

La insuficiencia cardíaca crónica propicia la aparición de diabetes *mellitus* tipo 2

Chronic heart failure fosters the onset of type 2 diabetes mellitus

Gustavo A. Márquez-Salom*, Álvaro Márquez-Zuccardi y Alejandro Márquez-Fernández

Departamento Médico, Centro de atención a personas con diabetes CAIAD, Sincelejo, Sucre, Colombia

Resumen

La insuficiencia cardíaca crónica (IC) propicia la aparición de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y este hecho es poco conocido y entendido. El propósito de este artículo es revisar los mecanismos que se activan en la IC para inducir la aparición de la diabetes mellitus 2, sus implicaciones cardio-metabólicas y los factores de riesgo identificados, como aporte necesario a la escasa información disponible en publicaciones médicas. La resistencia a la insulina, la inflamación, el estrés oxidativo y la vasoconstricción sistémica están directamente orquestadas desde el corazón en IC. El tratamiento actual de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección ventricular izquierda reducida (FEVr) fundamentado en inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 (iSGLT2), beta-bloqueadores, inhibidor del receptor de angiotensina/nepirilina (IRAN)/IECA/ARA II y antagonistas del receptor mineralocorticoide, podría tener implicaciones favorables para evitar el desarrollo de diabetes mellitus en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, aunque no hay aún respaldo suficiente en la evidencia disponible, quizá por la falta de reconocimiento del problema expuesto.

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca crónica. Resistencia a la insulina. Inflamación. Estrés oxidativo. Diabetes mellitus tipo 2. Tejido adiposo blanco visceral.

Abstract

Chronic heart failure (HF) fosters the onset of type 2 diabetes mellitus, and this is a little known and understood fact. The purpose of this article is to review the mechanisms that are activated in HF to induce the onset of type 2 diabetes mellitus, its cardio-metabolic implications, and the identified risk factors, as a necessary contribution to the scant available information in medical publications. Insulin resistance, inflammation, oxidative stress and systemic vasoconstriction are directly orchestrated by the heart in HF. The current treatment for heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF), based on sodium-glucose transport protein 2 (SGLT2) inhibitors, angiotensin receptor-nepilysin inhibitors (ARNIs)/ACE inhibitors/ARBs and mineralocorticoid receptor antagonists, could have beneficial effects for preventing the onset of diabetes mellitus in patients with chronic HF, although the available evidence does not yet provide sufficient support, perhaps due to a lack of recognition of this problem.

Keywords: Heart failure. Insulin resistance. Inflammation. Oxidative stress. Diabetes mellitus Type 2. Visceral white adipose tissue.

*Correspondencia:

Gustavo A. Márquez-Salom
E-mail: piedegus@yahoo.es

Fecha de recepción: 20-12-2022

Fecha de aceptación: 24-05-2023

DOI: 10.24875/RCCAR.22000107

Disponible en internet: 06-11-2023

Rev Colomb Cardiol. 2023;30(5):257-262

www.rccardiologia.com

0120-5633 / © 2023 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La resistencia a la insulina es un mecanismo de supervivencia al cual se recurre como tabla de salvación en diferentes circunstancias, bien sea amenazantes o bien encaminadas a lograr una homeostasis metabólica y nutricional. Sin embargo, el enfoque tradicional de los mecanismos fisiopatológicos que conducen a diabetes *mellitus* tipo 2 (DM 2) presenta la resistencia a la insulina como un fenómeno perjudicial, lo cual en ese caso es cierto, pero no generalizable; de lo contrario, ingenuamente podría pensarse que sería importante lograr que no existiera¹.

La grasa visceral es un reservorio energético en muchas aves vivientes, especialmente de aquellas que demoran largas temporadas sin encontrar alimento suficiente durante su migración anual². La expansión volumétrica de los adipocitos viscerales las hace más resistentes a la acción de la insulina para frenar su crecimiento ilimitado ante un almacenamiento exagerado de reserva grasa. En este caso, la resistencia a la insulina puede también facilitar la lipólisis del tejido adiposo blanco visceral (TAV) y obtener fuentes energéticas diferentes a la glucosa según sea la condición vital. De esta manera, la resistencia a la insulina es un mecanismo regulador del balance energético y de la obtención de fuentes energéticas alternativas. En el ser humano, la obesidad induce resistencia a la insulina como un mecanismo para modular el almacenamiento excesivo de triglicéridos en el tejido adiposo blanco visceral (TAV) y facilitar la lipólisis.

