

Bernardo L. Wajchenberg
Ana Tereza M. G. Santomauro
Marcia Nery
Rosa F. Santos
Maria E. L. Rossi Silva
Mileni J. M. Ursich
Dalva M. Rocha

*Serviço de Endocrinologia,
Hospital das Clínicas da Faculdade
de Medicina da Universidade de
São Paulo, São Paulo*

Recebido em 18/11/98
Revisado em 20/02/98
Aceito em 01/03/99

RESUMO

Os autores apresentam uma definição de resistência à insulina e discutem os métodos diagnósticos desde o padrão-ouro - o "clamp" euglicêmico hiperinsulinêmico -, passando pela prova de supressão da insulina, a infusão contínua de glicose, a prova de tolerância à glicose endovenosa com um modelo matemático mínimo, até o teste de tolerância à insulina. Analisam também a glicemia e insulina basais e após sobrecarga oral de glicose. Finalmente mostram fatores que influenciam a ação da insulina, como: peso corporal, condicionamento físico, peso ao nascimento, tipo de fibra muscular predominante, hormônios, densidade capilar e fluxo no músculo esquelético, dieta, idade e hereditariedade. (**Arq Bras Endocrinol Metab 1999;43/2: 76-85**)

Unitermos: Resistência à insulina; Medida da resistência à insulina; Ação da insulina.

ABSTRACT

The authors define insulin resistance and discuss the diagnostic methods from the "gold-standard" - the euglycemic hyperinsulinemic clamp -, going through the insulin suppression test, the continuous glucose infusion, the intravenous glucose tolerance test with the minimal mathematical model, to the insulin tolerance test. Fasting and post-oral glucose load levels of glucose and insulin are also evaluated. Finally, factors influencing insulin action, as body weight, fitness, weight at birth, type of predominant muscle fibers, hormones, capillary density and flow through the skeletal muscle, diet, age and heredity, are indicated. (**Arq Bras Endocrinol Metab 1999;43/2: 76-85**)

Keywords: Insulin resistance; Measurement of Insulin resistance; insulin action.

O TERMO "RESISTÊNCIA À INSULINA" (RI) não é fácil de ser definido; uma definição simplista seria uma resposta biológica menor do que a esperada para uma dada concentração de insulina. A resistência da célula-alvo é definida pela falta de resposta apropriada à insulina exógena. Entretanto, esta definição não é clinicamente útil, pois não indica: 1) qual seria uma resposta normal; 2) que substratos metabólicos regulados pela insulina são anormais (ou seja, glicose, aminoácidos ou lipídios); 3) para qual população foram estabelecidos os valores normais; e 4) qual concentração de insulina foi utilizada para definir a resistência. O emprego mais frequente do termo RI se aplica ao metabolismo da glicose. Nestas condições, apenas dois parâmetros devem ser considerados para definir a RI: o nível de glicose circulante no estado de equilíbrio dinâmico (*steady state*) e as concentrações de insulina.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Clamp Euglicêmico Hiperinsulinêmico

O padrão-ouro para se avaliar a RI é a infusão de insulina, até se atingir uma determinada concentração de insulina circulante (em geral 100 mU/ml). Uma vez atingida esta concentração, a quantidade de glicose exógena necessária para manter normoglicemia (80-90 mg/dl) durante um período mínimo de 2 horas de hiperinsulinemia corresponde à medida da sensibilidade à insulina. Nestas condições, a insulina endógena é suprimida, o estado de equilíbrio dinâmico (*steady-state*) da glicemia plasmática e os níveis de insulina são mantidos e a quantidade de glicose infundida reflete diretamente a quantidade de glicose utilizada de modo dependente de insulina. Esta técnica é conhecida como "clamp euglicêmico hiperinsulinêmico" (1).

Dois aspectos devem ser considerados para a generalização acima mencionada. Primeiro, o ritmo de utilização de glicose deve ser corrigido para a perda urinária de glicose, que poderá ser significativa em pacientes diabéticos. Em segundo, a velocidade de infusão da glicose somente será igual à velocidade de sua utilização quando a produção hepática de glicose é totalmente suprimida. Para que se assegure que esta última condição está sendo satisfeita, a taxa de renovação (*turnover rate*) total da glicose em cada "clamp" deverá ser estimada pelo uso de glicose marcada com trício. O grau em que a taxa de renovação da glicose excede a velocidade de sua infusão corresponde à produção hepática residual de glicose e esta quantidade deverá ser adicionada à velocidade de infusão para se obter o verdadeiro ritmo de utilização de glicose. A velocidade de infusão da glicose (valor M) variou de 381 a 548 mg/m²/min (com média±DP de 464±52) em 10 normais com 39.1±6.9 anos e índice de massa corpórea de 22.9±0.8 kg/m²). Como se observa na figura 1, pacientes obesos são resistentes à ação da insulina e naqueles com tolerância alterada à glicose ou diabéticos, a resistência é significativamente maior, pela associação da obesidade com as alterações do metabolismo da glicose.

