

LA EXPRESIÓN DE GENES RELACIONADOS CON EL METABOLISMO EN PBMCS DE PACIENTES CON DIABETES TIPO 2 Y ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA ESTÁ ASOCIADA A LA INFLAMACIÓN SISTÉMICA



Susana Rovira-Llopis¹, Clara Luna-Marco², Julia Cacace¹, Alberto Hermo-Argibay¹, Omar Hernández-López¹, Eva Solá¹, Víctor M Víctor^{1,2}

¹Servicio Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Dr. Peset, FISABIO, Valencia, España

²Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA, Valencia, España

susana.rovira@uv.es
victor.victor@uv.es

Introducción

La enfermedad renal diabética (DKD) es una de las comorbilidades más frecuentes de la diabetes tipo 2 (T2D). Las células mononucleares de sangre periférica (PBMcs) se consideran marcadores de estrés metabólico sistémico, pero se desconoce si su perfil transcriptómico se altera en T2D y DKD.

Objetivos

Evaluar las diferencias en el perfil transcriptómico de genes metabólicos de células mononucleares de sangre periférica (PBMcs) en pacientes con T2D con y sin DKD, comparado con sujetos sanos (C); y establecer cómo estos cambios podrían estar relacionados con alteraciones clínicas e inflamación.

Resultados

Los sujetos con DKD presentaron mayor inflamación (leucocitos, neutrófilos, ratio de neutrófilos-leucocitos) que los sujetos C y T2D (Tabla 1). Las interacciones neutrófilo-endotelio fueron mayores en ambos grupos con T2D vs C mientras que el potencial de membrana mitocondrial solo se vio reducido en el grupo con DKD vs C (Figura 1). *SLC7A11* estaba infraexpresado tanto en T2D como en DKD frente a C y *HLA-DQA1* en DKD vs T2D, mientras que *GBA1* y *CPT1A* se vieron sobreexpresados de forma específica en DKD respecto a C (Figura 2). La validación con bases de datos externas confirmó la sobreexpresión de *CPT1A* en pacientes con DKD (Figura 3). El enriquecimiento funcional (GO y KEGG) reveló un incremento de la β -oxidación de ácidos grasos (DKD vs C), la ruta de la fructosa-6-fosfato, glicólisis/gluconeogénesis (DKD vs T2D) y las rutas relacionadas con el sistema inmune (T2D vs C y DKD vs C) (Figura 4). Se observó una regulación a la baja de las rutas de proliferación, migración y dinámicas celulares tanto en el grupo con T2D como DKD frente a C (Figura 4). Estos cambios en las rutas metabólicas correlacionaron con los parámetros de inflamación, BMI, los niveles de glucosa y de HbA1c y el potencial de membrana mitocondrial (Figura 5).

Tabla 1. Parámetros antropométricos y bioquímicos.

