

CORRELATION OF FLI FATTY LIVER INDEX WITH INSULIN RESISTANCE INDICES IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

KORELACIJA FLI INDEKSA MASNE JETRE SA INDEKSIMA INSULINSKE REZISTENCIJE KOD PACIJENATA SA METABOLIČKIM SINDROMOM

Marija Mitrović¹, Vojko Mišević¹, Ljiljana Popović^{1,2}

¹ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

² Univerzitetski klinički centar Srbije, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Beograd, Srbija

Correspondence: mitrovicmarija505@gmail.com

Abstract

Introduction: Metabolic syndrome includes insulin resistance, visceral obesity, hypertension and dyslipidemia, which together lead to an increased risk of atherosclerosis, cardiovascular diseases, and diabetes mellitus. Insulin resistance is considered a pathophysiological mechanism underlying metabolic syndrome, characterized by inadequate glucose metabolism, hyperinsulinemia and lipid imbalance. Non-alcoholic fatty liver disease is a chronic disease characterized by microvesicular steatosis and isn't a consequence of the use of drugs, alcohol, or inherited diseases and is a hepatic manifestation of metabolic syndrome.

Aim: Since insulin resistance is pathophysiologically related to metabolic liver diseases, the aim of this study was to investigate the correlation of the FLI index with insulin resistance indices HOMA and QUICKI, but also a comparison of the insulin resistance index HOMA, Quicki and Tyg and the FLI index of fatty liver in the complete sample and in the groups of overweight and obese patients with characteristics of the metabolic syndrome.

Material and methods: The study included 70 patients who met the criteria for the diagnosis of metabolic syndrome and who were selected by reviewing the medical documentation. Patients were divided into two groups. Group A were overweight patients (BMI 25 - 29.9 kg/m²). Group B were obese patients (BMI > 30 kg/m²). Insulin resistance index values were compared between groups and then correlated by statistical analysis with FLI index within groups and in a complete sample.

Results: Statistical analysis found a correlation between the FLI index and the insulin resistance index HOMA ($p = 0.03$) in a complete sample. A statistically significant difference in the values of the FLI index between the examined groups was proved ($p = 0.001$).

Conclusion: The positive correlation between the FLI index with the HOMA index speaks in favor of the interrelationship between insulin resistance and fatty liver in patients with metabolic syndrome. In this case, insulin resistance can be a predictor for the development of non-alcoholic fatty liver disease, steatosis, steatohepatitis, hepatocellular carcinoma and cardiovascular diseases.

Keywords:

metabolic syndrome,
insulin resistance,
FLI index

Sažetak

Uvod: Metabolički sindrom obuhvata insulinsku rezistenciju, visceralnu gojaznost, hipertenziju i dislipidemiju, koje udruženo dovode do povećanog rizika za ubrzanu aterosklerozu, kardiovaskularne bolesti i *diabetes mellitus*. Insulinska rezistencija se smatra patofiziološkim mehanizmom u osnovi metaboličkog sindroma, a karakteriše se poremećenim metabolizmom glikoze, hiperinsulinemijom i lipidnim disbalansom. Nealkoholna masna bolest jetre predstavlja hronično oboljenje koje karakteriše mikrovezikularna steatoza, a nije posledica upotrebe lekova, alkohola ili hereditarnih oboljenja i predstavlja hepaticnu manifestaciju metaboličkog sindroma.

Cilj: Imajući u vidu da je insulinska rezistencija patofiziološki povezana sa metaboličkim bolestima jetre, cilj rada je ispitivanje korelacije FLI indeksa (engl. *Fatty liver index*) sa indeksima insulinske rezistencije HOMA (engl. *Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance*) i QUICKI (engl. *The quantitative insulin-sensitivity check index*), ali i poređenje indeksa insulinske rezistencije HOMA, QUICKI i Tyg (engl. *Triglyceride glucose index*) i FLI indeksa masne jetre u kompletnom uzorku i u grupama pacijenata sa prekomernom telesnom težinom i gojaznih sa karakteristikama metaboličkog sindroma.

