

## Seminarios de diabetes

### EVALUACIÓN DE LA SENSIBILIDAD A LA INSULINA EN INVESTIGACIÓN Y EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

# Homeostatic Model Assessment (HOMA). Aplicaciones prácticas

## *Homeostatic Model Assessment (HOMA). Practical considerations*

E. García-Fuentes, L. Garrido-Sánchez, F.J. Tinahones

Servicio de Endocrinología. Hospital «Virgen de la Victoria». Málaga. CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición. CBO6/03. Instituto de Salud Carlos III. Madrid

### Resumen

El gran valor clínico que tiene la determinación del grado de resistencia a la insulina de los pacientes y de la población general ha hecho que proliferen gran cantidad de métodos. Entre los distintos métodos basados en medidas basales figura el Homeostatic Model Assessment (HOMA). El cálculo se establece a partir de la relación entre la glucemia basal y los niveles de insulina, evaluando el balance entre la producción hepática de glucosa y la secreción de insulina. Es el método más usado y publicado. Esta sola razón le confiere un valor añadido, ya que permite la comparación entre los estudios que lo han utilizado. El método HOMA tiene una ventaja adicional, pues permite valorar la funcionalidad de la célula beta (HOMA-B). Este procedimiento presenta buenas correlaciones con el clamp euglicémico y con el test de tolerancia intravenosa a la glucosa.

**Palabras clave:** HOMA, insulina, resistencia a la insulina.

### Abstract

The relevant clinical role of the determination of insulin resistance degree in patients and in general population, has lead to the appearance of a great variety of methods. Among some of them based on fasting measures, there is the Homeostatic Model Assessment (HOMA). This calculation is based on the relation between the fasting glycemia and insulin levels, evaluating the balance between the hepatic glucose production and the insulin secretion. Furthermore, this method is widely used in clinical practice. This fact gives the possibility to compare different studies. The HOMA method has an additional advantage since it is a good indicator of beta cell functionality (HOMA-B). This procedure presents good correlations with the euglycemic clamp, and with the intravenous glucose tolerance test.

**Keywords:** HOMA, insulin, insulin resistance.

### Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una de las patologías crónicas más prevalentes, y se caracteriza por un incremento en la resistencia a la insulina y/o el deterioro de la secreción de ésta<sup>1</sup>. Distintos estudios muestran de forma inequívoca que la tolerancia a la glucosa depende de la interacción entre la resistencia a la insulina y la secreción de

insulina. El progresivo deterioro de uno de estos dos procesos, o de ambos, lleva a una situación de intolerancia a la glucosa y, posteriormente, a la DM2. Sin embargo, no está del todo claro cuál de los dos eventos precede al otro<sup>2,3</sup>. Independientemente de cuál aparezca antes, la valoración cuantitativa de la resistencia a la insulina y de la secreción de ésta reviste gran importancia en el estudio del metabolismo hidrocarbonado. Se han puesto a punto distintos métodos experimentales con el fin de estudiar estos procesos, que varían en complejidad y en su interpretación.

Fecha de recepción: 7 de julio de 2008  
Fecha de aceptación: 21 de julio de 2008

#### Correspondencia:

F.J. Tinahones. Servicio de Endocrinología. Hospital «Virgen de la Victoria». Campus Universitario Teatinos, s/n. 29010 Málaga. Correo electrónico: fjtinahones@hotmail.com

#### Lista de acrónimos citados en el texto:

DM2: diabetes mellitus tipo 2; HOMA: Homeostatic Model Assessment; HOMA-B: HOMA que valora la funcionalidad de la célula beta; HOMA-IR: HOMA que valora la resistencia a la insulina; IGT: test de tolerancia a la glucosa alterado.

El *clamp* euglicémico es el método de referencia para medir la sensibilidad a la insulina. También se han utilizado otros métodos para la evaluación de la sensibilidad a la insulina, como el test de tolerancia intravenosa a la glucosa con toma de múltiples muestras (FSIGT), pero en lí-

neas generales resultan complicados, costosos y de difícil aplicación en grandes estudios<sup>4,6</sup>. Debido a los inconvenientes técnicos y de interpretación que presentan estas pruebas, se ha desarrollado otra serie de métodos más sencillos que se fundamentan en medidas basales y que pueden ser utilizados para evaluar la sensibilidad a la insulina y la secreción de insulina en grandes poblaciones<sup>7-10</sup>.

