

UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO

FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE MEDICINA

“MICROARN PARA LA DETECCIÓN TEMPRANA DE DIABETES MELLITUS TIPO 2: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA”

Requisito previo para optar por el Título Médico

Modalidad: Artículo Científico

Autora: Martínez Altamirano Joselyn Lissette

Tutor: Dr. Esp. Romo López Ángel Geovanny

Ambato – Ecuador

Mayo, 2024

APROBACIÓN DEL TUTOR

En calidad de tutor del proyecto de titulación sobre el tema: **"MICROARN PARA LA DETECCIÓN TEMPRANA DE DIABETES MELLITUS TIPO 2: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA",** de Martínez Altamirano Joselyn Lissette, estudiante de la Carrera de Medicina; considero que reúne todos los requisitos, técnicos, científicos y corresponden a lo establecido en las normas legales para el proceso de graduación de la Institución; por lo mencionado autorizo la presentación de la investigación ante el organismo pertienente, para que sea sometido a la evaluación de docentes calificadores designados por el H. Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias de la Salud.

Ambato, mayo 2024

EL TUTOR

Firmado electrónicamente por:
ANGEL GEOVANNY ROMO LOPEZ

Dr. Esp. Romo López Ángel Geovanny

AUTORÍA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Los criterios emitidos en el Artículo de Revisión: **"MICROARN PARA LA DETECCIÓN TEMPRANA DE DIABETES MELLITUS TIPO 2: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA",** como también los contenidos, ideas, análisis, conclusiones, son de autoría y exclusiva responsabilidad de la compareciente, los fundamentos de la investigación se han realizado en base a recopilación bibliográfica y antecedentes investigativos.

Ambato, mayo 2024

LA AUTORA

Firmado electrónicamente por:
JOSELYN LISSETTE
MARTINEZ ALTAMIRANO

Martínez Altamirano Joselyn Lissette

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, Dr. Esp. Romo López Ángel Geovanny con CC: 1802624534 en calidad de autor y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación "**MICROARN PARA LA DETECCIÓN TEMPRANA DE DIABETES MELLITUS TIPO 2: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**", Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Artículo de Revisión o parte de él, un documento disponible con fines netamente académicos para su lectura, consulta y procesos de investigación.

Cedo una licencia gratuita e intransferible, así como los derechos patrimoniales de mi Artículo de Revisión a favor de la Universidad Técnica de Ambato con fines de difusión pública; y se realice su publicación en el repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, siempre y cuando no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autora, sirviendo como instrumento legal este documento como fe de mi completo consentimiento.

Ambato, mayo 2024



.....

Dr. Esp. Romo López Ángel Geovanny

CC: 1802624534

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, Martínez Altamirano Joselyn Lissette con CC: 1850023878 en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación "**MICROARN PARA LA DETECCIÓN TEMPRANA DE DIABETES MELLITUS TIPO 2: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**", Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Artículo de Revisión o parte de él, un documento disponible con fines netamente académicos para su lectura, consulta y procesos de investigación.

Cedo una licencia gratuita e intransferible, así como los derechos patrimoniales de mi Artículo de Revisión a favor de la Universidad Técnica de Ambato con fines de difusión pública; y se realice su publicación en el repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, siempre y cuando no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autora, sirviendo como instrumento legal este documento como fe de mi completo consentimiento.

Ambato, mayo 2024



.....

Martínez Altamirano Joselyn Lissette

CC: 1850023878

APROBACIÓN DEL TRIBUNAL EXAMINADOR

Los miembros del Tribunal de Grado aprueban el Informe del Proyecto de Investigación, sobre el tema: "**MICROARN PARA LA DETECCIÓN TEMPRANA DE DIABETES MELLITUS TIPO 2: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA"** de Martínez Altamirano Joselyn Lissette estudiante de la Carrera de Medicina.

Ambato, mayo 2024

Para su Constancia firman

PRESIDENTE/A

1er Vocal

2do Vocal

EDITORIAL
SALUD, CIENCIA Y TECNOLOGÍA

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 20 de agosto de 2023

De mi mayor consideración:

Por medio de la presente, se certifica la aceptación luego de la revisión por pares del artículo científico ***"MicroARN para la detección temprana de diabetes mellitus tipo 2: revisión bibliográfica"*** de los autores *Joselyn Lissette Martínez Altamirano, Ángel Geovanny Romo López*, en la revista **Salud, Ciencia y Tecnología**.

El artículo se encuentra publicado en el sitio web de la revista con el siguiente identificador persistente: https://doi.org/10.56294/saludcyt2024507

Cuando la maqueta del artículo se encuentre disponible en el sitio de la revista usted podrá compartir libremente el PDF en sus redes sociales científicas, blogs y/o repositorios institucionales, dado que el artículo se distribuye bajo la licencia Creative Commons Attribution 4.0.

La revista Salud, Ciencia y Tecnología es una revista científica, indexada en Scopus y CAB Abstracts, revisada por pares, con sistema de revisión a doble ciego. Su finalidad es promover la difusión de las publicaciones científicas derivadas de investigaciones nacionales o extranjeros.

Sin otro particular, en nombre de los editores de la revista le saludamos cordialmente y les enviamos nuestra felicitación por este logro académico.

EDITORIAL
SALUD, CIENCIA Y TECNOLOGÍA
SALUDCYT

Dr. William Castillo González

Editor Jefe - Revista Salud, Ciencia y Tecnología

ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3007-920X

Revista indexada en: Scopus CAB ABSTRACTS Crossref

DEDICATORIA

El presente artículo esta dedicado a Dios por guiarme y fortalecerme en los momentos de incertidumbre y desafíos. Su amor incondicional y su gracia han sido mi salvaguarda, permitiéndome perseverar incluso en los momentos más difíciles.

