

Índice HOMA

Introdução

Ao longo do tempo, testes como o clamp euglicêmico-hiperinsulinêmico, o teste de supressão de insulina e o teste venoso de tolerância à glicose demonstraram-se complicados, de elevado custo e de difícil aplicação prática. A dinâmica da interação entre a massa de células beta funcionais, a capacidade de secreção de insulina, a concentração plasmática de glicose, a resistência tissular periférica (tecido muscular e adiposo) e a resistência à insulina por parte do fígado, são os principais elementos utilizados na geração de simulações sobre a progressão do diabetes mellitus tipo 2.

O “Homeostasis Model Assessment” – HOMA- é um modelo matemático desenvolvido há mais de quinze anos por DR Matthews, RC Turner e colaboradores do Laboratório de Investigação de Diabetes de Radcliffe, Oxford UK, como uma forma alternativa de quantificar a IR (resistência Insulínica) e disfunção da célula beta no ser humano com apenas duas variáveis de fácil quantificação: Glicose e insulina plasmática em jejum.

O modelo Matemático HOMA

A concentração plasmática da glicose e de insulina em condições de jejum, tanto em indivíduos sãos como em pacientes diabéticos tipo 2, se expressa em um nível característico para cada pessoa e para cada estado nutricional individual. A concentração basal de insulina é consequência da concentração de glicose em jejum, da capacidade secretória da célula beta e o ritmo de secreção pulsátil da insulina (pulsos com aproximadamente 15 minutos de intervalo). A hiperglicemia basal, que se observa no diabetes tipo 2, se deve fundamentalmente a uma alteração no sistema de retroalimentação existente entre o fígado e a célula beta, na qual esta última é incapaz de controlar a gliconeogênese hepática e, em um grau muito menor, a IR periférica.

O HOMA representa um modelo matemático "estrutural", mais que "mínimo", das interações entre a glicose e a insulina, o qual se tem usado para calcular as diferentes combinações de hiperglicemia versus insulina plasmática normal, baixa ou elevada. O HOMA incorpora funções matemáticas separadas que descrevem as respostas fisiológicas à insulina e à glicose dos diferentes órgãos implicados na homeostase da glicose, tais como o músculo, fígado, tecido adiposo, pâncreas, tecidos periféricos relativamente insensíveis à insulina para o transporte de glicose e, inclusive, a concentração de péptido C, pró-insulina e até as perdas renais de glicose quando ultrapassam seu limiar de reabsorção. As predições geradas por este modelo estão de acordo com os resultados obtidos em seres humanos através do clamp euglicêmico-hiperinsulinêmico. Desta forma, se criou uma prova formal para determinar o grau de sensibilidade periférica à insulina e a capacidade funcional da célula beta pancreática, mediante a determinação da concentração de glicose e insulina plasmática em jejum. Os resultados estimados através do HOMA foram comparados com o Clamp hiperinsulinêmico-euglicêmico, o teste de tolerância venosa à glicose, o nível de obesidade, os níveis de insulina em jejum e estudos celulares em monócitos e eritrócitos. Em todos os casos, os coeficientes de correlação demonstraram resultados ótimos, tanto quanto ao desempenho deste modelo na quantificação da IR e, com resultados não tão bons, quanto a capacidade secretória da célula beta pancreática.

Geração do modelo matemático

$$\text{HOMA}_{\text{betacell}} = 20 \times \text{Insulina}_{\text{jejum}} (\mu\text{UI/mL}) / \text{Glicose}_{\text{jejum}} (\text{mmol/L}) - 3,5$$

$$\text{HOMA}_{\text{IR}} = \text{Insulina}_{\text{jejum}} (\mu\text{UI/mL}) \times \text{Glicose}_{\text{jejum}} (\text{mmol/L}) / 22,5$$

Glicose em mmol/L = Glicose em mg/dL dividido por 18.

Asumindo que um indivíduo é completamente saudável, com um índice de massa corporal normal e sem antecedentes familiares de diabetes mellitus, presume-se que o HOMA beta cell (ou funcionamento da célula beta calculado pelo HOMA) estará em torno de 100% e o HOMA IR (ou índice de insulino-resistência) estará muito próximo a 1. Valores maiores que 1 representarão um nível crescente de insulino-resistência.