Entretanto, Hollenbeck e Reaven (2), avaliando valores de M em 100 indivíduos não-obesos, com teste de tolerância à glicose (TTG) normal, observaram uma variação considerável deste parâmetro, mostrando que a utilização de glicose estimulada pela insulina, quando dividida em 4 quartis, estava aumentada em média de 150% no quartil com o maior consumo de glicose em relação ao quartil com o menor consumo [349±13 versus 140±3 (M±EP) mg/m²/min), havendo uma correlação inversa signifi-

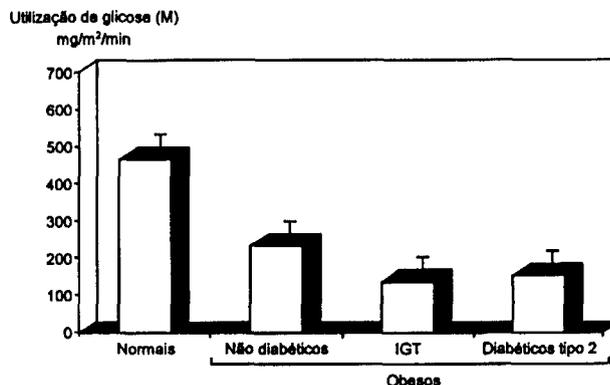


Figura 1. Ritmo de utilização de glicose (M) durante o "clamp" euglicêmico hiperinsulinêmico em controles normais, obesos não diabéticos, obesos com tolerância alterada à glicose (IGT) e diabéticos obesos do tipo 2 (não dependentes de insulina). Os dados são em médias + DP

ficativa entre a resposta insulínica na carga oral de glicose com o valor de M. Estes autores sugeriram que os indivíduos que requerem menos do que 150 mg/m²/min de glicose exógena para manter a normoglicemia com concentrações plasmáticas de insulina de aproximadamente de 100 mU/ml, seriam considerados resistentes à insulina (25% dos indivíduos normais). É provável que aqueles com RI e tolerância normal à glicose às custas de hiperinsulinemia, seriam os que eventualmente poderiam desenvolver diabetes, como sugerido pelo estudo de parentes de 1^o. grau de diabéticos do tipo 2 e avaliados em estudos longitudinais em populações de elevado risco para diabetes, quando outros fatores como a obesidade e o sedentarismo estavam presentes. Do mesmo modo, a RI estaria também associada com o desenvolvimento de outros componentes da síndrome metabólica.

Todavia, o fato de se determinar a resposta do paciente à infusão de uma dose fixa de insulina constitui uma limitação da técnica. Assim, para obviar este obstáculo pode-se infundir insulina em doses crescentes concomitante a quantidades variáveis de glicose para "clampear" a glicemia em níveis normoglicêmicos, correspondendo assim a "clamps" euglicêmicos em diferentes níveis de insulina plasmática e permitindo definir a curva de dose insulina-utilização de glicose (M), permitindo calcular os parâmetros de Michaelis-Menten da ação da insulina: K_m (ou ED 50) - correspondendo a "dose efetiva" de insulina que induza 50% da resposta máxima - e V_{max} sendo a resposta máxima à insulina. Nesta curva de dose de insulina-resposta no consumo de glicose, podem ser observados três tipos de defeito na ação da insulina:

- 1) redução da sensibilidade (desvio para a direita da curva resultando em elevação do K_m , como pode ser verificado na figura 2);
- 2) diminuição da responsividade à glicose (queda do V_{max});
- 3) defeito combinado (K_m mais alto e V_{max} menor), correspondendo a uma diminuição da sensibilidade e responsividade (3).

Portanto, no estudo em obesas mórbidas (como indicado na figura 2), observamos que embora a curva média de dose de insulina-consumo de glicose esteja deslocada para a direita, a utilização de glicose maximamente estimulada pela insulina, com níveis circulantes acima de 1.000 mU/ml, foi normal, indicando apenas uma redução da sensibilidade à insulina, em concordância com as observações de Kolterman et al (4), de que os obesos menos hiperinsulinêmicos, com insulinas basais similares às observadas nas nossas pacientes, apresentam apenas uma alteração da sensibilidade, mas chegam a ter um consumo máximo de glicose dentro da normalidade, havendo um espectro contínuo de defeitos na sensibilidade à insulina à medida que se avança de uma resistência de grau leve para severa (4).

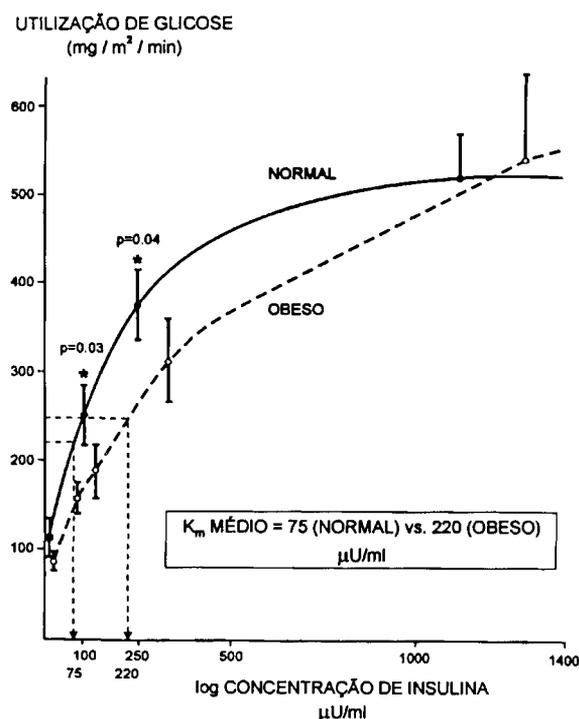


Figura 2. Média \pm DP das curvas de dose de insulina - utilização da glicose de mulheres normais (n=6; insulina basal: $4,2 \pm 1,8$ mU/ml) e obesas mórbidas (n=5; insulina basal: $19,2 \pm 11,5$ mU/ml) - "clamps" euglicêmicos hiperinsulinêmicos.

