

El desarrollo de la resistencia a la insulina y la respuesta orgánica: estudio de caso

The Development of Insulin Resistance And Organic Response: Case Study

INÁCIO, Rodrigo Fabrizzio

Académico del 7to período de Medicina, Mestre y doctor en Ortopedia y Traumatología, Biología Celular y Estructural, Investigador y Colaborador del Núcleo de Investigación UCP

PERPETUO, Fabio Luis

Académico del 7to período de Medicina, Especialista en Ortopedia y traumatología, Investigador y Colaborador del Núcleo de Investigación UCP

REGO, Antonine de Amorim

Académico del 7to período de Medicina, Colaborador del Núcleo de Investigación de la Universidad Central del Paraguay

42

Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Central del Paraguay
Núcleo de Investigación Internacional en Ciencias Médicas
Ciudad Del Este, Alto Paraná, Paraguay

RESUMEN

La resistencia a la insulina se puede definir como una respuesta disminuida a las acciones biológicas de la misma, una anomalía que ocurre principalmente debido a la acción inadecuada de la insulina en los tejidos periféricos, como el tejido adiposo, muscular y hepático. Varias condiciones clínicas, como la obesidad, la diabetes mellitus, la hipertensión, los procesos infecciosos y las enfermedades endócrinas se correlacionan con la resistencia a la insulina. La relación entre las partículas proaterogénicas (que contienen ApoB) y las partículas antiaterogénicas (que contienen ApoA1) puede estar asociada con componentes del síndrome metabólico, como el aumento de la circunferencia de la cintura y la presión arterial, el bajo nivel de HDL-c y los triglicéridos altos, además de ser un posible predictor cardiometabólico para la aterosclerosis. Este trabajo tiene como objetivo evaluar 2 casos clínicos, teniendo los parámetros realizados por análisis de laboratorio. La evaluación fue dada específicamente al estado clínico de los pacientes, apoyando la proporción de ApoA1 y ApoB, dándoles índices de HDL y LDL, así como la alteración metabólica o resistencia a la insulina. Como resultado, teniendo en cuenta el índice de normalidad ($\leq 0,75$), se

aplicó la relación ApoB / ApoA1 a ambos pacientes. Los resultados condujeron a una nota de normalidad para el paciente 1 y una alteración para el paciente 2, es decir, presentando resistencia a la insulina. Este trabajo pretende colaborar con la exploración científica en los exámenes de laboratorio, aportando a la experiencia clínica un mejor enfoque terapéutico para el paciente con resistencia a la insulina.

PALABRAS CLAVE: Insulina, Resistencia a Insulina, Diagnóstico Diferencial, Experiencia Clínica, Alteración Metabólica.

ABSTRACT

Insulin resistance can be defined as a diminished response to the biological actions of insulin, an abnormality that occurs primarily due to inadequate action of insulin on peripheral tissues such as adipose, muscle, and liver tissue. Several clinical conditions, such as obesity, diabetes mellitus, hypertension, infectious processes, and endocrine diseases are correlated with insulin resistance. The relationship between pro-atherogenic particles (containing ApoB) and anti-atherogenic particles (containing ApoA1) may be associated with components of the metabolic syndrome, such as increased waist circumference and blood pressure, low HDL -c and high triglycerides, in addition to being a possible cardiometabolic predictor for atherosclerosis. This work aims to evaluate 2 clinical cases, having the parameters performed by laboratory analysis. The evaluation was given specifically to the clinical status of the patients, supporting the ratio of ApoA1 and ApoB, giving them HDL and LDL indices, as well as metabolic alteration or insulin resistance. As a result, taking into account the normality index (≤ 0.75), the ApoB / ApoA1 ratio was applied to both patients. The results led to a note of normality for patient 1 and an alteration for patient 2, that is, presenting insulin resistance. This work aims to collaborate with scientific exploration in laboratory tests, contributing to clinical experience a better therapeutic approach for patients with insulin resistance.

KEYWORDS: Insulin, Insulin resistance, Differential diagnosis, Clinical experience, Metabolic alteration.

1. INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Resistencia a la Insulina, que consiste en hiperinsulinemia, dislipidemia, hipertensión y obesidad, se asocia principalmente con la diabetes no insulino dependiente (diabetes mellitus tipo 2) y la enfermedad cardiovascular aterosclerótica en adultos (1). La resistencia a la insulina (RI) es una anomalía metabólica relacionada con la etiología de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (2), (3).

