

ACTUALIZACIÓN

Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos

INTERPRETACIONES RECIENTES SOBRE EL METABOLISMO LIPÍDICO EN LA RESISTENCIA A LA INSULINA

Yanik Rodríguez Enríquez¹

RESUMEN

Los vínculos entre la resistencia a la insulina y el aumento de los ácidos grasos libres en el plasma sanguíneo, la dislipidemia, la hipertensión y la disfunción endotelial 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 por sí solos influyen en el metabolismo lipídico. Se revisan los mecanismos bioquímicos involucrados en las anomalías observadas en pacientes que padecen la insulino-resistencia en cuanto a la lipólisis celular, el fenotipo de las lipoproteínas plasmáticas, la actividad de algunas enzimas participantes en el metabolismo lipídico y la expresión de factores procoagulantes. Además de factores genéticos, la dieta cada vez más tiene una función relevante en la génesis de la resistencia a la insulina. Se hace especial énfasis en la importancia de que mantengamos cautela con 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.

DeCS: RESISTENCIA A LA INSULINA; ACIDOS GRASOS NO ESTERIFICADOS; LIPIDOS/metabolismo; HIPERLIPIDEMIA; DIABETES MELLITUS NO INSULINO-DEPENDIENTE.

El síndrome X o de Reaven, descrito en 1995, es un síndrome multifacético caracterizado por diversas anomalías del metabolismo de los lípidos y glúcidos. En pacientes que lo padecen se han observado intolerancia a la glucosa, hipertrigliceridemia, altas

concentraciones de C-LDL y bajas de C-HDL, hipertensión, obesidad central o intraabdominal, altos niveles de factores trombogénicos (fibrinógeno e inhibidor del activador del plasminógeno) y secreción de insulina reducida, aumentando el riesgo al

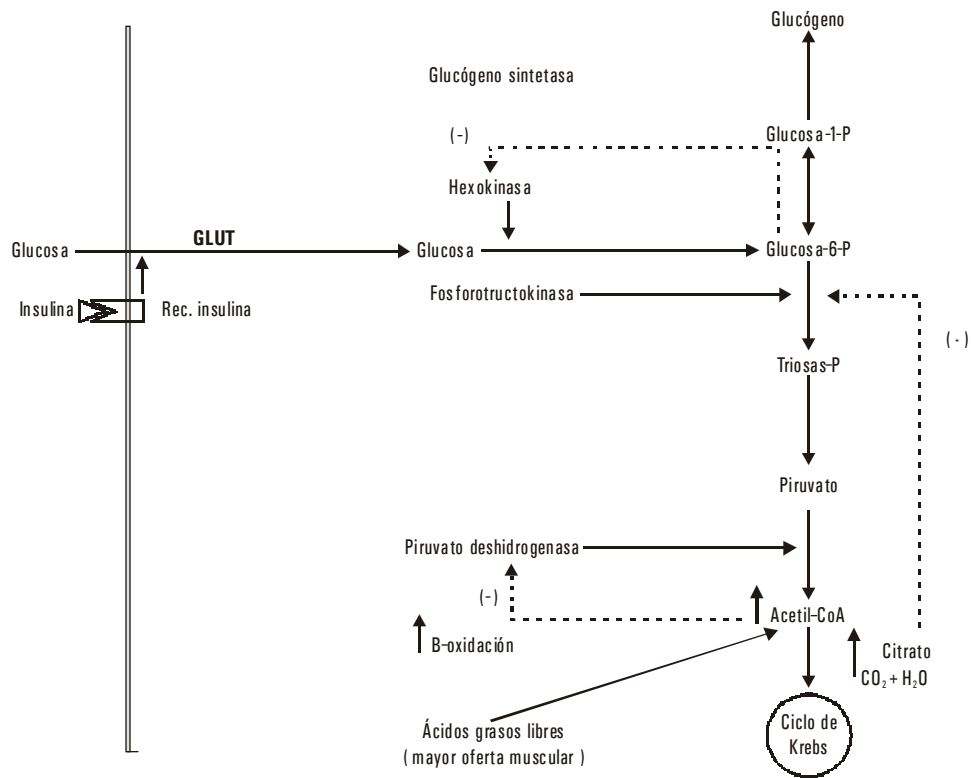
¹ Master en Ciencias en Nutrición en Salud Pública. Licenciada en Bioquímica. Aspirante a Investigadora.

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.¹

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 (DM₂) y en algunos grupos étnicos como la población originaria del sur de Asia.²

RESISTENCIA A LA INSULINA Y SOBRECARGA DE LÍPIDOS

Randle y otros³ hace más de 3 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 una inhibición de enzimas clave involucradas en la cascada de la vía 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” (fig. 1).