Teoricamente, uma redução da captação da glicose em resposta à insulina poderia ser devida a um defeito intrínseco ao sistema de captação de glicose, ao invés de um defeito na ação da insulina per se. Na maioria dos estudos, as variações na quantidade de glicose captada pela sua ação de massa tem sido minimizada pelo "clampeamento" da glicemia plasmática a uma concentração padrão (euglicemia). Entretanto, uma avaliação precisa da captação de glicose independente de insulina deverá influenciar o aspecto da curva da dose de insulina-utilização de glicose, pois uma redução na sua utilização independente de insulina (como nos defeitos no sistema de transporte de glicose) poderia erroneamente sugerir um comprometimento na ação da insulina. Gottesman et al (5) descreveram um método para estimar as características intrínsecas da captação de glicose independente de insulina e analisar suas características cinéticas (5). A realização individual de uma curva completa de dose-resposta certamente fornece um número interessante de informações mas, infelizmente, requer esforço considerável e consome muito tempo, sendo assim pouco utilizada mesmo em pesquisa.

Prova de Supressão da Insulina

Um outro método, com interrupção da relação retrógrada (*feedback*) entre as células beta e os tecidos sensíveis à insulina *in vivo*, através de infusões exógenas para manter o controle sobre os níveis de glicose ou de insulina, é a prova de supressão de insulina (6), na qual se inibe a secreção do hormônio por meios farmacológicos (presentemente se utiliza a somatostatina). Insulina é infundida de maneira contínua para se obter um nível constante de insulinemia plasmática (insulina plasmática no estado de equilíbrio dinâmico - SSPI [*steady-state plasma insulin*]). Glicose é também infundida a uma velocidade constante e sua concentração no estado de equilíbrio dinâmico - SSPG (*steady-state plasma glucose*) - sendo obtida após 90-150 min de infusão. Portanto, como a infusão de insulina leva a níveis virtualmente idênticos da SSPI em todos os indivíduos, nestas condições o nível da SSPG dá uma estimativa direta da capacidade da insulina em estimular a captação de glicose. Assim, quanto maior o valor da glicemia no estado de equilíbrio dinâmico, maior a RI.

A observação da figura 3 (7) mostra que os valores da glicemia no equilíbrio foram maiores nos diabéticos, particularmente os severos, com níveis de insulina similares nos pacientes e controles, indicando a presença de maior RI nos diabéticos com glicemias de jejum acima de 200 mg/dl. A figura 3 também mostra

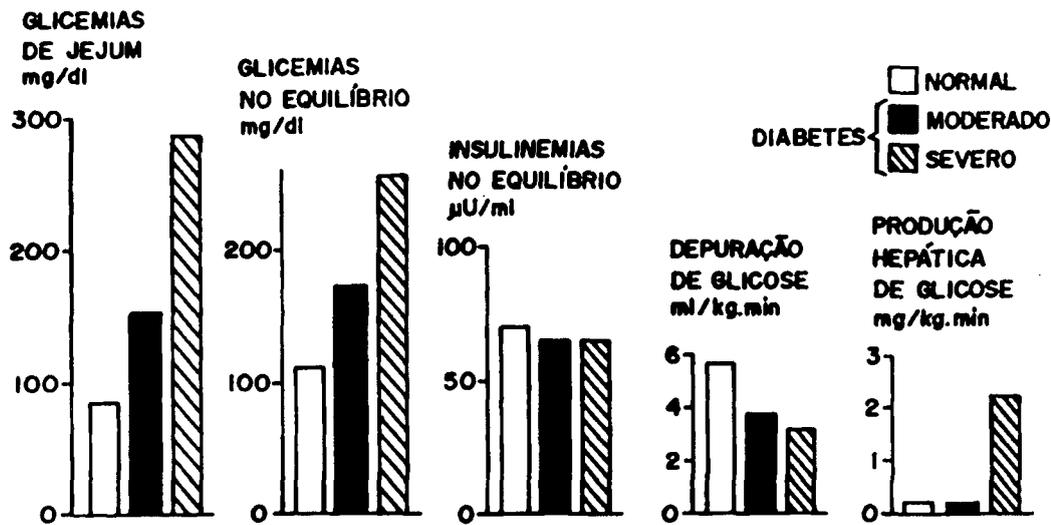


Figura 3. Comparação das médias dos parâmetros do metabolismo da glicose durante as infusões de glicose - insulina em controle normais (n=10), diabéticos do tipo 2 não obesos de grau moderado (n=4; glicemias de jejum entre 140 e 200 mg/dl) e severo (n=5; glicemias de jejum >200 mg/dl). (Referência 7).

