

# FUNDAMENTOS BIOMOLECULARES DE LA DIABETES MELLITUS

Katiana Mendoza C.\*  
Ricardo Márquez O\*  
Angela Donado\*  
Olga Echenique\*  
Dary Luz Mendoza M.\*\*  
Mónica Pérez C\*\*\*  
Víctor Macias V.\*\*\*\*

## RESUMEN

La diabetes mellitus es una enfermedad endocrina con importantes implicaciones a nivel sistémico, como: angiopatía, neuropatía, retinopatía y nefropatía, entre otras. Estas complicaciones tienen su origen en eventos biomoleculares desencadenados por la hiperglicemia. La presente revisión de tema trata sobre la estructura y síntesis de la insulina en las células  $\beta$  del páncreas; los eventos moleculares y bioquímicos que activan su secreción como respuesta a una alta concentración de glucosa en sangre; la cascada de señalización generada por la unión de la insulina a su receptor sobre células diana; y las alteraciones metabólicas que los diferentes tipos de diabetes mellitus producen. (Mendoza K., Márquez R., Donado A., Echenique O., Mendoza D., Pérez M., Macias V. Fundamentos biomoleculares de la diabetes mellitus. Duazary 2005; 2: 135-142).

**Palabras Clave:** Diabetes mellitus, hiperglicemia, insulina.

## SUMMARY

The diabetes mellitus is a endocrine disease with important implications at systemic level, like: angiopathies, neuropathies, retinopathies and nephropathies, among others. These complications have their origin in biomolecular events triggered by hyperglycemia. The present revision treats on the structure and insulin synthesis in the pancreatic beta cells; the molecular and biochemical events that activate their secretion as answer to a high glucose concentration in blood; the signaling pathway generated by the union of the insulin to its receptor on diane cells; and the metabolic alterations that the different types from diabetes mellitus produce.

**Key words:** Diabetes mellitus, hyperglycemia, insulin.

\* Estudiantes de Ciclo de Facultad, II semestre. Programas de Medicina y Enfermería. Universidad del Magdalena.

\*\* Q.E, MSc Bioquímica. Docente del ciclo de Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad del Magdalena.

\*\*\* Lic. Biol y Qca. Esp. Biología. Docente del ciclo de Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad del Magdalena.

\*\*\*\* Lic. Biol y Qca. Esp. Química Orgánica. Esp. Ciencia y Tecnología de Alimentos. Docente del ciclo de Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad del Magdalena.

Recibido para publicación 25 de mayo y Aceptado para publicación 10 de agosto.

## INTRODUCCION

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica caracterizada por mantener elevados los niveles de glicemia en la sangre del individuo afectado. La razón por la que un paciente diabético no puede controlar normalmente su glicemia esta relacionada con defectos en la síntesis de la insulina, secreción de esta hormona o en la disminución del número de sus receptores y/o en su afinidad por la insulina. La presente revisión de tema corresponde a un ejercicio académico desarrollado por los estudiantes del segundo semestre de los programas de medicina y enfermería, cuyo propósito fue investigar sobre las bases biomoleculares de las alteraciones tanto a nivel de la insulina, como de su receptor y relacionarlas con las problemas metabólicos de la diabetes mellitus.

## ESTRUCTURA Y SÍNTESIS DE LA INSULINA

La insulina es una hormona polipeptídica que es sintetizada y secretada por las células  $\beta$  de los islotes de Langerhans en el páncreas. Estas células corresponden al 65% de la totalidad de las células de los islotes. Químicamente, la insulina es una molécula pequeña, que contiene 254 átomos de carbono, 337 de hidrógeno, 65 de nitrógeno, 75 de oxígeno y 6 de azufre. Consta de dos cadenas polipeptídicas, una cadena «A» y una cadena «B» de 21 y 30 aminoácidos respectivamente, las dos cadenas están unidas por un par de enlaces disulfuros; un enlace intracatenario conecta los aminoácidos 6 y 11 (Leu -Leu) de la cadena «A» y otros dos enlaces intracatenarios conectan los aminoácidos 7-7 (Cys-Cys) y 19-20 (Cys-Cys) de las cadenas «A» y «B».<sup>1</sup>

Biológicamente, la insulina es una de las hormonas anabólicas más importantes, es necesaria para: 1) El transporte de glucosa y aminoácidos a través de las membranas celulares. 2) La formación de glucógeno en el músculo esquelético. 3) La síntesis de lípidos. 4) Síntesis de ácidos nucleicos y 5) La síntesis de las proteínas. Su principal función metabólica consiste en aumentar la velocidad del transporte de la glucosa hacia el interior de las células musculares y adiposas.<sup>2</sup>

**Síntesis de la insulina.**

Transcripción y traducción de la Insulina: El gen que codifica para la insulina se encuentra localizado en el brazo corto del cromosoma 11, locus 11p 15.<sup>3</sup> El ADN

aporta el patrón para su transcripción en ARN mensajero (ARNm) con todas las instrucciones para la síntesis de la insulina, esto sucede en el núcleo de la célula. Posteriormente el ARNm es exportado al citoplasma y en el retículo endoplasmático rugoso ocurre la traducción de este a preproinsulina.

