

# Influencia de los Parámetros Antropométricos sobre la Resistencia a la Insulina y Función de las Células- $\beta$ Pancreáticas en Mujeres Venezolanas Obesas

María Matilde Ramírez Alvarado,<sup>1</sup> César Sánchez Roitz,<sup>2</sup> Lilibian Torres Márquez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Bioquímica. Escuela de Ciencias Biomédicas y Tecnológicas. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Valencia 2001. Estado Carabobo. Venezuela.

<sup>2</sup>Laboratorio Clínico César Sánchez Font. Centro Médico Dr. Rafael Guerra Méndez. Calle Rondón c/c 5 de Julio. Valencia 2001. Edo. Carabobo. Venezuela.

Correspondencia: mmramirez@uc.edu.ve

## Resumen

La relación entre los parámetros antropométricos y la resistencia a la insulina muestra cierta diferencia étnica; en la patogénesis de la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2, en Japón y Corea el mayor porcentaje de pacientes diabéticos son de peso corporal normal. **Objetivo:** determinar la relación entre los parámetros antropométricos, resistencia a la insulina y función de las células- $\beta$  pancreáticas en mujeres venezolanas obesas y mujeres de peso normal durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG). **Metodología:** fueron incluidas en el estudio 15 mujeres de peso normal, con índice de masa corporal (IMC)  $21,8 + 1,9$  kg/m<sup>2</sup> y 15 mujeres obesas (IMC =  $35,3 + 5,3$  kg/m<sup>2</sup>). Se midió la circunferencia de la cintura y la cadera (CC) para calcular el índice cintura-cadera (ICC) y a los dos grupos se les realizó la PTOG (carga de 75g, 2h); se calcularon los siguientes índices: Modelo de Determinación de la Homeostasis de la resistencia a la insulina (HOMA-IR), Modelo de Determinación de la Homeostasis de la función de la célula- $\beta$  (HOMA- $\beta$ ), Índice Matsuda e Índice Insulinogénico. Se determinó la relación entre los parámetros antropométricos y estos índices. **Resultados:** en las mujeres obesas, el HOMA-IR se correlacionó positivamente con el IMC ( $r=0,74$ ,  $p=0,0015$ ), la CC ( $r=0,82$ ,  $p=0,0002$ ) y el ICC ( $r=0,52$ ,  $p=0,048$ ). El HOMA- $\beta$  se correlacionó positivamente con la circunferencia de la cintura (CC) en mujeres obesas ( $r=0,65$ ,  $p=0,0094$ ). No se observó correlación entre índice insulinogénico (IGI) y los parámetros antropométricos. El Índice Matsuda se correlacionó negativamente con el IMC ( $r=-0,50$ ,  $p=0,046$ ), CC ( $r=-0,62$ ,  $p=0,010$ ) y el índice cintura-cadera (ICC) ( $r=-0,65$ ,  $p=0,0085$ ) en mujeres obesas. **Conclusión:** el HOMA-IR, HOMA- $\beta$  y el Índice Matsuda tienen una fuerte relación con los parámetros antropométricos en mujeres obesas venezolanas, lo cual demuestra la influencia de los índices antropométricos en la resistencia a la insulina.

