

## Homeostasis Model Assessment (HOMA) en Pacientes Diabéticos Tipo 2

*Bermúdez P. Valmore, Cano P Clímaco, Souki R Aida, Medina R Mayerlim, Lemus A Miguel, Leal G Elliuz, Arias M. Nelly, Ambard de las S Merlyn, Núñez P Maryluz, Andrade G John, Arria B Melissa, Bermúdez A Fernando, Contreras Freddy*

1. Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez", Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

### Resumen

En la actualidad, no existe discusión sobre el impacto de la insulino-resistencia sobre el inicio y desarrollo de la diabetes tipo 2. Muchos han sido los métodos utilizados para valorar la insulino-resistencia, siendo el "Gold Standard" el Clamp Euglicémico-Hiperinsulinémico. Sin embargo, lo costoso y poco práctico de este método ha dado el impulso para el desarrollo de nuevas técnicas para la estimación de la sensibilidad insulínica a través de modelos matemáticos como el HOMA, (siglas de "homeostasis model assessment"). El propósito de este estudio fue evaluar la función pancreática y la resistencia a la insulina mediante el HOMA en dos grupos de individuos con edades equivalentes. El primer grupo estaba integrado por 25 individuos diabéticos tipo 2 con mal control glicémico y el segundo grupo (grupo control) estaba constituido por individuos adultos sanos. Las concentraciones plasmáticas de glucosa para los diabéticos y los individuos sanos fueron de  $11,44 \pm 0,95$  mmol/l y  $4,80 \pm 0,08$  mmol/l respectivamente, ( $p < 0,001$ ), mientras las concentraciones plasmáticas de insulina en ambos grupos no fueron estadísticamente diferentes ( $16,83 \pm 0,76$  y  $15,94 \pm 1,71$   $\mu$ UI/ml). Con relación a los valores de HOMA-IR se encontró diferencia significativa entre ambos grupos  $8,64 \pm 1,39$  en diabéticos y  $3,65 \pm 0,21$  en el grupo control ( $p < 0,01$ ), en tanto que la aplicación del HOMA  $\beta$ -cell resultó igualmente en diferencias significativas entre ambos grupos  $269,68 \pm 10,98$  en el grupo control y  $59,73 \pm 9,92$  en diabéticos tipo 2 ( $p < 0,001$ ). Nuestros resultados muestran que el HOMA es una herramienta útil, rápida y precisa para la cuantificación de la función de la célula Beta y la sensibilidad a la insulina de los tejidos periféricos en la práctica diabetológica diaria. Su bajo costo así

como su sensibilidad apoyan su aplicabilidad en estudios en grandes poblaciones.

**Palabras Claves:** Insulino-resistencia, Diabetes mellitus, HOMA, Clamp.

## **ABSTRACT**

In order to determine pancreatic function and insulin resistance, HOMA  $\beta$ -cell and HOMA-IR, were applied to 50 volunteers of both sexes, divided in two groups, 25 type 2 diabetics without glicemic control compared with 25 healthy subjects of the same range of age. Plasma glucose for diabetics and healthy volunteers were  $11,4 \pm 0,9$  and  $4,8 \pm 0,08$  mmol/l respectively ( $p < 0,001$ ). Plasma insulin values were not different  $16,8 \pm 0,7$   $\mu$ UI/ml for diabetic patients and  $15,9 \pm 1,7$   $\mu$ UI/ml for control group. HOMA-IR was significantly different ( $p < 0,001$ ) between two groups ( $8,6 \pm 1,3$  diabetic and  $3,6 \pm 0,2$  control group), meanwhile HOMA- $\beta$  cell values were also significantly different ( $p < 0,001$ ) between both groups ( $269,6 \pm 10,9$  control and  $59,7 \pm 9,9$  diabetic group). Our results show that HOMA is a simple, fast and useful tool for Beta-cell and insulin sensitivity measurement for clinical practice purpose. The low price and sensitivity of this test encourage to apply it in epidemiological studies involving large populations with the aim of determine the risk of suffer type 2 diabetes mellitus and monitorize the response to nutritional and pharmacological therapy as well as exercises in type 2 diabetics.