La concentración plasmática de la glucosa y de insulina en condiciones de ayuno es característica de cada persona. Las concentraciones de ambas se encuentran íntimamente conectadas, de modo que cuando se produce un cambio en una de ellas la otra experimenta una modificación para compensar el cambio. En líneas generales, dichos procesos (resistencia a la insulina y secreción de insulina) se encuentran relacionados de forma inversa, y es aconsejable el estudio simultáneo de ambos.

### Descripción del modelo HOMA

Entre los distintos métodos basados en medidas basales figura el Homeostatic Model Assessment (HOMA), un modelo matemático ampliamente utilizado en numerosos estudios que fue descrito por primera vez en 1985 por Matthews et al.<sup>8</sup>. Esta sola razón le confiere un valor añadido, ya que permite la comparación entre los diversos estudios que lo han utilizado. El HOMA tiene una ventaja adicional, ya que, además de la resistencia a la insulina (HOMA-IR), permite valorar la funcionalidad de la célula beta (HOMA-B). El cálculo está basado en la relación entre la glucemia basal y los niveles de insulina, evaluando el balance entre la producción hepática de glucosa y la secreción de insulina. Estos valores de glucosa e insulina son modificados por unos valores numéricos, calculados a partir de los modelos matemáticos originales y que hacen que estas fórmulas tengan una buena correlación con los resultados obtenidos mediante el *clamp* euglucémico-hiperinsulinémico. Las fórmulas propuestas para el cálculo del HOMA-IR y del HOMA-B se recogen en la tabla 1.

El HOMA es un modelo en el que, al analizar los diferentes elementos que intervienen en la homeostasis de la glucosa y que también influyen en la secreción de insulina, se elabora un gráfico donde se representa la concentración de insulina plasmática en ayunas frente a la concentración de glucosa en ayunas que se esperaría obtener en los diferentes grados de deficiencia secretora de la célula beta y de resistencia a la insulina<sup>11</sup>. De esta forma se puede estimar, gracias al gráfico, el grado de resistencia a la insulina

**Tabla 1. Fórmulas propuestas para el cálculo del HOMA-IR y del HOMA-B**

HOMA-IR = insulina en ayunas (μUI/mL) × glucosa en ayunas (mmol/L) / 22,5
HOMA-B = 20 × insulina en ayunas (μUI/mL) / (glucosa en ayunas [mmol/L] - 3,5)

y la función de la célula beta que se esperaría tuviera cualquier paciente conociendo su glucemia e insulinemia.

Estos modelos han sido utilizados para calcularse a partir de las distintas combinaciones de glucemia frente a insulina plasmática<sup>12,13</sup> en estado fisiológico de los diversos procesos del organismo implicados en la regulación del metabolismo de la glucosa<sup>14,15</sup>. Como han señalado recientemente Wallace et al.<sup>16</sup>, la curva original de respuesta de la célula beta se realizó basándose en una serie de suposiciones sobre el estado metabólico del individuo. Estos modelos se obtuvieron experimentalmente a partir de estudios realizados tanto en animales como en humanos.

En un individuo que estuviese completamente sano, con un índice de masa corporal normal y sin antecedentes familiares de diabetes mellitus, se presume que el HOMA-B se situaría alrededor del 100% y el HOMA-IR estaría muy cercano a 1. Valores por encima de 1 representarían un nivel creciente de resistencia a la insulina. Sin embargo, cada estudio debe establecer su propio valor de normalidad para el HOMA-IR en una población de sujetos normogluucémicos. Por ejemplo, como pudo comprobarse en un estudio realizado en San Antonio (Texas, EE.UU.)<sup>17</sup>, se han encontrado diferencias significativas en la resistencia a la insulina medida mediante el HOMA entre mexicanos y blancos no hispanos, tanto en individuos sanos como en pacientes con intolerancia a la glucosa o con diabetes. Esto evitaría posibles errores cuando se comparan estudios procedentes de diferentes áreas. Por ejemplo, el valor medio del HOMA-IR en nuestra población de referencia (sur de España)<sup>18</sup> es de  $1,7 \pm 1,5$ . Este valor se halla incrementado al alterarse la tolerancia a la glucosa.