En los estados de ayuno o déficit energético en el hombre, se detienen procesos mediados por AMP cinasas para la síntesis de lípidos, proteínas y glucógeno; se reduce la secreción de insulina y se favorece la cetogénesis a partir de la lipólisis, en la búsqueda de sustratos energéticos³.

En el caso puntual del corazón en IC, existe la imperiosa necesidad de buscar sustratos energéticos económicos adicionales y efectivos para auxiliar el trabajo miocárdico y es así como el corazón provoca un estado de resistencia a la insulina en el TAV para conseguir ácidos grasos, cetonas y, en el mejor de los casos, preferencialmente, hidroxibutirato, lo cual se manifiesta con mayor expresión miocárdica de acetil CoA carboxilasa⁴⁻⁶.

¿Cómo provoca el corazón en insuficiencia crónica un estado de resistencia a la insulina?

Uno de los más importantes mecanismos propuestos radica en la activación de señales a partir de p53,

guardián del genoma, el cual ocasionaría inflamación y expresión fenotípica parecida a la senescencia en el TAV, generando resistencia a la insulina. Shimizu et al. han encontrado un mecanismo de resistencia a la insulina asociado con falla cardíaca, mediante el cual la sobrecarga crónica de presión aumenta la lipólisis del TAV vía estimulación simpática e incremento de norepinefrina. El aumento de los ácidos grasos generado por la lipólisis induce inflamación del TAV con expresión de p53, provocando resistencia a la insulina⁷. También lo encontraron en ratones con infarto miocárdico provocado en forma experimental.

Hay también una conexión importante entre el corazón y el TAV, que se expresa en IC a través de la hiperactividad simpática y péptidos natriuréticos, la cual ayudará al corazón a obtener energía adicional, y generará señales que incrementan la lipólisis y la termogénesis del TAV, modificando su comportamiento funcional a similitud de tejido adiposo pardo (brownización)⁸. De esta manera, se confirma una interacción efectiva entre el corazón y el tejido adiposo durante la IC.

Si bien la lipólisis facilita provisión energética para el corazón en IC, puede generar sobreoferta de ácidos grasos libres, que, en exceso, serían lipotóxicos sobre los canales de potasio de las células β pancreáticas, reduciendo la secreción de insulina. Este mecanismo puede sumarse a la resistencia a la insulina para inducir la aparición de DM 2 en IC⁹.

Adicionalmente, se ha publicado el efecto de candesartán para prevenir la aparición de DM en pacientes con IC, lo cual sugiere que un mecanismo mediado por bloqueo del sistema renina-angiotensina (SRA) puede estar involucrado¹⁰. De hecho, los bloqueadores del SRA mejoran la resistencia a la insulina.

Efectos de la inflamación y estrés oxidativo en pacientes con insuficiencia cardíaca sobre el metabolismo de la glucosa

En la IC hay activación de la inmunidad celular y producción de citocinas como parte de señales intercelulares. El estrés hemodinámico ocasionado por la IC cardíaca induce un estado de inflamación estéril, por el cual la tensión mecánica parietal induce liberación de citocinas por los cardiomiocitos y fibroblastos cardíacos, incluyendo factor de necrosis tumoral alfa (FNT α), IL-6, IL-1b, angiotensina II y miostatina¹¹. Además, se dispara una disfunción mitocondrial generadora de especies reactivas de oxígeno que impulsa estrés

oxidativo a través de activación del inflamosoma NLRP3 y promueve más producción del FNT α .

La elevación del FNT α es bien conocida en pacientes con IC grave y se ha relacionado con caquexia y mal pronóstico¹². En tales pacientes se ha documentado elevación en los niveles plasmáticos de receptores solubles del FNT α .

El FNT α es un modulador del SRA y de sus subsistemas locales tisulares, ya que una vez se ha expresado renina y, por ende, angiotensina II, esta última frena la producción adicional de renina a través del FNT α , estableciéndose un asa regulatoria¹³. La hiperactividad del SRA como sucede en la IC, genera mayor producción de angiotensina I y II, ocasionado la primera de éstas, inducción y expresión de factor nuclear kappa B derivándose producción consecutiva de FNT α . Este, a su vez, puede alterar la fosforilación adecuada de la insulina en su receptor, contribuyendo a la resistencia a la insulina y a la menor capacidad para transportar e ingresar glucosa a los tejidos, lo cual propicia la aparición de DM¹⁴. En el estado de falla cardíaca el corazón busca un aprovechamiento preferencial de combustibles energéticos de buen rendimiento que sean auxiliares. Es así como la inflamación cardíaca también puede participar en la modulación sistémica y local de funciones metabólicas encaminadas a la elección de sustratos energéticos, pero quizá en detrimento de la homeostasis sistémica de glucosa.

