

COMUNICACIONES BREVES

ÁCIDOS GRASOS EN LA DIETA DIABETES MELLITUS E INSULINO RESISTENCIA

Clara Eugenia Pérez G.¹, Carlos Arturo Guerrero F.²

1. *MSc. Profesora Especial División de Lípidos y Diabetes, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá.*
2. *MSc. PhD. Profesor Asociado, Laboratorio de Biología Molecular y Celular de virus, Unidad de Bioquímica. Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá.*

* Correspondencia: ceperezg@unal.edu.co

Resumen

La resistencia a la insulina es característica de la diabetes mellitus tipo 2. Como parte del tratamiento se recomienda los diabéticos, sustituir en las dietas los ácidos grasos saturados y el colesterol por ácidos grasos monoinsaturados; sin que estén del todo claro los mecanismos bioquímicos que beneficiarían a los pacientes. Es probable, entre otros mecanismos, que los ácidos grasos monoinsaturados aumenten la sensibilidad a la insulina. Esta revisión analiza la relación entre el tipo de ácido graso en la dieta y la resistencia a insulina en la diabetes mellitus tipo 2.

Palabras clave: diabetes mellitus, insulina, ácidos grasos trans, ácidos grasos monoinsaturados.

Summary

One of the most important characteristic in the obese patient with diabetes mellitus type 2 is the

noticeable insulin resistance. Physicians recommended to these patients replace saturated fatty acids and cholesterol by greater dietary monounsaturated fatty acids content, without being absolutely sure about the biochemical mechanisms by which, this change, might help then. It is possible that monounsaturated fatty acids increase sensitivity to the insulin within another mechanism. The following revision is focused in the relationship between the type of dietary fatty acids ingestion and the resistance to insulin in diabetes mellitus type 2 patients.

Key words: diabetes mellitus, insulin, trans fatty acids, fatty acids, monounsaturated.

Introducción

Los ácidos grasos dietarios influyen en la composición de la membrana.

El músculo esquelético requiere de la acción de

la insulina para la captación de la glucosa. La unión de la insulina a su receptor inicia una cascada de eventos que culmina con el transporte de glucosa dentro de la célula para que sea metabolizada o almacenada como glucógeno.

Las propiedades físico-químicas de las membranas están determinadas por la naturaleza de los ácidos grasos que la componen especialmente en la fracción fosfolipídica y esto puede influir en diversas funciones celulares, por ejemplo, parece ser que la composición de la membrana celular del miocito puede influir en la acción de la insulina. Al incrementar los ácidos grasos (AG) poliinsaturados en la membrana de células en cultivo se mejora la respuesta a la insulina por mecanismos no determinados (1,2), probablemente asociados a mayor fluidez de la membrana, a un aumento en el número de receptores; un efecto contrario ocurre cuando la concentración de ácidos grasos saturados de la membrana se incrementa.

Sin embargo, la diferencia entre lo que sucede en el animal integro y en un cultivo celular es la forma en que se captan los AG. En el animal integro los AG provenientes de la dieta se ensamblan en el enterocito en lipoproteínas y estas se unen de manera específica a través de proteínas a receptores celulares en los tejidos donde son hidrolizados, captados y transportados hasta el retículo endoplasmático donde son modificados y ensamblados en vesículas junto con proteínas y otras moléculas. La modificación continúa en el aparato de Golgi y son transportados hasta las diferentes membranas de la célula.

En el laboratorio al adicionar los AG en el medio de cultivo algunos de estos pueden ser incorporados de manera directa a la membrana. La cantidad debe ser regulada pues un exceso

induce muerte celular. De esta manera en el laboratorio se demuestra que la composición lipídica de la membrana se puede manipular para su estudio y al hacerlo permite evidenciar que un cambio en la composición de los lípidos de la membrana modifica la actividad bioquímica de la célula. Sin embargo, la discusión es si los AG de la dieta pueden influir directamente en la composición lipídica de las membranas.

