

## Evaluación de parámetros clínicos y de laboratorio relacionados con el diagnóstico de insulino resistencia

A. Verónica Araya<sup>1,4</sup>, Maritza Garrido<sup>2,a</sup>, Egardo Caamaño<sup>2,b</sup>, Carmen Romero<sup>2,a,c</sup> y Jaime Poniachik<sup>3</sup>

### Evaluation of clinical and laboratory parameters related to the diagnosis of insulin resistance

The evaluation of insulin resistance (IR) in clinical practice is based on the determination of fasting insulin (I0) and insulin level after 2 hours in an oral glucose tolerance test (OGT). However, there are not adequate cutoff points to discriminate IR patients. **Objectives:** to evaluate the reliability of insulin levels in the diagnosis of IR using the intravenous insulin tolerance test (IVITT) as the gold standard. **Patients and Method:** The OGT and IVITT of patients who participated as cases or controls in research protocols were analyzed. We excluded those cases with fasting glycemia over 126 mg/dl. **Results:** 128 cases, 111 F, 17 M; Age:  $40.3 \pm 14.8$  years; BMI:  $33 \pm 8$  kg/m<sup>2</sup>; Waist circumference, M:  $100.3 \pm 9.4$  cm, F:  $96 \pm 15$  cm. According to IVITT (KITT), 103 (80.5%) were IR (KITT < 4.5%) and 25 (19.5%) were non IR (KITT > 4.5%). Fasting (G0) and 120 minutes after glucose challenge glycemia (G120), I0 and I120, HOMA and area under the glycemia and insulin curve, were significantly higher in the IR, as the same as, hypertension and acanthosis nigricans features ( $p < 0.05$ ). According to G120, 45 cases (35.2%) had glucose intolerance, 9 (7%) diabetes and 74 (57.8%) were normals. In addition to G0, only IVITT was significantly different among the 3 groups ( $p = 0.025$ ), identifying most insulin resistant subjects. The sensitivity and specificity for a cutoff point of I120 at 60  $\mu$ U/mL, were 30% and 88%, respectively. **Conclusion:** Baseline and 120 minutes post glucose charge insulin levels and HOMA, do not discriminate insulin resistant subjects, especially when there is fasting or post-stimulus hyperglycemia. Therefore, they are not recommended for individual diagnosis or therapeutic decisions.

**Key words:** insulin resistance, intravenous insulin tolerance test, insulin levels, glucose tolerance test.

<sup>1</sup>Sección Endocrinología y Diabetes.

<sup>2</sup>Laboratorio de Endocrinología y Biología de la Reproducción.

<sup>3</sup>Centro de Gastroenterología, Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

<sup>4</sup>Clínica Las Condes.

<sup>a</sup>Bioquímico.

<sup>b</sup>Tecnólogo Médico.

<sup>c</sup>PhD.

Correspondencia a:

A. Verónica Araya  
Santos Dumont 999  
Teléfono: 56-229788430  
varaya@hcuch.cl

Recibido: 20-01-2017

Aceptado: 14-04-2017

### Introducción

La insulino resistencia (IR) es una condición fisiopatológica asociada a patologías crónicas como la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), síndrome de ovario poliquístico (SOP), enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) entre otras y se la considera el mecanismo principal en el Síndrome Metabólico.

Varios órganos y tejidos manifiestan la IR, principalmente el músculo, tejido adiposo e hígado, pero, la severidad de ésta, puede variar de un tejido a otro, lo que determina la dificultad de su evaluación en forma directa.

En la práctica clínica la evaluación de la IR se basa

en métodos indirectos o no dinámicos como la determinación de insulínemia basal y cálculo de HOMA, por la dificultad en la aplicación de los métodos directos o dinámicos como el clamp euglicémico hiperinsulinémico, modelo mínimo o test de tolerancia a la insulina intravenosa (TTIIV)<sup>1</sup>.