*Transformación de la preproinsulina en insulina:* El prefijo «pre» de la preproinsulina hace referencia a un péptido señal de 16 aminoácidos que se escinde de la cadena, por una reacción proteolítica que ocurre en las cisternas del retículo endoplasmático. La molécula resultante recibe el nombre de proinsulina, que es realmente la molécula precursora de la insulina. La proinsulina se libera a través de la membrana del retículo endoplasmático al Aparato de Golgi, pero antes de su liberación, la pro-insulina se pliega para formar los enlaces disulfuros que están presentes en el dímero de la insulina. El término «pro» se refiere a un péptido de conexión o péptido 'C' que une las cadenas «A» y «B» del dímero de la insulina. La membrana del Golgi se engloba y encapsula la molécula de proinsulina en una vesícula o granulo secretor que recorre los discos aplanados del complejo de Golgi, en este recorrido se evalúa que la molécula esté correctamente sintetizada y que su juego de aminoácidos sea el dictado por el código genético del ARNm.<sup>4</sup>

Una vez verificada la secuencia de la molécula, la proinsulina se almacena en gránulos secretores sobre el Aparato de Golgi. Durante este proceso de concentración, dos tipos de enzimas desdoblan el péptido C: una endoproteasa dependiente de  $Ca^{2+}$  con actividad similar a la tripsina y una exopeptidasa con actividad similar a la de la carboxipeptidasa B. Estas enzimas cortan los enlaces peptídicos que unen los aminoácidos 30-31 (Ala-Arg) y 63-1 (Arg-Gly) de la estructura de la proinsulina, y producen la insulina. La insulina y el péptido C desdoblado se concentran juntos en los gránulos y allí permanecen esperando el estímulo para la liberación de cantidades equimolares de insulina y péptido C hacia la sangre.<sup>4</sup> La insulina puede permanecer estable en los gránulos, como hexámeros formados por tres unidades diméricas de insulina, gracias a la presencia intracelular del zinc. Existe la hipótesis de que una deficiencia de zinc podría afectar negativamente la producción y secreción de insulina, sin embargo al respecto existe aún controversia.<sup>5</sup>

Las alteraciones en la síntesis de la preproinsulina o en su procesamiento a insulina son algunas de las causas de diabetes mellitus. Así, por ejemplo, en la diabetes

insulino dependiente o tipo I, la disminución en la síntesis de esta hormona esta relacionada con la destrucción de las células  $\beta$  del páncreas, inducida por virus o por linfocitos citotóxicos; mientras que en un tipo de diabetes insulino resistente, la hormona es sintetizada pero con errores en su estructura lo que disminuye o anula su funcionalidad, estos errores en el proceso de síntesis se deben generalmente a la presencia de mutaciones en el gen que codifica para la insulina y que se traducen en una estructura primaria defectuosa en la cadena B o una hiperproinsulinemia que puede ser de dos tipos, a saber: a) Proinsulinemia B- C, que corresponde a una mutación en el lugar de excisión entre la cadena B y el péptido de conexión C; b) Proinsulinemia A- C, corresponde a una mutación entre la cadena A y el péptido de conexión C.<sup>2,3</sup>

### Secreción de insulina

Los gránulos secretorios de insulina que se encuentran disponibles en el citoplasma de la célula  $\beta$  son trasladados a la membrana gracias a una serie de reacciones que empiezan con la entrada de la glucosa a la célula a través del transportador Glut 2. Inmediatamente la glucosa es fosforilada a glucosa 6- fosfato, reacción que es catalizada por una enzima *glucocinasa*, este proceso ocurre con el fin de que la glucosa permanezca en el citosol de la célula y pueda ser utilizada en el metabolismo energético.

En el citosol la glucosa 6- fosfato es oxidada en dos moléculas de piruvato, produciéndose también dos moléculas de ATP y de NADH. El conjunto de reacciones involucradas en este proceso es denominado glucólisis, la cual se ha dividido en dos etapas; en la primera, la célula debe hacer una inversión de energía; en la segunda, se da una recuperación y producción de energía. En la etapa de inversión de energía se hidrolizan dos moléculas de ATP en ADP por cada molécula de glucosa que se metaboliza, la energía liberada por esta hidrólisis hace posible las reacciones endergónicas acopladas. La primera reacción de la glucólisis comprende la fosforilación de la glucosa en glucosa 6- fosfato, reacción que como ya se mencionó, es catalizada por la *glucocinasa*. Esta es una enzima clave en el proceso de secreción de la insulina y se ha comprobado que una disminución en su actividad esta relacionada con la diabetes mellitus insulino resistente post- recepción<sup>6</sup>.

