



Valores de corte para índices de Insulinoreistencia, Insulinosenbilidad e Insulinosecreción derivados de la fórmula HOMA y del programa HOMA2. Interpretación de los datos.



33 min.



Este artículo define los conceptos básicos de Insulinoreistencia e Insulinosenbilidad, su relación con patologías asociadas y su forma de evaluación a través de indicadores, entre ellos, el Índice HOMA, cada vez más solicitado por los profesionales.



Buccini, Graciela S. (1),
Wolfthal, Daniel L. (2)
Laboratorio 12 de Octubre
Avda. 12 de Octubre 928, Quilmes

(1) Bioquímica, Especialista en Bioquímica Endocrinológica.

(2) Bioquímico, Especialista en Bioquímica Endocrinológica.

Artículo publicado en: Rev. Argent. Endocrinol. Metab. (1983) v.45 n.1 Ciudad Autónoma de Buenos Aires ene./mar. 2008



E-mail:
solecoria16@hotmail.com



Introducción

1 - Definición somera de Insulinoreistencia (IR) e Insulinosenbilidad (IS) y su concepto

como variables continuas. Déficit precoz de la capacidad -secretoria

El metabolismo de la glucosa es regulado por mecanismos en que participan no sólo la insulina producida en las células del páncreas sino un conjunto de órganos y hormonas cuyo conocimiento se expande aceleradamente. De ello surge la necesidad de un mejor control de los diabéticos (tanto en ayunas como en sus excursiones postprandiales), de sus familiares y de los pacientes en quienes se necesita detectar con la mayor precocidad la aparición de Insulinoreistencia o un déficit en la -secreción (1) (2).

La Insulinoreistencia (1) (IR) consiste en la disminución de la capacidad de diversos tejidos (muscular, hepático, adiposo) de responder eficazmente a la insulina en cuanto a su efecto internalizador de glucosa. Su inversa, la Insulinosenbilidad (IS) es medida positiva de la capacidad antes mencionada; no es una variable bimodal sino una función continua, por lo cual lo correcto sería decir que un individuo o un grupo determinado son más (o menos) Insulinosenbiles.

Es conocida desde hace ya tiempo la estrecha relación de la IR con la obesidad (2), el Síndrome Metabólico(2) (3) (SM) y el síndrome de ovario poliquístico (2). Los hábitos alimentarios (2) y el cambio de estilo de vida durante las dos últimas décadas han generado sobrepeso poblacional y variaciones metabólicas, observándose tendencias que hacen presumir como

absoluta la marcada asociación que existe entre IR y sobrepeso. Pero dicha asociación no es absoluta, la IR puede presentarse en individuos delgados; de hecho, el síndrome HAIR-AN (2) (Hiperandrogenismo, IR, Acantosis nigricans) fue estudiado por primera vez en una mujer delgada (2) (3). Se observan tendencias de morbilidad que harían pensar que la estrecha asociación entre IR y sobrepeso (2) fuera absoluta, pero sabemos que no es así. El rol de la IR en la diabetogénesis y el incremento del riesgo aterogénico representan el otro aspecto de interés médico en el tema, fundamentalmente en Cardiología (2), por lo que los índices empleados en la medida de la IR adquieren marcado interés en Medicina Preventiva.

En los últimos años, se ha incrementado el interés en otro aspecto de la diabetogénesis: ya no sólo la IR sino especialmente el déficit de insulinosecreción como factor precoz en la Historia Natural de la diabetes. Se han descripto fallas del 1° pico de Insulina postprandial (2) (3) halladas hasta 10 años antes de observarse la primer hiperglucemia en ayunas. De allí el interés en hallar índices que permitan la detección temprana de dicha claudicación. Las curvas de insulinemia post sobrecarga de glucosa no son iguales si la misma es oral o endovenosa: la respuesta insulinémica es mayor en la sobrecarga oral debido a que en ella no opera sólo el efecto liberador de Insulina por el estímulo de glucosa sino que la estimulan también las hormonas incretínicas (2) GLP-1 (Glucagon Like Peptide 1) y GIP (Glucosedependent Insulinotropic Peptide)

- **Inmunoensayos**
ADVIA Centaur XP
ADVIA Centaur CP
ADVIA Centaur CP
IMMULITE 2000
IMMULITE 1000
IMMULITE
Serodia
- **Química Clínica**
ADVIA 2400
ADVIA 1800
ADVIA 1650
ADVIA 1200
- **Sistemas Integrados**
(Inmunoensayos y Química Clínica)
Dimension Rod. Max / HM
Dimension Xpand / HM
- **Hemostasia**
BCS XP
BCS
CA 560
BFT II
- **Hematología**
ADVIA 120
ADVIA 2120
- **Automatización e Integración**
ADVIA LabCell
ADVIA WorkCell
ADVIA VersaCell
ADVIA CentralLink
- **Cuidados Críticos**
Rapidlab Serie 1200
Rapidlab Serie 800
Rapidlab 348
Rapidlab 248
Rapidchem 744 / 754
- **Análisis de Orina y Diabetes**
Clinitek Atlas
Clinitek Advantus / Clinitek 500
Clinitek Status / Clinitek 50
DCA Vantage / DCA 2000
Multistix 10 SG
- **Biología Molecular**
Versant 440
System 340 bDNA
Versant HIV-1 RNA 3.0 bDNA
Trugene HIV-1
Versant HCV 3.0 bDNA
Versant HCV Genotype Assay LIPA
Versant HBV 3.0 bDNA

Una Nueva Era en Diagnósticos

Siemens Healthcare Diagnostics
www.siemens.com/diagnostics · Tel. 011 4738 7424

SIEMENS

secretadas en el tracto gastrointestinal. El impacto ponderado del efecto incretina varía según la sobrecarga, pero oscila entre 20 y 60% de la respuesta insulinosecretora total en sujetos sanos. En DM tipo 2 (DM2) se ha descrito reducción o supresión del efecto incretina (2), por lo que se postuló el uso de GLP-1 y derivados para reemplazar en esta patología un defecto de la insulino secreción incretino-mediada.

2 - Medidas de InsulinoResistencia (IR) e InsulinoSensibilidad: Clamp Hiper glucémico, Clamp Euglucémico Hiperinsulinémico, FSIVGTT con Modelo Mínimo de Bergman, HOMA-IR, HOMA-%S, IS10,120, HOMA2-IR, HOMA-2-%S, OGIS

La correcta evaluación de la Insulinosensibilidad (o de la IR) responde a fines terapéuticos, para lo cual se idearon diversos procedimientos.

Ya hace tiempo se calculaba el Índice Insulinogénico (cociente Insulina/Glucosa en ayunas), como medida de la hipersecreción compensatoria a consecuencia de la IR.

Clamp Hiper glucémico (2) (CH) es un método "gold standard" para estimar la Insulinosensibilidad (IS). Es fisiológico y reproducible, y mide: 1) la respuesta - celular a la glucosa; 2) la Sensibilidad tisular a la Insulina endógena secretada; 3) las fases temprana y tardía de la Insulino secreción. Sin embargo, es difícil de realizar fuera de un centro médico especializado.

Consiste en: a) Determinar la glucemia basal (por ejemplo, 90 mg/dL); b) Mediante una dosis inicial de glucosa ev (240mg/Kg de peso), se lleva la glucemia a un valor 125mg/dL por encima del basal; c) Luego, mediante infusión continua de glucosa ev, se estabiliza la glucemia en ese valor durante 2 horas (estado estacionario), mediante un sistema de monitoreo continuo y dosificación automática del goteo.

