

ORIGINAL

HOMA como herramienta para la decisión en Diabetes. Valoración de su aplicación en Atención Primaria

García García C¹, Labrac Aranda P¹,
Bordón Poderoso C², Muñoz Hinojosa M³,
Boxó Cifuentes JR¹

**Médicos de Familia. CS Puerta Blanca.
Málaga*

*²MIR de 4º año de MFyC. Centro de Salud Puerta Blanca.
Málaga*

*³MIR de 3er año de MFyC. Centro de Salud Puerta Blanca.
Málaga*

CORRESPONDENCIA

Celia García García
E-mail: celiagg89@gmail.com

Recibido el 13-04-2020; aceptado para publicación el 12-11-2020
Med fam Andal. 2021; 1: 25-33

PALABRAS CLAVE

Diabetes mellitus tipo 2; reserva pancreática; hipoglucemiantes.

RESUMEN

Título: HOMA como herramienta para la decisión en Diabetes. Valoración de su aplicación en Atención Primaria.

Objetivo: valorar si los datos proporcionados por el Homeostasis Model Assessment (HOMA) influyen en la prescripción del tratamiento antidiabético en Atención Primaria.

Diseño: estudio prospectivo y aleatorio con grupo control.

Emplazamiento: centros de Atención Primaria.

Población y muestra: pacientes pre-diabéticos, diabéticos tipo 2 de reciente diagnóstico y diabéticos tipo 2 con mal control metabólico.

Muestreo consecutivo en 14 cupos médicos, 7 entrenados en la intervención y 7 como control. Tamaño muestral 65 unidades por grupo. Asignación aleatoria de los médicos a los grupos.

Variables de resultado: perfiles de prescripción.

Intervenciones: el grupo de intervención recibió formación específica para interpretar los datos proporcionados por HOMA. El grupo control realizó la intervención habitual.

Análisis estadístico: comparativo por intención de tratar.

Resultados: 138 pacientes, 72 en intervención y 66 controles.

En el grupo de intervención la reserva pancreática fue 75.88% IC[61.85-90.03], la sensibilidad a la insulina 70.88% IC[59.58-82.18] y la resistencia insulínica 2.01 IC[1.72-2.30]. El rango de HbA1c para detectar una baja reserva ($p < 25$) fue [8.6-9.2%].

Las prescripciones de Antidiabéticos Orales e insulina no se diferenciaron estadísticamente entre ambos grupos ($p 0.27$). No hubo variación al analizarse en los subgrupos previstos.

Conclusiones: los datos aportados por HOMA no modificaron las decisiones de prescripción en diferentes contextos diabéticos. Las guías de práctica clínica incluyen en sus algoritmos los datos disponibles mediante HOMA sin necesidad de cálculos personalizados que podrían utilizarse en situaciones muy concretas.

KEYWORDS

Type 2 diabetes mellitus; pancreatic reserve; hypoglycaemic agents.

ABSTRACT

Title: HOMA as a tool to support decision making in diabetes. Evaluation of the use of this tool in primary care.

Aim: To assess whether data provided by the Homeostasis Model Assessment (HOMA) tool have an influence in the prescription of antidiabetic treatment in primary care.

Design: A randomised and prospective study with a control group.

Setting: Primary care centres.

Population and sample: Patients with pre-diabetes, newly diagnosed type 2 diabetes, and type 2 diabetes with poor metabolic control.

Consecutive sampling in 14 medical quotas, 7 of which received the training intervention, and 7 served as control group. Sample size was 65 patients per group. Random assignment of doctors to groups.

Outcome variables: prescription profiles.

Interventions: The intervention group received specific training to enable them to interpret data provided by HOMA. The control group had usual care. Statistical analysis: an intention-to-treat comparative analysis.

Results: A total of 138 patients were involved, 72 received intervention, and 66 controls.

In the intervention group, pancreatic reserve was 75.88%, CI [61.85-90.03]; insulin sensitivity 70.88%, CI [59.58-82.18]; and insulin resistance 2.01, IC [1.72-2.30]. Range for HbA1c levels reflecting a low insulin reserve ($p < 25$) was [8.6-9.2%].

No statistically significant differences ($p 0.27$) were observed among groups in the prescriptions for oral antidiabetic agents and insulin. No variation was found in the subgroup analyses.

