoglucemia se ha asociado a una mayor incidencia de malformaciones embrionarias (10,11), de lo que puede deducirse que los intentos por alcanzar un control metabólico óptimo, en humanos, no está exenta de riesgos.

En el plasma de animales diabéticos existen factores teratogénicos diferentes a la glucosa y los cuerpos cetónicos. Así, cultivos de embriones realizados en plasma de animales diabéticos a los que previamente se han normalizado los niveles de glucosa y cuerpos cetónicos mediante tratamiento con insulina continuaron manifestando una alta incidencia de malformaciones (12). Esto indica que existen otros factores que no revierten de forma inmediata con la administración de insulina, y que también son teratogénicos.

Generación de radicales libres y efectos teratogénicos de la diabetes

Son numerosos los estudios que muestran la existencia de un aumento en el estrés oxidativo asociado tanto a la diabetes (13-15) como a la gestación (16). Por lo tanto la generación de radicales libres podría desempeñar un papel

relevante en las complicaciones asociadas a la diabetes que tienen lugar durante la gestación, incluyendo sus efectos teratogénicos.

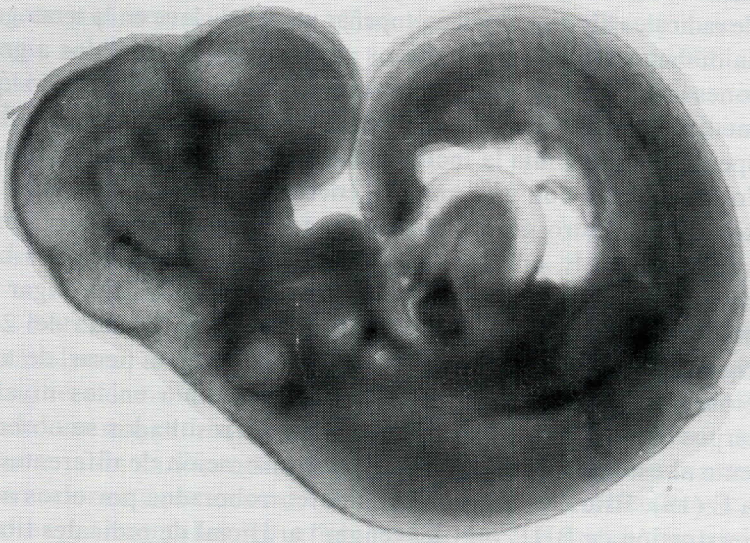
Ericksson en Suecia, utilizando cultivos de embriones, y nuestro grupo en Madrid, utilizando el animal experimental diabético, han demostrado que la generación de radicales libres podría desempeñar un papel clave en la teratogenesis asociada a la diabetes (17-20). En cultivos de embriones sometidos a grandes concentraciones de glucosa y/o cuerpos cetónicos se ha encontrado que la adición al medio de cultivo de superóxido de dismutasa, enzima que elimina radicales superóxido disminuía la incidencia de malformaciones embrionarias, relacionando las mismas con una mayor generación de radicales libres (17).

Recientemente, nuestro grupo ha demostrado que la administración oral de 150 mg de vitamina E, un "scavenger" liposoluble de radicales libres, a ratas gestantes con diabetes inducida por estreptozotocina, daba lugar a una disminución en la tasa de malformaciones embrionarias, pasando del 24% al 4% (18) (figuras 1 y 2). Estos efectos tuvieron lugar a pesar de que la administración de vitamina E no produjo ningún cambio en los niveles de glucosa, cuerpos cetónicos y triglicéridos. Similares resultados se observaron posteriormente al estudiar los efectos de la administración de diferentes dosis de vitamina E (19). Estos resultados han sido corroborados por otros autores con la administración de BHT, un "scavenger" artificial de radicales libres, al poner de manifiesto que también disminuye la incidencia de malformaciones fetales en la rata diabética gestante (20).

En resumen, estos hallazgos permiten sugerir que la administración de antioxidantes capaces de reducir la producción de radicales libres, podrían desempeñar un importante papel en la prevención de los efectos teratogénicos asociados a la diabetes. Tal vez lo más relevante es que los antioxidantes actuarían independientemente del grado de control metabólico alcanzado, por lo que sus efectos podrían añadirse a los conseguidos al obtener un mejor control metabólico, lo cual, como ya comentamos anteriormente no siempre se logra. Es obvia la necesidad de más estudios tanto experimentales como en humanos, para determinar posibles efectos tóxicos de estos antioxidantes, así como para establecer la mínima dosis efectiva en la prevención de los efectos teratogénicos de la diabetes.

FIGURA 1.

PANEL A



PANEL B



Fig. 1.—Embriones de 11,5 días de gestación. Panel A, embrión de rata normal. Panel B, embrión de rata diabética con malformaciones a nivel del diencéfalo, mesencéfalo y rombencéfalo.