**PALABRAS CLAVE:** obesidad, IMC, resistencia a la insulina, HOMA-IR, Índice Matsuda.

## Abstract

### INFLUENCE OF ANTHROPOMETRIC PARAMETERS ON INSULIN RESISTANCE AND BETA-CELL FUNCTION IN VENEZUELAN OBESE WOMEN

There is an ethnic difference in the relationship between anthropometric parameters and insulin resistance; in Japan and Korea main percentage of diabetic patients have normal body weight. **Objective:** To determine the relationship between anthropometric parameters, insulin resistance and beta-cell function in Venezuelan obese women and normal body weight women during the Oral Glucose Tolerance Test (OGTT). **Methodology:** This study included 15 normal body weight women of body mass index (BMI)  $21.8 + 1.9$  kg/m<sup>2</sup> and 15 obese women of BMI= $35.3 + 5.3$  kg/m<sup>2</sup>. Waist (WC) and hip circumference were measured and the waist-hip ratio (WHR) calculated. Both groups were submitted to OGTT (75g load, 2h); the following indices were calculated: homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), homeostasis model assessment of  $\beta$ -cell function (HOMA- $\beta$ ), Matsuda index and insulinogenic index (IGI). We determined the relationship between anthropometric parameters and former metabolic indices. **Results:** in obese women, HOMA-IR was positively correlated with BMI ( $r=0.74$ ,  $p=0.0015$ ), WC ( $r=0.82$ ,  $p=0.0002$ ), and the WHR ( $r=0.52$ ,  $p=0.048$ ). The HOMA- $\beta$  was positively correlated with the WC in obese women ( $r=0.65$ ,  $p=0.0094$ ). No correlation was observed between IGI and anthropometric parameters. The Matsuda index was negatively correlated with BMI ( $r=-0.50$ ,  $p=0.046$ ), WC ( $r=-0.62$ ,  $p=0.010$ ) and WHR ( $r=-0.65$ ,  $p=0.0085$ ) in obese women. **Conclusion:** HOMA-IR, HOMA- $\beta$  and Matsuda index have a strong relationship with anthropometric parameters in obese Venezuelan women, demonstrating a close association between anthropometric indices and insulin resistance increase.

**KEY WORDS:** obesity, BMI, insulin resistance, HOMA-IR, Matsuda index.

## Introducción

La obesidad es un factor de riesgo para las enfermedades cardiovasculares y metabólicas como la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2.<sup>1-2</sup> La resistencia a la insulina puede estar asociada a un perfil aterogénico, protrombótico,

e inflamatorio, junto a otros factores de riesgo para conformar el síndrome metabólico o síndrome de resistencia a la insulina. La forma más frecuente de esta constelación de anomalías metabólicas vinculadas a resistencia a la insulina se encuentra en pacientes con obesidad abdominal, especialmente con un exceso de tejido adiposo intraabdominal o visceral.<sup>3</sup>

Sin embargo, parece haber una diferencia étnica en la patogénesis de la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2,<sup>4</sup> así por ejemplo, en países asiáticos como Japón y Corea<sup>5,6</sup> el mayor porcentaje de pacientes diabéticos tienen peso corporal normal, pero en ellos, el IMC es un factor determinante del grado de resistencia a la insulina.

Por otro lado, los métodos de para determinar la sensibilidad a la insulina basados en la prueba de tolerancia oral a glucosa (PTOG) ofrecen información sobre la secreción de insulina y la acción de ésta en los tejidos periféricos, es decir, pueden estimar la sensibilidad a la insulina periférica y hepática. En la PTOG, los valores de glucosa e insulina no presentan una relación lineal, por lo que se han elaborado varios índices que expresan una medida de la acción de la insulina.

Debido a las diferencias étnicas descritas, el presente trabajo tiene por objetivo determinar la relación entre los parámetros antropométricos, la resistencia a la insulina y la función de las células- $\beta$  pancreáticas en mujeres venezolanas obesas durante la PTOG.

## Pacientes, Materiales y Métodos

La población del estudio estuvo conformada por un grupo control de 15 mujeres de peso normal, IMC inferior a 24,9 kg/m<sup>2</sup>, y edades comprendidas entre 30 y 39 años. Para la definición de los grados de obesidad se siguieron los criterios de la Organización Mundial de la Salud.<sup>7</sup> El grupo de mujeres obesas estuvo conformado por 15 mujeres (IMC superior a 30,0 kg/m<sup>2</sup>) con edades comprendidas entre 30 y 40 años. De las 15 mujeres obesas, 8 presentaron obesidad grado II, 5 presentaron obesidad grado III y 2 presentaron obesidad grado IV. Las mujeres del estudio no presentaron antecedentes de enfermedad cardiovascular, diabetes, cáncer, enfermedad renal o hepática, enfermedad hematológica, hipotiroidismo, infarto en el año anterior, revascularización, enfermedad sistémica inflamatoria, ni infección. Las mujeres incluidas en el estudio tampoco tomaban medicamentos hipoglucemiantes ni presentaron un cambio de su peso mayor al 10% en los últimos 3 meses. A todas las mujeres del estudio se les realizó una historia médica y un examen físico completo antes de participar en el estudio. Todos los sujetos entregaron un consentimiento firmado antes de participar en el estudio

### Antropometría

El índice de masa corporal (IMC) se calculó como el peso corporal dividido entre la talla al cuadrado y expresado en kg/m<sup>2</sup>. El índice cintura-cadera (ICC) se calculó en todos los pacientes. La circunferencia de la cintura se midió en la menor circunferencia entre el borde de la última costilla y la cresta iliaca con los sujetos en posición erecta. La

circunferencia de la cadera se midió en la mayor circunferencia entre la cintura y el muslo.