La insulínemia y la glicemia en una muestra de ayuno, están determinadas por un balance entre la producción hepática de glucosa y la secreción de insulina, que se mantiene por un mecanismo de *feed-back* de asa entre el hígado y la célula beta. A diferencia de los métodos dinámicos, que evalúan insulino sensibilidad, estos son indicadores de IR hepática. Un estudio reciente, demos-

## Artículo Original

tró que, en sujetos con IR, la hiperinsulinemia depende también de una disminución en el clearance de insulina, probablemente a nivel hepático<sup>2</sup>. Sin embargo, hay que señalar que, la insulinemia de ayuno presenta una débil correlación con el clamp<sup>3</sup>.

En nuestro medio, se ha utilizado por más de dos décadas, la medición de la insulinemia postcarga de glucosa como método para el diagnóstico de IR y seguimiento de la terapia. En los métodos derivados de la prueba de tolerancia a la glucosa oral, el aumento de la glicemia durante la prueba estimula la captación de glucosa principalmente por el músculo esquelético; a mayor IR muscular se requiere mayor insulinemia para disminuir la glucosa plasmática, por lo tanto, evalúan la IR periférica.

Sin embargo, el punto de corte aplicado para esta prueba, deriva de los resultados de un estudio diseñado en población europea, para evaluar factores de riesgo coronario, entre ellos la hiperinsulinemia, que se definió como un valor de insulina postcarga sobre 2 DS del promedio del grupo estudiado, y que resultó 63  $\mu\text{UI/mL}$ <sup>4</sup>. Además, la insulina postcarga no se correlaciona con el clamp y tiene una alta variabilidad (falsos positivos frecuentes). Un estudio realizado por Arancibia et al, en el que se analizó un número importante de pruebas de tolerancia a glucosa, demostró que, en nuestra población, este valor está por debajo del percentil 75<sup>5</sup>. Por lo tanto, en el último consenso de la Soched, no se recomienda esta medición como método diagnóstico, recomendando el uso de parámetros clínicos<sup>6</sup>.

El TTIIV fue uno de los primeros métodos utilizados para estudiar la acción periférica de la insulina. Bonora lo propuso como un método simple, económico, con buena correlación con el clamp y que puede ser aplicado en pacientes diabéticos. Refleja la combinación de la supresión de la producción hepática de glucosa y la estimulación de la captación periférica de glucosa por insulina. Para obviar el efecto de las hormonas de contrarregulación, se utilizan los primeros 15 min de la curva<sup>7</sup>.

El objetivo de nuestro estudio fue evaluar si la insulinemia postcarga es una determinación adecuada para el diagnóstico de IR, en pacientes con distintas patologías que se asocian a esta condición, aplicando el TTIIV como patrón de comparación.

### Pacientes y Método

Estudio descriptivo de corte transversal, de los resultados de parámetros clínicos, prueba de tolerancia a glucosa y TTIIV realizados a pacientes que participaron como casos o controles, en diferentes protocolos de investigación, desarrollados en el Hospital Clínico de la Universidad

de Chile, entre los años 2004-2010, en los que se evaluó IR (SOP, obesidad, EHGNA) y fueron aprobados por el Comité de ética local y de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile. Todos los participantes firmaron un consentimiento informado.

Se excluyó los casos en los que la glicemia basal fue mayor a 126 mg/dL y a los que utilizaban alguna terapia insulino sensibilizadora por más de un mes.

A cada voluntario se le realizó una prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTG) con 75 g de glucosa. Se utilizó glucosa anhidra disuelta el 100 ml de agua destilada. Se determinó glicemia e insulinemia basal y a los 30, 60, 90 y 120 min postestímulo. Se realizó el cálculo del área bajo la curva (AUC), para glicemia e insulinemia utilizando el método trapezoidal. Una semana después de la PTG, a cada participante se le realizó el test de tolerancia a la insulina intravenosa, que consiste en la recolección de 2 muestras de sangre (basal y -5 min) seguidas de la inyección de insulina de acción rápida (Actrapid®) endovenosa (0,1 U/kg de peso), y toma de muestras a los 3, 6, 9, 12 y 15 min post-inyección. Del cálculo de la pendiente de la línea de la glicemia se obtiene el  $K_{ITT}\%$  min. Se aplicó el punto de corte de 4,5 o menor para considerar IR<sup>7</sup>:

Las muestras de sangre fueron tomadas en tubo estándar (sin anticoagulante), mantenidas en hielo, centrifugadas a 4°C y almacenadas a -20°C hasta su procesamiento. Todas las muestras de cada grupo de pacientes se procesaron en un mismo ensayo.