MALFORMACIONES

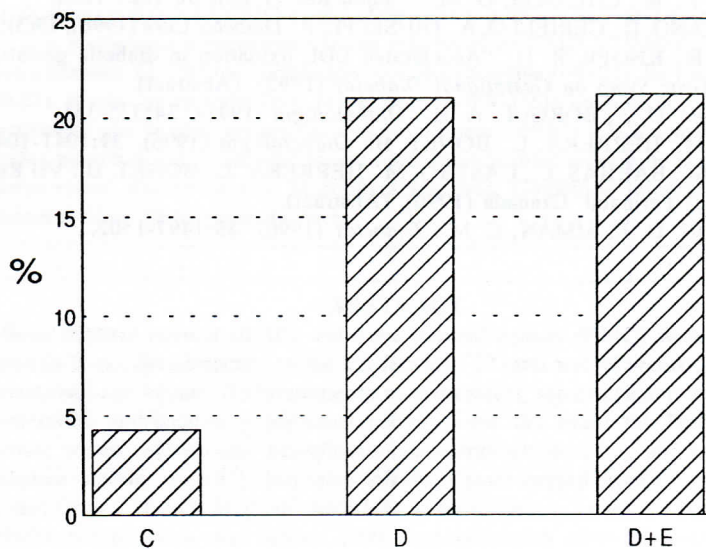
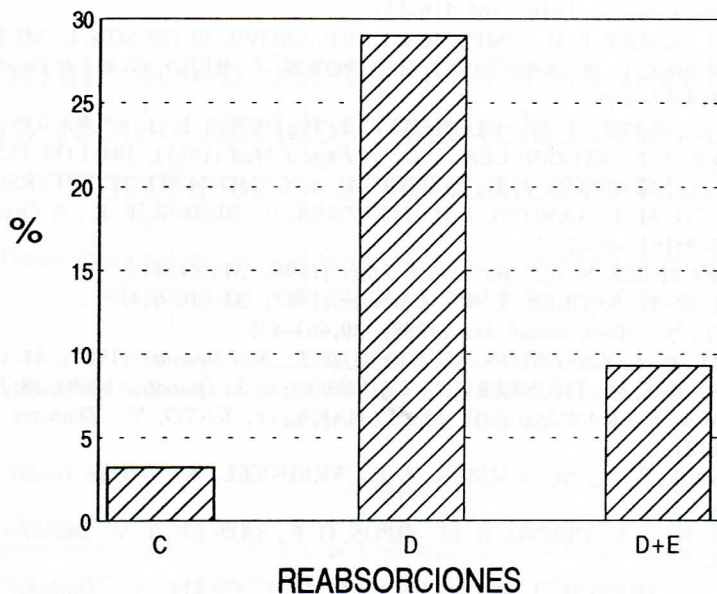


Fig. 2.—Incidencia de reabsorciones y malformaciones en ratas gestantes diabéticas. Efectos de la vitamina E. En este experimento se llevaron a cabo tres grupos de animales experimentales: ratas diabéticas sin ningún tipo de suplementación (D), ratas diabéticas suplementadas diariamente con 150 mg de vitamina E desde el primer día de gestación (D+E) y ratas controles (C).

BIBLIOGRAFÍA

- (1) LUCAS, M. J., LEVENO, K. J., WILLIAMS, M. L., RASKIN, P., WHALLEY, P. J.: *Am J Obstet Gynecol* (1989), **161**:426-431.
- (2) MILLS, J. L., KNOPP, R. H., SIMPSON, J. L., JOVANOVIC-PETERSON, L., METZGER, B. E., HOLMES, L. B., AARONS, J. H., BROWN, Z., REED, G. F.: *N Engl J Med* (1988a), **318**:671-676.
- (3) MILLER, E., HARE, J. W., CLOHERTY, J. P., DUNN, P. J., CLEASON, R. E., SOELDNER, J. S., KITZMILLER, J. L.: *N Engl J Med* (1981), **304**:1331-1334.
- (4) MILLS, J. L., SIMPSON, J. L., DRISCOLL, S. G., JOVANOVIC-PETERSON, L., VAN ALLEN, M. I., AARONS, J. H., METZGER, B., BIEBER, F. R.: *N Engl J Med* (1988b), **319**:1617-1622.
- (5) MARTÍNEZ-FRÍAS, M. L.: *Am J Med Genet* (1994), **51**:108-113.
- (6) HORTON, W. E., SADLER, T. W.: *Diabetes* (1983), **32**:610-616.
- (7) FREINKEL, N.: *Morm Metab Res* (1988), **20**:463-475.
- (8) ERIKSSON, U. J., KARLSSON, M., STYRUD, J.: *Biol Neonate* (1987), **51**:113-118.
- (9) ERIKSSON, R. S. M., THUNBERG, L., ERIKSSON, U. J.: *Diabetes* (1989), **38**:764-772.
- (10) TANIGAWA, K., KAWAGUCHI, M., TANAKA, O., KATO, Y.: *Diabetes* (1991), **40**:1115-1121.
- (11) BUCHANAN, T. A., SCHEMMER, J. K., FREINKEL, N.: *J Clin Invest* (1986), **78**:643-649.
- (12) BUCHANAN, T. A., DENNO, K. M., SIPOS, G. F., SADLER, T. W.: *Diabetes* (1994), **43**:656-660.
- (13) TSAI, E. C., HIRSCH, I. B., BRUNZELL, J. D., CHAIT, A.: *Diabetes* (1994), **43**:1010-1014.
- (14) MOREL, D. W., CHISOLM, G. M.: *J Lipid Res* (1989), **30**:1827-1834.
- (15) GIULGLIANO, D., CERIELLO, A., GIUSEPPE, P.: *Diabetes Care* (1996), **19**(3):257-267.
- (16) BONET, B., KNOPP, R. H.: "Accelerated LDL oxidation in diabetic gestation". *2nd Internat Graz Symp on Gestational Diabetes* (1992), (Abstract).
- (17) ERIKSSON, U. J., BORG, L. A. H.: *Diabetologia* (1991), **34**:325-331.
- (18) VIANA, M., HERRERA, E., BONET, B.: *Diabetologia* (1996), **39**:1041-1046.
- (19) VIANA, M., BARBAS, C., CASTRO, M., HERRERA, E., BONET, B.: VII Reunión de Bioquímica Perinatal. Granada (1996), (Abstract).
- (20) ERIKSSON, U. J., SIMÁN, C. M.: *Diabetes* (1996), **45**:1497-1502.