

Comparación del HOMA lineal y no lineal en perros diabéticos y normoglicémicos.

Vet. Arg. ? Vol. XXXVIII ? N° 397 ? Mayo 2021.

Franco González-Villar 1, Gabriel Cavada Ch 2, Francisco Perez-Bravo3

Resumen

La Diabetes Mellitus es una patología en la que se produce un aumento de los niveles de glucosa en sangre mediado por factores ambientales y genéticos. Este aumento de los niveles de glucosa en sangre puede deberse a un fallo en la producción, ya sea parcial o absoluta de insulina, así como a una pérdida en la sensibilidad de los tejidos a la insulina. En el estudio la resistencia a la insulina se evaluó mediante el modelo matemático lineal y no lineal HOMA en pacientes con diferente condición corporal y glicémica. Para determinar si las diferencias entre los grupos eran estadísticamente significativas, se realizó un análisis de varianza ANOVA. Una vez hecho esto, se aplicó un análisis de correlación mediante el test estadístico Chi cuadrado para variables categóricas, realizando tablas de 2x2 en las que se evaluó la condición corporal y el índice HOMA.

Los niveles de insulina fueron superiores en los pacientes obesos que en los de peso normal, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa al realizar el ANOVA (valor F: 1,00419, valor p: 0,393947, significación $p < 0,05$). El análisis ANOVA de la varianza de los grupos no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos HOMA lineales normoglicémicos y diabéticos con diferente condición corporal (F = 1,47; $p = 0,23$). El análisis del índice HOMA 2 o no lineal mostró diferencias significativas en HOMA 2 IR (F = 3.36; $p = 0.02$), sensibilidad a la insulina HOMA 2 (F = 8.71; $p < 0.05$), y en HOMA 2% (F = 8,88; $p = 0,0005$). El índice de correlación de Chi cuadrado no mostró asociación significativa entre el nivel de condición corporal y el número de pacientes con el índice HOMA 1 alterado, presentando un valor de chi cuadrado de 3.056 con una $p = 0.08$; mientras que en el análisis de HOMA 2 la sensibilidad a la insulina tuvo una asociación significativa en el Chi cuadrado, presentando un valor de 9,73 con una $p = 0,008$. El estudio realizado no encontró alteración estadísticamente significativa entre el índice HOMA lineal y el peso de los caninos, mientras que el HOMA no lineal mostró alteraciones de la sensibilidad y resistencia a la insulina entre pacientes diabéticos y normoglicémicos.

Comparison of linear and non-linear HOMA index in normoglycaemic and diabetic dogs

Summary

Diabetes Mellitus is a pathology in which there is an increase in blood glucose levels, mediated by environmental and genetic factors. This rise in blood sugar levels may be due to a failure in the production, either partial or absolute insulin, as well as a loss in tissue sensitivity to insulin.

Insulin resistance was evaluated by means of the mathematical HOMA linear and nonlinear model in patients with different body and glycemic condition. To determine if the differences

between the groups were statistically significant, an ANOVA analysis of variance was performed. Once this was done, a correlation analysis was applied by means of the Chi square statistical test for categorical variables, making 2x2 tables in which body condition and HOMA index were evaluated.

Insulin levels were higher in obese patients than in normal weight, although this difference was not statistically significant when performing the ANOVA (F value: 1.00419, p value: 0.393947, significance $p < 0.05$). The ANOVA analysis of variance of the groups did not show statistically significant differences between the linear normoglycemic and diabetic HOMA groups with different body condition (F = 1.47; $p = 0.23$). But the analysis of the HOMA 2 or non-linear index showed significant differences in HOMA 2 IR (F = 3.36; $p = 0.02$), HOMA 2 insulin sensitivity (F = 8.71; $p < 0.05$), as in HOMA 2% (F = 8.88; $p = 0.0005$). The correlation index of Chi square did not show a significant association between body condition level and the number of patients with the altered HOMA 1 index, presenting a chi-square value of 3.056 with a $p 0.08$; while in the analysis of HOMA 2 insulin sensitivity had a significant association in the Chi square, presenting a value of 9.73 with a $p 0.008$. The study carried out found no statistically significant alteration between the linear HOMA index and the weight of the canines, while the nonlinear HOMA showed alterations for sensitivity and insulin resistance between diabetic and normoglycemic patients.

