

# CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



# Embriopatía en Diabetes Mellitus Pregestacional

Autor: Dr. Josemaría Abad E.

Tutores: Dr. Daniel Martín N.,

Dra. Paz Ahumada D., Dr. Rodrigo Terra V.,

Dr. Juan Guillermo Rodríguez A.

Febrero 2023

# Introducción



- Población general → Riesgo anomalías congénitas 1-2%.
- En **mujeres con diabetes mellitus pregestacional (DMPG)** → riesgo aumentado (3-4 veces).
- Conclusión varios estudios: control glicémico durante la embriogénesis es el factor que más influye en la génesis de los defectos congénitos asociados a la DMPG.

*Agha MM, Glazier RH, Moineddin R, et al. Congenital abnormalities in newborns of women with pregestational diabetes: a time-trend analysis, 1994 to 2009. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2016;106:831–839.*

# Introducción

- Nivel de **hemoglobina glicosilada (HbA1c)**: se ha reportado ampliamente su asociación con anomalías congénitas.
- Entre más elevado el valor de HbA1c, mayor es el riesgo.
- Miller et al (\*): comparación de frecuencia de anomalías congénitas en pacientes con HbA1c menor o mayor a 8,5 % durante primer trimestre.
  - < 8,5%: 3,4 %
  - > 8,5%: 22,4%

(\* )Miller E, Hare JW, Cloherty JP, et al. Elevated maternal hemoglobin A1c in early pregnancy and major congenital anomalies in infants of diabetic mothers. *N Engl J Med.* 1981;304:1331–1334.

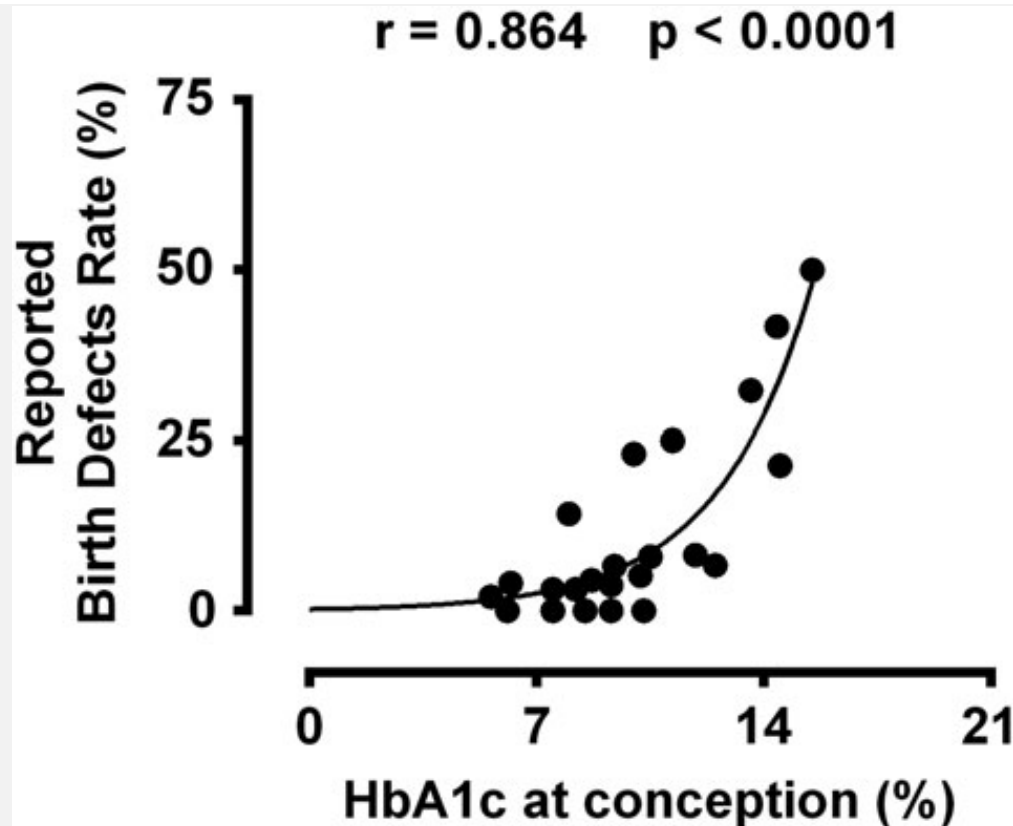


# 47-Fold rise of diabetes in childbearing age Chilean women: Markov model and cost-effectiveness of prevention of birth defects

