

# Interpretaciones recientes sobre el metabolismo lipídico en la resistencia a la insulina

**Yanik Rodríguez  
Enríquez**

Lic. Bioquímica,  
Ms. C.  
Nutrición en Salud  
Pública, Aspirante  
a Investigador  
Instituto de Nutrición  
e Higiene  
de los Alimentos  
La Habana. Cuba

## Resumen

La resistencia a la insulina constituye un desbalance temprano dentro del grupo de desórdenes que han sido definidos como Síndrome X y se ha encontrado como rasgo común en la obesidad, la intolerancia a la glucosa y la Diabetes Mellitus en los tejidos diana de la insulina. La incapacidad para oxidar la glucosa como energía y almacenarla como glucógeno, unida a la inhibición de enzimas involucradas en la cascada de las vías oxidativa y no oxidativa de la glucosa, ha permitido afirmar la relación estrecha entre los ácidos grasos libres y la insulínorresistencia. A su vez, el incremento del flujo de ácidos grasos libres hacia el hígado estimula el ensamblaje y secreción de VLDL, cuya elevación en los triglicéridos constituye la anomalía lipoproteica más comúnmente encontrada en la Diabetes Mellitus Tipo 2. La asociación entre la resistencia a la insulina y la hipertensión no es tan fuerte como su asociación con la dislipidemia. La relación entre la resistencia a la insulina y la disfunción endotelial radica en el papel regulador de los niveles de insulina sobre la expresión del "receptor AT1" que influye de manera importante sobre la presión y homeostasis sanguínea una vez activado bajo condiciones de hiperinsulinemia.

**Palabras clave:** Resistencia a la insulina. Ácidos grasos libres. Dislipidemia. Hipertensión arterial. Diabetes Mellitus.

## Summary

Insulin resistance is one of the disbalances amongst the group of disorders defined as X Syndrome and it is a common feature in obesity, glucose intolerance and Diabetes Mellitus, which has been found in the target tissues of insulin. The inability to oxydise glucose as energy and store it as glycogen, together with the inhibition of enzymes involved in the cascades in oxidative and non-oxidative glucose pathways has let researchers corroborate the close relationship between free fatty acids and insulin resistance. At the same time, the increase of the flux of fatty acids to the liver stimulate the arrangement and secretion of VLDL, being their increase in tryglicerides the most frequent lipoprotein abnormality present in Type 2 Diabetes Mellitus. The association between insulin resistance and hypertension is not as strong as it is with dyslipidemia. The relationship between insulin resistance and

endothelial dysfunction resides in the regulatory role of insulin levels on the expression of the AT1 receptor which markedly influences blood pressure and homeostasis once it has been activated under hyperglycemic conditions.

**Key words:** Insulin resistance. Free fatty acids. Dyslipidemia. Hypertension. Diabetes Mellitus.

El Síndrome X o de Reaven, descrito desde 1995, es un síndrome multifacético caracterizado por diversas anomalías del metabolismo de los lípidos y glúcidos. En pacientes que lo padecen se ha observado intolerancia a la glucosa, hipertrigliceridemia, altas concentraciones de C-LDL y bajas de C-HDL, hipertensión, obesidad central o intra-abdominal, altos niveles de factores trombogénicos (fibrinógeno e inhibidor del activador del plasminógeno) y secreción de insulina reducida, aumentando el riesgo al padecimiento de la Diabetes Mellitus (DM). La resistencia a la insulina constituye un rasgo temprano y fundamental dentro del grupo de desórdenes que han sido definidos como Síndrome X<sup>1</sup>.