El páncreas, en respuesta a la hiperglucemia, secreta Insulina, promoviendo la captación hepática y tisular de glucosa. La secreción de Insulina es bimodal, con una primera fase rápida (0-10') y una segunda fase lenta (10'-120'). Así se alcanza un estado estacionario en el feed-back Glucosa-Insulina. En ese momento, la velocidad de la captación de glucosa depende de la sensibilidad de cada tejido a la Insulina. La velocidad de infusión es proporcional a la captación tisular insulino mediada, o sea al consumo tisular de

glucosa, y éste lo es a la Insulinosensibilidad. Puesto que la única Insulina en juego es la secretada por el páncreas, este test al medir la captación tisular mide la respuesta insulínica pancreática a la hiperglucemia producida en el clamp (GSIS), o sea la Insulinosensibilidad tisular.

Clamp euglucémico-hiperinsulinémico (CEH): es "el" gold standard para IS. Es un método costoso, laborioso e incómodo, pero muy exacto para medir la Sensibilidad Tisular a la Insulina. Al igual que en el Clamp Hiper glucémico, se asume que la producción hepática de glucosa se halla suprimida.

Consiste en: 1) Infusión simultánea, en 2 sitios: (a) de Insulina (prime dose y luego dosis menores hasta llegar a un plateau de 100µU/mL) a lo largo de 2 horas; (b) de Glucosa 2 mg/kg/min., a velocidad variable según necesidad. La infusión de insulina induce hipoglucemia, que se compensa mediante la infusión de glucosa para mantener la euglucemia, estableciendo un estado estacionario. Al haber hiperinsulinemia, el páncreas se halla inhibido de producir por lo que la infusión de Glucosa responde sólo a la demanda originada por el consumo tisular frente a la Insulina exógena, que se considera toda bioactiva. El CEH refleja la IR tisular. No detecta fallas en la secreción pancreática o en su primera fase, como sí lo hace el CH. En un TTOG la administración de glucosa es fija y se modifica la glucemia. En un CEH la glucosa es fija y se modifica la administración de glucosa. Ambos miden tolerancia a la glucosa.

El FSIVGTT (Frequent Sampling Intravenous Glucose Tolerance Test, Test de Tolerancia a la Glucosa Endovenosa con muestreo frecuente), permite detectar la existencia o falta del primer pico de insulina. Es más sencillo de efectuar que los clamp, pero igualmente exige la infusión de glucosa, y se debe insulino infundir al paciente. Luego, mediante un catéter, se toman muestras de sangre a distintos tiempos durante 3 horas. En cada muestra se dosan glucosa e insulina. El FSIVGTT se efectúa, hoy en día, procesando los datos en el programa Modelo Mínimo de Bergman, preparado para el ingreso de los mismos y su resultado automático.

ITT: el último de los estudios complejos es el Test de Tolerancia a la Insulina; mide la depuración (disminución) de glucosa luego de inyectar Insulina

endovenosa (similar a un Clamp Euglucémico Hiperinsulinémico pero sin el "salvavidas" de la infusión de glucosa). Se inyecta Insulina y se extrae cada 5' durante 1 hora. Se calcula luego el t1/2 (tiempo medio, tiempo en que la glucemia alcanza el 50% del valor basal). Cuanta más insulinosensibilidad, menor tiempo para alcanzar el t1/2 y viceversa. Dado que se opera en hiperinsulinemia, se ha anulado la gluconeogénesis hepática, y el consumo de glucosa es sólo el debido a la Insulina exógena. Tiene bajo costo, además, por lo que se puede aplicar en estudios poblacionales. Desventajas: se puede entrar en hipoglucemia (se debe tener preparada dextrosa al 25% ev para tal caso) y además, luego de los 30 minutos ya entran en juego las hormonas de contrarregulación.

Existen medidas de la IS más simples y que se han validado frente a los métodos patrón:

a) con datos basales de Glucemia e Insulinemia en ayunas: derivados de HOMA-fórmula, HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment) (3) (4), HOMA-%S, HOMA-%B (es % de -secreción).

b) con datos basales de Glucemia e Insulinemia en ayunas: derivados del programa HOMA2: HOMA2-IR, HOMA2-%S, HOMA2-%B (HOMA2-% de -secreción).

c) con datos de Glucemia e Insulinemia basales y 120' post sobrecarga de glucosa, el índice de Insulinosensibilidad en condición dinámica IS10,120.

El índice HOMA (descrito por Turner (3) y perfeccionado por Matthews (19)) se emplea como medida de IR y simplifica el procedimiento matemático asumiendo (aunque no es exactamente así) una relación simple en el feed-back Glucosa-Insulina. Este índice, por haber sido validado frente al Clamp, sigue siendo el más utilizado como patrón secundario en la mayoría de las publicaciones. Sin embargo, debe recordarse que es apenas una forma simplificada del programa HOMA, provisto en 1985 para fines de investigación por la Univ. de Oxford. Junto al HOMA, originalmente denominado HOMA-IR (por Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance), es conveniente calcular los índices HOMA-%S (5) (% de Sensibilidad) y HOMA-%B (% de Beta-secreción).

En 2002, el grupo de Oxford elaboró un nuevo programa, que evalúa la relación metabolito-hormona incluyendo ciertos parámetros empíricos y calcula: HOMA2-IR (Insulinoresistencia), HOMA2-%S (% de Sensibilidad)

Sensibilidad), HOMA2-%B (% beta-secreción) (5).

El Homa-2 es una actualización y adaptación hecha por Jonathan Levy et al. en Oxford, la cual establecía una relación no lineal entre Glucosa e Insulina (que se ajusta mejor a la realidad fisiológica). Toma en cuenta las variaciones en la resistencia hepática y en la tisular periférica. Considera aumentos en la curva de insulino-secreción cuando las glucemias superan 180 mg/dL, y también el pequeño aporte de la Pro-Insulina. El HOMA-Calculator se halla disponible para fines de investigación.

El índice ISI0,120 (5) es una medida de IR en condiciones no estáticas, que emplea en el cálculo los datos de Glucemia en Insulina a tiempos inicial y a las 2 horas de una sobrecarga oral de glucosa, considerando en los cálculos también datos antropométricos como peso y altura.

El Oral Glucose Insulin Sensitivity (OGIS) (5) se basa en una ecuación compleja que desarrollaron Mari y col., en la que utilizan las glucemias e insulinemias basales y a 60', 90' y 120' post sobrecarga oral. Otra

alternativa en el mismo programa utiliza los puntos 0', 60', 120' y 180'. La ecuación final emplea datos antropométricos y algunas constantes de obtención empírica para ajustar de manera que haya una buena correlación entre el OGIS y el Clamp Hiperglucémico.

3 - Medidas de Insulino Secreción: Clamp Hiperglucémico, FSIVGTT con cálculo por Modelo Mínimo de Bergman, medida de la 1° fase de secreción insulínica mediante TTOG (Ins (30-0) / Glu (30-0)), HOMA%B, HOMA-2-%B

Además de la IR, es importante conocer el status secretor -celular y su eventual y progresiva claudicación, la cual puede resultar un indicador precoz de riesgo diabetogénico. Respecto a la insulino-secreción, interesa particularmente aquello referido a la respuesta aguda de Insulina, cuyo déficit se procura detectar lo más precozmente posible. En la literatura (5) se informa que el déficit de insulino-secreción, la -claudicación, puede ser un parámetro con menor variabilidad biológica respecto a otros asociados al estudio de diabetes, como los

índices de IR.

En un TTOG la respuesta aguda no es tan rápida, dado que la hiperglucemia se produce post absorción y en el mismo intervienen también las hormonas incretínicas. Sin embargo, aunque menos reproducible, el TTOG es un método mucho más "fisiológico" que el clamp, puesto que la sobrecarga oral se asemeja más a lo que ocurre en la vida cotidiana. Debe considerarse que la IR tiene variabilidad día a día, y que el ejercicio físico la disminuye mediante el aumento del consumo de glucosa mediado por glucosa. Horario adecuado para medir la IR: es máxima a las 08:00 debido a que el pico de Cortisol aumenta el output hepático (igual ocurre con el aumento de Adrenalina en el stress).