Pablo Olmos<sup>1,2,3,4</sup>, Gisella Borzone<sup>5</sup> and Andrés Poblete<sup>3</sup>

<sup>1</sup>First Center of Biomedical Engineering, <sup>2</sup>Trinidad Initiative, Departments of <sup>3</sup>Obstetrics and Gynecology, <sup>4</sup>Nutrition, Diabetes and Metabolism and <sup>5</sup>Department of Respiratory Diseases, College of Medicine, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

# HbA1c y defectos congénitos



Olmos, P., Borzone, G., & Poblete, A. (2018). 47-Fold rise of diabetes in childbearing age Chilean women: Markov model and cost-effectiveness of prevention of birth defects. *The journal of obstetrics and gynaecology research*, 44(9), 1719–1730. <https://doi.org/10.1111/jog.13712>

# Patogénesis



- **Mecanismos** por los cuales la **hiperglicemia** altera el desarrollo embriológico → **multifactorial**.
- Transportador de glucosa **GLUT1 y 2** → rol importante en la mediación de la glucotoxicidad embrionaria.
- **Factores ambientales** con consecuencias teratogénicas para la **embriopatía diabética**.
  - Estrés oxidativo.
  - Aumento de la peroxidación lipídica.
  - Disminución de la capacidad de defensa antioxidante.
  - Acumulación de sorbitol.

*Li R, Thorens B, Loeken MR. Expression of the gene encoding the high-Km glucose transporter 2 by the early postimplantation mouse embryo is essential for neural tube defects associated with diabetic embryopathy. Diabetologia. 2007;50:682–689.*

# Patogénesis



- **Hiperglicemia y cuerpo cetónicos**
  - Modelos en ratones: correlación directa entre hiperglicemia y malformaciones congénitas.
  - Aumento del consumo de glucosa por el tejido embrionario → **teratogénico**.
  - **Incremento en flujo de glucosa potencia varias vías patogénicas:**
    - Flujo glucolítico, fosforilación oxidativa mitocondrial y ciclo del ácido cítrico.

# Patogénesis



- **Hiperglicemia y cuerpo cetónicos (2)**
  - **La acumulación de sorbitol**, a través de la reducción de los niveles elevados de glucosa por la aldosa reductasa, daña las células a través del efecto osmótico.
  - La **AMP-quinasa** estimulada por **hiperglicemia**, induce una mayor formación de **defectos del tubo neural** en experimentos in vitro con ratones.
  - Los **cuerpos cetónicos** (beta-hidroxibutirato y el acetoacetato) aumentan su formación en el hígado en hiperglicemia → placenta → teratogénesis.

*Horai M, Zhang Z, Stanton R, Virkamäki A, Loeken MR. Activation of the hexosamine pathway causes oxidative stress and abnormal embryo gene expression: involvement in diabetic teratogenesis. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2004 Aug; 70 (8):519-27.[PubMed:15329829]*



# Patogénesis



- **Hiperglicemia y cuerpo cetónicos (3)**
  - Activación de la **vía de las hexosaminas** en el estado **hiperglicémico** deteriora el sistema de defensa antioxidante → **teratogénesis**.
  - Formación de **uridina-difosfato N-acetil glucosamina** ,en esta vía, se une a los residuos de **serina** o **treonina** de las proteínas que provocan la **glicosilación ligada a beta-o** que conduce al **estrés de hexosamina**.
  - Disminución de la expresión de **Bcl-2** y el aumento de la expresión de **Bax** y **caspasa-3**, en el estado de hiperglicemia → **potencian la apoptosis**.

*Horal M, Zhang Z, Stanton R, Virkamäki A, Loeken MR. Activation of the hexosamine pathway causes oxidative stress and abnormal embryo gene expression: involvement in diabetic teratogenesis. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2004 Aug; 70 (8):519-27.[PubMed:15329829]*

# Patogénesis



- **Estrés oxidativo**

- Alteraciones de los **sistemas de señalización** inducidas por diabetes → desequilibrio entre la producción de **especies reactivas de oxígeno (ERO)** y el **sistema de defensa**.
- **Autooxidación de glucosa** y la **producción mitocondrial de superóxidos** → aumento de las **ERO**
- **Tejido neural embrionario** → aumenta captación de glucosa para la proliferación de tejidos.
- **Ambiente hiperglucémico** → aumento adicional en la captación de glucosa por parte del tejido neural (GLUT1).