Materijal i metode: Studija je uključila 70 pacijenata koji su ispunjavali kriterijume dijagnoze metaboličkog sindroma pregledom medicinske dokumentacije. Pacijenti su bili podeljeni u dve grupe. Grupu A činili su pacijenti sa prekomernom telesnom težinom (BMI 25 - 29,9 kg/m²), a grupu B gojazni pacijenti (BMI > 30 kg/m²). Vrednosti indeksa insulinske rezistencije poredili smo između grupa, potom statističkom analizom korelirali sa FLI indeksom unutar grupa i na nivou kompletnog uzorka.

Rezultati: Statističkom analizom utvrđena je korelacija između FLI indeksa masne jetre i indeksa insulinske rezistencije HOMA ($p = 0,03$) na nivou kompletnog uzorka. Dokazana je statistički značajna razlika u vrednostima FLI indeksa između ispitivanih grupa ($p = 0,001$).

Zaključak: Pozitivna korelacija između FLI indeksa sa HOMA indeksom govori u prilog uzajamnoj povezanosti insulinske rezistencije i masne jetre kod pacijenata sa metaboličkim sindromom. Insulinska rezistencija u okviru metaboličkog sindroma može biti prediktor za nastanak nealkoholne masne bolesti jetre, steatoze, steatohepatitisa, hepatocelularnog karcinoma i kardiovaskularnih bolesti.

Ključne reči:

metabolički sindrom,
insulinska rezistencija,
FLI indeks

Uvod

Metabolički sindrom (MS) uključuje insulinsku rezistenciju, visceralnu gojaznost, hipertenziju i dislipidemiju. Etiologija i mehanizam nastanka metaboličkog sindroma nisu u potpunosti razjašnjeni, ali se insulinska rezistencija smatra centralnim zbivanjem u okviru patofiziološkog procesa (1, 2).

Insulinska rezistencija (IR) je povezana sa oštećenom glikemijom našte u plazmi (engl. *Impaired fasting glucose* - IFG), definisanim povišenim nivoom glikoze iznad 100 mg/dl (5,6 mmol/l) ili intolerancijom glikoze (engl. *Impaired glucose tolerance* - IGT), definisanim povišenim nivoom glikoze iznad 140 mg/dl (7,8 mmol/l) tokom 120 minuta testa opterećenja glikozom (engl. *The oral glucose tolerance test* - OGTT) (1).

Hipertenzija u okviru metaboličkog sindroma se može delimično objasniti povećanom reapsorpcijom natrijuma na nivou bubrega, oslabljenim natriuretskim odgovorom i povišenom simpatičkom aktivnošću u uslovima IR (3).

Mehanizmi lipogeneze u jetri su hiperaktivni, što se manifestuje kao lipidni disbalans u vidu hipertrigliceridemije i niske koncentracije HDL holesterola u plazmi (4).

Za kvantifikaciju i dijagnostiku IR uvedeni su

indeksi IR, podeljeni u dve grupe, tj. indeksi izračunati korišćenjem koncentracija insulina, glikoze i triglicerida u plazmi našte i indeksi izračunati korišćenjem koncentracija insulina i glikoze u plazmi dobijenih tokom 120 minuta OGTT testa sa 75 g glikoze (5-8).

Nealkoholna masna bolest jetre (engl. *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* - NAFLD) predstavlja hronično stanje koje se karakteriše mikrovezikularnom steatozom koja nije posledica upotrebe lekova, alkohola i hereditarnih oboljenja. Masna jetra je česta manifestacija metaboličkog sindroma i ujedno poremećaj koji pogađa 50 - 70% ljudi sa dijabetesom (9).

Razvijeni su i indeksi za kvantifikaciju rizika za masnu jetru na osnovu antropometrijskih i laboratorijskih parametara (9-11).

