

Métodos de medición de la sensibilidad a la insulina y otros parámetros relacionados. Correlación con la clínica*

A. Verónica Araya Q.¹, Jaime Espinoza R.² y Carmen Romero O.²

Methods to measure insulin sensitivity in the clinical setting. An update

Insulin resistance appears in several pathological conditions but unfortunately a simple, low cost, reproducible and easy to perform method to measure it is still lacking. This method should resemble as closely as possible the physiological response to insulin and should be able to evaluate the sensitivity to the hormone of different tissues and systems. We herein analyze the factors that modify basal insulin determinations and the different methods available to measure insulin resistance

Key words: *Insulin sensitivity, insulin resistance, insulin measurement.*

¹Sección Endocrinología, Departamento de Medicina y

²Laboratorio de Endocrinología y Biología de la Reproducción, Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

*Este artículo es parte del Consenso sobre Resistencia a Insulina elaborado por la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes, coordinado por la Dra. Gloria López Stewart, y cuyo resumen fue publicado el año 2008 (Rev. chil.endocrinol.diabetes 2008; 4: 272-281)

Correspondencia:

Dra. Verónica Araya Q.

Santos Dumont 999-Independencia. Santiago-Chile.

Fono/fax: 56-2-7776891

E-mail: varaya@redclinicauchile.cl

Recibido: 12 Junio de 2009

Aceptado: 21 Julio de 2009

Introducción

La insulina actúa sobre múltiples tipos de células y de vías metabólicas y, a diferencia de otras hormonas, su secreción se regula a través de la sensibilidad de sus efectores. Por otra parte, la resistencia a la acción de la insulina se expresa en forma diferente en los distintos órganos y vías metabólicas; así, por ejemplo, la resistencia en la vía de la glucosa intensifica la señal de otras vías, por lo cual, es difícil contar con un método que evalúe la sensibilidad a la insulina en cada tejido específico; consecuentemente, cualquier estimación basada en mediciones en sangre periférica reflejará la mezcla de las respuestas de varios tejidos. Hasta ahora no ha sido posible establecer márgenes de normalidad para la sensibilidad a insulina, existiendo gran superposición de valores entre individuos normales y aquellos con condiciones que determinan resistencia a la insulina¹. Por esta limitación, y como no es factible en la práctica obtener curvas de dosis-repuesta en estudios *in vivo*, muchas técnicas han sido ideadas para medir la sensibilidad tisular a la acción de la insulina, pero, hasta la fecha, ninguna reúne los requisitos necesarios para su aplicación sistemática en la práctica clínica, es decir, que

sea simple, confiable, reproducible, de bajo costo, que no provoque molestias al paciente y que, a la vez, se asemeje a la respuesta fisiológica.

Factores que influyen en la medición de insulina

Casi la totalidad de los métodos destinados a evaluar la resistencia a insulina requieren de la medición de insulina plasmática; sin embargo, hay que tener claro que existen factores tanto pre analíticos como del ensayo mismo que pueden influenciar el resultado obtenido.

- Recolección de la muestra: la recomendación habitual es la de mantener y transportar en hielo la sangre obtenida, centrifugarla en frío y procesarla dentro de unas pocas horas; si esto no es posible el suero debe congelarse hasta su procesamiento. Este procedimiento se basa en estudios que evidencian cierta inestabilidad de la hormona, aunque probablemente esto se deba a la imprecisión de las técnicas utilizadas. Algunas comunicaciones más recientes han mostrado que la insulina se mantiene estable por 24 horas a temperatura ambiente y por 14 días a 4 °C², aunque otro estudio encontró que en esas condiciones de refrigeración la insulina es estable sólo por 24 horas³.

Los inmunoensayos de insulina están expuestos a inter-

Artículo de Revisión

ferencias que son comunes en este tipo de metodología inmunométricas como los anticuerpos heterofílicos, el factor reumatoideo, auto anticuerpos, componentes del complemento, etc. Existen dos tipos de interferencias importantes que afectan a los métodos que determinan concentraciones plasmáticas de insulina; ellos son la hemólisis y la presencia de anticuerpos anti-insulina (AAI).

