Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes Vol. 60 Nº 3 Septiembre-diciembre de 2026: 222-231 ISSN 0325-5247 (impresa) ISSN 2346-9420 (en línea)

*REVISIÓN*

# Bioinformática de sistemas aplicada a la elucidación de la progresión de la prediabetes a la diabetes mellitus tipo 2

## *Systems bioinformatics applied to elucidating the progression from prediabetes to type 2 diabetes*

Luís Jesuíno de Oliveira Andrade[1], Gabriela Correia Matos de Oliveira[2], Alcina Maria Vinhaes Bittencourt[3], Osmário Jorge de Mattos Salles[4], Larissa Morgana Carvalho Santos[1], Luanna Lopes da Silva Ramos[5], Luís Matos de Oliveira[1]

**RESUMEN**

**Introducción:** la transición de la prediabetes a la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) implica mecanismos moleculares complejos que aún no están completamente dilucidados. Los enfoques de bioinformática de sistemas ofrecen oportunidades sin precedentes para elucidar las vías patogénicas heterogéneas subyacentes a la progresión de la enfermedad mediante el análisis integrado de datos multiómicos.

**Objetivos:** revisión narrativa que sintetiza la evidencia disponible sobre las investigaciones de biología de sistemas en la progresión del estado prediabético, con énfasis en las estrategias de integración basadas en redes moleculares y sus implicancias para la medicina de precisión.

**Materiales y métodos:** se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva en las bases de datos PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science y Embase, abarcando el período comprendido entre enero de 2015 y diciembre de 2024. Se incluyeron estudios que emplearon enfoques de biología de sistemas, integración multiómica y análisis basados en redes moleculares para investigar la progresión de la prediabetes a la DM2. La evidencia se sintetizó temáticamente según las tecnologías ómicas utilizadas, las metodologías de redes, las vías biológicas implicadas y los biomarcadores predictivos identificados.

**Resultados:** los estudios de asociación genómica de amplio alcance han identificado más de 700 loci asociados con la DM2, revelando agrupaciones mecanicistas diferenciadas vinculadas a la disfunción de células β, la resistencia a la insulina y la desregulación metabólica. La transcriptómica unicelular demuestra la desdiferenciación de las células β y la desregulación inmunitaria durante la progresión de la enfermedad. El perfilamiento proteómico y metabolómico permitió identificar nuevos biomarcadores circulantes, incluidos aminoácidos de cadena ramificada, proteínas inflamatorias y firmas lipídicas características. El análisis de redes de coexpresión génica ponderada y las redes de interacción proteína-proteína revelaron genes centrales (hub genes) y vías desreguladas susceptibles de intervención terapéutica. La integración multiómica permitió delimitar endotipos moleculares dentro del estado de prediabetes clínicamente definido, cada uno caracterizado por mecanismos patogénicos dominantes específicos.

**Conclusiones:** la integración multiómica basada en redes moleculares dilucida la heterogeneidad del estado prediabético y sustenta los marcos de medicina de precisión, posibilitando intervenciones personalizadas fundamentadas en perfiles moleculares individuales, en vez de basarse exclusivamente en umbrales glucémicos.

***ABSTRACT***

***Introduction:*** *the transition from prediabetes to type 2 diabetes mellitus (T2DM) involves complex molecular mechanisms that remain incompletely elucidated. Systems bioinformatics approaches offer unprecedented opportunities to elucidate the heterogeneous pathogenic pathways underlying disease progression through the integrated analysis of multi-omics data.*

***Objectives:*** *this narrative review synthesizes the available evidence on systems biology investigations of prediabetes progression, with emphasis on network-based integration strategies and their implications for precision medicine.*

***Materials and methods:*** *a comprehensive literature search was conducted across the PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, and Embase databases, covering the period from January 2015 to December 2024. Studies employing systems biology approaches, multi-omics integration, and network-based analyses to investigate the progression from prediabetes to T2DM were included. Evidence was synthesized thematically according to the omics technologies employed, network methodologies, implicated biological pathways, and identified predictive biomarkers.*

***Results:*** *genome-wide association studies have identified more than 700 loci associated with T2DM, revealing distinct mechanistic clusters linked to β-cell dysfunction, insulin resistance, and metabolic dysregulation. Single-cell transcriptomics demonstrates β-cell dedifferentiation and immune dysregulation during disease progression. Proteomic and metabolomic profiling has enabled the identification of novel circulating biomarkers, including branched-chain amino acids, inflammatory proteins, and characteristic lipid signatures. Weighted gene co-expression network analysis and protein-protein interaction networks have revealed hub genes and dysregulated pathways amenable to therapeutic intervention. Multi-omics integration has enabled the delineation of molecular endotypes within the clinically defined prediabetic state, each characterized by specific dominant pathogenic mechanisms.*

***Conclusions:*** *network-based multi-omics integration elucidates the heterogeneity of the prediabetic state and supports precision medicine frameworks, enabling personalized interventions grounded in individual molecular profiles rather than relying exclusively on glycemic thresholds.*

**Palabras clave:** bioinformática de sistemas; progresión del estado prediabético; integración multiómica; análisis de redes.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2026; Vol. 60 (222-231)

***Key words:*** *systems bioinformatics; prediabetes progression; multi-omics integration; network analysis.*

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2026; Vol. 60 (222-231)

[1] Departamento de Salud, Universidad Estatal de Santa Cruz, Ilhéus, Bahía, Brasil
[2] Hospital Electro Bonini y Maternidad Cidinha Bonini, UNAERP, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil
[3] Escuela de Medicina, Universidad Federal de Bahía, Salvador, Bahía, Brasil
[4] Escuela Bahiana de Medicina y Salud Pública, Salvador, Bahía, Brasil
[5] Universidad de Salvador, Salvador, Bahía, Brasil

Contacto del autor: Luís Jesuíno de Oliveira Andrade
E-mail: luis_jesuino@yahoo.com.br
Fecha de trabajo recibido: 5/5/2026
Fecha de trabajo aceptado: 1/7/2026

