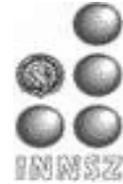


**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICION
“SALVADOR SZUBIRAN”**

**DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGIA Y
METABOLISMO**

**LA RELACION DE INSULINA DE 3
HORAS/INSULINA BASAL DURANTE LA CURVA
DE TOLERANCIA ORAL A LA GLUCOSA ES UN
INDICADOR DE RESISTENCIA A LA INSULINA**

**T E S I S
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGIA
P R E S E N T A
DR. SALVADOR ESCORCIA VARGAS**

**TUTOR DE TESIS:
DR. CARLOS A AGUILAR SALINAS
SUBJEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGIA**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**LA RELACION DE INSULINA DE 3
HORAS/INSULINA BASAL DURANTE LA CURVA
DE TOLERANCIA ORAL A LA GLUCOSA ES UN
INDICADOR DE RESISTENCIA A LA INSULINA**

Dr. Luis F Uscanga Domínguez
Jefe de Enseñanza

Dr. Juan A Rull
Director de Medicina

Dr. Carlos A Aguilar-Salinas
Subjefe del Departamento de Endocrinología
Tutor de Tesis

Dr. Carlos Aguilar-Salinas
Subjefe del Departamento de Endocrinología

Dr. Francisco J Gómez Pérez
Jefe del Departamento de Endocrinología y Metabolismo

Dr. Luís Federico Uscanga Domínguez
Jefe de Enseñanza

Agradecimientos:

Al Instituto Nacional de Ciencia Médicas y Nutrición Salvador Zubirán y a su personal por su inestimable ayuda.

Al Dr. Francisco Gómez Pérez por su apoyo constante e inagotable paciencia.

Al Dr. Carlos Aguilar, por asumir la dirección de esta tesis de especialidad, por su constante estímulo, apoyo y amistad.

Al Dr. Juan Manuel Torres por su incentivo y consejo en la elaboración de este trabajo.

A todos mis maestros que han forjado mi conocimiento.

A mi madre y hermanos por su invaluable e incondicional apoyo.

A Janett por el amor y aliento que imprime a lo largo de los días, gracias por todo

INDICE GENERAL

Resumen

Planteamiento del Problema

Antecedentes

Hipótesis, Objetivo y Diseño del trabajo

Justificación

Material y Métodos

Resultados

Conclusiones

Análisis y Recomendaciones

Bibliografía

RESUMEN

Introducción: No existen métodos clínicos accesibles para la práctica clínica que permitan una medición adecuada de la sensibilidad a la insulina. Los métodos dependen de la concentración de glucosa e insulina después de un periodo de ayuno o durante una curva de tolerancia oral a la glucosa (CTGO). La ausencia de ensayos de insulina que sean comparables entre si impiden el empleo de criterios diagnósticos homogéneos para identificar individuos con resistencia a la insulina. En estos casos, la secreción de insulina en la CTGO aumenta en duración y magnitud. Postulamos que el índice insulina a las tres horas / insulina basal (Ins3h/basal) puede ser un marcador de resistencia a la insulina aplicable a la práctica clínica ya que sus resultados son independientes del método usado para medir la insulina.

Objetivo: Describir las características clínicas asociadas a diversos valores del índice Ins3h/basal y su correlación con varios métodos indirectos empleados para estimar la sensibilidad a la insulina (HOMA, QUICKI y el descrito por Matsuda).

Material y Métodos: Se analizaron todas las curvas de tolerancia oral a la glucosa (75 g) con duración de tres o más horas, realizadas en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición de enero del 2002 a diciembre del 2004 (n=261). Se excluyeron los casos con diabetes, que tomaran metformina, con obesidad extrema o no contarán con el valor de insulina a la tercera hora de la prueba (n=109). Se obtuvieron datos clínicos adicionales registrados en los expedientes. Diferencias entre los cuartiles del índice Ins3h/basal fueron evaluadas por análisis de varianza. La correlación entre el índice y los estimadores de la sensibilidad a la insulina se midió por medio de la r de Pearson.

