

Gaceta Médica de México

Volumen
Volume **137**

Número
Number **6**

Noviembre-Diciembre
November-December **2001**

Artículo:

La historia familiar de diabetes se asocia al incremento de la respuesta temprana de insulina, en sujetos Hispano-Mexicanos sanos

Derechos reservados, Copyright © 2001:
Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com

La historia familiar de diabetes se asocia al incremento de la respuesta temprana de insulina, en sujetos Hispano-Mexicanos sanos

Fernando Guerrero-Romero*,** Martha Rodríguez-Morán**,***

Recepción: 4 de septiembre de 2001; aceptación: 12 de enero de 2001

Resumen

Objetivo: Identificar los factores de riesgo asociados al incremento de la respuesta temprana de insulina en sujetos Hispano-Mexicanos.

Material y métodos: Estudio transversal comparativo al que se integraron 130 mujeres y 54 hombres sanos mayores de 30 años, aleatoriamente seleccionados de la población urbana de Durango, Durango. Los participantes se distribuyeron por cuartiles con base en los valores del índice insulinogénico que estima la respuesta pancreática temprana a la carga oral de 75 g de glucosa. Se comparó a los sujetos con respuesta pancreática temprana elevada (cuarto cuartil) con un grupo control (segundo y tercer cuartil).

Resultados: No hubo diferencias significativas en cuanto a obesidad (índice de masa corporal 29.2 ± 5.1 vs $28.7 \pm 4.5 \text{ kg/m}^2$), glucemia de ayuno y 2-h postcarga (85.2 ± 16.1 vs $82.1 \pm 10.4 \text{ mg/dL}$ y 95.2 ± 25.5 vs $99.1 \pm 23.1 \text{ mg/dL}$) e insulina de ayuno (19.1 ± 9.7 vs $15.8 \pm 8.8 \text{ mU/mL}$) en los sujetos del cuarto y segundo y tercer cuartil de la distribución, respectivamente. La historia familiar de diabetes-HFD-(RM 3.9; IC_{95%} 1.3-9.1, $p < 0.01$) fue el único factor de riesgo independiente asociado al incremento de la respuesta temprana de insulina.

Conclusiones: La HFD es un predictor independiente del incremento de la respuesta temprana de insulina en sujetos Hispano-Mexicanos.

Palabras clave: Historia familiar, diabetes tipo II, índice insulinogénico, riesgo.

Summary

Objective: To identify the associated risk factors to the increase of early insulin response in healthy Hispanic-Mexican subjects.

Methods: Comparative cross-sectional study including 130 nonpregnant women and 54 men older than 30 years of age, randomly selected from Durango City, an urban population from the North of Mexico. According to the insulinogenic index value that assesses the early insulin response, subjects were distributed into quartiles. Subjects with increased insulin response (4th quartile) were compared against a control group (2nd and 3rd quartile).

Results: There were no significant differences by obesity (body mass index 29.2 ± 5.1 vs. $28.7 \pm 4.5 \text{ kg/m}^2$), nor fasting nor 2-h post dose glucose (85.2 ± 16.1 vs $82.1 \pm 10.4 \text{ mg/dL}$, and 95.2 ± 25.5 vs. $99.1 \pm 23.1 \text{ mg/dL}$) between subjects in the 4th quartile vs. subjects in the 2nd and 3rd quartile, respectively. The family history of diabetes (FHD) (Odds ratio 3.9; C1_{95%} 1.3-9.1, $p < 0.01$) was a powerful risk factor associated to increased early insulin response.

Conclusions: FHD is an independent predictor for increased early insulin response in Hispanic-Mexican subjects.

Key words: Early insulin response, insulinogenic index, type II diabetes, family history, risk.

*Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica, Hospital Regional del Instituto Mexicano del Seguro Social, (IMSS) Delegación Durango.