1 Programa de Doctorado en Ciencias Silvoagropecuarias y Veterinarias, Campus Sur universidad de Chile. Santa Rosa 11315, La Pintana, Santiago, Chile. CP: 8820808.

2 Escuela de Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad de Chile

3 Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA). Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Correspondencia: Prof. Franco González Villar francomedvet@gmail.com

Introducción

La Diabetes Mellitus es una patología en la que se produce un aumento de los niveles de glucosa a nivel sanguíneo mediado por factores ambientales y genéticos. Este aumento de los niveles de glicemia puede deberse a una falla en la producción, ya sea parcial o total de insulina, así como a una pérdida de sensibilidad a la insulina por parte de los tejidos (Feldman, 2014). Entre los factores desencadenantes de la diabetes mellitus se han descrito la predisposición genética, infecciones, fármacos resistentes a la insulina, obesidad y pancreatitis. El resultado final de esta interacción es una pérdida irreversible de la función de las células β pancreáticas, junto con un estado de resistencia a la insulina (Couto y Nelson, 2010).

En medicina veterinaria, se ha encontrado que aproximadamente el 55% de los caninos y felinos tienen sobrepeso u obesidad en algún grado, de los cuales el 45% no son investigados por los dueños (Churchill et al, 2016).

Se han realizado algunos estudios para intentar desarrollar métodos para evaluar la resistencia a la insulina en caninos extrapolándolos de humanos, entre estos métodos se encuentra la medición de la resistencia a la insulina mediante un modelo matemático conocido como HOMA (Homeostatic model assesment) con valores establecidos de resistencia a la insulina en caninos superiores a 2,9 cuando se habla de HOMA 1 o lineal, mientras que para HOMA 2 o no lineal, el valor de corte es de 4,4; este último es útil para pacientes con estados hiperglucémicos superiores a 180 mg / dl (Verkest et al, 2010). El HOMA no lineal es un modelo más moderno que evalúa variaciones en la resistencia a la glucosa hepática y periférica, mostrando a nivel gráfico modificaciones de la curva de secreción de insulina en respuesta a una concentración de glucosa plasmática superior a 180 mg / dl, también puede incorporar una estimación de la secreción de proinsulina, así como considerar la pérdida de glucosa renal, lo que permite su uso en individuos hiperglicémicos (Wallace, 2004).

Estos modelos, a pesar de ser prácticos en el uso clínico, han sido bastante imprecisos para determinar el paso de la resistencia a la insulina a la intolerancia a la glucosa, por lo que se utilizan principalmente en la medicina poblacional; Además la presencia de afecciones pancreáticas que se encuentran con frecuencia en pacientes diabéticos afecta la precisión de este método (Ader et al, 2014). El siguiente estudio tiene como objetivo evaluar los estadios de resistencia a la insulina mediante el análisis del índice HOMA lineal y no lineal en pacientes normoglicémicos e hiperglicémicos de peso normal y obesos.

Material y Métodos

Diseño experimental

Se estudiaron un total de 61 pacientes, agrupándolos en 15 pacientes diabéticos no tratados, 16 pacientes diabéticos con tratamiento insulínico, 15 pacientes normoglicémicos normopeso y 15 obesos normoglicémicos; El peso normal y los pacientes obesos se calculó mediante la puntuación de condición corporal. Los pacientes diabéticos se establecieron con valores de glicemia sobre 250 mg/dl, mientras que los normoglicémicos fueron considerados entre 80 a 110 mg/dl. El tamaño mínimo de la muestra por grupo se fijó en 15 pacientes según el cálculo de medias extrapolado de los estudios de incidencia, utilizando un nivel de confianza 1- α del 95%, una tasa de pérdida esperada del 15% y una precisión del 3%.