- La hemólisis puede afectar en forma considerable el resultado de la medición de insulina, debido a que ésta puede ser degradada por acción de la insulina presente en los glóbulos rojos. Un grado imperceptible de hemólisis puede provocar una degradación considerable de la insulina. Esta dificultad se puede prevenir utilizando inhibidores de insulina y, en forma parcial también, manteniendo una estricta cadena de frío, lo que es capaz de reducir la degradación de la insulina en una muestra hemolizada por un período de 2 a 3 horas.

- La presencia de anticuerpos anti insulina puede producir resultados erróneos en ensayos de competencia e inmunométricos. Estos anticuerpos circulantes forman un complejo sérico anticuerpo-insulina. Las características de la interferencia en los RIAs dependen de la afinidad del anticuerpo y del método de separación del radio ligando libre del unido. Los AAI circulantes también pueden unirse a la insulina marcada con el radioisótopo. Así, los resultados pueden ser erróneamente más altos o bajos. En técnicas inmunométricas los AAI pueden originar una sobre estimación de la insulina sérica libre. Dependiendo de la afinidad que tengan los anticuerpos propios del ensayo, si ella es importante podrán desplazar de la unión que tienen con la molécula de insulina a los anticuerpos circulantes⁴. La medición de la forma libre de insulina en la muestra sería muy útil para evitar el efecto de los AAI. El tratamiento previo de la muestra con PEG permite eliminar tanto los anticuerpos circulantes libres como los unidos a insulina.

Insulinemia basal

La utilización de la insulinemia basal como marcador de resistencia a insulina no es recomendada, porque aún no ha sido posible establecer un punto de corte que discrimine entre normales y resistentes y que sea aplicable a todo el universo de pacientes, existiendo gran superposición entre los valores de normales y de pacientes con diabetes tipo 2⁵. Además de las variaciones que pueden producirse por su secreción pulsátil, distribución y degradación, existen diferencias étnicas y en pacientes diabéticos o con disminución de la funcionalidad de la célula beta esta determinación pierde utilidad. Otro factor que juega en contra ha sido la falta de estandarización tanto de los ensayos como de las condiciones de la toma de muestra⁶.

La cuantificación de insulina se puede efectuar mediante un bioensayo, cromatografía o inmunoensayo, técnicas usadas rutinariamente en los laboratorios clínicos. En un comienzo se utilizaron ensayos de competencia o RIAs usando anticuerpos policlonales que presentaban diversos

grados (38% a 100%) de reacción cruzada con proinsulina. La obtención de anticuerpos monoclonales permitió desarrollar ensayos inmunométricos (ensayos de saturación): IRMA, IEMA, IFMA, que tienen mejor sensibilidad y especificidad y escasa reacción cruzada con proinsulina y metabolitos intermediarios. Muchos de estos ensayos están incorporados a técnicas automatizadas⁷. Los valores de insulina obtenidos con métodos inmunométricos son 20 a 40% más bajos que los de ensayos competitivos (RIA). El CV inter ensayo de las mejores técnicas inmunométricas es de 6%; los de otros métodos, especialmente RIAs, fluctúan entre 10 a 15%⁸.

Métodos de medición de la sensibilidad a insulina

La medición de la sensibilidad humana a la insulina se puede realizar con la aplicación de métodos denominados dinámicos, que implican la inyección o infusión endovenosa de glucosa, insulina o tolbutamida. Generalmente, evalúan la acción sobre un parámetro específico de la insulina exógena. En cambio, los métodos no dinámicos consideran una determinación en ayunas de glicemia e insulinemia y se basan en un modelo que incorpora la relación del “feed-back” entre glucosa e insulina.

Entre los métodos dinámicos se encuentra el clamp de glucosa hiperinsulinémico, el test de tolerancia a la glucosa, iv con muestreo frecuente o modelo mínimo, el test de supresión de insulina y el test de tolerancia a la insulina iv. Los índices Homa y Quicki corresponden a la categoría de métodos no dinámicos.

Métodos no dinámicos

Estos se basan en la medición de glicemia e insulinemia en una muestra matinal después de 10 a 12 horas de ayuno. La insulinemia y glicemia de ayuno estarían determinados 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. Por lo tanto, a diferencia de los métodos dinámicos que evalúan sensibilidad a la insulina, estos serían fundamentalmente indicadores de resistencia hepática a la insulina y pierden valor cuando existe insuficiencia de la célula beta.