La medición de insulina se realizó mediante un ensayo inmunométrico de quimioluminiscencia en el equipo automatizado Immulite (Siemens Healthcare Global, Pennsylvania) cuya sensibilidad es de 2  $\mu\text{UI/mL}$  y coeficiente de variación intraensayo e interensayo de 5,7% y 6,7% respectivamente. Las determinaciones de glucosa fueron realizadas mediante técnica colorimétrica de la glucosa oxidasa-PAP (*Human Gesellschaft für Biochemica und Diagnostica, Wiesbaden*) con una sensibilidad de 3,3 mg/dL, coeficiente de variación intraensayo de 2,99% e interensayo de 3,03%.

Análisis estadístico: los resultados se presentan como promedio  $\pm$  desviación estándar (DS). Para evaluar las diferencias entre medias se utilizó el test de t-students para variables con distribución normal, Mann Whitney para las que no distribuyen normal y  $\chi^2$  para las variables no paramétricas. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ . Para el cálculo de sensibilidad (S) y especificidad (E) se construyó una curva ROC.

### Resultados

El total de pacientes evaluados fue 128, de los cuales

Tabla 1. Características clínicas y de laboratorio de los pacientes evaluados

Parámetro	Total n = 128		Hombres n = 17		Mujeres n = 111	
	Promedio ± DS	Rango	Promedio ± DS	Promedio ± DS	Promedio ± DS	Promedio ± DS
Edad (años)	40,3 ± 14,8	16-82	43,2 ± 12,9		39,8 ± 15,1	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	33,0 ± 8,0	21-68	29,3 ± 4,4		33,7 ± 8,3	
Circunferencia cintura (cm)	99,3 ± 18,6	66-176	100,3 ± 9,4		96,0 ± 15,0	
Glicemia basal (mg/dL)	96,2 ± 11,6	69-109	94,5 ± 11,9		96,0 ± 12,0	
Glicemia 120 (mg/dL)	138,4 ± 42,6	67-284	149,0 ± 50,4		137 ± 41,3	
AUC glicemia (mg/ml/min)	17.537 ± 4.013	10.290-29.895	17.877 ± 4.206		17.484 ± 4.000	
Insulina basal (μUI/mL)	19,0 ± 10,7	3,3-52	20,5 ± 11,6		18,7 ± 10,6	
Insulina 120 (μUI/mL)	150,6 ± 138,1	16,5-1.310	171,5 ± 65,2		147,0 ± 146,0	
AUC insulina (μUI/mL/min)	15.803 ± 11.358	2.733-90.400	19.135 ± 11.304		15.283 ± 11.323	
K <sub>ITT</sub> (%)	3,4 ± 1,3	0,2-7,0	2,7 ± 1,3		3,4 ± 1,3	
HOMA	4,5 ± 2,7	0,66-16,5	4,9 ± 3,6		4,5 ± 2,5	

AUC: área bajo la curva, K<sub>ITT</sub>: constante del test de tolerancia a la insulina intravenosa

111 fueron mujeres y 17 hombres. Las características clínicas y de laboratorio se muestran en la Tabla 1.

Al dividir los casos según K<sub>ITT</sub>, 103 (80,5%) fueron insulino resistentes y 25 (19,5%) fueron no insulino resistentes. No hubo diferencia significativa para la edad y el IMC entre los 2 grupos.

Como se muestra en la Tabla 2, los niveles de glicemia e insulinemia basales (G0, I0) y 120 min postcarga de glucosa (G120, I120) y las AUC de glicemia e insulinemia fueron significativamente mayores en los IR.

