

# ASSOCIAZIONI LONGITUDINALI TRA METABOLOMICA, CLEARANCE DELL'INSULINA ED ETÀ IN INDIVIDUI A RISCHIO DI DIABETE DI TIPO 2

Carlo Alberto Rossi<sup>1,2</sup>, Mark Haid<sup>3</sup>, Sapna Sharma<sup>3</sup>, Jonathan Adam<sup>3</sup>, Jerzy Adamski<sup>3</sup>, Domenico Tricò<sup>4</sup>, Ewan R Pearson<sup>5</sup>, Andrea Mari<sup>1</sup>, Roberto Bizzotto<sup>1</sup>  
per il consorzio IMI DIRECT

<sup>1</sup>CNR, Padua, Italy; <sup>2</sup>Università degli Studi di Trento, Trento, Italy;

<sup>3</sup>Helmholtz Zentrum Muenchen, Neuherberg, Germany; <sup>4</sup>University of Pisa, Pisa, Italy; <sup>5</sup>University of Dundee, Dundee, UK.

## Introduzione

La clearance dell'insulina (ICL) è recentemente emersa come determinante chiave del deterioramento del controllo glicemico.

Le associazioni tra **dieta**, **età**, e ICL rimangono inesplorate, così come quelle fra **metaboliti** circolanti nel plasma e ICL.

In questo lavoro abbiamo indagato possibili associazioni significative tra **l'evoluzione di ICL** e **cambiamenti nei metaboliti targeted**, nello stesso periodo di tempo, in individui a rischio di sviluppare diabete di tipo 2 (T2D).

## Metodi

Lo studio è stato condotto sulla coorte di individui **pre-diabetici** del progetto IMI DIRECT (N = 1983), di età compresa fra i **38 e 75 anni** (mediana 63).

Le velocità di progressione («**progr**») della metabolomica targeted (**128 metaboliti**) sono state rilevate con l'impiego del kit AbsoluteIDQ Biocrates p180, nelle visite condotte ai mesi 0, 18, e 48 dello studio.

La velocità di progressione di ICL è stata calcolata a partire dai valori derivati attraverso test orali di tolleranza al glucosio (OGTT) svolti ai mesi 0, 18 e 48 dello studio, corretta per la velocità di progressione della sensibilità all'insulina.

Le associazioni tra l'evoluzione di ICL e i cambiamenti nei valori di metaboliti sono state esplorate attraverso l'impiego della tecnica di analisi multivariata LASSO con cross-validazione innestata (**nestedCV-LASSO**).

Nell'analisi sono stati inclusi, oltre ai 128 metaboliti considerati, anche potenziali variabili confondenti come **età**,  **sesso**, **progressione della secrezione insulinica media durante l'OGTT**, **progressione del BMI** e **status di fumatore**.

## Risultati

La tecnica nestedCV-LASSO ha selezionato **otto metaboliti e tre variabili confondenti** come variabili importanti per la velocità di progressione di ICL (figura 1), con un R<sup>2</sup> cross-validato pari a 0.14.

L'importanza più alta è stata riportata per l'aminoacido **prolina** (con associazione negativa), per **acetyl-L-carnitina** e **octadecenoylcarnitina** (con associazione positiva).

Altri metaboliti selezionati appartengono alla classe delle acilcarnitine (figura 2) con diversa estensione della catena di acidi grassi rispetto alle acilcarnitine riportate sopra, e delle fosfatidilcoline.

Fra le variabili confondenti, sono stati selezionate le velocità di progressione del BMI, della secrezione insulinica media ed il sesso. L'età non è stata selezionata.