Recientemente, los mismos autores que propusieron el uso del HOMA como medida de la resistencia a la insulina y la funcionalidad de la célula beta han corregido dichos modelos matemáticos, ya que los creadores del HOMA son conscientes de que las ecuaciones originales del HOMA-IR y HOMA-B pueden sistemáticamente infravalorar la sensibilidad a la insulina y sobreestimar la

función de la célula beta. Una de las causas fundamentales por las que se produce este error es que el modelo HOMA fue calibrado con los métodos de análisis de insulina utilizados en 1970, y estos métodos han cambiado de forma considerable en las últimas décadas.

Los nuevos modelos que proponen (HOMA2) se alejan de la relación lineal entre glucosa e insulina y ofrecen modelos más complejos elaborados con un programa informático<sup>16</sup>. En el HOMA2 se han introducido una serie de modificaciones en las suposiciones tenidas en cuenta a la hora de calcular el modelo, como por ejemplo el incremento de la resistencia hepática, el incremento de la curva de secreción de insulina para unas concentraciones de glucosa por encima de 180 mg/dL, la contribución de la proinsulina circulante y las pérdidas renales de glucemia. El HOMA2 daría un valor de sensibilidad a la insulina, en vez del de resistencia a la insulina (HOMA2-%S, donde el 100% es el valor normal), y una valoración de la función de la célula beta (%B). Los cambios introducidos hacen que este nuevo modelo pueda usarse para determinar la sensibilidad a la insulina y la función de la célula beta en un rango de 1-300  $\mu$ UI/L para la insulinemia y de 20-450 mg/dL para la glucemia. Es decir, ajustan el modelo para su utilización en situaciones de hiperinsulinemia y/o hiperglucemia bastante elevadas. También realizan cambios teniendo en cuenta la mejora experimentada en los distintos métodos analíticos empleados para medir la insulina y el péptido-C plasmático (el modelo HOMA2 está disponible en [www.OCDEM.ox.ac.uk](http://www.OCDEM.ox.ac.uk)).

Una forma de obtener una mayor validez del HOMA original es calcularlo con la media de varias determinaciones basales. Cuando se utiliza el modelo HOMA original, el uso de una única medida basal aporta un coeficiente de variación intraindividual del 10,3% para el HOMA-IR y del 7,7% para el HOMA-B<sup>16</sup>. Cuando se utiliza la media de tres determinaciones basales de glucosa e insulina, estos coeficientes de variación disminuyen al 5,8 y el 4,4%, respectivamente. Sin embargo, estas diferencias en los coeficientes de variación no se observan cuando se utiliza el nuevo HOMA2 corregido ( $r=0,99$ ;  $p=0,0001$ )<sup>16</sup>.

### Comparación con otros métodos

Numerosos estudios han comparado el HOMA con distintos índices que miden la resistencia a la insulina y/o sensibilidad, así como con otros que miden la función de la célula beta en sujetos con una tolerancia normal a la glucosa, con test de tolerancia a la glucosa alterado

(IGT) o en pacientes diabéticos. En principio, los test orales serían superiores a los que sólo tienen en cuenta los valores obtenidos en ayunas, ya que tienen en consideración la respuesta del tracto gastrointestinal, aunque esto no se observa en todos los casos.

Como es natural, una de las principales comparaciones es la realizada frente al *clamp* euglucémico-hiperinsulinémico<sup>19,20</sup>, puesto que es considerado el método de referencia para las medidas de resistencia a la insulina. Los resultados de las comparaciones entre el HOMA-R y el *clamp* son discordantes<sup>4,21</sup>, aunque en líneas generales son buenos ( $r=0,88$ ,  $p<0,0001$ ;  $r=0,85$ ,  $p<0,0001$ , y  $r=0,73$ ,  $p<0,0001$  para individuos sanos, con intolerancia a la glucosa y diabéticos, respectivamente)<sup>4,9</sup>. La simplicidad y la amplia aplicabilidad del HOMA-IR son los grandes méritos de este índice. El HOMA también se ha comparado con el test de tolerancia intravenosa a la glucosa para la determinación de la resistencia a la insulina, con correlaciones aceptables en individuos con tolerancia normal a la glucosa ( $r=-0,49$  a  $-0,70$ )<sup>22</sup>, en sujetos con IGT ( $r=-0,83$ )<sup>23</sup> y en individuos no obesos diabéticos ( $r=0,50$ )<sup>24,25</sup>. Es decir, el HOMA se considera una prueba apropiada para determinar el grado de resistencia periférica a la insulina mediante la determinación de la concentración de glucosa e insulina plasmática en ayunas<sup>14</sup>.