A mis padres, mis pilares fundamentales, les debo todo. Su sacrificio, dedicación y constante aliento han sido el faro que me ha guiado en este arduo camino. Desde el primer día, ustedes creyeron en mí más de lo que jamás podría haber imaginado, y su confianza me ha impulsado a alcanzar cada meta que me he propuesto. Gracias por ser mis mejores modelos a seguir y por enseñarme el verdadero significado de la determinación y el amor incondicional.

A mi familia extendida, amigos y mentores, les agradezco por su constante apoyo, sabiduría y motivación. Sus palabras de aliento y consejos han sido un tesoro invaluable que me ha ayudado a crecer tanto personal como profesionalmente.

Joselyn Lissette Martínez Altamirano

AGRADECIMIENTO

Hoy, al culminar este importante capítulo de mi vida, no puedo evitar sentir una profunda gratitud a Dios. A través de este viaje hacia la titulación como médico, su apoyo inquebrantable ha sido mi roca, mi inspiración y mi fuerza motriz.

Agradezco a mis padres, quienes han sido mi mayor inspiración y apoyo incondicional. Cada logro alcanzado es también suyo, pues sus palabras de aliento, sus consejos sabios y su amor incondicional han sido mi combustible en este viaje.

Este logro no solo es mío, sino de todos aquellos que han contribuido a mi formación y crecimiento. Hoy, al recibir este título, lo hago con humildad y gratitud, sabiendo que este es solo el comienzo de un camino lleno de oportunidades para servir y hacer una diferencia en la vida de los demás.

Con todo mi amor y agradecimiento,

Joselyn Lissette Martínez Altamirano

“MICROARN PARA LA DETECCIÓN TEMPRANA DE DIABETES MELLITUS TIPO 2: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA”

RESUMEN

Introducción: La Diabetes Mellitus (DM) es una alteración del metabolismo de la glucosa de múltiple etiología, representa más del 90% de los casos de diabetes alrededor del mundo. Estudios actuales han propuesto a los microARN (miARNs), como posibles biomarcadores tempranos de la enfermedad Objetivo: Realizar una revisión bibliográfica exhaustiva de los estudios publicados desde enero de 2018 hasta junio de 2023 para evaluar el uso de miARNs como biomarcadores en la detección temprana de la Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2). Métodos: Se llevaron a cabo búsquedas exhaustivas en bases de datos científicas y se seleccionaron nueve estudios que cumplieron con los criterios de inclusión. Estos estudios examinaron los perfiles de expresión de miARNs específicos y su utilidad como marcadores diagnósticos y pronósticos. Resultados: Revelaron que ciertos miARNs, como miR-21, miR-122, miR-148b-3p, miR-27a-3p y miR-135, mostraron cambios significativos en su expresión en pacientes con DMT2 y prediabetes en comparación con individuos sanos. Estos miARNs también se asociaron con procesos metabólicos clave, como la regulación de la señalización de insulina, la resistencia a la insulina y la inflamación. Conclusiones: Estos hallazgos respaldan el potencial de los miARNs como biomarcadores para la detección temprana, pronóstico, manejo de la DMT2 y la prediabetes. Sin embargo, se requieren más investigaciones para validar y comprender mejor la relevancia clínica de los miARNs en estas enfermedades metabólicas.

PALABRAS CLAVES: MICROARNS, BIOMARCADORES, DIABETES MELLITUS TIPO 2, RESISTENCIA A LA INSULINA, DETECCIÓN TEMPRANA.

“MICROARN FOR THE EARLY DETECTION OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS: LITERATURE REVIEW”

ABSTRACT

Introduction: Diabetes Mellitus (DM) is a glucose metabolism disorder of multiple etiology, representing more than 90% of diabetes cases around the world. Current studies have proposed microRNAs (miRNAs) as possible early biomarkers of the disease **Objective**: To carry out an exhaustive bibliographic review of the studies published from January 2018 to June 2023 to evaluate the use of miRNAs as biomarkers in the early detection of Diabetes Mellitus type 2 (DMT2). **Methods**: Comprehensive searches of scientific databases were carried out and nine studies that met the inclusion criteria were selected. These studies examined the expression profiles of specific miRNAs and their utility as diagnostic and prognostic markers. **Results**: They revealed that certain miRNAs, such as miR-21, miR-122, miR-148b-3p, miR-27a-3p and miR-135, showed significant changes in their expression in patients with T2DM and prediabetes compared to healthy individuals. These miRNAs were also associated with key metabolic processes, such as the regulation of insulin signaling, insulin resistance, and inflammation. **Conclusions:** These findings support the potential of miRNAs as biomarkers for early detection, prognosis, and management of T2DM and prediabetes. However, further research is required to validate and better understand the clinical relevance of miRNAs in these metabolic diseases.

KEYWORDS: MICRORNAS, BIOMARKERS, TYPE 2 DIABETES MELLITUS, INSULIN RESISTANCE, EARLY DETECTION

INTRODUCCIÓN

La DM se define como una alteración del metabolismo de la glucosa de múltiple etiología, que se caracteriza por hiperglicemia crónica junto con alteraciones en el metabolismo de las grasas y proteínas, todo ello resultado de los defectos en la secreción y/o en la acción de la insulina. (1)

La etiología de la DMT2 es multifactorial, existen factores de riesgo como el sobrepeso, obesidad, malos hábitos alimenticios, sedentarismo, edad, origen étnico y antecedentes familiares; también algunos estudios hablan sobre desencadenantes poligénicos y ambientales. (1)

En la DMT2 el cuerpo no tiene la capacidad para poder responder a la insulina, de forma adecuada, provocando hiperglicemia, condición a la que se denomina "Resistencia a la insulina", en el músculo esquelético y tejido adiposo. Ya instaurada esta condición, la hormona es menos eficaz, llegando a presentarse en elevados niveles.(1)

Las manifestaciones clínicas son polidipsia, poliurea, polifagia, pérdida de peso repentina, falta de energía o fatiga, sin embargo, pueden existir pacientes totalmente asintomáticos.