Efectos de la vasoconstricción periférica producida por la insuficiencia cardíaca sobre la acción de la insulina a nivel tisular

Durante la IC se produce un estado de vasoconstricción periférica. La regulación del tono vascular cuenta con varios mecanismos que involucran, entre otros, al SRA, al sistema nervioso simpático y a la insulina, la cual tiene acción vasodilatadora y moduladora, pues estimula el reclutamiento de capilares¹⁵. Para que la insulina se difunda adecuadamente en los tejidos debe haber suficiente apertura de lechos arteriolares y capilares; por eso, durante la deshidratación y contracción de volumen intravascular que se produce en estados diabéticos hiperosmolares, la insulina exógena no actúa efectivamente, siendo necesario, primero, recuperar el volumen plasmático y corregir la deshidratación. Cuando hay resistencia a la acción de la insulina, como puede suceder en la IC, se bloquea la vía PI3K que conduce a vasodilatación y a activación

del GLUT4, y se promueve vasoconstricción por vía MAPK. Es así como la vasoconstricción que ocurre en IC, reduce la acción de la insulina y su difusión tisular contribuyendo a la diabetes *mellitus*.

Efectos intramiocárdicos de señales no deseadas entre la insulina y los receptores β 2 adrenérgicos

El aumento de la actividad del sistema nervioso simpático y de la estimulación crónica de receptores β 2 adrenérgicos puede llevar a activación sostenida y fatiga de vías PI3K y PKA/Ca² afectando Akt/PKB (cinasa reguladora de varios sustratos) y evitando así la vasodilatación mediada por esta vía y la expresión del GLUT4 y de su translocación en la membrana plasmática de los cardiomiocitos, reduciendo su capacidad para captar glucosa mediada por insulina y configurando resistencia a la insulina¹⁶. En la medida en que la IC se mantiene, este efecto se extiende a tejidos periféricos, tales como músculo esquelético, TAV e hígado.

Insuficiencia cardíaca como factor de riesgo para la aparición de DM 2

Los pacientes con IC tienen riesgo de desarrollar DM2. Datos de estudios clínicos han demostrado que la incidencia de DM de nuevo inicio entre pacientes con FC es del 7 al 11% sobre un período de seguimiento de 3 a 5 años¹⁷. Recientemente, se ha corroborado este suceso en pacientes con falla cardíaca aguda.

Se ha encontrado que los mayores predictores de aparición de DM entre pacientes con IC son:

- Glucosa y A1c elevadas, con mayor impacto en hombres¹⁸.
- Mayor índice de masa corporal y circunferencia de la cintura.
- Mayor duración de la insuficiencia cardíaca.
- Peor clase funcional de la IC¹⁹.

Este último predictor se ha encontrado más patente entre pacientes con enfermedad arterial coronaria, clase III de la NYHA, durante un seguimiento de 6 a 9 años.

Los cuatro fantásticos y la prevención de la diabetes *mellitus* 2 en la falla cardíaca (Fig. 1)

Hoy se tiene fuerte evidencia de los beneficios de la terapia con iSGLT2, beta-bloqueadores, IRAN/IECA/