que os diabéticos resistentes severos têm dois defeitos: resistência à supressão da produção hepática de glicose e da utilização periférica, mediados pela insulina ou seja, resposta subnormal à insulina no fígado e nos tecidos periféricos. Os pacientes com glicemias de jejum entre 140 e 200 mg/dl, relativamente mais sensíveis à insulina, têm menos resistência global ao hormônio (menor valor da glicemia no equilíbrio e uma supressibilidade normal da produção hepática de glicose). Estes resultados indicam que RI não pode ser considerada como um fenômeno homogeneamente distribuído nos tecidos responsivos à insulina, existindo diferenças significativas na sensibilidade tecidual à insulina. Como a SSPG é uma função de ambos, a utilização da glicose mediada pela insulina e não-dependente do hormônio, ela não pode ser simplesmente relacionada à potência da insulina. Além disso, esta metodologia tem sido questionada devido a diversos problemas, como os efeitos variáveis da administração de somatostatina, a ausência de linearidade nos efeitos da insulina e no consumo de glicose, supressão variável e incompleta da produção hepática de glicose, substancial variabilidade da glicemia no equilíbrio (tendo se observado um coeficiente de variação da SSPG de 23% num mesmo indivíduo diabético do tipo 2), perdas urinárias de glicose e intervenção dos hormônios de contra-regulação. Por todos estes fatos, esta técnica tem sido suplantada pelo método de "clamp" da glicose.

Entretanto, um estudo avaliando a RI determinada pelo "clamp" euglicêmico hiperinsulinêmico

e o teste da supressão insulínica, em uma série de indivíduos normais e pacientes com graus variados de intolerância à glicose (6), mostrou uma correlação altamente significativa ($r = -0,92$, $p < 0,01$) entre as duas técnicas (SSPG na supressão insulínica vs. a velocidade de depuração metabólica da glicose obtida no "clamp").

Infusão Contínua de Glicose com Emprego de um Modelo Matemático

Para se avaliar a sensibilidade à insulina, e assim interpretar a relação entre glicose e insulina, pode-se utilizar um modelo estrutural desta interrelação contendo os dados fisiológicos disponíveis no homem, das funções normais de diferentes órgãos relacionados com o metabolismo da glicose, como o cérebro, tecido adiposo, fígado e músculo esquelético. Diferentes graus de função da célula beta e sensibilidade à insulina podem ser incluídos neste modelo matemático.

Assim, pode-se utilizar uma infusão constante de glicose (5 mg/kg peso ideal/min por 60 min), com medidas de glicose e insulina circulantes e o emprego de um modelo matemático no estado de equilíbrio dinâmico (*Continuous infusion of glucose with model assessment: CIGMA*), assim avaliando a tolerância à glicose, RI e função da célula beta (8). Os níveis plasmáticos de glicose e insulina no estado de equilíbrio dinâmico são utilizados para definir a sensibilidade à insulina a partir do modelo. Um índice da tolerância à glicose é dado pelo nível da glicemia atingida após 1

hora enquanto o índice de função da célula beta é dado pelo nível correspondente da insulina plasmática. As medidas de RI medidas pela CIGMA foram comparáveis aos dados obtidos com os "clamps" hiper e euglicêmicos, em indivíduos normais e diabéticos. Atualmente, o uso da CIGMA é considerado como um teste de avaliação inicial que deverá ser complementado por outros métodos mais precisos. Até o presente esta técnica tem sido utilizada quase que exclusivamente no estudo do diabetes do tipo 2 e praticamente limitada ao grupo de Turner, em Oxford, que sugeriu que o defeito primário no diabetes familiar do tipo 2 é a disfunção da célula beta e não sua insensibilidade (9).

Teste de Tolerância à Glicose Endovenosa com Coletas Múltiplas com Modelo Matemático Mínimo.

O TTG endovenoso com coletas múltiplas (*Frequently sampled intravenous glucose tolerance test - FSIVGTT*), avaliado por um modelo matemático mínimo (10) consiste de uma infusão aguda intravenosa de glicose (0,3 g/kg de glicose a 50% em 1 min), seguida de múltiplas coletas num período de 3 horas, medindo-se os níveis de glicose e insulina. Utiliza-se um modelo do metabolismo da glicose em que o padrão da insulina dosada é fornecido ao modelo, que vai inferir a sensibilidade à insulina no processo para interpretar a dinâmica da glicose plasmática mensurada no sangue arterializado. O modelo é simples ou mínimo, de tal maneira que os parâmetros do metabolismo da glicose podem ser identificados e individualizados para cada paciente. Entretanto, o modelo é suficientemente complexo para refletir com acurácia os mecanismos de desaparecimento da glicose após sua injeção endovenosa. O modelo selecionado por Bergman et al (10) assume que a glicose injetada distribui-se rapidamente em um compartimento único do qual a glicose plasmática decresce por dois mecanismos: um componente independente da resposta incremental da insulina (índice da eficiência da glicose ou S_G , definido como a capacidade da própria glicose em acelerar o seu desaparecimento, independente de qualquer incremento da insulina plasmática acima do nível basal), e um componente que depende da resposta insulínica, produzindo uma ação da insulina em um compartimento ativo (índice da sensibilidade à insulina ou S_I que é definido como o aumento na fração de desaparecimento da glicose por unidade de aumento na insulina plasmática, ou seja a ação da insulina). Estes índices podem ser obtidos por um programa de computador, o MINIMOD (11). Sabe-

se que a captação de glicose não mediada pela insulina (S_G) é a via predominante da utilização da glicose no estado pós-absortivo, em indivíduos normais e diabéticos do tipo 2, correspondendo a cerca de 70% do consumo de glicose.