Para el diagnóstico de la DM, existen algunos criterios: a) Dos glucosas plasmáticas o más en ayunas ≥ 126 mg/dl, b) Dos pruebas de tolerancia a la glucosa, (después de 2 horas de consumir 75 gramos de glucosa oral) ≥ 200 mg/dl, c) Hemoglobina glicosilada >6.5%, d) Pacientes con síntomas clásicos de hiperglicemia o crisis hiperglicémica con glucosa plasmática al azar >200 mg/dl. Existe el término "Prediabetes". Se le denomina así, a la glicemia elevada, sobre los rangos normales, pero inferior a los umbrales que catalogan como DM. (1)

Esta enfermedad crónica desencadena una serie de complicaciones con una elevada morbimortalidad, que se traduce en numerosas consultas médicas, hospitalizaciones, invalidez y muerte. Los ejemplos de estas complicaciones

multisistémicas incluyen eventos microvasculares, como retinopatía, nefropatía y neuropatía, y eventos macrovasculares, como cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular y enfermedad vascular periférica. Una gran proporción de pacientes con DMT2 desarrollan con frecuencia complicaciones tardías que son difíciles de controlar y costosas de tratar. En este contexto, la alta incidencia de DMT2 supone una pesada carga para los sistemas de salud pública en todo el mundo. (1)

El tratamiento consiste en un manejo integral, cuando el índice de masa corporal (IMC) es mayor a 25 kg/m2, se puede comenzar a usar medicamentos para adelgazar para promover la pérdida de peso, individualizar la prescripción y la dosis y evitar reacciones adversas. Estas terapias pueden ayudar con los cambios en el estilo de vida para controlar el peso crónico. Varios estudios han demostrado que ciertos medicamentos pueden mejorar el control de la glicemia y reducir la dosis de medicamentos hipoglicemiantes que conducen al aumento de peso. Si la pérdida de peso corporal es ≥ 5% en los primeros 3 meses, o si ocurren eventos adversos significativos durante la administración, se debe suspender el medicamento y se deben probar otros. (1)

Existe varios tipos de diabetes, siendo la más frecuente la DMT2 que representa más del 90% de los casos alrededor del mundo, y lo más preocupante es que sigue en aumento. La Federación Internacional de Diabetes, estima que de 425 millones de pacientes adultos que se encontraron en el año 2017, llegue a 629 millones para el año 2045 para lo cual es indispensable la identificación de individuos con alto riesgo de desarrollar DMT2. (2)

En la actualidad, gracias a varias investigaciones los miARNs, están considerados como biomarcadores tempranos de enfermedades. Los miARNs son aquellos ARN no codificantes cortos, especializados de 18-22 nucleótidos de longitud, que tiene la capacidad de modular mediante el emparejamiento con la región no traducida a los ARN mensajeros complementarios. (3)

En algunas situaciones, las células empiezan a liberar miARNs de forma libre o en forma de microvesículas, que pueden ser captados por otro tipo de células. Los miARNs que están fuera de las células, participan como mediadores entre célula y célula, interactuando en funciones biológicas, como es: a) Angiogénesis, b) Invasión de células tumorales, c) Respuesta inmunitaria. (3)

Se consideran biomarcadores confiables, por su alta resistencia a la degradación en circulación y su existencia en tejidos específicos como el cerebro, hígado, músculos, células adiposas, células mieloides, linfoides, y los islotes pancreáticos. Siendo estos tejidos los que se alteran y responden a las condiciones previas a la DM.

Gracias a los nuevos avances tecnológicos, han permitido realizar: a) Amplificación b) Secuenciación c) Análisis de ácidos nucleicos, permitiendo identificar miARNs, que se expresan ante una situación de estrés en un tejido en específico. La regulación al alza y a la baja de los miARNs se está investigando si existe una relación con la DMT2. (4)

Firmado electrónicamente por:
ANGEL GIOVANNY ROMO LOPEZ

Por este motivo es de gran [illegible] realizar esta investigación, mediante la recopilación de información actualizada y de alto impacto, sobre los biomarcadores tempranos para el diagnóstico de la DMT2. Que servirá para diagnosticar, tratar y evitar que progrese a sus complicaciones.

MÉTODOS

La presente investigación es una revisión bibliográfica, utilizando el método PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses). La pregunta de investigación planteada es: ¿Cuál es la evidencia actual sobre el uso de los miARNs como biomarcadores en la detección temprana de la DMT2, considerando estudios publicados desde enero de 2018 hasta junio de 2023?

Los criterios de inclusión planteados fueron los siguientes:

- Estudios publicados en revistas científicas revisadas por pares y que estén disponibles en bases de datos electrónicas.

- Estudios que involucren a pacientes con DMT2 o prediabetes como población de interés.

- Estudios observacionales y ensayos clínicos que investiguen el uso de miARNs como biomarcadores en la detección temprana de la DMT2.

- Estudios que analicen la expresión, regulación o función de miARNs específicos relacionados con la detección temprana de la DMT2.

- Estudios que proporcionen información sobre la sensibilidad, especificidad, valor predictivo, área bajo la curva (AUC), característica operativa del receptor (ROC) u otros parámetros de desempeño de los miARNs como biomarcadores en la detección temprana de la DMT2.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Estudios que se hayan realizado en animales o modelos celulares, ya que el enfoque de la revisión se centra en estudios en poblaciones humanas.