Conclusions: Data provided by HOMA did not change prescribing decisions in the different diabetic contexts. Clinical practice guidelines include in their algorithms the data available from HOMA, without the need for personalised calculations that could be considered in very specific situations.

INTRODUCCIÓN

La atención a los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ocupa parte importante del tiempo asistencial en atención primaria. No es de extrañar dada su frecuencia y la condición de cronicidad que la acompaña. El estudio Di@bet.es cuantificó, por primera vez en España, la incidencia y prevalencia de DM2 y otros trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono. Casi el 30% de la población del estudio tenía algún trastorno de la glucosa. La incidencia se estima en un 1,1% anual de modo que un cupo medio de Atención Primaria puede esperar un diagnóstico nuevo cada mes. La prevalencia total (IC del 95%) de la diabetes mellitus ajustada por edad y sexo fue del 13,8% (12,8, 14,7%). De estos, casi la mitad no sabían que tenían la enfermedad (6,0% [5,4, 6,7%]) (1).

Las decisiones que toman los clínicos para atender los trastornos relacionados con el metabolismo hidrocarbonado se fundamentan en la recogida de antecedentes familiares y personales y sencillas pruebas exploratorias físicas o complementarias que permiten conocer el entorno cultural y físico del paciente. Sin embargo entre los componentes rutinarios de la evaluación médica integral de la diabetes que recomienda la Asociación Americana de Diabetes (ADA) no se encuentran estimaciones sobre la resistencia a la insulina (RI), estado de la función de células beta (%beta) ni de la sensibilidad a la insulina (SI)(2). Tampoco existen recomendaciones al respecto en la reciente guía sobre manejo de la diabetes publicada por la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía (3,4).

Existen dos escenarios clínicos en los que es particularmente útil conocer estas condiciones fisiológicas del paciente diabético: el momento diagnóstico del trastorno metabólico y la descompensación o falta de control en los objetivos. Esto es así porque se trata de las dos ocasiones en las que tomamos decisiones terapéuticas con grandes repercusiones para la salud de las personas.

El Homeostasis Model Assesment (HOMA) es un método para evaluar la función de las células β , la resistencia a la insulina y la sensibilidad a la insulina a partir de concentraciones de glucosa basal e insulina o C-peptido desarrollado por investigadores de la Universidad de Oxford.

Permite una aproximación válida para el uso clínico. Disponemos del programa HOMA 2 como modelo para ordenador correctamente ajustado. El índice HOMA-IR y HOMA- β ha sido validado frente al clamp glucémico para medir la insulino-resistencia y la reserva pancreática. Se debe medir alrededor de las 8 a.m. por el pico de cortisol que aumenta el output hepático en ayunas solicitando la glucemia basal y la insulinemia. Su correlación con las estimaciones obtenidas mediante el uso de clamp euglicémico ($p_{x,y} = 0.88$, $p < 0.0001$) y clamp hiperglucémico ($p_{x,y} = 0.69$, $p < 0,01$), es significativa. Además, su correlación con otro método sencillo más reciente de medida de la sensibilidad tisular a la insulina como es el QUICKI es muy elevada ($r = 0.98$) (5-11).

Dada esta significativa correlación con el método estándar, el HOMA se ha utilizado para valorar la resistencia a la insulina y la reserva pancreática (expresada en porcentaje de células beta funcionantes) en numerosos contextos de análisis del comportamiento de los trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono: ovario poli-quístico, hipertensión arterial, efectos adversos de medicamentos sobre la glucemia, obesidad, riesgo de desarrollo de diabetes, estimación del riesgo vascular, y duración de la reserva pancreática, entre más de 500 referencias (12-19).

En un estudio piloto (20) determinamos en una muestra de 46 sujetos con alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, la RI, SI, y % beta para establecer los p_{50} y p_{75} para RI (resistencia media y elevada); los p_{25} para SI (baja sensibilidad) y p_{75} y p_{90} para % beta (reserva pancreática preservada) y p_{25} para reserva en claudicación (24-25). Correlacionamos los valores con la HbA1c% y otras variables para elaborar unos escenarios clínicos de orientación en la decisión terapéutica.

