

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente
Facultad de Medicina, Universidad de Chile



Embriopatía Diabética: Mecanismos

Autora: Andrea González B.
Residente programa obstetricia y ginecología
UCh
Tutor: Dr. Daniel Martin N.
Julio 2023

Introducción

- La embriopatía diabética o embriopatía asociada a la diabetes materna, es una condición que afecta a los fetos de madre con diabetes mal controlada.
 - Teratogénesis diabética → 8 semanas gestación
 - Riesgo general de malformaciones congénitas → 2-4 veces más alto que en pacientes sanas
 - Diabetes tipo 1: 2,9 a 7,5%
 - Diabetes tipo 2: 2,1 a 12,3%
 - Hiperglicemia periconcepcional se asocia con el extremo superior del rango

Introducción

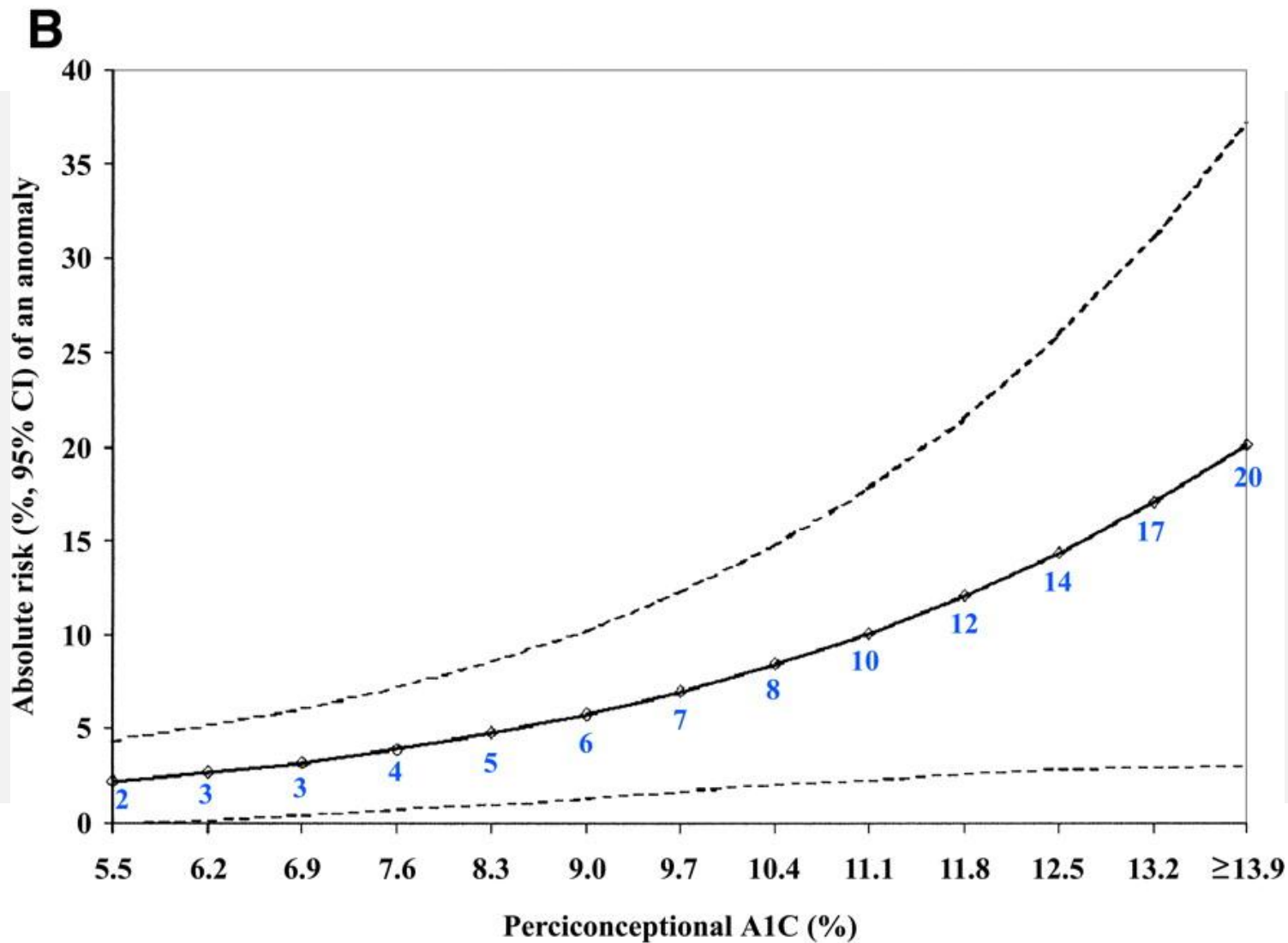


- **Hemoglobina glicosilada (HbA1c):**
 - 1997 un análisis de 7 estudios de cohortes, el riesgo absoluto de un embarazo afectado por una anomalía congénita en recién nacidos vivos fue:
 - A1C 5.5%: 2 a 3%
 - A1C 7.6%: 4%
 - A1C \geq 14%: 20 %
 - Por cada 1 % de disminución absoluta en la HbA1c materna → Reducción del 30 % en el riesgo de malformaciones congénitas mayores

Guerin A, Nisenbaum R, Ray JG. Use of maternal GHb concentration to estimate the risk of congenital anomalies in the offspring of women with prepregnancy diabetes. *Diabetes Care*. 2007 Jul;30(7):1920-5. doi: 10.2337/dc07-0278. Epub 2007 Apr 19. PMID: 17446531.

Bell R, Glinianaia SV, Tennant PW, Bilous RW, Rankin J. Peri-conception hyperglycaemia and nephropathy are associated with risk of congenital anomaly in women with pre-existing diabetes: a population-based cohort study. *Diabetologia*. 2012 Feb 8. doi: 10.1007/s00125-012-2455-y. Epub ahead of print. PMID: 22214812

Introducción





Patogenia

- Las razones precisas de la teratogenicidad inducida por la diabetes no están claramente identificadas

Multifactorial



Patogenia

- Alteraciones metabolismo materno
 - Glucosa
 - Cuerpos cetónicos
 - Combinación