- Estudios que no estén directamente relacionados con la detección temprana de la DMT2 utilizando miARNs como biomarcadores, como aquellos centrados en otros aspectos de la enfermedad o en etapas avanzadas de la misma.

- Estudios que no proporcionen información relevante o suficiente sobre los miARNs utilizados como biomarcadores en la detección temprana de la DMT2, como aquellos que no presenten datos específicos sobre la expresión, regulación o función de los miARNs en relación con la enfermedad.

- Estudios con diseños inapropiados, que no cumplan con los estándares científicos adecuados para la investigación original.

- Estudios que no estén publicados en revistas científicas revisadas por pares para garantizar la calidad y validez de los resultados.

La búsqueda de los estudios se los realizó en 3 bases de datos electrónicas relevantes, Pubmed, Springer y Cochrane. Se utilizaron palabras claves para la búsqueda como: “microARN”, “biomarcadores”, “detección temprana”, “diabetes mellitus tipo 2”, “expresión génica”, “regulación genética”, “prediabetes”, “sensibilidad” y “especificidad', “validación”, “sensibilidad al factor de riesgo”, “marcadores moleculares”, “estudios observacionales” y “ensayos clínicos”. Durante la búsqueda, se utilizaron algoritmos para identificar los estudios que contenían los términos de interés en su título, palabras clave y/o resumen.

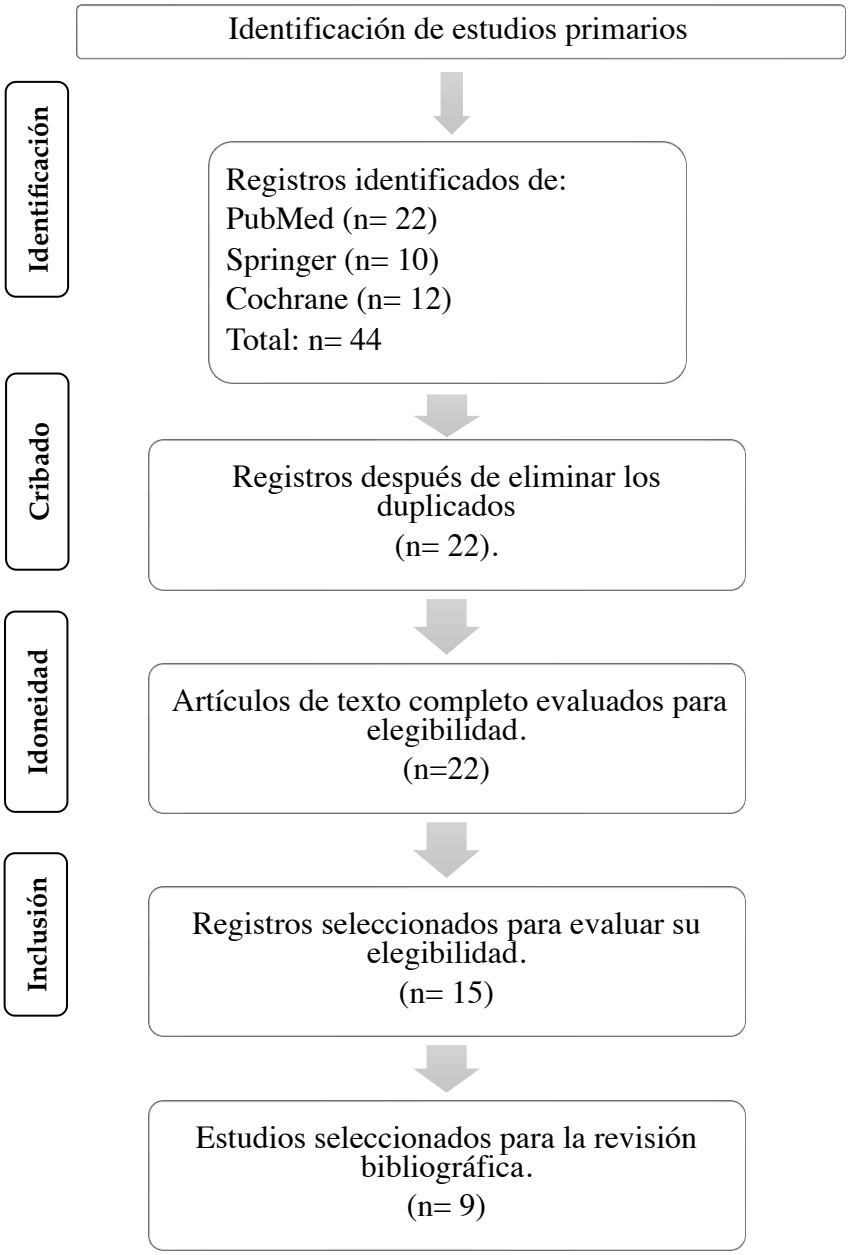
Los algoritmos utilizados para realizar la búsqueda de artículos en Springer, Pubmed y Cochrane se basaron en una combinación de términos de búsqueda. En Springer, se empleó el siguiente algoritmo: (("microRNA" OR "miRNA" OR "small non-coding RNA") AND ("biomarker" OR "marker" OR "indicator") AND ("early detection" OR "early diagnosis") AND ("type 2 diabetes" OR "diabetes mellitus type 2")). En Pubmed, se utilizó un algoritmo similar: (("microRNA" OR "miRNA" OR "small non-coding RNA") AND ("biomarker" OR "marker" OR "indicator") AND ("early detection" OR "early diagnosis") AND ("type 2 diabetes" OR "diabetes mellitus type 2")). Por último, en Cochrane se empleó el siguiente algoritmo de búsqueda: (("microRNA" OR "miRNA" OR "small non-coding RNA") AND ("biomarker" OR "marker" OR "indicator") AND ("early detection" OR "early diagnosis") AND ("type 2 diabetes" OR "diabetes mellitus type 2")).