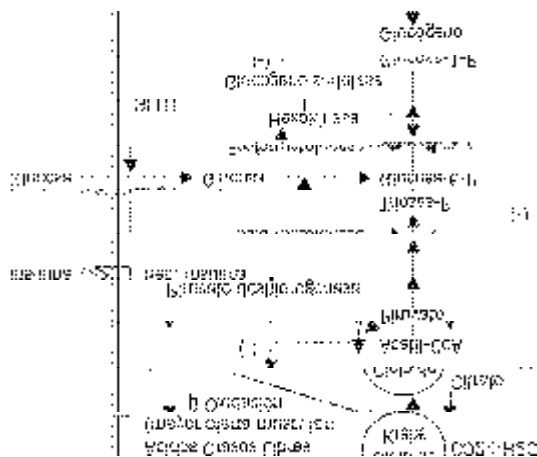
La resistencia a la insulina es un rasgo común entre la obesidad y la DM en los tejidos diana de la insulina como el músculo esquelético. También se ha observado resistencia a la insulina en personas con problemas de intolerancia a la glucosa, con historia familiar de Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM<sub>2</sub>) y en algunos grupos étnicos como la población originaria del sur de Asia<sup>2</sup>.

## Resistencia a la insulina y sobrecarga de lípidos

Randle y sus colegas<sup>3</sup> hace más de tres décadas postularon que el aumento de la oxidación de los ácidos grasos libres (AGL) en músculo restringía tanto la captación como la utilización de glucosa por este tejido (competencia de sustratos), secundaria a

Correspondencia:  
Yanik Rodríguez Enríquez  
Instituto de Nutrición  
e Higiene de los Alimentos  
Infanta 1158  
e/Llinás y Clavel  
La Habana 1300. Cuba  
E-mail:  
yanikrod@infomed.sld.cu

Figura 1.  
Ciclo de la glucosa-ácido  
graso o de Randle



una inhibición de enzimas claves involucradas en la cascada de las vías oxidativa y no oxidativa de la glucosa, es decir, se observaba una incapacidad para oxidar la glucosa como energía y almacenarla como glucógeno. Este ciclo ha sido denominado "ciclo de la glucosa-ácido graso" (Figura 1).

Existen evidencias de que los ácidos grasos libres constituyen un vínculo importante entre la obesidad, la resistencia a la insulina y la Diabetes Mellitus no insulino dependiente (DMNID). Primero, los niveles de AGL en plasma se encuentran elevados en la mayoría de los obesos. Segundo, las elevaciones fisiológicas de los niveles de AGL inhiben la entrada de glucosa a las células estimulada por la insulina de manera dosis-dependiente en controles y pacientes de DMNID. Existen dos mecanismos posibles para explicar este fenómeno: 1. la inhibición del transporte o la fosforilación de glucosa mediado por las grasas, lo cual ocurre de 3 a 4 horas después de una infusión de grasas y 2. la disminución de la actividad de la glucógeno sintetasa, que ocurre de 4 a 6 horas después de una infusión de grasas<sup>4</sup>.

En obesos, la resistencia a la insulina a nivel de los adipocitos ocurre en una fase inicial, provocando el incremento de la hidrólisis intracelular de los triglicéridos (TG) y por consiguiente la disminución de la internalización de AGL por los adipocitos<sup>5</sup>.

Se ha postulado, por consiguiente, que la insulina regula los niveles de AGL, los cuales son los precursores fundamentales para la síntesis hepática de TG y estimulan la secreción de apolipoproteína B (apo B) por el hígado<sup>1</sup>. En cultivos de células de ratas, ante la presencia de glucosa e insulina se ha observado que los niveles de actividad del ARNm de la ácido graso sintasa se encuentran aumentados<sup>6</sup>.

Las moléculas participantes en el mecanismo de señalización de lípidos pueden derivarse de los AGL y entre ellas se incluyen el diacilglicerol, el cual activa a las isozimas de la familia de la proteína quinasa C (PKC), y la ceramida, que posee varios efectores (incluyendo las PKCs) y una proteína fosfatasa. Adicionalmente, la sobrecarga de lípidos puede influenciar el flujo a través de la ruta de biosíntesis de las hexosaminas, lo cual puede provocar la activación de PKC al igual que la glicosilación de las proteínas y la modulación de la expresión genética<sup>5,6</sup>.