	Control	T2D	DKD	p valor	p valor ajustado edad y BMI
n	12	12	12	-	-
Sexo (% mujeres)	42.10%	26.32%	31.58%	ns	-
Edad (años)	49±8	58±11*	61±7**	<0.01	-
BMI (kg/m ²)	24.7±3.2	29.5±4.7*	26.1±4.0	<0.05	-
HbA1c-DCCT%	5.30 (5.04-5.50)	7.14 (6.08-7.84)***	6.70 (6.36-7.24)***	<0.001	<0.05
Glucosa (mg/dL)	88 (82.5-95.25)	115.5 (92.5-167)**	123 (95.25-143.5)**	<0.01	ns
Insulina (uIU/mL)	6.60 (4.25-10.03)	10.35 (4.50-20.65)	11.20 (7.40-17.43)*	ns	ns
HOMA-IR	1.425 (0.87-2.027)	3.134 (1.831-6.5)*	3.807 (2.285-5.215)**	<0.01	ns
Colesterol (mg/dL)	208 (178-255)	160.5 (122-198)**	141 (28-153)**	<0.01	<0.05
HDL (mg/dL)	61.33±12.6	50.0±11.2*	52.4±12.5	ns	ns
LDL (mg/dL)	133.6±37.1	81.0±49.0**	64.8±21.0***	<0.001	<0.01
Triglicéridos (mg/dL)	81.0 (52.3-136.3)	86.5 (74.5-160.5)	125.0 (63.3-194.5)	ns	ns
Filtrado Glomerular (ml/min/1.73m ²)	99.5±12.2	91.58±18.02	86.42±23.385	ns	ns
Creatinina en orina (mg/dL)	115.4±38.5	82.6±38.3*	68.8±31.1**	<0.05	ns
Albumina en orina (mg/dL)	6.00 (2.5-10.90)	5.1 (2.5-11.0)	30.50 (20.25-44.13)***##	<0.001	<0.01
Ratio albúmina/creatinina (mg/g)	5.00 (4.00-7.00)	8.50 (4.45-12.75)	42.50 (35.00-88.75)***##	<0.001	<0.01
Proteína C-Reactiva (mg/L)	0.95 (0.42-2.17)	1.32 (0.623-3.56)	0.91 (0.52-9.92)	ns	ns
Homocisteína plasmática (μmol/L)	9.78±2.99	10.30±2.94	13.15±4.29	ns	ns
Leucocitos (x10 ⁹ /L)	6.42±0.92	7.10±1.49	8.95±2.25***##	<0.01	<0.01
Neutrófilos (x10 ⁹ /L)	3.73±0.89	3.78±1.16	5.91±1.79***##	<0.001	<0.01
Linfocitos (x10 ⁹ /L)	1.91±0.45	2.51±0.73	2.14±0.67	ns	ns
Monocitos (x10 ⁹ /L)	0.50 (0.40-0.68)	0.50 (0.40-0.60)	0.55 (0.50-0.68)	ns	ns
Eosinófilos (x10 ⁹ /L)	0.2 (0.12-0.30)	0.15 (0.1-0.40)	0.15 (0.10-0.20)	ns	ns
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	250±59	220±43	228±85	ns	ns
NLR	2.06±0.70	1.63±0.76	2.97±1.16***##	<0.01	<0.05
PLR	138.8±53.4	94.4±30.3*	118.8±67.5	ns	ns
MLR	0.27 (0.23-0.33)	0.20 (0.17-0.24)*	0.31 (0.25-0.38)##	<0.05	ns
Índice de inflamación sistémica	531±263	356±169	716±457##	<0.05	ns

Los parámetros con distribución normal se presentan como media±DE, mientras que los datos sin distribución normal se expresan como medianas (cuartiles 25-75). Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante un ANOVA y las pruebas de Fisher LSD o Kruskal-Wallis y Dunn para datos con distribución normal y sin distribución normal, respectivamente. Se utilizó la prueba χ^2 para comparar proporciones. *p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001 frente a C. ##p<0.01; ###p<0.001 frente a T2D.

Figura 3. Validación de la expresión de *CPT1A* en bases de datos (a) GSE142153 y (b) GSE154881.

D=sin DKD; ES = Enfermedad renal terminal. *p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001, ANOVA-Fisher LSD.

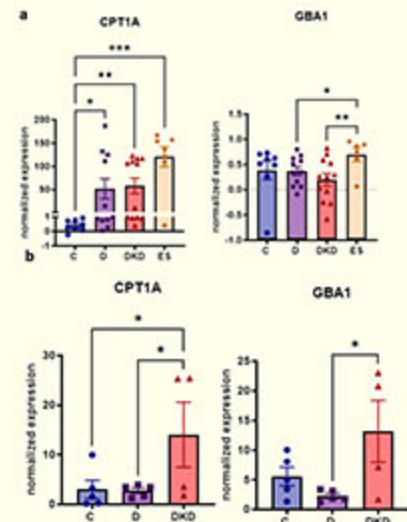


Figura 4. Análisis de enriquecimiento de rutas de (a) procesos biológicos de Gene Ontology (GO) y (b) Rutas KEGG. Análisis de conjuntos de genes con el modelo de regresión logística de R, paquete mdgs; p valor de Benjamini-Hochberg.