**Word Keys:** Insulin-resistance, Diabetes mellitus, HOMA, Clamp.

## **INTRODUCCION**

La diabetes mellitus tipo 2 es un desorden endocrino común caracterizado por la disminución en la sensibilidad de los tejidos periféricos a la acción de la insulina y/o defectos en la secreción de la misma, lo que trae como consecuencia trastornos en el metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas, provocando finalmente alteración directa o indirecta de los diversos aparatos o sistemas del organismo<sup>(1,2)</sup>.

El trastorno de la función de la célula beta del páncreas consiste primariamente en una "hiperinsulinemia compensadora" que intenta, durante un tiempo variable forzar la entrada de glucosa al músculo y tejido adiposo en contra de una resistencia insulínica en aumento. Posteriormente, se puede observar un declinamiento progresivo de la función de la célula beta caracterizado por la pérdida de la primera fase de secreción insulínica y modificación de la segunda<sup>(3,4)</sup>. En esta etapa, todavía puede haber hiperinsulinemia pero a expensas de una prolongación excesiva de la segunda fase de secreción de esta hormona. Indudablemente la pérdida de la primera

fase, da cuenta de la imposibilidad del manejo adecuado de la glicemia durante el período post-prandial inmediato, también conocido como período postabsortivo<sup>(5)</sup>. Actualmente no es materia de discusión el impacto que tiene la insulino-resistencia sobre el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2 y un gran número de entidades que cursan con alteraciones en la sensibilidad a la insulina. Lo que sí es cierto, es que a pesar de los grandes esfuerzos investigativos llevados a cabo hasta la fecha, aún no se han podido dilucidar completamente los mecanismos involucrados en la génesis de la insulino-resistencia<sup>(6)</sup>. Sin embargo, el hecho que aún no se conozcan de manera completa los eventos involucrados en la aparición de la diabetes tipo 2 no ha impedido que se desarrollaran métodos para cuantificar estas variables en los sistemas biológicos, como en el ser humano vivo<sup>(7)</sup>.

La sensibilidad de los tejidos a la acción insulínica se ha estimado a través de varios métodos, siendo el "gold-standard" la prueba del "Clamp" Euglicémico-Hiperinsulinémico<sup>(8)</sup>. Sin embargo, también se han utilizado otras estrategias como el modelo mínimo (MinMod), el test de tolerancia a la insulina<sup>(9)</sup>, el CIGMA (Continuous Infusion of Glucose with model Assessment)<sup>(10)</sup>, y el HOMA (Homeostasis Model Assessment)<sup>(11, 12)</sup>.

Lamentablemente a pesar de tener herramientas poderosas para cuantificar la insulino-resistencia como el clamp, ha sido difícil implementarlas en estudios de grandes poblaciones debido a que su realización implica el uso de equipos sofisticados, toma de múltiples muestras sanguíneas y una cantidad de tiempo apreciable, que para algunas de estas pruebas puede exceder las 5 horas.

De todos estos métodos, solo el HOMA ofrece la ventaja (incluso contra el Clamp Euglicémico-Hiperinsulinémico) de requerir solo una muestra de sangre en ayunas para la determinación de glicemia (en  $\mu\text{mol/l}$ ) e insulina (en  $\mu\text{UI/ml}$ ), para luego aplicar dos fórmulas matemáticas<sup>(13)</sup>. Otro punto a favor del HOMA es que su aplicación no se limita sólo a pacientes diabéticos, sino que es posible también aplicarlo a pacientes obesos e intolerantes a la glucosa y en general, a individuos con cualquier otra patología en la cual esté comprometido el metabolismo de la glucosa y la sensibilidad de los tejidos a la insulina; todo esto con miras a predecir la posible evolución de estos pacientes hacia la diabetes pudiendo así intervenir de manera temprana para evitar la aparición de la enfermedad<sup>(14)</sup>.

