

CAMBIOS EN LA EXPRESIÓN DE MICROARN EN DIABETES  
MELLITUS GESTACIONAL SEGÚN EL TIPO DE TRATAMIENTO Y  
SU ASOCIACIÓN CON VARIABLES MATERNAS Y NEONATALESAndrea Fernández Valero<sup>1,2</sup>, Nerea Peña Montero<sup>1</sup>, Teresa Linares- Pineda<sup>1</sup>, Fuensanta Lima- Rubio<sup>1</sup>, María José Picón César<sup>1</sup>, Sonsoles Morcillo<sup>1</sup>,  
María Molina Vega<sup>1</sup><sup>1</sup>Unidad de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. <sup>2</sup>Unidad de Endocrinología y Nutrición. Hospital Regional Universitario de Málaga.

## INTRODUCCIÓN

La fisiopatología del inicio y la progresión de la Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) aún no se comprende bien, pero se sabe que los factores genéticos y epigenéticos desempeñan un papel importante. Muchos estudios han demostrado una disregulación de los microARNs en las mujeres con DMG, y se les ha implicado en la modulación de vías metabólicas clave.

En la DMG un control glucémico adecuado es fundamental para reducir los riesgos asociados a la hiperglucemia, tanto para la madre como el feto. La metformina se ha mostrado como un tratamiento seguro y que tiene ciertas ventajas sobre el tratamiento con insulina.

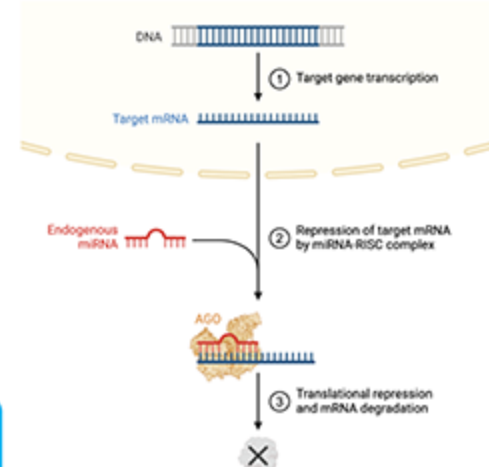
## OBJETIVOS

Evaluar los cambios en la expresión de cinco miARNs relacionados con la función de la célula  $\beta$  en mujeres con DMG tratadas con metformina o insulina, comparados con gestantes sanas y analizar su posible asociación con variables metabólicas y neonatales.



## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizaron una visita basal y una visita preparto en la que se recogieron variables antropométricas, muestras sanguíneas y determinaciones de cinco miARNs circulantes (miR-375-3p, miR-29a-3p, miR-125b-5p, hsa-let-7i-5p y miR-335-5p).



## RESULTADOS

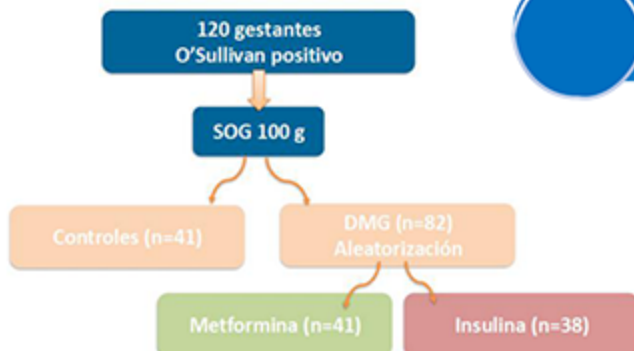


Tabla 1. Características de las participantes.

|                                                            | Controles sanos<br>N=41 | Grupo INSULINA<br>N=38 | Grupo METFORMINA<br>N=41 | P      |
|------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------------|--------------------------|--------|
| <b>BASAL</b>                                               |                         |                        |                          |        |
| Edad gestacional                                           | 27.1±1.6                | 23.1±7.1               | 23.4±6.0                 | 0.001  |
| Edad (años)                                                | 33.7±4.2                | 34.5±4.9               | 34.9±4.9                 | 0.477  |
| IMC pregestacional (kg/m <sup>2</sup> )                    | 26.1±5.2 a              | 30.7±4.9 b             | 28.9±5.4 b               | 0.001  |
| Glucemia en ayunas (mg/dl)                                 | 75.6±7.1 a              | 85.5±11.4 b            | 84.1±12.7 b              | <0.001 |
| HbA1c (%)                                                  | 5.1±0.3 a               | 5.4±0.4 b              | 5.3±0.4 b                | 0.007  |
| <b>VISITA PREPARTO</b>                                     |                         |                        |                          |        |
| Ganancia de peso en el embarazo (kg)                       | 11.0±5.1                | 9.3±5.5                | 8.0±5.9                  | 0.063  |
| Ganancia de peso de la inclusión a la visita preparto (kg) | 4.6±3.0 a               | 4.2±4.1 a              | 1.7±3.8 b                | 0.002  |
| Glucemia en ayunas media (mg/dl)                           | 73.7±10.1               | 77.7±11.4              | 76.3±10.2                | 0.250  |
| Glucemia postprandial media durante el seguimiento (mg/dl) |                         | 130.3±12.6             | 121.6±8.1                | 0.001  |
| HbA1c (%)                                                  | 5.3±0.3                 | 5.5±0.4                | 5.4±0.4                  | 0.316  |
| <b>RESULTADOS OBSTETRICOS Y PERINATALES</b>                |                         |                        |                          |        |
| Inducción del parto (%)                                    | 30.8                    | 38.5                   | 30.8                     | 0.331  |
| Tipo de parto (%)                                          |                         |                        |                          | 0.088  |
| - Vaginal no instrumental                                  | 47.3                    | 36.1                   | 68.4                     |        |
| - Instrumental                                             | 8                       | 8.4                    | 5.3                      |        |
| - Cesarea                                                  | 44.7                    | 55.5                   | 26.3                     |        |
| Hipoglucemia (%)                                           | ...                     | 55.3                   | 19.5                     | 0.001  |
| Peso RN (gr)                                               | 3238.9±418.6            | 3376.9±495.2           | 3300.9±575.8             | 0.502  |
| Percentil peso RN                                          | 46.7±24.9a              | 65.8±32.3b             | 58.0±32.1 a,b            | 0.036  |
| Talla RN(cm)                                               | 49.9±2.1                | 49.9±2.8               | 50.3±1.8                 | 0.635  |