- Alteraciones metabolismo fetal
 - Ácido araquidónico/ prostaglandinas

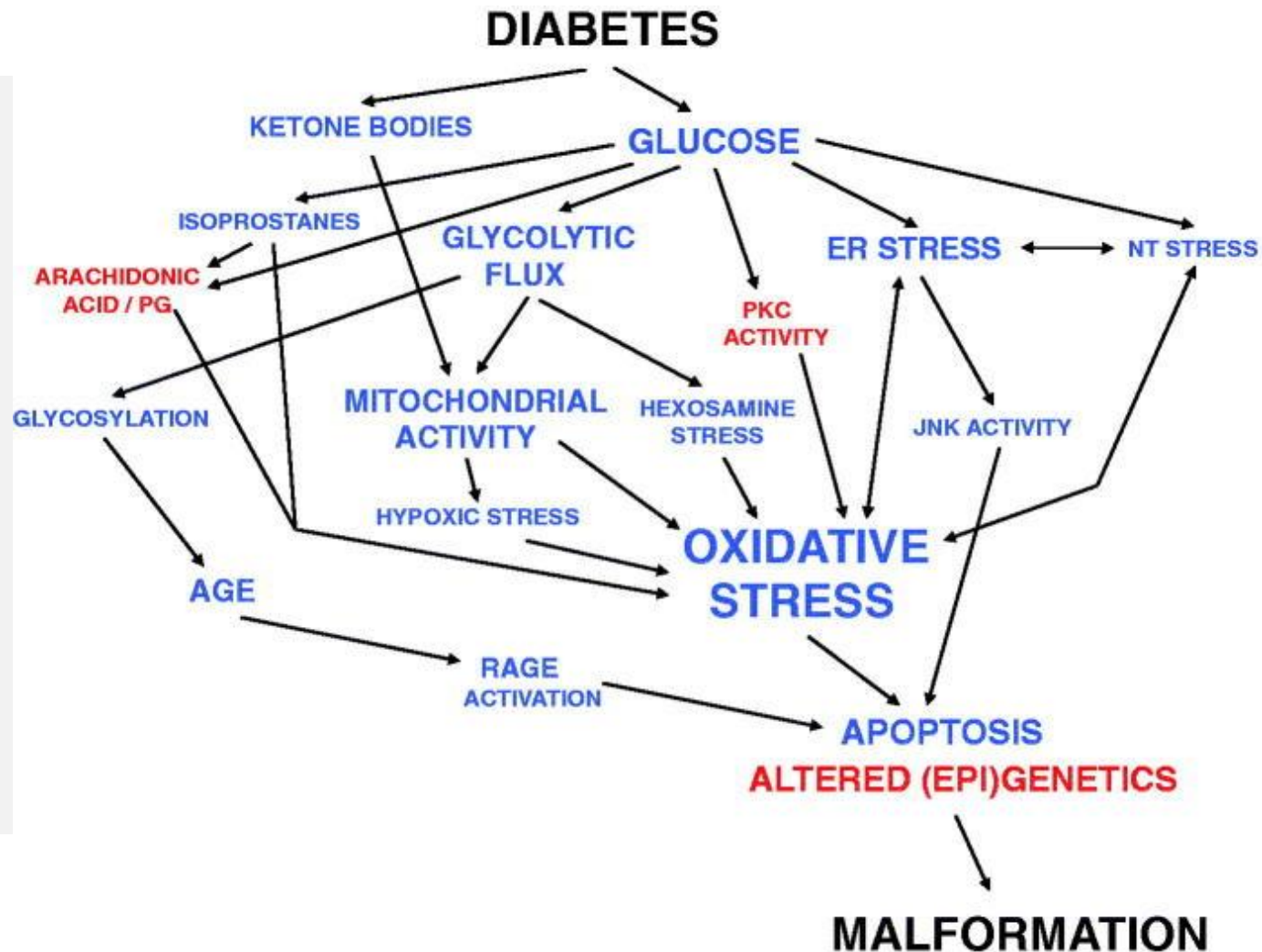
- Genética y epigenética



Patogenia

- Inducción procesos teratogénicos ambiente
 - Estrés oxidativo
 - Estrés hipóxico
 - Isoprostano
 - Formación de advanced glycosylation end-product (AGE) y activación receptor (RAGE)
 - Estrés nitrosativo
 - Estrés retículo endoplasmático
 - Hexosamina
 - Apoptosis

Patogenia



Patogenia



- **Hiperglicemia**

- 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.

Patogenia



- **Cuerpos cetónicos**

- Se sintetizan en mayor cantidad en el hígado materno en respuesta al estado diabético.
- Los dos compuestos principales, beta-hidroxibutirato y acetoacetato → placenta → acetoacetyl-CoA → mitocondrias embrionarias.
 - Disminución consumo oxígeno y glucosa

Herrera E. Lipid metabolism in pregnancy and its consequences in the fetus and newborn. *Endocrine*. 2002 Oct;19(1):43-55. doi: 10.1385/ENDO:19:1:43. PMID: 12583601.

Eriksson UJ, Wentzel P. The status of diabetic embryopathy. *Ups J Med Sci*. 2016 May;121(2):96-112. doi: 10.3109/03009734.2016.1165317. Epub 2016 Apr 27. PMID: 27117607; PMCID: PMC4900070.



Patogenia

- **Hiperglicemia + cuerpos cetónicos**
 - Combinación de niveles subteratogénicos de glucosa y beta-hidroxibutirato produce alteraciones en el desarrollo embrionario in vitro
 - Relación sinérgica
 - Las vías metabólicas de los teratógenos convergen en el ciclo del ácido cítrico y la fosforilación oxidativa en la mitocondria
 - Hiperactividad de la vía de fosforilación oxidativa

Patogenia

- **Ácido araquidónico/prostaglandinas:**
 - El ácido araquidónico es un ácido graso poliinsaturado presente en los fosfolípidos de las membranas celulares → señalización 2do mensajero
 - COX → Prostaglandinas (PGE) → vitales para la vida celular