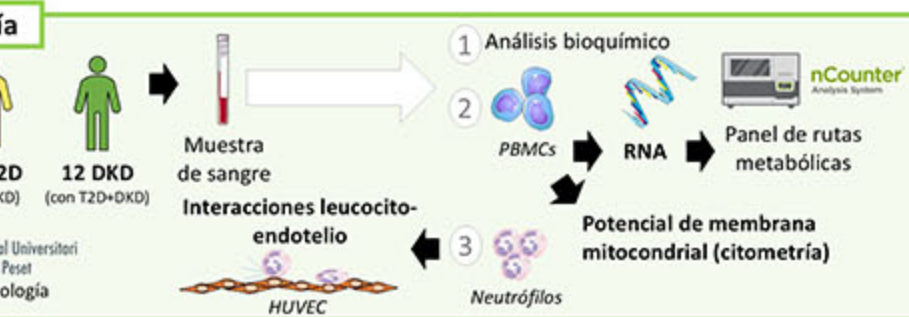
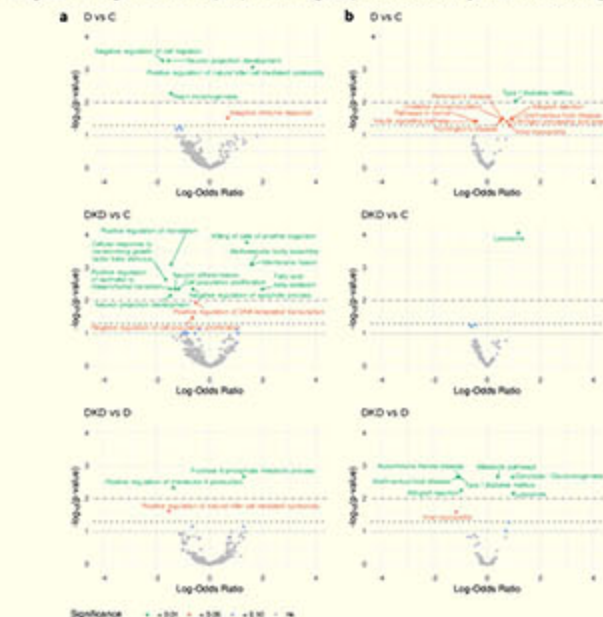


Figura 1. Interacciones leucocito-endotelio y potencial de membrana mitocondrial. *p<0.05; **p<0.01, ANOVA-Fisher LSD.

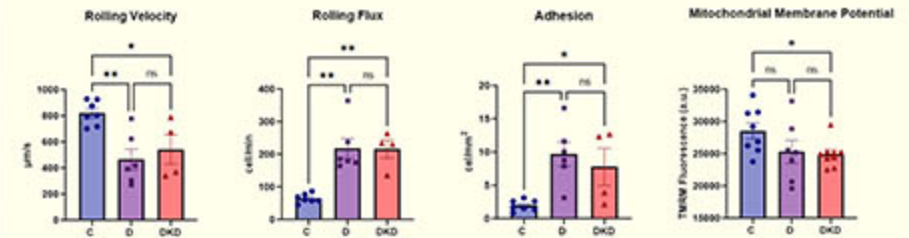


Figura 2. Expresión diferencial de genes en PBMcs. Análisis de expresión diferencial de genes mediante nSolver; p valores ajustados mediante Benjamini-Hochberg.