Resultados: Se incluyeron 152 casos con edad promedio de 44.5 ± 15.6 años y un índice de masa corporal de $29.3 \pm 4.7 \text{ kg/m}^2$. El 38% tenía intolerancia a la glucosa, el 21.1% era hipertenso y el colesterol HDL era menor de 40 mg/dl en el 71.7%. El índice Ins3h/basal no tuvo una correlación significativa con ninguno de los estimadores de la sensibilidad a la insulina analizados (HOMA $r=-0.06, p=0.461$, Matsuda $r=0.082, p=0.36$, insulina en ayunas $r=-0.043, p=0.602$, triglicéridos/HDL-C $r=0.006, p=0.94$). En contraste las correlaciones entre los índices fueron significativas y de magnitud similar a lo descrito en la literatura (ej. Matsuda versus HOMA $r=-0.622, p<0.001$). Al dividir la población por cuartiles del índice Ins3h/basal, no se observaron diferencias significativas en los marcadores clínicos de resistencia a la insulina (ej. índice de masa corporal) o en los índices de sensibilidad a la insulina. Tampoco se observó un gradiente en el índice al dividir la población por el número de componentes del síndrome metabólico (usando la definición del Programa

Nacional de Educación en Colesterol de EUA). En contraste, los valores de HOMA, Matsuda e insulina de ayuno se modificaron significativamente al aumentar el número de componentes del síndrome metabólico existentes. Se encontró una relación inversa significativa del índice Ins3h/basal con el índice de masa corporal ($r=-0.225, p=0.005$). Por ello se comparó el índice Ins3h/basal contra un indicador de la tasa de secreción de insulina (HOMA-célula beta), sin encontrarse una correlación significativa.

Conclusiones: El índice Ins3h/basal no es un indicador de la presencia de resistencia a la insulina. El patrón de la curva de insulina durante una CTGO no puede ser empleado como un indicador clínico de resistencia a la insulina.

ANTECEDENTES

Marco Teórico:

La insulina es la hormona anabólica más potente en el cuerpo humano y ejerce múltiples efectos en el metabolismo de lípidos y proteínas, transporte de iones y aminoácidos, síntesis de óxido nítrico, ciclo, proliferación y diferenciación celulares (1).

El término de resistencia a la insulina es usado en situaciones clínicas y experimentales para establecer la incapacidad por la insulina para promover una homeostasis adecuada de la glucosa y juega un papel importante en el deterioro de la tolerancia a la misma.

Hace décadas se ha demostrado que la resistencia a la insulina se asocia con hiperinsulinemia es especialmente en presencia de glucemia normal (2-4)

Este fenómeno es común para poblaciones con prevalencia elevada de DM2 como la nuestra y es una anomalía temprana en sujetos que desarrollarán intolerancia a la glucosa o diabetes (5).

El mejor método para la medición de la sensibilidad a la insulina es mediante la técnica de la pinza euglicémica-hiperinsulinémica (6) pero es más costoso y consume mucho tiempo por lo que no puede ser aplicado para la detección clínica.

Se han propuesto métodos alternativos como la prueba de tolerancia intravenosa a la glucosa con análisis de modelo mínimo (7-8) pero su aplicación para estudios epidemiológicos o clínicos es complicada por la toma frecuente de muestras y no reproducen las condiciones de la vida diaria como otros métodos relativamente simples [prueba de alimento mixto o curva de tolerancia oral a la glucosa (CTGO)].

La CTGO es usada mundialmente para clasificar los estados de tolerancia a la glucosa y en los últimos años también se ha utilizado para evaluar la función de la célula beta y la sensibilidad de los tejidos a la insulina (9-15) y en investigaciones clínicas de diabetes e hipertensión por su papel clave en estas alteraciones.

Este abordaje es simple pero aun poco sensibles y requieren preseleccionar a las poblaciones sobre las cuales se aplica. Diversos abordajes han sido

validados para su empleo en estudios epidemiológicos (16,17) con buena correlación con los índices de sensibilidad a la insulina obtenidos por técnica de pinza y análisis de modelo mínimo (18).