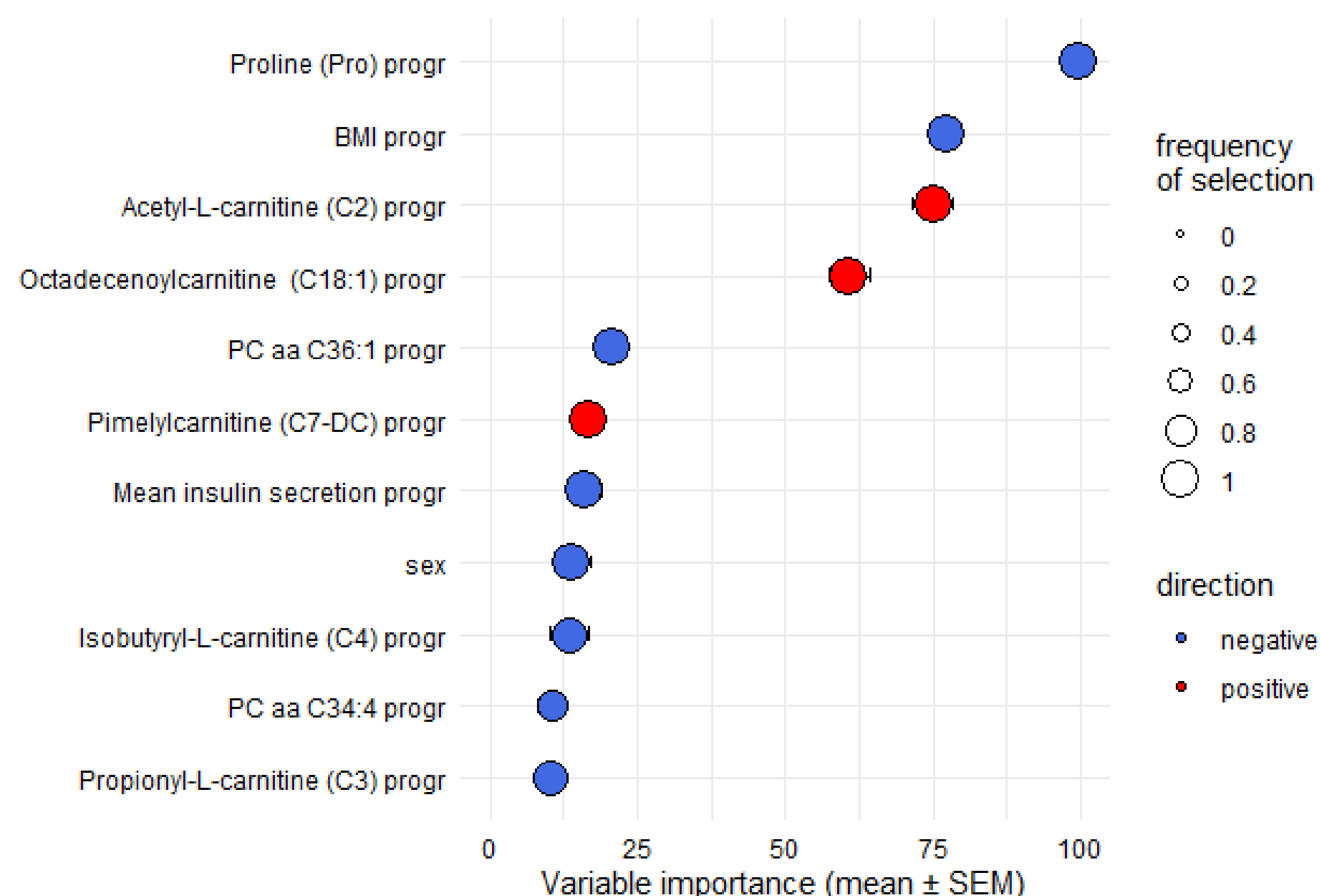
## Conclusioni

La nostra analisi ha identificato una serie di metaboliti associati in maniera indipendente e longitudinale con la clearance dell'insulina corretta per la sensibilità insulinica. L'età non ha dimostrato un effetto indipendente.

I metaboliti identificati sono coinvolti in diversi processi del metabolismo delle proteine e degli acidi grassi.

L'aminoacido prolina, selezionato come il più importante dall'analisi, è abbondante in formaggi e latticini, salmone, uova e carne.

**Figura 1:** frequenza di selezione dei metaboliti e variabili confondenti da parte LASSO, in ordine di importanza media calcolata. R<sup>2</sup> cross-validato = 0.14.



**Figura 2:** schema semplificato dei processi del metabolismo cellulare in cui sono coinvolte acilcarnitine.\*

