

**Diabetes mellitus experimental: estudio morfométrico en la descendencia de ratas diabéticas**

**Experimental diabetes mellitus: morphometric study in the progeny of diabetic rats**

**Yelina Gorrita Pérez,<sup>I</sup> Nínive Núñez López,<sup>II</sup> Sonia Clapés Hernández,<sup>III</sup> Tammy Fernández Romero<sup>IV</sup>**

<sup>I</sup>Especialista de I grado en Embriología. Profesor Asistente. Máster en Atención Integral al Niño. Facultad de Ciencias Médicas Mayabeque. San José de las Lajas, Mayabeque, Cuba.

<sup>II</sup>Especialista de I grado en Embriología. Profesor Auxiliar. Facultad de Ciencias Médicas "Victoria de Girón". Ciudad de La Habana, Cuba.

<sup>III</sup>Doctora en Ciencias de la Salud. Profesor Titular. Facultad de Ciencias Médicas "Victoria de Girón". Ciudad de La Habana, Cuba.

<sup>IV</sup>Especialista de II grado en Bioquímica Clínica. Profesor Auxiliar. Facultad de Ciencias Médicas "Victoria de Girón". Ciudad de La Habana, Cuba.

---

**RESUMEN**

**Introducción:** en la diabetes mellitus preconcepcional la falla en la producción de insulina produce efectos nefastos sobre el fruto de la concepción.

**Objetivos:** identificar modificaciones de peso, talla, diámetros craneanos y morfometría facial de sus fetos.

**Métodos:** se realizó una investigación de diabetes mellitus experimental en ratas hembras de la cepa Wistar. Para ello se estudiaron 198 fetos procedentes de madres diabéticas y 53 del grupo control. Se utilizaron como variables: peso, talla, diámetros craneanos y las variables de morfometría facial. Se aplicaron como análisis de variables cuantitativas la media, desviaciones estándar y promedio. Para comparar las medias se utilizó el test Kruskal-Wallis y la prueba U de Mann-Whitney y se considero un nivel de significación con valores de probabilidad menores de 0,05.

**Resultados:** se evidenció disminución del peso y talla en los fetos de ratas diabéticas independiente del tratamiento, y un aumento de los diámetros antero posterior y biparietal en los fetos diabéticos con respecto a controles. Se identificó un incremento de la distancia entre los globos oculares y disminución en la longitud transversal y cráneo-caudal de la cara en los fetos de ratas diabéticas con respecto a controles.

**Conclusiones:** en los fetos de ratas diabéticas independiente del tratamiento se produjo una disminución de los valores de la talla y peso; y con respecto a los fetos controles un aumento de los diámetros antero posterior y biparietal y diferencias en las variables de morfometría facial.

**Palabras clave:** diabetes mellitus experimental, morfometría fetal, ratas, embriopatía, estrés oxidativo.

---

## ABSTRACT

**Introduction:** failure in the production of insulin in preconceptional diabetes mellitus causes harmful effects on the fruit of conception.

**Objectives:** to identify changes in weight, height, cranial diameter and facial morphometry of their fetuses.

**Methods:** an experimental diabetes mellitus investigation in female rats of Wistar strain was performed. For this purpose 198 fetuses from diabetic mothers and 53 in the control group were studied. It was used as variables: weight, size, cranial diameter and facial morphometry variables. It was applied as analysis of quantitative variables: mean, standard and average deviations. To compare means the Kruskal-Wallis test and U Mann-Whitney test were used and a significance level with probability values less than 0.05 was considered.

**Results:** it was identified decreased weight and size in the fetuses of diabetic rats independent of treatment, and an increase in anteroposterior and biparietal diameters in diabetic fetuses relative to controls was evident. An increase of the distance between the globes of the eyes and a decrease in the transversal and craniocaudal face length in fetuses of diabetic rats compared to controls.

**Conclusions:** in fetuses of diabetic rats independent of treatment there was a decrease in the values of size and weight, and with respect to the control fetuses an increase of the anteroposterior and biparietal diameters and differences in facial morphometry variables.