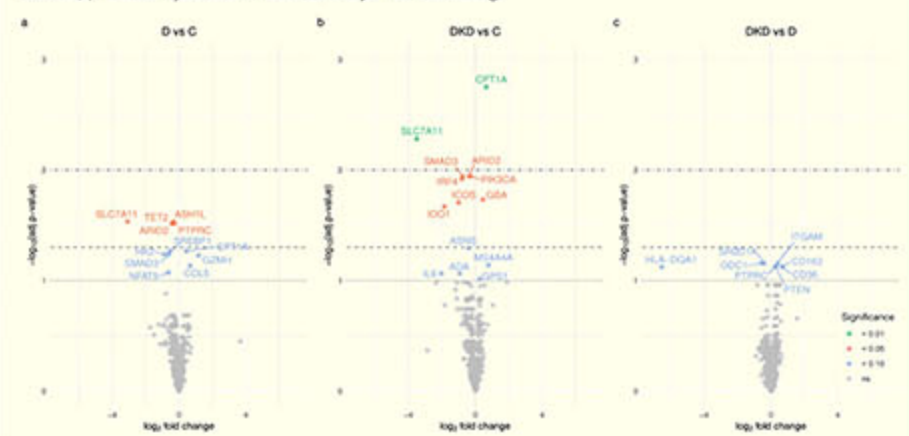
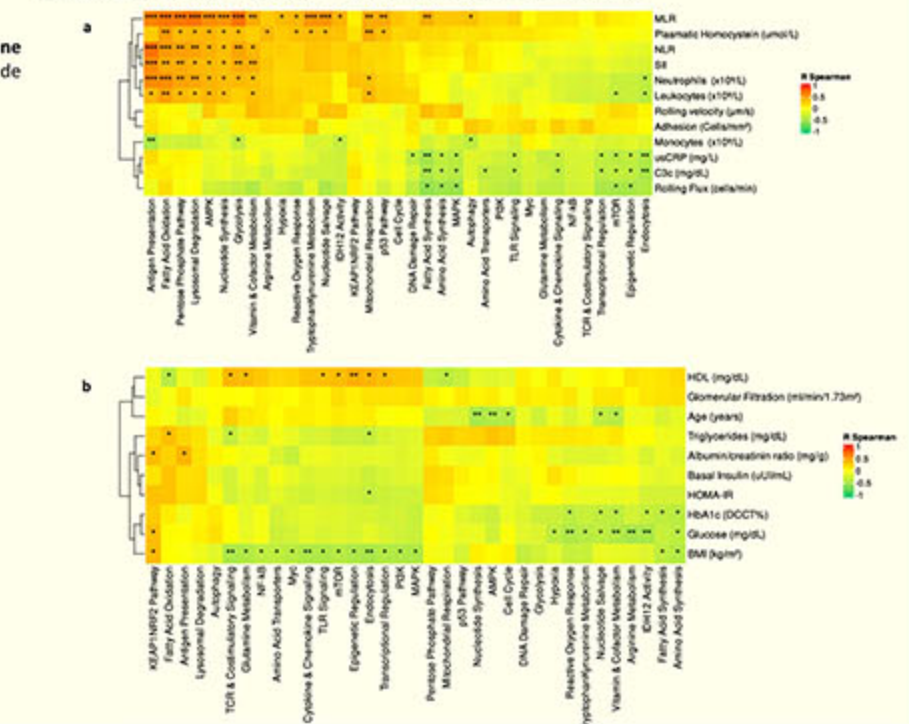


Figura 5. Correlaciones entre rutas metabólicas y (a) parámetros inflamatorios; (b) parámetros metabólicos. *p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001, correlación de Spearman.



Conclusiones

Los PBMcs de sujetos con T2D y DKD presentan perfiles transcriptómicos diferentes asociados a la inflamación sistémica reflejando la estrecha relación entre el inmunometabolismo y el progreso de la T2D a la DKD. Además, los genes sobreexpresados, como *CPT1A* o *GBA1*, podrían ser potenciales biomarcadores de la DKD. El patrón de correlaciones sugiere que, durante la inflamación sistémica, las células dan prioridad a la producción inmediata de energía frente al crecimiento, la biosíntesis y la regulación metabólica a largo plazo, lo que refleja un cambio hacia un estado catabólico e inmunometabólico.