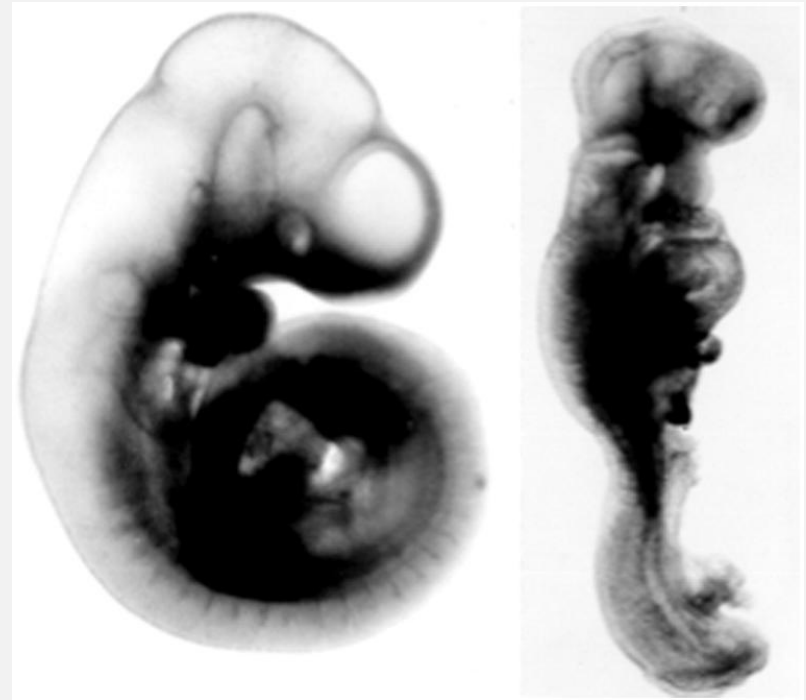
Eriksson UJ, Borg LA. Diabetes and embryonic malformations. Role of substrate-induced free-oxygen radical production for dysmorphogenesis in cultured rat embryos. *Diabetes*. 1993 Mar;42(3):411-9. doi: 10.2337/diab.42.3.411. PMID: 8432412.

Wiznitzer A, Furman B, Mazor M, Reece EA. The role of prostanoids in the development of diabetic embryopathy. *Diabetes*. 1993;42(3):411-9. doi: 10.2337/diab.42.3.411. PMID: 8432412.

Patogenia

- **Ácido araquidónico/
prostaglandinas:**

- Niveles \uparrow glucosa
inhiben enzimas
ciclooxigenasas (COX)
 - \downarrow Expresión COX-2
 $\rightarrow \downarrow$ PGE \rightarrow
 \uparrow defectos tubo
neural



Patogenia



- **Estrés oxidativo:**
 - Desequilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la capacidad de desintoxicar intermedios reactivos o reparar el daño resultante.
 - Las ROS son moléculas altamente reactivas que contienen oxígeno, como el anión superóxido (O_2^-), el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y el radical hidroxilo (OH^-)
 - Daño proteínas, lípidos y el ADN

Patogenia



- **Estrés hipóxico:**
 - En la organogénesis temprana, es probable que los niveles de oxígeno sean muy bajos en el entorno embrionario
 - Exceso de metabolismo de la glucosa → ↑ la tasa de consumo de O_2 → exacerbaría el estado hipóxico → ↑ producción de superóxido mitocondrial → estrés oxidativo.

Patogenia



- **Formación isoprostano:**

- Compuestos similares a las PGE formados *in situ* a partir de la peroxidación del ácido araquidónico mediante reacciones no enzimáticas catalizadas por radicales libres y, por lo tanto, sirven como indicadores de la peroxidación lipídica → **8-iso-prostaglandina F2 α (8-epi-PGF2a)**
- Potente actividad biológica como mediadores inflamatorios → marcador fiable y específico del estrés oxidativo *in vivo*
- ↑ en respuesta a ROS

Patogenia



- **Formación de los productos finales de la glicosilación avanzada (AGE) y activación receptor (RAGE)**
 - Son un grupo de moléculas complejas formadas a través del proceso de glicación.
 - Reacción no enzimática → moléculas de azúcar se unen a proteínas, lípidos o ácidos nucleicos.
 - Acumulación progresiva, especialmente en condiciones de hiperglicemia → estrés oxidativo
 - Uno de los AGE más conocidos es la **HbA1c**
 - El término "avanzado" → formación a través de múltiples reacciones y son más estables que los productos de glicosilación anteriores.