En contraste con ello, no está bien establecido si el HOMA-B ofrece un reflejo apropiado de la función de la célula beta. Tanto en sujetos no diabéticos como diabéticos, el HOMA-B se ha correlacionado moderadamente bien con medidas de secreción de insulina basadas en el *clamp* hiperglucémico ( $r=0,62-0,69$ )<sup>8,20</sup> y en el test de tolerancia intravenosa ( $r=0,65$ )<sup>26</sup>.

### Métodos basados en determinaciones basales

El gran valor clínico que tiene la determinación del grado de resistencia a la insulina de los pacientes y de la población general ha hecho que proliferen gran cantidad de métodos. La sencillez del método constituye un gran valor añadido. Muchas aproximaciones se han realizado con determinaciones basales que son, sin duda, más aplicables que los tests dinámicos más complejos. Estos métodos utilizan en sus fórmulas fundamentalmente los valores basales de insulina y glucosa, pero hay algunos que también utilizan los valores de ácidos grasos no esterificados (NEFA) o los niveles basales de triglicéridos.

**Tabla 2. Ecuaciones de los métodos basales publicados hasta la actualidad y que han sido comparados con el «clamp» euglucémico<sup>27</sup>**

1. FPI: se valora exclusivamente la insulina en ayunas
2. QUICKI=  $1 / [\log(\text{insulina}) + \log(\text{glucosa})]$
3. G/I ratio= glucosa / insulina
4. Belfiore GLY=  $2 / [(\text{insulina} \times \text{glucosa}) + 1]$
5. QUICKI revisado=  $1 / [\log(\text{glucosa}) + \log(\text{insulina}) + \log(\text{NEFA})]$
6. McAuley=  $e^{[2,63 + 0,28 \ln(\text{insulina}) + 0,31 \ln(\text{triglicéridos})]}$
7. Belfiore FFA=  $2 / [(\text{insulina} \times \text{NEFA}) + 1]$

Una de las ecuaciones más empleadas es el QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Chek Index), que es un HOMA modificado, ya que utiliza insulina y glucosa pero aplicando un transformación logarítmica. En la tabla 2 se muestran las ecuaciones de los métodos basales publicados hasta la actualidad y que han sido comparados con el *clamp* euglucémico<sup>27</sup>.

En un estudio reciente<sup>27</sup> se han comparado estos métodos con el *clamp* euglucémico realizado en sujetos del San Antonio Heart Study<sup>17</sup>. A pesar de haber utilizado una gran base de datos, los autores constataron que no existían diferencias importantes entre los distintos métodos basales empleados para valorar la resistencia a la insulina, ni en individuos con normopeso ni en sujetos con sobrepeso.

### Elección del método

La elección del método depende del tamaño y el tipo de estudio que se va a realizar. Aunque tanto el *clamp* como el test de tolerancia intravenosa a la glucosa proporcionan una medida más exacta de la sensibilidad a la insulina, el HOMA es más fácil de aplicar en grandes estudios. Sin embargo, en líneas generales no se puede decir que un test sea superior a otro. Hay que tener en cuenta que, puesto que el HOMA se calcula a partir de medidas basales de glucosa e insulina, este índice refleja la resistencia a la insulina, tanto la producción de glucosa como su captación, pero siempre con niveles basales de insulina. Y no es esto lo que mide ni el *clamp* ni el test de tolerancia intravenosa de glucosa. Por ello, las discrepancias entre estos métodos no deberían ser necesariamente interpretadas como un fallo del HOMA-IR, sino como una diferencia intrínseca de los distintos índices<sup>21</sup>. Estos métodos pueden reflejar aspectos diversos de la resistencia a la insulina y de la funcionalidad de la célula beta.

El HOMA puede utilizarse conjuntamente con otros índices que miden la resistencia a la insulina y la función de la célula beta, como el *clamp* y el test de tolerancia intravenosa a la glucosa<sup>16</sup>. Mientras que el HOMA aporta información en ayunas (estado estacionario), el *clamp* nos informa de dichos parámetros en estado de máxima estimulación. Por otro lado, tanto el test de tolerancia intravenosa a la glucosa como el test de tolerancia oral a la glucosa proporcionan medidas de secreción de insulina y sensibilidad a la insulina en estado dinámico (estado no estacionario) dentro de un rango fisiológico, aunque no en estados de máxima estimulación.