Sin embargo lo anterior, no existe un índice práctico aceptado de utilidad clínica y/o epidemiológica que defina a la resistencia a la insulina. Esto es debido en parte a que no se ha logrado estandarizar el ensayo de insulina que evita el uso de criterios homogéneos que identifiquen a los individuos con resistencia a la insulina y a la diversidad étnica de las poblaciones de estudio.

HIPOTESIS, OBJETIVO, DISEÑO DEL TRABAJO:

Hipótesis:

La relación insulina 3 horas/insulina basal durante la curva de tolerancia a la glucosa de 3 horas es un indicador de resistencia a la insulina.

Objetivo:

El objetivo principal del estudio es describir las características clínicas asociadas a diversos valores del índice Ins3h/basal y su correlación con varios métodos indirectos empleados para estimar la sensibilidad a la insulina (HOMA, QUICKI y el descrito por Matsuda).

Diseño del estudio: Transversal, retrolectivo, descriptivo y comparativo.

Ética: No existen aspectos del estudio que impliquen problemas éticos

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La identificación de un subrogado con independencia de los ensayos utilizados ofrecería a la práctica clínica un indicador de uso clínico de resistencia a la insulina.

Se ha demostrado que la reducción experimental de la fase temprana de liberación de insulina en humanos normales voluntarios produce intolerancia a la glucosa e hiperinsulinemia tardía (2 horas) (19).

Se selecciono el valor de insulina a las 3 horas por que los promedios de las concentraciones de insulina en individuos normales son prácticamente los mismos a los del tiempo 0 durante CTGO y son categóricamente diferentes de los observados en individuos con IGT u obesidad (7).

MATERIALES Y MÉTODOS:

Pacientes

Criterios de selección

Se analizaron todas las curvas de tolerancia oral a la glucosa (75 g) con duración de tres o más horas, realizadas en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán de enero del 2002 a diciembre del 2004 (n=261).

Criterios de exclusión.

Se excluyeron los casos con diabetes, que tomaran medicamentos que afectaran el metabolismo de la glucosa, con obesidad extrema o no contarán con el valor de insulina a la tercera hora de la prueba (n=109). Se obtuvieron datos clínicos adicionales registrados en los expedientes.

Métodos

Las curvas de tolerancia a la glucosa fueron realizadas después de un ayuno nocturno de 10 horas después del cual ingirieron un solución con 75gm de dextrosa y obtención de muestras venosas para la determinar la concentración de glucosa e insulina en los minutos 0, 30, 60, 120 y 180. También se obtuvo una muestra en ayuno para la determinación de lípidos séricos y bioquímica general.

Se determinó la existencia de resistencia a la insulina mediante el uso de ecuaciones de los modelos HOMA, QUICKI y el descrito por Matsuda.

El modelo de valoración de la homeostasis o HOMA fue evaluado como el producto de la concentración basal de insulina y glucosa durante la CTGO en tiempo 0 dividido entre el factor de corrección de sistemas métricos mediante la siguiente fórmula: $\{ \text{Insulina de ayuno } \mu\text{U/ml} \times [(\text{glucosa plasmática de ayuno mg/dL}) / (18)] \} / 22.5$

En el caso del índice cuantitativo de sensibilidad a la insulina (QUICKI por sus siglas en ingles) se determina tras sumar los valores resultantes de la transformación logarítmica y recíproca de los niveles de glucosa e insulina de ayuno $[1/\log \text{ de insulina de ayuno } (\mu\text{U/ml}) + \log \text{ de la glucosa de ayuno (mg/dL)}]$

La formula propuesta por Matsuda y DeFronzo $\{10,000/\text{raíz cuadrada de } [(\text{glucosa de ayuno mg/dL}) \times (\text{insulina de ayuno } \mu\text{U/ml})] \times [\text{promedio de}$

valores de glucosa de la CTGO de 2 horas X promedio de valores de insulina de la CTGO de 2 horas

La glucosa plasmática fue analizada usando el método de glucosa hexoquinasa (Synchron CX-Beckman Coulter). La insulina fue determinada mediante el ensayo Abbott IMx (inmunoensayo enzimático de micro partículas). La reactividad cruzada con proinsulina para este ensayo fue de 0.005%. Se determinaron las concentraciones plasmáticas de colesterol y triglicéridos mediante método enzimático (Boehringer Mannheim). El colesterol HDL fue medido posterior a precipitación de VLDL y LDL por el método de fosfotungstato (Boehringer Mannheim). El colesterol LDL se estimó mediante la fórmula de Friedewald.