Para esclarecer este efecto se han desarrollado experimentos en ratas a las cuales les determinan la acción de la insulina a través de un clamp euglucémico y además se les evalúan la composición de grasa en músculo tras darles una dieta alta en grasa saturada o monoinsaturada omega 9 (W9) o poliinsaturada (3). Se encuentra que todas las dietas altas en grasa suministradas inducen resistencia a la insulina, pero una sustitución de 11 por ciento de grasa poliinsaturada por ácidos grasos omega 3 de cadena larga (proveniente del aceite de pescado) normaliza la acción de la insulina, es decir, revierte la resistencia a la insulina. Cuando se adiciona AG de cadena corta y á-linoléico 18:3 omega 3 (W3), no se revirtió el efecto hiperglicémico pero si se previene.

En este mismo trabajo, se analizó la composición de los fosfolípidos en la membrana del miocito y se encontró una correlación positiva con el porcentaje de ácido graso omega 3 de cadena larga encontrado en los fosfolípidos de membrana con la acción de la insulina, es decir, a mayor cantidad de ácido graso omega 3 de cadena larga presente en la membrana mayor sensibilidad a la insulina. De lo anterior se puede inferir que el tipo de ácido graso presente en la membrana determina la sensibilidad a la insulina especialmente en ratas y que los ácidos grasos omega 3 de los fosfolípidos del músculo esquelético pueden ser importantes

para la acción eficiente de la insulina. Lo que no está del todo claro es si dicha composición de AG en la membrana está determinada genéticamente, es decir, depende principalmente de la actividad enzimática del individuo o depende más de la cantidad de AG que consume, o en qué medida la composición de los AG de la dieta modifica la actividad enzimática.

Puede significar que no consumir ácidos grasos esenciales como α -linoléico omega 3 (W3) causa alteraciones metabólicas que se revierten consumiéndolos, o que no consumir los AG esenciales esté contribuyendo significativamente a la patología de base en la diabetes y que suplementándolos se mejore la acción de la insulina sin ser la "cura" de la diabetes. Lo que no está claro es si teniendo diabetes y una dieta balanceada que incluya los AG esenciales al aumentar la cantidad de éstos, buscando una acción farmacológica, se revierte la resistencia a la insulina. Si esto fuese cierto queda por resolver la cantidad de AG esenciales que debe consumir un paciente diabético, a manera de fármaco, para mejorar la acción de la insulina sin tener efectos colaterales por el alto consumo de estas grasas.

En humanos se evaluó la composición fosfolípídica de la membrana citoplasmática de las células musculares hipotetizando que esta composición podría influenciar en la acción de la insulina y podría contribuir a variaciones en la sensibilidad a la insulina (4). Para esto se estudiaron dos grupos de sujetos uno compuesto por 27 pacientes con enfermedad coronaria y otro por 13 sujetos normales. A los dos grupos se les extrajo tejido muscular y al grupo de enfermedad coronaria se les determinaron los niveles de lípidos, glucosa e insulina basal para establecer el índice de sensibilidad a la insulina. Al grupo control se le realizó un clamp euglicémico/hiperglicémico, es decir, se infunde simultánea-

mente altas concentraciones de glucosa e insulina necesaria para mantener niveles de glicemia normal para determinar el índice de sensibilidad a la insulina y relacionarlo con el grupo estudio. Al tejido muscular extraído se le determinó el perfil de ácidos grasos. En los pacientes que sufrieron enfermedad coronaria los niveles basales de insulina correlacionaron negativamente con el porcentaje de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga en la fracción fosfolípídica en músculo, particularmente el araquidónico, en contraste, en los sujetos normales la sensibilidad a la insulina correlacionó positivamente con el porcentaje de ácido raquidónico en músculo. Estos resultados sugieren una asociación entre la disminución de la sensibilidad a la insulina y la disminución de las concentraciones de ácidos grasos poliinsaturados en los fosfolípidos del músculo esquelético aumentando la posibilidad de que cambios en la composición de ácidos grasos en músculo module la acción de la insulina.

Esto sugiere que la composición de los ácidos grasos en el músculo altera la sensibilidad a la insulina, indicando que un alto contenido de ácidos grasos poliinsaturados en la membrana plasmática mejora la sensibilidad a la insulina y un alto contenido de ácidos grasos saturados produce un efecto contrario. Sin embargo, este estudio no demostró que el contenido celular de lípidos dependiera directamente del contenido de ácidos grasos de la dieta.