Debido a la posible variabilidad metodológica entre los estudios seleccionados, incluyendo el diseño del estudio, los métodos de detección de miARNs y los enfoques utilizados para la detección temprana de la DMT2, se decidió no realizar un metaanálisis para combinar los resultados. En su lugar, se llevó a cabo una síntesis narrativa para analizar las fortalezas y limitaciones de la evidencia actual en relación con el uso de miARNs como biomarcadores en la detección temprana de la DMT2.

El objetivo de esta síntesis narrativa es extraer conclusiones sobre el estado actual de la investigación en este campo, incluyendo los desafíos clave para avanzar en la identificación y validación de los miARNs como herramienta de detección temprana de la DMT2. Se realizará una evaluación crítica de los estudios incluidos, examinando la calidad metodológica, los tamaños de muestra, los biomarcadores de miARNs evaluados y los resultados obtenidos.

Además, se identificarán las tendencias emergentes y las discrepancias en los hallazgos de los estudios seleccionados. Se analizarán las implicaciones clínicas y las posibles aplicaciones futuras de los miARNs como biomarcadores en la detección temprana de la DMT2. Esta síntesis narrativa permitirá proporcionar una visión integral de la evidencia científica disponible y destacar las áreas que requieren una mayor investigación para mejorar la precisión y utilidad clínica de los miARNs como biomarcadores en la detección temprana de esta enfermedad.

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA para la identificación y selección de estudios primarios relacionados con la problemática de investigación.



Fuente: Elaboración propia

RESULTADOS

El análisis de los nueve estudios sobre miARNs y su relación con la DTM2 y la prediabetes, se encontraron hallazgos significativos y prometedores. Estos estudios examinaron diferentes miARNs y su utilidad como marcadores diagnósticos y predictivos.

El estudio realizado por Jimenez-Lucena et al., reveló que los niveles basales de los miARNs miR-150, miR-30a-5p, miR-15a y miR-375 se correlacionaron significativamente con la resistencia a la insulina, la secreción de insulina y el riesgo de desarrollar DMT2 ($p < 0.05$). Los sujetos incidentes con DMT2 mostraron niveles más altos de miR-150 ($p = 0.015$) y miR-30a-5p ($p = 0.024$), y niveles más bajos de miR-15a ($p = 0.032$) y miR-375 ($p = 0.021$), en comparación con los sujetos no DMT2. Además, se encontró que niveles más altos de miR-150 y miR-30a-5p y niveles más bajos de miR-15a y miR-375, estaban asociados con un mayor riesgo de desarrollar DMT2. Estos resultados indican que los miARNs podrían tener un valor predictivo estadísticamente significativo para el desarrollo de DMT2 y prediabetes según la curva ROC (AUC = 0.76, $p < 0.05$). (5)

La investigación de La Sala et al., reveló que el nivel de miR-21 en el plasma se mostró prometedor como biomarcador para la detección temprana de la hiperglucemia en individuos de alto riesgo. Los resultados destacaron la eficacia diagnóstica superior de miR-21 en comparación con los marcadores glicémicos convencionales. Según la curva ROC, el nivel de miR-21 en plasma demostró un AUC de 0.75, lo que indica una capacidad discriminatoria significativa ($p < 0.05$) para identificar la presencia de hiperglicemia. Además, se observó una correlación estadísticamente significativa entre los parámetros glucémicos y la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), lo que sugiere la participación de miR-21 en la regulación de la homeostasis glucémica y la respuesta antioxidante. En cuanto a la evaluación de miR-21 como biomarcador en pacientes con diabetes y prediabetes, se encontró que tenía una sensibilidad

del 87.7%, una especificidad del 77.8% y una capacidad predictiva positiva del 79.2% para detectar la presencia de estas condiciones metabólicas. [6]

Ghai et al., identificó miARNs circulantes extracelulares que podrían desempeñar un papel clave en la transición de la prediabetes a la DMT2. Se identificó un panel inicial de cinco miARNs (miR-660-3p, miR-3200-3p, miR-4532-5p, miR-122-5p y miR-378a-3p) que mostraron una capacidad discriminatoria significativa entre los individuos que progresaron hacia la DMT2 y los que no (AUC = 0.66, $p < 0.05$). Además, se encontraron 13 candidatos a miARNs con cambios significativos en su concentración entre ambos grupos. Posteriormente, se mejoró el panel inicial añadiendo dos miARNs adicionales (miR-483-5p y miR-210-3p), lo que resultó en una mejora significativa en la capacidad de discriminación entre los progresores a los no progresores (AUC = 0.76, $p < 0.05$). Estos hallazgos destacan la importancia de los miARNs circulantes como biomarcadores pronósticos en la predicción de la transición de la prediabetes a la DTM2. La capacidad de estos miARNs para discriminar entre los individuos que progresaron hacia la DTM2 y aquellos que no lo hicieron sugiere su relevancia clínica y su potencial utilidad en la estratificación de riesgo y el manejo temprano de la prediabetes. [7]