**Conflictos de interés:** los autores declaran que no existe conflicto de interés.

## INTRODUCCIÓN

Los mecanismos moleculares que gobiernan la transición de la prediabetes a la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) aún no están completamente dilucidados, a pesar de su importancia crítica para el diseño de estrategias preventivas efectivas. Si bien la investigación convencional ha identificado componentes fisiopatológicos clave, incluyendo la resistencia a la insulina, el fallo progresivo de las células β y la inflamación sistémica de bajo grado, estas observaciones resultan insuficientes para dar cuenta de las complejas interacciones moleculares que orquestan la progresión de la enfermedad[1]. La heterogeneidad observada en las poblaciones prediabéticas representa un desafío adicional, dado que los individuos exhiben tasas de deterioro metabólico marcadamente diferentes que no pueden preverse de manera confiable con las herramientas clínicas actualmente disponibles[2]. Según la 11.ª edición del Atlas de la International Diabetes Federation (IDF, 2025), en 2024 aproximadamente 635 millones de adultos de 20 a 79 años (12,0%) presentaban tolerancia alterada a la glucosa (TAG) a nivel mundial, cifra que, de mantenerse las tendencias actuales, ascendería a 846 millones (12,9%) hacia 2050[3]. Este estadio de disglucemia intermedia precede a la DM, que en el mismo año afectaba a 589 millones de adultos (11,11% de la población mundial en ese grupo etario), con una proyección de 853 millones para 2050 en ausencia de estrategias preventivas efectivas[3]. Ante este escenario, la caracterización de las bases moleculares de la transición de la TAG a la DM se ha vuelto un imperativo de salud pública.

La aplicación de enfoques de biología de sistemas ha introducido nuevos paradigmas en la investigación de la patogénesis de la DM. Las tecnologías ómicas de alto rendimiento permiten hoy en día el perfilamiento simultáneo de firmas genómicas, transcriptómicas, proteómicas, metabolómicas y metagenómicas, generando conjuntos de datos integrales susceptibles de análisis computacional basado en redes moleculares[4]. Métodos analíticos, como el análisis de redes de coexpresión génica ponderada (*weighted gene co-expression network analysis*, WGCNA) y el análisis de enriquecimiento de conjuntos génicos, facilitan la identificación de vías biológicas desreguladas y firmas moleculares que permiten distinguir subtipos de enfermedad más allá de las clasificaciones glucémicas clásicas[5]. Estos enfoques han demostrado potencial para la estratificación de pacientes según endotipos moleculares y para la identificación de nuevas dianas terapéuticas.

A pesar de los avances metodológicos registrados, persisten brechas críticas en el conocimiento disponible. Los modelos predictivos actuales incorporan principalmente parámetros clínicos o datos ómicos de una única capa, descuidando el intrincado diálogo cruzado entre los sistemas reguladores moleculares que caracteriza la progresión de las enfermedades metabólicas[6]. Si bien las alteraciones en la cascada de señalización de la insulina, la capacidad oxidativa mitocondrial y las redes inflamatorias se han documentado de forma independiente, aún no se han esclarecido por completo la secuencia temporal ni las relaciones causales entre estos procesos durante la transición de la prediabetes a la DM2[7]. Notablemente, la integración de conjuntos de datos multiómicos longitudinales con métricas de topología de redes ha sido subutilizada, lo que limita nuestra capacidad para identificar firmas de biomarcadores predictivos y ventanas de intervención óptimas[8].

La presente revisión sintetiza la evidencia emergente proveniente de investigaciones de biología de sistemas sobre la progresión del estado prediabético, con particular énfasis en las estrategias de integración basadas en redes moleculares, incluyendo el análisis de correlación parcial, el modelado de redes diferenciales y el descubrimiento de biomarcadores guiado por topología de redes.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Diseño del estudio y enfoque metodológico

La presente revisión narrativa se realizó con el objetivo de sintetizar la evidencia actual sobre los enfoques de bioinformática de sistemas aplicados a la comprensión de la progresión de la prediabetes a la DM2. Las revisiones narrativas resultan especialmente adecuadas para integrar metodologías de investigación diversas y proporcionar perspectivas integrales sobre temáticas complejas y multifacéticas, donde la síntesis cuantitativa estandarizada puede verse limitada[9]. Dada la heterogeneidad de los métodos computacionales, las plataformas ómicas y los marcos analíticos empleados en la investigación en biología de sistemas, un enfoque de síntesis narrativa fue considerado el más apropiado para capturar la amplitud y la profundidad de este campo en rápida evolución.

### Estrategia de búsqueda bibliográfica

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva en múltiples bases de datos electrónicas, incluyendo PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science y Embase, a fin de identificar publicaciones arbitradas relevantes. La estrategia de búsqueda empleó una combinación de términos del *Medical Subject Headings* (MeSH) y palabras clave relacionadas con: prediabetes y DM2; biología de sistemas y bioinformática; integración multiómica (genómica, transcriptómica, proteómica, metabolómica, metagenómica); métodos de análisis de redes; y enfoques de modelado computacional.

La búsqueda abarcó publicaciones comprendidas entre enero de 2015 y diciembre de 2024, a fin de capturar los avances contemporáneos en tecnologías de alto rendimiento y métodos computacionales. No obstante, se incluyeron estudios fundacionales seminales publicados con anterioridad a 2015 cuando proporcionaban marcos metodológicos o conceptuales de relevancia crítica. No se aplicaron restricciones lingüísticas durante la fase de búsqueda; sin embargo, solo se incluyeron en la síntesis final artículos disponibles en idioma inglés para garantizar la interpretación precisa del contenido técnico.

Con posterioridad al cierre formal de la búsqueda (diciembre de 2024), se incorporó una actualización dirigida mediante alertas bibliográficas y rastreo de citas en PubMed/MEDLINE hasta junio de 2026 para incluir, de manera explícita y transparente, publicaciones de alto impacto editadas en 2025 que resultaban directamente pertinentes para la síntesis (referencias 4, 19, 21, 22, 23 y 34). Esta actualización dirigida no sustituye la estrategia sistemática original, sino que la complementa, y se documenta para preservar la trazabilidad y la reproducibilidad del proceso de selección bibliográfica.

### Términos de búsqueda y operadores booleanos

La siguiente cadena de búsqueda ejemplifica la estrategia empleada: ("*prediabetes*" OR "*impaired glucose tolerance*" OR "*impaired fasting glucose*") AND ("*type 2 diabetes*" OR "*T2DM*" OR "*diabetes mellitus*") AND ("*systems biology*" OR "*systems bioinformatics*" OR "*network biology*" OR "*integrative analysis*") AND ("*multiomics*" OR "*genomics*" OR "*transcriptomics*" OR "*proteomics*" OR "*metabolomics*" OR "*metagenomics*") AND ("*network analysis*" OR "*pathway analysis*" OR "WGCNA" OR "*gene co-expression*" OR "*protein-protein interaction*" OR "*molecular networks*"). Las estrategias de búsqueda fueron adaptadas convenientemente al sistema de indización específico de cada base de datos.