En nuestra población de diabéticos tipo 2, la aplicación del programa HOMA 2 permitió calcular los valores críticos para la resistencia a la insulina ($p_{75} = 2.50$ IC95% [1.34-3.99]), la sensibilidad insulínica ($p_{25} = 36.9$ IC95% [30.08-44.72]) y la reserva pancreática ($p_{25} = 36.90$ IC95% [28.64-43.16]).

La reserva pancreática correlaciona significativamente con la SI y la RI. A mayor resistencia,

mayor valor para el % β y a mayor SI menor nivel de % β . La SI tiene una correlación significativa con IMC, a mayor IMC menor sensibilidad, la RI siguió la tendencia aunque no alcanzó la significación estadística.

La única variable que se correlaciona significativamente con la HbA1c% es la % β de modo que a menor % de funcionalidad pancreática, la HbA1c se incrementa. Observamos que el valor de p_{25} que corresponde al inicio de una clara claudicación de la función pancreática, corresponde a una HbA1c % 8.6 IC95% [8.2-9], valores que hemos de tener en cuenta a la hora de decidir la insulinización o utilizar fármacos que requieren una reserva suficiente de insulina por parte del páncreas.

Esta información nos ha permitido elaborar unos escenarios de decisión diagnóstica y terapéutica destinados a orientar a los clínicos de Atención Primaria en la elaboración de propuestas a compartir y recomendar con los pacientes. Estos son:

1º Escenario: % $\beta > p_{75}$, SI $> p_{75}$ y RI $< p_{25}$. Paciente compensado. Recomendación básica: dieta saludable y actividad física. La metformina sería el único fármaco con clara indicación al reducir la disponibilidad endógena de glucosa sin provocar hipoglucemia ni tener efecto sobre el peso.

2º Escenario: % $\beta > p_{90}$, SI $< p_{50}$ y RI $> p_{75}$. Sobrecarga beta por elevada resistencia a la insulina. Si a pesar de este perfil el paciente se encuentra hiperglucémico manifiesta el fracaso del esfuerzo compensador. Tratar los factores de resistencia especialmente la obesidad y la nutrición inadecuada es prioritario. Los agonistas PPAR- (peroxisome proliferator activated receptor gamma) actúan reduciendo la resistencia a la insulina pudiendo recomendarse salvo contraindicaciones. Los análogos de GLP-1 (Péptido similar al glucagón tipo 1) y los i-SGLT-2 (Inhibidores del cotransportador 2 sodio glucosa del túbulo proximal) deben ser considerados debido a que mejoran la resistencia a la insulina entre otros mecanismos por la pérdida significativa de peso.

3º Escenario: 3º. a. % $\beta < p_{25}$, SI $> p_{75}$ y RI $< p_{75}$. Pensar en claudicación de la reserva si HbA1c $> 8.6\%$. Inutilidad o riesgo de mantener solamente la estimulación. Dieta saludable y actividad física. Cirugía bariátrica si obesidad

mórbida. Insulinización. Una revisión sobre los resultados del UKPDS y el ADOPT cuestiona claramente que la historia natural de DM2 se caracterice por una disminución continua de la capacidad secretora de insulina (21-23). Las implicaciones fisiológicas y clínicas que se derivan de la historia natural de DM2 no se caracterizan por una pérdida inexorable, progresiva y absoluta de la función secretora de insulina. Estos datos permiten estar atentos a la reversibilidad manteniendo la alerta de no estar ante una diabetes LADA o un agotamiento real. Los fármacos estimuladores de la secreción de insulina no parecen añadir nada a la situación de base. La utilización de i-SGLT2 debería ser manejada con cautela pues se corre el riesgo de cetoacidosis normoglucémica debido a una concentración residual de insulina.

3°. b. % beta < p25, SI > p75 y RI < p75.

Si HbA1c < 7% paciente compensado. La baja reserva funcional se produce por una excelente sensibilidad y no debemos equivocarnos en la interpretación pensando que requiere mayor estímulo o insulina exógena. Dieta, seguimiento y posible metformina parecen las recomendaciones más razonables.

4° Escenario: % beta > p25 < p75, SI > p75 y RI < p75.