Como se observa na figura 4, a RI foi claramente demonstrada nos pacientes acromegálicos, pela acentuada redução do S_I em relação aos controles normais. Em contraste, não se observou nestes pacientes redução no consumo de glicose dependente da glicose (S_G).

O FSIVGTT com análise pelo modelo mínimo, apresenta certas vantagens sobre o "clamp" euglicêmico (3):

- 1) é simples para realizar;
- 2) permite avaliar tanto a utilização da glicose mediada pela glicose (S_G) como a 1ª. e 2ª fases da secreção de insulina, que não podem ser obtidas no "clamp";
- 3) trata-se de uma prova dinâmica, pois opera em um intervalo de valores de glicose e insulina;
- 4) S_I e S_G parecem ser independentes da glicemia ambiente e da resposta insulínica;
- 5) é um teste que descreve mais de perto a sensibilidade à insulina em condições habituais.

Por outro lado, o FSIVGTT tem diversas desvantagens em relação ao "clamp":

- 1) os dados e os correspondentes parâmetros são de difícil avaliação;

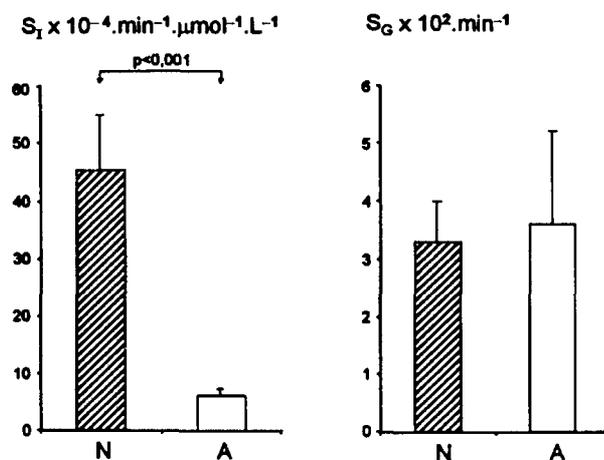


Figura 4. Índice de sensibilidade à insulina (S_I) e consumo de glicose mediado por glicose (S_G) (derivados do teste de tolerância à glicose com coletas múltiplas avaliado pelo modelo mínimo) em 10 controles normais (N) e 5 pacientes acromegálicos (A). Os dados são em médias + EPM.

2) a técnica requer a secreção de insulina endógena e assim não seria aplicável no estudo de pacientes diabéticos com resposta insulínica muito deficitária em resposta à glicose exógena. Assim, modificações da técnica com o uso da tolbutamida ou de insulina exógena permite o emprego do teste de FSIVGTT em pacientes com deficiência da secreção endógena de insulina (12). Fornecendo um bolus de insulina, 20 min após a injeção de glicose, Welch et al (12) mostraram que o S_I e S_G estão reduzidos no diabetes do tipo 2, tendo sugerido que a queda no S_G poderia ser patogênica do diabetes do tipo 2, considerando a sua importância quantitativa. Com efeito, como se observa na figura 5, cinco pacientes com diabetes do tipo 2 recém-diagnosticados, não-obesos e acentuadamente hiperglicêmicos, estudados com o FSIVGTT modificado pela administração de insulina exógena, mostraram uma redução acentuada do S_I e S_G e, com o emprego de uma sulfoniluréia (gliclazida), com a quase normalização da glicemia pós-absortiva, houve uma pequena ainda que estatisticamente significativa elevação no S_I . Por outro lado, verificou-se uma queda significativa do S_G , de acordo com o conhecimento de que a redução da eficiência da glicose, uma vez estabelecida, não poderá ser corrigida (13) (figura 5);

3) o índice S_I é um parâmetro derivado e não uma medida direta da sensibilidade à insulina, como o "clamp". A medida do S_I reflete a ação da insulina no fígado e periferia, não permitindo discriminar os dois efeitos;

4) algumas premissas sobre a compartimentalização da glicose para a aplicação do modelo mínimo não são fisiologicamente razoáveis.

Quanto à correlação entre os índices de sensibilidade avaliados pelo modelo mínimo e os obtidos no "clamp" euglicêmico hiperinsulinêmico, enquanto houve uma fraca correlação ($r=0,54$) quando o S_I foi obtido pela infusão apenas de glicose, esta correlação melhorou acentuadamente ($r=0,84$) com o teste modificado IVGTT-tolbutamida, sendo de $r=0,78$ a correlação com o IVGTT-insulina.

Um estudo de seguimento de 25 anos demonstrou, usando o modelo mínimo, que o desenvolvimento do diabetes do tipo 2 é precedido por defeitos no S_I e S_G , que são detectados ainda quando os pacientes são normoglicêmicos e, em muitos casos, mais de uma década antes do diagnóstico da afecção (14).

Teste de Tolerância à Insulina

A medida da constante de desaparecimento da glicose do plasma após a injeção IV de insulina (teste de tolerância à insulina - ITT), ou k_{ITT} - tem sido empregada há muito para estimar a sensibilidade à insulina. Esta prova tem, entretanto, diversas desvantagens:

1) a queda da glicemia depende da inibição da produção endógena de glicose e do estímulo da sua captação pelos tecidos. Como a dose de insulina utilizada (0,1 ou 0,05 U/kg de peso) é suprafisiológica, determinando a supressão da produção hepática de glicose, o k_{ITT} representa essencialmente a medida da utilização pelo tecidos, principalmente o músculo.