### Prueba de tolerancia oral a la glucosa

El día de la prueba, los sujetos llegaron al laboratorio en ayuno de entre 12 y 14h. Luego, se tomó la muestra de sangre para las determinaciones bioquímicas (glucemia, insulina, colesterol total, colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad [cHDL], colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad [cLDL] y triglicéridos) y hematología completa. Para realizar la PTOG se comprobó que el sujeto presentase una glucemia menor a 110 mg/dL en ayuno. Las mujeres ingirieron 75 g de glucosa en solución en un tiempo máximo de 5 min. Para las determinaciones de glucemia y de insulina se procedió a tomar una muestra de sangre a los 30, 60 y 120 min después del consumo de la carga de glucosa. La prueba se realizó en estado de reposo. La PTOG se interpretó según los criterios de la Asociación Americana de Diabetes.<sup>8</sup> Todas las mujeres con peso corporal normal y las mujeres obesas a las que se les realizó el estudio presentaron una glucemia menor a 140 mg/dL.

### Análisis Bioquímicos

Para la determinación de colesterol total, cHDL, triglicéridos, glucosa, insulina, recuento de leucocitos, de cada sujeto se tomó una muestra de sangre en ayuno de la vena antecubital. La hematología completa se realizó en muestras tomadas con ácido edético usando un analizador Coulter Counter (Coulter, Miami, FL, EE.UU.) La glucosa sérica, el colesterol y los triglicéridos se determinaron por métodos enzimáticos usando un analizador *Vitros Chemistry System 250 (Ortho-Clinical Diagnostics, Jhonson-Jhonson Company, Rochester, NY, EE.UU.)*. El cHDL se determinó tras la precipitación selectiva de las lipoproteínas que contenían la apolipoproteína B con el reactivo *Vitros Magnetic HDL-Cholesterol (Ortho-Clinical Diagnostics, Jhonson-Jhonson Company, Rochester, NY, EE.UU.)*. Los valores de cLDL se calcularon por medio de la fórmula de Friedewald.<sup>9</sup> La concentración de insulina sérica se determinó por un ensayo inmunométrico quimioluminiscente en fases sólida utilizando el analizador Immulite (EURO/DPC, UK).

### Cálculos

Los índices de secreción de la insulina y de la resistencia a la insulina se calcularon como sigue:<sup>10-13</sup>

**Modelo de Determinación de la Homeostasis (HOMA-IR).** HOMA-IR:  $I_o \times G_o / 22,5$ , donde  $I_o$  representa la concentración de insulina en ayunas ( $\beta$ u/mL) y  $G_o$  es la glucemia en ayunas (mmol/L). Bajos valores de HOMA-IR indican mayor sensibilidad a la insulina, mientras que

valores altos de HOMA-IR indican menor sensibilidad a la insulina (resistencia a la insulina).

**Modelo de Determinación de la Homeostasis de la función de la célula- $\beta$**  (HOMA- $\beta$ ).  $HOMA-\beta: 20 \times I_0 / (G_0 - 3,5)$ , donde  $I_0$  representa la insulina en ayunas ( $\beta$ u/mL) y  $G_0$  es la glucemia en ayunas (mmol/L). HOMA- $\beta$  mide la secreción de insulina y es un indicador la función de la células  $\beta$  pancreáticas.

**Índice Matsuda o Índice de Sensibilidad Corporal a la Insulina.** Índice Matsuda:  $10.000/(G_0 \cdot I_0 \cdot G_m \cdot I_m)^{1/2}$ , donde  $G_m$  (mg/dL) es la media de glucemia durante la PTOG,  $I_m$  ( $\beta$  u/mL) representa la media de insulina durante la PTOG.

**Índice Insulinogénico (IGI).**  $IGI: (I_{30} - I_0) / (G_{30} - G_0)$ , donde  $G_{30}$  es la glucemia a los 30 minutos luego de la carga de glucosa durante la PTOG,  $I_{30}$  es la insulina a los 30 minutos luego de la carga de glucosa.