**Grupo de Investigación sobre Diabetes y Enfermedades Crónicas.

***Investigador Asociado, Hospital Regional, IMSS, Delegación Durango.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Fernando Guerrero-Romero, Siqueiros 225 esq c/Castañeda, 34000 Durango, Dgo., Mex. Tel. (+18) 12-09-97, Fax (+18) 13-20-14 e-mail: guerrero_romero@hotmail.com

Introducción

Los cambios metabólicos característicos del síndrome de resistencia a la insulina preceden por varios años al diagnóstico de diabetes tipo 2 por lo que pueden detectarse en las primeras etapas de la historia natural de la enfermedad.¹⁻⁴ Los familiares en primer grado de individuos con diabetes tipo 2 presentan hiperinsulinemia con mayor frecuencia que aquellos sujetos sin tal antecedente.⁵⁻⁸ A su vez, la presencia de hiperinsulinemia se asocia con un mayor riesgo de presentar enfermedad cardiovascular^{9,10} y diabetes mellitus.^{2,3}

La elevación en los niveles séricos de insulina es una alteración metabólica temprana que traduce un incremento en la actividad de la célula beta del páncreas.¹¹ La elevación en los niveles séricos de insulina se puede encontrar en sujetos aparentemente sanos, por lo que su identificación en forma temprana podría constituir una alternativa de escrutinio en población abierta.

Sin embargo, en aras de la implementación de estrategias de intervención dirigidas a reducir el riesgo de desarrollo de diabetes y enfermedad cardiovascular, es necesario como primer paso determinar cuáles factores de riesgo se asocian al incremento de la respuesta temprana de insulina, lo cual constituye el objetivo de este estudio.

Material y métodos

Previa aprobación del protocolo por la Comisión Nacional de Investigación Científica del Instituto Mexicano del Seguro Social y de aceptación informada de los participantes, se desarrolló un estudio transversal comparativo, al que se integraron hombres y mujeres no embarazadas, mayores de 30 años.

Los participantes en el estudio se seleccionaron de la población urbana de la ciudad de Durango a través de un muestreo aleatorio de dos fases como previamente se ha descrito.¹² Con base en los valores del índice insulinogénico que estima la respuesta pancreática temprana a la carga oral de 75 g de glucosa, expresada por la proporción del incremento de insulina respecto al incremento de glucosa 30 minutos después de la carga oral de 75 g de glucosa,¹³ las personas en estudio se integraron a dos grupos: grupo A, sujetos con índice insulino-

génico en el cuarto cuartil de la distribución, que se compararon con personas cuyo índice insulinogénico se ubicó en el segundo y tercer cuartil de la distribución y que integraron el grupo B o grupo control.

Previo a la integración al estudio de los participantes se realizó una historia médica y estudios de laboratorio que incluyeron biometría hemática completa, química sanguínea, curva de tolerancia a la glucosa y electrolitos séricos. La presencia de enfermedad aguda o crónica se consideró criterio de no inclusión.

Se aplicó un cuestionario estandarizado para determinar las variables sociodemográficas y se realizaron mediciones antropométricas.

Se definió el tabaquismo como el consumo promedio de uno o más cigarros al día durante seis meses, o en aquellos casos en que se hubiera suspendido el hábito de consumo en los cinco años previos a la fecha de la entrevista. El consumo de alcohol se estimó tomando en cuenta la cantidad, frecuencia y tipo de bebida alcohólica ingerida habitualmente. Se consideró como ingesta de alcohol al consumo de 30 g/sem o más de alcohol.

La actividad física se definió como positiva en aquellos sujetos que realizaban ejercicio físico programado por lo menos treinta minutos tres veces a la semana.

La historia familiar de diabetes tipo 2 se corroboró con base en: a) diagnóstico médico previo, motivo por el cual el (los) familiar(es) en primer grado (Padre o madre) recibiera(n) tratamiento médico; b) revisión del certificado de defunción en caso de fallecimiento del padre o la madre, y c) en caso de duda se realizó curva de tolerancia a la glucosa al (los) familiar(es) en primer grado de la persona en estudio, se consideraron como criterios diagnósticos los establecidos por la Asociación Americana de Diabetes.¹⁴ Los sujetos en los que no fue posible verificar la historia familiar de diabetes no fueron incluidos.