### Criterios de selección de estudios

Los artículos se incluyeron si cumplían los siguientes criterios: artículos originales de investigación, revisiones sistemáticas o metaanálisis que investigaran los mecanismos moleculares de la progresión de prediabetes a DM2; estudios que emplearan enfoques de biología de sistemas, análisis basados en redes moleculares o estrategias de integración multiómica; investigaciones centradas en sujetos humanos o modelos traslacionales directamente aplicables a la fisiopatología humana; publicaciones que reportaran innovaciones metodológicas en herramientas bioinformáticas, algoritmos o marcos computacionales relevantes para la investigación en diabetes.

Los criterios de exclusión comprendieron: estudios focalizados exclusivamente en DM1 o formas monogenéticas de DM sin relevancia para la DM2; estudios puramente clínicos o epidemiológicos sin

análisis a nivel molecular o de sistemas; reportes de casos, editoriales, comentarios y artículos de opinión; resúmenes de congresos carentes de detalle metodológico suficiente; y estudios que investigaran complicaciones de la DM sin abordar los mecanismos de progresión de la enfermedad.

Cabe aclarar que, dado el carácter narrativo y no sistemático de la presente revisión, no se llevó a cabo un registro cuantitativo formal del número de referencias recuperadas en cada una de las cuatro bases de datos consultadas (PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science y Embase), ni del número de registros duplicados o superpuestos entre ellas; esta limitación metodológica se explicita en la sección "Discusión". En cuanto a los criterios utilizados para excluir trabajos de menor relevancia entre aquellos que cumplían los criterios de inclusión, se priorizó incorporar las publicaciones más recientes, de mayor impacto (medido por el factor de impacto de la revista y el número de citas) o con mayor profundidad mecanística, excluyéndose los estudios redundantes que no aportaban información adicional relevante respecto de la evidencia ya sintetizada a partir de publicaciones equivalentes o más completas sobre el mismo hallazgo.

### Extracción de datos y evaluación de la calidad

Los artículos recuperados fueron sometidos a un cribado inicial a nivel de título y resumen por dos revisores independientes para determinar la elegibilidad sobre la base de los criterios de inclusión predefinidos. Los artículos completos de los estudios potencialmente relevantes fueron obtenidos y evaluados para su inclusión definitiva. Las discrepancias entre revisores se resolvieron mediante discusión y, cuando fue necesario, mediante consulta con un tercer revisor (LMO).

Para los estudios incluidos se extrajo sistemáticamente la siguiente información: autor(es), año de publicación, diseño del estudio, características de la muestra (tamaño, datos demográficos de la población, estadio de la enfermedad), plataforma(s) ómica(s) empleada(s), métodos computacionales y herramientas analíticas utilizadas, principales vías biológicas o redes identificadas, hallazgos principales relacionados con la progresión de la prediabetes y limitaciones del estudio. Dada la naturaleza narrativa de esta revisión, la evaluación formal de la calidad mediante listas de verificación estandarizadas no fue aplicada de manera uniforme; no obstante, el rigor metodológico, las consideraciones de reproducibilidad y los enfoques de validación se evaluaron críticamente en cada estudio.

### Enfoque de síntesis

Dada la sustancial heterogeneidad metodológica entre los estudios incluidos, que abarca desde estudios de asociación genómica de amplio alcance hasta la integración de redes multiómicas y aplicaciones de aprendizaje automático, se empleó un enfoque de síntesis narrativa en vez de un metaanálisis cuantitativo. La evidencia se sintetizó temáticamente según: tecnologías ómicas y plataformas de generación de datos; metodologías de análisis de redes y algoritmos computacionales; vías biológicas y mecanismos moleculares implicados en la progresión del estado prediabético; biomarcadores predictivos y estrategias de estratificación de pacientes; y brechas de conocimiento y direcciones futuras de investigación.

Este enfoque integrador facilitó identificar la evidencia convergente a través de marcos metodológicos diversos, al tiempo que puso de manifiesto áreas de controversia, hallazgos inconsistentes y oportunidades de avance metodológico en el campo.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### Arquitectura genómica y variantes de riesgo genético

Los estudios de asociación genómica de amplio alcance han expandido considerablemente nuestra comprensión de la arquitectura genética subyacente a la susceptibilidad a la DM2. Al año 2023, más de 700 loci genéticos han sido identificados como predisponentes al riesgo de DM2 a través de esfuerzos de estudios de asociación del genoma completo (*genome-wide association studies,* GWAS) a gran escala[10]. Estudios de multiancestralidad recientes que involucraron aproximadamente 2,5 millones de individuos, incluidos 428.452 casos de DM2 pertenecientes a poblaciones europeas, del sur y del este de Asia, afroamericanas e hispanas, han revelado que las variantes de riesgo recién identificadas exhiben tamaños de efecto progresivamente más pequeños (odds ratios <1,05 por alelo) en comparación con los loci descubiertos inicialmente (odds ratios 1,1–1,4 por alelo)[11]. El análisis de heredabilidad genómica mediante chip de la mayoría de los metaanálisis disponibles explicaría solo el 19% del riesgo de DM2 en escala de responsabilidad, lo que sugiere que aproximadamente la mitad de la heredabilidad estimada del 30-70% permanece sin identificar[12].

Los análisis de GWAS estratificados según la edad de inicio y el índice de masa corporal (IMC) han permitido identificar heterogeneidad de la enfermedad a nivel genético. El análisis de 36.494 casos de DM2 estratificados en subgrupos reveló 267 polimorfismos de nucleótido único (SNPs), con una significancia genómica amplia, y de 10 SNPs adicionales que mostraron asociaciones específicas por subgrupo[13]. Asimismo, el análisis de agrupamiento de variantes genéticas de la DM2 ha delineado diferentes vías mecanísticas, incluyendo aquellas relacionadas con la disfunción de las células β, el procesamiento de proinsulina, la resistencia a la insulina mediada por obesidad, la lipodistrofia y el metabolismo hepático/lipídico, cada una con asociaciones características con fenotipos cardiometabólicos[14]. Estos hallazgos subrayan la heterogeneidad patogénica de la DM2 y destacan oportunidades para la estratificación de pacientes informada genéticamente.

