

Conferencias y Simposios

SIMPÓSIO: Determinantes moleculares y metabólicos en la progresión de la prediabetes

Coordinadora: Alicia Jawerbaum

Factores epigenéticos y ambientales y su impacto en la función β celular y acción insulínica

Luis Flores

Universidad Nacional de La Plata-Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (UNLP-CONICET), La Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina

La progresión desde un estado de normoglucemia a prediabetes (PDM) y diabetes tipo 2 (DM2) depende de la interacción dinámica entre la predisposición genética y factores ambientales en la que las modificaciones epigenéticas constituyen un vínculo fundamental entre ambos. Estas modificaciones regulan la expresión génica sin alterar la secuencia del ADN y permiten que estímulos como el exceso nutricional, el sedentarismo, el envejecimiento y la inflamación crónica modifiquen de manera coordinada, tanto la función de la célula β pancreática como la acción de la insulina en los tejidos periféricos.

En las etapas iniciales de la insulinoresistencia (IR), el mantenimiento de la normoglucemia depende de una respuesta adaptativa de la célula β , caracterizada por un incremento de la secreción de insulina, acompañado de cambios transcriptómicos y epigenéticos. Evidencias recientes indican que parte de este remodelado epigenético representa un mecanismo fisiológico de adaptación destinado a sostener la homeostasis glucémica frente al aumento de la demanda metabólica. Sin embargo, cuando la exposición a la glucotoxicidad, lipotoxicidad e inflamación se prolonga, estos mecanismos compensatorios resultan insuficientes y se incrementa la pérdida progresiva de identidad y funcionalidad β , promoviendo la transición hacia la PDM y la DM2.

Simultáneamente, el ambiente metabólico induce modificaciones epigenéticas en el músculo esquelético, el hígado y el tejido adiposo que alteran la expresión de genes involucrados en la señalización de la insulina, el metabolismo energético y la inflamación, contribuyendo a la persistencia de la IR. De este modo, la PDM debe interpretarse como el resultado de un remodelado epigenético coordinado que compromete tanto la capacidad secretora del islote pancreático como la respuesta de los tejidos periféricos a la insulina.

Los avances recientes en transcriptómica, epigenómica y secuenciaciones de células únicas han revelado una notable heterogeneidad funcional de las células β y han demostrado que la disfunción insular comprende transiciones dinámicas entre distintos estados celulares, más que la simple pérdida irreversible de masa β .

Por todo ello resulta imprescindible conocer cuáles son los principales mecanismos epigenéticos que vinculan el ambiente con la función celular β y la acción de la insulina, destacando su importancia en la fisiopatología de la PDM y las perspectivas que ofrecen las aproximaciones multiómicas para identificar biomarcadores tempranos y nuevos blancos terapéuticos.

Bibliografía

- Yau B, Ghislain J, Kebede MA et al. The role of the beta cell in type 2 diabetes: new findings from the last 5 years. *Diabetologia*. 2025;68(10):2092-2103. doi: 10.1007/s00125-025-06499-z.
- Manduchi E, Descamps HC, Liu J et al. Epigenetic adaptation of beta cells across lifespan and disease. *Nat Metab*. 2026;8(4):941-956. doi: 10.1038/s42255-026-01495-y.
- Leenders F, de Koning EJP, Carlotti F. Pancreatic β -Cell Identity Change through the Lens of Single-Cell Omics Research. *Int J Mol Sci*. 2024;25(9):4720. doi: 10.3390/ijms25094720.
- Ling C, Rönn T. Epigenetics in Human Obesity and Type 2 Diabetes. *Cell Metab*. 2019;29(5):1028-1044. doi: 10.1016/j.cmet.2019.03.009.

Palabras clave: prediabetes; progresión.

SYMPOSIUM: Molecular and metabolic determinants in the progression of prediabetes

Coordinator: Alicia Jawerbaum

Epigenetic and environmental factors and their impact on β -cell function and insulin action

Luis Flores

National University of La Plata-National Council for Scientific and Technical Research (UNLP-CONICET), La Plata, Province of Buenos Aires, Argentina

The progression from normoglycemia to prediabetes (PD) and type 2 diabetes (T2D) results from the dynamic interaction between genetic predisposition and environmental factors, with epigenetic modifications representing a key mechanistic link between both. These modifications regulate gene expression without altering the DNA sequence, enabling stimuli such as nutritional excess, physical inactivity, aging, and chronic inflammation to coordinately influence both pancreatic β -cell function and insulin action in peripheral tissues.

During the early stages of insulin resistance (IR), maintenance of normoglycemia depends on an adaptive β -cell response characterized by increased insulin secretion accompanied by transcriptomic and epigenetic remodeling. Emerging evidence indicates that part of this epigenetic remodeling represents a physiological adaptive mechanism aimed at preserving glucose homeostasis in response to increased metabolic demand. However, prolonged exposure to glucotoxicity, lipotoxicity, and chronic inflammation eventually overwhelms these compensatory mechanisms, leading to progressive loss of β -cell identity and function, thereby promoting the transition to PD and T2D.

Concurrently, the metabolic environment induces epigenetic modifications in muscle, liver, and adipose tissue that alter the expression of genes involved in insulin signaling, energy metabolism, and inflammatory pathways, thereby contributing to the persistence of IR. PD should therefore be viewed as the consequence of coordinated epigenetic remodeling that affects both the secretory capacity of pancreatic islets and the responsiveness of peripheral tissues to insulin.

Recent advances in transcriptomics, epigenomics, and single-cell sequencing technologies have revealed remarkable functional heterogeneity among β -cells and demonstrated that islet dysfunction involves dynamic transitions between distinct cellular states rather than simply reflecting irreversible β -cell loss.

Understanding the major epigenetic mechanisms linking environmental factors to β -cell function and insulin action is therefore essential for elucidating the pathophysiology of PD and for highlighting the potential of multi-omics approaches to identify early biomarkers and novel therapeutic targets.

Key words: prediabetes; progression.