Definiciones

Se definió obesidad usando los criterios de la NHLBI donde se considera sobrepeso un IMC ≥ 25 y < 30 , obesidad como IMC entre 30 y 39.9 y obesidad extrema un IMC ≥ 40 (20).

Hipertrigliceridemia fue definida como TGC ≥ 150 mg/dL; HDL bajo (categóricamente) < 40 mg/dL; se consideró hipertensión arterial sistémica una presión arterial $\geq 130/ \geq 85$. Se usaron los criterios del Programa Nacional de Educación en Colesterol de EUA para definir síndrome metabólico (21).

Los individuos se clasificaron con tolerancia normal a la glucosa si tenían < 100 mg/dL en ayunas, < 140 mg/dL a las 2 horas post-carga de glucosa, y sin historia previa de diabetes. Glucosa anormal de ayuno y/o intolerancia oral a la glucosa se definió como glucosa de ayuno entre 100 y 125 mg/dl. Diabetes fue definida como glucosa de ayuno ≥ 126 mg/dL, ≥ 200 mg/dL a 2 horas post-carga de glucosa o un valor aleatorio (o casual) ≥ 200 mg/dL en presencia de síntomas (21).

Análisis estadístico

Diferencias entre los cuartiles del índice Ins3h/basal fueron evaluadas por análisis de varianza. La correlación entre el índice y los estimadores de la sensibilidad a la insulina se midió por medio de la r de Pearson.

Los resultados son expresados en promedios y desviaciones estándar.

RESULTADOS:

Se incluyeron 152 casos con edad promedio de 44.5 ± 15.6 años y un índice de masa corporal de 29.3 ± 4.7 kg/m². El 38% tenía intolerancia a la glucosa, el 21.1% era hipertenso y el colesterol HDL era menor de 40 mg/dl en el 71.7%. **Tabla 1**

Características Antropométricas, Clínicas y Metabólicas	
No. Pacientes (n)	109
Sexo M/F (n)	14/95
Promedio de Edad	44.5±16.4
IMC kg/m ²	29.2±4.7
Peso normal	19
Obesidad (IMC>25)	90
PA sistólica (mm Hg)	122.79±17.1
PA diastólica (mm Hg)	78.85±10.5
Hipertensión arterial (%)	23(21.1)
Colesterol Total (mg/dl)	182.42±41.1
LDL (mg/dl)	107.1±33.5
HDL (mg/dl)	43.5±22.5
Triglicéridos (mg/dl)	159.53±91.1
Insulina 0 min (μU/ml)	9.5±6.9
Insulina 120 min (μU/ml)	111.62±170.1
Insulina 180 min (μU/ml)	61.15±111.2
Glucosa de ayuno (mg/dl)	95.44±11.6
Glucosa de 2 hrs (mg/dl)	130.86±29.66
Glucosa de ayuno anormal (%)	9(8)
Intolerancia a la glucosa (%)	41(37.6)
Insulina de ayuno >15 μU/ml (%)	16(14.6)
Insulina 3h/Insulina basal<1	7(6)
Insulina 3h/insulina basal<2	18(16)
HDL<40 (%)	58(53)
TGC/HDL>3	64(58.7)

HOMA	2.27 ±1.62
Matsuda	5.85±4.12
QUIKI	0.35±0.03
HOMA>2.5 (%)	30(27.5)
HOMA-β	32.64±27.9

Tabla 1.

El índice Ins3h/basal no tuvo una correlación significativa con ninguno de los estimadores de la sensibilidad a la insulina analizados (HOMA $r=-0.06$, $p=0.461$, Matsuda $r= 0.082$, $p=0.36$, insulina en ayunas $r=-0.043$, $p=0.602$, triglicéridos/HDL-C $r=0.006$, $p=0.94$). Tabla 2.