Estos resultados sugerirían que la composición de los fosfolípidos en la membrana puede estar influyendo en la acción de la insulina pero no implica que la dieta esté modificando directamente la composición de los lípidos de la membrana porque estos están regulados por la expresión genética de la célula. Pudiera estar ocurriendo que cuando hay fallas genéticas que alteran la actividad enzimática que modifique los

ácidos grasos de la dieta, por ejemplo, elongaciones o acortamientos, introducción de dobles enlaces o desaturaciones influyen en la composición de los ácidos grasos de las membranas. De ser esto cierto, solamente los individuos responderían positivamente cuando se les modifica su dieta ya sea suministrando o retirando algún tipo de ácido graso. Significaría que la dieta no influye directamente sobre la composición de los AG de las membranas celulares, excepto en los casos en los cuales exista de base una alteración genética a manera de lo que sucede en la fenilcetonuria. Es decir, no se podría asegurar que los ácidos grasos poliinsaturados ingeridos en la dieta se ensamblan proporcionalmente como fosfolípidos de membrana de todas las células especialmente del miocito y por ahora, metodológicamente es difícil analizar todos los pacientes para corroborar la eficiencia de una intervención dietética con ácidos grasos insaturados. Sería interesante investigar cómo responden otros tejidos en sensibilidad a la insulina frente a diversos tipos de ácidos grasos.

Otro estudio clínico controlado aleatorizado con 37 pacientes que en un primer ciclo consumieron una dieta saturada o monoinsaturada, por tres meses (5). Se realizó luego una segunda aleatorización para el consumo de cápsulas de aceite de pescado o aceite de oliva. Se realizó biopsia de músculo y se determinó su contenido de ácidos grasos, encontrándose en los pacientes que consumieron dieta saturada un aumento de ácidos grasos saturados con una baja proporción de ácido oléico en los fosfolípidos del músculo. En los pacientes que consumían dieta rica en ácidos grasos monoinsaturados la cantidad de éstos en forma de fosfolípidos aumentó.

Según este estudio, la composición de ácidos grasos de músculo refleja la composición de ácidos grasos de la dieta en sujetos sanos. Sin embargo, no se han reportado otros estudios con

resultados similares en humanos.

Los ácidos grasos tienen un importante rol en las funciones de la célula beta del páncreas

Los elevados niveles circulantes de ácidos grasos libres (mayores a 20 mg/dl) aumentan la secreción de la insulina cuando la célula beta es estimulada por la glucosa y parece ser que los diferentes tipos de ácidos grasos no poseen igual potencia insulínica (6). Para examinar la influencia de los ácidos grasos individuales en la secreción de la insulina en el páncreas se infundieron ratas que tenían 18-24 horas de ayuno con aceite de soya o ácidos grasos saturados provenientes de tejido celular subcutáneo de cerdo y a cada porción se le adicionó una mezcla de octanato, linoleato, estearato y palmitato (7). Además se administró ácido nicotínico que suprime la secreción de la insulina en respuesta a la infusión de glucosa en las células beta para poder observar el efecto de los ácidos grasos sobre la secreción de insulina en la célula beta. Posteriormente se administró una carga de glucosa y se determinó la sensibilidad a la insulina. Se encontró que los AG en presencia de glucosa aumentan la liberación de insulina. Esta respuesta fue diferencial y dependía del tipo de AG administrado; así, a mayor longitud de la cadena del AG más cantidad de insulina liberada y a mayor saturación del AG menor la cantidad de insulina liberada.

Estos estudios sugieren que la secreción de insulina, estimulada por glucosa, es influenciada por la longitud de la cadena y el grado de insaturación del ácido graso, pero no se ha evaluado la influencia del tipo de ácido graso dietario en la función de la célula beta. Una de las limitaciones de los estudios realizados es que no se ha podido determinar en experimentos *in vivo* si el tipo de ácidos grasos consumidos en la die-

ta altera la función de la célula beta del páncreas.