Imajući u vidu patofiziološku povezanost insulinske rezistencije sa metaboličkim bolestima jetre, cilj rada je ispitivanje korelacije FLI indeksa masne jetre sa indeksima IR HOMA i QUICKI, ali i poređenje indeksa insulinske rezistencije HOMA, QUICKI, Tyg i FLI indeksa masne jetre u kompletnom uzorku i u grupama pacijenata sa prekomernom telesnom težinom i gojaznih sa karakteristikama metaboličkog sindroma.

Materijal i metode

Sprovedena je studija preseka uvidom u medicinsku dokumentaciju 70 pacijenata Univerzitetskog kliničkog centra Srbije (UKCS) koji su ispunjavali kriterijume za dijagnozu metaboličkog sindroma. Studija je uključila 32 muškarca i 38 žena, prosečne starosne dobi $53,8 \pm 8,82$ godine.

Ispitanike smo podelili u dve grupe, prema vrednostima indeksa telesne mase (engl. *Body Mass Index* - BMI). Grupu A činili su pacijenti sa prekomernom telesnom težinom (BMI 25 - 29,9 kg/m²), a grupu B gojazni pacijenti (BMI > 30 kg/m²).

Za dijagnostikovanje metaboličkog sindroma, prema smernicama Međunarodne federacije za dijabetes (engl. *International Diabetes Federation* - IDF), neophodno je postojanje 3 ili više kriterijuma koji podrazumevaju abdominalni tip gojaznosti (obim struka preko 94 cm za muškarce i preko 80 cm za žene), vrednosti triglicerida preko 1,7 mmol/l, vrednosti HDL holesterola preko 1,03 mmol/l za muškarce i 1,29 mmol/l za žene, vrednosti glukoze našte preko 5,6 mmol/l ili dijagnostikovan tip 2 dijabetesa melitusa, vrednost krvnog pritiska 135/80 mm Hg i više (1,2). Na nivou celog uzorka tri kriterijuma MS ispunjavalo je 34, četiri 23, dok je sa svih pet kriterijuma bilo 13 ispitanika.

Za potrebe naše studije bile su važne biohemijske analize, nivoi insulinemije i antropometrijska merenja. Uzorci krvi su uzeti nakon 12 - 14h noćnog gladovanja. Nivo glukoze u plazmi određivan je enzimski metodom glukoza - oksidaze. Lipidni status je ispitivan enzimskim kolor testom za kvantitativno određivanje na Olympus analizatorima. Insulin u serumu je određivan RIA metodom.

Indeks HOMA-IR se preračunava na osnovu formule: $HOMA-IR = \text{insulin (mIU/l)} \times \text{glikoza našte (mmol/l)} / 22,5$. Postoji varijabilnost kada je reč o graničnoj vrednosti HOMA-IR. Uproščavanja radi, kao graničnu vrednost uzeli smo 2,07 (5,6).

Indeks triglicerida i glukoze se izračunava iz vrednosti glukoze i triglicerida našte na osnovu formule: $Tyg = \log [\text{trigliceridi našte (mmol/l)} \times \text{glikoza našte (mmol/l)}] / 2$. Za graničnu vrednost uzet je rezultat od 4,49 (5,7).

Indeks QUICKI se preračunava po formuli na sledeći način: $QUICKI = 1 / [\log(I0) + \log(G0)]$, pri čemu

je I0 insulin našte (μU/ml), a G0 glukoza našte (mg/dl). Korišćena je vrednost od 0,30 kao granična, pri čemu su vrednosti ispod ove bile indikativne za IR (5,8).

FLI indeks se koristi za kvantifikaciju rizika za masnu jetru. Može da ima vrednosti od 1 do 100, pri čemu je FLI < 30 nizak rizik, FLI u opsegu 30 - 60 je intermedijarni rizik, a FLI > 60 visok rizik. Formula koja se koristi je: $FLI = (e^{0.953 \cdot \log_e(\text{trigliceridi})} + 0.139 \cdot \text{BMI} + 0.718 \cdot \log_e(\text{ggT}) + 0.053 \cdot \text{obim struka} - 15.745) / (1 + e^{0.953 \cdot \log_e(\text{trigliceridi})} + 0.139 \cdot \text{BMI} + 0.718 \cdot \log_e(\text{ggT}) + 0.053 \cdot \text{obim struka} - 15.745) \times 100$ (11).