La proporción de pacientes con acantosis nigricans e HTA fue significativamente mayor en los IR que en los no IR: 47,6% (49/103) vs 28% (7/25) y 26,2% (27/103) vs 8% (2/25) respectivamente.

De acuerdo a la glicemia postcarga, 45 casos (35,2%) tenían intolerancia a la glucosa y 9 (7%) tenían diabetes. La Tabla 3 muestra que la glicemia basal fue significativamente más alta en los intolerantes a la glucosa y diabéticos comparados con los casos con tolerancia a glucosa normal. De los otros parámetros, sólo el TTIIV fue significativamente diferente entre los 3 grupos, identificando a los más insulino resistentes (p = 0,025).

Se construyó la curva ROC para evaluar la sensibilidad y especificidad de la insulinemia a los 120 min postcarga. Para el punto de corte de 60 μUI/mL, la S es 32% y la E 88% (Figura 1A). La mejor S y E se obtuvo para el punto de corte de 114 μUI/mL, 72% y 59% respectivamente (Figura 1B).

Tabla 2. Parámetros de laboratorio en pacientes con y sin IR de acuerdo al TTIIV

Parámetro	K <sub>ITT</sub> < 4,5	K <sub>ITT</sub> > 4,5	p
Glicemia basal (mg/dL)	97,2 ± 12	92 ± 8,7	0,03
Glicemia 120 (mg/dL)	144,2 ± 40,7	114,6 ± 42,5	0,004
AUC glicemia (mg/ml/min)	18.092 ± 3.727	15.273 ± 4.411	0,007
Insulina basal (μUI/mL)	19,9 ± 11,2	14,9 ± 7,5	0,03
Insulina 120 (μUI/mL)	162,8 ± 148,8	101 ± 61,5	0,009
AUC insulina (μUI/mL/min)	16.731 ± 12.139	12.052 ± 6.329	0,04

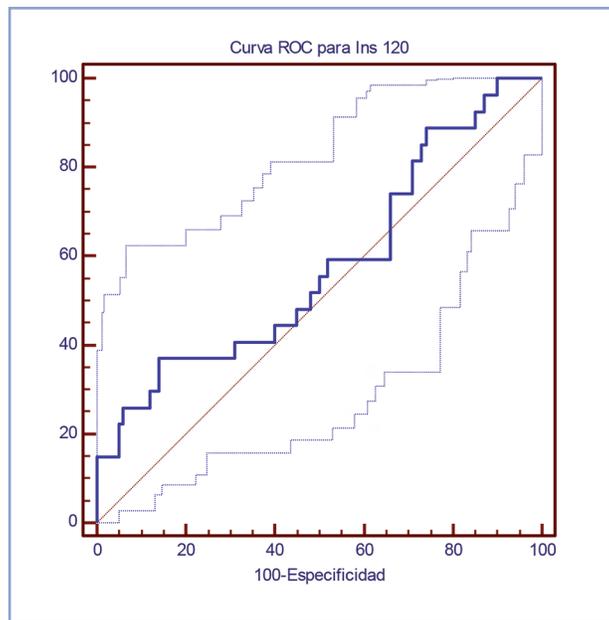
TTIIV: test de tolerancia a la insulina intravenosa.

Tabla 3. Comparación de parámetros relacionados con IR, en grupos divididos según la glicemia postcarga