La asociación entre la acumulación de lípidos y la resistencia a la insulina está bien establecida. Estudios de la resistencia a la insulina en DM<sub>2</sub>, obesidad, animales alimentados con dietas grasas y células tratadas con lípidos han permitido la identificación de defectos a nivel de la autofosforilación del receptor en los residuos de tirosina (Tyr) por parte de la tirosina quinasa intrínseca que está ubicada en las subunidades  $\beta$  del mismo. Una sola molécula de insulina es capaz de modificar la estructura dimérica del receptor y activar la tirosina quinasa intrínseca. El defecto a este nivel consiste en la fosforilación de los residuos de Serina (Ser) y Treonina (Thr) del receptor de insulina en vez de la fosforilación de los residuos de Tyr. También se ha observado la inhibición directa de determinados componentes como la proteína quinasa B (PKB)<sup>5,6</sup>.

En resumen, los efectos de los AGL pueden constituir uno de los variados componentes de la resistencia a la insulina y del riesgo al padecimiento de la DM<sup>5</sup>. La lipólisis exacerbada que genera las altas concentraciones de AGL en plasma tiene un importante factor genético, pero cada vez más se reconoce la función relevante de la dieta como factor ambiental. Es conocido por todos que la limitada capacidad de almacenamiento de los polisacáridos en el hombre hace que la glucosa ingerida en exceso se convierta por la glicólisis en piruvato y después en acetil CoA, a partir del cual se sintetizan los ácidos grasos. El planteamiento anterior nos indica que no sólo debemos ser cautelosos respecto a la cantidad de grasas que se ingieren con la dieta, sino también al exceso de glúcidos que potencialmente pueden convertirse de una forma más o menos eficiente en los ácidos grasos que forman los triglicéridos del tejido adiposo.

## Resistencia a la insulina y dislipidemia

Los vínculos entre la resistencia a la insulina y la dislipidemia, hipertensión, hipercoagulación y ateros-

clerosis son numerosos y complejos. Esta complejidad se deriva tanto de la múltiple causalidad de este síndrome como de la interacción de los genes que determinan la predisposición a la resistencia a la insulina con otros genes que tienen por sí solos cierta influencia en el metabolismo lipídico, regulación de la presión sanguínea, coagulación y funcionamiento de las paredes arteriales<sup>7</sup>.

A nivel celular, basado en estudios *in vitro*, se ha observado que la incubación prolongada de células con altas concentraciones de insulina puede incrementar la secreción de VLDL, quizás debido al desarrollo de un estado crónico de resistencia a la insulina en células después de un tratamiento prolongado<sup>7</sup>.

El incremento de TG-VLDL es la anomalía lipoproteica más comúnmente encontrada en la DMNID. Los niveles de TG están incrementados de 1,5 a 3 veces respecto a los controles. El incremento del flujo de AGL hacia el hígado estimula el ensamblaje y secreción de VLDL, provocando hipertrigliceridemia en humanos. La resistencia a la entrada de glucosa a los tejidos dependiente de la estimulación por la insulina parece aumentar la actividad de la lipasa hepática. Estas VLDL enriquecidas en TG no constituyen precursores potenciales de las LDL y una alta proporción de ellas es convertida en remanentes de VLDL ricos en colesterol. Los cambios en las lipasas favorecen esta conversión. El resto del fenotipo dislipidémico asociado a la resistencia a la insulina se desarrolla una vez que la secreción de VLDL aumenta<sup>7</sup>.

Ni los individuos insulino-resistentes normoglicémicos ni los pacientes con DM2 poseen niveles mayores de LDL-colesterol respecto a la población sana. Entonces cabe preguntarnos: ¿cómo se explica que la dislipidemia resultante incremente el riesgo de los individuos insulino-resistentes a sufrir enfermedades cardiovasculares? Múltiples aspectos de su perfil lipídico son aterogénicos.