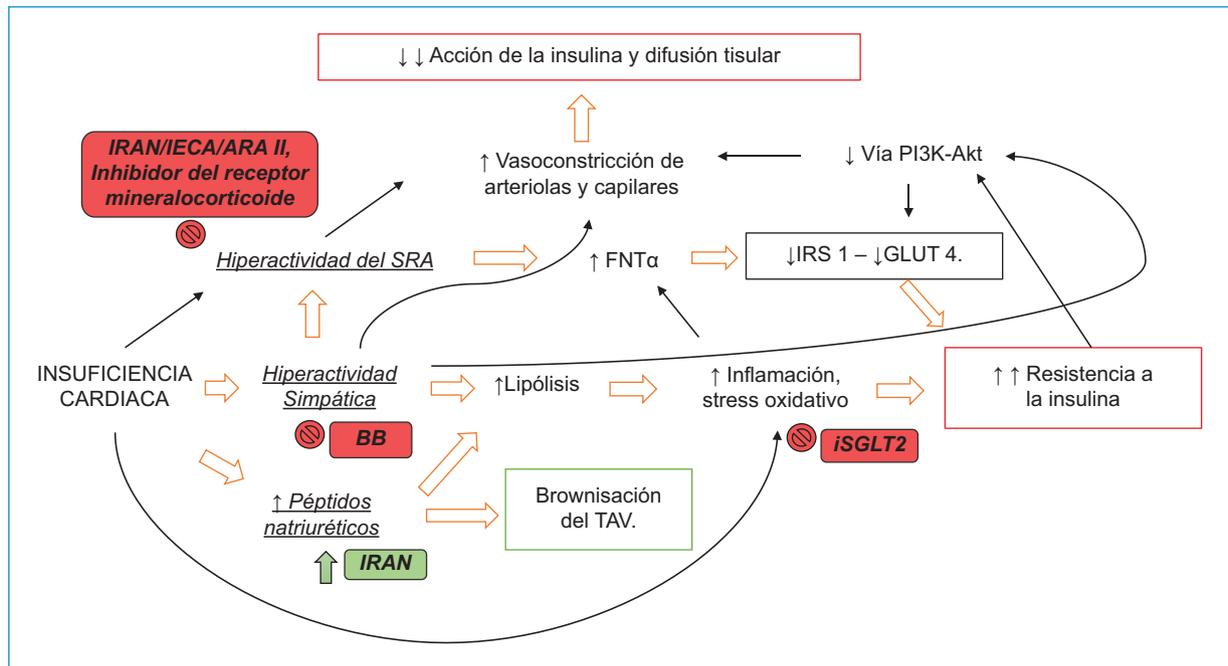


Figura 1. Mecanismos generadores de DM2 en IC y posibles blancos terapéuticos de los cuatro fantásticos. SRA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; IRAN: inhibidor de receptor de angiotensina y de neprilisina; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; ARA II: antagonistas del recetor de angiotensina II; iSGLT2: inhibidor del cotransportador 2 de sodio y glucosa; BB: betabloqueadores (carvedilol y nebivolol); PI3k: fosfoinositol 3-cinasa; Akt: proteína cinasa B; IRS 1: sustrato del receptor de insulina 1; GLUT 4: transportador de glucosa tipo 4; TAV: tejido adiposo visceral; FNT α : factor de necrosis tumoral alfa.

ARAII y antagonistas del receptor mineralocorticoide en corazones con insuficiencia cardíaca²⁰. Resulta interesante considerar si sus mecanismos de acción pueden impactar en la reducción de riesgo de aparición de la diabetes *mellitus* al cual se hará referencia.

Los iSGLT2 tienen efectos antiinflamatorios, reductores del estrés oxidativo, propiciadores de la utilización de cuerpos cetónicos e hidroxibutirato en momentos de privación de glucosa durante los cuales se dificulta su captación y utilización por el miocardio²¹. Ante la señal que induce esta situación ahora llamada “paradigma del ayuno”, se activa AMP cina-sa, frenándose así procesos anabólicos y de acumulación y síntesis energética dependiente de glucosa (gluconeogénesis), como también síntesis de ácidos grasos y colesterol y mayor actividad de SIRT1, todo encaminado a la mejor utilización de sustratos y mayor disposición de ATP, forzando lipólisis para superar la emergencia nutricional del miocardio^{22,23}. A esto se suma que la inhibición SGLT2 reduce la glucosa sanguínea teniendo como principal mecanismo la glucosuria con mayor diuresis. En muchos

escenarios académicos se interroga la posibilidad de extender los beneficios de los iSGLT2 a la prevención de la DM en espera de evidencia suficiente. Si se trata de pacientes con IC sin diabetes, su utilización ya indicada y bien soportada por la evidencia, quizás podría brindar el beneficio adicional de prevenir la diabetes o demorar su aparición dados sus efectos hipoglucemiantes, antiinflamatorio y preservante de nefronas por los cuales habría menos posibilidad de activar la vía MAPK y no generar así resistencia a la insulina²⁴.