Coefficientes de correlación Insulina 3h/basal versus:		
	r	p
Insulina 0	-0.108	0.117
Insulina 2hr	0.269	<0.001
Glucosa 0	-0.03	0.667
Glucosa 120	0.795	0.004
Triglicéridos/HDL	-0.019	0.778
HOMA	-0.118	0.088
Matsuda	0.101	0.196
Quicki	0.344	<0.001

Tabla 2

En contraste las correlaciones entre los índices fueron significativas y de magnitud similar a lo descrito en la literatura (ej. Matsuda versus HOMA $r=-0.622$, $p<0.001$).

Al dividir la población por cuartiles del índice Ins3h/basal, no se observaron diferencias significativas en los marcadores clínicos de resistencia a la insulina (ej. índice de masa corporal) o en los índices de sensibilidad a la insulina.

Tampoco se observó un gradiente en el índice al dividir la población por el número de componentes del síndrome metabólico (usando la definición del Programa Nacional de Educación en Colesterol de EUA). Tabla 3

Análisis por número de componentes del síndrome metabólico				
	Glucosa>100		Glucosa>110	
No.	Ins3h/0h>1	HOMA	Ins3h/0h>1	HOMA
0	6.11±4.06	1.35±0.6	6.40±3.93	1.63±0.87
1	6.95±6.16	1.66±1.0	7.22±6.9	1.62±1.02
2	5.22±4.98	2.65±1.83	5.16±4.46	2.84±2.31
3	5.31±4.73	3.11±2.39	4.79±4.33	3.16±1.9
4	3.91±3.03	3.5±1.9	3.70±2.24	3.93±2.30
5	4.17±3.18	4.55±1.98	1.37±0.01	4.29±2.11
Total	5.48±4.90	2.7±2.01	5.48±4.9	2.74±2.01

HOMA: estima la severidad de la resistencia en lugar de medir la sensibilidad a la insulina

Tabla 3.

En discordancia, los valores de HOMA, Matsuda e insulina de ayuno se modificaron significativamente al aumentar el número de componentes del síndrome metabólico existentes. Se encontró una relación inversa significativa del índice Ins3h/basal con el índice de masa corporal ($r=-0.225$, $p=0.005$). Por ello se comparó el índice Ins3h/basal contra un indicador de la tasa de secreción de insulina (HOMA-célula beta), sin encontrarse una correlación significativa.

Se encontró correlación significativa de la relación tgc/hdl con la insulina basal ($r= 0.175$ y $p=0.004$) y con HOMA ($r= 0.982$ y $p =0.0001$). Por el contrario no se encontró correlación de este parámetro con la relación insulina 3h/basal ($r= -0.139$ y $p=0.982$).

CONCLUSIONES:

El interés de la resistencia a la insulina recae en su alta prevalencia en la población y su asociación con elevada mortalidad en especial por enfermedad coronaria aterosclerosa aun en sujetos no diabéticos (23,24).

Reaven fue el primero en describir la asociación de hiperinsulinemia, hiperuricemia, hipertrigliceridemia y riesgo elevado para el desarrollo de enfermedad vascular cerebral y cardíaca (25). Estas alteraciones se denominaron síndrome X pero no incluía a la obesidad como uno de sus componentes.

La definición oficial del síndrome metabólico fue ofrecida por la organización mundial de la salud en 1999 que toma en cuenta la resistencia a la insulina pero que tenía como criterio diagnóstico la medición de este parámetro mediante la pinza euglucémica hiperinsulinémica (captación de glucosa en el cuartil menor de la población bajo investigación) lo que la volvía impráctica para fines clínicos (26).

En 2001, el Tercer Reporte del Programa Nacional de Educación en Colesterol del Panel de Expertos en Detección, Evaluación y Tratamiento de Colesterol Elevado en Adultos (siglas en inglés NCEP/ATP III) (9) ofreció una definición de trabajo de síndrome metabólico basada en cinco criterios que los clínicos podrían implementar en la práctica diaria pero no considera a la resistencia a la insulina como parte del síndrome e incluso tiene baja sensibilidad para detectar estos casos (27).

Además, el uso de los criterios diagnósticos sugeridos por la OMS, NCEP/ATPIII subestima la prevalencia del síndrome metabólico en poblaciones no caucásicas.

