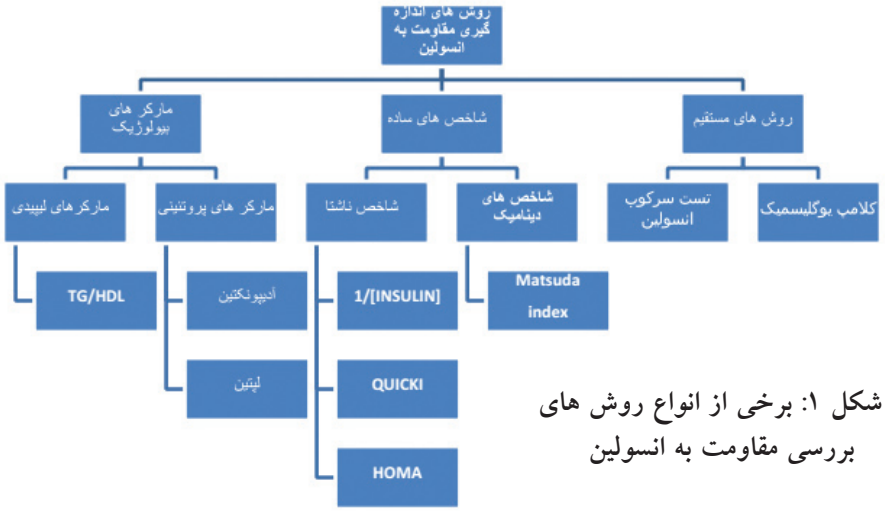
روش های آزمایشگاهی تعیین حساسیت و مقاومت به انسولین

• دکتر محمد علی تخشید
دانشیار بیوشیمی بالینی، مرکز تحقیقات علوم و فناوری تشخیص آزمایشگاهی، گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شیراز
takhshid2001@yahoo.co.uk

• محمد قاسمی
دانشجوی کارشناسی علوم آزمایشگاهی

مقدمه

هورمون انسولین با تحریک مصرف گلوکز در بافت‌های ماهیچه ای و چربی و منع گلونئوژنز در کبد به حفظ هموستاز گلوکز بدن کمک می کند. علاوه بر این انسولین با اثر بر مغز، سلول های بتا پانکراس، قلب و اندوتلیوم عروق خونی به هماهنگی و کنترل هموستاز متابولیک و سیستم قلبی – عروقی کمک می کند. اثرات انسولین به صورت وابسته به غلظت و اشباع پذیر می باشد. حداکثر اثر انسولین به نام "پاسخ دهی انسولین" و غلظت انسولین لازم برای ایجاد نصف اثر حداکثر به نام "حساسیت به انسولین" تعریف می گردد. کاهش پاسخ دهی به اثرات متابولیک انسولین، از جمله تحریک مصرف گلوکز و یا مهار تولید کبدی گلوکز اصطلاحا "مقاومت به انسولین" نامیده می شود. مقاومت به انسولین نقش پاتو فیزیولوژیکی مهمی در دیابت نوع ۲ دارد. به علاوه با مشکلات دیگری مانند چاقی، فشار خون بالا، بیماری عروق کرونر، دیس لیپیدمی و سایر اختلالاتی که مجموعا سندرم متابولیک تعریف می شوند دارای ارتباط نزدیکی است(۱). با توجه به همه‌گیری جهانی چاقی که باعث افزایش ابتلا به دیابت نوع ۲ و مشکلات قلبی و عروقی همراه آن شده است ایجاد روش هایی برای بررسی و تعیین مقاومت به انسولین دارای اهمیت زیادی شده است. روش های مستقیم و غیر مستقیم با درجات مختلفی از پیچیدگی به این منظور به کار می روند (جدول ۱). هر یک از این روش‌ها دارای مزایا و محدودیت هایی است و در نتیجه انتخاب روش بستگی به نوع مطالعه متفاوت خواهد بود. روش هایی مانند کلامپ یوگلیسمیک و آزمون سرکوب انسولین از حالت تعادل برای اندازه گیری مقاومت به انسولین استفاده می کنند و روش های پر زحمت و وقت گیر هستند. در مقابل روش های ساده تری از قبیل شاخص هایHOMA وQuicki نیز وجود دارند که از اندازه گیری گلوکز و انسولین در حالت ناشتا برای اندازه گیری مقاومت به انسولین استفاده می کنند. در این مقاله به معرفی این روش ها و محدودیت ها و محاسن آن ها پرداخته شده است.