El piruvato, producto de la glucólisis, es el sustrato para la síntesis de Acetil CoA, un intermediario del metabo-

lismo energético de la célula. La síntesis de Acetil CoA es catalizada por el complejo enzimático *piruvato deshidrogenasa* y requiere de la presencia de las siguientes coenzimas: Tiamina pirofosfato, ácido lipoico, Coenzima A, FAD<sup>+</sup> y NAD<sup>+</sup>. El Acetil CoA es transportado a la matriz mitocondrial, donde es utilizado completamente en una serie cíclica de diez reacciones oxidativas conocidas como el ciclo del ácido cítrico (CTA). El producto final de este ciclo son los equivalentes de reducción NADH y FADH, (3 NADH y 1 FADH) y una molécula de GTP, por cada Acetil CoA. Los equivalentes de reducción transfieren sus electrones a un complejo enzimático que se encuentra localizado en la membrana mitocondrial interna y que es denominado la cadena transportadora de electrones, el cual funciona de la siguiente forma: Los electrones del NADH son transferidos al Complejo I (Complejo NADH deshidrogenasa), mientras que los electrones del FADH son transferidos al Complejo II (flavoproteína succinato deshidrogenasa), para ser luego transferidos a la Coenzima Q, el Complejo II (citocromos bc1), el citocromo c y finalmente a la citocromo oxidasa o Complejo IV (citocromos a1a3), el oxígeno molecular es el aceptor final de electrones, produciéndose agua.

Durante el transporte de los electrones se genera un gradiente de protones en el espacio intermembranal de la mitocondria, provenientes de la matriz del organelo y que fueron transportados a través de los complejos I, III y IV. El gradiente de protones, junto con el potencial de membrana, constituye la base del mecanismo de acoplamiento que impulsa la síntesis de ATP. En este proceso los protones son devueltos a la matriz de la mitocondria por la enzima *F1FO-ATPasa* que esta embebida en la membrana mitocondrial interna, en un proceso conocido como fosforilación oxidativa. La ganancia de neta de ATP a partir de la oxidación completa de la glucosa en la célula  $\beta$  del páncreas es de 38 moléculas<sup>6,8</sup>.

La elevación del ratio ATP/ADP en la célula  $\beta$  es el disparador de los eventos moleculares que activan la traslocación de los gránulos de insulina hacia la membrana citoplasmática y la secreción de la hormona. El ATP inhibe los canales de K<sup>+</sup> sensibles a este, lo que ocasiona la despolarización de la membrana y apertura de los canales de calcio voltaje dependiente. Las altas concentraciones de ATP y Ca<sup>2+</sup> intracelular activan al citoesqueleto, promoviendo la formación de los cilios contráctiles que permiten la traslocación de los

gránulos secretorios de insulina desde el aparato de Golgi hasta la membrana celular donde se fusionan a esta y mediante exocitosis liberan la hormona hacia la circulación<sup>9</sup>. Adicionalmente, la entrada de glucosa a la célula  $\beta$  incrementa los niveles de AMP cíclico (cAMP), por un mecanismo que parece no involucrar la activación de la adenil ciclasa; el cAMP activa a través de la proteína cinasa A, la fosforilación y activación de ciertas proteínas claves en el incremento de los procesos de traslación y transcripción del mRNA de la insulina<sup>4</sup> (Figura 1).

En algunos pacientes con diabetes mellitus insulino resistente la síntesis de la hormona ocurre normalmente pero existen daños a nivel del receptor Glut 2 de las células  $\beta$  lo que interfiere con la secreción de niveles de insulina que permitan superar la resistencia.<sup>2</sup>

### Cascada de señalización de la insulina

Antes de hablar de los mecanismos de acción de la insulina deberíamos tener conocimiento sobre los receptores insulínicos, encargados del reconocimiento de la hormona. Estos son proteínas tetrámicas, conformados por dos cadenas  $\alpha$  y dos cadenas  $\beta$  unidas entre sí por puentes disulfuro. Los receptores poseen una región extracitoplasmática conformada por las dos cadenas  $\alpha$  y el extremo amino terminal de las cadenas  $\beta$ .