La RI se caracteriza por fallas de las células con el objetivo de responder a los niveles normales de insulina circulante, lo que resulta en hiperinsulinemia compensatoria en un intento de obtener una respuesta fisiológica adecuada (4), (5).

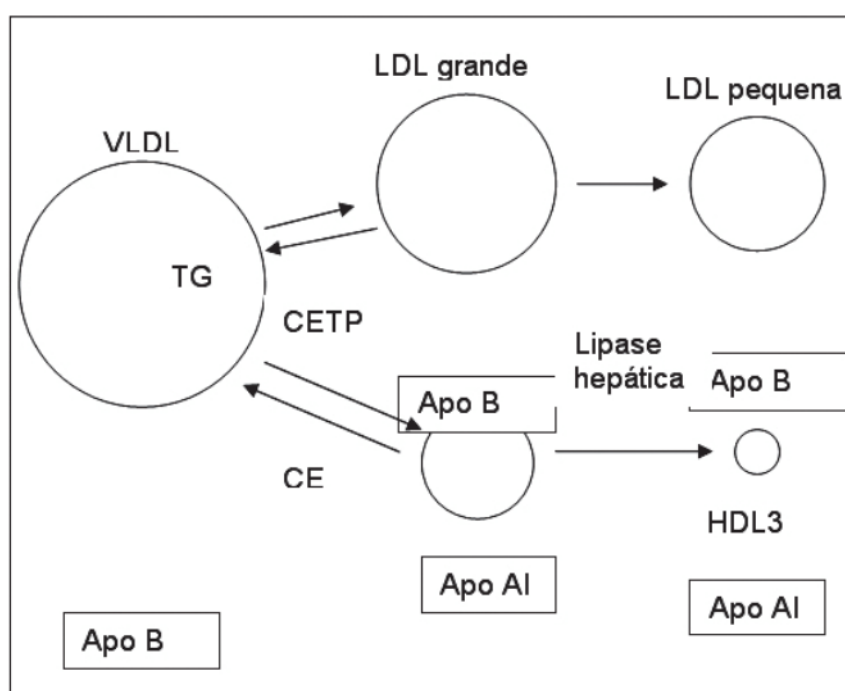
En la década de 1930, Himsworth y Kerr introdujeron el primer procedimiento estándar para estudiar la sensibilidad a la insulina in vivo (6). Realizaron dos pruebas de tolerancia oral a la glucosa, con y sin la inyección concomitante de insulina intravenosa. La sensibilidad se expresaba por la relación entre las áreas sobre las respectivas curvas glucémicas de las dos pruebas. Utilizando esta metodología, observaron que el individuo joven y delgado, propenso a la cetosis, era más sensible a la insulina que los individuos obesos mayores, no propensos a la cetosis. Ya en esa época, estos precursores del concepto de resistencia a la insulina demostraron una sensibilidad reducida a la insulina en personas obesas y no diabéticas. También demostraron que las dietas altas en carbohidratos y bajas en grasas aumentaban la sensibilidad a la insulina. Estas evidencias, aunque muy contundentes, no tenían en cuenta la dosis de insulina plasmática, lo que en ese entonces no estaba disponible. A la luz del conocimiento actual, se pueden hacer varias críticas a los trabajos de Himsworth (6).

La variación en la absorción intestinal de la glucosa, los distintos grados de inhibición de la producción endógena de insulina durante la prueba y la variabilidad en el metabolismo de la insulina administrada, podrían haber influido en los resultados de estos estudios. A pesar de estas críticas, esos estudios, además de que conservan su valor histórico, podrían evaluar la RI con relativa precisión hasta la fecha, debido al refinamiento de su metodología. El estudio de la sensibilidad a la insulina, por lo tanto, debería dilucidarse a partir de una concentración conocida de esta y un efecto metabólico medible que depende de la acción de esta insulina. El desarrollo del radioinmunoensayo (RIA) por Yalow y Berson, en 1960, permitió medir las hormonas, la primera de las cuales fue la insulina (8). A partir de esta técnica, se han desarrollado varios métodos para estimar los efectos fisiológicos de la insulina.