2) a queda glicêmica induzida pela insulina resulta na secreção dos hormônios de contra-regulação que, por sua vez, reduziria a velocidade de desaparecimento da glicose. Todavia, após a injeção IV de insulina, o nadir da glicemia se observa em torno dos 20 min e a resposta contra-regulatória ocorre em geral 15-20 min após a injeção de insulina. Pode-se assim assumir que o k_{ITT} nos 15 min iniciais após a administração IV de insulina representa a captação de glicose estimulada pela insulina, bem como a inibição da liberação de glicose pelo fígado. Assim, após a injeção de insulina são geralmente feitas múltiplas coletas de sangue, se possí-

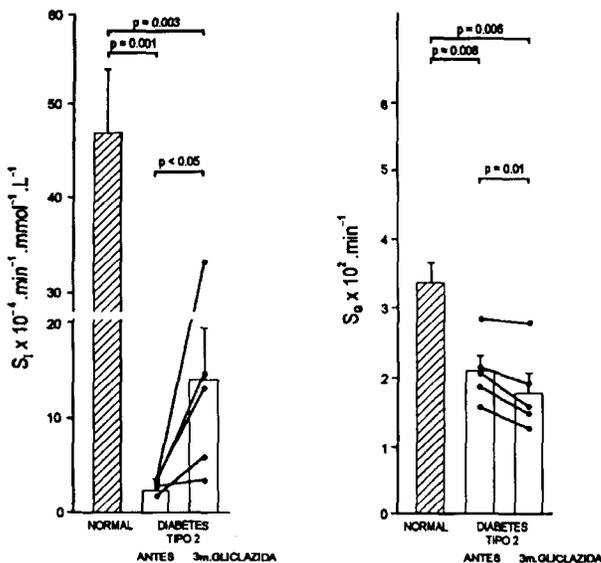


Figura 5. Índice de sensibilidade à insulina (S_I) e consumo de glicose mediado por glicose (S_G) (derivados do teste de tolerância à glicose com coletas múltiplas modificado pela administração de insulina, avaliado pelo modelo mínimo) em 5 controles normais e 5 diabéticos do tipo 2 não obesos, recém diagnosticados antes e após 3 meses de tratamento com uma sulfoniluréia (gliclazida). Os dados são em médias + EPM. (Referência 13)

vel arterializado, até os 15 min e a seguir aos 20 e 30 min. A sensibilidade à insulina é indicada pela constante de desaparecimento da glicose (k_{ITT}), estimada pela inclinação da linha de regressão do logaritmo da glicemia contra o tempo durante os primeiros 3-15 min, quando a concentração de glicose plasmática cai linearmente. Uma excelente correlação foi observada entre o k_{ITT} e a sensibilidade à insulina medida durante o "clamp" euglicêmico hiperinsulinêmico ($r= 0,811$; $p<0,001$) (15), particularmente quando amostras de sangue arterializado são utilizadas para calcular a constante de desaparecimento. A reprodutibilidade do ITT é excelente, com os coeficientes de variação interensaio variando de 6 a 14%. Pelo fato do ITT ser um teste simples, rápido na sua realização e razoavelmente exato, pode ser útil para a verificação de RI.

- 3) o ITT não pode determinar qual tecido (fígado ou músculo) é o responsável pela RI, nem permite quantificar de modo preciso a captação de glicose em resposta a um incremento fisiológico na insulina. Finalmente, os dados do k_{ITT} são difíceis de converter em valores de depuração fisiologicamente relevantes.

Glicemia e Insulinemia Basais e Após Sobrecarga Oral de Glicose

Uma maneira indireta de se avaliar a presença de RI no estado pós-absortivo é verificar as concentrações simultâneas de glicose e insulina plasmáticas:

- 1) Se a insulinemia basal é elevada quando a concentração de glicose é normal, pode-se presumir que exista RI;
- 2) Se a insulina é normal mas a glicemia correspondente é elevada, RI poderá existir, ainda que esta relação esteja presente nos estados de deficiência insulínica, como no diabetes do tipo I.

Ainda que a relação das concentrações de insulina para glicose seja utilizada para uma avaliação preliminar da sensibilidade à insulina, existem diversas situações em que esta relação não é apropriada para indicar RI. Assim, diversos investigadores têm usado o Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG) para identificar pacientes com RI:

- 1) Quando concentrações normais de glicose estão associadas com hiperinsulinemia, como na obesidade;
- 2) Quando hiperglicemia está associada com

hiperinsulinemia, podendo indicar um estado de RI. Entretanto, a hiperglicemia per se pode induzir hiperinsulinemia, como no diabetes do tipo 2, independente do estado de RI.

