

## AVANCES FISIOPATOLÓGICOS EN OBESIDAD

# Metabolómica, una herramienta para estudiar resistencia insulínica y obesidad infantil

Coral Barbas<sup>1</sup>, Gabriel Á. Martos-Moreno<sup>2</sup>, Annalaura Mastrangelo<sup>1</sup>, Vicente Barrios<sup>2</sup>, Antonia García<sup>1</sup>, Julie A. Chowen<sup>2</sup>, Francisco J. Rupérez<sup>1</sup>, Jesús Argente<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Centro de Metabolómica y Bioanálisis (CEMBIO). Facultad de Farmacia. Universidad San Pablo CEU. Madrid*

<sup>2</sup>*Dept. de Pediatría y Endocrinología Pediátrica. H. Infantil Universitario Niño Jesús. Inst. de Investigación La Princesa, Univ. Autónoma de Madrid. CIBEROBN, Inst. de Salud Carlos III. Madrid*

## Antecedentes

La resistencia a la insulina (RI) es generalmente la primera alteración metabólica diagnosticada en niños obesos, y el principal factor de riesgo para el desarrollo de comorbilidades. Sin embargo, los factores que determinan si la RI debuta o no como resultado de un exceso de índice de masa corporal (IMC) siguen sin conocerse a día de hoy.

## Objetivos

El estudio se propone dilucidar los mecanismos que sustentan la predisposición a las complicaciones que están relacionadas con la hiperinsulinemia en niños obesos, mediante el uso de una estrategia metabolómica que permite una profunda interpretación de los perfiles metabólicos potencialmente afectados por RI. Asimismo, se pretende identificar potenciales biomarcadores de RI de aplicación clínica.

## Métodos

En el estudio se analizó el suero de 60 niños obesos prepúberes (30 niñas / 30 niños, 50% con RI y 50% sin RI en cada grupo, pero con un IMC similar) mediante metabolómica de enfoque no dirigido, aplicando técnicas analíticas de cromatografía (líquida, de gases e electroforesis capilar) acoplada a espectrometría de masas. A continuación, se realizó la validación de los resultados utilizando una cohorte independiente (100 niños en total) de pacientes con las mismas características del estudio anterior. Adicionalmente se realizó la determinación de parámetros clínicos: un test de tolerancia oral de glucosa junto con otras determinaciones relacionadas con el metabolismo de lípidos y carbohi-

dratos. Se analizó la leptina en suero en ayunas, adiponectina tanto la total, como la de alto peso molecular y proteína reactiva C en un ensayo de alta sensibilidad.

## Resultados

En la comparación de niños obesos con y sin RI se encontraron 818 metabolitos tras el tratamiento de los datos y se identificaron 47 metabolitos con diferencia significativa ( $P < 0,05$ ) entre los dos grupos. Los ácidos biliares fueron los metabolitos con mayor cambio entre grupos (aumento de aproximadamente 90% en niños con RI). Además, se ha constatado que la inflamación y el metabolismo central de carbono son los procesos más alterados en presencia de resistencia a la insulina, siendo los lisofosfolípidos ( $n = 15$ ) y los aminoácidos ( $n = 17$ ), los metabolitos que más difieren entre los grupos. Posteriormente, a través del análisis multivariante (modelos OPLS-DA) se encontró que las diferencias entre los grupos aumentaban cuando las niñas se analizaban por separado.

Mediante una validación con análisis en target se confirmaron un conjunto de veintitrés metabolitos en el suero de niños obesos con RI ( $p < 0,05$ ; FDR  $< 5\%$ ). Las rutas metabólicas más alteradas fueron el ciclo de la urea, el metabolismo de la alanina y el ciclo glucosa-alanina (PFDR  $< 0,00005$ ). Varios de estos metabolitos están relacionados con la oxidación de ácidos grasos y aminoácidos (principalmente aminoácidos de cadena ramificada y aromáticos) apuntando a la posible contribución de una disfunción mitocondrial en RI.

El grado de exceso de índice de masa corporal (IMC-SDS) no se correlacionó con ninguno de los componentes metabólicos estudiados. En la curva ROC, la

combinación de leptina y alanina demostró ser un valor discriminatorio elevado para la RI tanto en el conjunto global (Área bajo la curva AUC: 0,87), como en el grupo de sólo chicos (AUC: 0,84) y sólo chicas (AUC: 0,91). No obstante, las combinaciones específicas metabolito/adipoquina más sensibles fueron diferentes según el sexo.

### Conclusiones

La metabolómica ha permitido poner de manifiesto que la inflamación y el metabolismo central del carbono, junto con el aporte de la microbiota intestinal, son los procesos más alterados en niños obesos prepúberes con resistencia a la insulina constatando que es género-dependiente, incluso en edad prepúber.

La utilización combinada de adipoquinas junto a parámetros metabólicos y metabolómicos ha permitido identificar la relevancia patofisiológica de la RI en una única muestra en ayunas, sugiriendo por tanto la aplicación potencial del análisis.

### Referencias Bibliográficas

1. Mastrangelo A, Martos-Moreno GA, Garcia A, Barrios V, Ruperez FJ, Chowen JA, Barbas C, Argente J. Insulin resistance in prepubertal obese children correlates with sex-dependent early onset metabolomic alterations. *International Journal of Obesity*. 2016;40(10):1494-50
2. Gabriel Á. Martos-Moreno, Annalaura Mastrangelo, Vicente Barrios, Antonia García, Julie A. Chowen, Francisco J. Rupérez, Coral Barbas, Jesús Argente. Metabolomics allow discriminating the pathophysiological relevance of hyperinsulinism in obese prepubertal children. *International Journal of Obesity* (under review).