Reserva estimable para respaldar una alimentación saludable. Si el paciente es obeso, los tratamientos preferidos para DM2 son los que controlan los niveles de HbA1C y el peso corporal, reducen el riesgo CV y pueden alterar favorablemente la historia natural de DM2 preservando la masa y la función de las células. Los enfoques, como la metformina, la pioglitazona, los inhibidores de la DPP-4, los agonistas del receptor GLP-1 y los inhibidores SGLT-2, utilizados solos o en combinación, proporcionan tratamiento centrado en el paciente con hiperglucemia y glucolipotoxicidad, sin inducir hipoglucemia, aumento de peso o hiperinsulinemia iatrogénica. Si el paciente tiene un índice de masa corporal próximo a la normalidad, las sulfonilureas pueden ser utilizadas con seguridad ya que no están asociadas con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas, mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. A la hora de elegir entre ellas, en comparación con otros agentes secretagogos orales de insu-

lina, la gliclazida redujo significativamente la HbA1c sin diferencias con respecto al riesgo de hipoglucemia. En comparación con otras sulfonilureas, la reducción de HbA1c con gliclazida no fue significativamente diferente, pero el riesgo de hipoglucemia fue significativamente menor.

Justificación

No hemos encontrado estudios que evalúen la utilidad del HOMA-IR-HOMA-beta, como herramienta para la decisión clínica terapéutica en diabetes en atención primaria de salud motivo por el que planteamos este estudio prospectivo con grupo control.

Objetivo

Comparar si existen diferencias en la toma de decisiones terapéuticas en pacientes diabéticos tipo 2 cuando se aplica Homeostasis Model Assessment (HOMA) en el contexto de Atención Primaria y su impacto en una serie de variables en la atención a los pacientes con alteraciones del metabolismo hidrocarbonado.

SUJETOS Y MÉTODOS

Pacientes: pacientes pre-diabéticos, diabéticos tipo 2 de reciente diagnóstico y diabéticos con elevación progresiva de la HbA1c en las últimas visitas realizadas durante el año, procedentes de consultas de Atención Primaria del Distrito Sanitario Málaga.

Criterios de inclusión:

1. Diabéticos tipo 2, Glucemia basal alterada o intolerancia a la glucosa diagnosticados mediante criterios aprobados por la American Diabetes Association.
2. Se incluirán pacientes pre-diabéticos (Glucosa basal alterada, Tolerancia Alterada a la Glucosa), diabéticos de reciente diagnóstico en los últimos 3 meses y diabéticos que presenten incrementos progresivos de la HbA1c igual o superiores a 1% durante los últimos 12 meses.

3. Ambos sexos.
4. Mayores de 18 años.
5. Acepten y firmen el documento de consentimiento informado para su participación.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes cuyo estado cognitivo no les permita comprender la naturaleza del estudio.
2. Pacientes cuyo estado de salud suponga una supervivencia inferior a un año.
3. Pacientes que incluyan en su régimen terapéutico actual la insulina en cualquiera de sus formas ya que inhibe parcialmente la secreción endógena de insulina y puede ofrecer valores basales equívocos. Como no tenemos disponible en Atención Primaria el acceso a la determinación del péptido C, prescindiremos de pacientes insulinizados.
4. Pacientes que rechacen participar.
5. Diabéticos tipo 1.

Se trata de un estudio prospectivo y aleatorio con grupo control. Se calculó el tamaño muestral necesario sobre la base de la proporción esperada de pacientes tratados con ADO y/o insulina en el grupo control. Se asumió un nivel de significación 5%, potencia del 80,00% y detectar diferencias del 10% en el contraste de la hipótesis nula $H_0: \mu_1 = \mu_2$ mediante una Prueba Chi cuadrado bilateral. Como resultado 55 unidades experimentales en el grupo de Referencia y 55 unidades en el grupo Experimental, totalizando 110 unidades experimentales en el estudio. Teniendo en cuenta que el porcentaje esperado de abandonos es del 15,00% se reclutaron 65 unidades experimentales en el grupo de Referencia y 65 unidades en el grupo Experimental, totalizando 130 unidades experimentales en el estudio.

Se realizó un muestreo consecutivo no aleatorio seleccionando los pacientes que cumplieran los criterios de inclusión en los cupos de 14 médicos de familia de tres Centros de Salud.