Desde una perspectiva fisiopatológica, la estratificación de las variantes de riesgo en agrupaciones ("clusters") mecanísticas, vinculadas a la disfunción de células β mediada por proinsulina, obesidad, lipodistrofia y resistencia a la insulina a nivel del hígado y el tejido adiposo, ha permitido reinterpretar la DM2 como un conjunto de vías fisiopatológicas convergentes más que como una entidad nosológica única[14]. Esta reclasificación tiene implicancias traslacionales directas: los puntajes de riesgo poligénico construidos a partir de variantes colocalizadas con rasgos metabólicos específicos podrían, en principio, anticipar el subtipo fisiopatológico predominante de un individuo prediabético antes de la manifestación clínica de la DM2, orientando estrategias preventivas personalizadas (por ejemplo, intervención sobre la función de células β versus intervención sobre la resistencia periférica a la insulina)[12,14]. No obstante, la limitada fracción de la heredabilidad explicada por las variantes comunes identificadas hasta el momento subraya la necesidad de incorporar variantes raras, interacciones gen-ambiente y, eventualmente, información epigenética en los modelos de riesgo de próxima generación.

## Firmas transcriptómicas de la disfunción de células β

La secuenciación del ARN unicelular de islotes pancreáticos ha proporcionado una resolución sin precedentes de la heterogeneidad celular y la desregulación transcripcional durante la progresión de la prediabetes a la DM2. El análisis de islotes de ratones sanos (BKS-WT) y diabéticos (db/db, BKS-DB) identificó subpoblaciones diferenciadas de células β, caracterizadas por la expresión diferencial de marcadores clave de madurez, incluyendo Mafa, Nkx6-1, Pdx1 y Ucn3[15]. Las células β en condiciones diabéticas exhibieron una reducción significativa en la expresión de genes de sensado de glucosa (Slc2a2, G6pc2) y marcadores de identidad de células β, en concordancia con los procesos de desdiferenciación bajo estrés hiperglucémico crónico[16].

El análisis integrativo de células β de DM2 humana a partir de múltiples conjuntos de datos unicelulares identificó 210 genes sobreexpresados y 16 genes subexpresados, implicando vías relacionadas con la deficiencia en la secreción de insulina, la señalización SREBP, el estrés oxidativo y el estrés del retículo endoplasmático[17]. El análisis de trayectoria pseudotemporal, método inferencial computacional que reconstruye trayectorias celulares sin requerir un grupo prediabético experimental explícito, reveló que los clústeres de células β sensibles al Ca2+ progresan hacia la disfunción mitocondrial y el estrés del retículo endoplasmático, con la identificación de genes candidatos novedosos como Anxa[10], que regula la homeostasis del calcio[18]. Además, el perfilamiento transcriptómico de las células insulares no-β demostró una reducción de la abundancia de macrófagos durante el desarrollo de la DM2, acompañada de un desplazamiento desde estados de polarización antiinflamatoria hacia proinflamatoria, lo que sugiere que la desregulación inmunitaria en el microambiente insular contribuye a la progresión de la enfermedad[19].

Estos hallazgos transcriptómicos a resolución unicelular han permitido además identificar subpoblaciones de células β con perfiles de "desdiferenciación", caracterizadas por la pérdida de marcadores de identidad endocrina madura (como la disminución de la expresión de factores de transcripción clave) y la adquisición de rasgos transcripcionales propios de células progenitoras o de otros linajes pancreáticos[16]. La identificación de estas subpoblaciones es particularmente relevante desde el punto de vista traslacional, ya que sugiere que, en etapas tempranas de la progresión hacia la DM2, una fracción del déficit funcional de células β podría ser reversible mediante estrategias dirigidas a revertir la desdiferenciación, en contraste con la pérdida irreversible de masa celular por apoptosis. Asimismo, los análisis comparativos

entre modelos murinos e islotes humanos han evidenciado tanto conservación como divergencia interespecie en las trayectorias transcripcionales de células no-β, lo cual condiciona la traducibilidad directa de hallazgos obtenidos en modelos animales y resalta la importancia de los conjuntos de datos unicelulares humanos para la validación final de biomarcadores candidatos[18,19].

## Biomarcadores proteómicos y firmas de resistencia a la insulina

Los enfoques proteómicos dirigidos y no dirigidos han permitido identificar biomarcadores proteicos circulantes asociados con el estado prediabético y la DM2 incidente. El análisis longitudinal de 233 proteínas plasmáticas en la cohorte KORA (mediana de seguimiento de 13,5 años) reveló que la proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 2, la lipoproteína lipasa (LPL) y la paraoxonasa 3 presentaron asociaciones inversas con la DM2 incidente, mientras que el factor de crecimiento de fibroblastos 21 mostró una asociación positiva[20]. Nuevos candidatos proteicos, incluyendo la anhidrasa carbónica 5A, la IL-17D, el receptor 1 de IL-18 y el receptor tipo 2 de IL-1, fueron identificados como asociados con la prevalencia de prediabetes y DM2. El análisis de aleatorización mendeliana sugirió efectos causales de la LPL, tanto sobre la DM2 como sobre los niveles de insulina en ayunas[21].

Los estudios proteómicos transversales que compararon individuos prediabéticos con normoglucémicos identificaron de manera consistente niveles elevados de proteínas de fase aguda (α1-antitripsina, haptoglobina, proteína C reactiva) y proteínas involucradas en vías de resistencia a la insulina (MASP1, THBS1, GPLD1, RBP4, ZAG), junto con niveles disminuidos de factores protectores (apolipoproteína A-IV, transtirretina)[22]. La proteómica del músculo esquelético profunda y la fosfoproteómica en individuos que cubrían el espectro de sensibilidad a la insulina revelaron que las firmas del proteoma en ayunas predicen fuertemente la sensibilidad a la insulina, mientras que el análisis del fosfoproteoma estimulado por insulina identificó tanto nodos de señalización desregulados como notablemente conservados, incluso en situaciones de resistencia grave a la insulina, cuestionando los modelos tradicionales de deterioro uniforme de la señalización[23].

La integración de estos hallazgos proteómicos con datos clínicos longitudinales ha permitido, además, construir modelos predictivos de incidencia de DM2 que superan el desempeño de los factores de riesgo clásicos (glucemia en ayunas, índice de masa corporal y antecedentes familiares), incorporando paneles reducidos de proteínas plasmáticas con potencial de implementación mediante plataformas de inmunoensayo de alto rendimiento[20,21]. Desde el punto de vista mecanístico, la elevación sostenida de proteínas de fase aguda y de mediadores inflamatorios en individuos prediabéticos respalda el modelo de la inflamación sistémica de bajo grado como motor temprano, y no meramente consecuencia tardía, de la resistencia a la insulina, lo que abre la posibilidad de evaluar intervenciones antiinflamatorias dirigidas como estrategia de prevención en subgrupos de alto riesgo identificados mediante perfiles proteómicos[21,23].