**Key words:** experimental diabetes mellitus, fetal morphometry, rats, embryopathy, oxidative stress.

---

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica de elevada incidencia y prevalencia a nivel mundial. En Cuba el número de enfermos ha crecido notablemente en los últimos años manteniéndose entre las primeras diez causas de muerte por enfermedades no trasmisibles desde 1970.<sup>1</sup> Actualmente muestra una tasa de defunciones de 21,1 por cada 100 000 habitantes.<sup>2</sup>

Existe un aumento acelerado de la prevalencia de DM tipo 1 y “explosivo” de tipo 2; y esto último ha sido relacionado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) con: el crecimiento y envejecimiento de la población, el incremento de la obesidad, hábitos erróneos de alimentación y modos de vida sedentarios.<sup>3</sup>

La DM es la condición patológica que con mayor frecuencia complica el embarazo, con influencia en el futuro de la mujer y de su hijo. El 0,3 % de las mujeres en edad fértil son diabéticas. Entre el 0,2 y el 0,3 % de todos los embarazos se conoce que la mujer ha tenido diabetes previa a la gestación, y la diabetes mellitus gestacional (DMG) complica entre el 1 y 14 % de los embarazos.

La mayor parte de estas complicaciones pueden ser reducidas al nivel de la población general mediante una atención médica adecuada. De cada 100 mujeres embarazadas en los Estados Unidos, entre tres y ocho desarrollan DMG.<sup>4</sup> En Cuba la tasa de mujeres fallecidas por DM es de 26,4 por 100 000 habitantes.<sup>2</sup>

En la DM preconcepcional (DMP) la falla en la producción de insulina hace que el "ambiente diabético" comience a actuar desde el período embrionario. Esto produce efectos nefastos sobre el producto de la concepción, por lo que el embarazo en estas condiciones es considerado de mayor riesgo.<sup>5</sup>

Al igual que en humanos, la diabetes materna afecta el desarrollo de los fetos en ratas de experimentación, lo cual se traduce en aumento del número de reabsorciones, disminución del número de crías por camada, disminución del peso de las crías y retraso en el crecimiento.<sup>5,6</sup>

El desarrollo fetal se caracteriza por patrones secuenciales de crecimiento, maduración orgánica y tisular determinado por el medio materno, la función útero-placentaria y el potencial de crecimiento genético inherente al feto. Cuando las circunstancias son óptimas ninguno de estos factores tienen un efecto limitante sobre la velocidad del crecimiento y desarrollo fetal.

De esta manera el feto sano debe alcanzar la maduración funcional y el crecimiento somático completo. Desde el punto de vista obstétrico el crecimiento intrauterino es el signo más evidente e importante de bienestar fetal, un fallo en alguno de sus determinantes provoca el nacimiento de un niño bajo peso.<sup>7</sup>

En la DMP existe una mayor incidencia de abortos espontáneos y mortalidad perinatal y en los casos más severos se presenta crecimiento intrauterino restringido (CIUR) o niños microsómicos. El porcentaje de CIUR se eleva hasta un 20 % y puede estar causado por malformaciones congénitas (MFC) o engrosamiento de vasos en la región pélvica materna que debilita los flujos sanguíneos uterinos y placentario.<sup>5</sup>

En la *diabetes* se producen cambios en indicadores bioquímicos que evidencian una situación de estrés oxidativo (EOx). Disminuyen las concentraciones plasmáticas de vitaminas antioxidantes como A y E, se incrementa la concentración sanguínea de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico, y la susceptibilidad de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) a la oxidación, existe una menor capacidad antioxidante total del plasma y se daña el material genético.<sup>6,8,9</sup> La hiperglucemia sostenida es un factor decisivo en el incremento del EOx en los pacientes diabéticos y la causa fundamental de los efectos dañinos en la micro y macro vasculatura de las personas que padecen el síndrome.<sup>1,3</sup>

La *gestación* es un estado caracterizado por un incremento, estrictamente regulado, de los procesos oxidativos en la madre y en el producto de la concepción, determinado por un aumento en el consumo de O<sub>2</sub>, y por la utilización de algunas especies reactivas en varios procesos celulares importantes para el desarrollo materno-fetal.<sup>10</sup> En el tercer trimestre del embarazo se produce un incremento de los lípidos circulantes, más significativo en las embarazadas diabéticas, por lo que hay mayor aporte de sustratos para las reacciones de peroxidación lipídica. Se ha sugerido la contribución de varias vías de adaptación metabólica en la producción de sustancias de esta naturaleza.

