

# Relación triglicéridos/colesterol-HDL elevada y resistencia a la insulina

Antonio González-Chávez,\* Luis Ernesto Simental-Mendía,\*\* Sandra Elizondo-Argueta\*\*\*

## Resumen

**Introducción:** La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en el mundo y la resistencia a la insulina desempeña un papel fundamental para su desarrollo. Además, la resistencia a la insulina se ha asociado con hipertensión arterial sistémica y síndrome metabólico, al igual que la relación triglicéridos/colesterol-HDL (TGL/HDL). **Objetivo:** determinar si la relación TGL/HDL está asociada con resistencia a la insulina en una población aparentemente sana.

**Material y métodos:** Estudio transversal comparativo en el que se incluyeron individuos aparentemente sanos, hombres y mujeres no embarazadas mayores de 18 años. Los sujetos fueron asignados dentro de los grupos con y sin resistencia a la insulina, pareados por edad, sexo, índice de masa corporal y circunferencia de cintura. La presencia de enfermedades crónicas, como enfermedad renal, hepática, neoplasias o diabetes fueron criterios de exclusión.

**Resultados:** Se trató de 177 sujetos incluidos, 117 fueron mujeres (66.1%) y 60 hombres (33.9%); de éstos, 145 sujetos (93 mujeres y 52 hombres) con resistencia a la insulina fueron comparados contra 32 (24 mujeres y 8 hombres) sin resistencia. La relación TGL/HDL elevada fue detectada en 89 (61.4%) y 12 (38.6%) sujetos con y sin resistencia a la insulina, respectivamente. La relación TGL/HDL elevada se asoció significativamente con resistencia a la insulina (OR = 2.64, IC 95% = 1.12-6.29).

**Conclusiones:** La relación TGL/HDL elevada estuvo asociada significativamente con la resistencia a la insulina en sujetos aparentemente sanos.

**Palabras clave:** Insulina, triglicéridos, colesterol-HDL, síndrome metabólico.

## Abstract

**Background:** Cardiovascular disease is the main cause of death worldwide and insulin resistance (IR) plays an important role for its development. In addition, IR has been associated with hypertension and metabolic syndrome according to the triglyceride/HDL-cholesterol (TGL/HDL) ratio. We undertook this study to determine whether the TGL/HDL ratio is associated with IR in apparently healthy subjects.

**Methods:** A cross-sectional study including healthy men and nonpregnant women was performed. Individuals with IR were compared against subjects without IR. Variables studied were age, gender, body mass index, and waist circumference. Exclusion criteria were chronic diseases such as renal disease, hepatic disease, malignancy, and diabetes.

**Results:** A total of 177 subjects were enrolled, 117 females (66.1%) and 60 males (33.9%). Of these, 145 (93 females and 52 males) with IR were compared against 32 subjects (24 females and 8 males) without IR. Elevated ratio TGL/HDL ratio was detected in 89 (61.4%) and 12 (38.6%) subjects with and without IR, respectively. The elevated TGL/HDL ratio was significantly associated with IR (OR 2.64, 95% CI = 1.12– 6.29).

**Conclusions:** In apparently healthy subjects, elevated TGL/HDL ratio was significantly associated with the presence of IR.

**Key words:** Insulin, triglycerides, HDL-cholesterol, metabolic syndrome.

\* Unidad 308, Servicio de Medicina Interna, Hospital General de México, Secretaría de Salud, México, D. F.

\*\* Unidad de Investigación Biomédica, Instituto Mexicano del Seguro Social, Durango, Durango, México.

\*\*\* Servicio de Terapia Intensiva, Hospital General Naval de Alta Especialidad, Secretaría de Marina-Armada de México, México, D. F.

### Correspondencia:

Antonio González-Chávez

Unidad 308, Servicio de Medicina Interna, Hospital General de México

Dr. Balmis 148, Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc, 06726 México D. F.