# Patogénesis



- **Estrés oxidativo (2)**
  - **NADPH** (vía de los polioles) reduce la **glutación reductasa (GR)**.
  - **GR** → requerida en síntesis de proteínas y ADN.
  - **Exceso de glucosa inhibe** la enzima **gammaglutamilcisteína** involucrada en la producción de **GR**.
  - Capacidad de reducir y neutralizar las especies reactivas disminuye, lo que exacerba aún más el **estrés oxidativo**.

# Patogénesis



- **Estrés oxidativo (3)**

- Integridad de la **membrana celular** → se debilita debido al **estrés oxidativo**.
- Las **ERO** pueden **dañar todos los componentes**, incluidas las membranas celulares, el ADN, el ARN, la peroxidación de lípidos y las proteínas.
- **↑ ERO intracelular** → inhibe la gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (**GAPDH**), enzima limitante de la velocidad → aumenta sensibilidad a ERO.

# Patogénesis



- **Estrés oxidativo → Apoptosis (4)**
  - Expresión de las **óxido nítrico sintasas (iNOS)**, inducida por **estrés oxidativo**, conduce a **estrés nitrosativo y apoptosis**.
  - **Defectos en la autofagia** de proteínas desplegadas y organelos celulares, dañados en el ambiente diabético, son responsables del **estrés del retículo endoplásmico (estrés ER)** en el **neuroepitelio → defectos del tubo neural (DTN)**.
  - **Autofagia →** necesaria para la **neurulación** y el cierre de los **pliegues neurales**.

*Xu C, Li X, Wang F, Weng H, Yang P. Trehalose prevents neural tube defects by correcting maternal diabetes-suppressed autophagy and neurogenesis. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2013 Sep 01; 305 (5):E667-78. [PMCFree article: PMC3761168] [PubMed: 23880312]*

# Patogénesis



- **Estrés oxidativo → Autofagia (5)**
  - ↑ actividad del factor de transcripción llamado **Forkhead box O3 (foxO3)** (pacientes diabéticos) → inhibición de la autofagia.
  - La eliminación del **gen foxO3a** → restauración de la autofagia → ↓ DTN
  - **Estrés del RE** → inhibe la migración de células endocárdicas que conducen a **defectos cardíacos**, incluidos los defectos del tabique auriculoventricular.

*Xu C. The increased activity of a transcription factor inhibits autophagy in diabetic embryopathy. Am J Obstet Gynecol. 2019 Jan; 220 (1):108.e1-108.e12. [PMC free article: PMC6463484][PubMed: 30312583]*

*Zhao Z. Endoplasmic reticulum stress in maternal diabetes-induced cardiac malformations during critical cardiogenesis period. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2012 Feb; 95 (1):1-6.[PubMed: 21922638]*

# Patogénesis



- **Estrés hipóxico**

- El **aumento del consumo de O<sub>2</sub>** (previo al desarrollo de los vasos sanguíneos), por exceso del **metabolismo de la glucosa**, exacerba el **estado hipóxico** al favorecer la formación de **superóxido mitocondrial**.
- **Placenta** → desorganización vascular, proliferación endotelial y ↑ espacio veloso → vasculitis fetal e hipoxia.
- En muchos estudios → disminución en el **nivel de oxígeno** → aumento **tasas DTN**.

# Patogénesis



## • Inositol

- **↓ Captación** tejido fetal (entorno hiperglicémico).
- **Suplementación** → **↓ dismorfogénesis.**
- **↓ Fosfoinositol 2 (PIP2), PIP3 y diacilglicerol (DAG)**
- **PIP2** → precursor de los fosfolípidos.
- **↓ Fosfolipasa A2** → **↓ ácido araquidónico.**

*Eriksson UJ, Wentzel P. The status of diabetic embryopathy. Ups J Med Sci. 2016 May;121(2):96-112. [PMCID: PMC4900070] [PubMed: 27117607]*



# Patogénesis



- **Ácido araquidónico y prostaglandinas**
  - Niveles  $\uparrow$  glucosa inhiben **enzimas ciclooxigenasas (COX)**.
  - **Prostaglandinas**  $\rightarrow$  vitales para la vida celular.
  - La **vía productora de prostaglandina E2** juega un papel crucial en la neurulación.
  - El **ácido araquidónico**  $\rightarrow$  señalización como segundo mensajero.
  - **Formación de isoprostano**, por peroxidación del ácido araquidónico  $\rightarrow$   $\downarrow$  ácido araquidónico  $\rightarrow$   $\uparrow$  **DTN**.