Una de las principales limitaciones en el uso de este índice se da en sujetos en tratamiento con insulina. Aunque en teoría sería posible utilizar este índice de resistencia a la insulina cuando la muestra utilizada para medir la glucosa y la insulina se ha tomado tras la administración de una insulina retardada, no tendría ningún sentido determinarlo tras la administración de un análogo de insulina ultrarrápida. Un problema adicional es que la insulina administrada subcutáneamente entra en la circulación periférica de forma diferente a la que se produce fisiológicamente por el páncreas, que es secretada a la circulación portal<sup>16</sup>. Sin duda, aún se necesitan más estudios que examinen el uso del HOMA-IR con los distintos tipos de insulina. En cambio, no es posible utilizar este índice para el cálculo del HOMA-B; en estos casos, habría que utilizar el péptido C HOMA<sup>16</sup>.

El índice HOMA-B también puede usarse cuando se están tomando distintos fármacos que favorecen la secreción de insulina, aunque en este caso los resultados deben tomarse con precaución. El incremento inicial del HOMA-B tras el inicio del tratamiento puede ser simplemente un reflejo del mecanismo de acción del fármaco<sup>16</sup>.

### Conclusiones

El HOMA es un índice que puede utilizarse en estudios clínicos y epidemiológicos para la descripción del metabolismo hidrocarbonado, e incluso en sujetos con diferente grado de tolerancia a la glucosa. Su empleo en numerosos estudios lo ha convertido en uno de los principales índices para medir la resistencia a la insulina y, en menor medida, la funcionalidad de la célula beta. Estos índices se han utilizado también para predecir una posible alteración futura de la tolerancia a la glucosa. Por ejemplo, se ha comprobado que un HOMA-IR alto y un HOMA-B bajo se asocian a un incremento de la prevalencia de intolerancia hidrocarbonada y diabetes en diferentes etnias<sup>17,28</sup>.

Los índices HOMA-IR y HOMA-B han de utilizarse conjuntamente para evitar interpretaciones erróneas, especialmente en el caso del HOMA-B. Esto es debido a la relación existente entre la resistencia a la insulina y la función de la célula beta. Por ejemplo, si la resistencia a la insulina baja, la función de la célula beta disminuye también. Sin embargo, la medida aislada de este HOMA-B se podría interpretar como un fallo en la función de la célula beta. ■

### Declaración de potenciales conflictos de intereses

E. García-Fuentes, L. Garrido-Sánchez y F.J. Tinahones declaran que no existen conflictos de intereses en relación con el contenido del presente artículo.

### Consideraciones prácticas

- El HOMA es un método basado en medidas basales y calcula la relación entre la glucemia basal y los niveles de insulina, evaluando el balance entre la producción hepática de glucosa y la secreción de insulina.
- El HOMA es un método sencillo, de bajo coste y de fácil aplicación en grandes estudios, con una buena correlación con el *clamp* euglucémico-hiperinsulinémico (método de referencia).
- El HOMA se considera una prueba apropiada para determinar el grado de resistencia periférica a la insulina, pero no está bien establecido si es un método apropiado para evaluar la función de la célula beta.