La resistencia a la insulina (RI) afecta a aproximadamente al 50% de las portadoras del Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP), aumentando significativamente el riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV), diabetes tipo 2 (DM2) y dislipidemia, que se caracteriza por un aumento de la lipoproteína de baja densidad (colesterol LDL), hipertrigliceridemia y reducción de la lipoproteína de alta densidad (colesterol HDL). Aunque la obesidad es muy común en las portadoras de SOP, la RI en estos pacientes independiente de su peso y del índice de masa corporal (IMC). En aproximadamente el 50% de los casos estudiados (9), deriva de un defecto intrínseco en la señalización del receptor de insulina, como resultado del aumento de la fosforilación de la serina (9). La concomitancia de la obesidad agravaría la RI y el síndrome metabólico (SM) al agregar otros defectos a la señalización del receptor de insulina (10).

La razón entre las partículas proaterogénicas (que contienen ApoB) y las antiaterogénicas (que contienen ApoA1) puede estar asociada con enfermedades cardiovasculares (11). La

ApoA1 es la proteína principal en la partícula de la HDL-c, es responsable de estimular el transporte inverso del colesterol, eliminar su exceso de los tejidos y reconducirlo al hígado. Además, puede inhibir la oxidación de la LDL-c, ayuda a eliminar productos tóxicos y tiene propiedades antiinflamatorias (12). Por otro lado, la ApoB forma parte de fracciones lipídicas aterogénicas, incluso LDL-c, lipoproteína de densidad intermedia (IDL), lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) y lipoproteína (a) (13). En este sentido, la razón ApoB/ApoA1 ha sido investigada como un posible predictor cardiometabólico para la aterosclerosis y también está asociada con componentes del síndrome metabólico, como la circunferencia de la cintura y la presión arterial aumentadas, HDL-c bajo y triglicéridos alto (14),(15).



Cuadro 1: Vías esquemáticas que terminan en la heterogeneidad del tamaño de las lipoproteínas en el síndrome metabólico (resistencia a la insulina) (modificado de Brunzell y Hokanson). (16), (17).

Este trabajo tiene como objetivo evaluar 2 casos clínicos, teniendo los parámetros realizados por análisis de laboratorio. Los exámenes fueron cedidos por las mismas personas, con el consentimiento del uso de los datos numéricos, como la edad y los valores cuantitativos de los ítems investigados y, por lo tanto, se preservaron todos los datos personales.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

Se trata de una investigación cuantitativa en la que se realizó una evaluación en los exámenes clínicos realizados en el Laboratorio de Análisis Clínicos. Esta evaluación fue dada específicamente al estado clínico de los pacientes, fundamentando la razón de ApoA1 y ApoB, dándoles a estos los índices de HDL y LDL, así como la alteración metabólica o

resistencia a la insulina.

2.1 RELATO DE CASO

Después de dar su consentimiento para suministrar las categorías clave de esta investigación (ApoA1 y ApoB), así como la edad y el sexo, se expusieron los datos para su evaluación. Para este estudio se evaluaron pacientes de distintos sexos, prácticamente del mismo grupo de edad.

Caso 1: Paciente de sexo masculino, 53 años, que vive en una ciudad del interior de São Paulo, Brasil.

Caso 2: Paciente de sexo femenino, 54 años, que vive en una ciudad del interior de São Paulo, Brasil.

Paciente	Edad	Estado de residencia	Valor ApoA1	Valor ApoB	ApoB / ApoA1
Masculino	53	SP	188 mg / dL	110 mg / dL	0,58
Femenino	54	SP	111 mg / dL	129 mg / dL	1,16

Tabla 1: Tabla referente a los estudios de caso para evaluar la relación entre ApoA1 y ApoB.

Fuente: Archivo personal.

46

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1 RESULTADOS

3.1.1 Apolipoproteínas

Son proteínas presentes en las vesículas lipídicas, responsables de estabilizar la estructura lipoproteica, que desempeñan diferentes funciones en el metabolismo lipídico como un mero papel estructural, actuando como un regulador de las actividades enzimáticas de las enzimas lipoproteína lipasa (LPL), lipasa hepática (LH) y lecitina colesterol acil transferasa (LCAT) o como una señal mediadora de endocitosis (18).

3.1.2 Apolipoproteínas A1

Apo A1 es la proteína principal del HDL y está presente en el 70% del HDL total. La síntesis de esta proteína es predominantemente hepática e intestinal y actúa como cofactor de la enzima LCAT (18).