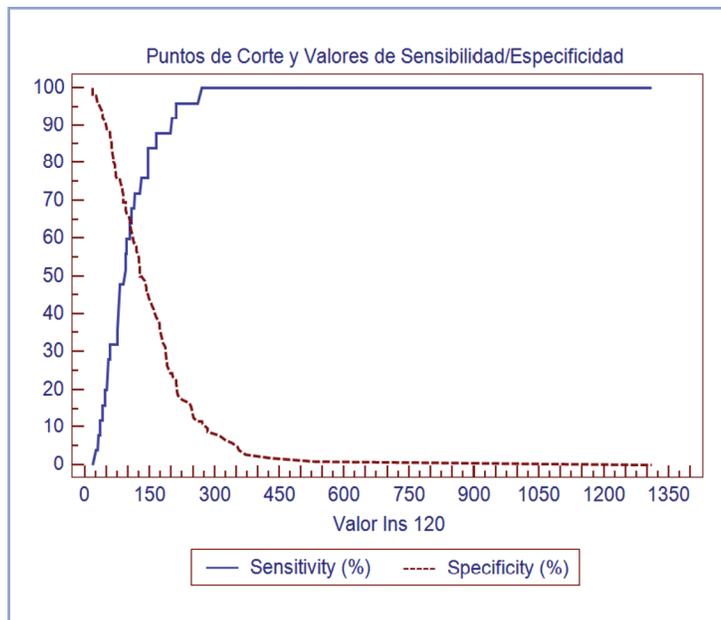
Parámetro	< 140 n = 74	> 140 y ≤ 200 n = 45	> 200 n = 9
Insulina basal (μUI/mL)	19,9 ± 11,2	16,4 ± 7,6	24,1 ± 16,8
Insulina 120 (μUI/mL)	140 ± 102,3	163,6 ± 187,9	171,9 ± 97,2
AUC Insulina (μUI/mL/min)	17.090 ± 10.614	14.221 ± 12.984	13.412 ± 7.762
Glicemia basal (mg/dL)	91,9 ± 9,5	100,5 ± 10,7	109,6 ± 14,5°
HOMA	4,5 ± 2,6	4 ± 1,8	6,7 ± 5,3
K <sub>ITT</sub> (%)	3,6 ± 1,4	3,1 ± 1,1	2,6 ± 1,2*

°p = 0,0001; \*p = 0,025.

## Artículo Original



**Figura 1A.** Muestra la curva ROC para sensibilidad (S) y especificidad (E) de la insulinemia a los 120 min postcarga.



**Figura 1B.** Muestra que la S y E más altas se obtienen con un valor de 114 µUI/mL.

### Discusión

En la práctica clínica habitual, no existe un método fidedigno para la evaluación de la IR. Por otra parte, es discutible si es necesario objetivarla, considerando que no es una patología sino que, una condición que predispone al desarrollo de síndrome metabólico, DM2 y cardiopatía coronaria y, porque existen parámetros clínicos, como la circunferencia de cintura o acantosis nigricans y de laboratorio general, como la glicemia de ayuno y triglicéridos que tienen una muy buena correlación con IR<sup>6,8,9</sup>. En nuestro estudio, la proporción de casos con acantosis nigricans e HTA, fue significativamente mayor en los con IR y la glicemia basal o de ayuno también fue significativamente más alta en este grupo, lo que concuerda con lo antes señalado.

La insulinemia de ayuno o basal ha demostrado poca utilidad en el diagnóstico de IR, entre otras cosas, porque no ha sido posible establecer un punto de corte que discrimine entre normales e insulino resistentes<sup>10</sup>. A esto contribuyen las variaciones en sus niveles causadas por su secreción pulsátil y la falta de estandarización de los ensayos que la determinan<sup>11</sup>. La disminución de la función de la célula beta en pacientes diabéticos la inhabilita como examen diagnóstico. El consenso Soched propuso 15 µUI/mL como punto de corte, siguiendo la recomendación de tomar 2 muestras seriadas en un lapso de 10 a 15

min, después de 10-12 h de ayuno<sup>6,12,13</sup>. En nuestros casos, el promedio de la insulina basal fue 19,9 en los IR vs 14,9 µUI/mL en los no IR, pero, no fue útil en discriminar los casos más insulino resistentes, de acuerdo a la alteración de la tolerancia a la glucosa.