En virtud de lo anteriormente expuesto, el propósito de este trabajo fue aplicar el modelo matemático HOMA sobre una muestra de pacientes diabéticos que asistieron por primera vez a la consulta de diabetes del Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez" y compararlos con un grupo control sano y con edad equivalente a fin de determinar el grado de deterioro en la función pancreática (HOMA B-cell) y el nivel de insulino-resistencia que dichos pacientes presentaron (HOMA IR).

## PACIENTES Y METODOS

### Población

Para llevar a cabo el presente trabajo se estudiaron 25 individuos diabéticos de ambos sexos que asistieron a la consulta de diabetes del Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez" de la ciudad de Maracaibo, Venezuela. Dichos individuos fueron escogidos al azar de un universo representado por todos los pacientes diabéticos que acuden al Centro. La condición de diabetes fue definida a través de los criterios de la American Diabetes Association para la clasificación y diagnóstico de la diabetes mellitus<sup>(15)</sup>. El promedio de evolución de la diabetes en este grupo de pacientes fue de 7,5 años y a pesar de esto, todos habían tenido hasta este momento un tratamiento irregular de su enfermedad representado por: 1. Falta de cumplimiento de un régimen nutricional prescrito por un profesional en nutrición clínica; 2. Falta de cumplimiento en el incremento de la actividad física y 3. Falta de cumplimiento en la terapia farmacológica (un mínimo de 3 meses sin recibir terapia antihiperглиcemiante o hipoglicemiante oral). Otros datos importantes como la edad y el índice de masa corporal se muestran en la [tabla 1](#).

**Tabla 1: Edad, IMC, glicemia e insulina en ayuno de los grupos estudiados**

	n	Edad	IMC Kg/m <sup>2</sup>	Glicemia mmol/L	Insulina $\mu$ U/ml
Grupo Control	25	50,28 $\pm$ 11,82	27,1	4,80 $\pm$ 0,08	16,83 $\pm$ 0,76
Grupo Experimental	25	54,08 $\pm$ 2,89	27,9	11,44 $\pm$ 0,95	15,94 $\pm$ 1,72
Valor de p	-	NS	NS	< 0,001	NS

*n*= número de pacientes; *IMC* = Índice de masa corporal; *NS* = No significativo.

Luego de la selección se revisaron las historias clínicas y se tomó el valor de insulina basal y glicemia basal de ingreso, es decir, antes de la terapéutica farmacológica, nutricional y de ejercicio. Es de hacer notar que tanto la glicemia basal (Sigma Scientific products, USA) como la insulina basal (RIA

Diagnostics Products Corporation, USA) son pruebas de laboratorio procesadas rutinariamente en el Laboratorio Clínico de nuestro Centro de Investigaciones. Posteriormente fue valorada la insulino-resistencia y funcionalismo de la célula beta pancreática a través del Modelo de Determinación de Homeostasis (HOMA).

Como valores de referencia respecto a los niveles de glicemia e insulina basales se determinaron estas variables en 25 individuos (grupo control) de ambos sexos y con un promedio de edad equivalente al grupo experimental. Dicho grupo fue escogido igualmente al azar y a través de los datos obtenidos a través de la realización de una historia clínica completa, se corroboró que fueran individuos sanos. A estos individuos también se les evaluó la función pancreática e insulino-resistencia a través del modelo antes mencionado. Es de hacer notar que todos los integrantes del grupo fueron voluntarios y su consentimiento fue recogido en un formulario preparado para tal fin.

### **Análisis de la insulino-resistencia y funcionalismo de la célula beta a través del HOMA.**

Para la estimación de la sensibilidad insulínica y la función de la célula beta se utilizó el HOMA (Homeostasis Model Assessment) a través de las siguientes fórmulas<sup>(11)</sup>:

#### Insulino Resistencia

$$\text{(HOMA IR)} = \frac{\text{Insulina en Ayuno (uU/mL)} \times \text{Glucosa en Ayuno (mmol/L)}}{22.5}$$

#### Función de Célula Beta

$$\text{(HOMACélula Beta)} = \frac{20 \times \text{Insulina en Ayuno (uU/mL)}}{(\text{Glucosa en Ayuno (mmol/L)} - 3.5)}$$

### **Análisis estadístico**

Los resultados obtenidos son expresados como promedios más o menos error estándar. Las diferencias fueron analizadas a través de la prueba "t" de Student considerándose como significativos valores de p inferiores a 0,05 (p <0,05).