3.1.3 Apolipoproteínas B

Apo B es exclusiva del LDL y está presente en su composición. El LDL es el principal distribuidor de colesterol a todos los tejidos. Su absorción ocurre predominantemente en el hígado y en el tejido adiposo y requiere la presencia de la Apo B (18).

3.1.4 Metodología del Cálculo

En los últimos años, la determinación de la concentración sanguínea de las apolipoproteínas B y AI ha sido el foco de muchos estudios que representan con mayor precisión el número de partículas aterogénicas. La Apo B es un componente de las lipoproteínas aterogénicas (LDL, IDL, VLDL y Lp (a)) y la Apo AI actúa como la principal apoantiaterogénica de HDL, actuando como protectora (19).

Varios estudios han demostrado que la determinación de las apolipoproteínas AI y B es útil para evaluar el riesgo a la salud y tiene un mayor valor pronóstico que solo si se determina el colesterol HDL y LDL. Al evaluar el riesgo de aterosclerosis, se demostró que el cociente Apo B/ApoA-I era un parámetro de valor especial. El riesgo es proporcional al cociente Apo B / Apo AI. El valor de la división entre ApoB y ApoA1 debe ser menor o igual a 0,75, lo que representa una forma de determinar las consecuencias para la salud, como por ejemplo el índice de aterogenicidad, la hipertensión o incluso el síndrome metabólico (resistencia a la insulina). Corroborando para esta línea de estudio la prevalencia de enfermedades, tanto en hombres como en mujeres, se puede determinar entre la relación apoB y apoA-I, lo que indicará porcentajes de individuos que pueden estar libres o incluso destinados a alguna enfermedad (19).

Paciente 1: En este caso, la ApoA1 está a 188 mg/ml y la ApoB presenta un valor de 110 mg/ml. En este caso, por lo tanto, el valor de la división entre la razón de ApoB/ApoA1 sería igual a 0,58, dando a este caso una característica del funcionamiento del organismo dentro de la normalidad ($\leq 0,75$).

Paciente 2: En este caso, la ApoA1 está a 111 mg/ml y la ApoB presenta un valor de 129 mg/ml. En este caso, por lo tanto, el valor de la división entre la razón de ApoB/ApoA1 sería igual a 1,16, dando a este caso una característica de que el funcionamiento del organismo no está dentro de la normalidad ($\leq 0,75$), por lo que aumenta el riesgo de insulina, así como los riesgos de enfermedades cardiovasculares o asociadas.

3.1.5 Problemática y reflejo en la salud

La resistencia a la insulina en el síndrome metabólico tiene lugar en el nivel de la glucosa y los ácidos grasos libres del metabolismo y las alteraciones de las lipoproteínas consisten

en un aumento de los niveles plasmáticos de triglicéridos, Apolipoproteína Partículas B (Apo B) y sdLDL, con reducciones acentuadas en los niveles plasmáticos de HDL- C (incluyendo HDL2-C) y apo AI (16), (20). La presencia de estas características en individuos sanos se ha asociado con la resistencia a la insulina (21), (22). Del mismo modo, la salud de personas sanas con un aumento de la adiposidad visceral y resistencia a la insulina ha demostrado que tienen niveles plasmáticos elevados de triglicéridos, sdLDL y apo B (22). Además, estos trazos son comunes en pacientes con una asociación familiar de hiperlipidemia. En base a los resultados de la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) (23), publicada en 2002, la prevalencia estimada del síndrome metabólico en los Estados Unidos es del 24%, lo que corresponde a aproximadamente 47 millones de individuos. Junto con el síndrome metabólico es un riesgo potencialmente aumentado para el desarrollo de diabetes y enfermedad coronaria o enfermedad arterial coronaria (CAD - coronaryarterydisease) (24), (25), (26), (27).

3.2 DISCUSIÓN

La resistencia a la absorción de glucosa estimulada por la insulina es un fenómeno común y desempeña un rol central en la patogénesis y la evolución clínica de varias enfermedades humanas importantes. El hecho de que un gran número de pacientes con diabetes son “insensibles a la insulina” se demostró por primera vez en 1936 (27), (28).

El tabaquismo, la hipertensión, la diabetes mellitus, bajos niveles de colesterol HDL y elevados niveles del colesterol LDL, fueron designados como factores de riesgo independientes para Enfermedad Cardíaca Coronaria (29), (30), así como para otras patologías, como el síndrome metabólico.

