

DE LA NORMOGLUCEMIA A LA DIABETES: UNA APROXIMACIÓN DESDE LA METABOLÓMICA EN ADULTOS CON FIBROSIS QUÍSTICA

Eva García-Escobar^{1,2}, Chin-An Yang³, Francisco Hevilla², Casilda Oliveira⁴, María Victoria Girón⁴, Marina Padial², María López-Galacho², Jessica A. Álvarez³, Gabriel Oliveira^{1,2}.

¹ Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

² UGC Endocrinología y Nutrición, Hospital Regional Universitario de Málaga, IBIMA Plataforma BIONAND, Málaga, España.

³ Emory University School of Medicine, Atlanta, GA.

⁴ Servicio de Neumología, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España.

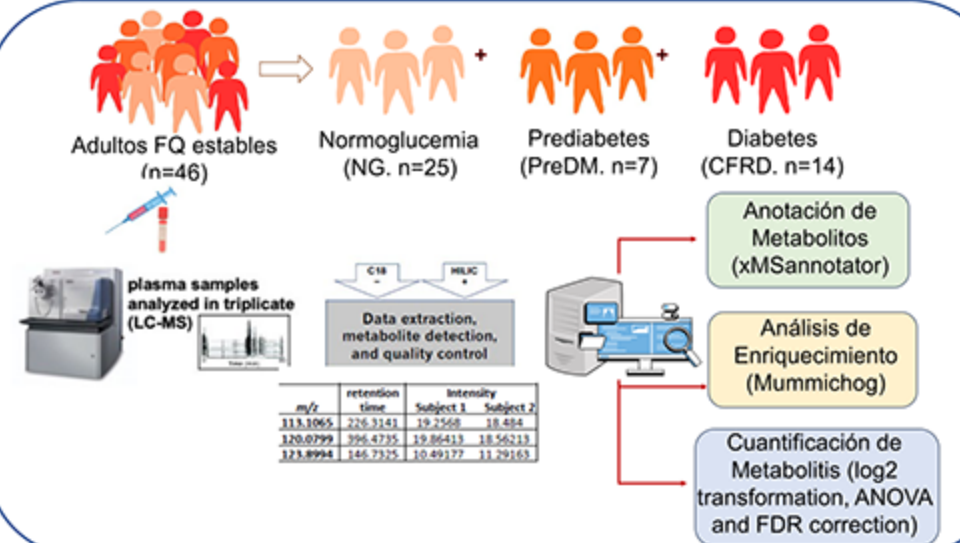
ANTECEDENTES

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad hereditaria causada por mutaciones en el gen CFTR. Aunque la afectación pulmonar sigue siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad, el aumento de la esperanza de vida ha hecho que surjan complicaciones crónicas, siendo la diabetes relacionada con la fibrosis quística (CFRD) la más común. La presencia de CFRD se asocia con peor pronóstico clínico, pero a pesar de su relevancia clínica y de los nuevos avances terapéuticos, los mecanismos que explican el desarrollo de la DRFQ aún no se comprenden completamente.

OBJETIVO

Explorar los mecanismos biológicos subyacentes asociados al desarrollo de CFRD y potenciales biomarcadores del deterioro glucémico en sujetos FQ estables usando metabolómica de alta resolución.

METODOLOGÍA



RESULTADOS

Características generales de los sujetos

	Normoglicemia (n=25)	Pre-diabetes (n=7)	CFRD (n=14)	p*
Mean ± SD / n (%)				
Age (years)	30.4 ± 8.7	29.7 ± 7.6	33.7 ± 8.1	NS
Sex				NS
Male	12 (48.0)	3 (42.9)	6 (42.9)	
Female	13 (52.0)	4 (57.1)	8 (57.1)	
Ethnicity				NS
Megrabi	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (7.1)	
Caucasian	25 (100.0)	6 (85.7)	13 (92.9)	
Genotype				NS
ΔF508 heterozygous	12 (48.0)	3 (42.9)	6 (42.8)	
ΔF508 homozygous	2 (8.0)	1 (14.2)	4 (28.6)	
Other	11 (44.0)	3 (42.9)	4 (28.6)	
BMI (kg/m²)	22.4 ± 4.2	21.9 ± 4.5	21.9 ± 5.2	NS
FEV1%	63.9 ± 18.5	71.1 ± 23.3	42.8 ± 21.8	< 0.01
25(OH)D (ng/mL)	36.7 ± 15.3	44.6 ± 17.9	40.7 ± 17.4	NS
Albumin	4.3	4.2	4.0	NS
usPCR (mg/L)	7.7 ± 10	3.3 ± 6	23.8 ± 45	NS

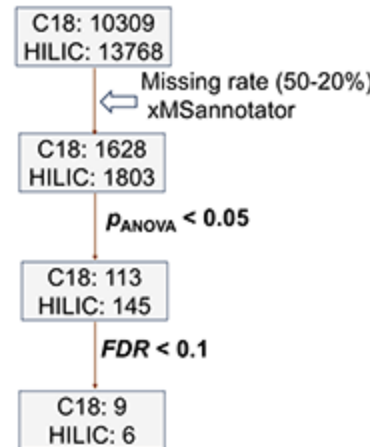
*Significant value from the ANOVA and Fisher exact test for continuous and categorical variables respectively.