Feng et al., llevó a cabo un análisis de co-expresión ponderada para identificar miARNs en la sangre humana que estuvieran relacionados con la DMT2 y fueron miR-1271-5p, miR-130a-3p, miR-130b-3p y miR-574-3p. Se encontró que las vías de señalización Fc gamma, fagocitosis, vía de señalización dependiente de la proteincinasa de activación mitogénica (MAPK) y Rap1 estaban comúnmente involucradas en los cuatro módulos y podrían desempeñar un papel importante en el desarrollo de DMT2. Además, se validaron los resultados utilizando un conjunto de datos independientes (GSE21321) y se encontró que el miR-574-3p tenía una expresión diferencial significativa en la DMT2 ($p < 0.05$). Estos hallazgos sugieren que los miARNs estudiados podrían desempeñar un papel importante en la patogénesis y progresión de la DMT2. [8]

Ghoreishi et al., plantea la hipótesis de una desregulación de los miARNs miR-148b-3p y miR-27a-3p en la diabetes y la prediabetes. Se postula específicamente que el miR-148b-3p como marcador para la detección temprana, especialmente en individuos con antecedentes familiares de DTM2. Se ha identificado que la desregulación de miR-148b-3p y miR-27a-3p está presente tanto en la diabetes como en la prediabetes, lo que respalda aún más su posible papel como biomarcadores de estas condiciones. [9]

Además, Ramanjaneya et al., llevó a cabo una investigación comparativa de los niveles de miARNs en participantes con DMT2 y controles durante la hipoglicemia. Se observó que, en comparación con los controles, nueve de los diez miARNs con los mayores cambios desde el estado basal hasta la hipoglicemia mostraron diferencias significativas entre los participantes con DMT2 y los controles. De estos, ocho miARNs mostraron una regulación positiva (miR-1303, miR-let-7e-5p, miR-1267, miR-30a-5p, miR-571, miR-661, miR-770-5p y miR-892b), mientras que uno mostró una regulación negativa (miR-652-3p). Estos hallazgos proporcionan una visión más detallada de las alteraciones de los miARNs en sujetos con DTM2 durante la hipoglicemia. [10]

Zeinali et al., encontró asociaciones significativas entre varios miARNs y la inflamación en prediabetes y DMT2. Se observaron niveles significativamente más altos de miR-122 ($p < 0.05$) y niveles más bajos de miR-126-3p y miR-146a ($p < 0.05$) en pacientes con DMT2 y prediabetes en comparación con los controles. Además, se encontraron correlaciones positivas entre la expresión de miR-122 y los niveles de factor de necrosis tumoral α (TNF-α) ($r = 0.82$, $p < 0.05$) e interleucina 6 (IL-6) ($r = 0.83$, $p < 0.05$), y correlaciones inversas entre la expresión de miR-126-3p y miR-146a y las concentraciones séricas de TNF-α, IL-6 e índice de resistencia a la insulina (HOMA-IR) ($p < 0.05$). Estos hallazgos destacan la importancia de estos miARNs en la inflamación asociada con la DMT2, y sugieren que podrían ser valiosos para el diagnóstico temprano y la progresión de la enfermedad. [11]

Yazdanpanah et al., revela que la expresión de miR-21 puede ser una herramienta no invasiva y rápida para distinguir entre individuos prediabetes, DMT2 e individuos sanos. Se encontró una correlación positiva entre la expresión de miR-21 y la hemoglobina glicosilada (HbA1c), los niveles de azúcar en sangre en ayunas (FBS) y los triglicéridos (TG). Estos hallazgos respaldan el valor diagnóstico de miR-21 en la predicción de la aparición de DMT2 en individuos con predisposición genética. El seguimiento de miR-21 podría ser una herramienta útil para el diagnóstico temprano de la prediabetes y la DMT2. Se encontró una correlación positiva entre la expresión de miR-21 y HbA1c, FBS y TG ($p < 0.05$), reafirmando aún más su relevancia clínica. [12]

Por último, Monfared et al., encontró una correlación positiva entre la expresión de miR-135 y niveles de HbA1c en grupos de pacientes diabéticos y prediabéticos. Además, se observó que el nivel de miR-135, con una precisión superior al 90%, para detectar la condición diabética ($p < 0.05$). Además, el nivel de miR-135 mostró un valor predictivo negativo significativo para los grupos con diabetes y prediabetes, lo que proporciona una gran confianza en los resultados negativos obtenidos. [13]

TABLA 1: Estudios de miARNs como predictores de DMT2 y prediabetes.

País/Autores/ Año	**Revista/Ranking**	**miRNAs estudiado**	**No. de participantes**	**Correlación de biomarcadores – DMT2**	**Implicaciones**
España (Jiménez-Lucena et al., 2018)	Experimental & Molecular Medicine. Q1. SJR 3.38	miR-150, miR-30a-5p, miR-15a y miR-375.	308	Positivo $p<$ 0,05	Niveles altos de miR-150 y miR-30a-5p y bajos de miR-15a y miR-375 relación con mayor riesgo de DMT2. Más precisos para predecir riesgo de DMT2.
Italia (La Sala et al., 2019)	Cardiovascular Diabetology. Q1. SJR 2.36	miR-21	115	Positivo $p<$ 0,0004	miR-21 biomarcador para predecir riesgo de diabetes y sus efectos asociados. También se puede utilizar para monitorear la respuesta a la terapia y como diagnóstico y pronóstico de prediabetes y diabetes.