La disminución en las concentraciones plasmáticas de vitaminas antioxidantes que pueden ocurrir a lo largo de la gestación, podría favorecer la formación de productos

derivados de reacciones de peroxidación lipídica y tener importantes consecuencias, no sólo para las estructuras maternas, como el endotelio y la placenta, sino también para el feto.<sup>6,9,11</sup>

Es importante considerar que tanto la diabetes como la gestación pueden producir EOx. La unión de estas situaciones de adaptación metabólicas pudieran estar relacionadas con algunas de las complicaciones que aparecen durante la gestación en las mujeres con DMP, que pudiera evitarse con tratamientos antioxidantes en períodos tempranos de la gestación.<sup>12-14</sup>

La administración materna de vitaminas E es capaz de llegar al feto en cantidades importantes y restaurar el daño producido por la peroxidación lipídica inducida por la DM, incidiendo positivamente en el desarrollo fetal.<sup>9,10</sup>

Las complicaciones en la gestación diabética es un problema al que el sistema de salud en Cuba presta atención por sus consecuencias sobre la salud fetal y de la madre. Teniendo en cuenta lo antes expuesto acerca de la DM pregestacional y su repercusión sobre el desarrollo y crecimiento fetal y las ventajas que tienen los modelos experimentales en roedores, al permitir un estudio minucioso de esta entidad,<sup>5,6,13,14</sup> los autores se propusieron realizar un estudio morfométrico para identificar las modificaciones del peso, talla, diámetros craneanos y morfometría facial en fetos de ratas diabéticas, tratadas o no con vitamina E, con respecto a un grupo control.

## 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 12 h cada uno. Su manejo se ajustó a las normas éticas vigentes emitidas por el Consejo Canadiense.<sup>15</sup>

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 (500 mg) diluido con 20 ml NaCl 0,9 % a la dosis de 50-60 mg/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.

Todos los fetos extraídos de los tres grupos de ratas, exceptuando los fallecidos, fueron sometidos a estudios morfométricos. Para las variables de morfometría facial se eligieron aleatoriamente los fetos según correspondía.

*Las variables morfométricas analizadas en todos los fetos fueron las siguientes:*

Peso: Fue tomado en una balanza digital marca YAMATO con sensibilidad de 0,01gramos (g), unidad en que se expresan los resultados.

Talla total: Se midió colocando al animal extendido sobre un papel milimetrado, los puntos de referencia para la medición fueron el hocico y el extremo distal de la cola. Los resultados se expresaron en milímetros (mm)

Diámetro craneano anteroposterior (DAP): Se midió colocando el pie de Rey desde la cresta supranasal hasta el borde superior del agujero occipital, se expresó en mm.

Diámetro craneano biparietal (DBP): Se determinó colocando el pie de Rey sobre un plano imaginario y paralelo al borde superior de las orejas. Los resultados se expresaron en mm.

*Variables de morfometría facial:*

Vista frontal: DGO (Distancia entre los globos oculares). Se determinó colocando el pie de Rey desde el ángulo externo del ojo izquierdo al ángulo externo del ojo derecho, los resultados se expresaron en mm. Se realizó en todos los fetos estudiados.