La asignación a los grupos de intervención o control, se hizo de forma aleatoria teniendo como

unidad de aleatorización los cupos médicos; de los 14 cupos del centro de salud, 7 pertenecieron al grupo de intervención y 7 al grupo control.

Análisis por intención de tratar de las diferencias en los perfiles de prescripción de ADO e insulina mediante Chi cuadrado y prueba exacta de Fisher.

Intervención:

A. En el grupo de intervención se realizó el estudio del paciente, la elaboración de recomendaciones y la decisión compartida con el paciente teniendo en cuenta los datos proporcionados por el programa HOMA-2 y los escenarios de referencia mencionados. Este grupo recibió una formación específica sobre la utilización e interpretación de los datos proporcionados por el programa.

B. En el grupo control se realizó la intervención habitual sin contar con los datos derivados de la aplicación del HOMA 2.

Para una correcta interpretación de los datos proporcionados por el programa HOMA-2 y su traslado adecuado a los escenarios clínicos descritos realizó un programa de adiestramiento. Este programa contó con formación común tanto para el grupo control como el de intervención, y específica en el manejo del HOMA-2 para el grupo de intervención.

RESULTADOS

138 pacientes, 72 en intervención y 66 controles. En la Tabla 1 se describen sus características basales. Se incluyeron más debuts en el grupo de intervención (39 vs 18) y más descompensadas en el control (15 vs 29) $p= 0.025$ sin que esto afectara al análisis.

La Tabla 2 recoge datos específicos del grupo de intervención. El rango de HbA1c umbral de baja reserva ($p < 25$) fue 8.6-9.2% que es útil como referencia para el inicio de terapia insulínica.

Los perfiles de prescripción de ADO y de insulinización no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos. Esta similitud se mantuvo al analizarse en los subgrupos previstos como puede apreciarse en las Tablas 3 a 6.

Tabla 1. Datos basales

Variabes	Grupo intervención	Grupo control	p
Sexo			
Femenino	33	36	0.39
Masculino	39	30	
Edad	60.13±11.49	60.04±11.50	0.18
Estado diabético			0.0025
Pre-diabetes	18	19	
Diabetes debut	39	18	
Diabetes descontrol	15	29	
HbA1c%	7.45±1.50	7.40±1.90	0.084
IMC	31.23±5.65	29.46±5.07	0.13
TAS	134.36±18.7	131.60±12.41	0.33
TG	218±196.91	134±67.89	0.0019
LDL-c	115±34.34	103±35.32	0.06
TFG	83.2±9.72	82.4±13.30	0.44
TSH	2.51±1.50	2.19±0.87	0.24

HbA1c hemoglobina glucosilada. IMC índice de masa corporal. TAS tensión arterial sistólica. TG triglicéridos. LDL-c colesterol de baja densidad. TFG tasa de filtración glomerular. TSH hormona estimulante del tiroides.

Tabla 2. Variables HOMA grupo intervención

Variabes HOMA	Reserva pancreática % beta funcional	Sensibilidad insulina %SI	Resistencia insulínica
X± DE rango percentiles	75.88 ±61.33 p10-p92	70.88±49.04 p5-p92	2.01±1.28 p8-p88

Tabla 3. Análisis cuantitativo de variables respuesta. ADO antidiabéticos orales

Variabes	Grupo intervención	Grupo control	p
Número de ADO	0.88 IC[1.03-0.73]	1.04 IC[1.15-0.93]	0.27
Insulinización	6/4.35%	7/5.07%	0.77

Tabla 4. Tratamiento en subgrupo de prediabetes

Tipo de ADO	Grupo intervención	Grupo control	Total
Ninguno	13 35.14	18 48.65	31 83.78
Metformina	5 13.51	1 2.70	6 16.22
Total	18 48.65	19 51.35	37 100

Prueba exacta de Fisher p 0.06

Tabla 5. Tratamiento en subgrupo diabetes de inicio

Tipo de ADO	Grupo intervención	Grupo control	Total
Ninguno	12 21.05	13 3.51	14 24.56
Metformina	17 29.82	13 22.81	30 52.63
Sulfonilurea (SU)	2 3.51	0 0.00	2 3.51
Metformina/SU	1 1.75	0 0.00	1 1.75
Metformina/i-DPP4	3 5.26	2 3.51	5 8.77
Metformina/ i-SGLT2	2 3.51	0 0.00	2 3.51
SU/i-SGLT2	0 0.00	1 1.75	1 1.75
i-SGLT2	2 3.51	0 0.00	2 3.1
Total	39 68.42	18 31.58	57 100.00