# Patogénesis



## • Alteraciones genéticas

- **Causa genética** → sin identificar.
- **Genes polimórficos** → responsables de la susceptibilidad a malformaciones fetales en madres diabéticas.
- **Productos glicosilación** avanzada → daño **ADN** → **teratogénesis**.
- **Estrés oxidativo** altera la expresión de **genes** que codifican **enzimas inhibidoras de radicales libre** (superóxido dismutasa y las catalasas).
- **PAX3** se expresa en el neuroepitelio y es esencial para el cierre del tubo neural e inhibe la apoptosis mediada por **P53**.
- **↑ Glucosa** → inhibición del **gen PAX3** que, a su vez, está involucrado en la incidencia de los DTN.

# Patogénesis



- **Alteraciones genéticas (2)**

- **Glicosilación proteínas histonas** → inestabilidad ADN.
- Entrecruzamiento del **aminoácido histona** por **glucosa-6-fosfato y ADP ribosa** → inestabilidad del ADN.
- El defecto en **TGF-beta** → malformaciones cardiacas.
- **Hiperglicemia** → cambios epigenéticos → **metilación aberrante del ADN** y promotor de **NF-kB** → contribución teratogénica.

# Prevención



- **Periodo crítico teratogénesis:** 3 a 6 semanas post concepción.
- **Intervención** nutricional y metabólica preconcepcional.
- **Ensayos clínicos:** tasa malformaciones equivalente a población general si se logran objetivos de control glicémico preconcepcional.
- **Altas dosis de vitaminas C y E** redujeron la dismorfogénesis fetal a niveles no diabéticos in vivo y en cultivo de embriones de rata.

Wahabi HA, Alzeidan RA, Bawazeer GA, et al. Preconception care for diabetic women for improving maternal and fetal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2010;10:63.

Zabihi S, Loeken MR. Understanding diabetic teratogenesis: where are we now and where are we going? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2010;88(10):779–790. <https://doi.org/10.1002/bdra.20704>.



# Prevención

- **Ácido fólico (AF)**
  - Suplementación aconsejada en el embarazo.
  - **Dosis:** 0,4 mg vs 4 mg día vo.
  - **Duración:** 3 meses preconcepción hasta finalizado el primer trimestre.
  - Prevención DTN (50%).
  - Reducción prevalencia anomalías cardíacas congénita (20%).

*Van Beynum IM, Kapusta L, Bakker MK, et al. Protective effect of periconceptual folic acid supplements on the risk of congenital heart defects: a registry-based case-control Study in the northern Netherlands. Eur Heart J. 2010;31:464–471.*



**Cochrane**  
**Library**

Cochrane Database of Systematic Reviews

## Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects (Review)

De-Regil LM, Peña-Rosas JP, Fernández-Gaxiola AC, Rayco-Solon P

## Contexto

- Se ha reportado que los DTN se pueden prevenir con suplementos de ácido fólico periconcepcional.
- Los efectos de diferentes dosis, formas y esquemas de suplementos de folato para la prevención de otros defectos de nacimiento y resultados maternos e infantiles no están claros.

## Objetivos

- Evaluar si la administración de ácido fólico periconcepcional, reduce el riesgo de enfermedad del tubo neural y otras enfermedades congénitas, sin causar resultados adversos en las madres o los recién nacidos.

## Métodos de búsqueda

- Se realizaron búsquedas en el registro de ensayos del Grupo Cochrane de Embarazo y Parto (Cochrane Pregnancy and Childbirth Group) (31 de agosto de 2015).
- Además, se realizaron búsquedas en World Health (OMS) Plataforma Internacional de Registro de Ensayos Clínicos (ICTRP) y se contactó con organizaciones relevantes para identificar estudios en curso y no publicados.

## Criterios de selección

- Se incluyeron todos los ensayos aleatorios que evaluaron el efecto de la administración de suplementos de folato periconcepcional solo o en combinación con otras vitaminas y minerales en mujeres, independientemente de la edad y paridad.



