

CARTA AL DIRECTOR

A propósito del artículo “Metformina, una realidad terapéutica en el tratamiento de la diabetes mellitus gestacional”

Dr. Noel Taboada Lugo^{1*} 

¹Centro Provincial de Genética Médica de Villa Clara, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

*Noel Taboada Lugo. noeltl@infomed.sld.cu

Recibido: 06/06/2022 - Aprobado: 09/01/2023

Señor Director:

La diabetes mellitus gestacional (DMG) es una de las complicaciones más comunes en el embarazo y afecta entre el 9% y el 26% de la población obstétrica,⁽¹⁾ por lo que considera muy oportuno el artículo Metformina, una realidad terapéutica en el tratamiento de la diabetes mellitus gestacional, de Hernández Paret y otras investigadoras, en el que se preconiza el uso de la metformina como una alternativa válida en el manejo médico de esta enfermedad cuando los estilos de vida saludables no logran el adecuado control metabólico y con la finalidad de disminuir las complicaciones materno-fetales.

El autor se propone abordar en el presente artículo algunas consideraciones al respecto desde la perspectiva de la Biología molecular y la Epigenética.

El ácido fólico (AF) es un compuesto bioquímicamente inactivo, precursor del ácido tetrahidrofólico y metiltetrahidrofólico, esencial para la síntesis de novo de precursores de nucleótidos y, además, tiene la finalidad de lograr niveles adecuados de metilación del ácido desoxiribonucleico (ADN), que resulta esencial para la dinámica de los cambios conformacionales de la cromatina y la consecuente expresión génica.

La disminución de los niveles de AF produce una disminución de los niveles de S adenosil metionina (SAM) que conlleva a una insuficiente metilación del ADN, que es un importante mecanismo epigenético que regula la programación genómica durante la embriogénesis.

Está claramente demostrado que el AF desempeña un rol crucial en la regulación epigenética del Programa de desarrollo embrionario; la deficiencia materna de este micronutriente implica, además de consecuencias hematológicas, la aparición de diferentes defectos congénitos (DC) en la descendencia.

El primer mecanismo epigenético descrito fue precisamente la metilación del ADN, que es catalizada por las enzimas DNA metiltransferasas, las que transfieren grupos metilo (CH₃) de la SAM al carbono 5' de las citosinas presentes en los sitios denominados islas CpG. A la par, la metilación del ADN,

la acetilación y la metilación de las histonas, así como las modificaciones de la cromatina, son los mecanismos epigenéticos mejor caracterizados.

La cascada de reacciones que ocurren en la vía metabólica monocarbonada garantiza que se donen grupos metilo, imprescindibles para la metilación de la homocisteína, y la formación de la metionina y de la SAM, el mayor donante intracelular de grupos metilo.^(2,3)

Se conoce que la metformina tiene un efecto sobre la vía metabólica monocarbonada similar al de las drogas antagonistas del AF al inhibir la actividad de la enzima dihidrofolato reductasa y, por lo tanto, la síntesis de la forma metabólicamente activa del folato: el tetrahidrofolato.⁽⁴⁾

Existen vías metabólicas citosólicas y mitocondriales separadas, pero no redundantes, que originan metabolitos para el metabolismo monocarbonado que pueden ser inhibidas por la metformina, lo que puede generar privación de metionina, hiperhomocisteinemia y disminución de la síntesis de novo de purinas y pirimidinas necesarias para la replicación del ADN.

En adición, la inhibición del metabolismo monocarbonado, disminuye los niveles de SAM e incrementa las concentraciones de S adenosil homocisteína, lo que podría tener efectos epigenéticos en la expresión génica debido a la disminución en los niveles de metilación del ADN y de las histonas.^(4,5)

La hiperhomocisteinemia induce la apoptosis que provoca disfunción trofobástica. Recientes estudios han encontrado asociación entre la hiperhomocisteinemia materna y numerosas complicaciones obstétricas como las pérdidas recurrentes de embarazos, preeclampsia, parto pretérmino y abruptio placentae, entre otras.⁽⁶⁾

En una investigación⁽⁷⁾ se encontró asociación entre la hiperhomocisteinemia materna y la presencia de cardiopatías congénitas en la descendencia.

Si bien el período de organogénesis temprana ocurre durante la tercera a la octava semana de gestación, la administración de metformina para el tratamiento de la hiperglucemia asociada a la DMG ocurre después de concluida esta ventana crítica del desarrollo embrionario, lo que podría explicar el hecho referido por las investigadoras en su artículo respecto a que los estudios experimentales no han mostrado la presencia de DC relacionado con las dosis de metformina que estimulan a la proteína cinasa activada por AMP materno,⁽⁸⁾ hecho avalado por resultados de grandes estudios de cohorte.⁽⁹⁾

Sin embargo, comparadas con las del embrión, las células fetales y placentarias son más diferenciadas y más dependientes del metabolismo oxidativo y de la actividad mitocondrial. La metformina inhibe el complejo 1 de la cadena respiratoria y, como se plantea en el referido artículo, origina un incremento de la relación de AMP-ATP que estimula la actividad de la proteína cinasa activada por AMP (AMPK),⁽⁸⁾ que participa en la regulación de diferentes procesos, incluidos la expresión génica y la síntesis de proteínas; entre ellas algunas que resultan clave para el adecuado funcionamiento neurológico y cognitivo.⁽⁴⁾ Los efectos epigenéticos de la metformina, como droga capaz de cruzar la barrera hemato-placentaria, podrían tener un efecto a largo plazo si las modificaciones de la cromatina pasan a las células hijas durante la mitosis, como epimutaciones, por lo que el autor concuerda con el criterio de las autoras del artículo: "se sugiere investigar sobre el tema porque se dispone de pocos estudios sobre la seguridad a largo plazo..."⁽⁸⁾