Esta variabilidad étnica se ha confirmado mediante la medición directa de la resistencia a la insulina mediante pinza euglucémica hiperinsulinémica o mediante prueba de supresión de insulina siendo del 50% para los Pima americanos, 25% para los nativos australianos, 20% para asiáticos del sur en comparación con 4% de los Europeos del Norte (28).

La relación entre los niveles de insulina y glucosa durante la CTGO son tiempo dependientes ya que la insulina liberada tempranamente influye los valores tardíos de glucosa durante la prueba y por lo tanto también en los niveles tardíos de insulina.

Por otro lado la tasa de aclaramiento de glucosa en el plasma depende a su vez no solo de la glucosa secretada sino también de la sensibilidad del hígado y músculo a la insulina

Este estudio muestra que el índice $\text{Ins}_{3\text{h}}/\text{basal}$ no es buen un indicador de la presencia de resistencia a la insulina. El patrón de la curva de insulina durante una CTGO no puede ser empleado como un indicador clínico de resistencia a la insulina.

Se observo una correlación positiva con QUICKI probablemente porque este subrogado toma en cuenta los valores de glucosa e insulina durante la curva y puede determinar la existencia de la resistencia mas que la magnitud de la misma.

Es probable que los resultados obtenidos tengan relación con la población seleccionada de estudio pues en muchos de los casos las CTGO fueron hechas bajo sospecha clínica de resistencia a la insulina o de comorbilidades que de un modo podrían modificar este fenómeno.

Cuando se establece una relación de $\text{insulina}_{3\text{h}}/\text{insulina}_0 < 1$ se condensa en el grupo a los individuos delgados ($\text{IMC} < 25$).

Por otro lado cabe mencionar que la relación de insulina propuesta parece ser denominador dependiente por lo que el promedio resulta en una relación de 6.64 ± 4.7 debido en gran medida a la elevada prevalencia de individuos obesos en esta población.

A nuestro saber no se ha descrito la utilización de un subrogado basado en estos parámetros en población institucional.

La definición del estado de resistencia a la insulina se basa entre otros indicadores, en la medición de la inducción de la captación de la glucosa de los tejidos. Esta acción implica una relación entre la secreción de insulina y la sensibilidad a la misma en los tejidos requiriendo por lo tanto la estimación de ambas variables para la correcta valoración de cualquier individuo.

La relación $\text{insulina}_{3\text{h}}/\text{Basal}$ al no tomar en cuenta la concentración de glucosa es una medida de sensibilidad a la insulina y no del grado de severidad de la misma por lo que no se logra determinar su desempeño.

Como se esperaba los indicadores indirectos de resistencia a la insulina tuvieron correlación entre si por su valor predicativo positivo conocido

para detectar casos con resistencia a la insulina. Este valor predictivo varía según la población seleccionada como sucede con los demás parámetros ensayados.

ANALISIS Y RECOMENDACIONES:

Es complicado cuantificar el metabolismo de la glucosa mediado por insulina con una relación simple de parámetros sin incluir a la glucosa. La búsqueda de un método simple y confiable debe continuar pues es indispensable facilitar la identificación de casos que se beneficiarán del tratamiento al mismo tiempo de evaluar el resultado de los mismos.

El uso de criterios clínicos para la determinación resistencia a la insulina permanece hasta ahora como los instrumentos más prácticos y confiables para uso en la práctica diaria y para estudios epidemiológicos.

Hasta éste punto solo esta a nuestro alcance el uso de métodos descritos y validados en otras poblaciones que deberán emplearse y revalidarse en la nuestra.