## Perturbaciones metabolómicas en el estado prediabético

Las investigaciones metabolómicas han delineado firmas metabólicas diferenciadas que anteceden a la DM2 manifiesta. Los aminoácidos de cadena ramificada (*branched-chain amino acids*, BCAA), valina, leucina e isoleucina, demuestran de manera consistente niveles elevados en individuos prediabéticos en comparación con controles normoglucémicos, con asociaciones que persisten hasta 10 años antes del diagnóstico de la DM2[24]. Estas elevaciones reflejan un catabolismo deteriorado de los BCAA y pueden exacerbar la resistencia a la insulina a través de múltiples mecanismos, incluyendo la perturbación de la β-oxidación mitocondrial y la interferencia con la cascada de señalización de insulina[25].

El perfilamiento lipidómico ha identificado firmas de triacilgliceroles que mejoran la predicción de DM2 más allá de los parámetros clínicos tradicionales. Metabolitos como el α-hidroxibutirato han emergido como biomarcadores tempranos de resistencia a la insulina en poblaciones no diabéticas[26]. Los análisis metabolómicos órgano-específicos revelan perturbaciones heterogéneas, con acumulación hepática de ácido L-láctico y ácido L-propiónico en modelos animales prediabéticos, que reflejan una función deteriorada del ciclo del ácido tricarboxílico y una utilización alterada de la glucosa[27]. Por el contrario, los niveles disminuidos de lisofosfatidilcolinas, citrato y esfingomielinas específicas sugieren roles protectores en el mantenimiento de la homeostasis metabólica y la mitigación de la resistencia a la insulina[28].

La robustez de las firmas de BCAA como pre-

dictores tempranos de resistencia a la insulina ha sido confirmada en múltiples cohortes prospectivas con seguimientos de hasta una década, lo que sugiere que estas alteraciones metabólicas preceden en años a la disglucemia manifiesta y podrían reflejar tanto un catabolismo proteico alterado como una disfunción mitocondrial subyacente en el tejido adiposo y muscular[24,25]. Desde una perspectiva traslacional, la incorporación de BCAA y de especies lipídicas específicas (lisofosfatidilcolinas, triacilgliceroles de cadena corta) a paneles metabolómicos dirigidos representa, en la actualidad, una de las estrategias con mayor viabilidad de implementación clínica a corto plazo, dado que estas determinaciones pueden realizarse mediante plataformas de espectrometría de masas ya disponibles en numerosos laboratorios de referencia, a diferencia de otras capas ómicas que requieren infraestructura computacional y bioinformática considerablemente más compleja[26,28].

## Integración basada en redes moleculares e *insights* a nivel de sistemas

El análisis de redes de coexpresión génica ponderadas (*weighted gene co-expression network analysis*, WGCNA) ha facilitado la identificación de módulos genéticos relevantes para la enfermedad y vías biológicas en la progresión diabética. La aplicación del WGCNA a datos transcriptómicos de prediabetes y DM2 reveló módulos significativamente correlacionados con los niveles de glucosa en sangre, con genes centrales clave como la hexoquinasa-3 y la proteína quinasa C-epsilon implicados en vías de glucólisis/gluconeogénesis y resistencia a la insulina[29]. La integración de módulos derivados del WGCNA con el análisis de expresión diferencial identificó ARN no codificantes largos (lncRNA) como potenciales biomarcadores capaces de distinguir estados prediabéticos de diabéticos en pacientes hipertrigliceridémicos[30].

El análisis de la topología de redes mediante mediciones de centralidad de intermediación (*betweenness centrality*) ha identificado genes reguladores claves que actúan como nodos de comunicación dentro de los módulos de coexpresión[31]. La construcción de redes de interacción proteína-proteína combinada con el análisis de enriquecimiento funcional reveló que los genes dentro de los módulos asociados a DM2 están predominantemente enriquecidos en vías relacionadas con la organización de la matriz extracelular, la regulación de la respuesta inmunitaria, la señalización de insulina y la función mitocondrial[32]. Estos enfoques basados en redes han logrado identificar exitosamente nuevas dianas terapéuticas, incluyendo genes que codifican metaloproteasas de matriz, componentes del complemento y mediadores inflamatorios, los cuales pueden servir como puntos de intervención para prevenir o retardar la progresión de la enfermedad[33].

Los estudios de integración multiómica que combinan datos genómicos, transcriptómicos, proteómicos y metabolómicos han comenzado a elucidar la compleja interacción molecular subyacente a la heterogeneidad del estado prediabético. El análisis que integra puntajes de riesgo genético con mediciones de proteínas y metabolitos demuestra que existen distintos endotipos moleculares dentro del estado de prediabetes clínicamente definido, cada uno caracterizado por mecanismos patogénicos dominantes específicos, que van desde defectos centrados en las células β hasta la resistencia primaria a la insulina o la disglucemia impulsada por procesos inflamatorios[34]. Estos análisis integrados sustentan un marco de medicina de precisión en el que las intervenciones terapéuticas pueden ser individualizadas sobre la base del perfil molecular específico de cada paciente, en lugar de basarse exclusivamente en umbrales glucémicos.