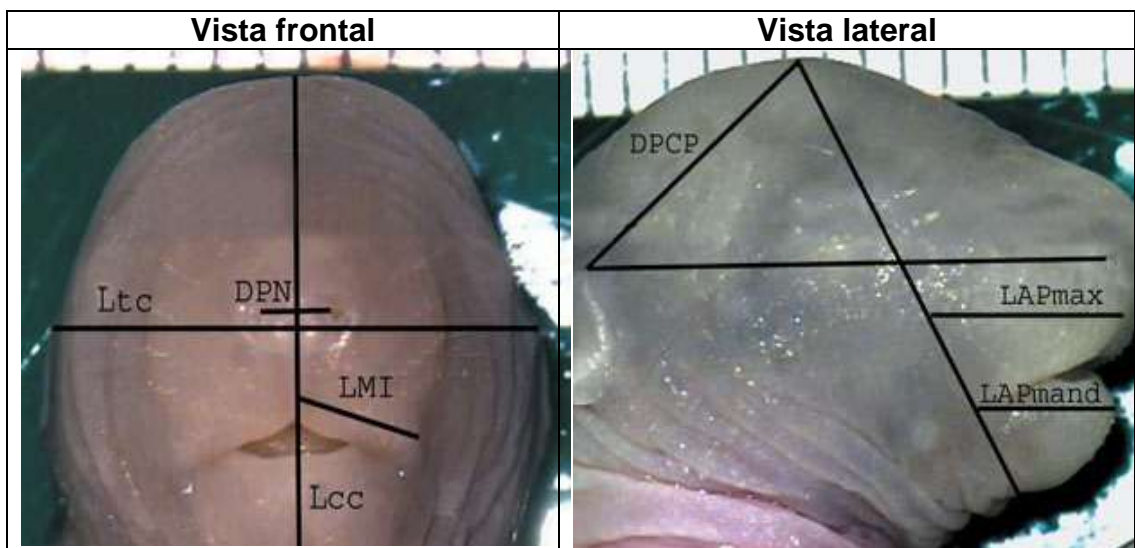
Vista lateral: DPP (Distancia poro nasal – pabellón auricular). Se midió colocando el pie de Rey desde el poro nasal hasta el borde superior de las orejas, los resultados se expresaron en mm. Fue realizada en todos los fetos estudiados.

Para el análisis de las siguientes variables de la morfometría facial se eligieron aleatoriamente 2 fetos normales y 2 malformados por camada.

-Vista frontal: DPN (Distancia entre los poros nasales), LMI (Longitud del maxilar izquierdo), LMD (Longitud del maxilar derecho), Ltc (Longitud transversal de la cara) y Lcc (Longitud cráneo-caudal de la cara).

-Vista lateral: DPCP: Distancia entre el punto cefálico superior – pabellón auricular (derecho e izquierdo), LAP max (Longitud antero-posterior del maxilar), LAP mand (Longitud antero-posterior de la mandíbula).

Para el estudio de estas variables se tomaron fotos de las vistas frontales y laterales de la cara de los fetos. Las medidas fueron realizadas con el programa Imagen J, empleando la herramienta «medición» que permite calcular en píxeles la distancia entre 2 puntos cualesquiera de una imagen. La figura muestra las variables cuantitativas consideradas en la vista frontal y lateral de los fetos.



**Fig.** Vistas frontal y lateral derecha de un feto control

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 de las variables en escalas de intervalo o superior, se calcularon medias y desviaciones estándares. La comparación de las medias entre los grupos se realizó

empleando el test Kruskal-Wallis (para tres grupos) y la prueba U de Mann-Whitney (para dos grupos). Se consideró un nivel de significación cuando los valores de probabilidad (p) fueron menores a 0,05. Los resultados del análisis estadístico se expusieron en forma de tablas.

## RESULTADOS

Se estudiaron en total 26 ratas de las que se obtuvieron 269 fetos (tabla 1). Las camadas de fetos nacidos vivos de ratas diabéticas contenían como promedio 9.42 fetos, valor inferior al del grupo control.

Cuando se analizó el promedio de crías vivas en ambos grupos de ratas diabéticas 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 ( $U = 47.0$ ,  $p = 0.750101$ ).