### Análisis Estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el programa Statistix 8.0. Para determinar la distribución normal de las variables se utilizó la prueba Shapiro-Wilk. Las diferencias entre los grupos se evaluó con la prueba t de Student's para las variables que presentaron distribución normal. Los valores de edad, IMC, CC, insulina, presión sistólica, presión diastólica, triglicéridos, HOMA-IR, HOMA- $\beta$ , IGI e Índice Matsuda no presentaron una distribución normal, por lo que se utilizó el Wilcoxon Rank Sum Test para determinar las diferencias entre los grupos. La relación entre las variables se determinó con un análisis de regresión simple y correlación de Pearson. Para todas las

pruebas estadísticas se usó como criterio de significación  $p < 0,05$ .

## Resultados

**Características clínicas de los grupos de estudio**  
Las características antropométricas y bioquímicas de los grupos estudio se presentan en la (Tabla 1).

Los grupos obeso y peso normal son comparables en edad. Las mujeres obesas presentaron mayor IMC ( $p < 0,0001$ ), mayor CC ( $p < 0,0001$ ) y mayor ICC ( $p < 0,0001$ ) que las mujeres de peso normal. Las mujeres obesas presentaron niveles elevados de insulina en ayunas ( $p = 0,0001$ ), triglicéridos ( $p < 0,0001$ ), y presión sistólica ( $p = 0,01$ ) en comparación con las mujeres de peso normal. Adicionalmente, las mujeres obesas presentaron menores niveles de HDL-colesterol que las mujeres de peso normal ( $p = 0,015$ ). Las mujeres obesas presentaron mayores niveles de HOMA-IR ( $p = 0,0001$ ), HOMA- $\beta$  ( $p = 0,0001$ ) e IGI ( $p = 0,014$ ). Un 73,3% (11 de 15) de mujeres obesas presentaron índice HOMA-IR superior a 2,5, frente a un 6,7% (1 de 15) de mujeres con peso corporal normal que mostraron un índice HOMA-IR superior a 2,5.

La interpretación del Índice Matsuda indica que los sujetos que presentan un índice superior a 2,5 no tienen resistencia a la insulina.<sup>14</sup> Las mujeres obesas presentaron menores niveles de Índice Matsuda ( $p = 0,0001$ ) con respecto a las de peso normal. Un 66,7% (10 de 15) de mujeres obesas presentaron Índice Matsuda superior a 2,5, frente al 100% (15 de 15) de las mujeres con peso normal que mostraron un Índice Matsuda superior a 2,5.

Tabla 1

### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS GRUPOS ESTUDIO

	Grupo control Peso Normal (n = 15)	Grupo obeso (n = 15)
Edad (años)	33,9 + 2,9	34,4 + 4,3
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	21,8 + 1,9	35,3 + 5,3*
CC (cm)	71,3 + 4,7	102,1 + 16,9*
ICC	0,73 + 0,04	0,82 + 0,06*
Presión sistólica (mmHg)	99,0 + 11,4	111,3 + 13,0*
Presión diastólica (mmHg)	66,0 + 7,4	72,7 + 10,3
Glucosa en ayunas (mg/dL)	87,2 + 4,9	91,1 + 5,4
Insulina en ayunas ( $\beta$ U/mL)	4,9 + 2,6	14,4 + 8,2*
Colesterol total (mg/dL)	169,3 + 18,4	171,3 + 35,1
HDL-colesterol (mg/dL)	59,6 + 10,3	46,1 + 15,1*
LDL-colesterol (mg/dL)	92,9 + 17,1	103,9 + 25,3
Triglicéridos (mg/dL)	80,5 + 27,9	110,9 + 37,5*
Leucocitos x 103	6,2 + 1,0	6,9 + 1,0
HOMA-IR	1,07 + 0,62	3,30 + 2,06*
HOMA- $\beta$	74,27 + 37,86	177,71 + 77,85*
IGI	1,73 + 2,07	2,85 + 2,80*
Índice Matsuda	10,32 + 3,90	4,41 + 2,41*

Los datos se expresan como la media + DS.

### Correlación entre los parámetros antropométricos y los índices de sensibilidad a la insulina

En la (Tabla 2) se muestra que en las mujeres obesas el HOMA-IR se correlaciona positivamente con el IMC, CC y el ICC; en cambio, esta correlación no se observó en mujeres de peso normal. El HOMA- $\beta$  se correlacionó positivamente con la CC en mujeres obesas, y esta correlación no se observó en mujeres peso normal. No se observó correlación entre IGI y los parámetros antropométricos en el grupo obeso ni en el grupo peso normal. El Índice Matsuda se correlacionó negativamente con el IMC, CC y el ICC en las mujeres obesas; en cambio, esta correlación no se observó en mujeres de peso normal.