Primero, estas VLDLs, que son abundantes, tienden a penetrar en las paredes de los vasos sanguíneos y acumularse en placas ateroscleróticas<sup>8</sup>. Estas partículas son, tras recibir ésteres de colesterol transportados por la proteína transferidora de ésteres de colesterol, capaces de descargar más cantidad de colesterol por partícula a las paredes de los vasos sanguíneos. Adicionalmente, el incremento en la secreción de VLDL puede contribuir a la hiperlipemia postprandial a través de la competencia con las rutas de aclaramiento de los quilomicrones. La hiperlipemia postprandial está independientemente asociada con el riesgo al padecimiento de las enfermedades coronarias<sup>8</sup>.

Segundo, los niveles reducidos de HDL-colesterol (10-20% menores que en los controles) y apo A-1 se traducen en la existencia de menor cantidad de partículas HDL involucradas en el eflujo de colesterol desde los tejidos periféricos, el cual es el primer paso en el transporte reverso de colesterol. La menor cantidad de partículas HDL impide que estas ejerzan los múltiples efectos antiaterogénicos que se han descrito a nivel de la pared arterial, incluyendo su rol como antioxidantes. Krieger y sus colegas han identificado recientemente un receptor "depurador" B1 conocido como SRB1, el cual parece mediar la descarga selectiva de ésteres de colesterol al hígado por parte de las HDL (sin endocitosis o la degradación completa de la partícula de HDL), dedicando ese colesterol para la excreción biliar. La transferencia de ésteres de colesterol por las HDL a través de la proteína transferidora de ésteres de colesterol hacia las VLDL no sólo enriquece la lipoproteína aterogénica con colesterol, sino que además desvía ese colesterol de la ruta de transporte reverso del colesterol. Esta transferencia está potenciada por los AGL<sup>9</sup>.

Finalmente se ha observado que las LDL de pacientes con DM<sub>2</sub> son anómalas respecto a su carga, grado de glicosilación, composición lipídica y conformación del dominio de unión del receptor de la apo B. La captura disminuida de las lipoproteínas que contienen apo B por parte del receptor de apo B provoca la acumulación de LDL *in vivo*, lo cual puede ser de gran importancia en la patogénesis de la aterosclerosis en estos pacientes<sup>10</sup>. Estas LDL pequeñas y densas, primero identificadas por Spiderman y sus colegas<sup>11</sup>, y estudiadas posteriormente por Krauts, Austin y sus colegas<sup>12</sup>, son más aterogénicas que una cantidad igual de LDL grandes y ricas en ésteres de colesterol debido a que las primeras son más susceptibles a la oxidación y a la penetración y adhesión a las paredes arteriales<sup>5</sup>.

## Resistencia a la insulina e hipertensión

Se ha demostrado que la hipertensión arterial y los niveles altos de insulina están positivamente correlacionados. Es bien conocido que la hiperinsulinemia puede ser el resultado del incremento de la reabsorción de sodio y agua por las células tubulares del riñón<sup>13</sup> y esto puede estar asociado con la hipertensión volumen-dependiente. Sin embargo, no está claro con qué frecuencia la hipertensión volumen-dependiente está presente en individuos insulino-resistentes y pacientes de DM<sub>2</sub>. La asociación entre la resistencia a la insulina y la hipertensión no es tan

fuerte como su asociación con la dislipidemia; sólo alrededor del 50% de los individuos hipertensos son insulino-resistentes<sup>5</sup>.

Se ha sugerido que las anomalías en la vasodilatación y el flujo sanguíneo constituyen un vínculo entre la hipertensión y la resistencia a la insulina. La insulina suministrada de manera intravenosa causa la vasodilatación en individuos sanos, pero en obesos, individuos insulino-resistentes y pacientes de DM<sub>2</sub> esta respuesta es deficiente<sup>14</sup>. Baron y sus colegas han sugerido que este defecto parece residir en el fallo de la estimulación por parte de la insulina de la secreción de óxido nítrico por las células endoteliales. Algo muy interesante lo constituye el hecho de que las concentraciones elevadas de AGL en el plasma sanguíneo pueden inhibir la vasodilatación. El flujo sanguíneo es una variable clave en la regulación de la entrada de glucosa a los tejidos. La vasodilatación arteriolar pequeña y defectuosa es característica de los individuos insulino-dependientes, lo cual podría estar asociado con la disminución de la entrega de glucosa al músculo mediada por la insulina<sup>5</sup>.