- El índice glicemia/insulina de ayuno (G/I) y el índice insulinogénico de ayuno, insulinemia de ayuno/glicemia de ayuno (I/G), han sido utilizados desde hace varias décadas por su simplicidad. Un valor < 6 para el primero y > 6 para el segundo serían característico de los sujetos adultos resistentes a la insulina. Sin embargo, en la actualidad estos métodos han sido desplazados por otros basados en cálculos matemáticos derivados del modelo fisiológico de homeostasis glucídica, lo que les conferiría mayor validez.

- El Homa (Homeostasis model assessment) es un método que permite evaluar la función de la célula beta (%B) y la sensibilidad insulínica (%S) desde la glicemia e insulinemia o péptido C basales. Turner et al, construyeron un modelo matemático para estimar el grado de funcionalidad de la célula beta y la sensibilidad a la insulina, basado en

la hipótesis que, el aumento de la glicemia de ayuno refleja un mecanismo compensatorio para mantener la insulinemia basal cuando existe disminución de la capacidad secretoria de la célula beta y que, la insulinemia de ayuno aumenta en forma directamente proporcional a la disminución de la sensibilidad a la insulina⁹.

El modelo original descrito por Matthews et al (Homa 1), contiene una aproximación matemática simple para el cálculo del valor de $Homa\ 1-IR = \frac{Glicemia\ ayuno\ (mmol/L)}{Insulina\ ayuno\ (mU/L)} \times 22,5$ o $Glicemia\ (mg/dL) \times Insulina\ (mU/mL) / 405$ y $Homa\ 1-\%B = 20 \times Insulina\ ayuno / Glicemia\ ayuno - 3,5$ ¹⁰.

El coeficiente de variación del Homa oscila entre 7 y 30% dependiendo de la población estudiada y del ensayo de insulina utilizado. Tampoco se ha demostrado una correlación satisfactoria con el clamp. Bonora, encontró una buena correlación en 115 pacientes con y sin diabetes ($r = 0,7$), sin embargo, debido a la pulsabilidad de la secreción de insulina recomienda utilizar un promedio de tres muestras, 0, 5 y 10 minutos¹¹. Esto se debe aplicar sobre todo cuando el Homa se utiliza en estudios individuales, para disminuir el coeficiente de variación¹². Además hay que considerar la gran superposición observada en los valores obtenidos en diabéticos y no diabéticos. Si a esto sumamos la gran variabilidad en los resultados de la medición de insulina por distintos inmunoensayos, lo que es reconocido por todos los expertos¹³, se disminuye su utilidad en la práctica clínica y sólo se recomienda su uso en estudios epidemiológicos o de "screening"¹².

El Homa 2 corresponde al cálculo obtenido de un modelo computacional, cuyo uso se recomienda en estudios de investigación, para la comparación de resultados con otros modelos. Este modelo toma en cuenta el aumento de la curva de secreción de insulina para una concentración de glucosa mayor de 180 mg/dL y la contribución de la proinsulina circulante. Permite el uso de la insulinemia medida por RIA o por ensayos más específicos. Las pérdidas renales de glucosa también fueron incorporadas en el modelo, lo que permite su uso en sujetos con hiperglicemia¹⁴.

- El índice Quicki, propuesto por Katz¹⁵, también se basa en la medición de glicemia e insulinemia basal. Utiliza la fórmula simplificada del Homa, aplicando la transformación logarítmica del valor de glicemia e insulina, para normalizar la distribución hiperbólica de la insulinemia. Este índice demostró una buena correlación con el clamp, pero ello fue en una muestra muy pequeña y por lo tanto, no ha sido ampliamente aceptado por falta de validación.

Hasta ahora, ninguno de los índices que evalúan la sensibilidad a la insulina, determinados con la glicemia e insulinemia basales ha demostrado ser un buen predictor de la realidad metabólica y se recomendaría su uso sólo para estudios epidemiológicos o de "screening"¹⁶.