Cuantificación de Metabolitos

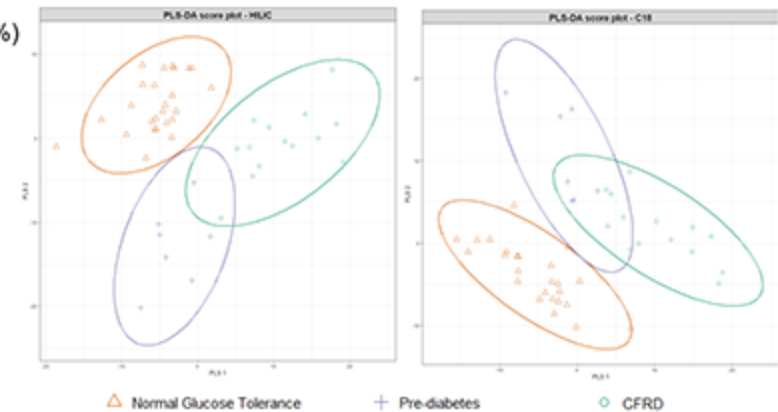
	Sin ajuste p-value	Ajuste por FEV1% FDR	Sin ajuste p-value	Ajuste por FEV1% FDR
HILIC				
log_ACETYLLYSINE	0.000	0.017	0.000	0.017
log_HYPOXANTHINE	0.019	0.335	0.019	0.335
log_GLYCOCHOLATE	0.023	0.335	0.023	0.335
log_GLUCOSAMINE	0.024	0.335	0.024	0.335
log_PHENYLALANINE	0.029	0.335	0.029	0.335
log_CARNITINE	0.031	0.335	0.031	0.335
log_1METHYLNICOTINAMIDE	0.032	0.335	0.032	0.335
log_CYSTINE	0.033	0.335	0.033	0.335
log_RETINOATE	0.036	0.335	0.036	0.335
C18				
log_RETINOATE	0.010	0.501	0.011	0.451
log_GLUCOSE	0.013	0.501	0.012	0.451
log_DIAMINOPIMELATE	0.040	0.668	0.035	0.680
log_TRYPTOPHAN	0.050	0.668	0.050	0.680

□ nivel 1 confianza (Schymanski 2014)

Anotación y Cuantificación de señales

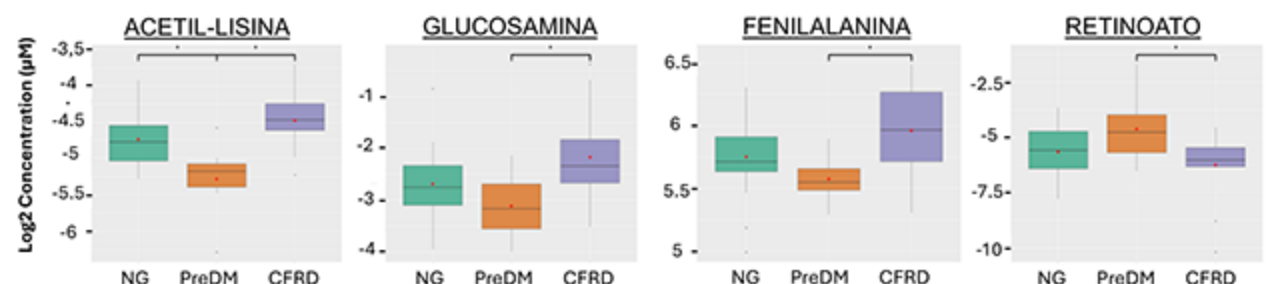


PLS-DA Análisis



Análisis de enriquecimiento

Pathways	p-value	Overlap metabolites	Pathways	p-value	Overlap metabolites
Starch and Sucrose Metabolism	0,007	Melibiose D-Mannose Cellulose	Glycolysis and Gluconeogenesis	0,005	(S)-2-Acetolactate D-Mannose 3-Oxopropanoate Dihydroxyacetone
Bile acid biosynthesis	0,012	5beta-cholestane-3alpha,7alpha,12alpha,27,27-pentaol 7-alpha-hydroxycholesterol 3alpha,7alpha,12alpha-trihydroxy-5beta-cholestanoate 7alpha-hydroxy-3-oxo-4-cholestenoate	Pentose phosphate pathway	0,021	D-Mannose 2-Deoxy-De-ribose 5-phosphate D-Xylose
Vitamin A (retinol) metabolism	0,012	all-trans-5,6-epoxiretinol acid 9-cis-Retinol acid 9-cis-retinal	Pyrimidine metabolism	0,038	Uridine 5,6-Dihydrouracil 3-Osopropanoate 2-Deoxy-d-ribose 5-phosphate Doxyuridine Orotate
Biopterin metabolism	0,012	Phenylalanine Fructoseglycine Leukotriene A4	Purine metabolism	0,05	5'-Deoxyadenosine 3-Osopropanoate 2-Deoxy-D-ribose 5-phosphate D-Xylose 2'-Deoxyinosine 5'-phosphate
Arachidonic acid metabolism	0,025	L-4-Hydroxyglutamate semialdehyde			
Phosphatidylinositol phosphate metabolism	0,035	6-(alpha-D-Glucosaminyl)-1D-myo-inositol Melibiose D-Mannose Melibiose			
Hexose phosphorylation	0,045	D-Glucosamine D-Mannose			



CONCLUSIÓN

Los diferentes estados de tolerancia a la glucosa en FQ en situación estable se asocian con variaciones en los patrones metabólicos medidos por metabolómica no dirigida, así como con vías metabólicas relacionadas con la utilización desregulada de la glucosa, el desequilibrio redox y la inflamación. Estos hallazgos sugieren una alteración coordinada en las vías energéticas y redox que podría estar detrás del deterioro de la acción de la insulina y la función de las células β en la CFRD.