Tel.: (55) 2789 2000, extensión 1264.

E-mail: antglez51@yahoo.com.mx

Recibido para publicación: 09-09-2010

Aceptado para publicación: 06-12-2010

## Introducción

Desde hace más de cinco décadas y hasta la actualidad, la principal causa de muerte en el mundo es la enfermedad cardiovascular, entidad que ha encaminado esfuerzos de la investigación en medicina para tratar de determinar los factores de riesgo y avanzar en la comprensión de la fisiopatología y tratamiento de esta enfermedad, así como su relación con otras enfermedades crónicas no transmisibles como diabetes, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia y obesidad.<sup>1-3</sup>

Existen diversos criterios para estratificar el riesgo cardiovascular del paciente de acuerdo con las alteraciones que presenta, como los antecedentes, la antropometría y los estudios de laboratorio y de gabinete, donde uno de los objetivos para la práctica clínica es facilitar la aplicación de estos criterios para la detección temprana de la enfermedad, por lo que se han establecido índices predictivos y pronósticos de la enfermedad cardiovascular, como la relación triglicéridos/colesterol-HDL (TGL/HDL), utilizada como marcador de aterogénesis. Por otro lado, aunque los datos obtenidos sobre esta relación en cuanto a pronóstico de la enfermedad son aún escasos, se ha demostrado que su valor predictivo para cardiopatía es alto, además, se ha establecido su relación directa con entidades como hipertensión arterial sistémica y síndrome metabólico, como se demostró en el estudio MESYAS (*Metabolic Syndrome in Active Subject in Spain*).<sup>4-8</sup>

Por otro lado, la resistencia a la insulina permite identificar a un sujeto en riesgo de desarrollar diversas alteraciones metabólicas que pueden desencadenar otras enfermedades como diabetes, hipertensión arterial sistémica o cardiopatía. Así, considerando que actualmente el objetivo del médico es actuar de manera preventiva, se requieren medios de fácil acceso para identificar a estos pacientes; sin embargo, el diagnóstico de resistencia a la insulina en ocasiones se torna difícil, ya que inicialmente cursa de manera subclínica. Además, los estudios de laboratorio requeridos para su identificación son costosos y no están disponibles en la mayoría de los laboratorios de las ciudades de los países en desarrollo; sin embargo, ya que la resistencia a la insulina desempeña un papel importante en las enfermedades cardiovasculares y que la relación TGL/HDL ha sido asociada de manera importante con estas alteraciones, el objetivo de este estudio fue determinar si la relación TGL/HDL podría estar asociada con la resistencia a la insulina.<sup>9-13</sup>

## Material y métodos

Con la aprobación del Comité de Ética del Hospital General de México y después de obtener el consentimiento informado de los participantes, se realizó un estudio transversal

comparativo de hombres y mujeres no embarazadas, aparentemente sanos, mayores de 18 años de edad, habitantes de la ciudad de México. Los sujetos fueron asignados dentro de los grupos con y sin resistencia a la insulina, pareados por edad, sexo, índice de masa corporal (IMC) y circunferencia de la cintura.

La presencia de enfermedades crónicas como enfermedad renal, hepática, neoplasias o diabetes fueron criterios de exclusión.

### Definiciones

La resistencia a la insulina se determinó por medio del índice del modelo homeostático (*Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance*, HOMA-IR), utilizando la fórmula:

$$HOMA-IR = \frac{\text{insulina de ayuno} (\mu\text{U/ml}) \times \text{glucosa de ayuno} (\text{mmol/l})}{22.5}$$

Se consideró resistencia a la insulina un índice de HOMA-IR > 2.5<sup>13</sup>

La relación TGL/HDL se calculó de la siguiente manera:

$$\frac{\text{Triglicéridos de ayuno} (\text{mg/dl})}{\text{colesterol-HDL} (\text{mg/dl})}$$

El punto de corte utilizado fue de 3.0.<sup>14</sup> El diagnóstico de diabetes se basó en niveles de glucosa plasmática 2 horas poscarga  $\geq 200$  mg/dl.<sup>15</sup>

### Mediciones

El peso corporal y la estatura se determinaron con los sujetos de pie, sin calzado y con ropa ligera. El IMC se calculó como el peso en kilogramos dividido entre la estatura en metros al cuadrado. La circunferencia de la cintura (CC) se midió a nivel de la cicatriz umbilical con una cinta métrica con escala en centímetros.