Para evaluar el impacto de una dieta ricas en ácidos grasos saturados vs insaturados en la secreción de insulina se suministró a tres grupos de ratas una dieta baja en grasa o una dieta rica en ácidos grasos saturados (suministrados como manteca de cerdo) o una dieta rica en ácidos grasos insaturados (soya), durante cuatro semanas (8). Al cabo de este tiempo, se les realizó un clamp euglucémico hiperinsulinémico, para obtener niveles de insulina y glucosa. Las concentraciones de insulina determinadas durante el clamp aumentaron 53 por ciento en las ratas mantenidas con dieta rica en ácidos grasos saturados en comparación con las que recibieron dieta rica en insaturados o baja en grasas. Estos resultados sugieren que bajo estas condiciones de análisis la grasa saturada disminuye la sensibilidad a la insulina.

Los ácidos grasos alteran la captación de glucosa

Los mecanismos moleculares por los cuales los ácidos grasos saturados causan resistencia a la insulina no están totalmente dilucidados. Para clarificar el rol de estos ácidos grasos en el metabolismo de la glucosa se han realizado estudios en modelos animales de obesidad o diabetes mellitus. En un intento por esclarecer el efecto transfirió y sobre expresó el gen humano del receptor de insulina en fibroblastos de rata e incubaron las células con 1 mmol/l de palmitato durante 1-4 horas (9). El palmitato inhibió la actividad de la proteína kinasa mitogénica activada (MAPK), sin afectar la unión de la insulina a su receptor, tampoco la fosforilación del receptor, las moléculas de señalización post-receptor de insulina ni la cantidad de RNA mensajero de GLUT 1. Este experimento en fibroblastos de rata sugiere que un mecanismo por el cual los ácidos grasos saturados producen resistencia a

la insulina es alterando los mecanismos implicados en el transporte de GLUT 1 hasta la membrana celular o su incorporación dentro de la célula una vez se carga de glucosa.

El péptido intestinal similar al gucagón (“Glucagón-like peptide-1” GLP-1) estimula la producción de la insulina.

Esta es una hormona secretada al plasma por el intestino tras la ingestión de nutrientes. La unión a su receptor en las células beta del páncreas induce un aumento de producción de insulina e inhibe la producción de glucagón. En el estómago la hormona reduce la secreción de ácido gástrico y reduce la motilidad gástrica. Se sabe que el GLP-1 aumenta la sensibilidad a la insulina aunque el mecanismo bioquímico no está claro. Se ha observado que los ácidos grasos monoinsaturados esenciales aumentan la producción de GLP-1(10). Para demostrar que los ácidos grasos monoinsaturados inducen beneficios en la tolerancia a la glucosa, *in vivo*, en grupo de ratas zucker (genéticamente modificadas para desarrollar obesidad y resistencia a la insulina) fue aleatorizado en dos grupos, para consumir una dieta rica en ácidos grasos monoinsaturados o en ácidos grasos saturados. Se trataron por dos semanas y se determinaron los niveles de GLP-1 plasmático y tisular, los niveles de insulina en plasma y de glucosa plasmática. Las ratas con dieta enriquecida en ácidos grasos monoinsaturados aumentaron la secreción de GLP-1 y mejoran su control glucémico respecto a las ratas que recibieron dieta enriquecida con ácidos grasos saturados. Estos resultados sugieren que el beneficio en la tolerancia glucémica obtenida en estas ratas por los ácidos grasos monoinsaturados ocurre en asociación con un incremento de la secreción de GLP-1.

En la actualidad esta hormona intestinal representa un potencial terapéutico en el tratamiento de la

resistencia a la insulina en diabetes mellitus tipo 2. Falta realizar estos estudios en humanos con diabetes para determinar si realmente al administrar los ácidos grasos monoinsaturados contribuyeron a mejorar la hiperglicemia por este mecanismo y cual sería la cantidad de ácido graso monoinsaturado mínima para lograr este efecto.

La composición de los ácidos grasos en la dieta influye en la glicemia.