Indeks telesne mase je preračunavan kao količnik telesne težine izražene u kilogramima i kvadrata telesne visine izražene u metrima. Vrednosti BMI < 18,5 označavaju neuhranjenost, BMI između 18,5 i 25,0 smatra se normalnom telesnom težinom, dok je prekomerna težina definisana BMI ≥ 25,0 do 30,0, a gojaznost kao BMI > 30,0 kg/m² (12).

Statistička analiza

Podaci su uneti u bazu podataka i obrađeni korišćenjem programa IBM SPSS v21. Korišćene su mere centralne tendencije, mere varijabiliteta, relativni brojevi, metode za procenu značajnosti povezanosti - Spirmanov (*Spearman*) koeficijent korelacije i testovi za testiranje značajnosti razlike numeričkih obeležja: T-test i Man-Vitnijev test. Nivo statističke značajnosti bio je $p < 0,05$.

Rezultati

Studija je uključila 70 pacijenata, 38 žena i 32 muškarca prosečne starosne dobi $53,8 \pm 8,82$ godine. Karakteristike ispitanika kao što su visina, težina, obim struka, starosno doba, karakteristike MS, vrednosti glukoze i insulinemije, lipidogram i nivoi gama glutamil-transferaze prikazane su u **tabelama 1 i 2**.

Kada je reč o indeksima IR na nivou kompletnog uzorka, prosečne vrednosti iznosile su 8,21 za HOMA, $5,06 \pm 0,28$ za Tyg, $0,30 \pm 0,02$ za QUICKI. Srednje vrednosti indeksa IR u grupi A bile su 5,13 za HOMA, $5,04 \pm 0,24$ za Tyg i $0,30 \pm 0,02$ za QUICKI. U grupi B prosečne vrednosti bile su 6,89 za HOMA, $5,09 \pm 0,31$ za Tyg i $0,29 \pm 0,02$ za QUICKI. Nisu pronađene statistički značajne razlike u vrednostima indeksa IR među grupama ($p > 0,05$).

Srednja vrednost FLI indeksa na kompletnom uzorku iznosila je $72,03 \pm 19,39$, u grupi A $65,5 \pm 17,3$ i u grupi B

Tabela 1. Karakteristike parametara ispitivane populacije.

		A	B	A + B
Starost, mean ± sd		53,26 ± 8,02	54,61 ± 9,83	53,86 ± 8,83
Pol, n (%)	Muški	21 (53,85)	11 (35,48)	32 (45,71)
	Ženski	18 (46,15)	20 (64,52)	38 (54,29)
Kriterijumi MS	Tri	22	12	34
	Četiri	12	11	23
	Pet	5	8	13

A - grupa pacijenata sa prekomernom telesnom težinom (BMI 25 - 29,9 kg/m²);

B - grupa gojaznih pacijenata (BMI ≥ 30kg/m²);

A + B - celokupan uzorak pacijenata (n = 70).

Tabela 2. Ostale karakteristike ispitivane populacije.

