



# Revista Clínica Española



<https://www.revclinesp.es>

## 1924 - CARACTERIZACIÓN METABOLÓMICA DEL CONTINUO DISGLUCÉMICO

Vicente Giner Galvañ<sup>1-3</sup>, M. Amparo Cortés Tormo<sup>4</sup>, José Vicente Marcos Tomás<sup>5</sup>, María José Esteban Giner<sup>6</sup>, Ricardo Molina Gasset<sup>7</sup>, Roser Falip Barangué<sup>7</sup> y Josep Redón Mas<sup>8-10</sup>

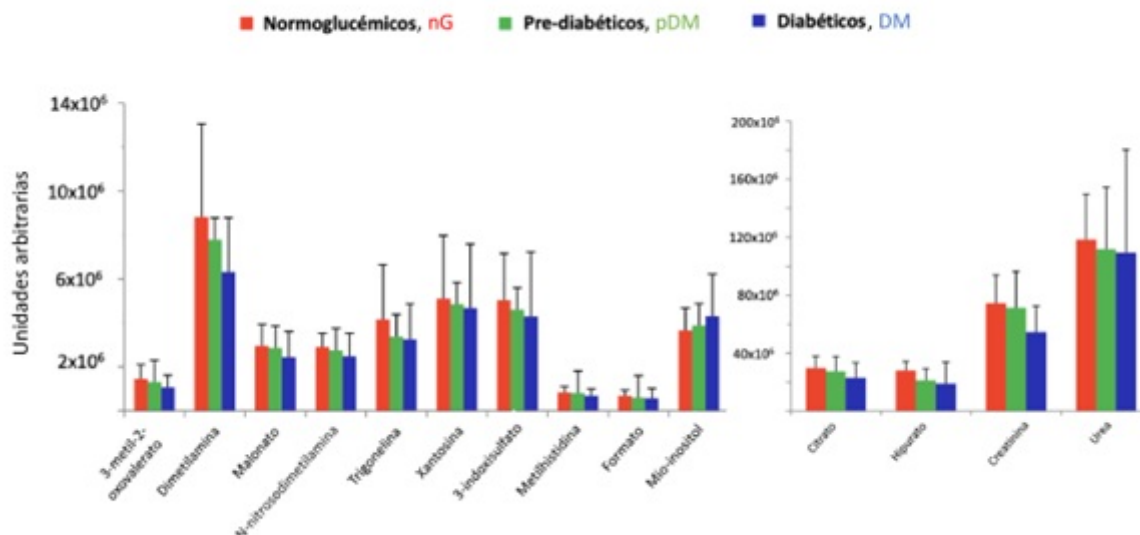
<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital Verge dels Lliris, Alcoy (Alicante). <sup>2</sup>Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunitat Valenciana (Fisabio), Valencia. <sup>3</sup>Departamento de Medicina Clínica. Universidad Miguel Hernández, Elche (Alicante). <sup>4</sup>Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Verge dels Lliris, Alcoy (Alicante). <sup>5</sup>Unidad de Enfermedades Metabólicas. Departamento de Análisis Clínicos. Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia. <sup>6</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital Verges dels Lliris, Alcoy (Alicante). <sup>7</sup>Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Verges dels Lliris, Alcoy (Alicante). <sup>8</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario, Valencia. <sup>9</sup>Facultad de Medicina, Universidad de València, Valencia. <sup>10</sup>INCLIVA, Instituto de Investigación Sanitaria, Valencia.

### Resumen

**Objetivos:** Descripción de marcadores metabólicos a lo largo del continuo disglucémico (normoglucemia, nG; prediabetes, pDM; y diabetes mellitus tipo 2, DM2).

**Métodos:** Se han incluido pacientes DM2 tratados al menos 12 meses antes por Atención Primaria y atendidos en nuestra consulta externa. A voluntarios se les realizó carga oral con 75 g de glucosa y se les clasificó como nG o pDM según criterios ADA. Se congeló a -80 °C una muestra de orina causal con posterior descongelación y análisis metabolómico con espectroscopía basada en resonancia magnética de protón (H-NMR). Para la asignación de metabolitos se aplicaron las bases de datos generales de espectros HMDB 20<sup>®</sup> y Chenomx RMN Suite 4,5<sup>®</sup>. Para los análisis estadísticos quimiométricos se emplearon los programas MATLAB<sup>®</sup> y MetaboAnalyst 5,0<sup>®</sup>. El protocolo fue aprobado por el CEI del Departamento de Salud de Alcoy.

**Resultados:** Se incluyeron 87 DM2, 32 pDM y 26 nG. A partir de los espectros solapados en un primer análisis se identificaron 39 metabolitos candidatos. El análisis univariado detectó diferencias de distribución según categorías glucémicas respecto del grupo nG en 15 metabolitos para DM (Aminoácidos: leucina, lisina, glutamato, tirosina. Ácidos orgánicos: malonato, hipurato, 3-m-2oxovalerato, cis-aconitato y citrato. Alcoholes y alcaloides: etanol, trigonelina. Derivados aminoacídicos y organonitrogenados: colina, creatinfosfato, dimetilamina, creatinina. Y colina en el subgrupo de pDM respecto de nG. El análisis PCA (Principal Component Analysis) y PLS-DA (Partial Least Squares-Discriminant Analysis) confirmaron un comportamiento diferencial por categoría glucémica. Los valores del área bajo la curva de los modelos para DM y pDM fueron de 0,9308 y 0,7558 respectivamente tras validación cruzada. Para los 87 DM el modelo predijo 72 casos, y para los 26 pDM solo 10 en la validación cruzada. El análisis de concordancias y discrepancias de los 39 metabolitos iniciales mediante diagrama de cajas y mapas de calor respectivamente mostró que los metabolitos con una variación en la concentración decreciente desde el grupo nG, pasando por los pDM a los DM son: 3-m-2-oxovalerato, citrato, dimetilamina, malonato, N-nitrosodimetilamina, creatinina, trigonelina, urea, xantosina, 3-indoxysulfato, hipurato, m-histidina y formato. Y el único metabolito a concentraciones crecientes (nG-pDM-DM) es el mioinositol (fig.).



**Conclusiones:** Se han hallado 15 metabolitos que identifican a pacientes DM2 respecto a nG y pDM, involucrados en las vías metabólicas de producción/almacenamiento de energía (ciclo de Krebs y Creatina) y la cetogénesis. Solo la colina diferencia significativamente a pDM de los sujetos nG y DM2. El presente es de los pocos estudios donde se realiza análisis comparativo a lo largo del continuo disglucémico, lo que junto al tamaño muestral da robustez a los hallazgos.

## Bibliografía

1. Cortés Tormo M, Marcos Tomás JV, Giner Galvañ V, Redón i Mas J. La metabolómica como herramienta hacia la medicina personalizada en diabetes *mellitus* tipo 2. Rev Med Lab. 2021;2(1):30-40.