Datos clínicos y experimentales en humanos y en animales (11-13) sugieren que la cantidad y calidad de grasas en la dieta pueden ser importantes en el desarrollo de resistencia a la insulina. Esto lo sugiere un estudio clínico que incluyó 162 sujetos sanos seguidos durante tres meses en los cuales consumían una dieta con alta proporción de ácidos grasos saturados o monoinsaturados. Cada grupo sufrió una segunda asignación aleatorizada a suplemento de aceite de pescado o placebo (14,15). Se halló que al cambiar la ingesta de AG saturados por monoinsaturados mejoraba la tolerancia a la glucosa, determinada mediante la prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa. También se encontró aumento de la sensibilidad de la insulina, es decir, hay una relación inversa entre la cantidad de glucosa y la de insulina sin cambios en la secreción de la insulina. Estos resultados sugieren que un cambio en la proporción de ácidos grasos dietarios disminuyendo los ácidos grasos saturados y aumentando los monoinsaturados mejora la sensibilidad a la insulina pero no afecta su secreción en el páncreas. Falta determinar si el mismo fenómeno se presenta en diabéticos o si la respuesta es heterogénea en virtud de la etiología diversa de la diabetes.

Un estudio clínico aleatorizado examinó la relación entre los ácidos grasos plasmáticos y el metabolismo de la glucosa antes y después del consumo de una dieta enriquecida en ácidos

grasos monoinsaturados ó poliinsaturados (16). Cuando se les suministraba una dieta enriquecida en ácidos grasos saturados, estos pacientes presentaban niveles de glucosa entre 140-200 mg/dl dos horas después de la ingestión de 75g de glucosa. A 31 sujetos de este grupo, intolerantes a la glucosa, se les suministró una dieta enriquecida en grasas saturada durante tres semanas, luego fueron aleatorizados para consumir una dieta enriquecida en grasa monoinsaturada o poliinsaturada administrada como margarinas o aceites vegetales durante ocho semanas. Antes y después de este periodo de seguimiento se determinaron niveles de glucosa e insulina posterior a un clamp euglicémico con el fin de obtener el índice de sensibilidad a la insulina y además se realizó un perfil de ácidos grasos plasmáticos. Se encontró que la sensibilidad a la insulina mejoró cuando la proporción de ácido oléico y alfa linolénico en fosfolípidos aumentó. En conclusión, se mejoraron los niveles de la glicemia con la dieta monoinsaturada asociada con el aumento de ácidos oléico y alfa linolénico en sujetos intolerantes a la glucosa.

Para examinar la asociación entre el consumo de la cantidad de un tipo de ácido graso consumido en la dieta diaria y la incidencia de diabetes mellitus tipo 2, se realizó un estudio prospectivo en E.U. de 35.000 individuos que inicialmente no tenían diabetes (17). La dieta fue evaluada a través de un cuestionario de frecuencias de comidas. Al final del estudio, después de 11 años de seguimiento, resultaron 1890 casos de diabetes, sin embargo los autores no refieren si los pacientes que presentaron diabetes tenían antecedentes familiares, probablemente porque esta variable no influía en el comportamiento estadístico de los resultados. Este estudio encuentra una relación inversa entre la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 con el consumo de grasas vegetales y sustituciones de gra-

sas saturadas y colesterol por dietas con contenido de ácidos grasos poliinsaturados. Si esta asociación es cierta implicaría que una dieta rica en AG saturados induce a diabetes mellitus tipo 2 y el consumo de los AG poliinsaturados lo previene. Sin embargo, el diseño es de asociación, no de causa efecto y el estudio no permite determinar si hay individuos con alteraciones metabólicas de base que se vean afectados por la dieta pues sólo el 5,4 por ciento (1890 pacientes) poseen esta asociación positiva.

Se calcula que un paciente que consume más del 10 por ciento de grasa saturada en la dieta durante un periodo largo (10 años) y que además posea antecedentes familiares de diabetes, probablemente desarrollará en un momento dado intolerancia a la glucosa y si la influencia medioambiental continúa definitivamente desarrollará la enfermedad. Si a este paciente se le interrumpe la influencia medioambiental reemplazando el exceso de grasa saturada por grasa monoinsaturada probablemente se interrumpe el proceso y no desarrolla diabetes.