Además, posee otra región intracitoplasmática formada exclusivamente por las cadenas  $\beta$  en la cual hay tres dominios característicos, uno de ellos es el dominio *Tirosina cinasa* (TK).<sup>10-12</sup>

**Mecanismo de acción de la insulina:** La insulina liberada por el páncreas, como respuesta al aumento en los niveles de glucosa en sangre, es transportada en la circulación hacia las células diana en donde es reconocida por la porción extracelular del receptor insulínico. Esta interacción produce un cambio conformacional en el dominio TK del receptor, promoviendo su auto fosforilación, este proceso activa una cascada de eventos moleculares que lleva a la fosforilación de la proteína IRS-1 (sustrato del receptor de la insulina 1). Este punto de la cascada es de gran importancia, por que a partir de él se activan las rutas implicadas en la traslocación del Glut -4, proteína integral de membrana encargada de transportar la glucosa desde la sangre hacia el citosol de las células insulino dependientes. La cascada de señalización de la insulina activa también importantes procesos anabólicos, mecanismos de crecimiento y diferenciación celular, en cuyo paso inicial esta involucrado la fosforilación del dominio TK.<sup>13-16</sup>

A continuación se describirán los procesos moleculares implicados en la traslocación del Glut 4 en las células musculares y adiposas.

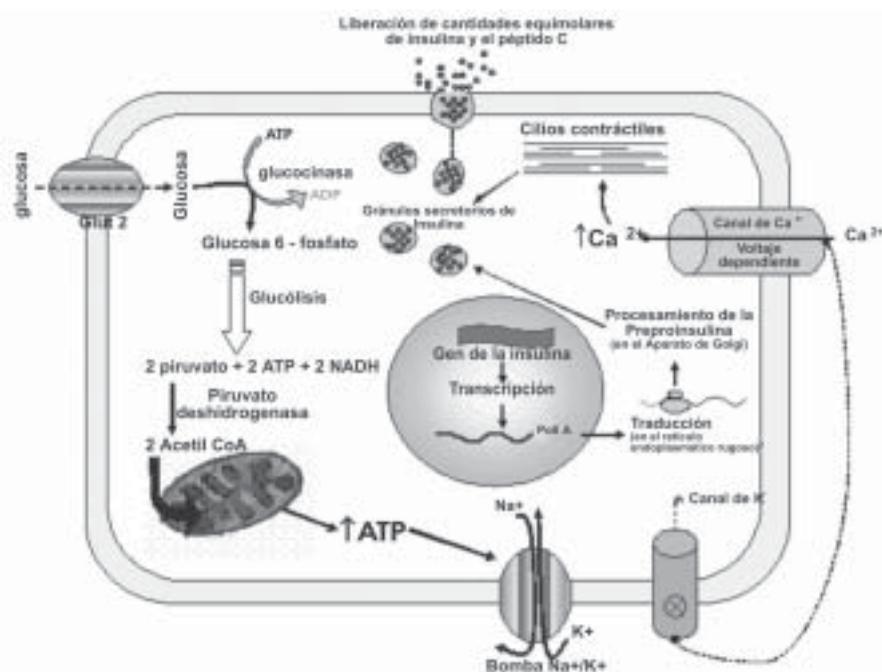


Figura 1. Proceso de síntesis y secreción de la insulina en las células  $\beta$  del páncreas.

1. *En el músculo:* La proteína IRS-1 fosforilada interactúa sobre la enzima PI3K (*fosfatidil inositol 3 cinasa*), la cual cataliza la fosforilación del PI(4,5)P<sub>2</sub> (*fosfatidil inositol 4,5 difosfato*) en PIP<sub>3</sub> (*fosfatidil inositol trifosfato*), el cual interactúa con la PDK1 (*proteína cinasa D -1*). Esta última actúa sobre PKB (*proteína cinasa B*) y la  $\lambda/\zeta$  PKC (*proteína cinasa zeta*), la cuales activan de manera independiente a la proteína GAP, implicada en el transporte e integración de las vesículas Glut-4 positivas en la membrana celular (Figura 2).<sup>10,14</sup>
2. *En los adipositos:* La traslocación del Glut-4 a la membrana de las células adiposas inicia con la activación de la proteína APS (*proteína adaptadora que contiene dominios PH y SH2*). Esta proteína actúa sobre el proto-oncogen Cbl y este lo hace con la proteína CAP (*proteínas asociadas con Cbl*), la cual se une a la Flotillina. El complejo APS/Cbl/CAP/flotillina genera una señal sobre la proteína adaptadora Crk II, que al ser desfosforilada se une con la proteína C3G y a esta la proteína TC10, una GTPasa perteneciente a la familia Rho que cataliza

la síntesis de GTP a partir de GDP, proceso que activa a la Caveolina en la membrana celular. La caveolina interactúa con la actina presente en los sistemas de microtúbulos encargados del transporte de las vesículas Glut -4 VCAMP-2 positiva hacia la membrana celular.<sup>12,14</sup> (Figura 3)

Cualquier alteración a nivel del receptor de la insulina o de las vías anteriormente expuestas, genera un colapso en los procesos de señalización mediados por la insulina, lo que se traduce en altos niveles de glucosa en sangre característicos de la diabetes insulino resistente (Tipo II).

