

RESEARCH

Contribución del polimorfismo rs5443 del gen GNB3 en la diabetes materna

Victor Guirado Osorio*, Susana R. Fernández Giacomassi, Pablo Bermúdez Gámez and Juan C. Vergara Ruz

*Correspondence: victorgo@uma.es
ETSI Informática, Universidad de
Málaga, Málaga, España
Full list of author information is
available at the end of the article

Abstract

Durante el embarazo, diversos mecanismos fisiológicos se ven afectados, incluyendo la regulación de leptina, adiponectina y la gluconeogénesis, lo que puede desencadenar complicaciones relacionadas con la diabetes materna (DM). Un mecanismo biológico de particular interés es la posible relación entre la DM y el polimorfismo rs5443 del gen GNB3, que está implicado en la ganancia de peso y la obesidad, factores que son conocidos por incrementar la resistencia a la insulina. Esto sugiere la necesidad de una mayor investigación para comprender mejor la contribución del gen GNB3, profundizando en su papel en la regulación de la glucosa y su influencia en el desarrollo de la DM.

Keywords: diabetes materna; insulina; GNB3

1 Introducción

La diabetes materna (DM) o diabetes gestacional (HP:0009800), es un trastorno que afecta a la secreción y la función de la insulina, conduciendo a la hiperglucemia [1]. Se caracteriza por su aparición en mujeres previamente normoglucémicas [1], tratándose de cualquier grado de intolerancia a la glucosa que se desarrolle por primera vez durante el embarazo [2], y que no sea claramente diabetes manifiesta [3]. Durante el embarazo se ve un aumento de hormonas locales y placentarias que conlleva a un estado de resistencia a la insulina, elevando los niveles de glucosa en sangre para soportar las demandas del feto [4]. Después de un embarazo saludable, la sensibilidad a la insulina vuelve a los niveles previos, mientras que en algunos casos no ocurre así, resultando en DM [4].

Se estima que el gasto en salud en personas diabéticas a nivel mundial en 2017 fue de 850 mil millones de dólares [5] y que las mujeres que padecen diabetes durante la gestación tienen diez veces más riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) que mujeres con un embarazo normal [6] [7]. La prevalencia de hiperglucemia en el embarazo entre mujeres de 20 a 49 años es de un 16

Se asocia a la DM con enfermedades cardíacas en el feto [8] e incluso con enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares en la madre [9]. También se ha relacionado con afecciones que actúan como factores de riesgo, como la obesidad [10] y la DMT2 [11]. En ambas, el incremento de citoquinas proinflamatorias es la principal causa de riesgo [12]. Otras patologías metabólicas, como el hipotiroidismo [13] o la hipotiroxinemia materna [14], también se han asociado negativamente con la aparición de DM. Además de diversas complicaciones del recién nacido tras el embarazo [8] [15], se ha observado cierta predisposición del bebé a desarrollar algún

tipo de diabetes neonatal[16]. Esta predisposición, así como la de la madre, aparecen relacionadas con factores genéticos, como los polimorfismos de los genes KCNJ11, KCNQ1[17] y ABCC8 [18] principalmente, también relacionados con la DMT2[19]. Por otra parte, se ha visto una potencial relación con el polimorfismo rs5443 del gen GNB3[20] implicado en diversos mecanismos relacionados con la ganancia de peso y la obesidad[21].

Durante el embarazo, se produce una leve resistencia a la insulina en pos del crecimiento del feto [22]. Esto provoca una adaptación de las células beta del páncreas de la madre para mantener la homeostasis de glucosa, pero si no es suficiente para sobrepasar la resistencia, se produce la DM [23]. El polimorfismo rs5443 del gen GNB3 que regula los niveles de glucosa mediante señalización, provoca una subida considerable de peso durante el embarazo y se ha visto altamente relacionado con la DMT2 [24]. Otros mecanismos afectados por la DM son la regulación de niveles de leptina [25, 26], la adiponectina [4, 26], tejido adiposo [4, 27] y la gluconeogénesis [28].

Según lo expuesto pasamos a presentar la siguiente hipótesis en la siguiente sección.