Fatores que Influenciam a Ação da Insulina

1. Peso corporal: que determina 30% da ação da insulina em indivíduos normais. Em relação ao peso devemos considerar a relação cintura abdominal/quadril, parâmetro de avaliação da gordura intra-abdominal ou visceral, que tem papel fundamental na sensibilidade à insulina, independente do grau de adiposidade (índice de massa corpórea), havendo indicações de estar sob controle genético
2. Condicionamento físico (VO_{2max}): havendo uma forte correlação entre sua redução (VO_{2max} baixo) e uma queda na sensibilidade à insulina, correspondendo de 10 a 15% da ação da insulina em normais. Tem sido relatado uma significativa contribuição genética ao VO_{2max} , não sendo explicada sua diminuição na RI apenas pela inatividade, pois diferenças no condicionamento aeróbico persistem quando se comparam diabéticos do tipo 2 resistentes à insulina e controles normais com estilos de vida aparentemente similares.
3. Peso ao nascimento: existindo uma relação íntima entre o baixo peso ao nascimento e no 1º ano de vida e o desenvolvimento subsequente de RI e patologias associadas, embora a maioria dos indivíduos com RI na meia-idade não tivessem sido infantes de baixo peso.
4. Tipo de fibra muscular predominante: pacientes com RI apresentam uma relação de fibras musculares brancas/vermelhas maior do que os normais, podendo explicar a redução do VO_{2max} acima indicado.
5. Hormônios: globulina ligadora dos hormônios sexuais (SHBG - *sex hormone-binding globulin*) e testosterona.

A SHBG, que transporta a testosterona, determinando o nível da forma livre ou biologicamente ativa do hormônio, é um marcador do estado androgênico na mulher e se correlaciona diretamente com a sensibilidade à insulina e negativamente com a insulina plasmática. A significativa correlação entre o aumento na atividade androgênica (níveis mais baixos de SHBG e aumento da testosterona livre) e valores mais elevados da relação cintura abdominal/quadril, em mulheres, sugere que a distribuição da gordura poderia ser uma manifestação

de exposição aumentada do corpo aos andrógenos livres. Assim, maior androgenicidade na mulher, refletida por níveis baixos de SHBG, pode ser um fenótipo que prevê as complicações macrovasculares associadas à RI.

O oposto ocorre no homem: níveis baixos de testosterona estão associados com obesidade abdominal, tendo-se demonstrado que a quantidade de gordura intra-abdominal (associada com RI) correlaciona-se intensa e negativamente com os níveis plasmáticos de testosterona total e livre. Assim, em homens jovens, cujos níveis de testosterona total e livre são elevados, a quantidade de gordura abdominal é muito baixa, e com o envelhecimento, associado com um decréscimo da testosterona total e livre, mais gordura é depositada intra-abdominalmente. Paradoxalmente, excesso de testosterona pode também causar RI.

6. Densidade capilar e fluxo no músculo esquelético: demonstrou-se (16) que a insulina aumenta o fluxo sanguíneo muscular esquelético por redistribuição do débito cardíaco (por vasodilatação mediada pela insulina). Pela correlação altamente significativa entre a perfusão muscular (fluxo sanguíneo da perna) e a captação de glicose pelo corpo todo, pode-se concluir que a vasodilatação dependente de insulina modula a sensibilidade à insulina, que por sua vez é mediada pela produção de óxido nítrico pelo endotélio (por ativação da sintase do óxido nítrico pela insulina nos tecidos responsivo à insulina), que vai agir na musculatura vascular lisa. Estas observações levaram Baron et al (16) a postular que a vasodilatação tem um papel na amplificação da ação da insulina no músculo esquelético, pois no "clamp" euglicêmico durante o bloqueio da sintase do óxido nítrico pela infusão de L-NMMA (L-N-monometilarginina) cai a captação de glicose na perna, com a redução do fluxo sanguíneo. Desta maneira, a RI estaria associada com um comprometimento da vasodilatação dependente do endotélio (16). Assim, na obesidade e no diabetes do tipo 2, onde existe RI, observa-se uma queda do fluxo sanguíneo na musculatura do membro inferior, induzida pela infusão de um análogo da acetilcolina.

Por outro lado, Yki-Järvinen et al (17), empregando técnicas diferentes das utilizadas por Baron et al (16), concluíram que a insulina, em concentrações fisiológicas (<100 mU/ml) (17), estimularia a extração de glicose pelo músculo esquelético, tendo um efeito discreto sobre o fluxo de sangue, não havendo associ-

ação entre o fluxo sanguíneo e a captação de glicose nas mesmas regiões do músculo esquelético, sugerindo que os efeitos hemodinâmicos e metabólicos da insulina são regulados de maneira diferenciada.

7. Dieta: porcentagens elevadas de gordura na dieta aumentam a adiposidade com o passar do tempo, através dos seguintes mecanismos: eficiência da conversão a gordura de depósito, falência da ingestão de gordura em acelerar a sua oxidação, falência relativa da gordura em prover apropriada saciedade. Finalmente, o perfil dos ácidos graxos é da maior importância, tendo-se verificado que a ingestão elevada de gordura, particularmente saturada, tem um efeito na ação da insulina independente das alterações na adiposidade. Assim, o perfil dos ácidos graxos da dieta afeta o perfil dos ácidos graxos estruturais do músculo esquelético, associando a RI com uma maior proporção de gorduras saturadas, havendo uma relação inversa significativa entre o conteúdo de triglicerídeos do músculo e a sensibilidade à insulina, independente de todos os índices de obesidade (porcentagem de gordura do corpo, índice de massa corpórea, relação cintura/quadril) (18).

8. Idade: com o envelhecimento há um pequeno aumento na adiposidade, de cerca de 4 kg, em indivíduos não obesos, particularmente na região abdominal, sendo o ganho de peso mais acentuado (em média de 15 kg) naqueles que irão apresentar diabetes. Este aumento de gordura abdominal está relacionado com a hiperinsulinemia e RI, na população em geral (19).