#### INTERRELACIONES METABÓLICAS EN LA DIABETES MELLITUS

En la digestión, los carbohidratos que provienen de la dieta son transformados en glúcidos de seis átomos de carbono (principalmente glucosa) mediante procesos mecánicos y químicos; estos últimos corresponden a reacciones de hidrólisis catalizadas por las *amilasas* (salival y pancreática) y la *amilo 1,6- glucosidasa*. La

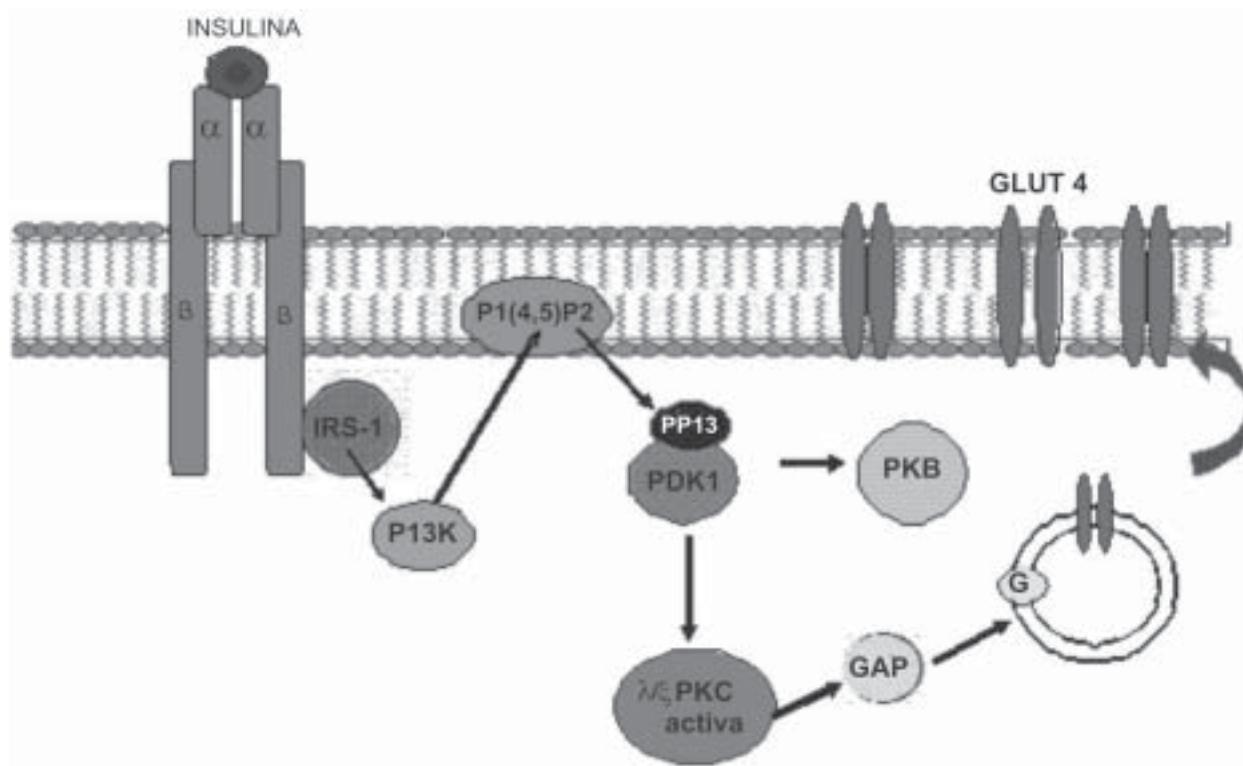
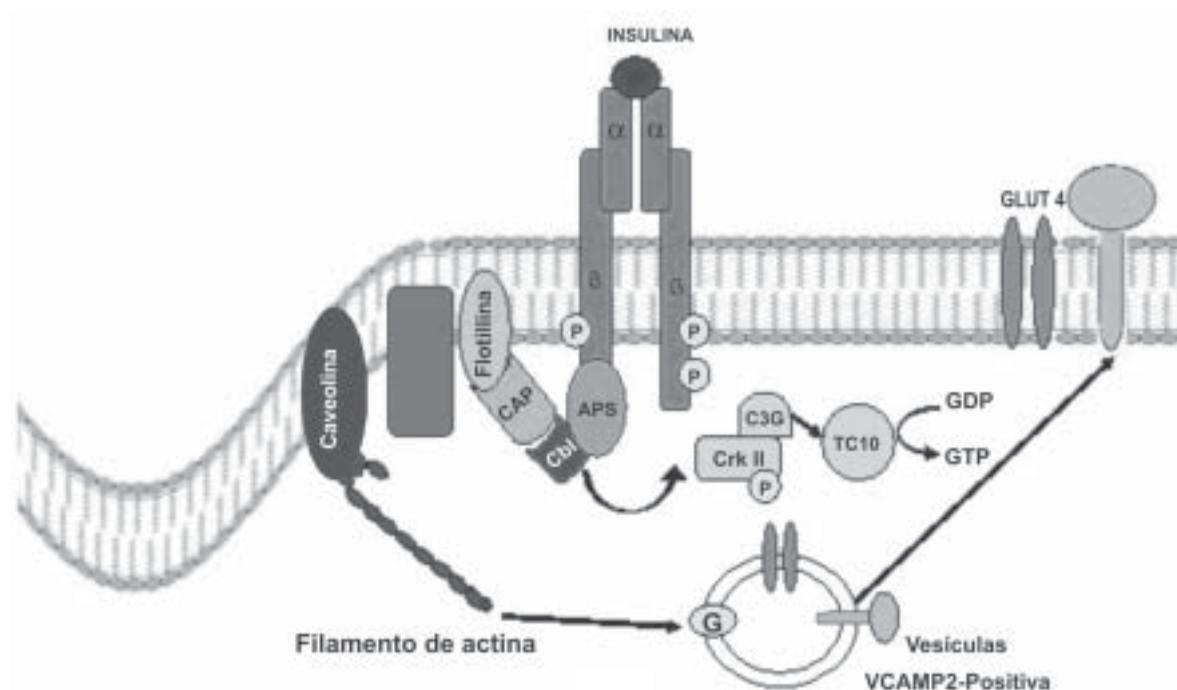