Animales

Los pacientes utilizados en el estudio presentaban una edad entre 1 y 15 años, sin diferenciación de sexo, al evaluar las razas analizadas, fueron 30 pacientes mestizos, 10 de raza Poodle, 4 Beagle, 4 Labrador, 4 Samoyedo, 3 Golden retrievers, 2 Cocker, 1 Fox Terrier, 1 Sachnauzer, 1 Bull terrier y 1 Bulldog inglés. El uso de los animales fue autorizado por el comité institucional para el cuidado y uso de animales (CICUA) de la Universidad de Chile.

Análisis del HOMA lineal y no lineal

El índice HOMA se evaluó mediante dos tipos de HOMA, el HOMA 1 calculado como $(\text{Glucosa} \times \text{Insulina}) / 405$, considerándose como niveles normales, valores menores de 2.9; y el HOMA2 o no lineal, mediante el uso de la calculadora HOMA versión 2.2. 2, Diabetes Trial Unit, Universidad de Oxford, considerando valores normales por debajo de 4,4 (los valores de insulina fueron aproximados a 2,9 uU /ml si estaban por debajo de este rango, y de glicemia de 450 mg / dl si estaban por encima de este valor) (Verkest, 2010).

El análisis de insulina se realizó con el contador Gamma Wizard Perkin ELmer Wallac 1470-002, usando el Kit DIASource INS-IRMA, que tiene un coeficiente de variación intraensayo de 0,29 a 2,93%, un coeficiente de variación interensayo de 1,12 a 3,16%, un coeficiente de variación estándar interno inferior al 2,27% y un límite de detección de 1,00 $\mu\text{UI} / \text{ml}$.

El protocolo para la realización de insulina IRMA considera el uso de calibradores. En cada uno de los respectivos tubos se colocaron 50 μl de las muestras y el control, y luego 50 μl del trazador en cada tubo, incluidos los tubos correspondientes a las Cuentas Totales.

Análisis estadístico

El análisis de la variación en los niveles de HOMA por raza se realizó mediante la prueba ANOVA para identificar las diferencias entre las razas analizadas y los mestizos. También se utilizó el ANOVA para comparar HOMA lineal y no lineal según la condición corporal de los pacientes. Se realizó la prueba t de Student para comparar HOMA lineal y no lineal según la condición de diabetes; para estudiar la capacidad de discriminación de HOMA lineal y no lineal para el diagnóstico de diabetes se utilizó el área bajo la curva ROC; además la capacidad de discriminación para el diagnóstico de diabetes entre HOMA lineal y no lineal, se comparó mediante la prueba DeLong-Clarke-Pearson. Todos los intervalos de confianza están al nivel del 95%, utilizando una significancia estadística del 5%, y los datos se procesaron en el programa estadístico STATA 16.0.

Resultados

No se encontraron diferencias significativas en los niveles de HOMA lineal ($p = 0,670$). Tampoco hubo diferencias significativas entre HOMA lineal ($p = 0,2384$) y no lineal ($p = 0,2225$) por condición corporal.

En el análisis del índice HOMA 1 en pacientes diabéticos, se observaron valores más elevados con respecto al grupo normoglicémico. Sin embargo, al realizar un análisis de varianza de ANOVA de los grupos, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos normoglicémicos y diabéticos al evaluar HOMA 1 con diferente condición corporal ($F = 1,47$; $p = 0,23$) (**tabla 1**).

Tabla 1: Análisis estadístico de ANOVA para HOMA 1 y HOMA 2

	HOMA 1			HOMA 2 IR			HOMA 2 %β		
	X	F	p-value	X	F	p-value	X	F	p-value
Diabético normopeso	6.016			23.39			5.1		
Diabético Obeso	13.839	1.47	0.23	36.68	3.36	0.02	8.8	8.88	0.0005
Control normoglicémico	1.639			0.56			76.2		
Normoglicémico obeso	5.666			1.26			117.8		

El estudio no mostró una asociación significativa entre la condición corporal y HOMA 1 o lineal ($p = 0,7496$), así como tampoco cuando se comparó con HOMA 2 o no lineal ($p = 0,1738$).