Para conocer el efecto de los ácidos grasos omega 3 de la dieta en la glucemia de pacientes con diabetes mellitus tipo 2, se realizó un estudio analizando si los ácidos eicosapentaenoico (EPA) y el docosahexaenoico (DHA) tienen un efecto en la cifra promedio de glucemia durante seis semanas de estudio clínico controlado doble ciego (18). En este caso, 59 sujetos fueron aleatoriamente asignados en tres grupos que consumían 4g de aceite de oliva o EPA ó DHA en cápsulas diarias sin alterar sus hábitos dietéticos. Antes y después del periodo de intervención se determinaron los niveles de glucosa, insulina, lípidos y ácidos grasos de fosfolípidos plasmáticos. Los resultados obtenidos después de este periodo mostraron aumento de los niveles de glucosa plasmática en los grupos que consumían EPA y DHA comparado con aceite de oliva que obtuvo disminución de los

niveles de glucosa, un decremento de triglicéridos y un aumento del colesterol-HDL. Estos resultados sugieren que el EPA y el DHA producen efectos adversos en el control glucémico de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, pero mejoran los valores del perfil de lípidos. Este experimento sugiere que los niveles plasmáticos de diferentes tipos de ácidos grasos podrían ser utilizados como un factor pronóstico de riesgo en el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2 y que las sustituciones en las dietas de algunos tipos de ácidos grasos podrían beneficiar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Conclusión

Las dietas bajas en grasas se recomiendan a paciente con o sin diabetes mellitus (15), algunos estudios epidemiológicos recientes asocian la grasa dietaria total (AG saturados junto con AG monoinsaturados y poli-insaturados) con diabetes mellitus tipo 2 y resistencia a la insulina (19,22).

El tipo de ácido graso presente en la dieta de un individuo podría influir en la acción de la insulina positivamente como se observa cuando se reemplaza una dieta con alta cantidad de ácidos grasos saturados por monoinsaturados, mejorando positivamente la acción de la insulina y negativamente al consumir alta cantidad de ácidos grasos saturados. No se conoce el mecanismo bioquímico que explique el efecto, aunque algunas evidencias sugieren que hay alteración de la composición lipídica de la membrana del músculo esquelético como factor determinante en la acción de la insulina.

Hasta el momento no hay una clara asociación causa-efecto entre ácidos grasos saturados y resistencia a la insulina en los diabéticos, es decir, en qué porcentaje están implicados en la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2. Al parecer no son causa de la diabetes pero contri-

buyen a la hiperglucemia, aunque no está claro durante cuanto tiempo mantienen el efecto. En conclusión, las alteraciones en el metabolismo de los lípidos no son causa de la diabetes pero un porcentaje importante de diabéticos presenta alteración en el metabolismo de los lípidos, sin saberse en que medida la alteración del metabolismo lipídico causa la insulina resistencia o si es un efecto secundario a la alteración metabólica de la glucosa en el paciente diabético.

Los ácidos grasos parecen poseer la capacidad de estimular la secreción de insulina en la célula beta, cada uno con un efecto diferencial, probablemente debido a las diferencias estructurales (longitud de la cadena o cantidad de dobles enlaces) que les confieren acción distinta sobre la célula beta, aunque hasta el momento no se ha podido establecer si la acción es directa o indirecta. Por ejemplo, se ha podido determinar que los ácidos grasos promueven la expresión de factores como la hormona GPL-1 que directamente estimula la secreción de insulina, en este caso los ácidos grasos jugarían un rol indirecto, es probable que también regulen la expresión de otros factores desconocidos hasta el momento (21,22).

No está claro si el mecanismo bioquímico descrito en algunos experimentos es un mecanismo universal en individuos sanos y diabéticos. Tampoco está claro si la alteración genética del paciente diabético es la responsable del manejo que el organismo le dá al tipo de AG consumido en la dieta o si la dieta *per se* modifica la expresión genética del individuo.