Patogenia

- **Formación de los productos finales de la glicosilación avanzada (AGE) y activación receptor (RAGE)**
 - El receptor para productos finales de glicosilación avanzada (RAGE) → receptor de superficie celular
 - Presente en variadas células: endoteliales, los monocitos, los macrófagos, músculo liso y las neuronas.
 - Interacción activa vías intracelulares → genes proinflamatorios
 - Activación de Factor nuclear κ B (NF κ B) y la activación de NADPH-oxidasa

Patogenia

- **Formación de los productos finales de la glicosilación avanzada (AGE) y activación receptor (RAGE)**
 - Ratones knockout para RAGE → la diabetes materna inducía más:
 - Reabsorciones fetales, malformaciones (esqueleto facial, tubo neural) y retraso de peso en los fetos de tipo salvaje que en los fetos RAGE-/-, a pesar de una hiperglicemia materna similar.

Patogenia



- **Estrés nitrosativo**

- Condición caracterizada por una producción excesiva y desregulada de especies reactivas de nitrógeno (RNS) → óxido nítrico (NO) y sus derivados, dentro de las células y tejidos.
 - Daño componentes celulares, incluidos los lípidos, las proteínas y el ADN, lo que provoca disfunción celular y daño tisular.
- Evento concomitante al estrés oxidativo

Patogenia

- **Estrés retículo endoplasmático (RE)**
 - También conocido como respuesta de proteína desplegada o mal plegadas (UPR)
 - RE sobrepasado e incapaz de manejar una acumulación de proteínas desplegadas o mal plegadas.
 - ↓ traducción de proteínas, degrada las proteínas mal plegadas y produce chaperonas involucradas en el plegamiento de proteínas para restaurar la función normal de ER.
 - Si esto no se logra, o la interrupción se prolonga → apoptosis.

Patogenia



- **Estrés de hexosamina**

- Hexosa → Amino azúcares formados por la adición de un grupo amina a una hexosa (glucosa, galactosa, fructosa, manosa)
- ↑ concentraciones de glucosa ambiental produce una ↑ captación, fosforilación y metabolismo de la glucosa → ↑ flujo en la vía glucolítica y, también, en la vía biosintética de hexosamina.

Patogenia



- **Estrés de hexosamina**

- La glicosilación ligada a beta-O (O-GlcNAcylation) es un mecanismo regulador dinámico y esencial que influye en la función y la señalización de las proteínas en varios procesos celulares.
 - Regulación de la expresión génica
 - Señalización celular
 - Estabilidad y recambio de proteínas
 - Metabolismo celular
 - Respuestas de estrés celular

