

#### **4 VOCES EN 10 MINUTOS: Camino fisiopatológico desde la normoglucemia a la hiperglucemia**

Coordinador: Dr. Daniel López

##### **Insulinosensibilidad hasta la diabetes mellitus tipo 2**

Dr. Guillermo Marcucci

Hospital Luis Lagomaggiore, Mendoza, Argentina

Después de una comida, en respuesta a niveles elevados de glucosa en sangre y de otros metabolitos, las células  $\beta$  pancreáticas secretan insulina como medio para coordinar la homeostasis de la glucosa sistémica. Esta homeostasis está impulsada por la sensibilidad tisular a la insulina, que generalmente describe la eficiencia de una determinada concentración de insulina para normalizar los niveles en sangre de glucosa. Estos mecanismos homeostáticos típicamente bien regulados involucran múltiples procesos en varios órganos, incluyendo la atenuación de la liberación hepática de glucosa (inhibición de glucogenólisis y gluconeogénesis), aumento de la captación de glucosa en el músculo (donde se almacena como glucógeno) y la grasa, supresión de la liberación de ácidos grasos libres (FFA) de adipocitos (lipólisis), y aumento de la acumulación de lípidos en hígado y adipocitos (adipogénesis). Estos procesos metabólicos están regulados por una señal compleja de la cascada de transducción dependiente de insulina. La principal cascada de señalización canónica de insulina, necesaria para este mantenimiento de las concentraciones de glucosa en sangre, activa una proteína quinasa clave Akt. Esta proteína quinasa Akt (se conocen tres isoformas) es el nódulo proximal para la regulación por insulina de las vías que controlan la homeostasis sistémica de la glucosa.

Las personas con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y muchas con obesidad presentan alteraciones de la captación de glucosa en el músculo y de los adipocitos estimuladas por la insulina, y defectuosa supresión por insulina de la producción de glucosa hepática, y son conocidos como "resistentes a la insulina" (RI). Los individuos con RI generalmente presentan hiperinsulinemia, una condición en la cual los niveles de insulina en sangre son más altos que la normal relación con la cantidad de glucosa en ambas condiciones de ayuno y alimentación. Esta hiperinsulinemia compensa la RI en los tejidos periféricos para normalizar los niveles de glucosa en sangre, aunque nuevos puntos de vista del proceso podrían indicar que causa la RI.

Actualmente son múltiples los interrogantes que surgen en cuanto a los mecanismos de reducción de la sensibilidad a la insulina. ¿Cuáles son los órganos iniciadores y su jerarquía en el proceso? ¿La obesidad es causa o consecuencia? Claramente la evidencia rechaza que los defectos en la cascada de señalización proximal de la insulina sean responsables de los defectos en el tránsito alterado de los GLUT-4. Es más probable que las interacciones de la genética y el ambiente obesógeno, con alteraciones celulares y mediadores sistémicos, la inflamación y el estrés oxidativo provocando disfunción mitocondrial, puedan dar una respuesta disfuncional en el hígado y el tejido graso, que cambian las señales metabólicas beneficiosas en las células blanco y finalmente resulte en un defecto en el tráfico de los GLUT-4.

Es necesario explorar más a fondo los mecanismos por los que aumenta la secreción de insulina en la obesidad. Los adipocitos podrían provocar hiperinsulinemia independientemente de los niveles de glucosa en sangre y generar RI. Finalmente, la respuesta a estos enigmas en la diabetología de precisión podrá definir intervenciones conductuales y farmacológicas verdaderamente modificadoras de la inexorable evolución del paciente de riesgo a prediabetes y diabetes con sus complicaciones.

**Palabras clave:** diabetes tipo 2; insulinosensibilidad.

##### **Bibliografía**

- Shepherd P, Kahn B, Epstein F. Glucose transporter and insulin action. Implications for insulin resistance and diabetes mellitus. N Engl J Med 1999;341(4):348-257.

- Boucher J, Kleinridders A, Kahn R, Insulin Receptor signaling in normal and insulin-resistant states. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2014;6:a00919.
- Færch K, Johansen N, Witte D, Lauritzen T. Relationship between insulin resistance and  $\beta$ -cell dysfunction in subphenotypes of prediabetes and type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(2):707-716,
- Czech MP. Insulin action and resistance in obesity and type diabetes. *Nature Medicine* 2017;23(7):804-814.
- James D, Stöckli J, Birnbaum M. The aetiology and molecular landscape of insulin resistance. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology* 2021;22:751-771.
- Pavarotti MA, Rodríguez MG. Cascada de señalización de la insulina y la actividad física para el transporte de GLUT-4 y la captación de glucosa en el músculo esquelético. *Rev Soc Arg Diab* 2023;57:121-139.

#### **4 VOICES IN 10 MINUTES: Pathophysiological pathway from normoglycemia to hyperglycemia**

Coordinator: Dr. Daniel López

##### **Insulin sensitivity in diabetes type 2**

Dr. Guillermo Marcucci

Luis Lagomaggiore Hospital, Mendoza, Argentina

After meal, in response to elevated levels of blood glucose and other metabolites, pancreatic  $\beta$  cells secrete insulin as a means of coordinating systemic glucose homeostasis. This homeostasis is driven by tissue insulin sensitivity, which generally describes the efficiency of a given insulin concentration in normalizing blood glucose levels. These typically well-regulated homeostatic mechanisms involve multiple processes in various organs, including attenuation of hepatic glucose release (inhibition of glycogenolysis and gluconeogenesis), increased glucose uptake into muscle (where it is stored as glycogen) and fat, suppression of the release of free fatty acids (FFA) from adipocytes (lipolysis) and increased lipid accumulation in the liver and adipocytes (adipogenesis). These metabolic processes are regulated by a complex signal transduction cascade dependent on insulin. The major canonical insulin signaling cascade, necessary for this maintenance of blood glucose concentrations, activates a key protein kinase Akt. This Akt protein kinase (three isoforms are known) is the proximal node for insulin regulation of pathways that control systemic glucose homeostasis.

People with type 2 diabetes (T2D) and many people with obesity have impaired insulin-stimulated glucose uptake in muscle and adipocytes, and defective insulin suppression of hepatic glucose production, and are referred to as 'insulin resistant' (IR). Individuals with IR generally present with hyperinsulinemia, a condition in which insulin levels in the blood are higher than the normal ratio to the amount of glucose under both fasting and feeding conditions. This hyperinsulinemia compensates for IR in peripheral tissues to normalize blood glucose levels, although new insights into the process could indicate what causes IR.

Currently, there are many questions that arise regarding the mechanisms of reduced insulin sensitivity. What are the initiating organs and their hierarchy in the process? Is obesity a cause or consequence? Clearly the evidence rejects that defects in the proximal insulin signaling cascade are responsible for defects in altered GLUT 4 transit. It is more likely that the interactions of genetics and the obesogenic environment, with cellular alterations and systemic mediators, inflammation and oxidative stress causing mitochondrial dysfunction, can give a dysfunctional response in the liver and fatty tissue, which changes the beneficial metabolic signals in the target cells and finally results in a defect in GLUT4 trafficking. The mechanisms by which insulin secretion increases in obesity need to be further explored. Adipocytes could cause hyperinsulinemia independently of blood glucose levels and generate IR.

Finally, the answer to these enigmas in towards precision medicine in diabetes will be able to define behavioral and pharmacological interventions that truly modify the inexorable evolution of the patient from risk to prediabetes and diabetes with its complications.

**Key words:** insulin sensitivity; diabetes type 2.