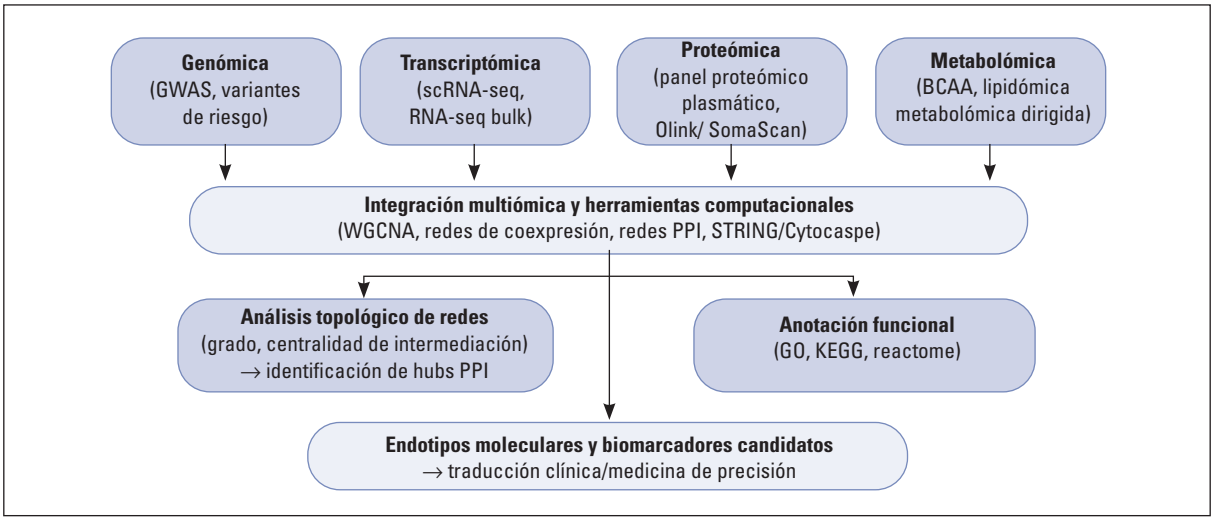
En este contexto, el análisis de redes de interacción proteína-proteína (PPI) constituye una herramienta central para priorizar candidatos terapéuticos y biomarcadores dentro de los módulos identificados por WGCNA. La construcción de redes PPI específicas para DM2, seguida del cálculo de medidas de centralidad topológica (grado, centralidad de intermediación, centralidad de cercanía), permite identificar un subconjunto reducido de genes "*hub*", denominados en la literatura "PPI-Hubs", que ocupan posiciones de máxima conectividad y control dentro de la red, y que con frecuencia corresponden a dianas terapéuticas ya validadas o farmacológicamente accesibles[31]. La Figura ilustra de manera esquemática este flujo de trabajo integrador, desde la generación de datos multiómicos hasta la identificación de PPI-Hubs y su traducción en endotipos moleculares, mientras que la Tabla sintetiza, para cada capa ómica abordada en esta revisión, las principales tecnologías, biomarcadores/alteraciones identificadas, vías biológicas asociadas y referencias claves.

En consecuencia, la integración en bioinformática de sistemas representa un cambio de para-

digma hacia la prevención de la DM basada en endotipos moleculares. Sin embargo, la traducción de los descubrimientos multiómicos en biomarcadores clínicos validados requiere estudios de validación prospectivos, protocolos estandarizados y colaboración interdisciplinaria entre biólogos computacionales y clínicos.

Más allá de su solidez biológica, la posibilidad de trasladar estos endotipos moleculares y las firmas de red, como las basadas en BCAA o en genes *hub* identificados mediante análisis de redes PPI, a la práctica clínica habitual en Latinoamérica plantea desafíos importantes. La determinación de paneles metabolómicos dirigidos (BCAA, lisofosfatidilcolinas) es, en general, técnicamente accesible mediante espectrometría de masas ya disponible en laboratorios de referencia de mediana complejidad, con costos relativamente moderados y sin requerimientos de infraestructura bioinformática especializada. En contraste, la implementación de paneles proteómicos de alto rendimiento y, especialmente, de análisis de redes multiómicas integradas (WGCNA, redes PPI) permanece, en la actualidad, circunscrita a centros académicos con capacidad de secuenciación y análisis computacional dedicado, lo que plantea una brecha de estandarización y accesibilidad entre los sistemas de salud público y privado de la región. La adopción progresiva de estos endotipos en la práctica clínica regional probablemente dependerá, en una primera etapa, de la validación de subconjuntos reducidos de biomarcadores (paneles de BCAA y de un número acotado de proteínas plasmáticas) que puedan incorporarse a los algoritmos de cribado de prediabetes ya existentes, reservando los análisis de redes multiómicas completos para la investigación traslacional y la identificación inicial de nuevas dianas.

Como limitación metodológica, cabe señalar que, por tratarse de una síntesis narrativa y no de una revisión sistemática, no se generó un resumen cuantitativo formal del proceso de búsqueda bibliográfica, incluyendo el número de registros recuperados en cada una de las cuatro bases de datos consultadas (PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science y Embase), el número de registros duplicados o superpuestos entre ellas, ni un diagrama de flujo de tipo PRISMA que documente de manera estandarizada las etapas de identificación, cribado, elegibilidad e inclusión de los estudios. Esta ausencia limita la posibilidad de valorar de manera cuantitativa la exhaustividad y la reproducibilidad del proceso de selección bibliográfica, y constituye una diferencia relevante respecto de los estándares metodológicos exigidos para las revisiones sistemáticas. Futuras actualizaciones de esta síntesis, o revisiones sistemáticas específicas sobre subtemas particulares de esta área, deberían incorporar un registro protocolizado y cuantitativo del proceso de búsqueda y selección, idealmente con registro prospectivo del protocolo.




*GWAS: genome-wide association study (estudio de asociación del genoma completo); PPI: protein–protein interaction (interacción proteína-proteína); WGCNA: weighted gene co-expression network analysis (análisis de redes de coexpresión génica ponderadas); GO: gene ontology (ontología genética); KEGG: Kyoto enciclopedia of genes and genomas (Enciclopedia de genes y genomas de Kioto); BCAA: branched-chain amino acids (aminoácidos de cadena ramificada); scRNA-seq: secuenciación de ARN unicelular; RNA-seq: secuenciación de ARN.*

**Figura:** Flujo metodológico integrador de bioinformática de sistemas aplicado a la progresión de la prediabetes a la diabetes mellitus tipo 2.