## Resultados

- Se incluyeron cinco ensayos en los que participaron 7391 mujeres (2033 con antecedentes de embarazo afectado por un DTN y 5358 sin antecedentes de DTN). Se realizaron cuatro comparaciones:
  1. Suplementos con AF versus ninguna intervención, placebo u otros micronutrientes sin AF (cinco ensayos).
  2. Administración de suplementos con AF solo versus ningún tratamiento o placebo (un ensayo).
  3. Administración de suplementos con AF más otros micronutrientes versus otros micronutrientes sin AF (cuatro ensayos)
  4. Administración de suplementos con AF más otros micronutrientes versus los mismos otros micronutrientes sin AF (dos ensayos).

- Sólo un ensayo se consideró con bajo riesgo de sesgo.
- Todos los participantes estaban cegados a la intervención.
- Resultados de la primera comparación (6708 nacimientos con información sobre los DTN y otros resultados infantiles), muestran un efecto protector de la administración diaria de AF (solo o en combinación con otras vitaminas y minerales), en la prevención de los DTN en comparación con ningún efecto protector, intervenciones/placebo o vitaminas y minerales sin AF (riesgo relativo [RR] 0,31; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,17 a 0,58); cinco estudios; 6708 nacimientos; evidencia de alta calidad).

- El AF tuvo un efecto protector significativo para disminuir la recurrencia de DTN ((RR 0,34, IC del 95%: 0,18 a 0,64), cuatro estudios; 1846 nacimientos).
- Los análisis de subgrupos sugieren que el efecto positivo del AF en la incidencia y la recurrencia de los DTN no se ve afectada por la dosis de ácido fólico (400  $\mu\text{g}$  (0,4 mg) o más) o si el ácido fólico se administra solo o con otras vitaminas y minerales.
- Estos resultados son consistentes en las cuatro comparaciones de la revisión.

- No hay evidencia de ningún efecto preventivo o negativo sobre:
  - Paladar hendido (RR 0,73, IC del 95 %: 0,05 a 10,89; tres estudios; 5612 nacimientos; evidencia de baja calidad).
  - Labio leporino (RR 0,79, IC del 95 %: 0,14 a 4,36 ; tres estudios; 5612 nacimientos; evidencia de baja calidad).
  - Defectos cardiovasculares congénitos (RR 0,57, IC del 95 %: 0,24 a 1,33; tres estudios; 5612 nacimientos; evidencia de calidad baja).
  - Abortos espontáneos (RR 1,10, IC del 95 %: 0,94 a 1,28; cinco estudios; 7391 embarazos; evidencia de calidad moderada).
  - Cualquier otro defecto congénito ( RR 0,94, IC del 95%: 0,53 a 1,66; tres estudios; 5612 nacimientos; evidencia de baja calidad).
- No hubo ensayos incluidos que evaluaran los efectos de esta intervención sobre la muerte neonatal, el folato en sangre materna o la anemia a término.

## Conclusión autores

- *El ácido fólico, solo o en combinación con vitaminas y minerales, previene los defectos del tubo neural, pero no tiene un efecto claro sobre otros defectos de nacimiento.*

# Prevención



- **Ácido fólico**
  - **Alteraciones en el metabolismo del AF y su falta de disponibilidad, se asocian a DTN.**
  - **El mecanismo “antiteratogénico” del AF no está totalmente dilucidado.**
  - **Hipótesis → adición de AF adicional corrige alteraciones sutiles en su metabolismo.**

*Wentzel, P., Gäreskog, M., & Eriksson, U. J. (2005). Folic acid supplementation diminishes diabetes- and glucose-induced dysmorphogenesis in rat embryos in vivo and in vitro. Diabetes, 54(2), 546–553.*  
<https://doi.org/10.2337/diabetes.54.2.546>

# Prevención



- **Ácido fólico**
  - **Suplementación con AF normalizaría las alteraciones en varias vías metabólicas intracelulares que dependen críticamente de un nivel óptimo de AF intracelular.**
    - Metilación y remetilación de la homocisteína.