Con el sujeto en ayuno, sin calzado y en bipedestación se midió el peso corporal (kg), la estatura (m), el perímetro de la cintura a nivel de la cicatriz umbilical y el de la cadera a nivel de las espinas ilíacas anterosuperiores. La presencia de obesidad se estimó a través del cálculo del índice de masa corporal (IMC) que se expresó como la relación del peso entre la estatura al cuadrado (kg/m^2). Se consideró como obesidad al $\text{IMC} \geq 30.0 \text{ kg}/\text{m}^2$. El índice cintura cadera (ICC) se calculó dividiendo

el perímetro de la cintura entre el de la cadera. Se consideró como obesidad abdominal al ICC igual o mayor de 0.8 en las mujeres y 0.9 en los hombres.

La presión arterial se midió utilizando esfigmomanómetro de mercurio, de acuerdo a los criterios establecidos por el JNC VI.¹⁵

Los niveles séricos de glucosa se determinaron con la técnica de glucosa-oxidasa, los coeficientes de variación intra e interensayo fueron de 1.4 y 1.1%. La concentración sérica de colesterol total, triglicéridos y HDL-colesterol se determinó por medios enzimáticos. Los niveles de LDL-colesterol fueron calculados con base en la fórmula de Friedewald. Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron de 2.1 y 2.9% para el colesterol, de 1.8 y 2.6% para los triglicéridos, y de 2.3 y 3.9% para el HDL-colesterol, respectivamente. Las mediciones se realizaron en un autoanalizador de Química Clínica (Ciba Corning, Diagnostic Corp., Overling, Ohio).

Los niveles de insulina se midieron por radioinmuunoensayo (Diagnostic Products, Corporation, Los Angeles, CA. USA) sus coeficientes de variación intra e interensayo fueron de 2.5 y 4.0%.

Para evaluar la respuesta temprana de secreción pancreática de insulina, se estimó el índice insulinogénico, que expresa la proporción del in-

cremento de insulina respecto al incremento de glucosa 30 minutos después de la carga oral de 75 g de glucosa.^{13,16} La acción periférica de insulina se estimó con el cálculo del índice HOMA (Homeostasis Model Insulin Analysis Resistance Index) que es igual a la glucosa de ayuno (mmol/L) multiplicado por la insulina de ayuno (μ U/ml) dividido entre 22.5.^{16,17}

Análisis estadístico. Las diferencias entre los grupos se estimaron con la prueba *t* de Student o U de Mann-Whitney, y para las variables nominales con Chi cuadrada. La relación entre el índice insulinogénico y los factores de riesgo se estimó a través de un modelo de regresión logística al que se incluyeron las variables que en el análisis bivariado mostraron significancia estadística. Los datos se analizaron en el paquete estadístico SPSS 8.0.

Resultados

Se integraron al estudio 130 mujeres (70.6%) y 54 (29.4%) hombres, con edad promedio de 40.6 ± 7.9 años.

El cuadro I muestra las características generales de la población en estudio de acuerdo a su distribución en los grupos A (índice insulinogénico en el cuarto cuartil) y B o grupo control (índice

Cuadro I. Características clínicas de la población en estudio de acuerdo a la distribución de los valores del índice insulinogénico

	Grupo A n = 46	Grupo B n = 92	Valor de p
Edad	37.4 ± 6.6	41.9 ± 8.2	0.002
Mujer (%)	34 (74.0)	74 (80.4)	NS
Hombre (%)	12 (26.0)	18 (19.6)	NS
Actividad física	8 (17.4)	19 (20.6)	NS
Historia familiar de diabetes (%)	33 (71.7)	48 (52.2)	0.04
Tabaquismo (%)	7 (15.2)	9 (9.8)	NS
Consumo de alcohol (%)	4 (8.7)	2 (2.2)	NS
Índice de masa corporal, (kg/m^2)	29.2 ± 5.1	28.7 ± 4.5	NS
Índice cintura cadera	0.89 ± 0.07	0.87 ± 0.10	NS
Presión sistólica, mm Hg	114.4 ± 14.2	111.2 ± 12.5	NS
Presión diastólica, mm Hg	72.2 ± 8.5	72.4 ± 9.3	NS

Los valores representan: el promedio \pm desviación estándar o el número total y entre paréntesis el porcentaje correspondiente.