Varijabla	A + B
Telesna visina (cm), <i>mean ± sd</i>	168,56 ± 15,01
Telesna težina (kg), <i>mean ± sd</i>	88,08 ± 16,34
Obim struka (cm), <i>mean ± sd</i>	100,26 ± 9,45
Holesterol (mmol/l), <i>mean ± sd</i>	6,66 ± 1,79
HDL (mmol/l), <i>mean ± sd</i>	1,17 ± 0,33
LDL (mmol/l), <i>median (min - max)</i>	4,37 (1,92 - 11,70)
Trigliceridi (mmol/l), <i>median (min - max)</i>	2,62 (0,73 - 6,20)
Glikemija (mmol/l), <i>median (min - max)</i>	6,77 (4,0 - 12,6)
Insulin (mIU/L), <i>median (min - max)</i>	27,75 (8,60 - 191,0)
FLI****, <i>mean ± sd</i>	72,03 ± 19,39
Tyg*, <i>mean ± sd</i>	5,06 ± 0,28
HOMA**, (min - max)	8,21 (1,68 - 49,07)
QUICKI***, <i>mean ± sd</i>	0,30 ± 0,02
Ggt (U/L), <i>median (min-max)</i>	33,99 (8,0 - 154,0)

LDL - lipoprotein male gustine (engl. *Low Density Lipoprotein*); HDL - lipoprotein velike gustine (engl. *High Density Lipoprotein*); Ggt – gama glutamil-transferaza; TYG* – indeks triglicerida i glukoze (engl. *The triglyceride and glucose index*), preračunavan po formuli (5,7); HOMA-IR** – homeostazni model procene insulinske rezistencije (engl. *Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance*), preračunavan po formuli (6); QUICKI*** – kvantitativni indeks provere insulinske senzitivnosti (engl. *The quantitative insulin-sensitivity check index*), preračunavan po formuli (5,8); FLI**** – indeks masne jetre (engl. *The Fatty Liver Index*), preračunavan po formuli (11).

80,2 ± 19,0. Pronađeno je postojanje statistički značajne razlike u vrednostima FLI indeksa između grupa A i B ($p = 0,001$) (**tabela 3**).

Korelirana je vrednost FLI indeksa sa indeksima insulinske rezistencije HOMA i QUICKI na nivou kompletnog uzorka i po grupama. Utvrđeno je postojanje korelacije između FLI indeksa i HOMA indeksa na nivou kompletnog uzorka ($p < 0,05$) (**tabela 4**).

Diskusija

Metabolički sindrom sa pratećom insulinskom rezistencijom, dislipidemijom, hipertenzijom i gojaznošću dovodi do povećanog rizika od kardiovaskularnih bolesti, ali i poremećaja glikoregulacije (1, 2).

Dokazano je postojanje smanjene osetljivosti na insulin kod pacijenata sa metaboličkim sindromom na nivou kompletnog broja ispitanika dobijanjem vrednosti koje su bile indikativne za IR. Srednje vrednosti indeksa redom su iznosile 8,21 za HOMA, 5,06 za Tyg i 0,30 za QUICKI.

Ispitivanje sprovedeno od strane Mendizabala i sar. (3) ističe da je hiperinsulinemija našte u osnovi patofizioloških procesa koji prethode razvoju drugih poremećaja kao što su hipertrigliceridemija, snižena vrednost protektivnog holesterola, hiperleptinemija,

hipertenzija i tip 2 dijabetesa.

Našim istraživanjem je pokazana abnormalnost lipidnog statusa kod pacijenata sa metaboličkim sindromom, sa srednjim vrednostima HDL holesterola od 1,17 ± 0,33 mmol/l, LDL holesterola 4,37 i triglicerida 2,62 mmol/l.

Lipidni disbalans može se objasniti uticajem insulinske rezistencije na jetru, mišićno i masno tkivo. Hiperinsulinemija potencira lipolizu i oslobađanje slobodnih masnih kiselina, ali i preusmeravanja unesenih ugljenih hidrata ka jetri u proces lipogeneze. Jetra koristi slobodne masne kiseline oslobođene lipolizom iz masnog tkiva kao supstrat za sintezu triglicerida, a istovremeno se povećava i sinteza apolipoproteina B koji je glavni apolipoprotein aterogenih lipoproteina. Insulinska rezistencija nedvosmisleno promovira aterogenu dislipidemiju, koja uz endotelnu disfunkciju predstavlja snažan faktor rizika za ubranu aterosklerozu, nastanak kardiovaskularnih bolesti, kao i za NAFLD (1, 2, 13).