La técnica para medir la presión arterial fue la recomendada en el *Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*.<sup>16</sup>

*Análisis sanguíneo:* la muestra de sangre fue obtenida de la vena antecubital en condiciones de 12 horas de ayuno y dos horas poscarga. Los niveles de triglicéridos y colesterol se midieron por técnicas enzimáticas con métodos espectrofotométricos (analyzer Synthrom CX 9 PRO®, Beckman Coulter Inc., Brea, CA, USA). La fracción de colesterol-HDL fue obtenida después de la precipitación por reactivo fosfotúngstico. Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron 1.7 y 3.1% para triglicéridos y 1.3 y 2.6% para colesterol-HDL.

La glucosa sérica fue medida con el método de glucosa oxidasa. Los coeficientes de variación intra e interensayo para las mediciones de glucosa fueron de 1.1 y 1.5%. La determinación de la concentración de insulina fue realizada por radioinmunoensayo (Abbot AxSYM System®, Chicago Illinois, USA), con coeficientes de variación intra e interensayo de 4.5 y 6.9%.<sup>17-19</sup>

#### Análisis estadístico

Las variables se expresan con medidas de tendencia central y dispersión. Las diferencias entre grupos se determinaron mediante t de Student (U de Mann-Whitney) para variables numéricas y la prueba  $\chi^2$  (prueba exacta de Fisher) para diferencias entre proporciones. La asociación entre la relación TGL/HDL y la resistencia a la insulina se evaluó en un modelo de análisis de regresión logística. El valor estadístico se estableció con el intervalo de confianza de 95% o  $p < 0.05$ . Los datos fueron analizados con el paquete estadístico SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago IL, USA).

## Resultados

Se realizó escrutinio en 189 sujetos; de éstos 12 (6.3%) fueron excluidos del análisis porque no cumplieron con los criterios de inclusión o por la presencia de criterios de exclusión.

Se incluyeron en el estudio 177 sujetos aparentemente sanos, con promedio de edad de  $38.6 \pm 13.2$  años; 117 (66.1%) mujeres y 60 (33.9%) hombres, de los cuales 145 (93 mujeres y 52 hombres) fueron incluidos dentro del grupo con resistencia a la insulina y 32 (24 mujeres y ocho hombres) en el grupo sin resistencia a la insulina.

Las características clínicas y bioquímicas de los participantes se presentan en el cuadro I; los sujetos con resistencia a la insulina presentaron una mayor presión arterial sistólica y diastólica comparados con los individuos sin resistencia a la insulina. De igual manera, tuvieron mayores niveles séricos de glucosa de ayuno y poscarga, colesterol total, colesterol-HDL, triglicéridos, insulina de ayuno, HOMA-IR y una mayor relación TGL/HDL.

Del total de la población se determinó la correlación ( $r = 0.138$ ,  $p = 0.066$ ) y concordancia ( $\kappa = 0.199$ ), las cuales no fueron significativas entre el índice HOMA-IR y la relación TGL/HDL.

La resistencia a la insulina se detectó en 145 (81.9%) individuos. La relación TGL/HDL elevada fue identificada en 89 (61.3%) y 12 (37.5%) sujetos en los grupos con y sin resistencia a la insulina, respectivamente (figura 1). La relación TGL/HDL se asoció significativamente con resistencia a la insulina (OR = 2.64; IC 95% = 1.12-6.29).