La metformina es considerada una droga de bajo riesgo teratogénico al ser incluida por la administración estadounidense de alimentos y drogas (*FDA, por sus siglas en inglés*) en la categoría de riesgo B, que se refiere a que "estudios de reproducción en animales no han demostrado un riesgo para el feto y no existen estudios adecuados bien controlados en mujeres embarazadas".⁽⁴⁾

Para el uso en gestantes de los medicamentos con bajo riesgo teratogénico (incluidos en los grupos A y B de la FDA) no es necesario evaluar el riesgo-beneficio, por lo que coincidimos con lo referido por las autoras en su artículo respecto a que "se debe considerar un reposicionamiento farmacológico para la metformina dentro de la terapéutica de la DMG y otras condiciones obstétricas asociadas..."⁽⁸⁾

La dosis recomendada de AF en gestantes y mujeres en edad reproductiva para la prevención de DC es de 400 microgramos diarios, en Cuba la dosis habitual indicada es de un miligramo (1 mg) al día; sin embargo, cuando existen antecedentes de DC folato sensibles previos o consumo de medicamentos antagonistas del AF, como determinados antineoplásicos y anticonvulsivos, se recomienda incrementar la dosis hasta 4 mg diarios.⁽²⁾

Por lo que, teniendo en cuenta las consideraciones emitidas en el presente artículo, el autor es del criterio que, junto a la inserción de la metformina en el tratamiento farmacológico de la DMG, como bien plantean las autoras "no solo con el fin de lograr metas glucémicas óptimas, sino también para reducir la morbilidad y la mortalidad materno-fetal", sería recomendable asociarla al uso de AF, tanto desde la etapa preconcepcional en las mujeres con diabetes mellitus tipo 2 o con síndrome de ovarios poliquísticos, como en las que padecen DMG.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zhang TN, Huang XM, Zhao XY, Wang W, Wen R, Gao SY. Risks of specific congenital anomalies in off spring of women with diabetes: A systematic review and meta-analysis of population-based studies including over 80 million births. *PLoS Med* [Internet]. 2022 [citado 03/06/2022];19(2):e1003900. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8806075/>. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003900>
2. Taboada Lugo N. Papel del ácido fólico, zinc y cobre en la prevención primaria de los defectos congénitos. *Rev Cubana Med Gen Integr* [Internet]. 2016 [citado 03/06/2022];32(4):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://revmgi.sld.cu/index.php/mgi/article/view/167/110>
3. Taboada Lugo N, Herrera Martinez M. Mecanismos epigenéticos y vía de señalización Notch en el origen de diferentes defectos congénitos. *Medicentro Electrónica* [Internet]. 2018 [citado 03/06/2022];22(3):197-207 Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30432018000300002
4. Lindsay RS, Loeken MR. Metformin use in pregnancy: promises and uncertainties. *Diabetologia* [Internet]. 2017 [citado 03/06/2022];60:1612-1619. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00125-017-4351-y.pdf>. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4351-y>
5. Taboada Lugo N. Factores epigenéticos involucrados en el origen de defectos congénitos relacionados con la deficiencia materna de ácido fólico y otros micronutrientes. *Acta Méd Centro* [Internet]. 2019 [citado

- 03/06/2022];13(3):439-454. Disponible en:
<https://revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/937/1295>
6. Dai C, Fei Y, Li J, Shi Y, Yang X. A novel review of homocysteine and pregnancy complications. *Bio Med Res Int* [Internet]. 2021 [citado 03/06/2022];2021:6652231. Disponible en:
<https://www.hindawi.com/journals/bmri/2021/6652231/>.
<https://doi.org/10.1155/2021/6652231>
7. Shi H, Yang S, Lin N, Huang P, Yu R, Chen M, et al. Study on maternal SNPs of MTHFR gene and HCY level related to congenital heart diseases. *Pediatric Cardiol* [Internet]. 2021 [citado 03/06/2022];42(1):42-46. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7864808/>.
<https://doi.org/10.1007/s00246-020-02449-1>
8. Hernández Parets M, Brito Ferrer Y, Zayas González M. Metformina, una realidad terapéutica en el tratamiento de la diabetes mellitus gestacional. *Acta Méd Centro* [Internet]. 2022 [citado 03/06/2022];16(2):374-377. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2709-79272022000200374
9. Brand KMG, Saarelainen L, Sonajalg J, Boutmy E, Foch C, Väärasmäki M, et al. Metformin in pregnancy and risk of adverse long-term outcomes: a register-based cohort study. *BMJ Open Diabetes Res Care* [Internet]. 2022 [citado 03/06/2022];10(1):e002363. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8734020/>.
<https://doi.org/10.1136/bmjdr-2021-002363>

CONFLICTO DE INTERESES

Las autoras declaran no tener conflicto de intereses.