Chi cuadrado p 0.22

Tabla 6. Tratamiento en subgrupo diabetes descompensada

Tipo de ADO	Grupo intervención	Grupo control	Total
Ninguno	0 0.00	1 2.27	1 2.27
Metformina	2 4.55	8 18.18	10 22.73
Metformina/i-DPP4	6 13.44	9 20.45	15 34.09
Metformina/ i-SGLT2	2 4.55	3 6.82	5 11.36
Metformina/SU	2 4.55	1 2.27	3 6.82
i-SGLT2	1 2.27	0 0.00	1 2.27
i-DPP4	1 2.27	3 6.82	4 9.09
Met/SU/i-DPP4	0 0.00	3 4.55	3 6.82
Met/i-DPP4/ i-SGLT2	0 0.00	1 2.27	1 2.27
i-DPP4/i-SGLT2	1 2.27	0 0.00	1 2.27
Total	15 34.09	29 65.91	44 100.00

Chi cuadrado p 0.51

DISCUSIÓN

Los datos aportados por el programa HOMA no parecen modificar las decisiones de prescripción en diferentes contextos de pacientes diabéticos. Entendemos que un posible sesgo se derive de las dificultades en calcular, interpretar y aplicar los resultados obtenidos al utilizar el HOMA. El curso de capacitación fue breve y varios de los participantes nos hicieron llegar esta limitación. El análisis por intención de tratar incluye pues esta dificultad de aprendizaje del recurso estudiado. Si los médicos del grupo control tomaron decisiones sobre la base de las guías de práctica clínica, estas parecen incluir en sus algoritmos los datos que el médico puede disponer mediante el HOMA sin necesidad de cálculos personalizados que podrían utilizarse en situaciones muy concretas. La guía ADA de 2020, recomienda valorar las características clínicas del paciente especialmente las comorbilidades, el riesgo de efectos adversos, así como la seguridad, tolerabilidad, y el costo para ultimar la decisión terapéutica. Los datos de HOMA no pueden sustituir la influencia de estas características a la hora de acordar con el paciente la mejor opción terapéutica (26). El documento de abordaje integral de la diabetes tipo 2 de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición establece las decisiones terapéuticas sobre la base de los objetivos de HbA1c% y las características clínicas del paciente. Como hemos comprobado en nuestros dos estudios, el valor de la HbA1c% correlaciona significativamente con la situación de reserva pancreática del paciente de modo que es una guía adecuada para la toma de decisiones aún sin datos concretos de la funcionalidad pancreática (27).

Nuestros resultados no apoyan el uso cotidiano del HOMA en Atención Primaria aunque conocer la información que aporta puede ser de utilidad en determinados momentos de incertidumbre sobre la mejor opción de tratamiento para nuestros pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran la no existencia de conflicto de intereses. Protocolo aprobado por el Comité de Ética de la Investigación Provincial de Málaga el 28.6.2018 número 2525. Estudio financiado por IBIMA convocatoria 2019.

BIBLIOGRAFÍA

1. F, Soriguer, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012; 55:88–93.
2. Stellefson M, Dipnarine K, Stopka C. The Chronic Care Model and diabetes management in US primary care settings: a systematic review. *Prev Chronic Dis*. 2013;10: E26.
3. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2018. *Diabetes Care*. 2018;40 (Supp 1).
4. Martínez Brocca M^aA, coord. DIABETES Mellitus, proceso asistencial integrado. 2^a ed [recurso electrónico]. Sevilla: Junta de Andalucía; 2017. Disponible en: https://www.juntadeandalucia.es/export/drupaljda/salud_5af1956f0d888_diabetes_mellitus_2017_06_07_2017.pdf
5. Muniyappa R, Lee S, Chen H, Quon MJ. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008; 294:E15-26.
6. Marlon E. Cerf. Beta Cell Dysfunction and Insulin Resistance. *Front Endocrinol*. 2013; 4: 37.
7. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*. 1979; 237: 214-23.
8. 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; 28:412–419.
9. Levy JC, Matthews DR, Hermans MP: Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program (Letter). *Diabetes Care*. 1998; 21: 2191–2192.
10. Haffner SM, Gonzalez C, Meittinen H, Kennedy E, Dtem M. A prospective analysis of the HOMA model. *Diabetes Care*. 1996; 19:138-41.
11. Javier Taverna M. Homeostatic model assessment (HOMA). *Rev Asociación Latinoamericana de Diabetes*. 2002; 10:8-17.
12. Tresaco B, Bueno G, Pineda I, Moreno LA, Garagorri JM, Bueno M. Homeostatic model assessment (HOMA) index cut-off values to identify the metabolic syndrome in children. *Journal of Physiology and Biochemistry*. 2005; 61: 381–388
13. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85:2402-10.