## Discusión

Actualmente una de las prioridades en la medicina es la prevención y, dada la problemática de salud que vivimos, especialmente la de las enfermedades cardiovasculares; los factores asociados con ellas son el punto álgido en los sistemas de salud.

La evidencia sugiere que la resistencia a la insulina probablemente precede a la enfermedad cardiovascular, estado en el cual se presentan alteraciones metabólicas, inflamatorias y trombóticas. Una gran cantidad de factores incrementan el riesgo de que un sujeto desarrolle resistencia a la insulina, entre ellos: la predisposición genética, el sedentarismo y la medicación. Además, otras enfermedades crónicas se asocian con esta condición como obesidad, diabetes, hipertensión arterial sistémica y aterosclerosis. Al considerar que la prioridad es la prevención se debe buscar e identificar al paciente con riesgo de desarrollar resistencia a la insulina (antes de la aparición de la enfermedad) con la finalidad de retardar o evitar el inicio de la misma.<sup>5-6, 20,21</sup>

Uno de los métodos más utilizados y validados para la medición de resistencia a la insulina es el índice HOMA-IR<sup>22</sup> que se utiliza para la determinación de insulina y glucosa de ayuno; sin embargo, para la práctica clínica diaria y considerando el medio en el que nos desarrollamos solo se emplea con fines de investigación clínica. Por ello son necesarias otras mediciones de fácil aplicación en la población. Recientemente se ha propuesto una alternativa para la identificación de resistencia a la insulina que utiliza la determinación de triglicéridos y glucosa en ayuno (índice TyG).<sup>23</sup>

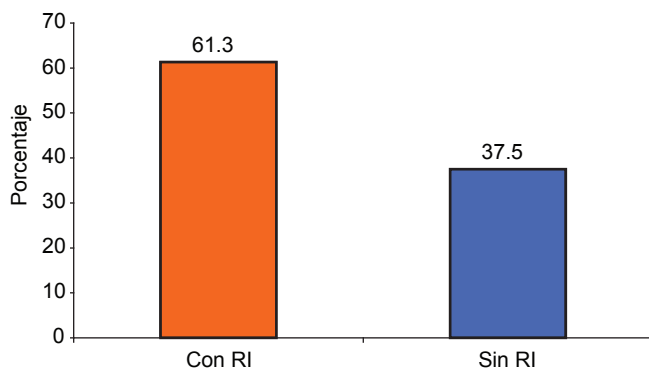
Por otro lado, y debido a la asociación entre dislipidemia y resistencia a la insulina, uno de los índices para evaluar su relación es el índice aterogénico TGL/HDL, ya que se ha demostrado que los sujetos con obesidad presentan comúnmente resistencia a la insulina y alteraciones en el metabolismo de los lípidos, tales como concentraciones elevadas de lipoproteínas ricas en triglicéridos y otras partículas de colesterol.<sup>24</sup> Además, el contenido de triglicéridos en los tejidos hepático<sup>25-27</sup> y muscular<sup>28-31</sup> es un factor determinante para el desarrollo de resistencia a la insulina. Estos hallazgos muestran el importante papel que desempeñan los triglicéridos en la resistencia a la insulina. Los resultados de este estudio mostraron una asociación significativa que se traduce en la posibilidad de que una elevada relación TGL/HDL indique resistencia a la insulina.

Cabe señalar que entre el índice de HOMA-IR y la relación TGL/HDL la correlación no fue significativa y la concordancia fue baja, esto pudiera deberse al tamaño de la muestra del estudio.