## RESULTADOS

La tabla número [1](#) muestra los valores correspondientes a la edad, concentración plasmática de glucosa en ayuno e insulina en ayuno en ambos grupos, experimental (diabéticos tipo 2) y control.

Con relación a la concentración de glucosa plasmática en ayuno, puede observarse una diferencia significativa tal como se espera encontrar entre un grupo de pacientes diabéticos no controlados, con respecto a la población general sana con un promedio de edad equivalente ( $11,44 \pm 0,95$  vs.  $4,80 \pm 0,08$  mmol/l  $p < 0,001$ ). Respecto a la concentración de insulina plasmática en ayuno no se observó diferencia significativa entre el grupo de pacientes diabéticos y el grupo de control ( $16,83 \pm 0,76$  vs.  $15,94 \pm 1,7$   $\mu$ UI/ml).

En los gráficos [1](#) y [2](#) se pueden apreciar los valores de HOMA para insulino-resistencia (HOMA-IR) y para el funcionamiento de la célula Beta (HOMA- $\beta$ cell). Con relación a los niveles de HOMA-IR se encontró una diferencia significativa entre el grupo experimental y el grupo control ( $8,64 \pm 1,39$  vs.  $3,65 \pm 0,21$   $p < 0,01$ ). La aplicación del HOMA- $\beta$ cell resultó en igualmente en diferencias significativas entre los grupos experimental y control ( $59,73 \pm 9,92$  vs.  $269,68 \pm 10,98$   $p < 0,001$ ).

### [Gráfico1](#)

*Gráfico 1: HOMA-IR en individuos control y pacientes diabéticos tipo 2*

### [Gráfico2](#)

*Gráfico 2: HOMA- $\beta$ -CELL en individuos sanos y pacientes diabéticos tipo 2*

## DISCUSION

La diabetes mellitus tipo 2 (DM 2) es una entidad endocrinológica extremadamente heterogénea y con amplias repercusiones en el funcionamiento subcelular, celular y orgánico<sup>(6)</sup>. Por esta razón, si nos limitamos a un análisis somero de esta condición se puede caer en el error de minimizar los elementos que intervienen en el origen de los problemas metabólicos que caracterizan esta patología. De hecho, parte de la problemática que observamos en el manejo de este grupo de pacientes se deriva de la consideración de tratar los efectos (la hiperglicemia) y no la causa del problema (la insulino-resistencia). En este orden de ideas podemos decir que por años se consideró que el principal evento en la génesis de la DM 2 se ubicaba a nivel del páncreas, por lo que, según los conocimientos de la época, era aconsejable el uso de hipoglicemiantes en cualquier momento de la historia natural de la DM 2<sup>(5)</sup>. A pesar de todo esto, desde el punto de vista

clínico se conocían muy bien dos condiciones (una más clara que otra) que clasificaban a los pacientes según su respuesta a estos medicamentos. La primera condición se conoce como falla primaria a la insulina y se explica al analizar el mecanismo básico de acción de las sulfonilureas, que es, la estimulación de la secreción de insulina mediante el bloqueo de los canales de goteo de potasio (también conocidos como "leak channels" de potasio). Si se le administra una sulfonilurea a un paciente diabético tipo 2 con un páncreas extremadamente extenuado por la estimulación continua de años de hiperglicemia, es muy probable que dicho órgano no responda al estímulo sulfonilúrico ya que la reserva insulínica, (capacidad de respuesta a una concentración de glucosa determinada), maquinaria enzimática (en especial la actividad de la glucocinasa) y transportadores de membrana para la glucosa (Glut 2) no son capaces de funcionar adecuadamente para generar las dos etapas normales de la secreción de insulina observadas en individuos sanos<sup>(17)</sup>.