**Tabla 2**

CORRELACIÓN ENTRE LOS PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS Y LOS ÍNDICES DE SECRECIÓN DE LA INSULINA Y DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA				
	Grupo normopeso (n= 15)		Grupo obeso (n= 15)	
	r	p	r	p
<b>HOMA-IR</b>				
IMC	0,13	0,65	0,74	0,0015
CC	-0,09	0,75	0,82	0,0002
ICC	0,24	0,40	0,52	0,048
<b>HOMA-<math>\beta</math></b>				
IMC	0,34	0,22	0,51	0,054
CC	0,23	0,42	0,65	0,0094
ICC	0,38	0,16	0,50	0,058
<b>IGI</b>				
IMC	-0,04	0,88	-0,26	0,34
CC	0,10	0,74	-0,39	0,15
ICC	0,26	0,35	-0,29	0,30
<b>Índice Matsuda</b>				
IMC	0,02	0,96	-0,50	0,046
CC	0,08	0,77	-0,62	0,010
ICC	-0,32	0,24	-0,65	0,0085

### Discusión

El índice HOMA-IR es un método válido para evaluar la insulinorresistencia, se correlaciona con la pinza euglucémica en individuos con diferentes grados de tolerancia a la glucosa y sensibilidad insulínica.<sup>15</sup> Mientras mayor es este índice, menor es la sensibilidad a la insulina y más severa la resistencia a la insulina. En nuestro estudio las mujeres obesas mostraron una mayor re-

sistencia a la insulina con mayores niveles de HOMA-IR, respecto de las mujeres con peso normal, un 73,3% de mujeres obesas presentaron valor de HOMA-IR superior a 2,5, además, el HOMA-IR se correlacionó positivamente con el IMC, CC e ICC. Nuestros resultados indican que el aumento de los índices antropométricos en mujeres obesas es un factor que contribuye con el desarrollo de resistencia a la insulina. Otros grupos han reportado que la obesidad es un factor de riesgo para la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2.<sup>16,17</sup>

El índice Homa- $\beta$  mide la función de la célula-beta a partir de la insulina y glucosa basales. El índice Homa- $\beta$  se encontró elevado en mujeres obesas en comparación con mujeres de peso normal, lo que representa una alteración manifiesta de la secreción de insulina en las mujeres obesas, respecto de las mujeres con peso normal. Esta alteración está representada fundamentalmente por la presencia de hiperinsulinemia compensatoria, ante el HOMA-IR elevado, el cual indica un incremento de la insulino-resistencia y como consecuencia de esto, mayor secreción de insulina por parte de la célula-beta pancreática en las obesas. Se ha descrito que las anomalías en la función de las células- $\beta$  están presentes en los individuos obesos de alto riesgo en desarrollar diabetes mellitus, antes de que desarrollen la hiperglucemia,<sup>18,19</sup> debido a la capacidad de las células- $\beta$  para regular su respuesta de insulina con base en las diferencias de sensibilidad a la insulina.

Por otro lado, el índice HOMA- $\beta$  se correlacionó positivamente con la CC, siendo la CC un índice que mide la concentración de grasa en la zona abdominal, indicando que las mujeres obesas que presentan mayor CC y por lo tanto mayor masa grasa abdominal, presentan mayor secreción de insulina por parte de la célula-beta pancreática como consecuencia de la insulino-resistencia. Otros estudios han reportado que la disminución del IMC, en área de grasa visceral y en CC, en sujetos obesos, se relaciona con disminución de la secreción de insulina comprobada mediante la aplicación del índice HOMA- $\beta$ .<sup>20</sup> Lo descrito hasta ahora indica que una disminución en la grasa abdominal podría disminuir la necesidad de una hiperinsulinemia compensatoria por parte de las células- $\beta$  en obesos.