Patogenia



- **Alteraciones genéticas**

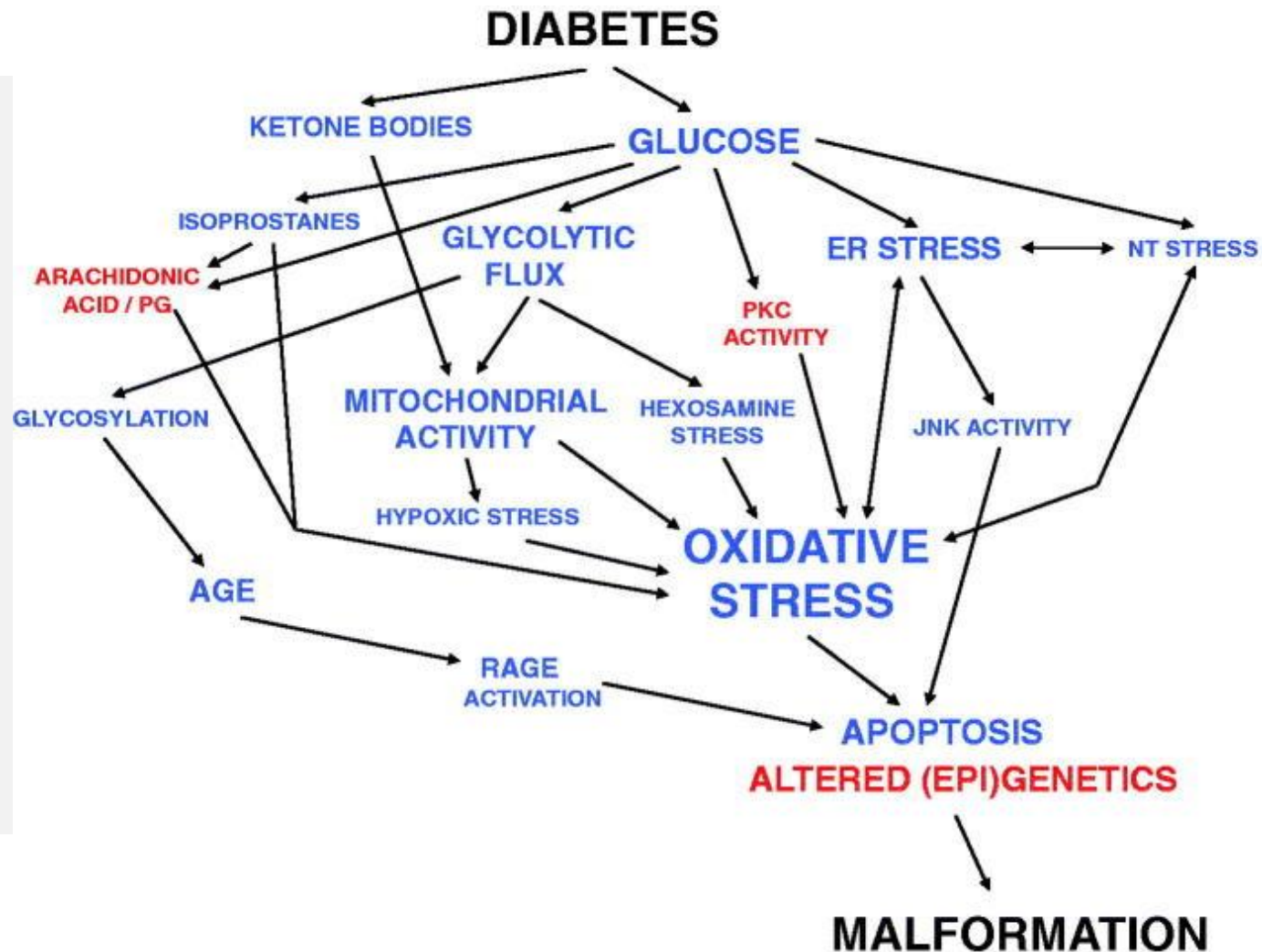
- Causa genética → sin identificar
- Genes polimórficos → responsables de la susceptibilidad a malformaciones fetales en madres diabéticas.
- Productos glicosilación avanzada → teratogénesis por daño ADN.
- Estrés oxidativo altera la expresión de genes que codifican enzimas inhibidoras de radicales libre (superóxido dismutasa y las catalasas).

Patogenia



- **Alteraciones genéticas**
 - 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.
 - 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 cardíacas.
 - Hiperglicemia → cambios epigenéticos → metilación aberrante del ADN y promotor de NF-kB2a

Patogenia



Conclusiones



- La embriopatía diabética tiene una etiología y una patogenia complejas.
- El estado diabético induce simultáneamente alteraciones en una serie de vías con capacidad teratogénica, las cuales están entrelazadas entre sí.
- Los distintos estudios han abierto posibilidades de encontrar moléculas para usar en la terapia de intervención y prevención de las malformaciones congénitas en hijos de madres diabéticas.