insulinogénico en el segundo y tercer cuartil). Los sujetos del grupo A tuvieron menor edad que los del grupo control. La historia familiar de diabetes se identificó con mayor frecuencia en los individuos del grupo A. No hubo diferencias significativas en cuanto a la distribución por género. Los índices de masa corporal y cintura cadera fueron similares entre los integrantes de ambos grupos. Dieciséis (34.8%) personas del grupo A y 31 (33.7%) del grupo B eran obesas. El porcentaje de tabaquismo y consumo de alcohol fue bajo en ambos grupos, sin diferencias significativas entre ellos.

En el cuadro II se muestran los resultados de laboratorio por grupos de estudio. La glucosa en ayuno y 2 h postcarga estuvo dentro de los límites de normalidad en los sujetos de ambos grupos, sin diferencias significativas entre ellos. No se presentaron casos diagnósticos de intolerancia a la glucosa en ninguno de los participantes.

Los niveles de insulina de ayuno en los sujetos de ambos grupos estuvieron dentro de los límites de normalidad (6-26 µU/mL), aun cuando fue discretamente mayor en los sujetos del grupo A, no hubo diferencias significativas entre ellos. Sin embargo, 30

minutos después de la carga oral de glucosa, los niveles de insulina en las personas del grupo A se elevaron de manera significativa (7.1 veces más respecto a los valores basales) en relación con el grupo control (4.3 veces en relación a los valores basales). De manera similar, los valores séricos de insulina a las 2 h postcarga fueron significativamente más altos en el grupo A que en el grupo B.

De esta manera la respuesta temprana de insulina en los sujetos del grupo A fue significativamente mayor que en las personas del grupo control. Por otro lado, los sujetos en el grupo A tuvieron un índice de HOMA más elevado en comparación al grupo control, pero no hubo diferencias estadísticas significativas entre ellos.

Los niveles de HDL-colesterol fueron significativamente más bajos en los individuos del grupo A; sin embargo, no se integró en ningún caso el diagnóstico de síndrome metabólico.

En el modelo de regresión logística la historia familiar de diabetes (RM 3.9; IC_{95%} 1.3-9.1, p<0.01) fue el único factor de riesgo que se asoció de manera independiente al incremento de la respuesta temprana de insulina.

Cuadro II. Características de laboratorio de la población en estudio de acuerdo a la distribución de los niveles séricos de insulina

	Grupo A n =46	Grupo B n=92	Valor de p
Glucosa de ayuno, mg/dL	85.2 ± 16.1	82.1 ± 10.4	NS
Glucosa 30' postcarga, mg/dL	124.9 ± 34.5	130.5 ± 26.7	NS
Glucosa 120' postcarga, mg/dL	95.2 ± 25.5	99.1 ± 23.1	NS
Insulina de ayuno µUI/mL	19.1 ± 9.7	15.8 ± 8.8	NS
Insulina 30' postcarga, µUI/mL	135.2 ± 45.1	68.3 ± 20.9	<0.0000
Insulina 120' postcarga, µUI/mL	73.3 ± 54.4	43.3 ± 33.1	0.004
Colesterol, mg/dL	204.1 ± 40.3	216.2 ± 51.5	NS
HDL-colesterol, mg/dL	35.9 ± 10.8	41.4 ± 14.0	0.02
LDL-colesterol, mg/dL	125.2 ± 40.7	141.7 ± 44.2	NS
Triglicéridos, mg/dL	215.0 ± 105.1	163.4 ± 99.8	NS
Microalbuminuria, ug/min	1.1 ± 3.3	0.4 ± 0.8	NS
Ácido úrico, mg/dL	4.9 ± 1.4	4.3 ± 1.4	NS
Índice insulinogénico	1.1 ± 0.3	0.5 ± 0.1	<0.0000
HOMA	3.9 ± 2.1	3.2 ± 1.7	NS

Los valores representan el promedio ± desviación estándar

Discusión

Los resultados de este trabajo muestran que el antecedente familiar de diabetes es un predictor independiente del incremento de la respuesta temprana de insulina en sujetos Hispano-Mexicanos sanos.