Un poco más oculta se encontraba la explicación de la falla secundaria a las sulfonilureas, es decir, cuando un paciente respondía bien a esta clase de drogas por un tiempo, para luego caer en una falta de respuesta, agravándose por ende la hiperglicemia<sup>(18)</sup>. Creemos en este caso, al igual que muchos autores, que el problema básico en esta condición es producido porque las sulfonilureas conducen a dos respuestas contraproducentes: 1. El agravamiento de la muy típica hiperinsulinemia de el DM 2, que conlleva a una mayor regulación en bajada de los receptores insulínicos, menor respuesta de los tejidos blanco a la insulina y por ende más hiperglicemia (con mayor estímulo para liberar más insulina), y 2. Como consecuencia de lo antes descrito, un mayor estrés pancreático y una agotamiento más temprano de la célula beta<sup>(3,4)</sup>. En conclusión, la falla secundaria a las sulfonilureas se explica a través del mismo mecanismo de acción de éstos fármacos y la mejoría que puede experimentar un paciente en el control glicémico varía según la reserva pancreática de cada cual, en el sentido de poder vencer la insulino-resistencia a través de un aumento concomitante de la concentración plasmática de insulina, ya que pueden ocuparse una mayor cantidad de los pocos receptores que aún no se han internalizado; cuando la internalización es máxima, la respuesta se pierde aun en presencia de hiperinsulinemia<sup>(19)</sup>. Si se considera entonces analizar lo anteriormente tratado en un contexto global, es de extrema importancia en el manejo del paciente diabético determinar el grado de resistencia a la insulina así como la capacidad del páncreas de secretar insulina hacia la circulación.

La aplicación de modelos matemáticos como el HOMA y el CIGMA responden al deseo general de muchos grupos que trabajan en el área diabetológica (y que lamentablemente no tienen las facilidades para realizar pruebas relativamente costosas e incómodas como el clamp Hiperinsulinémico/Euglicémico) de tener un método confiable para el estudio de la insulino-resistencia, ya que, con la aplicación de dos fórmulas sencillas y

con datos de fácil obtención como la glicemia e insulinemia en ayuno, podemos recopilar datos valiosos sobre el momento temporal en el cual un paciente diabético, se encuentra dentro de la evolución natural de su enfermedad, facilitando, desde un punto de vista objetivo, concluir si se requiere o no el uso de insulina, fármacos sensibilizantes tisulares, incremento de la actividad física e incluso, la evaluación del impacto de las diferentes modalidades terapéuticas en el curso de la diabetes<sup>(14, 20)</sup>. Es muy frecuente observar como en la práctica médica pacientes diabéticos tipo 2, obesos e hiperinsulinémicos (con niveles de péptido C elevados) reciben, a pesar de todo, insulina exógena. De la misma forma no es infrecuente observar pacientes con una baja o nula producción de insulina endógena recibiendo sulfonilureas o insulina sin la administración simultánea de un sensibilizante tisular<sup>(21)</sup>.

El modelo de homeostasis emplea un abordaje completamente diferente hacia las alteraciones de la sensibilidad de los tejidos y la capacidad de la célula beta de secretar insulina. En este caso el modelo es más "estructural" que "mínimo" (con esto se quiere hacer referencia al MinMod), es decir, que incorpora funciones matemáticas separadas para describir las respuestas fisiológicas de órganos como el páncreas, hígado, riñón, tejido adiposo y músculo a la insulina y a la glucosa<sup>(11,12)</sup>. En este modelo matemático también se han incorporado variables importantes como la relación insulina/pro-insulina, insulina/péptido C, las pérdidas urinarias de glucosa cuando esta sobrepasa su umbral-renal, la degradación hepática y renal de la insulina así como la degradación intracelular de la misma en los tejidos blanco por medio del proceso de internalización del complejo hormona- receptor<sup>(22)</sup>.