Los beta-bloqueadores selectivos beta 1 o no selectivos disminuyen significativamente la sensibilidad a la insulina y afectan la primera fase de la secreción insulínica de las células betas pancreáticas. Sin embargo, carvedilol y nebivolol, con efecto vasodilatador, mejoran la sensibilidad a la insulina, por lo cual podrían ser buena elección para reducir el riesgo de aparición de DM²⁵. El tratamiento con beta-bloqueadores, que incluye metoprolol y carvedilol, antagoniza la resistencia a la insulina y la disfunción miocárdica ocasionada por isoproterenol, con mejor efecto a favor de carvedilol^{26,27}.

Los inhibidores de la ECA y los ARA II mejoran la sensibilidad a la insulina y se oponen a los efectos vasoconstrictores de la angiotensina II. Por lo tanto, pueden ser medicamentos para la insuficiencia cardíaca que se oponen al desarrollo de DM2. Los IRAN, en lo que se refiere a la inhibición de la nepriliasina, reducen la degradación de péptidos natriuréticos. De esta manera contribuyen a la lipólisis y a aumentar la termogénesis y “brownización” del tejido adiposo blanco visceral. Facilitarían, así, la entrega de energía a partir de ácidos grasos libres, como sustratos energéticos para el corazón, pero este mecanismo podría contrarrestarse con la acción insulino-sensibilizadora (pro-lipogénesis) y vasodilatadora del valsartán quizá equilibrando lipogénesis con lipólisis para tener un efecto neutral. Además, la combinación de valsartán con sacubitrilo, al aumentar niveles de péptidos natriuréticos, potencia la acción vasodilatadora, contrarrestando la vasoconstricción inducida por la IC y favoreciendo la sensibilidad a la acción de la insulina sobre lechos arteriolares y capilares periféricos vasoconstricidos.

La aldosterona se ha relacionado recientemente con hiperglucemia en ayunas, resistencia a la insulina y aparición de diabetes lo cual ha sido confirmado en el estudio MESA²⁸. De ser así, los antagonistas del receptor mineralocorticoide, pueden contribuir a un efecto favorable en el metabolismo de la glucosa y a la reducción del riesgo de aparición de la diabetes *mellitus* tipo 2.

Conclusiones

El conocimiento sobre la influencia de la ICC en la generación de DM2 debe difundirse y tenerse en cuenta ya que podría tener gran impacto en el estado general de los pacientes con esta enfermedad y el desconocimiento en este tema puede conducir a no tratar de evitar complicaciones agravantes. Entender los mecanismos y vías implicadas en la resistencia a la insulina, inflamación, estrés oxidativo y vasoconstricción, principalmente orquestados desde el corazón en falla crónica, orienta sobre blancos terapéuticos posibles. El tratamiento actual de la insuficiencia cardíaca fundamentado en “los cuatro fantásticos”: iSGLT2, betabloqueadores, IRAN/IECA/ARAI y antagonistas del receptor mineralocorticoide, bien amparado por la evidencia, ofrece potencial para atenuar o prevenir el desarrollo de DM2 inducido por IC y debería estimular la investigación para confirmar esta posibilidad.

Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

- DeFronzo R. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009;58:773-95.
- Price ER, Krokfors A, Guglielmo CG. Selective mobilization of fatty acids from adipose tissue in migratory birds. *The Journal of Experimental Biology*. 2008;211:29-34.
- Miranda N, Tovar AR, Palacios B, Torres N. La AMPK como un sensor de energía celular y su función en el organismo. *Revista de Investigación Clínica* 2007;59(6):458-69.
- Cahill GF, Jr. Fuel metabolism in starvation. *Annu Rev Nutr*. 2006; 26:1-22.
- Cotter DG, Schugar RC, Crawford PA. Ketone body metabolism and cardiovascular disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;304: H1060-76.
- Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A “Thrifty Substrate” Hypothesis. *Diabetes Care*. 2016;39:1108-14.
- Shimizu I, Yoshida Y, Katsuno T, Tateno K, Okada S, Moriya J, et al. Induced adipose tissue inflammation is critically involved in the development of insulin resistance in heart failure. *Cell Metabolism*. 2012; 15:51-64.
- Bordicchia M, Sarzani R, Collins S. Cardiac natriuretic peptides act via p38 MAPK to induce the brown fat thermogenic program in mouse and human adipocytes. *Clin Invest*. 2012;122(3):1022-36.
- Roche E. Diabetes de tipo 2: gluco-lipo-toxicidad y disfunción de la célula B pancreática. *Ars Pharmaceutica*. 2003;44(4):313-32.
- Yusuf S, Ostergren JB, Gerstein HC, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. On behalf of the Candesartan in Heart Failure - Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity Program (CHARM) Investigators. Effects of candesartan on the development of a new diagnosis of diabetes mellitus in patients with heart failure. *Circulation*. 2005;112:48-53.
- Murphy SP, Kakkar R, McCarthy CP, Januzzi JL. Inflammation in heart failure. *JACC* 2020;75(11):1324-40.
- Gutiérrez I, Domínguez A. Mecanismos fisiopatogénicos de la falla cardíaca crónica. *Rev Hosp Gral “Dr. M Gea González”*. 2001; 4(3):75-95.
- Márquez-Salom G, Díez J. PPAR and local renin-angiotensin systems in cardiovascular and metabolic diseases associated with obesity: A unifying Hypothesis. *Open Journal of Endocrine and Metabolic Diseases*. 2013;3:1-10.
- Ramírez M, Sánchez C. El factor de necrosis tumoral α , la resistencia a la insulina, el metabolismo de lipoproteínas y la obesidad en humanos. *Nutr Hosp*. 2012;27(6):1751-7.
- Muniyapa R, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Cardiovascular actions of insulin. *Endocrine Reviews*. 2007;28(5):463-91.

16. Fu Q, Wang Q, Xian YK. Insulin and β adrenergic receptor signaling: cross-talk in heart. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2017;28(6):416-27.
17. Oktay AA, Aktürk HK, Paul TK, O'Keefe JH, Ventura HO, Koch CA, et al. Diabetes, cardiomyopathy, and heart failure. [Updated 2020 Aug 1]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., eds. *Endotext* [Internet]. MDText.com, Inc.; 2000.
18. Sud M, Wang X, Austin PC, Lipscombe LL, Newton GE, Tu JV, et al. Presentation blood glucose and death, hospitalization, and future diabetes risk in patients with acute heart failure syndromes. *Eur Heart J*. 2015;36:924-31.
19. Tenenbaum A, Motro M, Fisman E, Leor J, Freimark D, Boyko V, et al. Functional class in patients with heart failure is associated with the development of diabetes. *Am J Med*. 2003;114:271-5.
20. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen L, Byun J, Colvin N et al. 2022 AHA/ACC/HFSA. Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145:e895-e1032.
21. Dyck J. RB, Sossalla S, Hamdani N, Coronel R, Weber N, Light PE et al. Cardiac mechanisms of the beneficial effects of SGLT2 inhibitors in heart failure: Evidence for potential off-target effects. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2022;167:17-31.
22. González V. Gliflozinas: más que antidiabéticos orales: Una breve revisión de la literatura. *Rev Urug Cardiol* 2021;36(2):e401.
23. Cantó C, Gerhart-Hines Z, Feige J, Lagouge M, Noriega L, Milne JC, Elliott PJ, AMPK regulates energy expenditure by modulating NAD⁺ metabolism and SIRT 1 activity. *Nature*. 2009;458(7241):1056-60.
24. Tejedor A. Corazón y riñón en la diabetes: efectos de los glucosúricos. *Hipertensión y Riesgo Vascular*. 2020;37(2):64-71.
25. Ayers K, Byrne LM, DeMatteo A, Brown NJ. Differential effects of nebivolol and metoprolol on insulin sensitivity and plasminogen activator inhibitor in the metabolic syndrome. *Hypertension*. 2012;59:893-8.
26. Torp-Pedersen C, Metra M, Charlesworth A, Spark P, Lukas MA, Poole-Wilson P. et al: COMET investigators. Effects of metoprolol and carvedilol on pre-existing and new onset diabetes in patients with chronic heart failure: data from the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET). *Heart*. 2007;93:968-73.
27. Bakris GL, Bell D, Fonseca V, Katholi R, McGill J, Phillip R, Raskin P, et al, for de GEMINI Investigators. The rationale and design of the Glycemic Effects in Diabetes Mellitus Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertensives (GEMINI) trial. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2005;19:74-9.
28. Joseph J, Echouffo JB, Effoe VS, Hsueh WA, Allison M, Golden SH, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system, glucose metabolism and incident type 2 diabetes mellitus: MESA. *Am Heart Assoc*. 2018;7:e009890.