14. Zahra M, Shah M, Ali A, Rahim R. Effects of Metformin on Endocrine and Metabolic Parameters in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Horm Metab Res.* 2017; 49:103-108.
15. Wang F, Han L, Hu D. Fasting insulin, insulin resistance and risk of hypertension in the general population: A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2017; 464:57-63.
16. Zhao JV, Xu L, Lin SL, Schooling CM. 3. Spirolactone and glucose metabolism, a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. 2. *J Am Soc Hypertens.* 2016; 10:671-82.
17. Peng-Zhen Z, Yong-Mei Z, Guang-Hui Z, Yu-Xia S, Xiao-Lin X, Xin H, et al. Relationship Between Glucocorticoids and Insulin Resistance in Healthy Individuals. *Med Sci Monit.* 2016; 22:1887-1894.
18. Dorenbos E, Rijks JM, Adam TC, Westerterp-Plantenga MS, Vreugdenhil AC. Sleep efficiency as a determinant of insulin sensitivity in overweight and obese adolescents. *Diabetes Obes Metab.* 2015; 17 (Suppl 1):90-8.
19. Yiqing Song, JoAnn E. Manson. Insulin Sensitivity and Insulin Secretion Determined by Homeostasis Model Assessment (HOMA) and Risk of Diabetes in a Multiethnic Cohort of Women: The Women's Health Initiative Observational Study. *Diabetes Care.* 2007; 30: 1747-1752.
20. García García C, Labrac Aranda P, Boxó Cifuentes JR. HOMA-IR-HOMA-beta, herramienta para la decisión clínica en Diabetes. Estimación de su utilidad en Atención Primaria. (Resultados de estudio piloto). XXIX Congreso Nacional Sociedad Española de Diabetes. Oviedo 2018.
21. Adler AI, Levy JC, Matthews DR, Stratton IM, Hines G, Holman RR. Insulin sensitivity at diagnosis of Type 2 diabetes is not associated with subsequent cardiovascular disease (UKPDS 67). *Diabet Med.* 2005; 22:306-11.
22. Bonora E, Formentini G, Calcaterra F, Lombardi S, Marini F, Zenari L, et al. HOMA-Estimated Insulin Resistance Is an Independent Predictor of Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetic Subjects: prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabetes Care.* 2002; 25: 1135-1141.
23. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic Durability of Rosiglitazone, Metformin, or Glyburide Monotherapy. *N Engl J Med.* 2006; 355:2427-43.
24. Tang Q, Li X, Song P, Xu L. Optimal cut-off values for the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and pre-diabetes screening: Developments in research and prospects for the future. *Drug Discov Ther.* 2015; 9:380-385.
25. Buccini GS, Wolfthal DL. Valores de corte para índices de insulinoresistencia, insulinosensibilidad e insulino secreción derivados de la fórmula HOMA y del programa HOMA2. Interpretación de los datos. *Rev argent endocrinol metab.* 2008; 45 (1): 3-21.
26. E. García-Fuentes, L. Garrido-Sánchez, F.J. Tinahones. Homeostatic Model Assessment (HOMA). Aplicaciones prácticas. *Av Diabetol.* 2008; 24: 291-295.
27. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care.* 2020; 43 (Suppl 1): S1-S2.
28. Reyes-García R, Moreno-Pérez O, Tejera-Pérez C, Fernández-García D, Bellido-Castañeda V, López de la Torre Casares M, et al. Documento de abordaje integral de la diabetes tipo 2. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2019; 66:443-58.