Las ecuaciones estructurales del modelo están basadas en datos derivados de experimentos in vitro e in vivo que han estudiado el comportamiento del sistema de retrocontrol glucosa-insulina, en especial, en el momento del punto de equilibrio del sistema o lo que es lo mismo, en el estado estacionario del sistema después de una noche de ayuno<sup>(10)</sup>. De esta manera se pudo determinar que el comportamiento del sistema se ve influenciado por dos variables sin dimensiones. El % B, o porcentaje de funcionalismo de la célula beta, que modifica la curva pancreática de dosis respuesta a la glucosa y el % S, o porcentaje de sensibilidad a la insulina, que modifica la respuesta del hígado y los tejidos periféricos a esta hormona. El HOMA se ha calibrado arbitrariamente a un % B y un % S del 100% lo que representaría el estado ideal de sensibilidad a la insulina y de la función pancreática<sup>(23)</sup>. Para este fin, el proceso de calibración se realizó sobre distintas poblaciones de referencia "ideales" representadas por sujetos jóvenes sanos sin antecedentes familiares de diabetes. Al desafiar al modelo modificando el % B y el % S se ha encontrado que predice de manera certera la concentración de insulina, péptido C y glucosa durante el ayuno para todas las combinaciones de sensibilidad a la insulina y capacidad de secreción pancreática posibles. De



manera inversa, al ingresar al modelo la concentración de glucosa y la de insulina en ayuno se obtiene como respuesta los valores del % de función pancreática y sensibilidad insulínica con respecto al patrón ideal (individuo sano, con índice de masa corporal normal, sin antecedentes de diabetes)<sup>(23)</sup>.

En el presente estudio la sensibilidad de los tejidos periféricos, en especial músculo, está francamente disminuida en los pacientes diabéticos tipo 2 tal como lo comprueba la comparación con el grupo control sano y de edad equivalente a través del HOMA IR ( $8,64 \pm 1,39$  vs.  $3,65 \pm 0,21$   $p < 0,01$ ). En este caso, los individuos diabéticos son 2,5 veces menos sensibles al efecto de la insulina, lo cual es compatible con todas las publicaciones que apoyan el hecho de que la insulino-resistencia es el determinante primario para la aparición de diabetes mellitus<sup>(1,6,16)</sup>. De igual forma, a través de la aplicación del HOMA  $\beta$  Cell se puede observar que nuestros pacientes también presentan una alteración manifiesta de la secreción de insulina respecto a los individuos sanos ( $59,73 \pm 9,92$  vs.  $269,68 \pm 10,98$ ;  $p < 0,001$ ). Esta alteración está representada fundamentalmente por la presencia de hiperinsulinemia post prandial, dato que no se consideró en el presente estudio, pero que puede influir en los resultados obtenidos a través del HOMA por el incremento de la insulino-resistencia debido a regulación en baja de los receptores insulínicos, más hiperglicemia y como consecuencia de esto, mayor secreción de insulina en período post prandial. Otro elemento que tiene que ser tomado en cuenta a la hora del estudio global del paciente diabético es el tiempo de evolución de la patología, ya que, a mayor tiempo de evolución se espera observar una caída mayor de la función pancreática tal como ha sido demostrado en nuestro estudio, donde la media de tiempo de evolución de la diabetes en los pacientes estudiados fue de 7,5 años, tiempo suficiente para poder observar alteraciones importantes en la secreción de insulina.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Yolanta T; Jerrold M. "Cellular and Molecular mechanisms of Non-Insulin dependent Diabetes Mellitus". J. Invest Med 1996, 44: 413-428.
2. Hales CN. "The pathogenesis of NIDDM" Diabetologia 1994; 2: 162-168.
3. Calles-Escandon J; Robbins DC. "Loss of early phase of insulin release in humans impairs glucose tolerance and blunts-thermic effect of glucose". Diabetes, 1987; 36: 1167-1172.
4. Luzi L. "Effect of the loss of first phase insulin secretion on glucose production and disposal in man". Am J Physiol, 1989; 257: 241-246.