**Cuadro I.** Características clínicas y bioquímicas de los participantes en el estudio

	Escrutinio (n = 189)	Con RI (n = 145)	Sin RI (n = 32)	p
Edad (años)	38.6 ± 13.2	38.5 ± 13.2	40.4 ± 14.3	0.497
Mujeres (n, %)	124 (65.6%)	93 (64.1%)	24 (75.0%)	0.332
Índice de masa corporal	29.1 ± 5.4	29.4 ± 5.4	27.9 ± 5.7	0.201
Circunferencia de la cintura (cm)	91.0 ± 15.6	92.0 ± 16.2	87.7 ± 13.6	0.119
Presión sistólica (mm Hg)	118.0 ± 15.7	119.2 ± 16.4	112.2 ± 11.0	0.004*
Presión diastólica (mm Hg)	77.9 ± 11.7	78.7 ± 12.3	74.3 ± 7.0	0.009*
Glucosa de ayuno (mg/dl)	101.9 ± 45.0	94.1 ± 12.3	83.3 ± 6.4	< 0.001*
Glucosa poscarga (mg/dl)	107.5 ± 71.2	93.5 ± 17.2	77.3 ± 11.4	<0.001*
Colesterol total (mg/dl)	202.9 ± 62.2	205.1 ± 67.2	184.7 ± 37.2	0.02*
Colesterol-HDL (mg/dl)	42.3 ± 12.6	41.8 ± 12.0	45.3 ± 15.8	0.240
Triglicéridos (mg/dl)	185.9 ± 201.6	183.2 ± 103.3	117.5 ± 70.5	< 0.001*
Insulina de ayuno (μU/ml)	20.4 ± 12.2	22.4 ± 12.4	9.9 ± 2.2	< 0.001*
Índice HOMA-IR	5.3 ± 4.1	5.2 ± 3.2	2.0 ± 0.5	< 0.001*
Relación triglicéridos/colesterol-HDL	5.2 ± 6.5	5.2 ± 4.6	3.1 ± 2.7	0.001*

\*p < 0.05. RI = resistencia a la insulina.



**Figura 1.** Relación triglicéridos/colesterol-HDL elevada en los grupos de estudio. RI = resistencia a la insulina.

El estudio MESYAS, realizado por Cordero<sup>8</sup> en España, pone de manifiesto la relación TGL/HDL como parte del síndrome metabólico y señala como puntos de corte > 2.75 en hombres y > 1.65 en mujeres para establecer la relación entre ambos; otros estudios proponen este índice aterogénico como predictor de enfermedad cardiovascular y de primer evento cardiovascular. Sin embargo, existen resultados contradictorios, como los señalados en el estudio de Sumner, en el que se demostró que la relación TGL/HDL no es un buen marcador de resistencia a la insulina en sujetos afroamericanos, debido probablemente a las diferencias raciales y a la actividad de la lipoproteincinasa, responsable del metabolismo de los triglicéridos. Los resultados de

nuestro estudio establecen la asociación de una relación TGL/HDL elevada con la resistencia a la insulina, de manera similar al estudio de Kannel y colaboradores.<sup>7,8,14,32-35</sup>

Actualmente al hablar de un paciente con resistencia a la insulina pensamos inmediatamente en el síndrome metabólico, y sabemos que nuestro deber es iniciar la prevención ante el riesgo de desarrollo de enfermedades crónicas degenerativas, en especial la enfermedad cardiovascular, primera causa de morbilidad, por lo que se vuelve imperativo establecer criterios que permitan la identificación temprana de factores de riesgo asociados no solo con el síndrome metabólico sino también con uno de sus principales componentes: la resistencia a la insulina. Su identificación temprana permitirá la prevención de cualquiera de las enfermedades crónicas con las que se relaciona.