En la tabla 2 se muestran las variables morfométricas de los fetos estudiados en cada grupo.

**Tabla 2.** Análisis de variables morfométricas en los diferentes grupos de fetos

Variabes morfométricas	Diabéticas con Vitamina E (n = 129)	Diabéticas con Vehículo (n = 69)	Control (n = 53)
Peso	3,267 <sup>a</sup> ± 0,550	3,347 <sup>a</sup> ± 0,662	3,679 ± 0,653
Talla	49.00 <sup>a</sup> ± 3.715	49.058 ± 4.081	51.179 ± 4.489
Diámetro antero posterior del cráneo	12,801 <sup>a</sup> ± 1,377	12,783 <sup>a</sup> ± 0,945	11,670 ± 1,695
Diámetro biparietal del cráneo	9,004 ± 0,911	9,246 <sup>a</sup> ± 0,662	8,757 ± 1,012

Se presentan los valores como la media  $\pm$  desviación estándar. El peso en gramos y demás medidas en milímetros. Todas las variables resultaron significativas  $p < 0.05$  (test no paramétrico Kruskal-Wallis)

<sup>a</sup> Diferencia significativa  $p < 0.05$  al comparar con el control (test no paramétrico U Mann-Whitney)

Las medias aritméticas de estas variables mostraron diferencias estadísticamente significativas con el test no paramétrico Kruskal-Wallis. Al evaluar las variables mediante la Prueba de U Mann – Whitney se muestra una relación significativa desde el punto de vista estadístico en el peso, talla y diámetro antero posterior entre los grupos diabéticos con vitamina E y control. En los grupos diabéticos con vehículo con respecto al control las diferencias significativas se encontraron en peso, diámetro antero posterior y diámetro biparietal.

Al realizar este mismo análisis estadístico entre los grupos diabéticos con vitamina E y no tratados no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

En la tabla 3 y en la tabla 4 se muestra un resumen del análisis morfométrico facial de las variables cuantitativas.

**Tabla 3.** Análisis morfométrico de la vista frontal de la cara de los fetos según grupos

VISTA FRONTAL	Diabéticas con vitamina E (n)	Diabéticas con vehículo (n)	control (n)
Distancia entre los globos oculares	7,702 <sup>b</sup> $\pm$ 0,913 (129)	8,072 <sup>b</sup> $\pm$ 0,571 (69)	7,236 $\pm$ 1,090 (53)
Distancia entre los poros nasales	1,500 $\pm$ 0,271 (29)	1,594 $\pm$ 0,361 (14)	1,752 $\pm$ 0,333 (6)
Longitud maxilar izq	3,475 $\pm$ 0,313 (29)	3,560 $\pm$ 0,678 (14)	3,490 $\pm$ 0,441 (6)
Longitud maxilar derecho	3,382 $\pm$ 0,378 (29)	3,580 $\pm$ 0,673 (14)	3,390 $\pm$ 0,466 (6)
Longitud transversal de la cara	9,643 $\pm$ 0,687 (29)	9,452 <sup>b</sup> $\pm$ 0,690 (14)	10,056 $\pm$ 0,377 (6)
Longitud cráneo-caudal de la cara	10,128 <sup>b</sup> $\pm$ 0,914 (29)	10,196 <sup>b</sup> $\pm$ 0,905 (14)	11,362 <sup>a</sup> $\pm$ 0,556 (6)

Se presentan los valores como la media  $\pm$  desviación estándar y las medidas en milímetros.