1.1 Hipótesis

H1. Existe una asociación estadísticamente significativa entre la DM y el polimorfismo rs5443 del gen GNB3.

2 Materiales y métodos

3 Resultados

4 Discusión

5 Conclusiones

Abreviaciones

DM: diabetes materna

Disponibilidad de datos y materiales

Contribución de los autores

V.G.O : introducción; S.R.F.G : introducción; P.B.G : introducción; J.C.V.R : introducción

Author details

ETSI Informática, Universidad de Málaga, Málaga, España.

References

1. Rodolaki, K., Pergialiotis, V., Iakovidou, N., Boutsikou, T., Iliodromiti, Z., Kanaka-Gantenbein, C.: The impact of maternal diabetes on the future health and neurodevelopment of the offspring: a review of the evidence (2023). doi:10.3389/fendo.2023.1125628
2. Association, A.D.: Diagnosis and classification of diabetes mellitus (2009). doi:10.2337/dc09-S062
3. Dalfrà, M.G., Burlina, S., Vescovo, G.G.D., Lapolla, A.: Genetics and Epigenetics: New Insight on Gestational Diabetes Mellitus (2020). doi:10.3389/fendo.2020.602477
4. Plows, J.F., Stanley, J.L., Baker, P.N., Reynolds, C.M., Vickers, M.H.: The pathophysiology of gestational diabetes mellitus (2018). doi:10.3390/ijms19113342
5. Cho, N.H., Shaw, J.E., Karuranga, S., Huang, Y., da Rocha Fernandes, J.D., Ohlrogge, A.W., Malanda, B.: Idf diabetes atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice* **138**, 271–281 (2018). doi:10.1016/J.DIABRES.2018.02.023
6. Vounzoulaki, E., Khunti, K., Abner, S.C., Tan, B.K., Davies, M.J., Gillies, C.L.: Progression to type 2 diabetes in women with a known history of gestational diabetes: systematic review and meta-analysis (2020). doi:10.1136/bmj.m1361
7. You, H., Hu, J., Liu, Y., Luo, B., Lei, A.: Risk of type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes mellitus: A systematic review meta-analysis. *Indian Council of Medical Research* (2021). doi:10.4103/ijmr.IJMR85218
8. Depla, A.L., Wit, L.D., Steenhuis, T.J., Sliker, M.G., Voormolen, D.N., Scheffer, P.G., Heus, R.D., Rijn, B.B.V., Bekker, M.N.: Effect of maternal diabetes on fetal heart function on echocardiography: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* **57**, 539–550 (2021). doi:10.1002/uog.22163