Considerando la elevada prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en nuestro país,¹⁸ son prioritarias las acciones encaminadas a la detección temprana de los sujetos con alto riesgo para el desarrollo de la enfermedad. No obstante que la resistencia a la insulina es el predictor más importante del desarrollo de diabetes, implica dificultades técnicas y de tiempo por las que su medición no es factible en estudios poblacionales.^{1,19} Además si bien es cierto que precede por varios años al desarrollo de diabetes, también lo es el hecho de que su presencia representa un daño metabólico avanzado.¹⁹ Lo anterior destaca la necesidad de establecer estrategias encaminadas a identificar en estadios más tempranos de la historia natural de la enfermedad los cambios metabólicos en los sujetos en riesgo.

En este estudio, el grado de obesidad fue similar en los sujetos de ambos grupos, se identificó elevación en la respuesta temprana de insulina en sujetos que tenían valores dentro de los parámetros de normalidad tanto de la glucemia, en las diferentes fases de la curva de tolerancia a la glucosa, como de insulina en ayuno. Lo anterior sugiere que la hipersecreción pancreática de insulina se relaciona con el antecedente familiar de diabetes; este fue el único factor de riesgo que se le asoció de manera independiente, más que el grado de obesidad. Al respecto, se ha demostrado que la historia familiar de diabetes es un factor que altera la función de la célula beta del páncreas.⁶ Se requerirán estudios específicos para demostrar dicha hipótesis.

El escrutinio basado en la determinación de la respuesta temprana de insulina pudiera ser de utilidad en la detección oportuna de los sujetos en riesgo, lo que facilitaría la implementación de intervenciones de prevención temprana. En este contexto, habrá que tener en cuenta que la población en estudio se integró por sujetos sanos en los que no se estableció diagnóstico de síndrome metabólico ni tenían manifestaciones clínicas de ninguna índole, lo que se puede interpretar en el sentido de que la elevación en la respuesta temprana de

insulina es una de las primeras alteraciones metabólicas en la historia natural de la diabetes. El hecho de que los sujetos con elevación de la respuesta temprana de insulina fueran de menor edad que los individuos del grupo control es un dato indirecto acerca de que los cambios metabólicos que preceden el desarrollo de diabetes se manifiestan varios años antes del diagnóstico de la enfermedad.

La historia familiar de diabetes es un factor de riesgo asociado al desarrollo de obesidad abdominal la cual a su vez es un predictor del desarrollo de hiperinsulinemia²⁰⁻²³ relación en la que influyen aspectos de carácter étnico.^{21,22} En este estudio se identificó una elevada frecuencia del antecedente familiar de diabetes mismo que predominó en los sujetos del grupo A. Sin embargo, tanto la frecuencia de obesidad abdominal como los niveles séricos de insulina en ayuno fueron similares en los sujetos de ambos grupos, lo que permite establecer la hipótesis de que en los sujetos Hispano-Mexicanos el antecedente familiar de diabetes se relaciona con la obesidad abdominal de una manera indirecta, tal vez a través del incremento en la concentración sérica de leptina y no como un efecto directo derivado del antecedente familiar *per se*. Esta hipótesis requiere comprobación con estudios de diseño específico, motivo de estudios posteriores.

Agradecimientos

Los autores desean hacer patente su agradecimiento y reconocer el esfuerzo de Liliana Sarellano-Ríos, Patricia López-Cisneros, Illeana Villanueva-Hernández y Miguel Isaías-Rodríguez, por su asistencia técnica en el estudio. Este estudio fue financiado por aportaciones de Bayer Diagnóstico de México y el Fondo de Fomento a la Investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Referencias

1. Martin BC, Warram JH, Krolewski AS, Bergman RN, Soeldner JS, Kahn R. Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study. Lancet 1992;340:925-929.
2. Beck-Nielsen H, Henriksen JE, Vaag A, Hother-Nielsen O. Pathophysiology of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Diab Res Clin Pract 1995;28(Suppl):S13-S25.