Métodos dinámicos

- El clamp euglicémico hiperinsulinémico descrito por De Fronzo¹⁷, es considerado el patrón de oro para la evalua-

ción de la sensibilidad a insulina en vivo. En este método se suprime la producción hepática de glucosa mediante una infusión constante de insulina de modo que la cantidad de glucosa necesaria para mantener un nivel constante de glicemia es el reflejo de la utilización periférica de glucosa y, por lo tanto, de la sensibilidad a la acción de la insulina. Para este método se ha descrito un coeficiente de variación entre 10 a 20%. Los inconvenientes que tiene es el ser un método laborioso que requiere de infraestructura adecuada, personal entrenado y un programa computacional; todo ello, por lo tanto, genera un alto costo económico y es impracticable en el ámbito clínico.

- El modelo mínimo de Bergman¹⁸ evalúa la respuesta secretoria bifásica de la insulina a un bolo de glucosa iv en los primeros 10 minutos y luego, a una inyección de insulina o tolbutamida permitiendo evaluar la sensibilidad a insulina. Tiene una buena correlación con el clamp pero, sería menos fisiológico que éste. Su coeficiente de variación es 20%. También es un método que requiere de muestreo frecuente y de un programa computacional para su análisis.

- El test de supresión de insulina introducido por Harano¹⁹ se basa en la supresión de la secreción pancreática de insulina usando somatostatina u octreótido. El nivel de glicemia aumenta hasta estabilizarse o alcanzar su estado de equilibrio y este será el reflejo de la sensibilidad a insulina. Su coeficiente de variación fluctúa alrededor de 10%. Si bien es relativamente simple, es poco fisiológico, con elevado costo económico por el octreótido y requiere atención a los efectos colaterales que este puede tener.

- El test de tolerancia a la insulina iv fue uno de los primeros métodos utilizados para estudiar la acción periférica de la insulina. Bonora lo ha propuesto como un método simple y con buena correlación con el clamp²⁰. Refleja la combinación de la supresión de la producción hepática de glucosa y la estimulación por la insulina de la captación periférica de glucosa. Del cálculo de la pendiente de la línea de regresión del logaritmo de la glicemia se obtiene el K_{ITT} % min. Su coeficiente de variación puede alcanzar el 20%. Para obviar el efecto de las hormonas de contrarregulación, algunos autores han utilizado los primeros 15 minutos de la curva²¹. Es un test simple y económico, pero su inconveniente es el riesgo de hipoglicemia por lo que requiere de una estrecha vigilancia médica.

Métodos derivados de la prueba de tolerancia a la glucosa oral

Evalúan la respuesta secretoria pancreática ante una carga oral de 75 g de glucosa. La hiperinsulinemia reflejaría la resistencia periférica a la insulina. Este test es poco reproducible por su gran variabilidad individual; además, si se considera que la carga de glucosa no es un estímulo fisiológico, los individuos sin resistencia a la insulina pueden presentar una gran descarga de insulina que no se reproduce al utilizar un preparado alimenticio mixto. Por lo tanto, la insulinemia obtenida a los 120 minutos de la carga oral sería de menor utilidad aún que la insulinemia basal.

Artículo de Revisión

- Insulinemia a las 2 horas post sobrecarga. Clásicamente se ha utilizado en nuestro medio un valor sobre 60 mUI/mL para separar a los individuos normales de los hiperinsulinémicos²² pero, en la actualidad tampoco hay acuerdo respecto del valor sobre el cual se sustenta el diagnóstico de resistencia a la insulina.

- El índice insulínogénico ha sido utilizado como un índice de función de la célula beta pancreática. Se obtiene del delta de la insulinemia a los tiempos 0 y 30 dividido por el delta de la glicemia en los mismos tiempos (delta I/G). Se correlacionaría con la primera fase de respuesta de la insulina del clamp²³.

- Área bajo la curva de insulina. A pesar que se ha demostrado una correlación aceptable con el clamp, no sería un indicador adecuado de la sensibilidad tisular a la acción de la insulina debido a que los niveles de ésta podrían estar más relacionados con los cambios en la glicemia inducidos por la sobrecarga aguda de glucosa.