9. Xie, W., Wang, Y., Xiao, S., Qiu, L., Yu, Y., Zhang, Z.: Association of gestational diabetes mellitus with overall and type specific cardiovascular and cerebrovascular diseases: systematic review and meta-analysis (2022). doi:10.1136/bmj-2022-070244
10. Shah, A., Stotland, N.E., Cheng, Y.W., Ramos, G.A., Caughey, A.B.: The association between body mass index and gestational diabetes mellitus varies by race/ethnicity. *American Journal of Perinatology* **28** (2011). doi:10.1055/s-0031-1272968
11. Ben-Haroush, A., Yogev, Y., Hod, M.: Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes (2004). doi:10.1046/j.1464-5491.2003.00985.x
12. Pantham, P., Aye, I.L.M.H., Powell, T.L.: Inflammation in maternal obesity and gestational diabetes mellitus. *Placenta* **36** (2015). doi:10.1016/j.placenta.2015.04.006
13. Gong, L.L., Liu, H., Liu, L.H.: Relationship between hypothyroidism and the incidence of gestational diabetes: A meta-analysis. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology* **55** (2016). doi:10.1016/j.tjog.2016.02.004
14. Ömercan Topaloğlu, Uzun, M., Topaloğlu, S.N., Sahin, I.: Isolated maternal hypothyroxinemia may be associated with insulin requirement in gestational diabetes mellitus. *Hormone and Metabolic Research* **55** (2022). doi:10.1055/a-2003-0211
15. Metzger, B.E., Persson, B., Lowe, L.P., Dyer, A.R., Cruickshank, J.K., Deerochanawong, C., Halliday, H.L., Hennis, A.J., Liley, H., Ng, P.C., Coustan, D.R., Hadden, D.R., Hod, M., Oats, J.J.N., Trimble, E.R.: Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: Neonatal glycemia. *Pediatrics* **126** (2010). doi:10.1542/peds.2009-2257
16. Dabelea, D., Hanson, R.L., Lindsay, R.S., Pettitt, D.J., Imperatore, G., Gabir, M.M., Roumain, J., Bennett, P.H., Knowler, W.C.: Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: A study of discordant sibships. *Diabetes* **49** (2000). doi:10.2337/diabetes.49.12.2208
17. Ao, D., Wang, H.J., Wang, L.F., Song, J.Y., Yang, H.X., Wang, Y.: The rs2237892 polymorphism in *kcnc1* influences gestational diabetes mellitus and glucose levels: A case-control study and meta-analysis. *PLoS ONE* **10** (2015). doi:10.1371/journal.pone.0128901
18. Piccini, B., Coviello, C., Drovandi, L., Rosangela, A., Monzali, F., Casalini, E., Giglio, S., Toni, S., Dani, C.: Transient neonatal diabetes mellitus in a very preterm infant due to *abcc8* mutation. *AJP Reports* **8** (2018). doi:10.1055/s-0038-1636427
19. Khan, V., Verma, A.K., Bhatt, D., Khan, S., Hasan, R., Goyal, Y., Ramachandran, S., Alsahli, M.A., Rahmani, A.H., Almatroudi, A., Shareef, M.Y., Meena, B., Dev, K.: Association of genetic variants of *kcnc11* and *kcnc1* genes with risk of type 2 diabetes mellitus (t2dm) in the indian population: A case-control study. *International Journal of Endocrinology* **2020** (2020). doi:10.1155/2020/5924756
20. Feng, Y., Jiang, C.D., Chang, A.M., Shi, Y., Gao, J., Zhu, L., Zhang, Z.: Interactions among insulin resistance, inflammation factors, obesity-related gene polymorphisms, environmental risk factors, and diet in the development of gestational diabetes mellitus (2019). doi:10.1080/14767058.2018.1446207
21. Hsiao, T.J., Hwang, Y., Liu, C.H., Chang, H.M., Lin, E.: Association of the c825t polymorphism in the *gnb3* gene with obesity and metabolic phenotypes in a taiwanese population. *Genes and Nutrition* **8** (2013). doi:10.1007/s12263-012-0304-8
22. Kalhan, S.C., Devapatla, S.: Pregnancy, insulin resistance and nitrogen accretion (1999). doi:10.1097/00075197-199909000-00001
23. Moyce, B.L., Dolinsky, V.W.: Maternal -Cell adaptations in pregnancy and placental signalling: Implications for gestational diabetes (2018). doi:10.3390/ijms19113467
24. Rizvi, S., Raza, S.T., Rahman, Q., Mahdi, F.: Role of *GNB3*, *NET*, *KCNJ11*, *TCF7L2* and *GRL* genes single nucleotide polymorphism in the risk prediction of type 2 diabetes mellitus (2016). doi:10.1007/s13205-016-0572-x
25. Pérez-Pérez, A., Vilariño-García, T., Guadix, P., Dueñas, J.L., Sánchez-Margalet, V.: Leptin and nutrition in gestational diabetes. *Nutrients* **12** (2020). doi:10.3390/nu12071970
26. Xu, J., Zhao, Y.H., Chen, Y.P., Yuan, X.L., Wang, J., Zhu, H., Lu, C.M.: Maternal circulating concentrations of tumor necrosis factor- α , leptin, and adiponectin in gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Scientific World Journal* **2014** (2014). doi:10.1155/2014/926932
27. Desoye, G., Herrera, E.: Adipose tissue development and lipid metabolism in the human fetus: The 2020 perspective focusing on maternal diabetes and obesity (2021). doi:10.1016/j.plipres.2020.101082
28. Catalano, P.M.: Trying to understand gestational diabetes (2014). doi:10.1111/dme.12381