De acuerdo con los resultados obtenidos en este estudio, determinar una relación TGL/HDL elevada permite evaluar el inicio de tratamiento para disminuir la resistencia a la insulina, así como iniciar la prevención y el tratamiento adecuado contra la dislipidemia en concordancia con las metas terapéuticas propuestas por el ATP-III y, a su vez, considerar la reducción de los niveles de triglicéridos; este último aspecto con base en los informes de sus efectos benéficos ante la presencia de enfermedad cardiovascular, demostrados en varias investigaciones.<sup>33-37</sup>

Nuestro estudio tiene varias limitaciones que deberán ser consideradas. Primero, la causalidad y la temporalidad entre la relación TGL/HDL y la resistencia a la insulina no pueden ser establecidas con certeza debido al diseño del estudio. De manera que no se puede asegurar que la relación TGL/HDL elevada es un factor de riesgo para el desarrollo

de resistencia a la insulina o simplemente un epifenómeno asociado. Segundo, la baja conformación del grupo sin resistencia a la insulina puede estar relacionada con el tamaño de la muestra, aunque así se comportó la población estudiada.

Por otro lado, la principal fortaleza de este estudio fue la inclusión de casos incidentales con resistencia a la insulina pero sin diabetes, además de que los grupos fueron pareados por edad, sexo y marcadores de obesidad, lo cual minimiza los sesgos.

## Conclusiones

Aunque los resultados de este estudio indican que la relación TGL/HDL elevada está asociada con la resistencia a la insulina en sujetos aparentemente sanos, se requieren más estudios que demuestren consistencia en la asociación entre la relación TGL/HDL, la resistencia a la insulina y las diversas alteraciones metabólicas que conforman el síndrome metabólico y la enfermedad cardiovascular; así como análisis con un diseño y tamaño de muestra adecuados que permitan determinar la utilización de dicha relación como marcador para la resistencia a la insulina.

## Referencias

- Rosamond W, Flegal KM, Friday G, Furie K, Go A, Greenland K, et al. American Heart Association, Heart disease and stroke statistics 2008 update. *Circulation* 2008;117:25-46.
- Katsanos CS, Aarsland A, Cree MG, Wolfe R. Muscle protein synthesis and balance responsiveness to essential ingestion in the presence of elevated plasma free fatty acid concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2984-2990.
- Goff DC, Bertoni AG. Dyslipidemia prevalence, treatment and control in the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESNA). *Circulation* 2006;113:647-656.
- González CA, Amancio ChO, Islas AS, Revilla MC, Hernández QM, Lara EA, et al. Factores de riesgo cardiovascular asociados a obesidad abdominal en adultos aparentemente sanos. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2008;46:273-279.
- Vasudevan RA, Ballantyne C. Cardiometabolic risk assessment: an approach to the prevention of cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Clin Cornerstone* 2005;7:7-16.
- Grundy MS, Pasternak R, Greenland P, Smith S, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 1999;100:1481-1492.
- Cordero A, Laclaustra M, León M, Casasnovas J, Grima A, Luengo E, et al. Comparison of serum lipid values in subjects with and without the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2008;102:424-428.
- Cordero A, Laclaustra M, León M, Grima A, Casasnovas J, Luengo E, et al. Prehypertension is associated with insulin resistance state and not with an initial renal function impairment. A Metabolic Syndrome in Active Subjects in Spain (MESYAS). *Am J Hypertens* 2006;19:189-196.
- Hsueh W, Lyon C, Quiñones M. Insulin resistance and the endothelium. *Am J Med* 2004;117:235-241.
- González MA, Selwyn AP. Endothelial function, inflammation, and prognosis in cardiovascular disease. *Am J Med*, 2003; 115: 99-106.
- González CHA, Malanco HL, Sánchez ZM, Elizondo AS, Navarro SJE, Rosillo RS. Inflamación y resistencia a la insulina: mecanismos para el desarrollo de la disfunción endotelial y aterosclerosis. *Am J Med* 2003;115:99-106.
- Grundy SM. Metabolic syndrome: connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1093-1100.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetología* 1985;28:412-419.
- Boizel R, Benhamou PY, Lardy B, Laporte F, Foulon T, Halimi S. Ratio of triglycerides to HDL cholesterol is an indicator of LDL particle size in patients with type 2 diabetes and normal HDL cholesterol levels. *Diabetes Care* 2000;23:1679-1685.
- The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1999;22(suppl 1):S5-S19.
- National Heart Lung and Blood Institute. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-1252.
- Warnick GR, Albers JJ. Heparin-Mn<sup>2+</sup> quantitation of high density lipoprotein cholesterol: an ultrafiltration procedure for lipemic samples. *J Clin Chem Biochem* 1978;24:900-904.
- Friedewald WT, Kevy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use the preparative ultracentrifuge. *J Clin Chem Biochem* 1972;18:499-502.
- Arslanian SA, Saad R, Lewy V, Danadian K, Janosky J. Hyperinsulinemia in African American children: decreased insulin clearance and increased insulin secretion and its relationship to sensitivity. *Diabetes* 2002;51:3014-3019.
- Rader DJ. Effect of insulin resistance, dyslipidemia and intra-abdominal adiposity on the development of cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Am J Med* 2007;120(suppl 1):S12-S18.
- Després JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2006;444:881-887.
- De Fronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979;237:214-223.
- Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metab Syndr Relat Disord* 2008;6:299-304.
- Chan DC, Watts GF, Barrett PH, Mamo JCL, Redgrave TG. Markers of triglyceride-rich lipoprotein remnant metabolism in visceral obesity. *Clin Chem* 2002;48:278-283.
- Marceau P, Biron S, Hould FS, Marceau S, Simard S, Thung SN, et al. Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. *J Clin Endocrinol* 1999;84:1513-1517.
- Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999;107:450-455.
- Ryysy L, Hakkinen AM, Goto T, Vehkavaara S, Westerbacka J, Hala-vaara J, et al. Hepatic fat content and insulin action on free fatty acids and glucose metabolism rather than insulin absorption are associated