BIBLIOGRAFIA

1. Flakoll PJ, Jensen MD, Cherrington AD (2004): Physiologic action of insulin. In *Diabetes Mellitus: A Fundamental and Clinical Text*. 3rd ed. LeRoith D, Taylor SI, Olefsky JM, Eds. Lippincott, Williams & Wilkins, p.165 –181
2. Karam JH, Grodsky GM & Forsham PH (1963). Excessive insulin response to glucose in obese subjects as measured by immunochemical assay. *Diabetes* 12:197–204.
3. Perley M & Kipnis DM (1966). Plasma insulin responses to glucose and tolbutamide of normal weight and obese diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes* 15:867–874.
4. Bagdade JD, Porte D Jr, Brunzell JD & Bierman EL (1974). Basal and stimulated hyperinsulinism: reversible metabolic sequelae of obesity. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 83:563–569.
5. Mohammed F. Saad; William C. Knowler; David J. Pettitt. Insulin and hypertension: relationship to obesity and glucose intolerance in Pima Indians. *Diabetes*, Nov 1990 v39 n11 p1430(6)
6. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R (1979). Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 237:E214–E223
7. Mari, A, Pacini G, Murphy E, Ludvik B, Nolan J. A Model-Based Method for Assessing Insulin Sensitivity From the Oral Glucose Tolerance Test. *Diabetes Care* Volume 24(3), March 2001, pp 539-548
8. Bergman RN: Toward physiological understanding of glucose tolerance: minimal-model approach. *Diabetes* 38:1512-1527, 1989
9. Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, Jenssen T, Yki-Jarvinen H, Van Haeften T, Renn W, Gerich J (2000): Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 23:295–301,
10. Seltzer HS, Allen W, Herron AL, Brennan MT (1967): Insulin secretion in response to glycemic stimulus: relation of delayed initial release to carbohydrate intolerance in mild diabetes mellitus. *J Clin Invest* 46:323–334,
11. Hanson RL, Pratley RE, Bogardus C, Narayan KM, Roumain JM, Fagot-Campagna A, Pettitt DJ, Bennett PH, Knowler WC (2000):

Evaluation of simple indices of insulin sensitivity and insulin secretion for use in epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 151:190–198

12. Bergstrom RW, Wahl PW, Leonetti DL, Fujimoto WY: Association of fasting glucose levels with a delayed secretion of insulin after oral glucose in subjects with glucose intolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 71:1447–1453, 1990

13. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28:412–419, 1985

14. Cederholm J, Wibell L: Insulin release and peripheral sensitivity at the oral glucose tolerance test. *Diabetes Res Clin Pract* 10:167–175, 1990

15. Matsuda M, DeFronzo RA: Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 22:1462–1470, 1999

16. Hanson RL, Pratley RE, Bogardus C, Narayan KM, Roumain JM, Imperatore G, Fagot-Campagna A, Pettitt DJ, Bennett PH, Knowler WC (2000). Evaluation of simple indices of insulin sensitivity and insulin secretion for use in epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 15:190–198

17. Young-Hyman D, Schlundt DG, Herman L, De Luca F, Counts D (2001). Evaluation of the insulin resistance syndrome in 5- to 10-year-old overweight/obese African-American children. *Diabetes Care* 24:1359–1364

18. Gutt M, Davis CL, Spitzer SB, Llabre MM, Kumar M, Czarnecki EM, Schneiderman N, Skyler JS, Marks JB (2000) Validation of the insulin sensitivity index [ISI(0,120)]: comparison with other measures. *Diabetes Res Clin Pract* 47:177–184

19. Calles-escandon J, Robbins D 1987 Loss of early phase of insulin release in humans impairs glucose tolerance and blunts thermic effect of glucose. *Diabetes* 36:1167–1172

20. NHLBI Obesity Education Initiative Task Force Members (1998). *Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults*. NIH Publication No. 98-4083

21. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (2001). Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III).JAMA.16;285(19):2486-97
22. Standards of Medical Care in Diabetes (2005). Diabetes Care, 28, S1
23. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen MR, Groop L (2001): Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. Diabetes Care 24:683–689,
24. Ford ES, Giles WH, Dietz WH (2002): Prevalence of metabolic syndrome among US adults. JAMA. 287:356–359,
25. Reaven GM (1988). Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 37:1595–1607
26. World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. 1999 Geneva
27. Youlian Liao, PHD, Soonho Kwon, MD, Sara Shaughnessy, MS, RD. Critical Evaluation of Adult Treatment Panel III Criteria in Identifying Insulin Resistance With Dyslipidemia. Diabetes Care 27:978-983, 2004
28. Reaven, Gerald M. Insulin Resistance. The Metabolic Syndrome X. (Stanford University School of Medicine, Stanford, CA); April 1999 p20