- Recientemente se ha introducido el denominado ISI (Índice de sensibilidad a insulina) descrito por Matsuda y De Fronzo²⁴. Un inconveniente adicional de este test es que requiere para su cálculo de un gran número de muestras (siete) lo que eleva el costo del examen.

Otros parámetros bioquímicos

La síntesis hepática de algunas proteínas como la transportadora de esteroides sexuales (SHBG) y la transportadora de IGF-I (IGFBP-I), es regulada por insulina. Por esto, concentraciones elevadas de insulina intra hepática determinan supresión de la síntesis de SHBG y niveles circulantes disminuidos lo que se ha correlacionado con mayor resistencia a insulina, sobre todo en hombres con obesidad abdominal y diabetes tipo 2²⁵. En niños pre-púberes la IGFBP-I se correlaciona directamente con el grado de sensibilidad a insulina e inversamente con la insulinemia de ayuno²⁶. Recientemente, algunos autores han demostrado que esta proteína transportadora se correlaciona directamente con la sensibilidad hepática a insulina independiente del IMC²⁷. Sin embargo, aún no ha sido posible establecer un intervalo diagnóstico de los valores y por lo tanto, su utilidad se restringe al contexto clínico del paciente.

En la actualidad, se ha reconocido que los elementos clínicos del síndrome metabólico tienen una buena correlación con el grado de resistencia a la insulina. Ferranini, demostró que la hipertensión arterial, sistólica y diastólica, se correlacionaba inversamente con el índice de sensibilidad insulínica medido por el clamp y en forma directa con la insulinemia de ayuno²⁸. Reaven demostró, utilizando como patrón de oro el test de supresión de insulina modificado, que los Triglicéridos y la relación Triglicéridos/HDL son los mejores marcadores de insulino resistencia²⁹.

Considerando lo anteriormente expuesto, al no existir un método simple y reproducible que permita evaluar la sensibilidad a la insulina sin riesgos o incomodidades para el paciente, y sin un costo económico excesivo, el diagnóstico de resistencia a la insulina debería basarse en primer

lugar en los parámetros clínicos establecidos para el diagnóstico de síndrome metabólico, los que han demostrado una buena correlación con los índices de sensibilidad a la insulina.

Los resultados obtenidos en la medición de insulina son muy variables, dependiendo de factores individuales, pero, también de las condiciones de la obtención de la muestra y de las características analíticas del ensayo, lo que dificulta la interpretación y comparación de los resultados.

La determinación de insulinemia en ayunas sería más recomendable que el Homa como parámetro diagnóstico o de seguimiento, pero, para que sea una herramienta confiable, cada laboratorio o centro debería estandarizar las condiciones de la toma y del procesamiento de la muestra y establecer el intervalo de normalidad para la insulina basal en su población. Esta información debería quedar claramente especificada en el informe de laboratorio. Además, los clínicos deberían tener presente estas consideraciones cada vez que soliciten insulinemia, sobre todo, cuando se pretenda efectuar el seguimiento de un tratamiento. En tal caso, siempre deberían ser solicitados al mismo laboratorio y verificar las condiciones en que ha sido tomada y procesada la muestra.

Sería recomendable trabajar para unificar estos criterios a nivel nacional.

Referencias

1. Wallace TM, Matthews DR. 2002. The assessment of insulin resistance in man. *Diabet Med* 19: 527-534.
2. Kubasik N. P, Ricotta M, Hunter T, Harrison S. E. 1982. Effect of duration and temperature of storage on serum analyte stability: Examination of 14 Selected Radioimmunoassay Procedures. *Clin Chem* 28: 164-165.
3. Sapin R, Ongagna J-C, Gasser F, Grucker D. 1998. Insulin measurements in haemolysed serum: influence of insulinase inhibitors. *Clinica Chimica Acta* 274: 111-117.
4. Sapin R, Le Galudec V, Gasser F, Pinget M, Grucker D. 2001. Elecsys Insulin Assays: Free insulin determination and the absence of Cross-Reactivity with Insulin Lispro. *Clin Chem* 47: 602-605.
5. UKPDS Group. 1994. UK Prospective Diabetes Study XI. Biochemical risk factors in type 2 diabetic patients at diagnosis compared with age-matched normal subjects. *Diabet Med* 11: 534-544.
6. Robbins DC, Andersen L, Bowsher R, Chance R, Dineson B, Frank B, et al. 1996. Report of the American Diabetes Association's task force on standardization of the insulin assay. *Diabetes* 45: 242-256.
7. Clark PM. 1999. Assays for insulin, proinsulin(s) and C-peptide. *Ann Clin Biochem* 36: 541-564.
8. Chevenne D, Trivin F, Porquet D. 1999. Insulin assays and reference values. *Diabetes Metab* 25: 459-476.
9. Turner RC, Holman RR, Matthews D, Hockaday TD, Peto J. 1979. Insulin deficiency and insulin resistance interaction in