Rezultati našeg ispitivanja ukazuju na postojanje korelacije FLI i HOMA ($p = 0,031$) indeksa na nivou kompletnog uzorka. Dobijeni rezultati našeg istraživanja ukazali su na blisku vezu insulinske rezistencije i masne jetre, što su bili rezultati većih i opsežnijih studija. Autori navedenih studija smatraju da sekrecija izmenjenih

Tabela 3. Razlike indeksa IR i indeksa masne jetre između ispitivanih populacija.

	A	B	p
FLI, <i>mean ± sd</i>	65,5 ± 17,3	80,2 ± 19,0	0,001*
TYG, <i>mean ± sd</i>	5,04 ± 0,24	5,09 ± 0,31	0,154*
HOMA (min - max)	5,13 (1,68 - 35,22)	6,89 (2,38 - 49,07)	0,092**
QUICKI, <i>mean ± sd</i>	0,30 ± 0,02	0,29 ± 0,02	0,459*

*Studentov t-test;

**Man-Vitni (*Mann-Whitney*) U-test.

Tabela 4. Korelacija FLI indeksa masne jetre sa indeksima insulinske rezistencije i HDL holesterolom u grupama A, B i na celokupnom uzorku A + B.

Grupe:	FLI					
	A		B		A+B	
HOMA	rho	0,326	rho	0,148	Rho	0,258
	p	0,043	p	0,426	P	0,031
QUICKI	r	-0,223	r	-0,074	R	-0,119
	p	0,172	p	0,426	P	0,098
HDL	r	-0,095	r	-0,556	R	-0,307
	p	0,563	p	0,001	P	0,01

r, Pirsonov koeficijent korelacije (engl. *Pearson correlation coefficient*); rho, Spirmanov koeficijent korelacije (engl. *Spearman correlation coefficient*).

hepatokina igra ključnu ulogu u poremećenom metabolizmu lipida i izmenjenom delovanju insulina u jetri i u perifernim tkivima (13, 14).

U grupi A pronađena je osrednja povezanost između FLI i HOMA indeksa ($p = 0,04$), dok pomenuta povezanost nije pronađena u grupi B ($p = 0,426$). Međutim, iako smo napred naveli da su srednje vrednosti QUICKI indeksa grupisane oko granične vrednosti za detekciju IR, nismo pokazali statistički značajnu korelaciju sa FLI indeksom ni na nivou uzorka, ni u grupama ($p > 0,05$). Budući da nije dokazano postojanje korelacije između navedenih indeksa, dobijeni rezultat se može dovesti u vezu sa ograničenim brojem ispitanika, kako na nivou uzorka, tako i po grupama.

Studije (10, 11) su predočile da indikator umerene do teške steatoze može da bude Tyg indeks insulinske rezistencije. Stoga bi Tyg indeks možda bio dobar pokazatelj za kvantifikaciju povezanosti IR i NAFLD bolesti jetre kod pacijenata sa metaboličkim sindromom.

Poredeći grupe A i B, pronašli smo statistički značajnu razliku u vrednostima FLI indeksa ($p = 0,001$). Mali broj ispitanika može biti uzrok nepostojanja statističke značajnosti među indeksima IR u ispitivanim grupama, iako je pronađena razlika u njihovim srednjim vrednostima između grupa A i B.

Statističkom analizom pronašli smo obrnutu korelaciju FLI indeksa sa vrednostima HDL holesterola ($p = 0,01$) na nivou kompletnog uzorka i u grupi B pacijenata - što su vrednosti HDL holesterola niže, to je FLI indeks viši. Studija Mekala (*McCullough*) i sar. (15) predočila je da steatoza dovodi do izmene u metabolizmu i funkciji HDL protektivnih čestica. Pomenuto istraživanje ukazalo je i na činjenicu da su kod pacijenata sa nealkoholnom steatozom najčešći uzrok mortaliteta kardiovaskularne bolesti, a da upravo niski nivoi HDL holesterola mogu biti u osnovi ovih oboljenja.