Al evaluar HOMA lineal y no lineal con respecto a la presentación o no de diabetes, se encontró que HOMA 1 a pesar de presentar valores con grandes variaciones en las desviaciones estándar para el diagnóstico de diabetes mellitus, no fue estadísticamente significativo ($p = 0,0658$), mientras que el HOMA 2 o no lineal mostró una mayor capacidad diagnóstica de diabetes ($p = 0,001$).

Al comparar la capacidad de discriminación entre HOMA lineal y no lineal para la diabetes mellitus, HOMA no lineal tiene una mejor capacidad de discriminación que HOMA lineal ($2 = 9,39$; $p = 0,0022$) (**tabla 2**) (**figura 1**).

	Obs	Curva ROC	Error estándar	Intervalo confianza 95%
HOMA 1	56	0.7376	0.0693	0.60186 – 0.87340
HOMA 2	56	0.9115	0.0417	0.82964 – 0.99327

H_0 : área (HOMA!) = área (HOMA«)

$Chi^2 = 9.39$ Prob> $chi^2 = 0.0022$

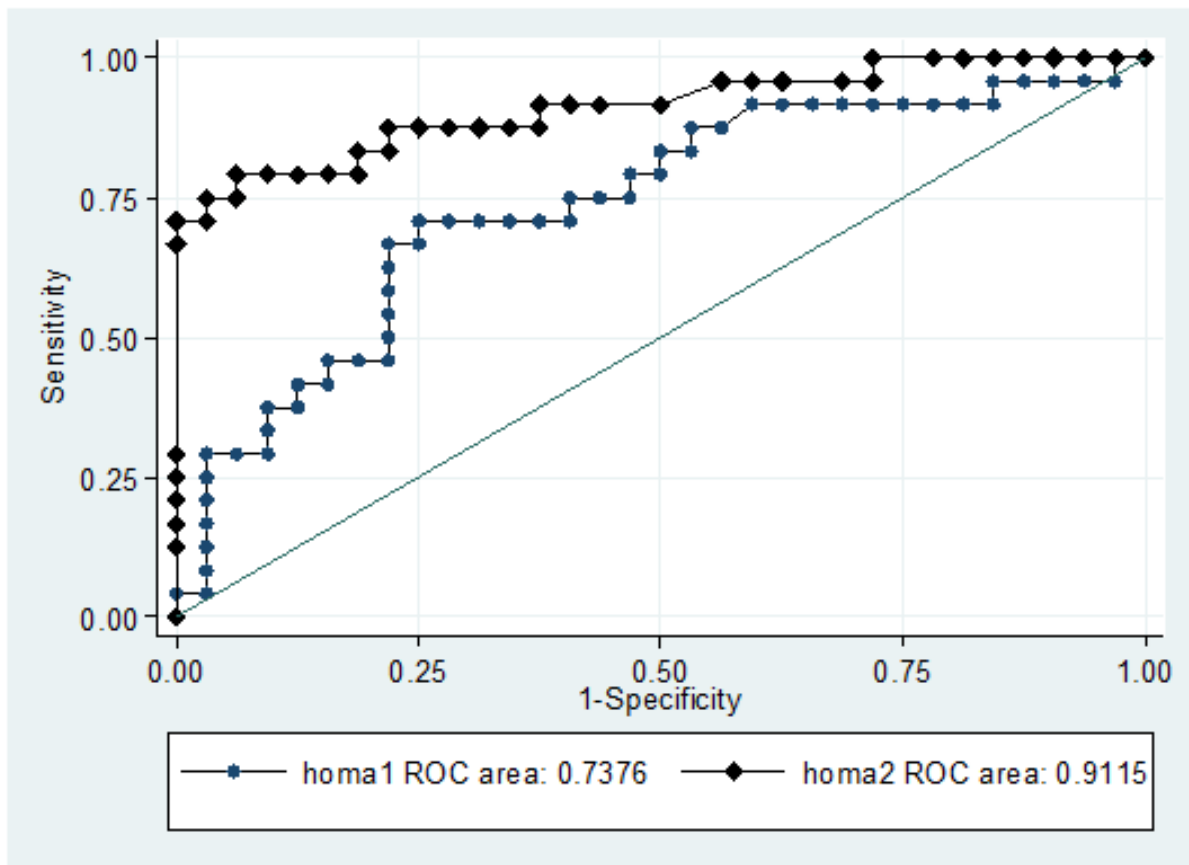


Figura 1: Curva ROC comparando sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de diabetes mellitus por HOMA 1 o lineal, y HOMA 2 o no lineal. El estudio de HOMA 2 para resistencia a la insulina por estado glicémico del paciente, encontró diferencias estadísticamente significativas, siendo mayor en el paciente diabético con respecto al Normoglicémico (**figura 2**); Asimismo, este HOMA no lineal resultó ser una prueba útil para poder discriminar a diabéticos de no diabéticos, con un área de la curva ROC de 0.92, por lo que se propone un punto de corte de 2.13 para alcanzar una sensibilidad de 84 %, y una especificidad del 83% (**figura 3**) (**anexo 1**).