- with insulin requirements during insulin therapy in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2000;49:749–758.
28. Phillips DI, Caddy S, Ilic V, Fielding BA, Frayn KN, Borthwick AC, et al. Intramuscular triglyceride and muscle insulin sensitivity: evidence for a relationship in nondiabetic subjects. *Metabolism* 1996;45:947–950.
  29. Goodpaster BH, Thaete FL, Simoneau JA, Kelley DE. Subcutaneous abdominal fat and thigh muscle composition predict insulin sensitivity independently of visceral fat. *Diabetes* 1997;46:1579–1585.
  30. Pan DA, Lillioja S, Kriketos AD, Milner MR, Baur LA, Bogardus C, et al. Skeletal muscle triglyceride levels are inversely related to insulin action. *Diabetes* 1997;46:983–988.
  31. Krssak M, Petersen KF, Bergeron R, Price T, Laurent D, Rothman DL, et al. Intramuscular glycogen and intramyocellular lipid utilization during prolonged exercise and recovery in man: a <sup>13</sup>C and <sup>1</sup>H nuclear magnetic resonance spectroscopy study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:748–754.
  32. Sumner AE, Finley KB, Genovese DJ, Criqui HM, Boston CR. Fasting triglyceride and the triglyceride-HDL cholesterol ratio are not markers of insulin resistance in African Americans. *Arch Intern Med* 2005;165:1395-1400.
  33. Bittner V, Johnson D, Zineh I, Rogers WJ, Vido D, Marroquin OC, et al. The triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio predicts all cause-mortality in women with suspected myocardial ischemia: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Am Heart J* 2009;157:548-555.
  34. Kannel WB, Vasan RS, Keyes MJ. Usefulness of the triglyceride-high-density lipoprotein versus the cholesterol-high-density lipoprotein ratio for predicting insulin resistance and cardiometabolic risk (from the Framingham offspring cohort). *Am J Cardiol* 2008;101:497–501.
  35. National Cholesterol Education Program. Detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *Circulation* 2002;106:3143-3421.
  36. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith S, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome report of the National Heart, Lung and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation* 2004;109:433-438.
  37. Natarajan P, Ray K, Cannon Ch. High-density lipoprotein and coronary heart disease. State of the art. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1283-1299.