

Integración de un panel de biomarcadores proteicos para el diagnóstico oportuno y progresión de la diabetes mellitus gestacional

Samantha Arias-Covarrubias^a, Eduardo Castaño-Tostado^a, David Gustavo García-Gutiérrez^a, Karla Isabel Lira-De León^a, José Antonio Enciso-Moreno^b, Iza Fernanda Pérez-Ramírez^{a*}

^aUniversidad Autónoma de Querétaro (UAQ), Cerro de las campanas S/N, Las campanas, Cp. 76010, Querétaro, Querétaro, México.

^bUnidad de Investigación Médica de Zacatecas, IMSS, Alameda Trinidad García de La Cadena 438_2436A436, Centro, Cp. 98000, Zacatecas, Zacatecas, México.

*E-mail de autor responsable. iza.perez@uaq.mx

Palabras clave: Diabetes mellitus gestacional, diagnóstico temprano, microarreglo de anticuerpos, biomarcadores, proteína

Introducción

La diabetes mellitus gestacional (DMG) es diabetes diagnosticada en el segundo o tercer trimestre de embarazo que no era claramente una diabetes manifiesta antes de la gestación.¹ La DMG puede generar complicaciones a corto y largo plazo tanto para la madre como para el bebé,² lo que respalda la importancia de diagnosticar y tratar oportunamente dicha patología. Actualmente el diagnóstico de DMG se realiza entre las semanas 24-28 de gestación empleando la curva de tolerancia a la glucosa oral (CTGO).¹ Sin embargo, esta prueba es lenta, bastante exigente para la paciente e invasiva ya que se requiere múltiples extracciones de sangre y se complica con náuseas y vómitos, lo que invalida la prueba.³ Además, se utiliza hasta el segundo trimestre de embarazo, lo que representa un diagnóstico tardío. Por lo tanto, es necesario la identificación de mejores herramientas para el diagnóstico oportuno de la DMG. Se han propuesto varias proteínas como posibles biomarcadores para realizar el diagnóstico de DMG, tales como adiponectina, PAPP-A, PAPP-A2, IGFBP-5, SHBG, RBP4, resistina, FABP4 y afamina. El objetivo del presente proyecto es integrar un panel de potenciales biomarcadores proteicos para el diagnóstico oportuno y progresión de la DMG.

Metodología

31 mujeres embarazadas fueron monitoreadas a las semanas 11-14 (primer trimestre), 24-28 (segundo trimestre) y 30-33 (tercer trimestre) de gestación en el Hospital del Niño y la Mujer de Querétaro. Se realizó la recolección de datos personales, clínicos, antropométricos y toma de muestra sanguínea para la cuantificación de glucosa y perfil de lípidos en cada trimestre de embarazo; en el segundo trimestre de gestación se realizó la CTGO para realizar el diagnóstico de DMG. La determinación simultánea de las proteínas de interés en 31 muestras de suero correspondientes al primer trimestre de gestación (12 sin DMG y 19 con DMG) se realizó por medio de un Custom microarreglo de anticuerpos (Raybiotech, serie G). Los datos fueron analizados mediante análisis multivariado y regresión logística múltiple.

Resultados y discusión

Se obtuvieron las intensidades de fluorescencia de cada proteína en cada muestra y se utilizaron para realizar un análisis de componentes principales, en el cual se observó una ligera discriminación entre los grupos de estudio. Posteriormente se realizó regresión logística múltiple incluyendo como covariables los datos clínicos y parámetros bioquímicos. Además, tomando en cuenta que cualquier aumento de ≥ 1.5 veces o disminución de ≤ 0.65 veces en la intensidad de la señal puede considerarse

significativamente diferente.⁴ Se encontraron niveles elevados de SHBG, IGFBP5 y FABP4 en mujeres con DMG en el primer trimestre de gestación, presentando diferencias significativas entre los grupos ($p=0.01$, $p=0.03$ y $p=0.01$, respectivamente). Cabe mencionar que el resultado de SHBG es contradictorio a lo que se ha reportado en investigaciones previas, en las que han observado niveles disminuidos de esta proteína en mujeres con DMG, debido a que la secreción de SHBG se suprime por la insulina.⁵ IGFBP-5 secuestrar a IGF-1 por lo que inhibe su señalización. Este factor de crecimiento es similar en estructura a la insulina que activa al receptor insulínico, por lo que el incremento de los niveles séricos de IGFBP-5 resultaría en una disminución en la actividad de IGF-1.⁶ FABP4 es responsable del tráfico de ácidos grasos, por lo que el aumento de esta proteína contribuye a la acumulación de ácidos grasos libres y suprime la actividad de PI3K-AKT. Por lo tanto, disminuye la captación y utilización de glucosa en músculos e hígado.⁷

Conclusiones

Las proteínas SHBG, IGFBP5 y FABP4 fueron identificadas como posibles biomarcadores proteicos asociados a alteraciones tempranas de DMG.

Agradecimientos (opcional)

Autor 2, análisis estadístico; autor 3, análisis de datos clínicos y bioquímicos; autor 4, análisis de datos clínicos y bioquímicos; autor 5, análisis de microarreglos; autor 6, responsable del proyecto.

Referencias

1. American Diabetes Association. (January 2020). Standards of medical care in diabetes. Retrieved from https://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2019/1/2/20/43.Supplement_1.DC1/Standards_of_Care_2020.pdf (consultado el 09 de septiembre de 2020)
2. Coustan, D. *Clinic. Chem.* 2013, 59 (9), 1310-1321.
3. Agarwal, M. *World Journal of Diabetes* 2016, 7 (14), 279.
4. Raybiotech, Inc. RayBio Custom G-Series Antibody Array, 2018
5. Tawfeek, M.; Alfadhli, E.; Alayoubi, A.; El-Beshbishy, H.; Habib, F. *BMC Women's Health* 2017, 17 (1).
6. Rojas-Rodríguez, R., Lifshitz, L. M., Bellve, K. D., Min, S. Y., Pires, J., Leung, K., ... Moore Simas, T. A. *Diabetología*, 2015, 58(9), 2106-2114.
7. Trojnar, M., Patro-Małyza, J., Kimber-Trojnar, Ż., Leszczyńska-Gorzela, B., & Mosiewicz, J. *Cells*, 2019, 8(3), 227.