<sup>a</sup> Diferencia significativa  $p$  menor 0.05 (test no paramétrico Kurskal-Wallis)

<sup>b</sup> Diferencia significativa  $p < 0.05$  al comparar con el control (test no paramétrico U Mann-Whitney)



**Tabla 4.** Análisis morfométrico de vista lateral de la cara de los fetos según grupos

VISTA LATERAL	Diabéticas con Vitamina E (n)	Diabéticas con Vehículo (n)	control (n)
Distancia poro nasal – pabellón auricular Derecho	12,401 ± 1,078 (129)	12,449 ± 0,832 (69)	12,075 ± 1,313 (53)
Distancia poro nasal – pabellón auricular Izq.	12,401 ± 1,078 (129)	12,449 ± 0,832 (69)	12,075 ± 1,313 (53)
Distancia entre el punto cefálico sup- pabellón auricular.	5,528 ± 0,676 (29)	5,709 ± 0,798 (14)	5,867 ± 0,691 (6)
Longitud antero-posterior del maxilar.	4,352 ± 0,558 (29)	4,542 ± 0,741 (14)	4,397 ± 0,331 (6)
Longitud antero-posterior mandibular.	2,464 ± 0,558 (29)	2,819 ± 0,401 (14)	2,750 ± 0,346 (6)

Se presentan los valores como la media ± desviación estándar y las medidas en milímetros.

Ninguna magnitud resultó estadísticamente significativa al comparar entre grupos. Al realizar el estudio morfométrico, se observó que las medias aritméticas de la vista frontal en las variables distancia entre los poros nasales, longitud transversal de la cara y longitud cráneo-caudal de la cara estuvieron aumentadas en el grupo control.

La distancia entre los globos oculares y longitud de los procesos maxilares, tanto izquierdo como derecho fueron mayores en los fetos diabéticos con vehículo. Sin embargo, sólo se encontraron diferencias significativas (test de Kruskal-Wallis) en la longitud cráneo-caudal de la cara entre los grupos, que fue mayor en los fetos controles con respecto a los diabéticos tratados con vitamina E y los no tratados.

Al evaluar las variables de la morfometría facial con el test U Mann-Whitney, se muestra una diferencia significativa desde el punto de vista estadístico en las variables distancia entre los globos oculares, longitud transversal y longitud cráneo-caudal de la cara entre los fetos diabéticos con vehículo y el grupo control.

También se observan diferencias en la distancia entre los globos oculares y longitud cráneo-caudal de la cara entre los fetos diabéticos con Vitamina E con respecto al control. Al comparar los grupos diabéticos con vitamina E y no tratados no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Este análisis reveló un incremento de la distancia entre los globos oculares ( $p < 0,05$ ) en los fetos diabéticos tratados con vitamina E y no tratados con respecto a los controles.

Los resultados obtenidos muestran que los fetos diabéticos, tuvieron una disminución significativa en la longitud transversal y cráneo-caudal de la cara con respecto a los fetos controles.

En la vista lateral se identificó aumento de las medias aritméticas en las variables distancia poro nasal-pabellón auricular derecho e izquierdo, longitud antero-posterior del maxilar y longitud antero-posterior mandibular en el grupo diabético con vehículo, con respecto a los otros grupos. Lo mismo ocurrió con la distancia entre el punto cefálico sup-pabellón auricular en el grupo control. Ninguna de estas diferencias fue estadísticamente significativa (test Kruskal-Wallis y U Mann-Whitney).

## DISCUSIÓN

Los resultados muestran un valor inferior de fetos vivos procedentes de ratas diabéticas con respecto al del grupo control. Resultados similares se han obtenido en otros estudios de embriopatía diabética inducida en ratas con STZ, como los de A Kiss y colaboradores, que hallaron un número más bajo 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 S Clapés y AC Polanco y colaboradores también han señalado el negativo efecto de la diabetes en fetos humanos y de ratas.<sup>5,6, 16</sup>

Diferentes investigadores han relacionado el efecto antioxidante y protector de la vitamina E durante el embarazo en ratas diabéticas, lo que pudiera estar relacionado con el mayor número de fetos que se obtuvieron en las ratas que recibieron este antioxidante, aunque en este estudio no se pueden establecerse conclusiones por lo reducido de la muestra.<sup>13,14</sup>