Como método más simple para conocer la intensidad del 1° pico de secreción insulínica se propuso el cociente entre los incrementos de Insulina y de Glucosa entre el tiempo inmediatamente previo a la sobrecarga y los 30 minutos de iniciada, conocido como Ins (30-0) / Glu (30-0) (5), en el cual se asume que el pico de Insulina se

Mucho más que resultados.

- Genética Molecular
- Filiación
- Estudios Forenses
- Citometría de Flujo
- Enfermedades Metabólicas
- Screening Neonatal
- Toxicología Laboral
- Enfermedades Infecciosas
- Histocompatibilidad


IACA
LABORATORIOS

Sede Central - San Martín 68 - (8000) - Bahía Blanca - Argentina
Teléfono: 0291- 459 9999 - laboratorios@iaca.com.ar

Sede Buenos Aires - Tel: 011- 4371 0046 - Cel: 011-15 51322214
buenosaires@iaca.com.ar

www.iaca.com.ar



GESTION
DE LA CALIDAD

RI-9000-004620

produce a los 30 minutos de administrada la sobrecarga oral, respecto a los 10-15 minutos en que ocurre si la sobrecarga es endovenosa. En las TTOG efectuadas de este modo se pueden medir los parámetros a los tiempos 0', 30' y 120', con lo cual se evalúa tanto la Insulino-secreción (mediante $\text{Ins (30-0) / Glu (30-0)}$) como la tolerancia a la glucosa (mediante el valor de glucemia a 120') y un índice de IR dinámica mediante el ISIO,120.

Con los datos en tiempo inicial (o sin sobrecarga) se puede calcular el HOMA%B, un índice de Insulinosecreción obtenido de la fórmula HOMA, o el HOMA2-%B, que se extrae del programa HOMA-2 de la Universidad de Oxford.

El FSVGTT (5) equivale a una curva de glucemia post sobrecarga intravenosa de glucosa y con muestreo frecuente, lo cual permite ver la respuesta pancreática a la sobrecarga y la aparición (o no) de la 1º fase de secreción de Insulina.

Antecedentes

En una publicación anterior (11) se propusieron, para estimar Insulinorresistencia, valores de corte para algunos índices de IR en una población de individuos a quienes se efectuó TTOG con dosaje de Insulina (por MEIA) y Glucosa. Dentro de los individuos considerados normales se incluyó (5), según recomendaciones de G.Reaven (5) a aquellos con Índice de Masa Corporal (BMI) $< 30\text{kg/m}^2$ y que no tuvieran elementos que permitieran clasificarlos dentro de la categoría de IGR (Regulación alterada de la glucosa, ya fuera Glucemia Alterada en Ayunas, Intolerancia a la Glucosa o Diabetes), y que no pudieran ser incluidos dentro de ninguna de las 4 clasificaciones entonces consideradas para el Síndrome Metabólico (SM) (30), a saber, las de: OMS, ATPIII, AACE/ACE, EGIR. Los valores de corte se calcularon como percentilo 75 en el caso de valores de corte superiores (ó perc. 25 en inferiores) de los datos de dicha población.

La medida de hormonas por enzimo-inunoensayos, aún automatizados, es absolutamente método-dependiente. De allí la necesidad de determinar valores de corte de los índices para cada método de dosaje de Insulinemia y para cada población. En nuestro laboratorio, seleccionamos el dosaje por MEIA en plataforma Abbott AxSYM debido a que por emplear anticuerpos que no interactúan con la pro-Insulina, mide Insulina "verdadera" sin influencia de la pro-insulina

(5) (la cual es una causa de que los dosajes por RIA arrojen valores entre 10 y 16% más elevados). La otra causa es que el programa HOMA2 requiere especificar el tipo de método de medida (en este caso, Specific Insulin) puesto que las ecuaciones empleadas en éste son diferentes.

No se han hallado en la literatura, para Insulina dosada por MEIA, valores de corte para índices de HOMA: HOMA-IR, HOMA-%S, HOMA-%B ni para los nuevos índices de HOMA2: HOMA2-IR, HOMA2-%S, HOMA2-%B. En una presentación previa (30), se calcularon los valores de corte para HOMA sin hacer énfasis en HOMA-%S y HOMA-%B. En esta ocasión, se intenta establecer la serie de datos también para el programa HOMA2.

A pesar de varias recomendaciones para que los valores de HOMA y HOMA2 se empleen principalmente como datos poblacionales, los múltiples trabajos publicados y la práctica clínica cotidiana conducen a su uso como marcadores de IR en aquellos pacientes en quienes se desea conocer alguna medida de su insulinorresistencia y no se justifica realizar estudios complejos y costosos como un Clamp. Existen cientos de trabajos publicados en los que se refiere a que el HOMA-IR se ha validado contra Clamp con un muy alto coeficiente de correlación, y para que ello sea posible el grupo de Oxford que elaboró el HOMA2-IR introdujo en su formulación una serie de constantes de obtención empírica que permitieron mejorar dicho ajuste.

Otro aspecto interesante del empleo de índices de IR fundados en valores basales (sin sobrecarga oral) es que tales índices pueden ser el resultado no de un solo par de datos de Glucemia e Insulinemia sino de múltiples combinaciones de los mismos que llevan a idéntico resultado final. Si no se estableciera un marco de interpretación de los datos, la incertidumbre en cuanto a su evaluación podría conducir a conclusiones erradas. Por ello, un grupo de datos que en su conjunto permita conocer tanto el status de Insulinorresistencia cuanto la capacidad de Insulinosecreción de un individuo permitiría al médico una más clara interpretación de cada caso.

Objetivos

1. Calcular los valores de corte a informar para los índices de Insulinorresistencia, Insulinosecreción e Insulinosecreción obtenidos a partir de la fórmula HOMA.
2. Calcular los valores de corte a informar

para los índices de Insulinorresistencia, Insulinosecreción e Insulinosecreción obtenidos a partir del programa HOMA2.

3. A la luz de las múltiples combinaciones de datos que pueden confluir en un mismo valor de HOMA-IR, postular que dicho índice en forma aislada brinda una información parcial, que necesita ser adecuadamente interpretada. Se intenta analizar el conjunto de los 3 datos surgidos de la fórmula HOMA (HOMA-IR, HOMA-%S, HOMA-%B) para facilitar la evaluación del status de un paciente, y elaborar una gráfica que clarifique dicho análisis.

Materiales y métodos

Selección de la población

El estudio se realizó sobre la base de datos del laboratorio, con una población juvenil-adulta en una franja que va de 20 a 65 años que concurrió a efectuarse estudios de curva de glucemia ya sea por control, chequeos periódicos o por antecedentes familiares, sobrepeso, sospecha de SOP u otros motivos. Se incorporaron como controles a voluntarios que cumplieron con los criterios de inclusión mencionados debajo. En cada caso se interrogó a los pacientes y se obtuvieron los siguientes parámetros: edad, peso, altura, Índice de Masa Corporal (BMI) como medida de la obesidad, diámetro de cintura y cadera, relación cintura/cadera (WHR) como medida de la adiposidad central, superficie corporal, antecedentes familiares de DM tipo 2, obesidad e hipertensión arterial (HTA). El número total de individuos fue de 208, todos los cuales dieron su consentimiento escrito para ser testeados.

Criterios de inclusión: participación voluntaria, hemograma, hepatograma, urea y creatinina normales, eutiroidismo por $\text{TSH} < 4.5 \mu\text{UI/mL}$.