| Tecnología ómica/ enfoque | Tecnologías y metodologías principales | Biomarcadores/ alteraciones identificadas | Vías biológicas y mecanismos implicados | Referencias |
|---|---|---|---|---|
| Genómica (GWAS, estratificación multiancestral, riesgo poligénico) | GWAS a gran escala; agrupamiento mecanístico; puntuaciones de riesgo poligénico | >700 loci de susceptibilidad; SNPs específicos por subgrupo; clusters de función β, obesidad, resistencia insulínica, lipodistrofia | Secreción de insulina; homeostasis glucémica; metabolismo hepático-lipídico; señalización insulínica | 10-14 |
| Transcriptómica unicelular (scRNA-seq) | Secuenciación unicelular; análisis pseudotemporal; integración transcriptómica | 210 genes sobreexpresados y 16 subexpresados; pérdida de identidad β; Mafa, Nkx6-1, Pdx1, Ucn3; Anxa10 | Estrés del retículo endoplásmico; señalización SREBP; estrés oxidativo; homeostasis de Ca2+; desdiferenciación β | 15-19 |
| Proteómica | Proteómica plasmática longitudinal; fosfoproteómica; integración clínica | LPL, IGFBP-2, paraoxonasa-3, FGF21; IL-17D; IL-18R1; α1-antitripsina; haptoglobina; PCR; RBP4 | Inflamación sistémica de bajo grado; resistencia a la insulina; coagulación; transporte lipídico | 20-23 |
| Metabolómica/ lipidómica | Espectrometría de masas; perfilamiento metabolómico y lipidómico | BCAA (valina, leucina, isoleucina); α-hidroxibutirato; firmas de triacilgliceroles; lisofosfatidilcolinas; citrato | Catabolismo de aminoácidos; β-oxidación mitocondrial; ciclo TCA; lipogénesis hepática | 24-28 |
| Integración multiómica basada en redes (WGCNA/PPI) | WGCNA; redes PPI; enriquecimiento funcional; topología de redes | Módulos de coexpresión; genes hub; lncRNA; metaloproteasas; complemento; mediadores inflamatorios | Matriz extracelular; respuesta inmunitaria; función mitocondrial; señalización de insulina; endotipos moleculares | 29-34 |

*GWAS: genome-wide association study (estudio de asociación del genoma completo); SNP: single-nucleotide polymorphism (polimorfismo de un solo nucleótido); scRNA-seq: single-cell RNA sequencing (secuenciación de ARN unicelular); SREBP: sterol regulatory element-binding protein (proteína de unión al elemento regulador de esteroles); LPL: lipoprotein lipase (lipoproteína lipasa); IGFBP-2: insulin-like growth factor-binding protein 2 (proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina tipo 2); FGF21: fibroblast growth factor 21 (factor de crecimiento de fibroblastos 21); IL: interleukin (interleucina); RBP4: retinol-binding protein 4 (proteína de unión al retinol 4); BCAA: branched-chain amino acids (aminoácidos de cadena ramificada); WGCNA: weighted gene co-expression network analysis (análisis de redes de coexpresión génica ponderadas); PPI: protein–protein interaction (interacción proteína-proteína); lncRNA: long non-coding RNA (ARN largo no codificante).*

**Tabla:** Síntesis de tecnologías ómicas, biomarcadores/alteraciones principales, vías biológicas asociadas y referencias clave abordadas en esta revisión.

## CONCLUSIONES

La integración multiómica basada en redes moleculares dilucida la heterogeneidad del estado prediabético, revelando trayectorias moleculares diferenciadas hacia la DM2. Estos hallazgos a nivel de sistemas sustentan los marcos de la medicina de precisión, posibilitando estrategias de intervención personalizadas fundamentadas en los mecanismos patogénicos individuales, en lugar de basarse exclusivamente en los umbrales glucémicos tradicionales.

## BIBLIOGRAFÍA


1. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes*. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2026. Diabetes Care. 2026 Jan 1;49(Supplement_1):S27-S49. doi: 10.2337/dc26-S002.
2. Echouffo-Tcheugui JB, Perreault L, Ji L, Dagogo-Jack S. Diagnosis and management of prediabetes: a review. JAMA. 2023;329(14):1206-1216. doi:10.1001/jama.2023.4063.
3. Duncan BB, Magliano DJ, Boyko EJ. IDF Diabetes Atlas 11th edition 2025: global prevalence and projections for 2050. Nephrol Dial Transplant. 2025 Dec 23;41(1):7-9. doi: 10.1093/ndt/gfaf177.
4. Song J, Wang C, Zhao T, Zhang Y, Xing J, Zhao X, et al. Multi-omics approaches for biomarker discovery and precision diagnosis of prediabetes. Front Endocrinol (Lausanne). 2025;16:1520436. doi: 10.3389/fendo.2025.1520436.
5. Halama A, Zaghlool S, Thareja G, Kader S, Al Muftah W, Mook-Kanamori M, et al. A roadmap to the molecular human linking multiomics with population traits and diabetes subtypes. Nat Commun. 2024;15(1):7111. doi: 10.1038/s41467-024-51134-x.
6. Zhu X, Long W, Zhang J, Jian C, Chen J, Huang J, et al. Integrated multi-omics revealed that dysregulated lipid metabolism played an important role in RA patients with metabolic diseases. Arthritis Res Ther. 2024;26(1):188. doi: 10.1186/s13075-024-03423-5.
7. Yousef H, Khandoker AH, Feng SF, Helf C, Jelinek HF. Inflammation, oxidative stress and mitochondrial dysfunction in the progression of type II diabetes mellitus with coexisting hypertension. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14:1173402. doi: 10.3389/fendo.2023.1173402.
8. Zhou W, Sailani MR, Contrepois K, Zhou Y, Ahadi S, Leopold SR, et al. Longitudinal multi-omics of host-microbe dynamics in prediabetes. Nature. 2019;569(7758):663-671. doi: 10.1038/s41586-019-1236-x.
9. Green BN, Johnson CD, Adams A. Writing narrative literature reviews for peer-reviewed journals: secrets of the trade. J Chiropr Med. 2006;5(3):101-17. doi: 10.1016/S0899-3467(07)60142-6.
10. Imamura M, Maeda S. Perspectives on genetic studies of type 2 diabetes from the genome-wide association studies era to precision medicine. J Diabetes Investig. 2024;15(4):410-422. doi: 10.1111/jdi.14149.
11. Suzuki K, Hatzikotoulas K, Southam L, Taylor HJ, Yin X, Lorenz KM, et al. Multi-ancestry genome-wide study in >2.5 million individuals reveals heterogeneity in mechanistic pathways of type 2 diabetes and complications. medRxiv [Preprint]. 2023:2023.03.31.23287839. doi: 10.1101/2023.03.31.23287839.
12. Kreienkamp RJ, Voight BF, Gloyn AL, Udler MS. Genetics of Type 2 Diabetes. 2023 Dec 20. In: Lawrence JM, Casagrande SS, Herman WH, Wexler DJ, Cefalu WT, editors. Diabetes in America [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK); 2023.

13. Christiansen CE, Arathimos R, Pain O, Molokhia M, Bell JT, Lewis CM. Stratified genome-wide association analysis of type 2 diabetes reveals subgroups with genetic and environmental heterogeneity. Hum Mol Genet. 2023 Aug 7;32(16):2638-2645. doi: 10.1093/hmg/ddad093.