Referencias

1. **Ginsberg BH, Chatterjee P, Yorek M.** Increased membrane fluidity is associated with greater sensitivity to insulin. *Diabetes*. 1987;36 suppl 1:51A. abstract.
2. **Ginsberg BH, Jabour J, Spector AA.** Effect of alterations in membrane lipid unsaturation on the properties of the insulin receptor of Ehrlich ascites cells. *Biochim Biophys Acta*. 1982;690:157-164.
3. **Storlien LH, Jenkins AB, Chisholm DJ, Pascoe WS, Khouri S and Kraegen EW.** Influence of dietary fat composition on development of insulin resistance in rats. Relationship to muscle triglyceride and omega-3 fatty acids in muscle phospholipid. *Diabetes*. 1991;40:280-289.
4. **Borkman M, Storlien LH, Pan DA, Jenkins AB, Chisholm DJ.** The relation between insulin sensitivity and the fatty acid composition of skeletal muscle phospholipids. *N Eng J Med* 1993;328:238-244.
5. **Anderson A, Nälsen C, Tengblad S.** Fatty acid composition of skeletal muscle reflects dietary fat composition in humans. *Am J Clin Nutr*. 2002;76:1222-1229.
6. **Stein DT, Esser V, Stevenson B, Lane K.** Essentiality of circulating fatty acids for glucose stimulated insulin secretion in the fasted rat. *J. Clin. Inv.* 1996;97:2728-2735.
7. **Stein DT, Stevenson BE, Chester MW, Basit M, Daniels MB, Turley SD.** The insulinotropic potency of fatty acids is influenced profoundly by their chain length and degree of saturation. *J. Clin. Inv.* 1997;100:398-403.
8. **Dobbins RL, Szczepaniak LS, Myhill J, Tamura Y, Uchino H, Giacca A.** The composition of dietary fat directly influences glucose stimulated insulin secretion in rat. *Diabetes*. 2002;51:1825-1833.
9. **Usui I, Takata Y, Imamura T, Morioka H, Sasaoka T, Sawa T, Ishihara H.** Fatty acid induced insulin resistance in rat-1 fibroblasts overexpressing human insulin receptors: impaired insulin stimulated mitogen activated protein kinase activity. *Diabetologia*. 1997;40:894-901.
10. **Rocca AS, Iagrega J, Kalitsky J, Brubaker PL.** Monounsaturated fatty acid diets improve glycemic tolerance through increased secretion of glucagon like peptide-1. *Endocrinology*. 2001;142:1148-1155.
11. **Storlien LH, Baur LA, Kriketos AD.** Dietary fat and insulin action. *Diabetologia*. 1996;39:621-631.
12. **Vessby B, Tengblad S, Lithell H.** The insulin sensitivity is related to the fatty acids of the serum lipids and of the skeletal muscle phospholipids in 70 year old men. *Diabetologia*. 1994;37:1044-1050.
13. **Pan DA, Lillioja S, Milner MR.** Skeletal muscle membrane lipid composition is related to adiposity and insulin action. *J Clin Invest*. 1995;96:2802-2808.
14. **Vessby B, Uusitupa M, Hermansen K, Riccardi G, Rivellese AA.** Substituting dietary saturated for mo-

- nounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: the KANWU study. *Diabetologia*. 2001;44:312-319.
15. The American Diabetes Association: Nutrition recommendations and principles for people with diabetes mellitus (position Statement). *Diabetes Care*. 1994;17:519-522.
 16. **Louherant AM, Sarkkinen ES, Vidgren HM, Schwab US, Uusitupa MI.** Association of the fatty acid profile of serum lipids with glucose and insulin metabolism during 2 fat modified diets in subjects with impaired glucose tolerance. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002;76:331-337.
 17. **Meyer KA, Kushi LH, Jacobs SR, Folsom AR.** Dietary fat and incidence of type 2 diabetes in older Iowa women. *Diabetes care*. 2001;24:1528-1535.
 18. **Woodman RJ, Mori TA, Burke V.** Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid on glycemic control, blood pressure, and serum lipid in type 2 diabetic patients with treated hypertension. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002;76:1007-1015.
 19. **Lundgren H, Bengtsson C, Blohme G, Isaksson B.** Dietary habits and incidence of noninsulin-dependent diabetes mellitus in a population study of women in Gothenburg Sweden. *Am J Clin. Nutr.* 1989;49:708-712.
 20. **Medalie JH, Papier C, Herman JB, Goldbourt U.** Diabetes mellitus among 10.000 adult men. I. Five-year incidence and associated variables. *Isr. J. Med. Sci.* 1974;10:681-697.
 21. **Pelikanova T, Kohout M, Valek J, Base J, Kazdova L.** Insulin secretion and insulin action related to the serum phospholipid fatty acid pattern in healthy men. *Metabolism*. 1989;38:188-192.
 22. **Boden G.** Fatty acid and insulin resistance. *Diabetes Care*. 1996;19:394-395.