Estudo das Fórmulas HOMA

Considerando-se o modelo saudável, onde a secreção potencial da célula beta é de 100%, se aplicarmos na fórmula teremos:

$$\text{HOMA}_{\text{betacell}} = 20 \times \text{Insulina}_{\text{jejum}} (\mu\text{UI/mL}) / \text{Glicose}_{\text{jejum}} (\text{mmol/L}) - 3,5$$

$$100 = 20 \times \text{Insulina}_{\text{jejum}} (\mu\text{UI/mL}) / \text{Glicose}_{\text{jejum}} (\text{mmol/L}) - 3,5$$

Se analisamos agora o gráfico gerado pelo modelo matemático e buscamos nele uma concentração de glicose em jejum e a concentração equivalente de insulina plasmática em jejum que corresponda a valores de funcionamento da célula β de 100%, como por exemplo glicose de 80 mg/dL ou 4,5 mmol/L e insulina de 5 $\mu\text{UI/mL}$, podemos substituir na fórmula anterior:

$$100 = 20 \times 5 (\mu\text{UI/mL}) / 4,5 (\text{mmol/L}) - 3,5$$

$$100 = 20 \times 5 (\mu\text{UI/mL}) / 1$$

$$100 \times 1 = 20 \times 5 (\mu\text{UI/mL})$$

$$100 = 20 \times 5 (\mu\text{UI/mL})$$

$$100/5=20$$

$$20=20$$

Igualmente ao caso anterior, pode-se aplicar o mesmo raciocínio para a fórmula que representa a sensibilidade insulínica, ou HOMA_{IR} :

$$\text{HOMA}_{\text{IR}} = \text{Insulina}_{\text{jejum}} (\mu\text{UI/mL}) \times \text{Glicose}_{\text{jejum}} (\text{mmol/L}) / 22,5$$

Para este caso, o valor ideal de sensibilidade insulínica para um indivíduo é de 1, o qual pode ser substituído na fórmula:

$$1 = \text{Insulina}_{\text{jejum}} (\mu\text{UI/mL}) \times \text{Glicose}_{\text{jejum}} (\text{mmol/L}) / 22,5$$

Podemos utilizar a mesma concentração de glicose com sua correspondente concentração de insulina da fórmula anterior, ou seja, glicose de 80 mg/dL ou 4,5 mmol/L e insulina de 5 μ UI/mL e substituir os valores na fórmula:

$$1 = 5 (\mu\text{UI/mL}) \times 4(\text{mmol/L}) / 22,5$$

$$1 = 22,5 / 22,5$$

$$22,5 = 22,5$$

Comprova-se desta forma que ambas as fórmulas estão corretas em concepção, e que seu modelo aplica-se, especialmente em situações onde o grau de disfunção ainda não é muito intenso. Entretanto, falências severas da célula beta tornam o modelo pouco sensível e acurado, e sua aplicabilidade tende a ser perdida.

Aplicação prática do modelo

Desde cedo, ao aplicar-se as fórmulas, percebeu-se que o HOMA-IR tinha uma acurácia diagnóstica maior e um melhor índice de correlação com os resultados de trials clínicos que o HOMA beta cell.

A definição de uma faixa de referência para estes índices tem sido infrutífera, uma vez que a ausência de padrões reprodutíveis e rastreáveis dos diferentes ensaios de insulina tornam sua dosagem objeto de grande dispersão quando se comparam diferentes desenhos analíticos. Assim, assumir-se um cut-off universal é inaplicável. Desta forma, cada laboratório deve adotar limites de referência a partir de trabalhos que utilizaram ensaios idênticos ou similares aos praticados pelo serviço ou laboratório em questão.

Conforme as definições de calibrador, tipo de anticorpos, estrutura do ensaio, antígenos reconhecidos, marcador e capacidade do fotômetro que utilizamos, podemos inferir que nosso cut-off (laboratório Morales) para HOMA-IR deve ser próximo de 2,7 para definir resistência insulínica e para HOMA-Beta cell deve ser próximo a 250% para definir hiper-secreção de insulina e próximo a 60% para secreção insuficiente de insulina.

Alguns autores sugerem, para ensaios com desenhos próximos, mas com antígenos diferentes sendo reconhecidos, um cut-off de 3.65 para HOMA-IR associado com IMC > 27,5 ou HOMA-IR > 4,5 isoladamente como indicativo de resistência insulínica, com acurácia diagnóstica em torno de 90%.

A detecção da existência de Síndrome Metabólica tem se revelado marcador de resistência insulínica de excelente acurácia, sendo superior ou, na pior das hipóteses, semelhante ao índice HOMA-IR, quanto a sensibilidade e especificidade diagnósticas.