Criterios de exclusión: los criterios de exclusión en los controles estuvieron referidos fundamentalmente a los datos personales en glucemia basal, obesidad e hipertensión, edades por fuera del rango, diabetes mellitus clasificada a partir de la Glucemia basal, aumento o disminución recientes de peso mayor de 10%, dietas hipocalóricas, hipotiroidismo ($\text{TSH} > 4.5 \mu\text{UI/mL}$), insuficiencia renal, cardíaca o hepática.

En todos los casos, se sometió a los pacientes a una dieta irrestricta en carbohidratos (mínimo 300 gramos/día)



Serie de Analizadores cobas 4000 *Flexibilidad para su laboratorio*



Productos Roche S.A.Q. e I.
División Diagnóstica
Rawson 3150 - Ricardo Rojas
Tigre - Buenos Aires
Call Center: 0810-810-5650
www.roche-diagnostics.com.ar

cobas[®]

Life needs answers

durante los 3 días previos al test, según normas de la WHO (Anexo 1 del Reporte del Comité de Expertos WHO, 1999) (5) citándoselos al laboratorio con 12 horas de ayuno, a las 08:00, para realizarles un TTOG. Se extrajo sangre en ayunas y luego de 60, 90 y 120 minutos post SOG (75 gr. de glucosa anhidra en 300 mL de H₂O, ingerida a lo largo de 10 minutos). Durante las 2 horas del estudio los pacientes permanecieron en reposo, sentados. Las extracciones a 90 minutos obedecieron a cálculo de otros índices que no son tema de este trabajo (índice OGIS). En las muestras de suero basales se midió: Glucosa, Insulina, Colesterol total, HDL-colesterol, Ácido Úrico, Triglicéridos (descarte de Síndrome Metabólico). En las muestras de 60, 90 y 120 minutos post SOG se midieron Glucosa e Insulina.

Metodología analítica

Las determinaciones de Química Clínica fueron realizadas en autoanalizador Metrolab (Metrolab, Quilmes, Argentina), a saber: Glucosa con reactivo de glucosaoxidasa acoplado a Trinder (Human, Wiesbaden, Germany). Colesterol, Uricemia y Triglicéridos fueron dosados con sistemas analíticos tipo Trinder: Colesterol AA (Wiener lab, Rosario, Argentina), Uricemia AA (Wiener lab, Rosario, Argentina) y Triglicéridos Plus (Gtlab, Rosario, Argentina). HDL-colesterol se midió de modo indirecto, por precipitación con fosfatungo-tato-Mg²⁺ de las fracciones no HDL, y posterior medida en el sobrenadante de la fracción HDL (HDL-Colesterol Reactivo precipitante, Biosystems, Barcelona, España; Colesterol AA, Wiener lab, Rosario, Argentina). En todos los casos se utilizaron Controles de Calidad Internos Accumark, Sigma Diagnostics, USA. Las determinaciones de Uricemia, Colesterol, HDL-colesterol y Triglicéridos se efectuaron para descartar pacientes con Síndrome Metabólico.

La Insulinemia y la TSH se midieron por MEIA (Microparticle Enzyme linked ImmunoAssay), con un autoanalizador de inmunoensayos Abbott AxSYM, (Abbott Diagnostic, Dainabot CO, LTD. Minato-ku, Tokyo, Japan) y Control de Calidad Interno Lipocheck ImmunoAssay Plus (Bio-Rad, USA). El fabricante informa que el ensayo de Insulina no presenta reactividad cruzada frente a la pro-Insulina. Aquellos casos de individuos insulino-dependientes tratados con Insulina bovina o porcina, quienes pudieran haber generado anticuerpos contra las mismas, que pudieran interferir en el ensayo, no corresponden a nuestra población en estudio.

Es importante observar que, dadas las diferencias obtenidas entre diversos inmunoensayos para un mismo analito (dependientes del sistema de medida, tipo de anticuerpos monoclonales utilizados, características de los epitopes en relación a la matriz, pH en que se desarrolla la reacción y otras variables propias de cada sistema) se considera que la extrapolación de estos resultados para otras metodologías debería testarse cuidadosamente. Dicha precaución no es extensiva a las determinaciones de Química Clínica realizadas, en las que los coeficientes de variación inter-métodos en programas de evaluación externa de calidad interlaboratorial muestran un comportamiento mucho más homogéneo que el de los inmunoensayos.

En cuanto a la metodología estadística, se usó el criterio empleado en una presentación anterior (30) y ya antes expuesto por G.Reaven (31) en el 1º Congreso Internacional sobre Insulinoreistencia, en el sentido de considerar para los índices de IR un valor de corte superior equivalente al percentilo 75 de una población sin signos de pertenencia a grupos de riesgo para Síndrome Metabólico y con un Índice de Masa corporal (BMI) menor a 30 kg/m². Para

los índices de -secreción empleamos el valor de corte inferior en el percentilo 25 de la misma población.

Resultados

En relación a los valores calculados para índices obtenidos con el HOMA-fórmula, el más accesible para los laboratorios de rutina, la tabla es la siguiente (valores de corte calculados sobre percentilos 75 ó 25 de la población, según se trate de valores de corte superiores o inferiores respectivamente):



Tabla 1: valores de corte para índices calculados con el HOMA-fórmula

	CN441	HOMA-IR	HOMA-IR
...
...	...	22.0%	27.6%

En relación a los valores calculados para índices obtenidos con el programa provisto por el grupo de Oxford, el HOMA-2, la tabla es la siguiente:



Tabla 2: valores de corte para índices calculados con el programa HOMA2

	HOMA-2	HOMA-2	HOMA-2
...
...

Para poder efectuar el análisis de las distintas combinaciones de Glucosa e Insulina que confluyen en índices numéricamente iguales, se realizaron cálculos múltiples para obtener 5 grupos de valores. Cada uno de dichos grupos conducía a un mismo HOMA-IR (HOMA-IR en el valor de corte, 2 valores normales o bajos y 2 valores altos) en base de datos Excel, volcándose los mismos en tablas cuyos resultados se observarán en las gráficas del rubro Discusión como "iso-HOMA" (Tabla 3).

DIAGNOS MED S.R.L. 

Conesa 859
(1426) Capital Federal
Tel. 011 4552-2929 (Rot.)
Fax 011 4551-5296
info@diagnosmed.com
www.diagnosmed.com



Línea de
Productos

www.rsrltd.com

Autoinmunidad Adrenal
21-OH RIA kit (50 or 100 tubes)

Diabetes . Autoinmunidad
GADAb ELISA Kit (96 wells)
IA-2Ab ELISA Kit (96 wells)
2 Screen ICA ELISA Kit (96 wells)
GADAb RIA Kit (50 or 100 tubes)
IA-2Ab RIA Kit (50 or 100 tubes)
IAA RIA Kit (50 or 100 tubes)

Autoinmunidad Neuromuscular
AChRAb RIA Kit (25, 50 or 100 tubes)
LEMS RIA Kit (12 or 25 tube kits)

Autoinmunidad Tiroidea
TRAb Coated Tube RIA Kit (60 or 100 tubes)
TRAb RIA Kit (50 or 100 tubes)
TRAb ELISA Kit (96 wells)
TgAb Coated Tube RIA Kit (50 or 100 tubes)
TgAb Direct RIA Kit (50 or 100 tubes)
TgAb ELISA Kit (96 wells)
TPOAb Coated Tube RIA Kit (50 or 100 tubes)
TPOAb Direct RIA Kit (50 or 100 tubes)
TPOAb ELISA Kit (96 wells)

Cancer Tiroideo
Tg IRMA Kit (50 or 100 tubes)
Tg ELISA Kit (96 wells)

G.E.N.E.S.T.S
Diagnostics

www.elisa.co.uk

GA
GENERIC ASSAYS

www.genericassays.com

BIOSOURCE™
biosource europe

www.biosource-diagnostics.com

BioVision
BIOVOLUTION

www.biovision.com

INSITUS
www.insitus.com

www.insitus.com

ALPCO
www.alpco.com

www.alpco.com

SALIMETRICS

www.salimetrics.com

Beckman Coulter
Laboratories Inc.

www.dslabs.com

QUIDEL
CORPORATION

www.quidel.com

Linco Research

www.lincoresearch.com



Tabla 3: tablas calculadas para obtener varios HOMA-IR constantes, empleadas en la elaboración de las curvas teóricas que se usaron en el trabajo. Nótese que en cada grupo es constante el HOMA-IR así como su inversa el %S, pero varía el %B.