Fuente: Referencia bibliográfica 3.

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

Existen evidencias de que los AGL 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 estimuladas por la insulina de manera dosis-dependiente en controles y pacientes de DMNID. Existen 2 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 h después de una infusión de grasas y 2) la disminución de la actividad de la glucógeno sintasa, que ocurre de 4 a 6 h después de una infusión de grasas.⁴

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.⁵

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.¹ 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.⁶

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.^{5,6}

La asociación entre la acumulación de lípidos y la resistencia a la insulina está bien establecida. Estudios de la resistencia a la insulina en DM₂, 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 β de este. 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).^{5,6}

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.⁵ 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 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 solo debemos ser cautelosos con 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 aterosclerosis 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.⁷

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.⁷

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 con 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 con la resistencia a la insulina se desarrolla una vez que la secreción de VLDL aumenta.⁷

Ni los individuos insulino-resistentes normoglicémicos, ni los pacientes con DM₂ poseen niveles mayores de LDL-colesterol con respecto a la población sana. Entonces cabe preguntarnos: cómo se explica que la dislipidemia resultante incremente el ries-

go 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.⁸ 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 posprandial mediante la competencia con las rutas de aclaramiento de los quilomicrones. La hiperlipemia posprandial está independientemente asociada con el riesgo al padecimiento de las enfermedades coronarias.⁸

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 función como antioxidantes. *Krieger* y otros 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 solo 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.⁹

Finalmente se ha observado que las LDL de pacientes con DM₂ son anómalas con 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.¹⁰ Estas LDL pequeñas y densas, primero identificadas por *Spiderman* y otros¹¹ y estudiadas posteriormente por *Krauts*, *Austin* y otros,¹² 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.⁵

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,¹³ 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 con DM₂. La asociación entre la resistencia a la insulina y la hipertensión no es tan fuerte como su asociación con la dislipidemia; solo alrededor del 50 % de los individuos hipertensos son insulino-resistentes.⁵

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 con DM₂ esta respuesta es defi-

ciente.¹⁴ *Baron* y otros 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. Es interesante 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.⁵

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.¹⁵

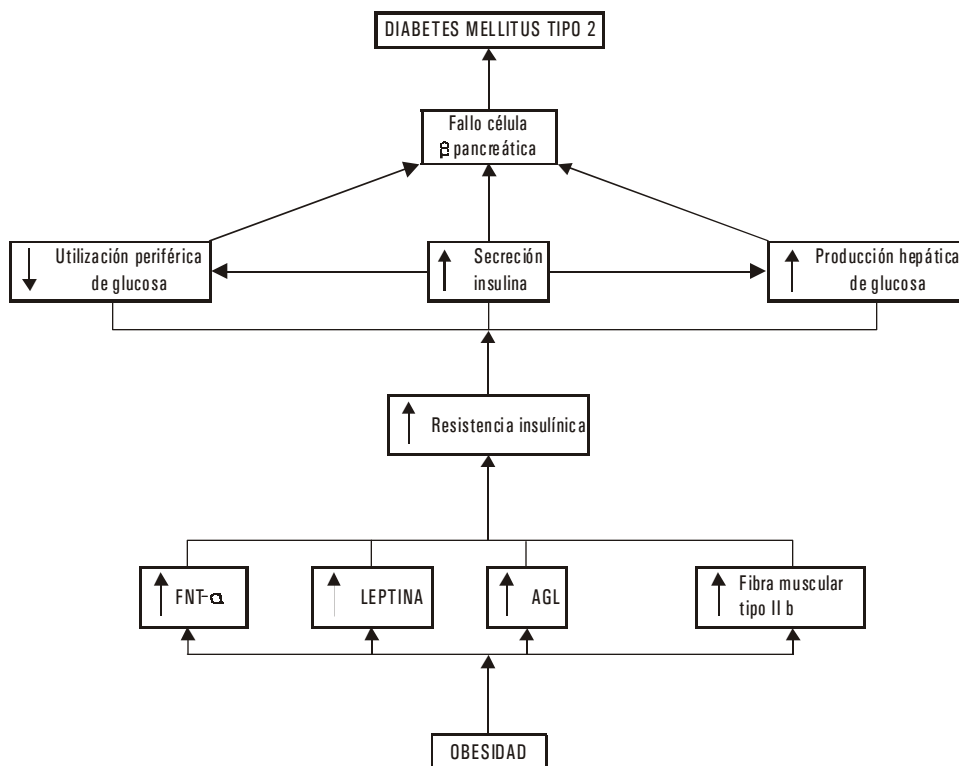
Según el *Anuario Estadístico* del Ministerio de Salud Pública de Cuba del año 2000, la prevalencia de la DM en pacientes dispensarizados era de 23,6 x 1 000 habitantes a nivel nacional. Ciudad de La Habana tenía la mayor contribución a esta tasa, ya que la cifra era de 37,4 x 1 000 habitantes para esta provincia. Se estima que existe el 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 13,1 x 100 000 habitantes a nivel nacional, siendo también Ciudad de La Habana la de mayor contribución (18,7 x 100 000 habitantes). La DM representaba la octava causa de muerte en la población cubana. Las cifras anteriores demuestran que la DM constituye un problema de salud.¹⁶