El síndrome metabólico y la diabetes tipo 2 son trastornos comunes en los Estados Unidos e incluso en otros países, como Brasil. El aumento de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, como partículas donantes, puede facilitar el enriquecimiento de LDL y HDL en los triglicéridos. Probablemente, el contenido aumentado de grasa intraabdominal conduce a una mayor actividad de la lipasa hepática, lo que resulta en una hidrólisis extensa de triglicéridos, de las partículas de HDL y LDL como la principal anomalía del síndrome metabólico. El aumento de la actividad de la lipasa hepática se ha asociado estrechamente con un aumento de las LDL pequeñas y densas y una disminución de las HDL2. Esta parece ser el principal aporte para la generación de las partículas de LDL pequeñas y densas y la reducción de las HDLs2 en el síndrome metabólico. Los aumentos de las LDL pequeñas y densas y de los triglicéridos y la disminución del colesterol HDL están altamente interrelacionados y ocurren juntos. En realidad, cuando el riesgo de enfermedad aterosclerótica coronaria se ajusta para los triglicéridos y el colesterol HDL, se elimina el valor predictivo de las LDL pequeñas y densas (30). Numerosos investigadores han llevado a cabo estudios fisiológicos pequeños y detallados o estudios epidemiológicos más amplios que confirman aún más la relación entre la hipertrigliceridemia (hiperlipidemia causada por niveles séri-

cos (en la sangre) de los triglicéridos (triacilgliceroles) y la resistencia a la insulina (32), (33), (34), (35), (36) así como otras patologías, como la diabetes (37).

Los estudios in vivo de la cinética del metabolismo de las lipoproteínas señalaron que los estados resistentes a la insulina están asociados con un aumento del ensamblaje y secreción de apoB que contiene lipoproteínas (38), (39), (40), siendo una anomalía central en individuos con resistencia a la insulina. En un camino a favor de este análisis, la investigación ha demostrado que la resistencia a la insulina en el síndrome metabólico ocurre en el metabolismo de la glucosa y los ácidos grasos libres, y las anomalías lipoprotéicas consisten en aumentos en los niveles plasmáticos, no solo de apolipoproteína B (Apo B), sino también de triglicéridos y partículas de LDL pequeñas y densas (16). Un nivel elevado de ácidos grasos libres en el plasma puede desempeñar un papel etiológico en el desarrollo de la resistencia a la insulina (41), (42), (43). En pacientes con diabetes tipo 2, la hiperglucemia también puede contribuir a un aumento de la secreción de VLDL, aunque la corrección glucémica parece solo revertir parcialmente la dislipidemia (44).

4. CONSIDERACIONES FINALES

En base a los estudios presentados, podemos ver que la resistencia a la insulina es un tema ampliamente estudiado y los marcadores y métodos para su identificación se discuten cada vez más con el fin de encontrar un denominador efectivo en su uso. Hoy, a interpretación correcta de los datos clínicos y fisiológicos del individuo como un todo es imprescindible para reducir el riesgo de resistencia a la insulina. Con ello también podemos ver que la proporción más alta de ApoB/ApoA1 se asocia con un aumento en el síndrome metabólico que consiste no solo en el factor de aumento de la resistencia a la insulina, sino también en varios otros factores alterados, como el aumento de triglicéridos, LDL y, en consecuencia, el empeoramiento de los riesgos cardiovasculares.

49

5. REFERENCIAS

1. Ginsberg HN. **Insulin Resistance and Cardiovascular Disease.** J Clin Invest. 2000; 106(4):453-458.
2. Matthews DR. **Insulin resistance and E-cell function – a clinical perspective.** Diab ObesMetab. 2001;3(suppl):28-33.
3. Porte DJR, Kahn SE. **Cell dysfunction and failure in type 2 diabetes potential mechanisms.** Diabetes. 2001;50(1):160-163.
4. Yy J. **Role of insulin in the pathogenesis of free fatty acid-induced insulin resistance in skeletal muscle.** EndocrMetab Immune Disord Drug Targets. 2007;7(1):65-74.