شکل ۱: برخی از انواع روش های بررسی مقاومت به انسولین

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-01-31]

روش کلامپ هیپرانسولینمیک - یوگلیسمیک (Hyperinsulinemic euglycemic clamp)

این روش به عنوان روش مرجع استاندارد برای اندازه‌گیری مستقیم حساسیت به انسولین در انسان مورد پذیرش قرار گرفته است. در این روش بعد از یک ناشتایی شبانه، انسولین به صورت داخل وریدی و با سرعت ثابت ۵ تا ۱۲۰ $mu.m^{-2}.min^{-1}$ (دوز انسولین در واحد سطح بدن و دقیقه) تزریق می گردد. این سرعت ثابت تزریق یک انتقال به بعد از انسولین که بالاتر از سطح ناشتای انسولین است ایجاد می کند (هیپرانسولینمیک). انسولین مصرف گلوکز در بافت ماهیچه‌ای و بافت های چربی را افزایش و تولید کبدی گلوکز (HGP; hepatic glucose production) را سرکوب می‌کند. در این شرایط محلول ٪۲۰ دکستروز با سرعت متغیر و به صورت داخل رگی تزریق می گردد تا سطح گلوکز خون در سطح نرمال گلوکز باقی بماند (کلامپ یوگلیسمیک). میزان گلوکز خون در فواصل زمانی ۵ تا ۱۰ دقیقه مرتبا اندازه گیری می شود و تزریق فسفات پتاسیم به منظور جلوگیری از هیپوکالمی ناشی از افزایش انسولین انجام می گیرد. بعد از چند ساعت تزریق ثابت انسولین، شرایط تعادل (steady state) برای انسولین پلاسما، گلوکز خون و سرعت تزریق گلوکز (glucose infusion rate ;GIR) به دست می آید. با فرض این که هیپرانسوینمی برای سرکوب تولید کبدی گلوکز کافی است و از آن جا که هیچ تغییر خالصی در غلظت گلوکز خون در شرایط تعادل رخ نمی دهد میزان GIR با میزان کل مصرف گلوکز بدن (M) برابر خواهد بود. بنابراین M را می توان به طور مستقیم در یک سطح مشخص از هیپرانسولینمیک اندازه گیری و به عنوان شاخص حساسیت به انسولین مورد استفاده قرار داد. M معمولا با وزن بدن یا وزن بدون چربی بدن نرمال سازی می شود تا یک تخمین خوب از حساسیت به انسولین را نشان دهد. در روشی دیگر شاخص حساسیت به انسولین (sensitivity index; SI) از داده های به دست آمده و به صورت $SI_{clamp} = \frac{M}{G \times \Delta I}$ محاسبه می گردد. که در آن M برای G (غلظت گلوکز خون در شرایط تعادل) و ΔI (تفاوت میزان غلظت انسولین پلاسما در شرایط تعادل و ناشتا) نرمال سازی شده است (۲).