Los resultados obtenidos en el estudio de las variables morfométricas muestran que los fetos diabéticos independientemente de su tratamiento, tuvieron un menor peso y talla que los fetos del grupo control, lo que corrobora el retardo del crecimiento como una característica de la descendencia de ratas diabéticas, según ha sido expuesto y comprobado por diferentes autores.<sup>2,6,16</sup> En el estudio de A Kiss y colaboradores, referido anteriormente, se encontró un 87 % de fetos con restricción del crecimiento intrauterino en las ratas madres diabéticas con respecto al 24 % en los fetos de madres no diabéticas.<sup>16</sup>

Aunque en diferentes estudios con la administración de suplementos vitamínicos C y E, se ha mostrado un aumento del peso fetal, en este estudio las variables morfométricas estudiadas no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos diabéticos con Vitamina E y no tratados.<sup>10</sup>

Con respecto al aumento significativo de los diámetros antero posterior y biparietal en los fetos diabéticos con respecto a los controles, no se hallaron antecedentes de estudios similares en fetos de madres diabéticas.

No encontrar diferencias significativas en el promedio de fetos vivos y en las variables morfométricas estudiadas en los fetos provenientes 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.<sup>13,14,17</sup>

Se ha comprobado que en dependencia del linaje empleado, así de severa puede ser la diabetes en su descendencia, notándose diferencias entre los diferentes linajes de ratas. Eriksson en el 2010, demostró que los linajes de ratas cruzadas entre las líneas Wistar y Sprague-Dawley, al enfermar de diabetes presentaron menor crecimiento y mayores patrones de dismorfismo genético con respecto a los linajes puros.<sup>18</sup> Esto confirma la repercusión del genoma materno en el crecimiento y desarrollo fetal.

Se reconoce el efecto de las elevadas concentraciones de glucosa en ratas diabéticas como inductor de malformaciones craneofaciales en animales de laboratorio, ya que actúa como agente teratógeno que alteran la migración y distribución de las células de las crestas neurales en los primordios craneofaciales, lo que podría repercutir en la morfometría facial.<sup>12,19,20</sup>

Aunque no se han encontrado referencias en la literatura al respecto, esto explicaría las diferencias estadísticamente significativas encontradas en la distancia entre los globos oculares, longitud transversal y cráneo-caudal de la cara entre los grupos de fetos de madres diabéticas y del grupo control.

Las variables morfométricas faciales estudiadas no mostraron modificaciones significativas en el grupo tratado con vitamina E, a pesar del efecto beneficioso reportado en diferentes investigaciones con respecto a otras variables morfométricas fetales.<sup>5,6,16</sup>

Se concluye que, en los fetos de ratas diabéticas independientemente del tratamiento se produjo una disminución del crecimiento que se tradujo en una disminución de los valores de la talla y peso. Se encontró un aumento de los diámetros antero posterior y biparietal en los fetos diabéticos con respecto a los controles. Se identificaron diferencias en las variables de morfometría facial con respecto a los fetos controles que se expresa por un incremento de la distancia entre los globos oculares y disminución en la longitud transversal y cráneo-caudal de la cara.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Díaz Arce D. Hiperglicemia y estrés oxidativo en el paciente diabético. Rev Cubana Invest Bioméd [Internet]. 2006 Jul [citado 20 marzo 2011];25(3). Disponible en: [http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/diabetes/hiperglucemia\\_y\\_estres\\_oxidativo\\_en\\_el\\_paciente\\_diabetico.pdf](http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/diabetes/hiperglucemia_y_estres_oxidativo_en_el_paciente_diabetico.pdf)
2. 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://bvs.sld.cu/cgi-bin/wxis/anuario/?IscScript=anuario/iah.xis&tag8000=2009&tag8001=Datos%20Demogr%E1ficos&tag6000=I&tag5009=STANDARD&tag5008=10&tag5007=Y&tag5001=search1&tag5003=anuario&tag5021=e&tag5013=GUEST&tag5022=2009>