Estados Unidos (Ghai et al., 2019)	Journal of Cellular and Molecular Medicine. Q2. SJR 1.17	miARNs extracelular	290	Positivo $p<$ 0,05	Potencial como biomarcadores predictivos de DMT2 y se identificaron diversos miARNs y sus objetivos genéticos asociados, que podrían ser objetivos terapéuticos para prevenir y tratar la enfermedad
China (Feng et al., 2019)	Oxidative Medicine and Cellular Longevity . Q1. SJR 1.32	miR-574-3p	19	Positivo $p<$ 0,011	Potencial papel en el desarrollo de DMT2 al regular el nivel de ATP en células pancreáticas. Además, está asociado con funciones como la fagocitosis, el lisosoma y varias vías de señalización
Irán (Ghoreishi et al., 2022)	BMC Endocrine Disorders. Q2. SJR 0.73	miR-148b-3p miR-27a-3p	60	Positivo $p<$ 0,004	Biomarcadores potenciales para la detección temprana de DMT2 y podrían usarse para

					monitorear la progresión y el tratamiento de la enfermedad
Reino Unido (Ramanjaneya et al., 2022)	Frontiers in Endocrinology. Q1. SJR 1.28	miR-1303	46	Positivo $p<$ 0,05	Asociado con DMT2 y el desarrollo de complicaciones. Su aumento se relaciona con una disminución de la proliferación celular, posiblemente protegiendo contra complicaciones microvasculares
Irán (Zeinali et al., 2021)	PLOS ONE. Q1. SJR 0.89	miRNA-122	90	Positivo $p<$ 0,05	Niveles elevados predicen diabetes y prediabetes. Interviene en la fisiopatología.
Irán (Yazdanpanah et al., 2022)	Physiological Reports Q2. SJR 0.79	miR-21	219	Positivo $p<$ 0,0004	Niveles elevados predicen diabetes y prediabetes

Irán (Monfared et al., 2020)	Applied Biochemistry and Biotechnology. Q2. SJR 0.51	miR-135a	120	Positivo $p<$ 0,024	Diagnóstico, tratamiento y detección temprana de la DMT2. Cobiomarcador prometedor para HbA1c y potencialmente relevante en el desarrollo de terapias más efectivas

DMT2 (diabetes mellitus tipo 2) microARN (miARNs), HbA1c (hemoglobina glicosilada)

Fuente: Elaboración propia.

DISCUSIÓN

Los resultados de los estudios revelaron cambios significativos en la expresión de varios miARNs en pacientes con DMT2 y prediabetes implicadas en diversos procesos metabólicos, como la regulación de la señalización de insulina, la resistencia a la insulina y la inflamación en comparación con individuos sanos. Esto sugiere que los miARNs desempeñan un papel importante en la fisiopatología de estas enfermedades metabólicas. Se identificaron miARNs específicos, como miR-21, miR-122, miR-148b-3p, miR-27a-3p y miR-135, que mostraron niveles alterados en los pacientes estudiados. [9,6,13,11]

Los estudios analizados han proporcionado evidencia sólida sobre el papel de los miARNs en la DMT2 y la prediabetes. Estos pequeños ARN reguladores están implicados en la señalización de insulina, la resistencia a la insulina, la inflamación y otros procesos metabólicos clave. Los resultados indican que ciertos miARNs, como miR-21, miR-122, miR-148b-3p, miR-27a-3p y miR-135, muestran cambios en su expresión en pacientes con diabetes y prediabetes en comparación con individuos sanos. Estos miARNs podrían tener un valor diagnóstico y pronóstico significativo, así como ser objetivos potenciales para futuras terapias.

Es importante destacar que varios de los estudios también exploraron la utilidad clínica de los miARNs como biomarcadores para el diagnóstico y la estratificación del riesgo en la DMT2 y la prediabetes. Se encontró que ciertos miARNs, como miR-21, miR122, miR-148b-3p y miR-135, podrían utilizarse como marcadores para la detección temprana de estas enfermedades, especialmente en individuos con antecedentes familiares de DMT2. [9,13]

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Los hallazgos son prometedores, sin embargo, es necesario realizar investigaciones adicionales para validar y comprender mejor la relevancia clínica de los miARNs en la DMT2 y la prediabetes. [5] Los estudios revisados presentaron algunas limitaciones que deben tenerse en cuenta al interpretar los resultados. Una de las limitaciones observadas en los estudios fue el tamaño de la muestra. Algunos de los estudios incluyeron un número limitado de participantes, lo que puede afectar la generalización de los resultados a poblaciones más amplias. Un tamaño de muestra pequeño puede aumentar el riesgo de sesgo y reducir la robustez estadística de los hallazgos. Por lo tanto, es necesario realizar estudios con muestras más grandes para confirmar los resultados obtenidos y proporcionar una base sólida para su aplicación clínica. [8]

Otra limitación importante se refiere a los enfoques metodológicos utilizados en los estudios. Existen diferentes técnicas disponibles para la detección y cuantificación de miARNs, como la secuenciación del ARN y la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR). Cada técnica tiene sus ventajas y limitaciones, y los resultados pueden variar según el enfoque utilizado.

Además, los estudios revisados utilizaron diferentes tejidos o muestras biológicas, como plasma, suero o tejido adiposo, lo que puede influir en los perfiles de expresión de miARNs y dificultar la comparación de los resultados entre los estudios. La heterogeneidad de las poblaciones estudiadas también puede ser considerada como una limitación. Los estudios incluyeron participantes con diferentes características clínicas y demográficas, como edad, índice de masa corporal y duración de la enfermedad. Estas diferencias pueden afectar los perfiles de expresión de miARNs y dificultar la identificación de biomarcadores consistentes. [7,6,11]

Sería beneficioso realizar estudios que aborden estas diferencias y analicen subgrupos específicos de pacientes para obtener una comprensión más precisa

de la relación entre los miARNs y la DMT2 o la prediabetes. Además, es importante mencionar que los estudios revisados se centraron en la detección de miARNs y su asociación con la DMT2 y la prediabetes, pero no proporcionaron una comprensión completa de los mecanismos subyacentes.

La regulación de la expresión génica por los miARNs es compleja y puede involucrar múltiples vías biológicas. Además, existen diferencias en los perfiles de expresión de miARNs entre los estudios, lo que puede reflejar la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas y las diferencias en las técnicas utilizadas para la detección y cuantificación de miARNs.