اعتبار این روش به دستیابی به شرایط تعادل می باشد. معمولا فرض می شود که شرایط تعادل دو ساعت پس از شروع مطالعه ایجاد می گردد. با این وجود تعریف شرایط تعادل به صورت یک دوره زمانی بیش از ۳۰ دقیقه‌ای (پس از یک ساعت از شروع تزریق انسولین) که در طول آن ضریب تغییرات (CV) گلوکز خون، انسولین پلاسما و GIR کمتر از ٪۵ باشد روش بهتر و دقیق‌تری برای تعیین مقادیر M و SI_{clamp} می باشد. فرض مهم دیگر این روش این است که HGP به طور کامل با هیپرانسولینمی سرکوب می شود. برای افرادی که دارای حساسیت به انسولین طبیعی هستند، این شرایط با سرعت تزریق انسولین به میزان ۴۰ تا ۶۰ $mU \cdot m^{-2} \cdot min^{-1}$ به دست می آید. با این وجود امکان دارد که سرکوب کامل HGP با این سرعت تزریق انسولین در افراد مقاوم به انسولین رخ ندهد. لذا بایستی سرعت تزریق انسولین طوری انتخاب گردد که برای سرکوب کامل HGP در فرد مورد مطالعه کافی باشد. مزیت اصلی استفاده از کلامپ گلوکز برای پیش بینی حساسیت یا مقاومت به انسولین این است که به طور مستقیم مقدار کل مصرف گلوکز بدن را در یک سطح مشخص از انسولینمی تحت شرایط تعادل اندازه‌گیری می‌کند. هنگامی که گلوکز رادیو اکتیو برای ایجاد شرایط تعادل مورد استفاده قرار می گیرد، می توان به طور همزمان HGP و هم میزان مصرف گلوکز کل بدن را تعیین کرد و در نتیجه حساسیت های کبدی و پریفرال به انسولین را مطالعه کرد. محدودیت های اصلی تکنیک کلامپ گلوکز وقت گیر، نیاز به نیروی کار زیاد، هزینه زیاد و نیاز به کارشناس متخصص و با تجربه می باشد. بنابراین برای تحقیقات گسترده کلینیکی، استفاده روتین در کلینیک ها و مطالعات اپیدمیولوژیک مناسب نیست. محدودیت دیگر این است که این روش از حالت تعادل گلوکز استفاده می‌کند که در آن غلظت گلوکز بیش از مقدار فیزیولوژیکی آن است. بنابراین کلامپ گلوکز ممکن است انعکاس دقیقی از عملکرد انسولین تحت شرایط فیزیولوژیک نباشد (۳).

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-01-31]

آزمون سرکوب انسولین: آزمون سرکوب انسولین (insulin suppression test; IST)، روشی دیگر برای اندازه گیری مستقیم حساسیت یا مقاومت به انسولین می‌باشد. در این روش پس از یک ناشتایی شبانه سوماتواستاتین (۲۵۰ μg/h) به صورت داخل وریدی تزریق می شود تا ترشح اندوژن انسولین و گلوکاگن را متوقف کند. به طور همزمان انسولین $(25mu.m^{-2}.\min)$ و گلوکز $(240mg.m^{-2}.\min^{-1})$ به مدت ۳ ساعت تزریق می شود و نمونه های خون برای اندازه گیری گلوکز و انسولین گرفته می شوند. این نمونه گیری ابتدا هر ۳۰ دقیقه و به مدت ۱۵۰ دقیقه و سپس از زمان ۱۵۰ تا ۱۸۰ دقیقه از شروع IST، با فاصله زمانی ۱۰ دقیقه انجام می گیرد. غلظت پلاسمایی انسولین به دنبال انجام تست در افراد مختلف معمولا یکسان است. غلظت گلوکز در افراد مختلف متفاوت و بستگی به میزان مقاومت به انسولین دارد. همانند روش کلامپ گلوکز، اعتبار روش IST بستگی به دستیابی به شرایط تعادل دارد. همچنین سرعت تزریق انسولین با توجه به یک استاندارد جهانی در همه افراد یکسان انتخاب می گردد ولی ممکن است این سرعت تزریق برای همه افراد مورد مطالعه با درجات متفاوت از حساسیت و مقاومت به انسولین مناسب نباشد و موجب نتیجه گیری های اشتباه گردد. مطلب دیگری که باید مورد توجه قرار بگیرد این است که سرعت یکسان تزریق انسولین به دلیل تفاوت در کلیرانس و اختلاف در حجم توزیع ممکن است موجب ایجاد غلظت پلاسمایی یکسان از انسولین در تمامی افراد نگردد که این امر موجب بروز خطا می شود. اندازه گیری مستقیم، قابلیت تکرار مناسب، انجام راحت تر و نیاز به تجربه و مهارت کمتر نسبت به روش کلامپ گلوکز از محاسن این روش است. نتایج به دست آمده از این روش با نتایج حاصل از روش مرجع کلامپ گلوکز در افراد نرمال ($r = 0.93$) و در بیماران دیابتی نوع ۲ ($r = 0.91$) همبستگی خوبی را نشان داده است. این روش از توان پیش بینی مثبت خوبی برای امراض قلبی – عروقی و شروع دیابت نوع ۲ برخوردار است. از روش IST می توان در شرایطی که جمعیت نمونه زیاد است و استفاده از کلامپ گلوکز دشوار است، استفاده کرد. از محدودیت های روش IST این است که اجرای آن در مطالعات اپیدمیولوژیکی بزرگ سخت است. همچنین افراد با حساسیت شدید به انسولین ممکن است در حین IST دچار هیپوگلیسمی شوند. در افراد با دیابت نوع ۲، بروز هیپرگلیسمی ممکن است منجر به گلوکز اوری و کاهش سطح پلاسمایی گلوکز گردد که در نتیجه کاهش کاذب مقاومت به انسولین را به دنبال دارد. در نهایت سطح پلاسمایی گلوکز در شرایط ایده آل، حساسیت ماهیچه اسکلتی به انسولین را مشخص می کند و برای نشان دادن حساسیت کبدی انسولین طراحی نشده است (۲).