HOMA	GLU	INS	%B	%S	HOMA	GLU	INS	%B	%S	HOMA	GLU	INS	%B	%S	
0,61	70	5,6	56%	164%	1,72	70	10,1	52%	63%	2,64	70	5,4	100%	36%	
	75	5,4	65%	164%		75	9,7	107%	57%		75	5,2	107%	104%	36%
	80	5,2	74%	164%		80	9,2	116%	58%		80	5,0	116%	104%	36%
	100	4,5	104%	164%		100	7,7	138%	63%		100	4,3	138%	100%	36%
	110	4,2	117%	164%		110	7,1	148%	63%		110	4,0	148%	104%	36%
	120	4,0	131%	164%		120	6,5	157%	63%		120	3,8	157%	104%	36%
	130	3,8	145%	164%		130	6,0	167%	63%		130	3,6	167%	104%	36%
	140	3,6	159%	164%		140	5,5	176%	63%		140	3,4	176%	104%	36%
	150	3,4	173%	164%		150	5,0	185%	63%		150	3,2	185%	104%	36%
	160	3,2	187%	164%		160	4,4	194%	63%		160	3,0	194%	104%	36%
170	3,0	201%	164%	170	4,1	203%	63%	170	2,8	203%	104%	36%			

HOMA	GLU	INS	%B	%S	HOMA	GLU	INS	%B	%S
4,11	70	29,0	12,7%	1,7%	5,99	70	28,0	13,1%	1,7%
	80	27,0	14,7%	2,4%		80	26,0	13,7%	1,7%
	100	21,0	23,3%	2,4%		100	24,2	14,4%	1,7%
	110	19,0	26,3%	2,4%		110	23,5	15,3%	1,7%
	120	17,0	29,7%	2,4%		120	22,8	16,2%	1,7%
	130	15,0	33,3%	2,4%		130	22,2	17,1%	1,7%
	140	13,0	37,3%	2,4%		140	21,6	18,0%	1,7%
	150	11,0	41,7%	2,4%		150	21,0	18,9%	1,7%
	160	9,0	46,7%	2,4%		160	20,4	19,8%	1,7%
	170	7,0	52,3%	2,4%		170	19,8	20,7%	1,7%

Se hizo luego otro tanto para obtener tablas de igual %B (iso-%B), para el cual se calcularon datos para 4 valores de %B: el v. de corte, uno bajo, uno normal alto y uno elevado.



Tabla 4: tablas calculadas para obtener varios HOMA-%B constantes, empleadas en la elaboración de las curvas teóricas que se usaron en el trabajo. Nótese que en cada grupo es constante el %B, pero varían el HOMA-IR y el %S.

%B	GLU	INS	HOMA	%S	%B	GLU	INS	HOMA	%S
40%	70	0,8	2,13	75%	99%	70	1,0	2,39	80%
	80	1,0	2,37	280%		80	4,7	2,01	1,0%
	90	3,0	0,86	1,0%		90	7,4	1,83	31%
	100	4,1	1,31	30%		100	10,2	2,49	40%
	110	5,2	1,41	71%		110	13,0	3,48	59%
	120	6,4	1,57	53%		120	15,7	4,61	22%
	130	7,5	2,39	42%		130	18,5	5,87	17%
	140	8,6	2,30	34%		140	21,2	7,26	14%
	150	9,8	3,58	28%		150	24,0	8,79	11%
	160	10,9	4,26	23%		160	26,8	10,46	10%
170	12,0	4,95	20%	170	29,5	12,26	8%		

%B	GLU	INS	HOMA	%S	%B	GLU	INS	HOMA	%S
68%	70	1,2	3,29	40%	150%	70	3,0	11,40	200%
	80	3,2	3,64	100%		80	7,0	1,88	73%
	90	5,1	1,12	95%		90	11,2	2,47	41%
	100	7,0	1,71	50%		100	15,4	3,18	24%
	110	8,8	2,28	7%		110	19,6	3,93	14%
	120	10,8	3,17	32%		120	23,7	6,95	14%
	130	12,7	4,04	25%		130	27,9	9,85	11%
	140	14,6	5,30	20%		140	32,0	13,00	8%
	150	16,5	6,56	17%		150	36,2	16,27	8%
	160	18,4	7,80	14%		160	40,4	19,70	8%
170	20,3	9,44	12%	170	44,5	25,90	5%		

Discusión

Los valores de corte obtenidos se calcularon en base al percentilo correspondiente (perc. 75 como corte superior en HOMA-IR, perc. 25 como corte inferior en HOMA-%S y HOMA-%B) de una población con BMI<30kg/m2. Si bien este dato antropométrico a priori parecería elevado, hemos seguido el criterio de G. Reaven con la intención de tener datos aplicables a la población en un todo y que no estuvieran sesgados por tratarse de individuos extremadamente delgados. El uso del percentilo 75 (ó del 25) en una población de BMI<30kg/m2 nos permite excluir del conjunto de la estadística a aquellos individuos con valores encubiertos extremos (por ej. BMI<18kg/m2), mientras que se incluye a muchos que tienen características cercanas a la media poblacional. De haberse aplicado la selección a aquellos individuos con un BMI<25kg/m2, el sesgo en los valores de corte habría sido en dirección opuesta a la que imprimen los actuales hábitos alimentarios masivos (que obviamente, no son los óptimos, pero sí los reales).

Curvas de iso-indices de IR

Sin embargo, la sola adopción de un valor de corte para HOMA-IR no es suficiente para que el médico obtenga del resultado de un análisis un panorama del status tisular y - celular del paciente. Si consideramos que múltiples combinaciones de valores de glucosa e insulina pueden conducir a un mismo resultado de HOMA-IR, podemos estudiar la distribución de los puntos de combinaciones que corresponderían a ese mismo dato (HOMA kte o iso-HOMA-IR) o, con el programa, a un mismo HOMA2-IR (HOMA2 kte o iso-HOMA2-IR). (Figuras 1 y 2). Véase el amplio rango de glucemias e insulinemias que pueden confluir en un mismo valor de HOMA-IR.

Dr. STAMBOULIAN

Laboratorio de Análisis Clínicos

Calidad orientada al resultado.