Figura 2. Cascada de señalización de la insulina en las células musculares



**Figura 3.** Cascada de señalización de la insulina en las células adiposas

elevación de la glicemia, después de la digestión de alimentos ricos en carbohidratos, estimula la secreción de insulina en el páncreas, la cual al unirse a su receptor en las células adiposas y de músculo esquelético activa la cascada de señalizaciones que permite la entrada de glucosa a estas células, normalizando los niveles en sangre.<sup>6</sup>

En el individuo no diabético, la glucosa es utilizada para la síntesis de glicógeno hepático y muscular mediante un proceso denominado glicógenesis, una de las enzimas claves de esta ruta es la *glicógeno sintetasa*, la cual es regulada positivamente por la insulina. Cuando los niveles de glucosa disminuyen a nivel plasmático, el glicógeno es utilizado para la síntesis hepática de glucosa, la cual es liberada a la circulación para restablecer la glicemia. Este proceso se denomina glicógenolisis y es activado por la hormona glucagón, secretada por las células  $\alpha$  del páncreas. El glucagón, a través del cAMP activa al enzima *glicógeno fosforilasa* e inhibe al *glicógeno sintetasa*, lo que promueve la glicógenolisis.

En los estados de ayuno temprano la glucosa proveniente de la glicógenolisis hepática ingresa a las células que la requieren como fuente primaria de energía.

Una de estas células son los eritrocitos, a ellos ingresa la glucosa a través del transportador Glut 1 y es utilizada para la síntesis de ATP mediante la glicólisis, en este proceso se genera lactato y  $\text{NAD}^+$ . El lactato es liberado a la circulación sanguínea e ingresa a los hepatocitos donde puede ser transformado nuevamente en glucosa por medio de gliconeogénesis. Esta glucosa puede ser almacenada en forma de glicógeno, utilizada en la síntesis de aminoácidos glucogénicos o para la síntesis de lípidos por medio de la lipogénesis.<sup>7</sup>

### **Diabetes mellitus insulino dependiente (Tipo I).**

En los individuos que padecen diabetes mellitus tipo I, la insulina es deficiente como consecuencia de la destrucción de las células  $\beta$ . Debido a que las células  $\alpha$  del páncreas son funcionales en estos pacientes, ellos pueden producir el glucagón y por tanto realizar glicógenolisis. Los pacientes no presentan problemas para hacer síntesis de glucosa por medio de la gliconeogénesis. Sin embargo, la baja producción de insulina trae como consecuencia una disminución del número de transportadores de glucosa Glut 4 en el músculo esquelético y en las células adiposas. El resultado es entonces una hiperglicemia persistente después de la ingestión de alimentos ricos en carbohidratos.