### Diabetes Mellitus y disfunción endotelial

La DM es una enfermedad metabólica compleja caracterizada por el funcionamiento defectuoso de las células β de los islotes de Langerhans y la resistencia periférica a la insulina<sup>15</sup>.

Según las cifras recogidas en el Anuario Estadístico del Ministerio de Salud Pública de Cuba del año 2001, la prevalencia de la DM en pacientes dispensarizados

era de 25.3 x 1000 habitantes a nivel nacional. Ciudad de La Habana tenía la mayor contribución a esta tasa, ya que la cifra era de 39.9 x 1000 habitantes para esta provincia. Se estima que existe aproximadamente un 2% adicional de diabéticos que no han sido diagnosticados al no acudir al médico por ser asintomáticos. Si analizamos las tasas brutas de mortalidad por DM para la población cubana, encontramos una tasa de 13.7 x 100000 habitantes a nivel nacional, siendo también Ciudad Habana la de mayor contribución (22.3 x 100000 habitantes). Además se conoce que la DM representaba, hasta el año 2001, la novena causa de muerte en la población cubana. Las cifras anteriores demuestran que la DM constituye un problema de salud<sup>16</sup>.

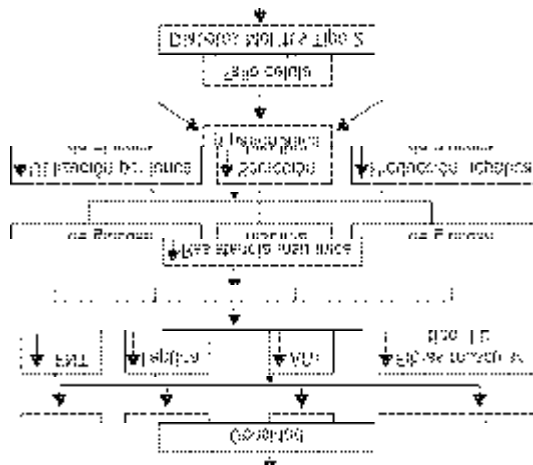
La hiperglicemia crónica presente en los individuos diabéticos sin un control metabólico adecuado, se asocia con el desarrollo de complicaciones en varios órganos, en especial ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos. Constituye la segunda causa principal de ceguera y nefropatía terminal en adultos, además de ser considerada un notable factor de riesgo de vasculopatía aterosclerótica<sup>17</sup>.

La resistencia a la insulina es heredada según un patrón no mendeliano. En individuos predispuestos genéticamente, se piensa que la resistencia a la insulina presente en músculo esquelético y tejido adiposo contribuye a la hiperglicemia debido al funcionamiento anómalo de las células β y a una producción hepática de glucosa incrementada. Aún no está claro si los defectos en el funcionamiento de las células β y el hígado están también determinados genéticamente<sup>17</sup>.

La DM<sub>2</sub> constituye más del 90% de todos los tipos de DM. Se ha encontrado que más del 50% de los diabéticos tipo 2 sufren de enfermedad coronaria al momento del diagnóstico<sup>18</sup>. Esta enfermedad es frecuentemente una consecuencia de la mala nutrición por exceso que provoca el sobrepeso, el cual entonces potencia la resistencia a la insulina. La hiperglicemia resultante induce una permanente estimulación exacerbada de la maquinaria secretora de las células β, lo cual termina en una hiperinsulinemia y/o hipoinsulinemia por agotamiento<sup>19</sup> (Figura 2). Varios estudios han sugerido que en la DMNID la gluconeogénesis está aumentada, lo cual determina una alta producción de glucosa endógena que culmina con hiperglicemia<sup>20</sup>.