*Wentzel, P., Gäreskog, M., & Eriksson, U. J. (2005). Folic acid supplementation diminishes diabetes- and glucose-induced dysmorphogenesis in rat embryos in vivo and in vitro. Diabetes, 54(2), 546–553.*  
<https://doi.org/10.2337/diabetes.54.2.546>

# Prevención



- **Ácido fólico**

- La absorción celular de folato (como 5-metiltetrahidrofolato) está mediado por grupos de proteínas de transporte unidas a la membrana, **proteínas de unión a folato (folbps)**.
- 2 isoformas en ratones: folbp-1 y folbp-2.
- En **humanos**, solo se ha descrito un **folbp**.
- **Regulación de las folbps** no es del todo conocido → deficiencia de folato → regulación positiva del **número de folbps** unidos a la membrana.

*Wentzel, P., Gäreskog, M., & Eriksson, U. J. (2005). Folic acid supplementation diminishes diabetes- and glucose-induced dysmorphogenesis in rat embryos in vivo and in vitro. Diabetes, 54(2), 546–553.*  
<https://doi.org/10.2337/diabetes.54.2.546>



---

# Folic Acid Supplementation Diminishes Diabetes- and Glucose-Induced Dymorphogenesis in Rat Embryos In Vivo and In Vitro

Parri Wentzel, Mattias Gäreskog, and Ulf J. Eriksson



## Objetivos:

1. Examinar en un modelo de rata, si la suplementación con AF afectaría el impacto teratogénico de la diabetes materna in vivo y si dicha suplementación in vitro también alteraría el efecto de uno de los principales teratógenos en embarazadas con DMPC: la hiperglicemia.
2. Comprobar si la diabetes in vivo o la concentración alta de glucosa in vitro, regula la expresión génica de los niveles de folbp y de AF en este modelo de rata y si la adición de AF afecta la expresión génica de folbp y la concentración de AF en los embriones.

---

# Folic Acid Supplementation Diminishes Diabetes- and Glucose-Induced Dymorphogenesis in Rat Embryos In Vivo and In Vitro

Parri Wentzel, Mattias Gäreskog, and Ulf J. Eriksson

## Materiales y métodos

- **Inyección de 15 mg/kg de AF** al día a ratas diabéticas durante la gestación y evaluación del **efecto antiteratogénico** en el día 10 y 11 de la gestación.
- **Cultivo de embriones** de rata al día 9 de la gestación por 24 o 48 h en **10 o 30 mmol/l de glucosa con o sin AF** en diferentes concentraciones
- Análisis del **efecto de la adición de AF** en el crecimiento embrionario y las malformaciones.
- **Recolección de embriones** de ratas normales y diabéticas con o sin inyecciones de AF, así como embriones de cultivo in vitro con bajo o alto contenido de glucosa con o sin suplementos de AF, para la **evaluación de la expresión del gen folbp**.

---

# Folic Acid Supplementation Diminishes Diabetes- and Glucose-Induced Dysmorphogenesis in Rat Embryos In Vivo and In Vitro

Parri Wentzel, Mattias Gäreskog, and Ulf J. Eriksson

## Resultados

- Embriones expuestos a un **ambiente diabético** in vivo y **glucosa alta** in vitro, mostraron un **mayor número de malformaciones** severas.
- Tasa **muy alta de defectos del tubo neural** causados por **diabetes materna** in vivo o **alta concentración de glucosa** in vitro, la mayoría de las veces combinada con otras malformaciones somáticas.
- **Disminución de la LCN** y del número de somitas en embriones de **ratas diabéticas** y en aquellos cultivados con **alto contenido de glucosa** en comparación con embriones de control (de una madre normal y cultivadas a baja concentración de glucosa).

---

# Folic Acid Supplementation Diminishes Diabetes- and Glucose-Induced Dysmorphogenesis in Rat Embryos In Vivo and In Vitro

Parri Wentzel, Mattias Gäreskog, and Ulf J. Eriksson

## Resultados

- Inyección subcutánea de **AF** a **ratas diabéticas** durante la gestación, **disminuyó la tasa de malformaciones** en los fetos y aumentó la LCN.
- La **suplementación de 1-2 mmol/l** de AF al medio de cultivo con **30 mmol/l** de concentración de glucosa, **disminuyó la incidencia de defectos del tubo neural**.
- La suplementación de 0,25 mmol/l de AF no afectó las malformaciones inducidas por glucosa o la disminución parámetros morfológicos.