14. Ghatan S, van Rooij J, van Hoek M, Boer CG, Felix JF, Kavousi M, et al. Defining type 2 diabetes polygenic risk scores through colocalization and network-based clustering of metabolic trait genetic associations. Genome Med. 2024;16(1):10. doi: 10.1186/s13073-023-01255-7.

15. Chen K, Zhang J, Huang Y, Tian X, Yang Y, Dong A. Single-cell RNA-seq transcriptomic landscape of human and mouse islets and pathological alterations of diabetes. iScience. 2022;25(11):105366. doi: 10.1016/j.isci.2022.105366.

16. Efrat S. Beta-Cell Dedifferentiation in type 2 diabetes: concise review. Stem Cells. 2019;37(10):1267-1272. doi: 10.1002/stem.3059.

17. Bosi E, Marselli L, De Luca C, Suleiman M, Tesi M, Ibberson M, et al. Correction to "Integration of single-cell datasets reveals novel transcriptomic signatures of β-cells in human type 2 diabetes". NAR Genom Bioinform. 2021;3(2):lqab053. doi: 10.1093/nargab/lqab053.

18. Motomura K, Matsuzaka T, Shichino S, Ogawa T, Pan H, Nakajima T, et al. Single-cell transcriptome profiling of pancreatic islets from early diabetic mice identifies Anxa10 for $Ca^{2+}$ allostasis toward β-cell failure. Diabetes. 2024;73(1):75-92. doi:10.2337/db23-0212.

19. Gottmann P, Speckmann T, Stadion M, Chawla P, Saurenbach J, Ninov N, et al. Transcriptomic heterogeneity of non-beta islet cells is associated with type 2 diabetes development in mouse models. Diabetologia. 2025;68(1):166-185. doi: 10.1007/s00125-024-06301-6.

20. Luo H, Bauer A, Nano J, Petrera A, Rathmann W, Herder C, et al. Associations of plasma proteomics with type 2 diabetes and related traits: results from the longitudinal KORA S4/F4/FF4 Study. Diabetologia. 2023;66(9):1655-1668. doi: 10.1007/s00125-023-05943-2.

21. Deng YT, You J, He Y, Zhang Y, Li HY, Wu XR, et al. Atlas of the plasma proteome in health and disease in 53,026 adults. Cell. 2025;188(1):253-271.e7. doi: 10.1016/j.cell.2024.10.045.

22. Song J, Wang C, Zhao T, Zhang Y, Xing J, Zhao X, et al. Multi-omics approaches for biomarker discovery and precision diagnosis of prediabetes. Front Endocrinol (Lausanne). 2025;16:1520436. doi: 10.3389/fendo.2025.1520436.

23. Kjærgaard J, Stocks B, Henderson J, Freemantle JB, Rizo-Roca D, Puglia M, et al. Personalized molecular signatures of insulin resistance and type 2 diabetes. Cell. 2025;188(15):4106-4122.e16. doi: 10.1016/j.cell.2025.05.005.

24. Wittenbecher C, Guasch-Ferré M, Haslam DE, Dennis C, Li J, Bhupathiraju SN, et al. Changes in metabolomics profiles over ten years and subsequent risk of developing type 2 diabetes: results from the Nurses' Health Study. EBioMedicine. 2022;75:103799. doi:10.1016/j.ebiom.2021.103799.

25. Vanweert F, Schrauwen P, Phielix E. Role of branched-chain amino acid metabolism in the pathogenesis of obesity and type 2 diabetes-related metabolic disturbances BCAA metabolism in type 2 diabetes. Nutr Diabetes. 2022;12(1):35. doi: 10.1038/s41387-022-00213-3.

26. Rhee EP, Cheng S, Larson MG, Walford GA, Lewis GD, McCabe E, et al. Lipid profiling identifies a triacylglycerol signature of insulin resistance and improves diabetes prediction in humans. J Clin Invest. 2011;121(4):1402-11. doi: 10.1172/JCI44442.

27. OuYang YN, Jin YX, Zhao XR, Chen M, Yang PF, Zheng XW, et al. Revealing metabolic pathways relevant to prediabetes based on metabolomics profiling analysis. Biochem Biophys Res Commun. 2020;533(1):188-194. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.09.016.

28. Barber MN, Risis S, Yang C, Meikle PJ, Staples M, Febbraio MA, et al. Plasma lysophosphatidylcholine levels are reduced in obesity and type 2 diabetes. PLoS One. 2012;7(7):e41456. doi: 10.1371/journal.pone.0041456.

29. Yan S, Sun M, Gao L, Yao N, Feng T, Yang Y, et al. Identification of key lncRNAs and pathways in prediabetes and type 2 diabetes mellitus for hypertriglyceridemia patients based on weighted gene co-expression network analysis. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;12:800123. doi:10.3389/fendo.2021.800123.

30. Sun M, Yan S, Zhao D, Wang L, Feng T, Yang Y, et al. Identified lncRNAs functional modules and genes in prediabetes with hypertriglyceridemia by weighted gene co-expression network analysis. Nutr Metab (Lond). 2022;19(1):33. doi: 10.1186/s12986-022-00665-5.

31. Kasera H, Shekhawat RS, Yadav P, Singh P. Gene expression profiling and protein-protein network analysis revealed prognostic hub biomarkers linking cancer risk in type 2 diabetic patients. Sci Rep. 2023 Dec 18;13(1):22605. doi: 10.1038/s41598-023-49715-9.

32. Lu Y, Li Y, Li G, Lu H. Identification of potential markers for type 2 diabetes mellitus via bioinformatics analysis. Mol Med Rep. 2020;22(3):1868-1882. doi: 10.3892/mmr.2020.11281.

33. Ma Y, Lai J, Chen Z, Wan Q, Shi X, Zhou H, et al. Exploring therapeutic targets and molecular mechanisms for treating diabetes mellitus-associated heart failure with Qishen Yiqi dropping pills: A network pharmacology and bioinformatics approach. Medicine (Baltimore). 2024;103(31):e39104. doi: 10.1097/MD.0000000000039104.

34. Li W, Cheng Y, Cui A, Huang M, Huang Q, Wang Q, et al. Multiomics integration of epigenetics, proteomics, and metabolomics identifies putative drug targets and improves early prediction for diabetes. Diabetes. 2025;74(12):2418-2431. doi:10.2337/db25-0354.