Recientemente se ha descrito un receptor denominado "receptor AT1", el cual media muchos efectos biológicos del sistema renina-angiotensina como la vasoconstricción y la proliferación celular. La insulina, que se encuentra elevada en el Síndrome X

Figura 2. Progresión de la obesidad a la Diabetes Mellitus Tipo 2



(hiperinsulinemia), induce un alto nivel de expresión de los receptores AT1, lo cual potencia la eficiencia biológica de la angiotensina II<sup>21</sup>. La regulación heteróloga del receptor AT1 inducida por la insulina a través de mecanismos post-transcripcionales podría explicar la asociación entre la hiperinsulinemia, la hipertensión y la aterosclerosis debido a que la activación de dicho receptor juega un papel importante en la regulación de la presión y homeostasis sanguínea<sup>22</sup>.

En muestras de tejidos de individuos diabéticos se ha encontrado un incremento de los productos finales de la glicosilación avanzada al compararlos con los niveles presentes en controles. En estos pacientes, las concentraciones de productos finales de la glicosilación avanzada son altas tanto en los tejidos como en el plasma sanguíneo. Existen tres mecanismos para explicar los efectos de los productos finales de la glicosilación avanzada:

1. En la matriz extracelular, induciendo alteraciones estructurales en las proteínas, reduciendo las uniones de colágeno y heparán-sulfato, incrementando el entrecruzamiento de las fibras de colágeno e inactivando el óxido nítrico.
2. A nivel celular, los productos finales de la glicosilación avanzada interactúan con su receptor en células de músculo liso, hígado, endotelio, macrófagos, etc, induciendo algunos factores pro-coagulantes como: factor de necrosis tumoral, interleucina 1 y factor de crecimiento de la insulina-1.
3. Cuando se forman los productos finales de la glicosilación avanzada a nivel intracelular ellos pueden modificar el ADN o inactivar proteínas.

En algunas secuencias de las reacciones de Maillard, se producen radicales libres. La glicosilación no enzimática es estimulada por el oxígeno y metales de transición como el hierro y el cobre. Los productos finales de la glicosilación avanzada estimulan la autoxidación de proteínas de larga vida media. Estos hallazgos han servido de apoyo a la consideración del estrés oxidativo y los productos finales de la glicosilación avanzada como dos de los mecanismos principales involucrados en la patogénesis de la disfunción endotelial<sup>23</sup>.

Se conoce que en muchos de los procesos fisiológicos vinculados con el metabolismo de los lípidos y glúcidos, la composición de la bicapa lipídica de las membranas celulares juega un papel esencial. Además de la síntesis endógena, la otra fuente de ácidos grasos de los fosfolípidos de las membranas es la dieta. Las modificaciones de estos ácidos grasos al-

teran la fluidez de la membrana y afectan diversas funciones como el transporte mediado, las propiedades de ciertas enzimas unidas a membranas, las uniones ligando-receptor (como es el caso de los receptores de insulina y opiato), fagocitosis, endocitosis, exocitosis dependiente de la despolarización, citotoxicidad inmunológica y quimioterapéutica, producción de prostaglandinas y crecimiento celular. También se ha considerado la posibilidad de que los cambios en las membranas celulares debido a las alteraciones en su composición de ácidos grasos puedan disminuir la accesibilidad de la insulina a su receptor<sup>24</sup>.

Además de factores genéticos, la dieta cada vez más tiene una función relevante en la génesis de la resistencia a la insulina. Se hace necesario que mantengamos cautela respecto a la ingestión excesiva de grasas y glúcidos y al tipo de grasas ingeridas como parte de la prevención y el control de las anomalías metabólicas que acompañan a la resistencia a la insulina.