En nuestro estudio, las mujeres obesas presentaron mayores niveles de IGI con relación a las mujeres de peso normal, pero el IGI no se correlacionó con ningún índice antropométrico. Este resultado concuerda con otro estudio que reportó que el IGI no se correlaciona con cambios en las medidas de adiposidad en sujetos obesos.<sup>20</sup>

El Índice Matsuda presenta similitudes con el modelo HOMA, y para su cálculo se incluye no sólo los valores basales, sino también los que se producen por estímulo de la célula beta durante la PTOG. La sensibilidad a la insulina durante la PTOG reflejaría aproximadamente y de forma equitativa, la supresión de la producción hepática de glucosa y la captación de glucosa por los tejidos

periféricos, de modo que cuanto mayor es la resistencia a la insulina del hígado y los tejidos periféricos, mayor es el incremento de glucosa, y la sensibilidad global a la insulina sería inversamente proporcional al producto de las medias de glucosa e insulina en la fase de sobrecarga de glucosa, lo cual se refleja en el Índice Matsuda. El Índice Matsuda revela la sensibilidad periférica a la insulina, en este estudio las mujeres obesas presentaron una correlación negativa entre el IMC, la CC y el ICC y el Índice Matsuda, indicando que a mayor valor de índice antropométrico las mujeres obesas presentan menor sensibilidad periférica a la insulina, revelando que los índices antropométricos tienen un profundo impacto en la sensibilidad periférica a la insulina. Se ha reportado que las mujeres obesas con mayor IMC y tejido adiposo abdominal presentan mayor nivel de HOMA-IR y menor Índice Matsuda.<sup>21,22</sup>

En conclusión, el HOMA-IR, HOMA $\beta$  y el Índice Matsuda tienen una fuerte relación con los parámetros antropométricos en mujeres obesas venezolanas, lo cual muestra un fuerte impacto del aumento de los índices antropométricos sobre la resistencia a la insulina.

## Referencias

1. Caballero B. A nutrition paradox—underweight and obesity in developing countries. *N Engl J Med* 2005;352:1514-1516.
2. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009;373:1083-1096.
3. Després JP, Lemieux I, Bergeron J, Pibarot P, Mathieu P, Larose E, et al. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb vasc Biol* 2008;28:1039-49.
4. Chandler-Laney PC, Phadke RP, Granger WM, Muñoz JA, Man CD, Cobelli C, et al. Adiposity and  $\beta$ -cell function: relationships differ with ethnicity and age. *Obesity* 2010;18:2086-2092.
5. Taniguchi A, Fukushima M, Sakai M, Kataoka K, Nagata I, Doi K, et al. The role of the body mass index and triglyceride levels in identifying insulin-sensitive and insulin-resistant variants in Japanese non-insulin-dependent diabetic patients. *Metabolism* 2000;49:1001-1005.
6. Chang SA, Kim HS, Yoon KH, Ko SH, Kwon HS, Kim SR, et al. Body mass index is the most important determining factor for the degree of insulin resistance in non-obese type 2 diabetic patients in Korea. *Metabolism* 2004;53:142-146.
7. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva 2000.
8. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2006;29(suppl 1):9-13.
9. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;8:499-502.
10. 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* 1985;28:412-419.
11. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 1999;22:1462-1470.
12. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004;27:1487-1495.
13. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-419.
14. Stern SE, Williams K, Ferrannini E, DeFronzo RA, Bogardus C, Stern MP. Identification of individuals with insulin resistance using routine clinical measurements. *Diabetes* 2005;54:333-339.
15. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000;23:57-63.
16. Kim SH, Abbasi F, Reaven GM. Impact of degree of obesity on surrogate estimates of insulin resistance. *Diabetes Care* 2004;27:1998-2002.
17. Muscelli E, Camastra S, Gastaldelli A, Natali A, Masoni A, Pecori N, et al. Influence of duration of obesity on the insulin resistance of obese non-diabetic patients. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22:262-267.
18. Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and  $\beta$  cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2003;46:3-19.
19. Tabak AG, Jokela M, Akbaraly TN, Brunner EJ, Kivimaki M, DR Witte. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study. *Lancet* 2009;373:2215-2221.
20. Maki G, Akemi M, Atsushi G, Kijo D, Satoshi S, Naomi A, et al. Reduction in Adiposity,  $\beta$ -Cell Function, Insulin Sensitivity, and Cardiovascular Risk Factors: A Prospective Study among Japanese with Obesity. *PLoS One* 2013;8:57964-57969.
21. Oka R, Yagi K, Sakurai M, Nakamura K, Nagasawa SY, Miyamoto S, et al. Impact of visceral adipose tissue and subcutaneous adipose tissue on insulin resistance in middle-aged Japanese. *J Atheroscler Thromb* 2012;19:814-822.
22. McLaughlin T, Lamendola C, Liu A, Abbasi F. Preferential fat deposition in subcutaneous versus visceral depots is associated with insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E1756-1760.