El HOMA (Homeostasis Model Assessment) es una aproximación matemática simple que calcula el valor de HOMA1-IR en base a la glicemia e insulinemia de ayuno (Glicemia (mg/dl) x Insulina (µUI/mL)/405). Se basa en la hipótesis que el aumento de la glicemia de ayuno refleja un mecanismo compensatorio para mantener la insulinemia basal cuando hay una capacidad secretoria de la célula beta disminuida, y que la insulinemia de ayuno aumenta en forma directamente proporcional a la disminución de la insulino sensibilidad. En varios estudios el HOMA no ha demostrado una correlación satisfactoria con el clamp. Su coeficiente de variación oscila entre 7 a 30% dependiendo de la glicemia basal, del ensayo de insulina utilizado y de la población evaluada<sup>14</sup>. Además, existe una gran superposición de los valores obtenidos entre diabéticos y no diabéticos. Por estos motivos, no sería un examen indicado para la práctica clínica y sólo se recomienda su uso en estudios poblacionales como *screening* o en investigación<sup>13</sup>. El punto de corte establecido para HOMA1-IR en estudios internacionales es 2,5. Sin embargo, en nuestro medio, de acuerdo a estudios locales, el punto de corte propuesto es 2,6<sup>6,15,16</sup>. En

nuestro análisis, al igual que la insulinemia basal y la insulinemia postcarga, no fue significativamente diferente en los pacientes con o sin alteraciones de la tolerancia a glucosa.

En cuanto a la I120, en nuestro medio ha sido el examen de elección para el diagnóstico de IR. Sin embargo, se ha demostrado que esta determinación no es un buen parámetro ya que, existe superposición de valores entre pacientes intolerantes a la glucosa, diabéticos y controles<sup>17,18</sup>. Este hecho también fue observado en nuestros casos. Como mencionamos, el punto de corte sobre 60  $\mu\text{UI/ml}$ , utilizado para separar a los individuos normales de los IR, deriva de un estudio diseñado con el fin de establecer la asociación de factores de riesgo coronario e hiperinsulinemia y no con fines diagnósticos<sup>3</sup>. Por otra parte, no contamos con puntos de corte de I120 ajustados a nuestra población, que permitan discriminar entre pacientes IR y normales. Como demostró el trabajo de Arancibia et al, el nivel de corte más adecuado estaría sobre 80  $\mu\text{UI/mL}$ <sup>4</sup>. En nuestro estudio, la sensibilidad y especificidad más altas se obtuvieron para un valor sobre 100  $\mu\text{UI/mL}$ .

Considerando que, las patologías asociadas a IR con frecuencia pueden presentar alteraciones de la tolerancia a la glucosa<sup>19</sup>, la insulinemia postcarga parece poco recomendable como examen diagnóstico individual, independientemente que puede ser útil en investigación, para la comparación de grupos.

Un metaanálisis mostró que uno de los derivados de la PTG, ISI compositum o índice de Matsuda, tiene la correlación agrupada más fuerte con el clamp. Por otra parte, ha demostrado que puede clasificar mejor a los pacientes con IR que HOMA. Por lo tanto, en el caso de buscar un parámetro en la PTG para objetivar IR, sería el más indicado<sup>20,21</sup>.

En conclusión, aunque nuestro estudio tiene un sesgo de selección, podemos decir que la insulinemia basal, insulinemia 120 min postcarga de glucosa y el HOMA, no discriminan adecuadamente a sujetos insulino resistentes, especialmente cuando existe hiperglicemia basal o postcarga, por lo tanto, no son recomendables en el diagnóstico individual ni en la conducta terapéutica. Parámetros clínicos y de laboratorio general son los indicados para establecer la presencia de esta condición en pacientes de riesgo, hasta no establecer los valores de corte más adecuados para nuestra población.

## Agradecimientos

Agradecemos al Sr Ariel Castro de la Oficina de Apoyo a la Investigación Clínica (OAIC), del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, por su ayuda en el análisis estadístico de los datos.