---

# Folic Acid Supplementation Diminishes Diabetes- and Glucose-Induced Dysmorphogenesis in Rat Embryos In Vivo and In Vitro

Parri Wentzel, Mattias Gäreskog, and Ulf J. Eriksson

## Resultados

- Tanto la **diabetes** in vivo como la **glucosa alta** in vitro, **aumentaron la incidencia de defectos del tubo neural** en los embriones, en vivo del 4 al 71% e in vitro del 0 al 88%.
- La suplementación de 1 mmol/l de AF a los cultivos con 30 mmol/l de glucosa, redujeron la incidencia de defectos del tubo neural al 29 %, y la adición de 2 mmol/l de AF **disminuyó la tasa de DTN al 5 %**.

---

# Folic Acid Supplementation Diminishes Diabetes- and Glucose-Induced Dymorphogenesis in Rat Embryos In Vivo and In Vitro

Parri Wentzel, Mattias Gäreskog, and Ulf J. Eriksson

## Resultados

- La **expresión génica de folbp** disminuyó en el crías de ratas diabéticas en comparación con las crías del grupo control.
- El **mismo patrón** se encontró en embriones cultivados en 30 mmol/l de glucosa en comparación con embriones cultivados en 10 mmol/l de glucosa a las 24 h de cultivo .
- **Al inyectar AF** en las ratas diabéticas y el grupo control, la **expresión del gen folbp** en los embriones de ratas diabéticas se normalizó.
- La **concentración de AF** se redujo en los embriones de ratas diabéticas en comparación con embriones de control, en el día 10 de gestación.
- La **suplementación de AF** exógeno in vivo e in vitro, aumentó notablemente la concentración de ácido fólico en los embriones.

---

# Folic Acid Supplementation Diminishes Diabetes- and Glucose-Induced Dymorphogenesis in Rat Embryos In Vivo and In Vitro

Parri Wentzel, Mattias Gäreskog, and Ulf J. Eriksson

## Conclusiones

- **Hallazgo mas importante:** demostrar que la **adición de AF**, tanto in vivo como in vitro, **disminuye la teratogenicidad inducida por la diabetes y la hiperglicemia** en los embriones de ratas.
- La **mayoría de los daños embrionarios** inducidos por diabetes y glucosa, incluyendo los DTN, fueron **corregidos por la adición de ácido fólico**.
- Los niveles de mRNA del transportador folbp, estaban disminuidos en embriones de ratas diabéticas y en aquellos cultivados con altos niveles de glucosa.
- Lo anterior permite concluir que un **“ambiente diabético” altera el metabolismo del folato en el embrión en desarrollo**, primariamente a través de la disminución en la captación de ácido fólico, como consecuencia de un menor numero de folpbs.

---

# Folic Acid Supplementation Diminishes Diabetes- and Glucose-Induced Dymorphogenesis in Rat Embryos In Vivo and In Vitro

Parri Wentzel, Mattias Gäreskog, and Ulf J. Eriksson

## Conclusiones

- El **daño inducido en la organogénesis** por la DMPG y la hiperglicemia, tanto in vivo como in vitro, han sido asociados con un **mayor estrés oxidativo**.
- Relevante considerar que algunos de los **efectos anti teratogénicos del AF**, se deban a los **efectos antioxidantes** intrínsecos de éste.
- La **suplementación con AF** antes de la concepción y durante el embarazo, ha demostrado **reducir la incidencia de DTN**.
- Los resultados sugieren que la **suplementación con AF en pacientes embarazadas diabéticas**, tendría además un **efecto antiteratogénico preventivo adicional**.



# Conclusiones



Fundamental el diagnóstico oportuno y manejo adecuado de pacientes con DMPG.

Debe alcanzarse un nivel óptimo de HbA1c preconcepcional (menor a 7%), con el objetivo de disminuir los riesgos asociados (en particular los fetales).

Mientras mayor sea el nivel de HbA1c, mayor será la probabilidad de malformaciones congénitas fetales (relación exponencial).

Embriopatía en DMPG, se produce por diversas vías: hiperglicemia y acumulación de cuerpos cetónicos; estrés oxidativo y nitrosativo; disminución niveles de inositol, estrés hipóxico, alteraciones genéticas, etc.

Prevención con uso de AF, idealmente 3 meses antes de la concepción, disminuye de manera estadísticamente significativa la tasa de DTN y otras malformaciones congénitas (con menos evidencia).

Se sugieren dosis mayores (4 mg vs 0,4 mg), en estas pacientes (evidencia menor calidad).