Zaključak

Postojanje korelacije između FLI i HOMA indeksa govore u prilog uzajamnoj povezanosti insulinske rezistencije i masne jetre kod pacijenata sa metaboličkim sindromom.

Insulinska rezistencija u okviru metaboličkog sindroma značajan je prediktor za nastanak NAFLD,

steatoze i steatohepatitisa i hepatocelularnog karcinoma. Promoviše i aterogenu dislipidemiju, nastanak endotelne disfunkcije, ateroskleroze i kardiovaskularnih bolesti.

Iz svega navedenog proizilazi da je analiza postojanja IR i procena FLI indeksa važna za prevenciju povećanog morbiditeta i mortaliteta kod pacijenata sa rizikom. U cilju smanjenja insulinske rezistencije, pored prevencije i terapije, treba insistirati i na modulaciji promenljivih faktora rizika kao što su gojaznost i nezdravi stilovi života.

Literatura

1. Roberts CK, Hevener AL, Barnard RJ. Metabolic syndrome and insulin resistance: underlying causes and modification by exercise training. *Compr Physiol*. 2013; 3(1):1-58.
2. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech*. 2009; 2(5-6):231-7.
3. Mendizábal Y, Llorens S, Nava E. Hypertension in metabolic syndrome: Vascular pathophysiology. *Int J Hypertens*. 2013; 2013:230868.
4. Ighbariya A, Weiss R. Insulin Resistance, Prediabetes, Metabolic Syndrome: What Should Every Pediatrician Know? *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017; 9(suppl 2):49-57.
5. Gutch M, Kumar S, Razi SM, Gupta KK, Gupta A. Assessment of insulin sensitivity/resistance. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015; 19(1):160-4.
6. Gayoso-Diz P, Otero-González A, Rodríguez-Alvarez MX, Gude F, García F, De Francisco A, et al. Insulin resistance (HOMA-IR) cut-off values and the metabolic syndrome in a general adult population: effect of gender and age: EPIRCE cross-sectional study. *BMC Endocr Disord*. 2013; 13:47.
7. Salazar J, Bermúdez V, Calvo M, Olivar LC, Luzardo E, Navarro C et al. Optimal cut off for the evaluation of insulin resistance through triglyceride-glucose index: A cross-sectional study in a Venezuelan population. *F1000Res*. 2017; 6:1337.
8. Chen H, Sullivan G, Yue LQ, Katz A, Quon MJ. QUICKI is a useful index of insulin sensitivity in subjects with hypertension. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003; 284(4):E804-12.
9. Motamed N, Sohrabi M, Ajdarkosh H, Hemmasi G, Maadi M, Sayeedian FS et al. Fatty liver index vs waist circumference for predicting non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2016; 22(10):3023-30.
10. Kahl S, Straßburger K, Nowotny B, Livingstone R, Klüppelholz B, Keßel K et al. Comparison of liver fat indices for the diagnosis of hepatic steatosis and insulin resistance. *PLoS One*. 2014; 9(4):e94059.
11. Fedchuk L, Nascimbeni F, Pais R, Charlotte F, Housset C, Ratziu V et al. Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014; 40(10):1209-22.
12. Martinez KE, Tucker LA, Bailey BW, LeCheminant JD. Expanded

- Normal Weight Obesity and Insulin Resistance in US Adults of the National Health and Nutrition Examination Survey. *J Diabetes Res.* 2017; 2017:9502643.
13. Watt MJ, Miotto PM, De Nardo W, Montgomery MK. The Liver as an Endocrine Organ- Linking NAFLD and Insulin Resistance. *Endocr Rev.* 2019; 40(5):1367-93.
 14. 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(5):450-5.
 15. McCullough A, Previs SF, Dasarathy J, Lee K, Osme A, Kim C et al. HDL flux is higher in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2019; 317(5):E852-E862.