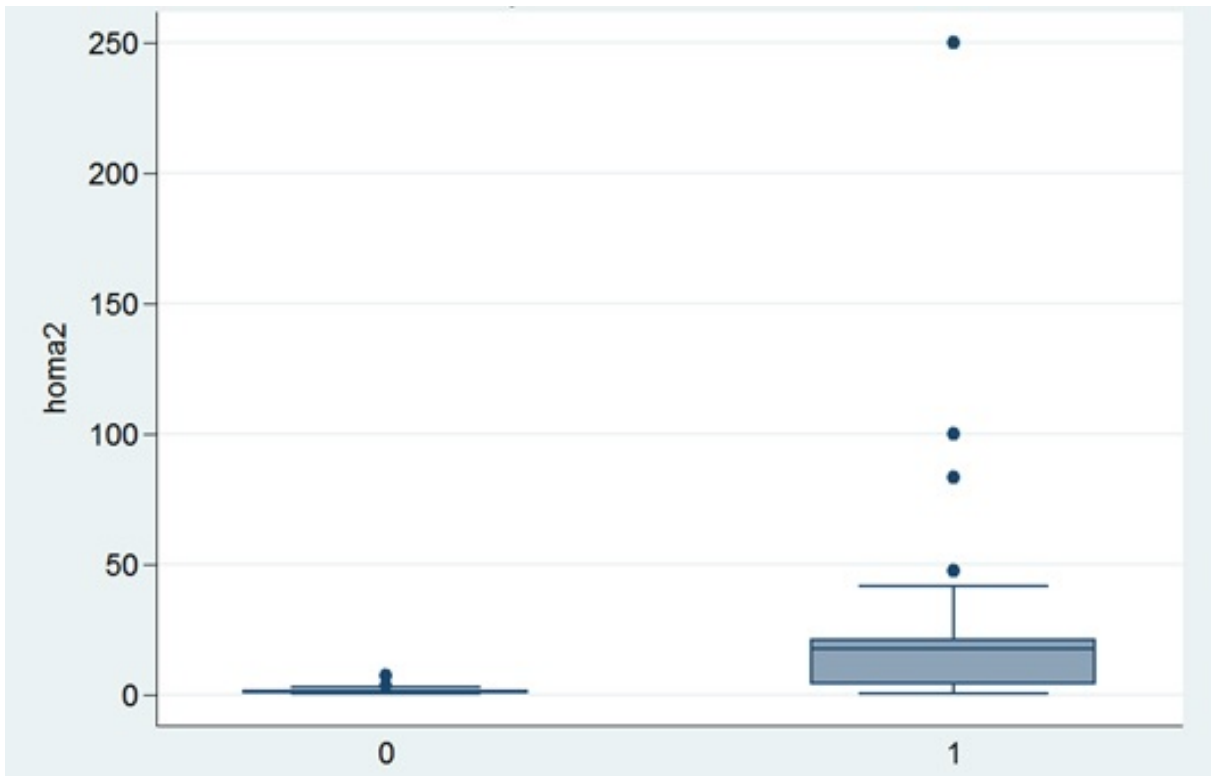


Figura 2: Box plot de HOMA 2 evaluando insulinoresistencia por condición glicémica del paciente. 