5. Mlinar B, Marc J, Janez A, Pfeifer M. **Molecular mechanisms of insulin resistance and associated diseases.** Clin Chim Acta. 2007;375(1-2):20-35.
6. Bergman RN, Finegood DT, Ader M. **Assessment of insulin sensitivity in vivo.** End Rev. 1985;6(1):45-85.
7. Viner R, White B, Christie D. **Type 2 diabetes in adolescents: a severe phenotype posing major clinical challenges and public health burden.** Lancet. 2017;389(10085):2252-60.
8. Yalow RS, Berson SA. **Immunoassay of endogenous plasma insulin in men.** Obes Res. 1996;4(sn):583-600.
9. Dunaif A. **Insulin action in the polycystic ovary syndrome.** Endocrinol Metab Clin North Am. 1999;28(2):341-357.
10. Morales AJ, Laughlin GA, Butzow T, Maheshwari H, Baumann G et al. **Insulin, somatotrophic and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: Common and distinct features.** J Clin EndocrinolMetab. 1996;81(8):2854-2864.
11. Barter PJ, Ballantyne CM, Carmena R, Cabezas MC, Chapman MJ et al. **Apo B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: report of the thirty- -person/ten-country panel.** J Intern Med.2006;259(3):247-258.
12. Navab M, Reddy ST, Van Lenten BJ, Fogelman AM. **HDL and cardiovascular disease: atherogenic and atheroprotective mechanisms.** Nat Rev Cardiol. 2011; 8(4):222-232.
13. Kappelle PJ, Gansevoort RT, Hillege JL, Wolffenbuttel BH, Dullaart RP. **Apolipoprotein B/A-I and total cholesterol/high-density lipoprotein cholesterol ratios both predict cardiovascular events in the general population independently of nonlipid risk factors, albuminuria, and C-reactive protein.** J Intern Med. 2011;269(2):232-242.
14. Retnakaran R et al. **Nontraditional cardiovascular risk factors in pediatric metabolic syndrome.** J Ped. 2006;148(2):176-182.
15. SavasErdeve S, Simsek E, Dallar Y, Biyikli Z. **Utility of ApoB/ApoA1 Ratio for the Prediction of Cardiovascular Risk in Children with Metabolic Syndrome.** Ind j Ped.2010;77(11): 1261–1265.
16. Brunzell JD.**Dyslipidemia of the metabolic syndrome.** In: Eckel R, ed. Obesity: Mechanisms and Clinical Management. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2003:378-398.

17. Bertolami, MC. **Alterações do Metabolismo Lipídico no Paciente com Síndrome Metabólica.** Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2004;4(5):51-60.
18. Walldius G, Jungner I. **Apolipoprotein B and apolipoprotein A-I: Risk indicators of coronary heart disease and targets for lipid-modifying therapy.** J Internal Med.2004;255(2):188-205.
19. Neusa Forti N, Diament J. Apolipoproteínas B E A-I: fatores de risco cardiovascular ascular? Instituto do Coração HCFMUSP RevAssocMedBras 2007; 53(3): 276-286. Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Cohn SD, Schaefer MM, Ordovas JM et al. **Effects of age, gender, and menopausal status on plasma low density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B levels in the Framingham Offspring Study.**J Lip Res.1994;35(5):779-792.
20. Reaven GM, Chen V-D. **Role of insulin in regulation of lipoprotein metabolism in diabetes.** Diabetes Metab Ver. 1988; 4(7):639-652.
21. Fujimoto WY, Abbate SL, Kahn SE, Boyko EJ, Hayashi T et al. **The visceral adiposity syndrome in Japanese-American men.** Obes Res.1994;2(4):364-371.
22. Tchernof A, Lamarche B, Prud'Homme D, Nadeau A, Moorjani S, et al. **The dense LDL phenotype: association with plasma lipoprotein levels, visceral obesity, and hyperinsulinemia in men.** Diab Care. 1996;19(6):629-637.
23. Nieves DJ, Cnop M, Retzlaff B, Walden CE, Brunzell JD et al. **The atherogenic lipoprotein profile associated with obesity and insulin resistance is largely attributable to intra-abdominal fat.** Diabetes. 2003;52(1):172-179.
24. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. **Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey.** Jama. 2002;287(3):356-359 Griffin BA, Freeman DJ, Tait GW, Thomson J, Caslake MJ et al. **Role of plasma triglyceride in the regulation of plasma low density lipoprotein (LDL) subfractions: relative contribution of small, dense LDL to coronary heart disease risk.** Atherosclerosis.1994; 106(2):241-253.
25. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyörälä K, Laakso M. **Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction.** N Engl J Med. 1998; 339(4):229-234.
26. Meneely MJ, Edwards KL, Marcovina SM, Dbrunzell JD, Gmotulsky A, Austin M. **Lipoprotein and apolipoprotein abnormalities in familial combined hyperlipidemia: a 20-year prospective study.** Atherosclerosis.2001;159(2):471-481.