Las gestantes con DMG tratada con insulina presentaban unos niveles basales más elevados de miR375\_3p en comparación tanto con el grupo tratado con metformina como con los controles.

Tabla 2. Cambios en los miRNAs a lo largo de del embarazo intragrupo

|                                | BASAL               | PREPARTO            | P     |
|--------------------------------|---------------------|---------------------|-------|
| <b>CONTROLES (N=41)</b>        |                     |                     |       |
| miRNA_hsa_let_7i_5p            | 0,09424±0,3264      | 0,02668±0,0355      | 0,089 |
| miRNA_miR_29a_3p               | 0,01508±0,01631     | 0,01363±0,00698     | 0,759 |
| miRNA_miR_125b_5p              | 0,00308±0,00503     | 0,00284±0,001851    | 0,443 |
| miRNA_miR_375_3p               | 0,000686±0,000764   | 0,0005949±0,00058   | 0,575 |
| miRNA_miR_335_5p               | 0,000262±0,000223   | 0,0001974±0,000119  | 0,128 |
| <b>GRUPO INSULINA (N=38)</b>   |                     |                     |       |
| miRNA_hsa_let_7i_5p            | 0,06214516±0,1936   | 0,01579275±0,01505  | 0,004 |
| miRNA_miR_29a_3p               | 0,04569852±0,15248  | 0,00927599±0,00769  | 0,005 |
| miRNA_miR_125b_5p              | 0,00647348±0,01929  | 0,00094842±0,00090  | 0,004 |
| miRNA_miR_375_3p               | 0,00292773±0,00933  | 0,00033287±0,000279 | 0,004 |
| miRNA_miR_335_5p               | 0,00093121±0,00346  | 0,00020620±0,000241 | 0,005 |
| <b>GRUPO METFORMINA (N=41)</b> |                     |                     |       |
| miRNA_hsa_let_7i_5p            | 0,01724738±0,011305 | 0,01735399±0,02052  | 0,743 |
| miRNA_miR_29a_3p               | 0,01097588±0,00779  | 0,01053838±0,01161  | 0,670 |
| miRNA_miR_125b_5p              | 0,00140728±0,00130  | 0,00115457±0,00152  | 0,819 |
| miRNA_miR_375_3p               | 0,00043486±0,00057  | 0,00046264±0,00057  | 0,768 |
| miRNA_miR_335_5p               | 0,00024654±0,000260 | 0,00023102±0,000285 | 0,883 |

| Grupo      | Cambio miARN |
|------------|--------------|
| Control    | ↔            |
| Insulina   | ↓↓↓          |
| Metformina | ↔            |

En el grupo insulina, una mayor reducción en miR-335, miR-125b y miR-375 se asoció con resultados antropométricos neonatales más bajos. Un mayor aumento de peso materno también se asoció con una mayor disminución de miR-335 (Tabla 3).

En este grupo, se observaron además niveles más bajos de miARNs maternos antes del parto en los casos de hipoglucemia neonatal.

Tabla 3. Relaciones entre la expresión de los miARN y los resultados neonatales y maternos en el grupo tratado con insulina.

|                        | Difmirnas<br>335_3p | Difmirnas<br>125b_5p | Difmirnas<br>375_3p |
|------------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
| Talla_RN               | R=-0,358<br>p=0,048 | R=-0,387<br>p=0,031  |                     |
| Percentil peso RN      |                     | R=-0,355<br>p=0,046  | R=-0,369<br>p=0,038 |
| Cambio IMC             | R=0,511<br>p=0,002  |                      |                     |
| Ganancia peso desde DX | R=0,525<br>p=0,002  |                      |                     |

## CONCLUSIONES

- ✓ Las trayectorias de los miARNs circulantes durante la última etapa del embarazo variaron según la modalidad de tratamiento en las mujeres con DMG. Se observó una disminución de múltiples miARNs exclusivamente en el grupo tratado con insulina, mientras que el grupo tratado con metformina se caracterizó por una relativa estabilidad.
- ✓ Estos patrones se asociaron con determinados resultados maternos y neonatales, lo que sugiere que los miARNs circulantes podrían reflejar aspectos de la adaptación metabólica materno-fetal en respuesta a las estrategias terapéuticas.
- ✓ Son necesarios estudios de cohortes más amplios y con mayor tiempo de seguimiento, para ver si estas modificaciones en los miRNAs tienen implicaciones a largo plazo para la salud metabólica de la madre o del feto