La hiperglicemia crónica presente en los individuos diabéticos sin un control metabólico adecuado, se asocia con el de-

sarrollo 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.¹⁷

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 un incremento de la producción hepática de glucosa. Aún no está claro si los defectos en el funcionamiento de las células β y el hígado están también determinados genéticamente.¹⁷

La DM₂ 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.¹⁸ 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 agotamiento¹⁹ (fig. 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.²⁰



Fuente: Referencia bibliográfica 3.

FIG. 2. Mecanismos involucrados en la conversión del obeso en diabético tipo 2.

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 (hiperinsulinemia), induce un alto nivel de expresión de los receptores AT1, lo cual potencia la eficiencia biológica de la angiotensina II.²¹ La regulación heteróloga del receptor AT1 inducida por la insulina a través de mecanismos postranscripcionales podría explicar la asociación entre la hiperinsulinemia, la hipertensión y la aterosclerosis debido a que la activación de dicho receptor desempeña una función importante en la regulación de la presión y homeostasis sanguínea.²²

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 3 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 procoagulantes como: factor de necrosis tumoral, interleucina I 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 2 de los mecanismos principales involucrados en la patogénesis de la disfunción endotelial.²³

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 desempeña una función 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 alteran 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.²⁴

Además de los factores genéticos, la dieta tiene una función importante en la génesis de la resistencia a la insulina. Se hace necesario que mantengamos cautela con 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.

SUMMARY

The links between insulin resistance and the increase of the free fatty acids in blood plasma, dyslipidemia, hypertension and endothelial dysfunction are numerous and complex. This complexity derives from the multiple causality of this syndrome and from the interaction of the genes determining the predisposition to insulin resistance with other genes that influence on the lipid metabolism by themselves. The biochemical mechanisms involved in the abnormalities observed in patients that suffered from insulin resistance in connection with cellular lipolysis, the phenotype of the plasmatic lipoproteins, the activity of some enzymes participating in the lipid metabolism and the expression of pre-coagulating factors are reviewed. In addition to the genetic factors, diet has an increasingly significant function in the genesis of insulin resistance. Special emphasis is made on the importance of being cautious about the excessive ingestion of fats and glucides and about the type of fats taken as part of the prevention and control of the metabolic abnormalities accompanying insulin resistance.

Subject headings: INSULIN RESISTANCE; FATTY ACIDS, NON ESTERIFIED; LIPIDS/metabolism; HYPERLIPIDEMIA; DIABETES MELLITUS, NON-INSULIN DEPENDENT.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Boucher BJ. Inadequate vitamin D status: does it contribute to the disorders comprising syndrome X? *Br J Nutr* 1998;79:315-27.
2. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 2000;106:473-81.
3. Valenzuela A. Obesidad y diabetes mellitus tipo 2. *Rev Chil Obes* 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 effects 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 β 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, Maroccia 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 ATI receptor. Relevance for hypertension and arteriosclerosis. *Basic Res Cardiol* 1998;93:135-9.
22. Nickening G, Rolin J, Strehlow K, Schnabel P, Bohm M. Insulin induces upregulation of vascular ATI receptor gene expression by postranscriptional mechanisms. *Circulation* 1998;98:2453-60.
23. Rodríguez Mañas L, Neira Álvarez M, López-Dóriga Bonnardeaux P. Disfunción endotelial en la diabetes mellitus. *Hipertensión* 1998;15:217-28.
24. Spector AA, Yorek MA. Membrane lipid composition and cellular function. *Lipid Res* 1985;26:1015-35.

Recibido: 30 de octubre del 2001. Aprobado: 28 de noviembre del 2001.

M.Sc. *Yanik Rodríguez Enriquez*. Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos. Infanta No. 1158, municipio Centro Habana, Ciudad de La Habana, CP 10300, Cuba.