5. Polonsky KS; Sturis J; Bell GL. "Non-insulin-dependent diabetes mellitus a genetically programmed failure of the beta cell to compensate for insulin resistance". *N Eng J Med* 1996; 334: 777-783.
6. Ralph A; DeFronzo MD. "Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes". *Diabetes Reviews* 1997; 5: 177-269.
7. Polonsky KS. "The  $\beta$ -cell in diabetes: from molecular genetics to clinical research". *Diabetes* 1995; 44: 705-717.
8. Philip A; Coates R; Stephen D; Luzio A; Patrick B; David R. "Comparison of estimates of insulin sensitivity from minimal model analysis of the insulin-modified frequently sample intravenous glucose tolerance test and the isoglycemic hyperinsulinemic clamp in subjects with NIDDM". *Diabetes* 1995; 44: 631-635.
9. Bonora E; Moghetti P; Zancanaro C. "Estimates of in vivo insulin action in man: comparison of insulin tolerance test with euglycemic and hyperglycemic glucose clamp studies". *J. Clin. Endocrinol* 1989; 68: 374-378.
10. Hosker JP; Matthews DR; Rudenski AS et al. "Continuous infusion of glucose with model assessment; measurement of insulin resistance and  $\beta$ -cell function in man". *Diabetologia* 1985; 28: 401-411.
11. Hosker JP; Matthews DR; Rudenski AS; Naylor BA, Treacher DF; Turner RC. "Homeostasis Model Assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man". *Diabetologia* 1985; 28: 412-419.
12. Masanori E; Yshiki N; Kiyoshi M; Yoshikazu H; Hiroyuki K; Takahiko K; Tetsuo K; Yasuhisa O; Hirotoshi M. "Homeostasis Model Assessment as a Clinical Index of insulin resistance in type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas". *Diabetes Care* 1999; 22: 818-822.
13. Matthews DR; Hosker JP; Rudenski AS; Naylor BA; Treacher DF; Turner RL. "Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man". *Diabetologia* 1985; 28: 412-419.
14. Hafner S; Gonzalez C; Miettinen H; Kennedy E; Dertn M. "A prospective analysis of the HOMA model" *Diabetes Care* 1996; 19: 138-141.

15. 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* 1997; 21 (1): S5-S19.
16. Randle PJ; Newsholme EA; Garland PB; Hales CN. "The glucose fatty acid cycle: its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbance of diabetes mellitus". *Lancet* 1963; 1: 785-789.
17. Hotamisligil GS; Budavari A; Murray DL; Spiegelman BM. "Reduce tyrosinekinase activity of the insulin receptor in obesity-diabetes: central role of tumor necrosis factor- $\delta$ ". *J. Clin. Invest*, 1995; 95: 2409-2415.
18. Krotkiewski M; Seidell JC. "Glucose tolerance and hyperinsulinemia in obese women: role of adipose tissue distribution, muscle fiber characteristics and androgens". *J. Int. Med.* 1990; 228: 385-392.
19. Cooper GJS; Leighton B; Dimitriadis GD; Parry-Billings M; Kowalchuck JM. "Amylin found in amyloid deposits in human type 2 diabetes mellitus may be a hormone that regulates glycogen metabolism in skeletal muscle". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1988; 85: 7763-7766.
20. Hafner S; Gonzalez C; Miettinen H; Stern M. "The Homeostasis model in the San Antonio Heart Study". *Diabetes Care*, 1997; 20: 1087-1092.
21. Maegawa H; Obata T; Shibata T; Ugi K; Morino K; Nishio Y; Kojima H; Hidaka H; Haneda M; Yasuda H; Kikkawa R; Kashiwagi A. "A new antidiabetic agent (JTT-501) rapidly stimulates glucose disposal rates by enhancing insulin signal transduction in skeletal muscle". *Diabetologia*, 1999; 42: 151-159.
22. Olesky JM. "The insulin receptor: a multifunctional protein". *Diabetes*, 1990; 39: 1009-1015.
23. Levy JC. Evaluation de L'Insulinosensibilité: Les modèles Homa et Cigma. Flammarion Médecine- Sciences-Actualités Néphrologiques 1998, 350 pp.