## Bibliografía

1. Boucher BJ. Inadequate vitamin D status: does it contribute to the disorders comprising syndrome X? *British Journal of Nutrition* 1998;79:315-27.
2. Kahn BB and Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 2000;106:473-81.
3. Valenzuela A. Obesidad y Diabetes Mellitus Tipo 2. *Revista Chilena de Obesidad* 1999;4:47-53.
4. Mingrone G, Castagneto M. Role of lipids in insulin resistance and Type 2 Diabetes Mellitus development. *Nutrition* 1999;15:64-6.
5. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2000;4:453-8.
6. Schmitz-Peiffer C. Signalling aspects of insulin resistance in skeletal muscle. Mechanisms induced by lipid oversupply. *Cell Signal* 2000;12:583-94.
7. Lewis GF. Fatty acid regulation of very low density lipoprotein (VLDL) production. *Curr Opin Lipidol* 1997;8:146-53.
8. Nordestgaard, BG, Tybjaerg-Hansen A, Lewis B. Influx in vivo of low density, intermediate density, and very low density lipoproteins into aortic intimas of genetically hyperlipidemic rabbits. Roles of plasma concentrations, extent of aortic lesion, and lipoprotein particle size as determinants. *Arterioscler Thromb* 1992;12:6-18.
9. Lagrost L, Florentine E, Guyard-Dangremont V, Athias A, Gandjini H, Lallemand C. Evidence for nonesterified fatty acids as modulators of neutral lipid transfers in

- normolipidemic human plasma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1388-96.
10. Acton S. Identification of scavenger receptor SR-BI as a high density lipoprotein receptor. *Science* 1996;271:460-1.
  11. Kramer-Guth A, Quaschnig T, Galle J, Baumstark MW, Koniger M, Nauck M. Structural and compositional modifications of diabetic low-density lipoproteins influence their receptor-mediated uptake by hepatocytes. *Eur J Clin Invest* 1997;27:460-8.
  12. Fredenrich A, Jambou D, Bayer P, Hieronimus S, Lapalus P, Harter M. Effects of low density and high density lipoproteins isolated from non-insulin dependent diabetic patients on prostaglandin secretion by mouse macrophage cell line P338D1. *Atherosclerosis* 1999;142:217-24.
  13. Austin MA, King MD, Vranizan KM, Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation* 1990;82:495-506.
  14. Defronzo RA, Cooke CR, Andres R, Faloona GR, Davis PJ. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. *J Clin Invest* 1975;55:845-55.
  15. Laakso M, Edelman SV, Brechtel G, Baron AD. Decreased effect of insulin to stimulate skeletal muscle blood flow in obese man. A novel mechanism for insulin resistance. *J Clin Invest* 1990;85:1844-52.
  16. Ministerio de Salud Pública de Cuba, Dirección de Estadísticas. *Anuario Estadístico del 2000*. La Habana: Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas, 2001;31,71.
  17. Howard G. Insulin sensitivity and atherosclerosis. *Circulation* 1996;93:1809-17.
  18. Harris MI, Hadden WC, Knowler WC, Bennett PH. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance and plasma glucose levels in US population aged 20-74 yrs. *Diabetes* 1987;36:523-34.
  19. Nesher R, Gross DJ, Donath MY, Cerasi E, Kaiser N. Interaction between genetic and dietary factors determines b cell function in Psammomys obesus, an animal model of Type 2 Diabetes. *Diabetes* 1999;48:731-7.
  20. Giaccari A, Morviducci L, Pastore L, Zorretta D, Sbraccia P, Marocchia E. Relative contribution of glycogenolysis and gluconeogenesis to hepatic glucose production in control and diabetic rats. A re-examination in the presence of euglycaemia. *Diabetologia* 1998;41:307-14.
  21. Nickenig G, Bohm M. Interaction between insulin and AT1 receptor. Relevance for hypertension and arteriosclerosis. *Basic Res Cardiol* 1998;93:135-9.
  22. Nickenig G, Rolling J, Strehlow K, Schnabel P, Bohm M. Insulin induces upregulation of vascular AT1 receptor gene expression by postranscriptional mechanisms. *Circulation* 1998;98:2453-60.
  23. Rodríguez Mañas L, Neira Alvarez M, López-Dóriga Bonnardeaux P. Disfunción endotelial en la Diabetes Mellitus. *Hipertensión* 1998;15:217-28.
  24. Spector AA and Yorek MA. Membrane lipid composition and cellular function. *Journal of Lipid Research* 1985;26:1015-35.