Bacteriología
Biología Molecular
Citometría de flujo

Endocrinología
Hematología y Hemostasia
Inmunoserología

Marcadores Tumorales
Micobacterias
Micolgía

Parasitología
Química Clínica
Virología

Planta de Procesamiento Modelo

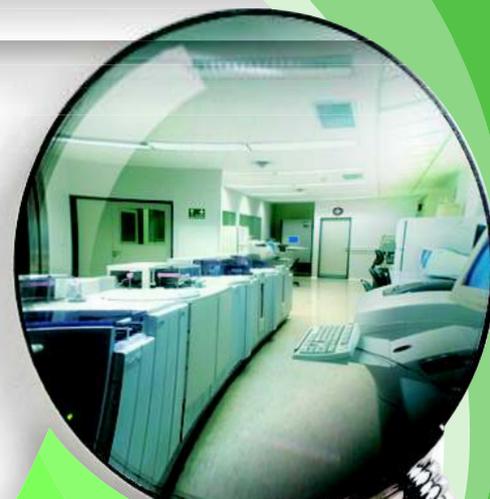
Av. Scalabrini Ortiz 676 - CABA

Dpto. Comercial Laboratorio:

Tel: +(54) 11 4858-7061/2/3 - fax: 4858-7064

E-mail: infolab@cei.com.ar

Web site: www.drstamboulian.com.ar



Hay una concepción matemática un poco diferente entre ambos modelos, pero igualmente, el comportamiento en HOMA fórmula y en HOMA programa es similar en cuanto a que, a constancia del índice de IR, el aumento de glucemia implica una disminución de insulina (justamente de dicha claudicación -celular proviene la hiperglucemia).

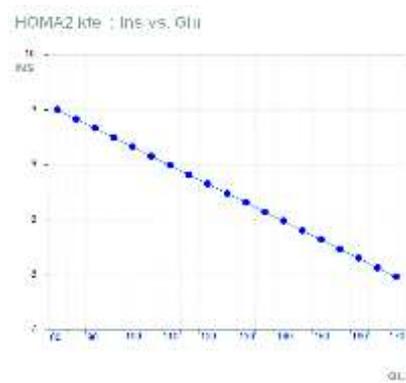
Debe recordarse que el HOMA-IR es una medida de Insulinorresistencia, el HOMA-%S es de Insulinosensibilidad y el HOMA-%B es de -secreción. El índice HOMA-IR da una medida de IR (o sea la inversa de la Insulinosensibilidad): con un aumento de glucemia, si el HOMA-IR es constante, el %S también lo es, pero hay reducción de la -secreción (Figura 3).



Figura 1: HOMA-ir kte: curva Insulina vs. Glucosa no lineal



Figura 2: HOMA2-ir kte: curva insulina vs. gGlucosa lineal



Podemos analizar cómo serían, con diversos valores de HOMA constantes, las curvas de insulina vs. glucemia y lo mismo con diversos valores constantes %B, (Figuras 4 y 5).



Figura 3 - HOMA-IR kte: %S y %B

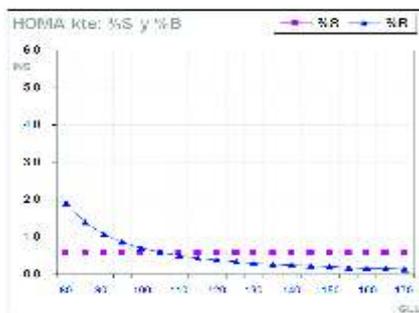
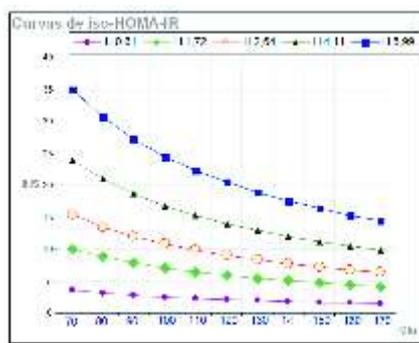


Fig.4: Gráfica Insulina vs. Glucosa con varios iso-HOMA



La Fig.4 muestra que para cada valor de glucemia, un aumento de HOMA-IR implica mayor insulinemia.

Luego calculamos los datos de insulina vs. glucemia con varias combinaciones que confluyen en un mismo resultado de %B, y se hizo esto para 4 valores distintos de %B, obteniéndose 4 rectas en cada una de las cuales el %B es constante.

Si %B es constante, entonces en cada recta de iso-%B un aumento de Glu conlleva un aumento de Insulina (para compensar la isosecreción), el cual es lineal. Observando verticalmente, para cada dato de Glu, el aumento de %B implica el aumento de Insulinemia.

Es interesante marcar en una misma gráfica de Insulina vs. Glucemia los datos de varios HOMA-IR constantes y de varios %B también constantes. Con la gráfica unificada de las figuras 4 y 5 (Figura 6) podemos ver las múltiples combinaciones posibles, pero es necesario saber cómo interpretarlas. En la Figura 6 la curva roja gruesa (flecha izq.) corresponde al HOMA-IR de 2.64, valor de corte en nuestro trabajo; valores de HOMA

por sobre el mismo en la gráfica implican IR. La recta azul gruesa (flecha der.) marca el %B de corte inferior en nuestra estadística (68%). Valores por debajo de dicha recta indican déficit en la -secreción; por encima, van desde normalidad hasta sobreproducción insulínica.



Fig.5: Gráficas de Insulina vs. Glucemia con 4 datos de %B, siendo el de 68% el valor de corte inferior hallado con HOMA fórmula.

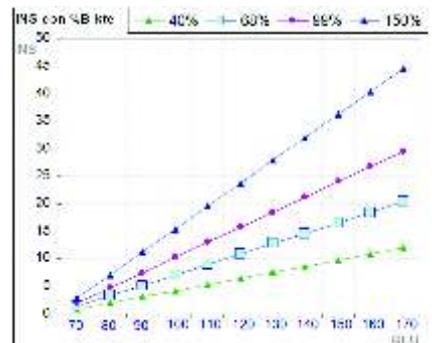
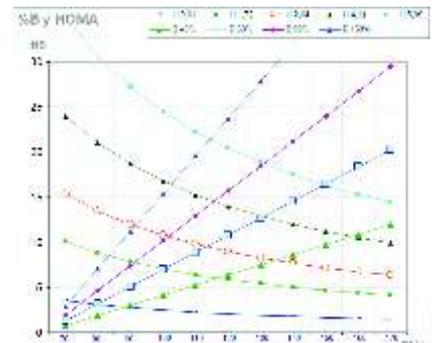


Fig.6: Gráficas Insulina vs. Glucemia con curvas de iso-HOMA-IR e iso-%B. La curva de HOMA-IR en el v. de corte superior(2,64) está engrosada (flecha izquierda), al igual que la recta del iso-%B en su v. de corte inferior (68%), (flecha derecha).



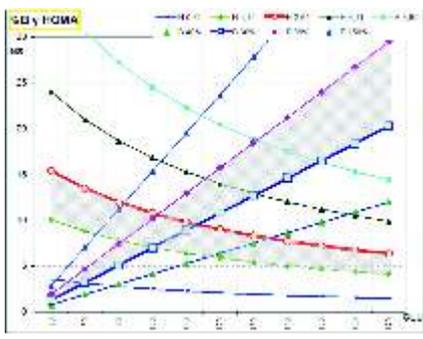
Si deseamos marcar un rango de "normalidad" para cada curva o recta, que contenga en uno de sus límites a los correspondientes valores de corte, obtendremos la Fig.7, en la que dicho rango (grisado) intenta abarcar los datos ubicados entre el respectivo v. de corte y el intervalo de confianza de la medida. Dichos rangos se extienden por debajo del v.corte superior del HOMA-IR y por encima del v.corte inferior del %B.

Con los grisados de rangos de

“normalidad” respecto de la medida, y de la interpretación de la normalidad de Insulinosenibilidad y de %B, nos quedan delimitados 4 sectores, con significados distintos. Incluso, obsérvese que la exigua zona de yuxtaposición (en amarillo, figura 8) de las 2 zonas o sectores de incertidumbre es “lo más cercano a lo normal”. En la elaboración de la gráfica hemos marcado 3 subsectores (2a, 2b, 2c) del sector 2, y cuatro del sector 4 (4a, 4b, 4c, 4d), a efectos de intentar una más clara descripción.



