



Gastroenterología y Hepatología



<https://www.elsevier.es/gastroenterologia>

METABOLOMA URINARIO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CROHN RECIÉN DIAGNOSTICADA Y SIN TRATAMIENTO: RESULTADOS DEL ESTUDIO IBDOMICS

L. Aldars-García¹, R. Gil-Redondo², N. Embade², S. Riestra³, M. Rivero⁴, A. Gutiérrez⁵, I. Rodríguez⁶, L. Fernández⁷, D. Ceballos⁸, J.M. Benítez⁹, M. Aguas¹⁰, I. Bastón-Rey¹¹, A. Algaba¹², M.J. Casanova¹, R. Lorente¹³, Y. Ber¹⁴, V. Royo¹⁵, M. Esteve¹⁶, O. Millet², J. P. Gisbert¹ y M. Chaparro¹

¹Hospital Universitario de La Princesa, IIS-P y CIBERehd, Madrid. ²CIC bioGUNE, Precision Medicine and Metabolism Lab, Derio. ³Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. ⁴Hospital Universitario Marqués de Valdecilla e IDIVAL, Santander. ⁵Hospital General Universitario de Alicante, CIBERehd e Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL) Alicante. ⁶Hospital Galdakao-Usansolo, Vizcaya. ⁷Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid. ⁸Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria. ⁹Hospital Universitario Reina Sofía e IMIBIC, Córdoba. ¹⁰Hospital Universitari i Politècnic La Fe y CIBERehd, Valencia. ¹¹Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela. ¹²Hospital Universitario de Fuenlabrada e Instituto de Investigación Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ), Madrid. ¹³Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real. ¹⁴Hospital San Jorge, Huesca. ¹⁵Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca. ¹⁶Hospital Universitari Mutua Terrasa y CIBERehd, Terrassa.

Resumen

Introducción: El metaboloma urinario de los pacientes con enfermedad de Crohn (EC) podría diferir significativamente del de los individuos sanos. Es especialmente relevante el análisis del metaboloma en pacientes recién diagnosticados de EC, antes de que ningún fármaco haya modificado la fisiopatología. Nuestro objetivo fue estudiar el metaboloma urinario de pacientes con EC recién diagnosticados y antes de iniciar ningún tratamiento.

Métodos: Se incluyeron prospectivamente pacientes recién diagnosticados de EC (n = 131), en los que hubiera transcurrido máximo un mes de la endoscopia que llevó al diagnóstico y antes de comenzar ningún tratamiento para la EC. Los controles sanos (C, n = 338) fueron reclutados entre la población general y emparejados por sexo, edad e IMC con los pacientes con EC. El estudio se realizó mediante espectroscopia de resonancia magnética nuclear. Se empleó un modelo de regresión lineal para cada metabolito y se comparó entre los subgrupos descritos en la tabla 1 según localización, fenotipo y gravedad. Se realizó un análisis discriminante por mínimos cuadrados parciales (PLS-DA) para determinar la pertenencia a cada subgrupo basado en el perfil metabolómico.

Resultados: Las características de los pacientes con EC y C se muestran en la tabla 1. Se identificaron metabolitos diferencialmente abundantes en cada subgrupo (tabla 2). Estos metabolitos están involucrados en procesos relacionados con el metabolismo energético y de aminoácidos, así como con la microbiota intestinal. El modelo PLS-DA separó a los pacientes dentro de los diferentes subgrupos clínicos (figs. 1-4). Las figuras 1-4(b) muestran los principales metabolitos responsables de dicha separación.

		EC=131	C=338
Sexo	Hombre	67 (51%)	176 (52%)
	Mujer	64 (49%)	162 (48%)
Edad	Media en años	40.72	40.83
	Rango	18-84	19-66
IMC	kg/m ²	24.26	24.93
Hábito tabáquico*	Sí	42 (32%)	67 (20%)
	No	89 (68%)	271 (80%)
Localización EC (Montreal)	L1 (ileal)	63 (48%)	
	L2 (colónica)	27 (21%)	
	L3 (ileocolónica)	38 (29)	
	L4 (ileal y parte superior del intestino)	3 (2%)	
Fenotipo EC	B1 (inflamatorio)	117 (90%)	
	B2 (estenosante)	7 (5%)	
	B3 (fistulizante)	7 (5%)	
Severidad EC	0	27 (22%)	
	1	62 (49%)	
	2	26 (21%)	
	3	10 (8%)	