Artículo de Revisión

- diabetes: estimation of their relative contribution by feedback analysis from basal plasma insulin and glucose concentrations. *Metabolism* 28: 1086-1096.
10. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. 1985. Homeostasis model assessment: insulin resistance and b-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28: 412-419.
 11. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna R, Saggiani F, Zenere M, et al. 2000. 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* 23: 57-63.
 12. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. 2004. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 27: 1487-1495.
 13. American Diabetes Association. 1998. Consensus development conference on insulin resistance. *Diabetes Care* 21: 310-314.
 14. Levy JC, Matthews DR, Hermans MP. 1998. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program (Letter). *Diabetes Care* 21: 2191-2192.
 15. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, et al. 2000. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 2402-2410.
 16. García-Estévez DA, Araujo-Vilar D, Fiestras-Janeiro G, Saavedra-González A, Cabezas-Cerrato J. 2003. Comparison of several insulin sensitivity indices derived from basal plasma insulin and glucose levels with minimal model indices. *Horm Metab Res* 35: 13-17.
 17. DeFronzo R, Tobin J, Andres R. 1979. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 237: E214-E223.
 18. Bergman R, Beard J, Cheen M. 1986. The Minimal Modelling Method. Assessment of insulin sensitivity and b-cell function in vivo. *Methods in Diabetes Research Vol III*. William L Clarke, Joseph Larner, Stephen L. Pohl Editores. John Wiley & Sons, Inc. Cap. B pág. 15-34.
 19. Harano Y, Ohgaku S, Hidaka H, Heneda K, Kikkawa R, Shigeta Y, et al. 1977. Glucose, insulin and somatostatin infusions for measurement of in vivo insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 45: 1124-1127.
 20. Bonora E, Mogheti P, Zancanaro 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: 374-378.
 21. Gulet H, Durlach V, Hecart AC, Gross A, Leuten M. 1993. Study of the rate of early glucose disappearance following insulin injection: insulin sensitivity index. *Diab Res Clin Practice* 20: 201-207.
 22. Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M, Dall'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: 702-706.
 23. Phillips DI, Clark PM, Hales CN, Osmond C. 1994 Understanding oral glucose tolerance: comparing of glucose or insulin measurements during the oral glucose tolerance test with specific measurements of insulin resistance and insulin secretion. *Diabet Med* 11: 286-292.
 24. Matsuda M, De Fronzo R. 1999. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing. Comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 22: 1462-1470.
 25. Katsuki A, Sumida Y, Murashima S, Fujii M, Ito K, Tsuchihashi K, et al. 1996. Acute and chronic regulation of serum sex hormone binding globuline levels by plasma insulin concentrations in male noninsulin-dependent diabetes mellitus patients. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 2515-2519.
 26. Travers SH, Labarta JI, Gargosky SE, Rosenfeld RG, Jeffers BW, Eckel RH. 1998. Insulin-like growth factor binding protein-I levels are strongly associated with insulin sensitivity and obesity in early pubertal children. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 1935-1939.
 27. Kotronen A, Lewitt M, Hall K, Brismar K, Yki-Järvinen H. 2008. Insulin-like growth factor binding protein 1 as a novel specific marker of hepatic insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 4867-4872.
 28. Ferranini E, Natali A, Capaldo B, Lehtovirta M, Jacob S, Yki-Järvinen H, et al. 1997. Insulin resistance, hyperinsulinemia and blood pressure. *Hypertension* 30: 1144-1149.
 29. 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: 802-809.