3. Eriksson J, Fransila-Kallunki A, Ekstrand A, Saloranta C, Widén E, Schalin C, et al. Early metabolic defects in persons at increased risk for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1989;321:321-337.
4. Haffner SM, Howard G, Mayer E, Bergman RN, Savage PJ, Rewers M, et al. Insulin sensitivity and acute insulin response in African-Americans, non-Hispanic whites, and Hispanics with NIDDM. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 1997;48:63-69.
5. González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Cardona-Muñoz EG, Lifshitz A, Quiñonez Galvan A. Metabolic profile and insulin sensitivity in healthy young Mexicans with strong family history of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the paternal branch. *Arch Med Res* 1997;28:421-424.
6. Elbein SC, Hasstedt SJ, Wegner K, Kahn SE. Heritability of pancreatic beta-cell function among nondiabetic members of Caucasian familial type 2 diabetic kindreds. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1398-1403.
7. Migdalis IN, Zachariadis D, Kalogeropoulou K, Nounopoulos C, Bouloukos A, Samartzis M. Metabolic abnormalities in offspring of NIDDM patients with a family history of diabetes mellitus. *Diabet Med* 1996;13:434-440.
8. Bonora E, Gulli G, Bonadonna R, Del Prato S, Solini A, DeFronzo RA. Insulin sensitivity is not impaired in Mexican-American women without a family history of diabetes. *Diabetes Care* 1995;18:825-833.
9. Shaw JT, Levy JC, Turner RC. The relationship between the insulin resistance syndrome and insulin insensitivity in the first-degree relatives of subjects with non insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1998;42:91-99.
10. Guerrero-Romero JF, Alvarado-Ruiz R, Rodríguez-Morán M. Probabilidad acumulada de hipertensión en pacientes con diabetes tipo 2, y de diabetes en pacientes con hipertensión arterial esencial. *Rev Invest Clin* 1998;50:281-286.
11. Ishikawa M, Prunedo ML, Adams-Huet B, Raskin P. Obesity-independent hyperinsulinemia in nondiabetic first-degree relatives of individuals with type 2 diabetes. *Diabetes* 1998;47:788-792.
12. Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. El índice glucosa/insulina en ayuno y los niveles de insulina 2-h postcarga de glucosa son predictores del desarrollo de diabetes tipo 2. *Gac Med Mex* 2000;136:201-206.
13. Yoshinaga H, Kosaka K. Heterogeneous relationship of early insulin response and fasting insulin level with development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in nondiabetic Japanese subjects with or without obesity. *Diabetes Res Clin Pract* 1999;44:129-136.
14. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1999;21 (Suppl 1):5-20.
15. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2413-2446.
16. Kosaka K, Kuzuya T, Hagura R, Yoshinaga H. Insulin response to oral glucose load is consistently decreased in established non-insulin-dependent diabetes mellitus: the usefulness of decrease in early insulin response as a predictor of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med* 1996;13(Suppl 6);S109-S119.
17. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna R, Saggiani F, Zenere M, Moneti T, Mugggeo M. 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.
18. Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas. México, D.F.: Secretaría de Salud; 1993. p. 25-28.
19. Epstein FH. Insulin resistance. Mechanisms, syndromes, and implications. *N Engl J Med* 1991;325:938-948.
20. Groop L, Forsblom C, Lehtovirta M, Tuomi T, Karanko S, Nissén M, et al. Metabolic consequences of a family history of NIDDM (The Botnia Study). *Diabetes* 1996;45: 1585-1593.
21. Karter AJ, Mayer-Davis EJ, Selby J, D'Agostino R, Haffner SM, Sholinsky P, et al. Insulin sensitivity and abdominal obesity in African-American, Hispanic, and Non-Hispanic white men and women. *Diabetes* 1996;45: 1547-1555.
22. Haffner SM, D'Agostino R, Saad MFF, Rewers M, Mykänen L, Selby J, et al. Increased Insulin resistance and insulin secretion in nondiabetic African-Americans and Hispanics compared with non-Hispanic whites. *Diabetes* 1996;45:742-748.
23. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Mitchel B, Patterson J. Increased insulin concentrations in nondiabetic offspring of diabetic parents. *N Engl J Med* 1988;319:1297-1301.