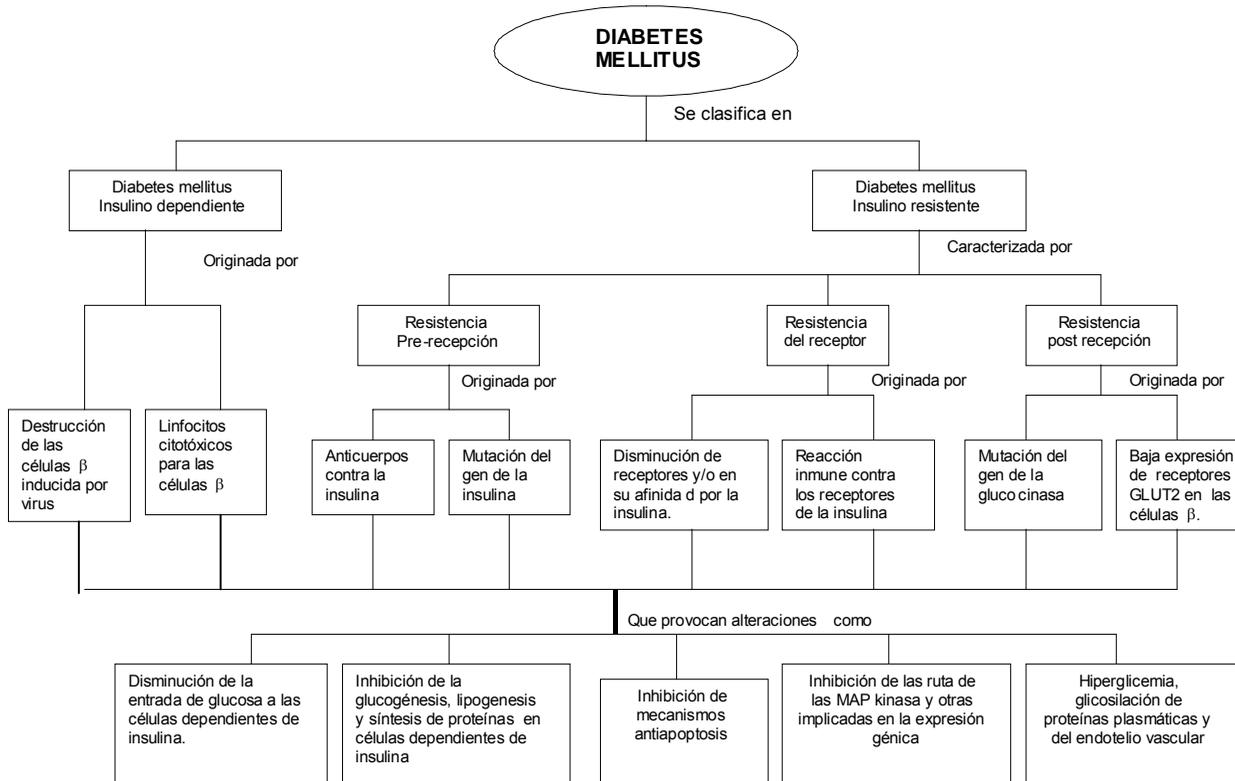
El organismo del diabético responde ante los bajos niveles de glucosa en las células dependientes de insulina, como si estuviera en un estado de ayuno prolongado o inanición, movilizándolo sus reservas de lípidos y proteínas para obtener la glucosa, lo cual agrava la hiperglicemia. En el caso del tejido adiposo este empieza a movilizar sus lípidos, los ácidos grasos y el glicerol liberados se unen a lipoproteínas plasmáticas y son transportados al hígado. El metabolismo incrementado de los ácidos grasos y la disminución de la lipogénesis, como producto del déficit de NADPH, da origen al incremento de la síntesis de los cuerpos cetónicos ácido  $\alpha$ -Hidroxiacetato, acetoacetato y acetona, a partir del Acetil CoA. Las altas concentraciones de cuerpos cetónicos consumen progresivamente las reservas alcalinas, desencadenando una acidosis metabólica. Debido a que la insulina interviene en la captación de los triglicéridos en las células, una secreción deficiente

de esta hormona se relaciona con la hipertrigliceridemia característica en estos pacientes<sup>6,8</sup>.

Adicionalmente, la ausencia de insulina disminuye la entrada de los aminoácidos a las células musculares, lo que incrementa el catabolismo de sus proteínas. Los aminoácidos glucogénicos liberados por la proteólisis quedan disponibles para la gluconeogénesis hepática lo que genera un balance negativo del nitrógeno, que conduce al agotamiento de las proteínas y al desgaste tisular<sup>2,7</sup>.