شاخص های ساده بررسی مقاومت به انسولین

شاخص هایی که بدون نیاز به تزریق انسولین یا گلوکز مقاومت به انسولین را مورد ارزیابی قرار می دهند شاخص‌های ساده گفته می شود. این شاخص ها از نمونه ناشتا و یا نمونه های به دنبال آزمون تحمل گلوکز برای محاسبه مقاومت به انسولین استفاده می کنند. با توجه به سادگی، ارزانی و راحتی از متداول ترین ابزار های اندازه‌گیری مقاومت به انسولین می باشند. این شاخص‌ها را بر اساس استفاده از نمونه ناشتا و یا نمونه‌های به دنبال آزمون تحمل گلوکز به دو گروه شاخص‌های ناشتا و شاخص های دینامیک تقسیم می کنند (۳).

شاخص های ناشتا

بعد از یک ناشتایی شبانه، یک نمونه خون برای تعیین گلوکز و انسولین پلاسما گرفته می شود و از اطلاعات به دست آمده برای محاسبه مقاومت به انسولین استفاده می‌گردد. حالت ناشتا در افراد سالم، یک سطح پایه‌ای پایدار از گلوکز و انسولین را نشان می دهد. در حالت ناشتا HGP نیز ثابت و برابر با میزان کل گلوکز مصرف شده بدن است. به دلیل آسانی و ارزانی از این شاخص‌ها در مطالعات اپیدمیولوژیکی و کلینیکی استفاده می گردد. انسولین ناشتا، $\frac{1}{[\text{fasting insulin}]}$، مدل ارزیابی هموستازیس (HOMA) و شاخص بررسی کمی حساسیت به انسولین (QUICKI) از جمله این شاخص‌ها می باشند (۳ و ٤).

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-01-31]

انسولین ناشتا و $\frac{1}{[\text{fasting insulin}]}$: در افراد سالم با سطح طبیعی قند خون ناشتا، افزایش در میزان انسولین ناشتا با افزایش مقاومت به انسولین مرتبط می باشد. در افراد غیر دیابتی $\frac{1}{[\text{fasting insulin}]}$ ناشتا یک شاخص خوب برای بررسی حساسیت به انسولین است و با مقاومت به انسولین میزان آن کاهش می یابد. با این وجود حساسیت به انسولین حاصل از $\frac{1}{[\text{fasting insulin}]}$ همبستگی خطی مناسبی را با نتایج کلامپ گلوکز نشان نمی دهد. به علاوه استفاده از این شاخص در افراد دیابتی و افراد با عدم تحمل گلوکز منجر به نتایج اشتباه خواهد شد چون در این افراد با وجود حالت هیپر گلیسمی، به دلیل ذخایر کم انسولین سلول های بتا، ترشح انسولین و سطح پلاسمایی آن کاهش نشان می دهد (۵).

نسبت گلوکز به انسولین ($\frac{[fasting\ glucose]}{[\text{fasting insulin}]}$): در تعدادی از مطالعات به خصوص در بیماران با سندروم تخمدان پلی سیتیک (polycystic ovarian) از نسبت گلوکز به انسولین ناشتا (نسبت G/I) به عنوان شاخص مقاومت در برابر انسولین استفاده شده است. در افراد غیر دیابتی، نسبت G/I اصولا معادل $\frac{1}{[\text{fasting insulin}]}$ است چون قند خون ناشتا همه افراد سالم در محدوده نرمال است. با این وجود نسبت G/I به خوبی حساسیت به انسولین را بازتاب نمی کند. برای مثال اگر میزان انسولین ناشتا در یک فرد دیابتی و غیر دیابتی برابر باشد در این صورت ۱/ انسولین نیز برابر است ولی در این شرایط نسبت G/I در فرد دیابتی به اشتباه افزایش یافته است. بنابراین نسبت G/I ناشتا، شاخص مناسبی برای حساسیت به انسولین نمی باشد(٦)

مدل ارزیابی هموستازیس
(Homeostasis model assessment ; HOMA):

در مدل ارزیابی هموستازیس (HOMA) از قند خون ناشتا و انسولین حالت ناشتا و طبق رابطه زیر برای اندازه‌گیری مقاومت به انسولین استفاده می شود.

$$\text{HOMA-IR} = \{[\text{fasting insulin } (\mu U/ml)] \times [\text{fasting glucose } (mmol/l)]\}/22.5$$

مقدار ۲۲/۵، یک فاکتور نرمال کننده برای یک شخص سالم می باشد. در شخص سالم میزان انسولین ناشتای پلاسما ۵ μU/ml و گلوکز پلاسما ناشتا 4.5mmol/l است که حاصل ضرب آن ها برابر ۲۲/۵می باشد. بنابراین، برای یک فرد با حساسیت طبیعی به انسولین HOMA برابر ۱ می باشد. همبستگی خطی مناسبی بین شاخص HOMA و نتایج حاصل از روش کلامپ گلوکز به عنوان استاندارد طلایی نشان داده شده است. همبستگی خطی بین لگاریتم HOMA با کلامپ گلوکز بیشتر است لذا لگاریتم HOMA برای ارزیابی به مقاومت به انسولین در افراد با عدم تحمل گلوکز، دیابتی خفیف تا ملایم و دیگر شرایط مقاومت به انسولین مفیدتر است. در افراد با ناتوانی یا عدم عملکرد سلول های بتا ممکن است HOMA نتایج مناسبی را ارائه ندهد. از HOMA یا لگاریتم HOMA به طور گسترده در مطالعات اپیدمیولوژیکی، آزمایش های کلینیکی استفاده می گردد (۷).

شاخص بررسی کمی حساسیت به انسولین
(Quantitative insulin sensitivity check index ;QUICKI):

یک شاخص قابل اطمینان تکرار پذیر و دقیق از حساسیت به انسولین است که در آن از قند خون و غلظت انسولین پلاسمای ناشتا و با توجه به رابطه زیر برای تعیین حساسیت به انسولین استفاده می گردد.

$$\text{QUICKI} = 1/[\log(\text{fasting insulin}, \mu U/ml) + \log(\text{fasting glucose}, mg/dl)]$$

افزودن لگاریتم گلوکز ناشتا به لگاریتم انسولین ناشتا در مخرج کسر باعث گردیده است که بر خلاف شاخص $\frac{1}{[\text{fasting insulin}]}$، این شاخص برای بررسی حساسیت به انسولین در افراد سالم و دیابتی قابل استفاده باشد. QUICKI رابطه خطی بهتری را نسبت به HOMA با نتایج کلامپ گلوکز نشان می‌دهد. شاخص QUICKI متناسب با 1/log HOMA می‌باشد. در چندین مطالعه همبستگی خطی مناسبی بین QUICKI و کلامپ گلوکز در افراد سالم، چاق و دیابتی، افراد با پر فشاری خون و دیگر شرایط مقاوم به انسولین نشان داده شده است. ارزش QUICKI از انسولین ناشتا، $\frac{1}{[\text{fasting insulin}]}$ و HOMA بیشتر بوده و با log HOMA و GIR

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-01-31]

از کلامپ گلوکز برابری می کند. در یک بررسی بزرگ و گسترده افراد مقاوم به انسولین نشان داده شده است که QUICKI قدرت پیش بینی مثبت بالایی در تعیین پیشرفت دیابت دارد. شاخص QUICKI همچنین در مطالعات بررسی اثرات مداخله های درمانی روش مناسبی می باشد (۲ و ۳).

شاخص های ساده بر اساس حالت دینامیک

در این روش ها از اطلاعات به دست آمده از تست‌های دینامیک مانند OGTT استفاده می گردد. این روش‌ها ارتباط منطقی خوبی با نتایج کلامپ گلوکز دارند. مزیت این شاخص ها این است که اطلاعات مربوط به ترشح انسولین را می توان هم زمان با اطلاعات مربوط به عملکرد انسولین به دست آورد. یکی از این شاخص‌ها، شاخص حساسیت به انسولین Matsuda است. این شاخص برآوردی از حساسیت به انسولین کبد و ماهیچه را بر پایه داده های به دست آمده از OGTT و مطابق فرمول زیر ارائه می دهد.

$$ISI_{(matsuda)}=10000/\sqrt{[(G_{fasting} \times I_{fasting}) \times (G_{OGTT\ mean} \times I_{OGTT\ mean})]}$$

که در آن داده های گلوکز و انسولین ناشتا از زمان صفر OGTT به دست می آید و میانگین داده ها از متوسط قند و انسولین به دست آمده در طول OGTT است. ریشه دوم برای تصحیح توزیع غیر خطی انسولین استفاده شده است. همچنین ۱۰۰۰۰ فاکتور مقیاس معادله می باشد. $ISI_{(matsuda)}$ به خوبی با مقادیر حساسیت به انسولین کل بدن که با کلامپ گلوکز به دست آمده ارتباط و هم‌خوانی دارد. بخش ناشتا معادله، حساسیت به انسولین کبدی را بازتاب می کند، در حالی که میانگین داده نشان دهنده حساسیت به انسولین در عضلات اسکلتی است (۲-٤).

مارکر های بیولوژیک مقاومت به انسولین

در مطالعات متعددی ارتباط برخی از پروتئین ها و لیپیدهای سرم با مقاومت به انسولین نشان داده شده است. از فاکتور های پروتئینی می توان به برخی از ادیپوکین ها از جمله لپتین، ادیپونکتین و رزیستین اشاره نمود. در بین فاکتورهای لیپیدی افزایش تری گلیسرید سرم و به ویژه نسبت تری گلیسرید به HDL سرم به عنوان شاخص‌های مقاومت به انسولین مطرح می باشد. هر چند که در استفاده از این فاکتور ها بایستی سن، جنس، نژاد و ویژگی‌های انتروپومتریک افراد مانند شاخص توده بدن (BMI) نیز مورد توجه قرار گیرد. (٤).

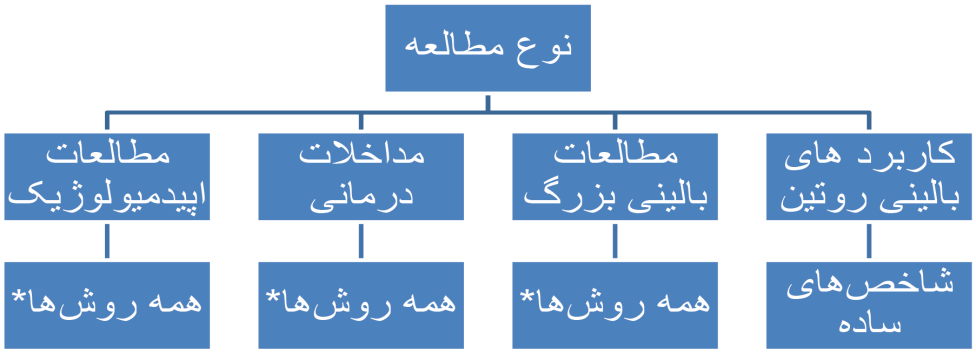
نکات موثر در انتخاب روش

با توجه به این که انواع مختلفی از روش های بررسی مقاومت به انسولین وجود دارد انتخاب روش مناسب نیاز به شناخت محدودیت ها و مزایای هر روش دارد. عوامل متعددی بر انتخاب روش مناسب تاثیر گذار است که از مهم ترین آن ها نوع مطالعه است. در شکل ۲ ارتباط بین نوع مطالعه و انتخاب روش نشان داده شده است. در مطالعاتی که هدف اصلی و اولیه تعیین مقاومت به انسولین است، انتخاب اول روش مرجع کلامپ گلوکز خواهد بود ولی از آنجایی که در روش کلامپ گلوکز، مقاومت به انسولین در غلظت‌های بالا و غیر فیزیولوژیک انسولین مورد ارزیابی قرار می‌دهد برای مطالعاتی که لازم است مقاومت به انسولین در شرایط فیزیولوژیک بررسی گردد مناسب نیست. تعداد افراد شرکت کننده در مطالعه یکی دیگر از عوامل تعیین کننده است.

روش مرجع غالبا برای مواردی مناسب است که تعداد افراد شرکت کننده کم باشد ولی در صورتی که امکانات لازم در اختیار باشد حتی در مطالعات بزرگ هم می توان از این روش استفاده نمود.

با این وجود شاخص های ساده به دلیل سهولت، هزینه کم و عدم نیاز به نیروی کمکی با تجربه برای مطالعات گسترده مفید تر هستند. سومین عامل تاثیر گذار بر انتخاب روش بودجه، مواد و ابزار مورد نیاز است. روش های مرجع، روش‌های پر هزینه ای هستند که تنها در آزمایشگاه‌های مجهز و دارای امکانات خاص قابل انجام هستند و در مطالعاتی که بودجه کافی وجود ندارد و یا امکانات و نیروی با تجربه در اختیار نیست استفاده از شاخص های ساده متداول تر است (۲ و ۳).

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-01-31]



شکل ۲: انواع روش های تعیین مقاومت به انسولین.* اولویت اول با روش کلامپ گلوکز و سپس شاخص‌های ساده است.

References

1- Wilcox G. Insulin and insulin resistance.Clin Biochem Rev. 2005; 26(2):19-39. Review

2- Muniyappa R, Lee S, Chen H, Quon MJCurrent approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2008; 294(1):E15-26 23. Review

3- Borai A, Livingstone C, Kaddam I, Ferns G.Selection of the appropriate method for the assessment of insulin resistance. BMC Med Res Methodol. 2011; 23(11):158-159. Review

4- Dina RC, Dobrita A, Rădulescu R, DinaCA, Dinu FC, Moţa M, Clinical and biological markers of insulin resistance Romanian Journal of Diabetes Nutrition & Metabolic Diseases. 2010;17 (3):177-185.Review

5- Laakso M. How good a marker is insulin level for insulin resistance?Am J Epidemiol.1993; 137: 959–965.

6- Quon MJ. Limitations of the fasting glucose to insulin ratio as an index of insulin sensitivity. J Clin Endocrinol Metab.2001; 86: 4615–4617.

7- Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. Diabetes Care.2004; 27: 1487–1495

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-01-31]