0: Pacientes normoglicémicos, 1: Pacientes diabéticos.

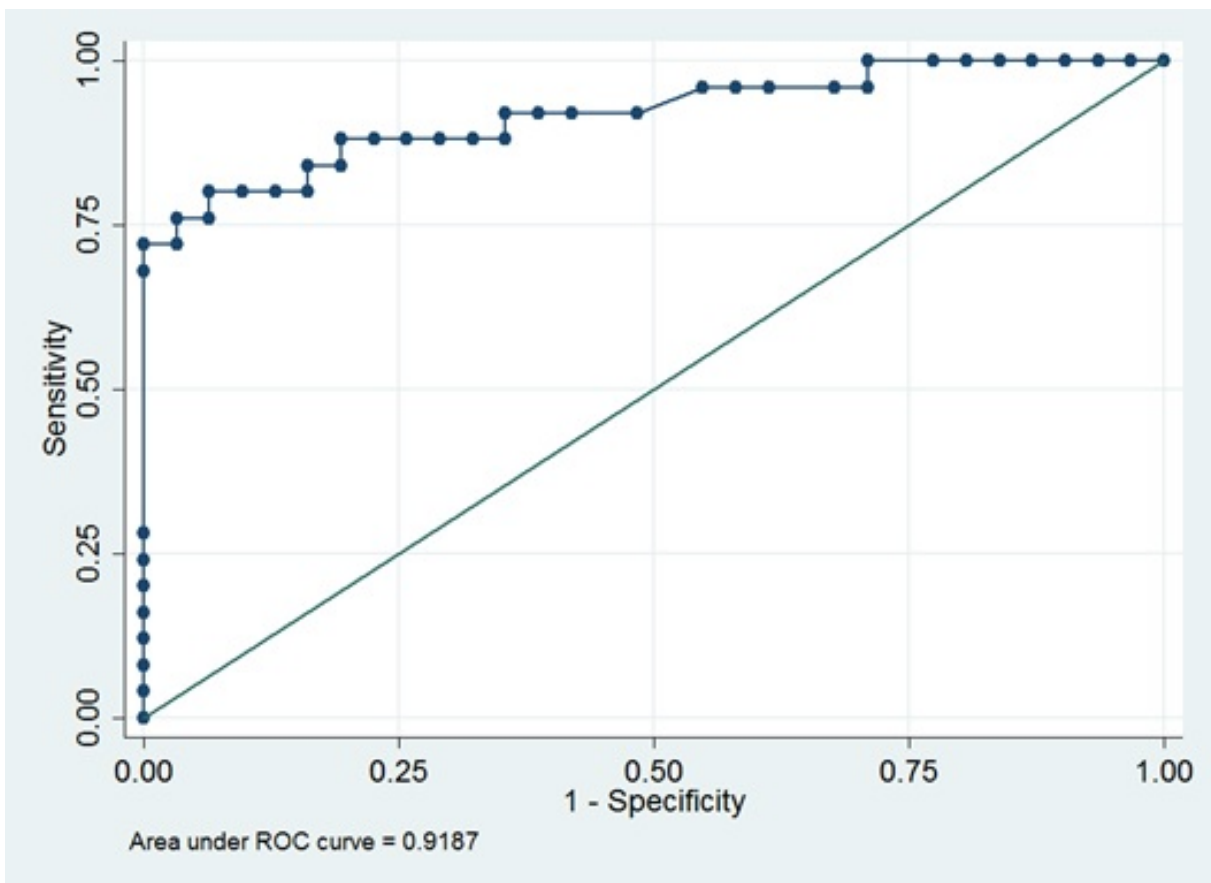


Figura 3: curva ROC para evaluación de HOMA en pacientes diabéticos y normoglicémicos.