Fig. 7- La misma gráfica de la fig.6, con el agregado de los rangos probables de incertidumbre



Se puede conjeturar qué implica la ubicación de los datos de un individuo en cada uno de estos sectores:

Sector 1- HOMA-IR , %B

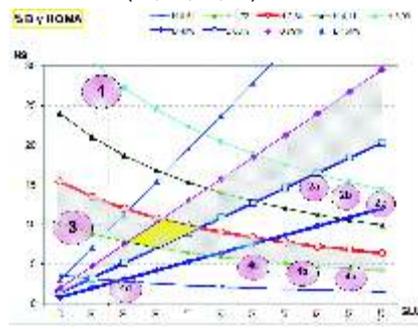
El paciente tiene elevada IR con hipersecreción compensatoria indicando que su capacidad de -secreción está conservada.

Sector 2- HOMA-IR , %B

Hay IR con hiperglucemia debida a claudicación progresiva de la célula beta según su ubicación en la gráfica; disminuye la -secreción según se pasa de (2a)(2b)(2c).



Fig. 8- La misma gráfica, con rangos probables de incertidumbre y la demarcación de 4 zonas de patología probable. El sector 2 se desdobló en los subsectores (2a, 2b, 2c) para una mejor interpretación. El sector 4 se desdobló en (4a, 4b, 4c, 4d).



Sector 3- HOMA-IR normal, %B

Normoglucemia, pero con Insulinosecreción mayor de la necesaria; puede ser un inicio de IR; para ver la causa, sería aconsejable evaluar al paciente periódicamente y a lo largo de los años.

Sector 4- HOMA-IR normal, %B bajo

El HOMA-IR es “normal” pero ello obedece a un %B menor al necesario para mantener la euglucemia o sea que hay déficit -secretor, y por ende hiperglucemia.

También aquí se podrían marcar subzonas (4a)(4b)(4c), de acuerdo al grado de hiperglucemia y a la reserva insulínica decreciente del paciente.

En los sectores 2 y 4 no interesa el HOMA-IR sino evaluar HOMA-%B.

Sub-Sector 4d- HOMA-IR bajo o muy bajo, normoglucemia, Insulinemia baja Este paciente podría ser un caso de:

(a) marcada hipersensibilidad a la Insulina ó
(b) comienzo de la claudicación de la -secreción, que no llega a traducirse en hiperglucemia debido a que la IS es aún muy buena.

Dada la pulsatilidad de la secreción pancreática, este dato tal vez deba ser verificado con nueva muestra. De confirmarse el mismo, el médico podría determinar un curso de acción que involucre un seguimiento periódico para descartar que estos valores sean un indicador muy precoz de insuficiencia -pancreática. Este tipo de pacientes, pensamos, debería ser estudiado anualmente a lo largo de un periodo de 5 a 10 años para observar su evolución.

En relación a los individuos de nuestro grupo normal, se confeccionó la siguiente tabla, en la cual se observa que hasta un 35% de los presuntamente normales tienen HOMA-%B reducido. Sobre ellos cabría también evaluar su evolución.



Tabla 3: Pacientes del grupo normal de nuestra base de datos que presentaron %B disminuido. Aquellos con HOMA>2.64 corresponden al grupo que quedó por encima del percentilo 75 al elaborar la estadística.

Indicador	Normal	Disminuido	Porcentaje	Observaciones
Total	45	15	33%	
HOMA > 2.64	34	11	32%	
% de pacientes	35%	30%	7%	0%

Cabe recordar que la construcción de todas estas gráficas sólo sería válida para el método de Insulinemia empleado por cada laboratorio y, de ser posible, debería efectuarse una estadística para obtener los valores de corte para dicha población, datos que se recomienda sean consignados en los informes.

DIAGNÓSTICO DENGUE

- DENGUE GENOMA PCR en Tiempo Real (Step One, Applied Biosystems)
- ANTIGENO NS1 (DENGUE)
- ANTICUERPO ANTI DENGUE IGG
- ANTICUERPO ANTI DENGUE IGM

Utilizar un amplificador de PCR en tiempo real como el ABI Step One nos permite además de la amplificación específica de la región viral, contar con Controles Internos de amplificación y extracción y controles de validación del origen biológico de las muestras brindándonos beneficios adicionales que arriban a un correcto resultado.



Conclusiones

Un completo informe de un estudio de Insulinorresistencia en condición estática con Glucemia e Insulinemia basales, si se emplea el criterio HOMA-fórmula debería incluir, como mínimo, los siguientes ítems:

1. Glucemia, con su método, unidades y valores de referencia (opcionalmente, los datos tradicionales o la mención a los criterios nuevos de la IDF, la ADA o la SAD).
2. Insulinemia, en la que indefectiblemente debe indicarse el método empleado y de ser posible el instrumento; sería deseable el dato de valor de corte para la población y el criterio empleado para obtenerlo.
3. HOMA-IR, con su correspondiente valor de corte superior para la población y el criterio empleado para obtenerlo. Si el HOMA-IR es normal pero se presume Insulinorresistencia, puede justificarse la solicitud de Insulinemia post-sobrecarga a 120 minutos, la cual puede agregar información en un porcentaje significativo de aquellos pacientes que presentan índices normales en condición estática. Es importante recordar que el HOMA-IR es útil sobre todo para evaluar la IR no estando en hiperglucemia.
4. HOMA-%S (HOMA-% de Sensibilidad), con su correspondiente valor de corte inferior para la población y el criterio empleado para obtenerlo.
5. HOMA-%B (HOMA-% de -Secreción), con su correspondiente valor de corte inferior para la población y el criterio empleado para obtenerlo.

Opcionalmente, se puede informar la posición de los datos del paciente dentro de una gráfica de Insulina vs. Glucemia con las líneas de iso-HOMA e iso-%B.

Todos los datos antes mencionados deberían poder ser usados en el monitoreo de respuesta del paciente al tratamiento, pero se recomienda que la metodología de dosaje de Insulina se mantenga a lo largo del mismo.

En caso de solicitarse, además de los datos basales, el TTOG sin dosajes de Insulina post sobrecarga, es fundamental atender a los datos de:

- a) Glucemia a 60 minutos, dato no obligatorio pero útil para el diagnóstico de diabetes si resulta >200mg/dL
- b) Glucemia a 120 minutos, para conocer su intolerancia a la glucosa (140-199mg/dL) o diabetes (> 200mg/dL).

Si además del TTOG se solicitaren valores de Insulinemia a 60 y/o 120 minutos post sobrecarga (medidas de Insulinorresistencia en condición dinámica), debería informárselos con su correspondiente valor de corte superior para la población y el criterio empleado para obtenerlo. Además, sería útil el índice ISIO,120, con su correspondiente valor de corte inferior y el criterio para obtenerlo, u otro índice que el laboratorio tenga adecuadamente estandarizado a tal fin.

Si además de ello se solicitare Insulinemia a 30 minutos post sobrecarga para evaluar la 1º fase de la Insulinosecreción, convendría informarla con su correspondiente valor de corte inferior para la población y el criterio empleado para obtenerlo (dato de escaso valor considerado aisladamente), y sería útil conocer el Índice Insulina 30-0 / Glucemia 30-0,120, con su correspondiente valor de corte inferior para la población y el criterio empleado para obtenerlo.

En el caso de nuestro laboratorio, estos dos últimos marcadores no se informan debido a que aún no se dispone de un *n* suficiente para la evaluación estadística. No se han hallado datos al respecto en la literatura disponible.

Agradecimiento

A nuestro maestro y amigo; Dr. Hugo E. Scaglia, y a todos aquellos colegas cuyo esfuerzo cotidiano por mejorar la investigación clínica así como la ciencia básica, tanto nos enorgullecen.