3. García García C. Diabetes mellitus gestacional. *Med Int Mex* [Internet]. 2008 [citado 20 marzo 2011];24(2). Disponible en: [http://www.nietoeditores.com.mx/download/med%20interna/marzoabril%202008/MedintMex2008-24\(2\)-148-56.pdf](http://www.nietoeditores.com.mx/download/med%20interna/marzoabril%202008/MedintMex2008-24(2)-148-56.pdf)
4. Malpica E, Pérez M, García K. Diabetes mellitus y embarazo. *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. 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>
6. Clapés Hernández S. Diabetes mellitus, estrés oxidativo y embarazo. *Rev Cubana Invest Biomed* [Internet]. 2000 [citado 20 marzo 2011];19(3). Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/ibi/vol19\\_3\\_00/ibi08300.pdf](http://bvs.sld.cu/revistas/ibi/vol19_3_00/ibi08300.pdf)
7. Tomé López O, Cruz Álvarez Y, Alfonso Zerquera C, Selva Silva S, Cruz García MA. Estudio somatométrico de crías de rata con crecimiento intrauterino retardado desde el nacimiento hasta el destete. *Rev Cubana Invest Bioméd* [Internet]. 2006 dic [citado 20 marzo 2011];25(4). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S086403002006000400006&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086403002006000400006&lng=es)
8. 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). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18435457>
9. García GD, García D Ricardo. Avances en la patogénesis de la embriopatía diabética. *Rev. Méd. Chile* [Internet]. 2009 dic [citado 20 marzo 2011];137(12). Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872009001200013&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872009001200013&lng=es)
10. Corría Osorio J, Cruz Manzano E. Balance entre las especies reactivas y los sistemas antioxidantes en la gestación normal. *Rev Cubana Obstet Ginecol* [Internet]. 2009 jun [citado 20 marzo 2011];35(2). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138600X2009000200005&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138600X2009000200005&lng=es)
11. 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>
12. Loeken MR. Advances in understanding the molecular causes of diabetes-induced birth defects. *J Soc Gynecol Investig* [Internet]. 2006 Jan [citado 28 abril 2011];13(1). Disponible en: <http://rsx.sagepub.com/content/13/1/2.abstract>
13. Viana M, Herrera E, Bonet B. Teratogenic effects of diabetes mellitus in the rat. Prevention with vitamin E. *Diabetologia* 1996;39:1041-46.
14. 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). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11121718>
15. Canadian Council on Animal Care. Guide to the care and use of experimental animals [Internet]. Ottawa Ontario; Canadian Council on Animal Care; 1993 [citado 20 marzo 2011]. Disponible en:

[http://www.ccac.ca/Documents/Standards/Guidelines/Experimental\\_Animals\\_Vol1.pdf](http://www.ccac.ca/Documents/Standards/Guidelines/Experimental_Animals_Vol1.pdf)

16. Kiss.A, Lima.P, Sinzato Y, Takaku M, Takeno MA, Marilza VC, et al. Damasceno animal models for clinical and gestational diabetes: maternal and fetal outcomes. *Diabetology & Metabolic Syndrome* [Internet]. 2009 [citado 20 marzo 2011];1. Disponible en: <http://www.dmsjournal.com/content/1/1/21>
17. 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). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16933212>
18. 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). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21119026>
19. Snider P, Olaopa M, Firulli AB, Conway SJ. Cardiovascular development and the colonizing cardiac neural crest lineage. *Scientific World Journal* [Internet]. 2007 Jul 3 [citado 28 abril 2011];7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2613651/>
20. Degenhardt KR, Milewski RC, Padmanabhan A, Miller M, Singh MK, Lang D, et al. Distinct enhancers at the Pax3 locus can function redundantly to regulate neural tube and neural crest expressions. *Dev Biol* [Internet]. 2010 mar [citado 28 abril 2011];339(2). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20045680>

Recibido: 30 de mayo de 2013.

Aprobado: 9 de julio de 2013.

*Yelina Gorrita Pérez*. Especialista de I grado en Embriología. Profesor Asistente. Máster en Atención Integral al Niño. Facultad de Ciencias Médicas Mayabeque. San José de las Lajas, Mayabeque. E-mail [yelinagorrita@infomed.sld.cu](mailto:yelinagorrita@infomed.sld.cu)