27. Sniderman A, Shapiro S, Marpole D, et al. **Association of coronary atherosclerosis with hyperapobetalipoproteinemia [increased protein but normal cholesterol levels in human plasma low density lipoproteins]**. Proc Natl Acad Sci USA. 1980;77(1):604–608.
28. Himsworth H. **Diabetes mellitus: a differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types**. Lancet. 1936;1(sn):127-30.
29. The Expert Panel. **Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel 11) NHLBI**. J Am Med Assoc. 1993;269(sn):3015-3023.
30. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP et al. **High density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: four prospective American studies**. Circulation. 1989;79(1):8-15.
31. Campos H, Moye LA, Glasser SP, Stampfer MJ, Saks FM. **Low density lipoprotein size, pravastatin treatment, and coronary events**. Jama. 2001;286(12):1468-1474.
32. Reaven GM. **Banting lecture 1988: role of insulin resistance in human disease**. Diabetes. 1988;37(12):1595–1607.
33. Olefsky J, Reaven GM, Farquhar JW. **Effects of weight reduction on obesity. Studies of lipid and carbohydrate metabolism in normal and hyperlipoproteinemic subjects**. J Clin Invest. 1974; 53(1):64-76.
34. Albrink MJ, Krauss RM, Lindgren FT, Von Der Groeben VD, Wood PDS. **Intercorrelations among high density lipoproteins, obesity, and triglycerides in a normal population**. J Am Oil Chem Soc. 1980; 15(sn):1668-1678.
35. Laws A, Hoen HM, Selby N, Saad MF, Haffner SM, Howard BV. **Differences in insulin suppression of free fatty acid levels by gender and glucose tolerance status. Relation to plasma triglyceride and apolipoprotein B concentrations**. Insulin Resistance Atherosclerosis Study IIRAS Investigators. ArtherosclerThrombVasc Biol. 1997; 17(1):64-71.
36. Howard BV, Mayer-Davis EJ, Goff O, Zaccaro OJ, Laws A et al. **Relationships between insulin resistance and lipoproteins in nondiabetic African Americans, Hispanics, and Non-Hispanic Whites: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study**. Metabolism. 1998; 47(10):1174-1179.
37. Howard BV. **Lipoprotein metabolism in diabetes mellitus**. J Lipid Res. 1987; 28(6):613-628.

38. Kissebah AH, Alfarsi S, Evans OJ, Adams PW. **Integrated regulation of very low density lipoprotein triglyceride and apolipoprotein-B kinetics in non-insulin-dependent diabetes mellitus.** Diabetes. 1982; 31(3):217-225.
39. Ginsberg H, Grundy SM. **Effect of caloric restriction on very low density lipoprotein triglyceride metabolism in subjects with diabetes mellitus.** Diabetol. 1982; 23(sn):421-425.
40. Boden G. **Fatty acids and insulin resistance.** Diab Care. 1996; 19(4):394-395.
41. Boden G, Chen X. **Effects of fat on glucose uptake and utilization in patients with non-insulin-dependent diabetes.** J Clin Invest. 1995; 96(3):1261 -1268.
42. Boden G, Chen X, Ruiz J, White N, Rossetti L. **Mechanisms of fatty acid-induced inhibition of glucose uptake.** J Clin Invest. 1994; 93(6):2438-2446.
43. Ginsberg HN. **Lipoprotein physiology in nondiabetic and diabetes states.** Diab Care. 1991; 14(9):839-855.
44. Taskinen M-R, Packard CJ, Shepherd J. **Effect of insulin therapy on metabolic fate of apolipoprotein B- containing lipoproteins in NIDDM.** Diabetes 1990; 39(9):1017-1027.
45. McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, Reaven G. **Heterogeneity in the prevalence of risk factors for cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus in obese individuals: effect of differences in insulin sensitivity.** Arch Intern Med. 2007 Apr 9;167(7):642-8