**Diabetes mellitus insulino resistente (Tipo II).**

En este tipo de diabetes, el paciente puede sintetizar la insulina en forma normal, sin embargo no puede utilizarla para la regulación del metabolismo de la glucosa, aminoácidos y lípidos. Esta situación puede ser consecuencia de: a) defectos en la estructura de la



**Figura 4.** Mapa conceptual de las alteraciones biomoleculares de la diabetes mellitus.

Intervención en el II Simposio Interdisciplinario en Diabetes Mellitus. Universidad del Magdalena. Asignaturas Bioquímica y Biología molecular. II semestre Medicina y Enfermería.

insulina, b) disminución en el número de receptores de la insulina y/o en su afinidad por la hormona, c) Producción insuficiente de insulina por las células b que pueda superar la resistencia<sup>2</sup>.

La resistencia a la insulina es muy común en individuos obesos; se ha demostrado que el número de receptores para la insulina está disminuido en personas obesas. Por otra parte, el aumento de la grasa visceral se ha relacionado con el aumento de la producción de la resistina y de citoquinas pro-inflamatorias como el Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), estos pueden bloquear la cascada de señalización de la insulina, disminuyendo el número de transportadores de la glucosa Glut 4.<sup>7,12</sup> La respuesta del organismo frente a estos eventos es aumentar la secreción de la insulina, es por esto que estos pacientes suelen presentar hiperinsulinemia.

En los individuos con diabetes mellitus tipo II, la glucosa proveniente de la glicógenolisis hepática no puede ser utilizada por las células musculares y adiposas, esto debido a la resistencia a la insulina. El metabolismo hepático favorece la síntesis de lípidos a partir del glicerol y de los ácidos grasos que provienen de la dieta y/o de las reservas del tejido adiposo, lo que favorece el desarrollo de un hígado graso. Los triglicéridos, que son liberados a la sangre en forma de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), se van acumulando lo que favorece la hipertrigliceridemia<sup>7</sup>.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Medicina Multimedia. Estructura de la Insulina. Disponible on line: [http://www.iqb.es/d\\_mellitus/historia/historia06.htm](http://www.iqb.es/d_mellitus/historia/historia06.htm)
2. Mac E. Hadley. Hormonas pancreáticas y regulación del metabolismo. En: Endocrinología, cuarta edición. Editorial Prentice Hall, Madrid, 1997: 269-296.
3. Cox TM, Sunclair J. Trastornos poligénicos. En: *Biología molecular en medicina*. Editorial Médica Panamericana S. A, Buenos Aires, 1998:149-152.
4. Pittman I, Philipson LH, Steiner DF. Insulin biosynthesis, secretion, structure, and structure-activity relationships, 2004. Disponible on line: [http://www.endotext.org/diabetes/diabetes3\\_new/diabetesframe3.htm](http://www.endotext.org/diabetes/diabetes3_new/diabetesframe3.htm).
5. Masajuki K. Papel del zinc en la endocrinología pediátrica. *Trib med* 2002; 102 (1): 39-49.
6. Pacheco D. Estructura, función y metabolismo de los carbohidratos. En: *Bioquímica Médica*, primera edición. Editorial Limusa, México, 2004: 235-324.
7. Harris R, Crabb DW. Interrelaciones metabólicas. En: *Bioquímica libro de texto con aplicaciones clínicas*, tercera edición. Editorial Reverte S. A, Barcelona, 1999: 525-559.
8. Matews C, van Holde KE, Ahern KG. Coordinación metabólica, control metabólico y traducción de señal. En: *Bioquímica*, tercera edición. Editorial Addison Wesley, 2003: 931-977.
9. Zorzano A, Palacín M, Gumà A. Mechanisms regulating GLUT4 glucose transporter expression and glucose transport in skeletal muscle. *Acta Physiol Scand* 2005; 183: 43-58.
10. Actions of Insulin. The Medical Biochemistry Page. Disponible on line: <http://web.indstate.edu/thcme/mwking/diabetes.html>
11. Insulin's mechanism of action. Disponible On line: <http://www.medbio.info/Horn/PDF%20files/insulin's%20mechanism%20of%20action.pdf>.
12. Zhang B. Insulin signalling and action: glucose, lipids, protein, 2002. Disponible on line: [http://www.endotext.org/diabetes/diabetes3\\_new/diabetesframe3.htm](http://www.endotext.org/diabetes/diabetes3_new/diabetesframe3.htm).
13. Villegas A. Diabetes Mellitus. En: *Fundamentos de Medicina, endocrinología*, sexta edición. Fondo Editorial Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB), 2004; 243-259.
14. Gual P, Le Marchand -Brustel Y, Tanti JF. Positive and negative regulation of glucosa uptake by hyperosmotic stress. *Diabetes metab*. 2003; 29: 566-75.