9. Hereditariedade: determinando de 25 a 50% da ação da insulina:

a) Concentração familiar de RI. Observou-se que parentes de primeiro grau de diabéticos do tipo 2 mostram RI em relação aos controles de mesma idade, antes do desenvolvimento de hiperglicemia. Além disso, apresentam, de uma maneira geral, aumento da gordura abdominal e menor $VO_{2\max}$.

b) Estudos em gêmeos idênticos. Estudos na Dinamarca (20), mostraram que o fenótipo de intolerância à glicose (IGT) apresenta um componente genético correspondente a 61% e ambiental (estilo de vida) de 39%, ao passo que o diabetes do tipo 2 tem uma variação genética de 26% e ambiental de 74%, sendo de 41% um ambiente comum para ambos os gêmeos. Em

relação à insulina pós-absortiva os componentes genético e ambiental foram de 53% e 47%, respectivamente, enquanto a insulinemia 30 min após sobrecarga de glicose, mostrava uma nítida predominância da influência ambiental (73%) sobre a genética (27%). Com base nestes estudos postulou-se que para o desenvolvimento de IGT e, posteriormente, diabetes do tipo 2, com acentuada RI, deveriam haver associados um defeito genético da célula beta e RI, também herdada, além da influência do ambiente individual.

c) Diabetogenes: Entre os diversos diabetogenes descritos, os seguintes teriam um papel significativo na RI:

i) substrato-1 do receptor de insulina (SRI-1: *insulin receptor substrate-1*). Descreveu-se uma mutação no codon 972 do SRI-1 que estaria associada com a RI e baixo peso ao nascer.

ii) proteína ligante-2 de ácidos graxos (FABP-2: *fatty acid binding protein-2*), relacionada com a captação e transporte de ácidos graxos; de cadeia longa, em angiócitos e provavelmente miócitos. Esta proteína tem uma ligação com a RI, tendo sido demonstrada, em índios Pima com RI, uma mutação no seu codon 54.

iii) gene da sintase do glicogênio, que se verificou estar associado com a RI.

d) Genes Relacionados com a Obesidade: i) gene *ob/ob*, que codifica a leptina, secretada pelos adipócitos. Alguns estudos mostraram que a RI está associada com níveis de leptina circulante elevados, independente da massa de tecido adiposo, embora a insulina por si não regule agudamente a produção de leptina. Outras investigações clínicas mostraram, no entanto, que para um dado valor do índice de massa corpórea a leptina não é diferente nos controles e pacientes com RI, como na síndrome dos ovários policísticos. Além disso, em mulheres com aumento de gordura visceral, mostrou-se que os níveis de leptina refletem a massa total de gordura corporal, embora não sejam indicadores da gordura visceral e RI.

ii) gene do receptor b-3 adrenérgico, que poderia ser um candidato para RI na obesidade visceral, considerando que este é o componente do tecido adiposo mais ativo metabolicamente, com elevado grau de atividade lipolítica.

REFERÊNCIAS

1. DeFronzo RA, Tobin J, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. **Am J Physiol** 1979;6:E214-223.
2. Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insulin-stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. **J Clin Endocrinol Metab** 1987;64:1169-1173.
3. Scheen AJ, Paquot N, Castillo MJ, Lefévre PJ. How to measure insulin action in vivo. **Diab Metab Rev** 1994;10:151-188.
4. Kolterman OG, Insel J, Saekow M, Olefsky JM. Mechanisms of insulin resistance in human obesity. Evidence for receptor and postreceptor defects. **J Clin Invest** 1980; 65:1272-1284.
5. Gottesman I, Mandarino L, Gerich J. Estimation and kinetic analysis of insulin-independent glucose uptake in human subjects. **Am J Physiol** 1983;244:E632-E635.
6. Reaven GM. Insulin resistance in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Does it exist and can it be measured?. **Am J Med** 1981;74(1A):3-17.
7. Wajchenberg BL, Malerbi DAC, Giorno Filho A, Giannela-Neto D, Cherem JJ, Lerário AC. Effect of gliclazide on red blood cell insulin receptors, hepatic glucose production and peripheral glucose utilization in non-insulin dependent diabetes mellitus. **IDF Bull** 1987;32:16-21.
8. Hosker JP, Matthews DR, Rudenski AS, Burnett MA, Darling P, Bown EG et al. Continuous infusion of glucose with model assessment: measurement of insulin resistance and B-cell function in man. **Diabetologia** 1985;28:401-411.
9. O'Rahilly SP, Nugent Z, Rudenski AS, Hosker JP, Burnett MA, Darling P et al. Beta-cell dysfunction, rather than insulin insensitivity, is the primary defect in familial type 2 diabetes. **Lancet** 1986;2:360-363.
10. Bergman RN. Toward physiological understanding of glucose tolerance. **Diabetes** 1989;38:1512-1527.
11. Bergman RN, Pacini G. MINIMOD: A computer program to calculate insulin sensitivity and pancreatic responsiveness from frequently sampled intravenous glucose tolerance test. **Comput Meth Prog Biomed** 1986;23:113-122.
12. Welch S, Gebhart SSP, Bergman RN, Phillips LS. Minimal model analysis of intravenous glucose tolerance test-derived insulin sensitivity in diabetic subjects. **J Clin Endocrinol Metab** 1990;71:1508-1516.
13. Wajchenberg BL, