

Utilidad del índice HOMA-IR con una sola determinación de insulinemia para diagnosticar resistencia insulínica

Usefulness of HOMA-IR index with an only insulinemia determination to diagnose an insulin resistance

José Arturo Hernández Yero,^I Ángela Tuero Iglesias,^{II} David Vargas González^{III}

^IEspecialista de II Grado en Endocrinología. Investigador y Profesor Auxiliar. Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

^{II}Licenciada en Ciencias Matemáticas. Investigadora Agregada. Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

^{III}Especialista de I Grado en Endocrinología. Hospital Clínicoquirúrgico "Ernesto Guevara". Las Tunas, Cuba.

RESUMEN

Introducción: el índice HOMA-IR es un procedimiento simple, poco invasivo, y que permite, mediante una fórmula validada y bien establecida, precisar un valor numérico expresivo de resistencia insulínica. Calcular el índice HOMA-IR con un solo valor de insulinemia pudiera presentar una mayor variabilidad, lo cual se trata de solucionar con al menos la media de 3 insulinemias, de acuerdo con la fórmula original. En varios estudios es habitual que se realice con una sola determinación de insulinemia. Por esa razón se decidió hacer un estudio en pacientes con diabetes tipo 2 y comparar los resultados en cuanto a sensibilidad y especificidad con una sola determinación de sangre para la insulinemia y glucemia.

Objetivo: evaluar la sensibilidad y especificidad de cada una de las determinaciones de insulinemia realizadas cada 5 min contra la media de estas durante la aplicación de la fórmula para el índice HOMA-IR.

Métodos: se estudiaron 60 pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2, que acudieron a los servicios de consulta externa y de orientación en el Centro de Atención al Diabético de La Habana. Tenían un tiempo de evolución de la diabetes menor de 5 años como promedio, con predominio en el sobrepeso corporal, fueron captados en un período de 6 meses de forma consecutiva, y se les realizaron

determinaciones de insulinemias y glucemias en ayunas mediante trocar y extracción de sangre venosa a los 0,5 y 10 min, para realizarles el cálculo del modelo homeostático de *Matthews* conocido como HOMA-IR.

Resultados: un 88,3 % tenía un HOMA-IR mayor de 3,2. La sensibilidad de una sola muestra de insulinemia, aunque elevada para confirmar el diagnóstico de resistencia insulínica, es variable, y la especificidad de una de las muestras resultó baja con un 14 %. Se aprecia una adecuada concordancia entre los valores predictivos positivos con la sensibilidad y los valores predictivos negativos con la especificidad de la prueba.

Conclusiones: una sola determinación de insulinemia para estudiar el HOMA-IR es de utilidad en la práctica diaria, aunque resulta de mucha mayor precisión aplicar la fórmula original para una mejor reproducibilidad.

Palabras clave: HOMA-IR, resistencia insulínica, diabetes tipo 2.

ABSTRACT

Introduction: HOMA-IR index is a simple and not much invasive procedure allowing by a validated and well established formula to specify exactly a value expression of insulin resistance. To estimate the HOMA-IR index with an only numerical value of insulinemia could to present a greater variability, something that could be solved with at least the mean of three insulinemias, according to original formula. En some studies it is habitual to perform it with a single insulinemia determination. Thus, we conducted a study in patients presenting type 2 diabetes and to compare the results as regards the sensitivity and specificity with a single blood determination for insulinemia and glycemia.

Objectives: to assess the sensitivity and specificity of each of insulinemia determinations performed each 5 min versus the mean of these determinations during the application of formula for HOMA-IR index.

Methods: sixty patients diagnosed with type 2 diabetes attended in the Center for Diabetic Care of La Habana were studied. They had a diabetes course time lower than 5 years as average with predominance of body excess weight recruited during 6 months in a consecutive way and the carrying out of fasting insulinemias and glycemias determinations by trocar and venous blood extraction at 0,5 and 10 min for a calculation of Mathews's hemostatic model known as HOMA-IR.

Results: a 88,3 % had a HOMA-IR greater than 3,2. The sensitivity of a single sample of insulinemia, although high to confirm the insulin resistance diagnosis, it is variable and specificity of one of samples was low with a 14%. There is an appropriate concordance among the positive predictor values with sensitivity and the negative predictive values with the test specificity.

Conclusions: a single insulinemia determination to study HOMA-IR is useful in daily practice, although it is necessary much accuracy to apply the original formula for a better reproducibility.

Key words: HOMA-IR, insulin resistance, type 2 diabetes.

INTRODUCCIÓN

La resistencia a la insulina (RI) es un complejo proceso caracterizado por una respuesta disminuida en los tejidos periféricos (adiposo, muscular y hepático) a las acciones biológicas de la insulina, lo cual provoca un aumento compensatorio de la insulina por las células beta del páncreas para mantener en la normalidad los niveles de glucemia.^{1,2}

Posterior al desarrollo de métodos para determinar los niveles de insulina en sangre, se ha podido comprobar un amplio espectro de variabilidad en la secreción de insulina y en la sensibilidad de los tejidos periféricos a esta hormona.³⁻⁵ Un importante grupo de enfermedades, como son, la intolerancia a la glucosa y la propia diabetes mellitus tipo 2 (DM 2), la hipertensión arterial, la cardiopatía isquémica, la obesidad exógena, el síndrome de ovario poliquístico, así como el denominado síndrome metabólico, que agrupa a varias de las condiciones anteriores, entre otras, han manifestado RI con diferentes grados de variabilidad en los niveles de insulinemias.⁶⁻⁸

Los procedimientos técnicos e investigativos para el estudio de la RI son complejos, y entre ellos se señalan el clamp euglucémico hiperinsulinémico, el modelo mínimo de *Bergman* y su grupo, la prueba de tolerancia a la insulina, la prueba de tolerancia oral a la glucosa, el índice *homeostasis model assessment* (HOMA-IR) y el *quantitative insulin sensitivity check index* (QUICKI), entre otros.³⁻⁵ Algunos de estos métodos son de difícil aplicación y empleo en la práctica clínica, y es más habitual que se empleen en investigaciones que en el diagnóstico de la RI. En cambio, el índice HOMA-IR es un procedimiento simple, poco invasivo, y que permite mediante una fórmula validada y bien establecida, precisar un valor numérico expresivo de RI. La fórmula inicial empleada por *Matthews* y otros⁹ utiliza 3 determinaciones de insulinemia y glucemia a intervalos de 5 min, con la persona a estudiar en condiciones basales en la mañana, las cuales se promedian y se les aplica la fórmula elaborada por esos autores. La justificación para realizar o utilizar 3 muestras para insulinemias y glucemias se basa en que en condiciones basales la insulinemia se mantiene con una liberación mínima con pulsos de secreción de aproximadamente cada 4 min, lo cual puede provocar que, al aplicarse la fórmula con una sola determinación de insulinemia, se pudieran modificar los resultados en el valor del índice en cuanto a su precisión para determinar RI.

Se plantea como método esencial que se determinen las glucemias e insulinemias en la mañana temprano, con posterioridad a 10-12 h de ayuno, en 3 oportunidades con intervalos de 5 min, ya que se ha podido comprobar que cerca del 70 % de la secreción normal de insulina depende de su liberación pulsátil cada 4-11 min.^{7,8} Calcular el índice HOMA-IR con un solo valor de insulinemia pudiera presentar una mayor variabilidad, lo cual se trata de solucionar con al menos la media de 3 insulinemias, incluso el propio índice HOMA-IR presenta un elevado coeficiente de variación que puede alcanzar el 31 %.⁹ En varios estudios es habitual que se realice con una sola determinación de insulinemia, por lo cual decidimos evaluar la sensibilidad y la especificidad de cada una de las determinaciones de insulinemias realizadas cada 5 min contra la media de estas durante la aplicación de la fórmula para el índice HOMA-IR.

MÉTODOS

Se estudiaron 60 pacientes con diagnóstico de DM 2, que acudieron a los servicios de consulta externa y de orientación en el Centro de Atención al Diabético de la Habana. Los criterios de inclusión fueron:

- Pacientes con DM 2 tratados con glibenclamida.
- Incluidos ambos sexos en edades entre 40-65 años.
- Tiempo de evolución de la diabetes entre 0-10 años a partir del diagnóstico inicial.

Los pacientes fueron captados en un período de 6 meses de forma consecutiva, y se les realizaron determinaciones de insulinemias y glucemias en ayunas mediante trocar y extracción de sangre venosa a los 0, 5 y 10 min, para realizarles el cálculo del modelo homeostático de *Matthews* conocido como HOMA-IR.⁹

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Insulinemia en ayunas } (\mu\text{U/mL}) \times \text{glucemia en ayunas (mmol/L)}}{22,5}$$

Se consideró un índice HOMA-IR $\geq 3,2$ como expresión de RI,⁸ para las determinaciones de glucemias se empleó el método de glucosa oxidasa¹⁰ y para las insulinemias se utilizó el radioinmunoanálisis.¹¹

Se realizó análisis de la sensibilidad y especificidad de cada una de las determinaciones de insulinemias por separado, en comparación con la media de las 3 determinaciones para la fórmula del HOMA-IR.

Sensibilidad (S): proporción de pacientes con HOMA-IR $\geq 3,2$ como verdaderos positivos, que mide la certeza de la prueba para detectar la RI mediante:

$$S = \frac{a}{a + c}$$

En donde a significa la presencia de un punto de corte para el HOMA-IR mayor de 3,2, o sea, positivos verdaderos a RI, y c significa los falsos negativos.

Especificidad (E): proporción de pacientes con HOMA-IR $< 3,2$, que mide la capacidad de la prueba para detectar la ausencia de RI mediante:

$$E = \frac{d}{b + d}$$

En donde d significa la ausencia de RI expresada por un punto de corte de HOMA-IR menor de 3,2 o verdaderos negativos y b representa los falsos positivos.

Para interpretar correctamente los resultados se hallan los valores predictivos:

- Proporción de pacientes con índice HOMA-IR que tienen RI:

$$\frac{a}{a + b}$$

- Proporción de pacientes con índice HOMA-IR que no tienen RI:

$$\frac{d}{c + d}$$

RESULTADOS

En la tabla 1 se presentan las características clínicas del grupo de pacientes con DM 2 a los que se les realizaron las determinaciones de glucemia e insulinemia para hacer el cálculo del índice HOMA-IR, que se puede apreciar como promedio demostrativo de RI. Predominaron los hombres en la muestra, y el grupo en general tenían un tiempo de evolución de la diabetes menor de 5 años como promedio, con un IMC en que predominaba el sobrepeso corporal. A continuación se aprecia, en la tabla 2, que el mayor porcentaje de pacientes tenían un valor de HOMA-IR igual o por encima del 3,2, que se situó como punto de corte, lo cual es habitual en pacientes con DM 2.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes con DM 2

Sexo (M/F)	37/23
Edad al diagnóstico (años)	51,3±8,5
Tiempo de evolución (años)	4,6±4,1
Peso (kg)	78,1±15
Talla (cm)	166±7
IMC (kg/m ²)	28,3±4,1
Perímetro abdominal (cm)	99,1±10
Índice cintura/cadera	1,02±0,05
HOMA-IR	7,5±0,8

Tabla 2. Porcentaje de pacientes con HOMA-IR positivo a RI

HOMA-IR	n (%)
$\geq 3,2$	53 (88,3)
$< 3,2$	7 (11,7)
Total	60 (100)

La tabla 3 presenta los resultados para cada determinación aislada de las insulinemias y su sensibilidad y especificidad para hacer diagnóstico de RI. Se aprecia que la sensibilidad de una sola muestra, aunque elevada para confirmar el diagnóstico de RI, es variable y puede llegar a ser muy sensible (100 %) o con menor precisión (83 %); en cambio, la especificidad en una de las muestras resultó considerablemente baja, con un 14 %, lo cual significa que una sola determinación de insulinemia puede llegar a tener una pobre capacidad en detectar la ausencia de RI. Se aprecia una adecuada concordancia entre los valores predictivos positivos con la sensibilidad y los valores predictivos negativos con la especificidad de la prueba.

Tabla 3. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos de cada una de las determinaciones de insulinemia a los 0,5 y 10 minutos

	0 min	5 min	10 min
Sensibilidad	100 %	83 %	94 %
Especificidad	14 %	86 %	100 %
Valor predictivo positivo	89 %	98 %	100 %
Valor predictivo negativo	100 %	40 %	70 %

DISCUSIÓN

El procedimiento desarrollado por *DeFronzo* denominado *clamp hiperinsulinémico-euglucémico*, es considerado el estándar de oro para medir la sensibilidad a la insulina corporal total, y dicho método se utilizó para validar y verificar el HOMA-IR, pero el *clamp* resulta un procedimiento complejo, de prolongada duración y para nada fisiológico, por lo cual se ha empleado en investigaciones o experimentos para conocer mejor acerca del complejo proceso resistencia y sensibilidad a la insulina. En cambio el HOMA-IR es mucho más sencillo y se aproxima bastante al *clamp euglucémico*, con una buena correlación significativa entre ambos métodos.^{9,12}

Las determinaciones de insulinemia aisladas son de escasa utilidad, si se consideran en forma aislada para investigar la sensibilidad a la insulina en sujetos con

hiperglucemia. Las insulinemias presentan una gran variabilidad y son poco reproducibles en un mismo paciente en diferentes momentos, por esa razón cuando *Matthews* desarrolló su procedimiento tomó en cuenta esta situación más la pulsatilidad en la liberación de insulina por las células beta,⁹ no obstante, más de 200 estudios evaluaron el índice HOMA-IR empleando una sola determinación de insulinemia basal y no la media de las 3 insulinemias, y los propios autores creadores del índice han considerado con posterioridad que una sola determinación de insulinemia basal presenta buena correlación con el índice HOMA-IR.^{13,14} En nuestra consideración resulta esperado y lógico que exista una correlación positiva entre insulinemias aisladas de ayuno con el índice HOMA-IR, aunque en valores limítrofes de resistencia insulínica medido por este índice, pudiera no encontrarse correspondencia, por lo que un análisis de sensibilidad y especificidad de una insulinemia aislada comparado contra el índice realizado por el promedio de las 3 insulinemias y las 3 glucemias obtenidas en condiciones de ayuno a intervalos de 5 min, debería resultar de mucha mayor precisión y utilidad.

Los resultados que encontramos en una muestra de 60 pacientes con DM 2 con menos de 10 años de evolución conocida de la enfermedad, demuestran que la sensibilidad de una determinación en la realización del índice HOMA-IR para diagnosticar RI se puede considerar adecuada, ya que osciló entre un 83 a un 100 %; en cambio, la especificidad resultó de mayor variabilidad, lo cual nos señala que con una muestra aislada de insulinemia se pueden incluir pacientes con ausencia de resistencia insulínica si aplicáramos la fórmula original de *Matthews* mediante la determinación de la media de las 3 insulinemias. El valor predictivo positivo de una sola muestra fue igual o mayor al 89 %. Si analizamos en términos de gastos en la práctica diaria, se puede aceptar realizar el índice con una sola determinación de insulinemia, pero si queremos elevar el nivel de reproducibilidad del índice en una investigación, consideramos que se debe tener en cuenta el índice original de *Matthews*, sobre todo, si consideramos el valor predictivo negativo de un 40 % para una muestra aislada de insulinemia y glucemia.

Por otra parte, el situar el índice como positivo a RI en valores de 3,2 o superior, parece resultar un tanto elevado, y permite que se escapen pacientes con el trastorno metabólico en valores limítrofes, por lo que en algunos estudios se considera que un valor de 2,6 resulta más apropiado para diagnosticar la RI y lo están considerando como valor de corte en la actualidad, aunque no se debe olvidar que el índice HOMA-IR resulta útil, sobre todo, para evaluar la RI en pacientes con normoglucemia.¹⁵⁻¹⁷

Se concluye que una sola determinación de insulinemia para aplicar el HOMA-IR resulta de utilidad en la práctica diaria, aunque resulta de mucha mayor precisión aplicar la fórmula original para una mejor reproducibilidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Benozzi S, Ordoñez F, Polini N, Alvarez C, Selles J, Coniglio RI. Insulino resistencia y síndrome metabólico en pacientes con enfermedad coronaria definida por angiografía. Medicina (Buenos Aires). 2009;69:225-8.
2. De Fronzo RA. Insulin resistance. A multifactorial síndrome. Diabetes Care. 1991;36:429-51.
3. Haffner S.M, Miettinen H, Stern MP. The homeostasis model in the San Antonio Heart Study. Diabetes Care. 1997;20:1087-92.

4. Haffner SM, Meittinen H, Gaskill PP. Decreased insulin action and insulin secretion predict the development of impaired glucose tolerance. *Diabetologia*. 1996;39:1201-7.
5. Garcia-Estevez DA, Araujo-Vilar D, Fiestras-Janeiro G, Saavedra-González A, Cabezas-Cerrato J. Comparison of several insulin sensitivity indices derived from basal plasma insulin and glucose levels with minimal model indices. *Horm Metab Res*. 2003;35:13-7.
6. Javier Taverna M. Homeostatic model assessment (HOMA). *Rev Asociación Latinoamericana de Diabetes*. 2002;10(1):8-17.
7. Haffner SM, Gonzalez C, Meittinen H, Kennedy E, Dtem M. A prospective analysis of the HOMA model. *Diabetes Care*. 1996;19:138-41.
8. Hernández Yero JA, Vargas González D. Utilidad de Diamel en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento combinado con glibenclamida. *Av Diabetologia*. 2007;23(1):284-90.
9. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RL. Homeostatic model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-9.
10. Trinder D. Determination of glucose in blood using glucose oxidase with an alternative oxygen acceptor. *Ann Clin Biochem*. 1969;6:24-7.
11. Arranz C, González RM. Utilización de un método rápido para la separación de la hormona libre y unida en el radioinmunoensayo de insulina. *Rev Cubana Invest Biomed*. 1988;7:150-6.
12. Bonora E, Targher G, Alberichie M, Bonadonna RC, Saggianni F, Zenere MB, et al. Homeostasis model assessment as a clinical index of insulin resistance in type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas. *Diabetes Care*. 2000;23:57-63.
13. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*. 2004;27:1487-95.
14. Buccini GS, Wolfthal DL. Valores de corte para índices de insulinoresistencia, insulinosensibilidad e insulinosécréción derivados de la fórmula HOMA y del programa HOMA-2. *Rev Argentina Endocrinología y Metabolismo*. 2008;1:3-21.
15. Urdaneta Machado J, Vera Cabana J, Garcia Ildefonso J, Babel Zambrano N, Contreras Benitez A. Insulino resistencia en mujeres infértiles. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2010;75(3):153-61.
16. Park K, Steffers M, Lee DH, Himes AH, Jacobs DR. Association of inflammation with worsening HOMA insulin resistance. *Diabetologia*. 2009;52(1):2337-44.
17. Arranz C, González RM, Álvarez A, Rodríguez B, Reyes A. Reference criteria for insulin secretion indicators and of the lipid parameters in a hospital mixed population. *Rev Cubana Endocrinol*. 2010;21:1-12.

Recibido: 28 de octubre de 2010.

Aprobado: 30 de enero de 2011.

José Arturo Hernández Yero. Instituto Nacional de Endocrinología. Calzada de Zapata esquina D, El Vedado, municipio Plaza. La Habana, Cuba. Correos electrónicos:

ahyero@infomed.sld.cu ahyero@inend.sld.cu