Bibliografía

1. Majkowska L. Tests for evaluating Insulin Sensitivity in vivo. *Przegl Lek.* 1999;56(5): 351-6
2. Levy JC, Matthews DR, Hermans MP Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. *Diabetes Care.* 1998 Dec;21(12):2191-2. No abstract available. PMID: 9839117
4. Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts 02215, USA. bkahn@caregroup.harvard.edu. PMID: 10953022
5. Albert P Rocchini. Insulin Resistance, Obesity and Hypertension. Division of Pediatric Cardiology, Department of Pediatrics University of Minnesota Hospitals and Clinics, Minneapolis, MN. *Journal of Nutrition* Vol. 125 No. 6, Suppl June 1995, pp. 1718-1724
6. Zimmet P, Alberti G. The IDF definition: why we need a global consensus. *Diabetes*, May 2006, Vol. 51, Special issue
7. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. Dunaif A. Pennsylvania State University College of Medicine, Hershey 17033, USA. *Endocr Rev.* 1997 Dec;18(6):774-800
8. Fisher JO, Cai G, Jaramillo SJ, Cole SA, Comuzzie AG, Butte NF. Heritability of Hyperphagic Eating Behavior and Appetite-Related Hormones among Hispanic Children. U.S. Department of Agriculture/Agricultural Research Service Children's Nutrition Research Center, 1100 Bates Street, Suite 4004, Houston, TX 77030. *Jfisher@bcm.tmc.edu. Obesity (Silver Spring).* 2007 Jun;15(6):1484-1495
9. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997 Dec;18(6):774-800 Pennsylvania State University College of Medicine, Hershey 17033, USA.

10. Scaglia H. Resistencia a la insulina. Aspectos bioquímicos y moleculares. *RAEM*. Vol 37 (4). Nov. 2000.
11. Diabetes mellitus, insulin-resistant, with acanthosis nigricans insulin receptor, defect in, with insulin-resistant diabetes mellitus and acanthosis nigricans; diabetes mellitus, insulin-resistant, with acanthosis nigricans, type A. Moller, D. E., Cohen, O., Yamaguchi, Y., Assiz, R., Grigorescu, F., Eberle, A., Morrow, L. A., Moses, A. C., and Flier, J. S. (1994) *Diabetes* 43, 247-55
12. Sowers JR. Is hypertension an insulin-resistant state? Metabolic changes associated with hypertension and antihypertensive therapy. *Am Heart J.* 1991 Sep;122(3 Pt 2):932-5. Review. PMID: 1877473
13. Wenger NK. The High Risk of CHD for Women: Understanding Why Prevention Is Crucial. *Medscape Womens Health.* 1996 Nov;1(11):6. PMID: 9746658
14. Professor Pierre-Jean Guillausseau. Importance of the early phase of insulin secretion. Service de Médecine B, Hôpital Lariboisière et Université Paris 7, Denis-Diderot, Paris, France
15. Kahn, S. E., R. L. Prigeon, D. S. K. McCulloch, E. J. Boyko, R. N. Bergman, M. W. Schwartz, J. L. Neifing, W. K. Ward, J. C. Beard, J. P. Palmer, and D. Porte, Jr. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and beta-cell function in human subjects. Evidence for a hyperbolic function. *Diabetes* 42: 1663-1672
16. Joy SV, Rodgers PT, Scates AC. Incretin mimetics as emerging treatments for type 2 diabetes. 2005 Jan;39(1):110-8. Epub 2004 Nov 23. Duke University Medical Center, Durham, NC 27705-0493, USA. Joy0002@mc.duke.edu
17. David D'Alessio, MD Pathophysiologic Basis for the Pharmacotherapy of Type 2 Diabetes. Beta-cell Dysfunction: Incretin Effect
18. Beard JC, Bergman RN, Wark WK. The Insulin Sensitivity Index in non-diabetic man. Correlation between clamp derived and IVGTT derived values. *Diabetes*, 1986, Mar;35(3):362-9
19. Majkowska L. Tests for evaluating Insulin Sensitivity in vivo. *Przegl Lek.* 1999;56(5): 351-6
20. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985 Jul;28(7):412-9
21. Turner R.C, Holman R.R, Matthews D.R., et al. Insulin deficiency and insulin resistance interaction in diabetes: estimation of their relative contribution by feedback analysis from basal plasma insulin and glucose concentrations. *Metabolism* 28:1086-96. 1979.
22. Levy JC, Matthews DR, Hermans MP Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. *Diabetes Care.* 1998 Dec;21(12):2191-2. No abstract available. PMID: 9839117
23. Turner R.C, Holman R.R, Matthews D.R., et al. Insulin deficiency and insulin resistance interaction in diabetes: estimation of their relative contribution by feedback analysis from basal plasma insulin and glucose concentrations. *Metabolism* 28:1086-96. 1979.
24. Levy J.C. Evaluation de l'insulinosensibilité: les modèles HOMA et CIGMA. In: Journées de Diabétologie de l'hôtel-Dieu 1998. Ed. Flammarion Médecine-Science, Paris, 179-92, 1998.
25. www.dtu.ox.ac.uk The Oxford Centre for Diabetes Endocrinology and Metabolism. Diabetes Trials Unit, HOMA Calculator
26. Gutt M, Davis CL, Spitzer SB, Llabre MM, Kumar M, Czarnecki EM, Schneiderman N, Skyler JS, Marks JB. Validation of the insulin sensitivity index (ISI(0,120)): comparison with other measures. *Diabetes Res Clin Pract* 2000 Mar;47(3):177-84
27. Mari A, Pacini G, Murphy E, Ludvik B, Nolan JJ. A model-based method for assessing insulin sensitivity from the oral glucose tolerance test. *Diabetes Care* 2001 Mar;24(3):539-48
28. Ferrannini E. Insulin resistance versus insulin deficiency in non-insulin-dependent diabetes mellitus: problems and prospects. C.N.R. Institute of Clinical Physiology, University of Pisa, Italy. ferranni@nsf.it. pi.cnr.it/variabilita
29. Haeckel R, Raber R, Wosniok W. Comparability of Indices for in-sulin resistance and insulin secretion determined during oral glucose tolerance tests. *Chem Lab Med* 2006; 44: 817-23.
30. Garcia Estevez DA, Araujo D, Janeiro G. Comparison of several insulin sensitivity indices derived from basal plasma insulin and glucose levels with minimal model indices. *Horm Metab Res.* 2003 Jan;35(1):13-7
31. Wolffthal DL, Bucchini GB. *Revista Bioquímica y Patología Clínica B y PC.* Volumen 69 N° 1 Parámetros bioquímicos para el diagnóstico de insulinorresistencia y de síndrome metabólico evaluados mediante test de tolerancia oral a la glucosa - Parte 1: Valores de corte de los parámetros de insulinorresistencia. Clasificación de la población y síndrome metabólico según cuatro definiciones disponibles. (pag 14 - 28)
32. Reaven P. The relationship between obesity, insulin resistance, and inflammatory markers. Presented at The First Annual World Congress on the Insulin Resistance Syndrome; November 20-22, 2003; Los Angeles, California.
33. Kraft JR. *Int Tinnitus J.* 1997;3(2):113-116. IMx (Abbott) Immunoassay of Insulin: A Practical Alternative to RIA Hyperinsulinemia Identification in Idiopathic Neurotology and Other Hyperinsulin Metabolic Disorders. Department of Clinical Pathology and Nuclear Medicine, Saint Joseph Hospital and Health Care Center, Chicago, IL 60657, U.S.A
34. World Health Organization: Definition, diagnosis and Classification of diabetes mellitus and its complications: Report of a WHO Consultation. Part I. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, World Health Organization, 1999