Se debe tener en cuenta que los miARNs representan solo una parte del complejo rompecabezas que conforma la patogénesis de la DMT2 y la prediabetes. Estas enfermedades resultan de la interacción de diversos factores genéticos y ambientales [12]. Por lo tanto, es importante llevar a cabo estudios integrales que investiguen la interacción entre los miARNs y otros factores relevantes, como la obesidad, la resistencia a la insulina y la inflamación, con el fin de obtener una comprensión más completa de su papel en la fisiopatología y el manejo de la diabetes. De esta manera, podremos obtener una visión holística de los mecanismos subyacentes y contribuir al desarrollo de enfoques terapéuticos más efectivo.

CONCLUSIONES

Los miARNs: 1) miR-21, 2) miR-122, 3) miR-148b-3p, 4) miR-27a-3p y 5) miR-135 han demostrado ser prometedores como biomarcadores en la detección y pronóstico de la DMT2 y la prediabetes. Los estudios revisados revelaron perfiles de expresión de miARNs específicos asociados con el riesgo de desarrollar DMT2, la progresión de la prediabetes a la DMT2 y la detección temprana de estas condiciones. Estos hallazgos sugieren que los miARNs pueden desempeñar un papel importante en la patogénesis y el curso de la enfermedad, y podrían ser utilizados como herramientas de diagnóstico y seguimiento.

La detección de miARNs en muestras biológicas, como plasma o suero, representa un enfoque no invasivo para la evaluación clínica de la DMT2 y la prediabetes. Los miARNs circulantes muestran una correlación con parámetros metabólicos y pueden proporcionar información adicional sobre la función de las células beta, la resistencia a la insulina y los procesos inflamatorios asociados con estas enfermedades.

Esto sugiere que los miARNs podrían utilizarse en la práctica clínica como herramientas complementarias a los marcadores tradicionales, abriendo nuevas vías de investigación para el desarrollo de terapias personalizadas sin embargo las diferencias estadísticas entre cada tipo de miARNs es mínima.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Association AD. Standards of Care in Diabetes - 2023. Diabetes journals [Internet]. 2023;46(1):1–298. Available from: https://diabetesjournals.org/care

2. Webber S. International Diabetes Federation [Internet]. Vol. 102, Diabetes Research and Clinical Practice. 2021. 147–148 p. Available from: https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf

3. Vasu S, Kumano K, Darden CM, Rahman I, Lawrence MC, Naziruddin B. MicroRNA signatures as future biomarkers for diagnosis of diabetes states. Cells. 2019;8(12):1–32.

4. Wanken ZJ, Anderson PB, Bessen SY, Rode JB, Columbo JA, Trooboff SW, et al. The Profiling and Role of miRNAs in Diabetes Mellitus. J Hosp Med. 2020;72(1):286–92.

5. Jiménez-Lucena R, Camargo A, Alcalá-Diaz JF, Romero-Baldonado C, Luque RM, van Ommen B, et al. A plasma circulating miRNAs profile predicts type 2 diabetes mellitus and prediabetes: from the CORDIOPREV study. Exp Mol

Med [Internet]. 2018;50(12). Available from: http://dx.doi.org/10.1038/s12276-018-0194-

6. La Sala L, Mrakic-Sposta S, Tagliabue E, Prattichizzo F, Micheloni S, Sangalli E, et al. Circulating microRNA-21 is an early predictor of ROS-mediated damage in subjects with high risk of developing diabetes and in drug-naïve T2D. Cardiovasc Diabetol [Internet]. 2019;18(1):1–12. Available from: https://doi.org/10.1186/s12933-019-0824-2

7. Ghai V, Baxter D, Wu X, Kim TK, Kuusisto J, Laakso M, et al. Circulating RNAs as predictive markers for the progression of type 2 diabetes. J Cell Mol Med. 2019;23(4):2753–68.

8. Feng T, Li K, Zheng P, Wang Y, Lv Y, Shen L, et al. Weighted Gene Coexpression Network Analysis Identified MicroRNA Coexpression Modules and Related Pathways in Type 2 Diabetes Mellitus. Oxid Med Cell Longev. 2019;2019.

9. Ghoreishi E, Shahrokhi SZ, Kazerouni F, Rahimipour A. can be potential biomarkers for diagnosis of pre - diabetes and type 2 diabetes : integrating experimental and in - silico approaches. BMC Endocr Disord [Internet]. 2022;1–10. Available from: https://doi.org/10.1186/s12902-022-01120-5

10. Ramanjaneya M, Priyanka R, Bensila M, Jerobin J, Pawar K, Sathyapalan T, et al. MiRNA and associated inflammatory changes from baseline to hypoglycemia in type 2 diabetes. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13(August):1–10.

11. Zeinali F, Zarch SMA, Jahan-Mihan A, Kalantar SM, Mehrjardi MYV, Fallahzadeh H, et al. Circulating microRNA-122, microRNA-126-3p and microRNA-146a are associated with inflammation in patients with pre-diabetes and type 2 diabetes mellitus: A case control study. PLoS One [Internet]. 2021;16(6 6):1–13. Available from: http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0251697

12. Yazdanpanah Z, Kazemipour N, Kalantar SM, Vahidi Mehrjardi MY. Plasma miR-21 as a potential predictor in prediabetic individuals with a positive family history of type 2 diabetes mellitus. Physiol Rep. 2022;10(2):1–9.

13. Monfared YK, Honardoost M, Sarookhani MR, Farzam SA. Circulating miR-135 May Serve as a Novel Co-biomarker of HbA1c in Type 2 Diabetes. Appl Biochem Biotechnol. 2020;191(2):623–30.