Los niveles de insulina mostraron diferencias en sus medias, siendo mayores los niveles de insulina en los pacientes obesos con respecto a los normopeso, esta diferencia no fue estadísticamente significativa al realizar el ANOVA ($F = 1.004$; $p = 0.393$).

Al evaluar la condición corporal en pacientes diabéticos, de 40 pacientes analizados, 15 presentaron condición corporal de 5 a 9 al momento de la toma de muestra, de estos 15 pacientes, todos requirieron insulinización y presentaron niveles bajos de insulina; mientras que el seguimiento de los pacientes obesos normoglicémicos con HOMA lineal aumentado o en rango, no mostró incrementos en los niveles glucémicos sobre los rangos de referencia en un tiempo de seguimiento que fue entre 4 a 10 meses en los distintos casos (**tabla 3**).

Tabla 3: Monitoreo glicémico en pacientes obesos.

Glicemia inicial (mg/dL)	CC	Insulina (UI/ml)	HOMA 1	Tiempo (meses)	Glicemia (mg/dL)
90	6	21.8	4.84	6	92
109	8	24.85	6.68	4	102
98	6	3.32	0.8	8	96
106	6	10.37	2.71	6	98
108	7	7.36	1.96	8	106
98	7	6.88	1.66	10	108
94	6	21.4	5.66	8	82
94	7	17.88	4.14	7	110
110	7	196.54	53.38	9	94

Discusión

La comparación entre los niveles de insulina de los grupos de diabéticos con sobrepeso y normoglicémicos mostró que los pacientes diabéticos tenían niveles de insulina más bajos que los pacientes normoglicémicos, lo que confirma la necesidad de insulinización en los caninos diabéticos por su estado insulinopénico (González, 2016). A pesar de no ser estadísticamente significativa, la tendencia de la insulina en pacientes con mayor condición corporal tiende a aumentar, lo que es consistente con los hallazgos de los estudios de Verkest sobre la resistencia a la insulina en caninos (Verkest *et al*, 2011).

Al evaluar el índice HOMA 1 en pacientes diabéticos se pueden observar niveles más altos con respecto a los normoglicémicos, pero esta característica se explica por los niveles más altos de glicemia más que por los niveles de insulina, ya que al analizar los niveles de insulina en los cuatro grupos estudiados, se observó que el promedio de insulina en diabéticos fue menor que el de los normoglicémicos. Estas diferencias fueron más marcadas al estudiar HOMA 2 o no lineal.

La valoración de HOMA en pacientes con alteraciones en la funcionalidad celular ? es inadecuada, ya que son pacientes en los que la insulina no responde a cambios en los niveles glicémicos (Wallace, 2004), esto explicaría por qué su interpretación no es adecuada en los pacientes diabéticos del estudio.

De los pacientes obesos diagnosticados con resistencia a la insulina mediante un índice HOMA 1 de 2,9; ninguno presentó estados de intolerancia a la glucosa, lo que confirma que los caninos presentan diferentes mecanismos para mantener el estado glicémico con respecto a los humanos (Verkest, 2010). Aunque al realizar el análisis de HOMA 2 mediante resistencia a la insulina, sensibilidad a la insulina, y porcentaje de funcionalidad de las células beta, este análisis no lineal mostró la presencia de diferencias estadísticamente significativas al comparar diferentes estados glicémicos y de condición corporal.