	Disminuidos	Aumentados
EC vs C	Uracilo, <i>tiopurina</i> , 1-metilnicotinamida, ácido cítrico, trigonelina, alantoina, 1-metilguandina, 1-metilhistidina, ácido 2-oxoglutarico, betaina, metanol, ácido metilmalónico, ácido pantoténico, succinilacetona, taurina, <i>tiolol</i> , ácido L-tirocico	Ácido 4-hidroxi-fenilacético, ácido orótico, ácido 2-hidroxi-4-metilvalérico, ácido 2-metilvalérico, ácido 4-piridoxico, ácido acetacético, ácido oxalacético, D-manitol, propionilglicol, leucina, metionina, ácido L-citrulánico, ácido xanturénico
Severidad EC vs C	Ácido 3-Metil-2-oxovalérico	D-Manitol, ácido maleico, ácido 2-hidroxi-4- metilvalérico, ácido orótico, fenilalanina, ácido succinico, tiramina
Localización EC vs C	Ácido húmico, taurina, <i>tiolol</i>	Ácido 2-metilsuccínico, ácido 4- hidroxifenilacético, ácido 4-piridoxico, citosina, galactolol, N,N-dimetilglutámico, ácido orótico, propionil glicol, tiramina
Fenotipo EC vs C	Ácido 3-hidroxiisovalérico, ácido 3- hidroxiglutarico, ácido 3-hidroxiisovalérico, ácido 3-metilglutarónico, ácido 3-fenil-láctico, 4-aminobutírico ácido, ácido 4- hidroxifenilacético, ácido 4-piridónico, ácido acetacético, adenina, colina, D-manitol, DL alosisoleucina, ácido glioxílico, inosina, L- fucosa, L-isoleucina, ácido L-pirolglutámico, metionina, mo-inositol, ácido orótico, ácido oxalacético, paracetamol, piruvato, uracilo, uracilol, citosina, succinilol, leucina, metionina	

Puros, puros, primarios y derivados
 Benceno y derivados
 Ácidos carboxílicos
 Aminas y derivados
 Aminoácidos y derivados
 Cetonas y derivados
 Alcohol y derivados
 Ácidos grasos y derivados
 Azúcares y derivados
 Lípidos y derivados
 Cosméticos, vitaminas, medicamentos y derivados

EC VS C
(b)

Legend: ● CD ● HC

Metabolite	CD (VIP)	HC (VIP)
Uracil	4.0	
Isopentenyl	3.2	
acetic acid	3.0	
hydroxybutyric	2.5	
Citic acid	2.3	
Quinic acid	2.1	
Isopropylidene	2.0	
pyruvic acid	1.9	
ethylsuccinic	1.8	
Isop-4-methyl	1.7	
lactic acid	1.6	
pyruvic acid	1.6	
glycolic acid	1.6	
lactic acid	1.6	
Methanol	1.6	1.6

Figura 3

(a)

Scores Plot

Legend:

- L2_deal
- L3_L4_deal_upper_gastrointestinal
- L2_caloric
- L3_baccaloric

Component 1 (3.2 %)

Component 2 (13.5 %)

(b)

3-Methylcrotonic
Succinic acid
Cysteine
Propionylglycine
Phenylalanine
D-Hydroxybutyric acid
N-Acetylphenyl
Adipylglycine
Malonic
Tyrosine
Uric
3-Methyl-2-oxo
Tartaric acid
Oxalic acid
Alanine

VBP scores

Hb

Figura 2

(a)

Scores Plot

Severidad EC

Component 1 (3%)

Component 2 (12%)

Control
Mild
Moderate
Severe
Very Severe

(b)

Scatter plot (b) showing the relationship between the number of amino acids (x-axis, 1.6 to 2.6) and the number of nucleotides (y-axis, 1.6 to 2.6). The plot shows a positive correlation, with data points for various amino acids. A legend on the right indicates the number of nucleotides (1, 2, 3, 4) for each amino acid, represented by colored squares: blue for 1, red for 2, yellow for 3, and green for 4.

Figura 4

(a)

Fenotipo EC

Scores Plot

Legend:

- B1_inflammatory (red)
- B2_structuring (green)
- B3_penetrating (blue)

Component 1 (30.8%)

Component 2 (8.3%)

(b)

cytosine
uracil, ac
proline
glutamic
aspartic
leucine
valine
serine
alanine
glycine
asparagine
lysine
aspartic
asparagine
glutamic
glutamine
aspartic

High
Low

0210-5705/© 2021 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.