### Bibliografía

- Rudenski AS, Matthews DR, Levy JC. Understanding «insulin resistance»: both glucose resistance and insulin resistance are required to model human diabetes. *Metabolism*. 1991;40:908-17.
- DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 1991;14:173-94.
- Porte Jr D. Banting lecture 1990. Beta-cells in type II diabetes mellitus. *Diabetes*. 1991;40:166-80.
- Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care*. 2000;23:57-63.
- Hosker JP, Matthews DR, Rudenski AS. Continuous infusion of glucose with model assessment: measurement of insulin resistance and beta-cell function in man. *Diabetologia*. 1985;28:401-11.
- Turner RC, Rudenski AS, Hosker JP. CIGMA as a tool in the study of NIDDM. *Prog Clin Biol Res*. 1988;265:13-26.
- Ferrannini E, Mari A. How to measure insulin sensitivity. *J Hypertens*. 1998;16:895-906.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-9.
- Emoto M, Nishizawa Y, Maekawa K, Hiura Y, Kanda H, Kawagishi T, et al. Homeostasis model assessment as a clinical index of insulin resistance in type 2 diabetic patients treated with sulphonylureas. *Diabetes Care*. 1999;22:818-22.
- Petrus DJ, Jackson MW, Kernitz JW, Finegood DT, Panciera D. Assessing insulin sensitivity in the cat: evaluation of the hyperinsulinemic euglycemic clamp and the minimal model analysis. *Res Vet Sci*. 1998;65:179-81.
- Levy JC, Matthews DR, Hermans MP. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. *Diabetes Care*. 1998;21:2191-2.
- Brun JF, Raynaud E, Mercier J. Homeostasis model assessment and related simplified evaluations of insulin sensitivity from fasting insulin and glucose. *Diabetes Care*. 2000;23:1037-8.
- Rudenski AS, Hadden DR, Atkinson AB, Kennedy L, Matthews DR, Merrett JD, et al. Natural history of pancreatic islet B-cell function in type 2 diabetes mellitus studied over six years by homeostasis model assessment. *Diabet Med*. 1988;5:36-41.
- Levy JC. Evaluation of insulin sensitivity: the HOMA and CIGMA models. *Journ Annu Diabetol Hotel Dieu*. 1998:179-92.
- Fukushima M, Taniguchi A, Sakai M. Homeostasis model assessment as a clinical index of insulin resistance. Comparison with the minimal model analysis. *Diabetes Care*. 1999;22:1911-2.
- Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modelling. *Diabetes Care*. 2004;27:1487-95.
- Haffner SM, Miettinen H, Stern MP. The homeostasis model in the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care*. 1997;20:1087-92.
- Rojo-Martínez G, Esteve I, Ruiz de Adana S, Catalá M, Merelo MJ, Tinahones F, et al. Patterns of insulin resistance in the general population of southeast Spain. *Diabetes Res Clin Pract*. 2004;65:247-56.
- Pacini G, Finegood DT, Bergman RN. A minimal-model-based glucose clamp yielding insulin sensitivity independent of glycemia. *Diabetes*. 1982;31:432-41.
- Doberne L, Greenfield M, Schulz B, Reaven G. Enhanced glucose utilization during prolonged glucose clamp studies. *Diabetes*. 1981;30:829-35.
- Ferrannini E, Balkau B. Insulin: in search of a syndrome. *Diabetic Medicine*. 2002;19:724-9.
- Hanley AJ, Williams K, González C, D'Agostino RB, Wagenknecht LE, Stern MP, et al. Prediction of type 2 diabetes using simple measures of insulin resistance: combined results from the San Antonio Heart Study, the Mexico City Diabetes Study, and the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes*. 2003;52:463-9.
- Avignon A, Boegner C, Mariano-Goulart D, Colette C, Monnier L. Assessment of insulin sensitivity from plasma insulin and glucose in the fasting or post oral glucose-load state. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999;23:512-7.
- Hermans MP, Levy JC, Morris RJ, Turner RC. Comparison of tests of B-cell function across a range of glucose tolerance from normal to diabetes. *Diabetes*. 1999;48:1779-86.
- Taniguchi A, Fukushima M, Nagasaka S, Matsumoto K, Tokuyama K, Doi K, et al. Insulin sensitivity indexes from a single sample in nonobese Japanese type 2 diabetic patients: comparison with minimal model analysis. *Diabetes Care*. 2002;25:626-40.
- Taniguchi A, Nagasaka S, Fukushima M, Sakai M, Nagata I, Doi K, et al. Assessments of insulin sensitivity and insulin secretion from the oral glucose tolerance test in nonobese Japanese type 2 diabetic patients: comparison with minimal-model approach. *Diabetes Care*. 2000;23:1439-40.
- Ruige JB, Mertens SL, Bartholomeeusen E, Dirinck E, Ferrannini E, Van Gaal LF. Fasting-based estimates of insulin sensitivity in overweight and obesity: a critical appraisal. *Obesity*. 2006;14:1250-6.
- Matsumoto K, Miyake S, Yano M, Ueki Y, Yamaguchi Y, Akazawa S, et al. Glucose tolerance, insulin secretion, and insulin sensitivity in nonobese and obese Japanese subjects. *Diabetes Care*. 1997;20:1562-8.