El índice HOMA lineal y no lineal de nuestro estudio mostró niveles más altos en pacientes obesos normoglicémicos con respecto al grupo control normopeso, esto muestra que a medida que aumenta el peso, el índice HOMA aumenta debido a un aumento en los niveles de insulina, fenómeno que es consistente con lo descrito en estudios de resistencia a la insulina canina (Verkest, 2010), aunque a pesar de estos incrementos, no se encontraron pacientes con alteraciones glicémicas durante el período de seguimiento, lo cual es consistente con los pacientes caninos, que a pesar de presentar estados glicémicos elevados, consiguen mantener los mecanismos de control metabólico para no generar aumentos de la glicemia (Verkest, 2011).

Otra variable a considerar para determinar la resistencia a la insulina podría ser el valor de la insulina sola, que a pesar de no ser estadísticamente significativa en nuestro estudio, mostró diferencias en sus valores a medida que aumentaba el peso del paciente, lo cual es consistente con los datos publicados por otros autores en estudios de peso al evaluar cardiopatía y estados de hiperinsulinemia sin desarrollo de hiperglicemia (Tropf, 2017).

Conclusión

El estudio realizado no encontró alteraciones estadísticamente significativas entre el índice HOMA lineal y el peso de los caninos, mientras que el HOMA no lineal se correlacionó tanto para la funcionalidad celular ?, sensibilidad a la insulina y resistencia a la insulina en

pacientes diabéticos y normoglicémicos, considerándolo un mejor prueba de evaluación metabólica. Como no se encontraron cambios glicémicos en pacientes con HOMA alterado, se espera que el estado de deficiencia de insulina esté por encima de la resistencia a la insulina, lo que demuestra diferencias metabólicas entre humanos y caninos. Es por ello que se requieren más estudios, especialmente centrados en los trastornos autoinmunes, para complementar los mecanismos subyacentes de las disglucemias en esta especie.

Bibliografía

- ADER, M., STEFANOVSKI, D., RICHEY, J. M., KIM, S. P., KOLKA, C. M., IONUT, V., BERGMAN, R. N. Failure of homeostatic model assessment of insulin resistance to detect marked diet-induced insulin resistance in dogs. *Diabetes*; 2014. 63(6): 1914-1919.
- CHURCHILL, J., WARD, E. Communicating with Pet Owners About Obesity: Roles of the Veterinary Health Care Team. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*; 2016. 46(5): 899-911.
- COUTO C, NELSON R. *Medicina Interna de pequeños animales*. Editorial Elsevier, España; 2010. 1467 pp.
- FELDMAN E, NELSON R, REUSCH C, SCOTT-MONCRIEFF J. *Canine and feline endocrinology*. Elsevier Health Sciences. 4th ed. St. Louis, Missouri; 2014. pp 214-219.
- GONZÁLEZ, F., BUCAREY, S., MOLINA, C., MORA, C., MORAGA, C., MORENO, N., MORENO, L. Revisión del uso de insulinas sintéticas en caninos como modelo de diabetes mellitus tipo. *Revista Chilena de endocrinología y diabetes*; 2016. 9(3): 95-99.
- TROPF, M., NELSON, O. L., LEE, P. M., & WENG, H. Y. Cardiac and Metabolic Variables in Obese Dogs. *Journal of veterinary internal medicine*; 2017. 31(4): 1000-1007.
- VERKEST, K. R., FLEEMAN, L. M., RAND, J. S., MORTON, J. M. Basal measures of insulin sensitivity and insulin secretion and simplified glucose tolerance tests in dogs. *Domestic animal endocrinology*; 2010. 39(3): 194-204.
- VERKEST, K. R., RAND, J. S., FLEEMAN, L. M., MORTON, J. M., RICHARDS, A. A., ROSE, F. J., WHITEHEAD, J. P. Distinct adiponectin profiles might contribute to differences in susceptibility to type 2 diabetes in dogs and humans. *Domestic animal endocrinology*; 2011. 41(2): 67-73.
- WALLACE, T. M., LEVY, J. C., MATTHEWS, D. R.. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes care*; 2004. 27(6): 1487-1495.
-