## Referencias Bibliográficas

1. Araya AV, Liberman C. 2014. Insulino resistencia y Síndrome metabólico. En García de los Ríos M, Durruty P ed. Diabetes Mellitus. Santiago, Editorial Mediterráneo p. 51-65.
2. Kim M, Reaven G, Kim S. 2017. Dissecting the relationship between obesity and hyperinsulinemia: Role of insulin secretion and insulin clearance. *Obesity* 25: 378-83.
3. Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin P, Lalic N, Mingrone G. 1997. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *J Clin Invest* 100: 1166-73.
4. Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M, Aglio E, Luchetti L, Buonanno G, et al. 1989. Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *N Engl J Med* 320: 702-6.
5. Arancibia C, Galgani J, Valderas J, Morales M, Santos J, Pollak F. 2014. Evaluación de la insulinemia postcarga oral de glucosa como método diagnóstico de resistencia a la insulina. *Rev Med Chile* 142: 1106-12.
6. Pollak F, Araya V, Lanás A, Sapunar J, Arrese M, Aylwin C, et al. 2015. II Consenso de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes sobre resistencia a la insulina. *Rev Med Chile* 143: 637-50.
7. Bonora E, Moghetti P, Zaccanaro C, Cigolini M, Querena M, Cacciatori V, et al. 1989. Estimates of In Vivo insulin action in man: Comparison of insulin tolerance tests with euglycemic and hyperglycemic clamp studies. *J Clin Endocrinol Metab* 68: 374-8.
8. McLaughlin T, Abbasi F, Cheal K, Chu J, Lamendola C, Reaven G. 2003. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. *Ann Intern Med* 139: 802-9.
9. Guerrero-Romero F, Simental-Mendía LE, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Ramos-Zavala MG, Hernández-González SO, et al. 2010. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 3347-51.
10. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). 1994. XI: Biochemical risk factors in type 2 diabetic patients at diagnosis compared with age-matched normal subjects. *Diabet Med* 11: 534-44.
11. Manley S, Stratton I, Clark P, Luzio S. 2007. Comparison of 11 human insulin assays: implications for clinical investigation and research. *Clinical Chemistry* 53: 922-32.
12. Matthews D, Hosker J, Rudenski A, Naylor B, Treacher D, Turner R. 1985. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28: 412-9.
13. Wallace T, Levy J, Matthews D. 2004. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 27: 1487-95.
14. Radziuk J. 2014. Homeostatic Model Assessment and Insulin Sensitivity/Resistance. *Diabetes* 63: 1850-4.
15. Acosta A, Escalona M, Maiz A, Pollak F, Leighton F. 2002. Determinación del índice de resistencia insulínica mediante

## Artículo Original

- HOMA en una población de la Región Metropolitana de Chile. Rev Med Chile 130: 1227-31.
16. Garmendía M, Lera L, Sánchez H, Uauy R, Albala C. 2009. Valores normativos de resistencia a la insulina mediante HOMA-IR en adultos mayores de Santiago de Chile. Rev Med Chile 137: 1409-16.
  17. Matsuda M, DeFronzo R. 1999. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing. Diab Care 22: 1462-70.
  18. George L, Bacha F, Lee S, Tfayli H, Andreatta E, Arslanian S. 2011. Surrogate estimates of insulin sensitivity in obese youth along the spectrum of glucose tolerance from normal to prediabetes to diabetes. J Clin Endocrinol Metab 96 (7): 2136-45.
  19. Araya AV, Valera JM, Csendes A, Smok G, Contreras JL, Poniachik J. 2006. Alteraciones de la tolerancia a la glucosa en pacientes con hígado graso no alcohólico. Rev Med Chile 134: 1092-8.
  20. Lorenzo C, Haffner S, Staňáková A, Kuusisto J, Laakso M. 2015. Fasting and OGTT-derived measures of insulin resistance as compared with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp in non-diabetic finnish offspring of type 2 diabetic individuals. J Clin Endocrinol Metab 100 (2): 544-50.
  21. Otten J, Ahrén B, Olsson T. 2014. Surrogate measures of insulin sensitivity vs the hyperinsulinaemic-euglycaemic clamp: a meta-analysis. Diabetologia 57: 1781-8.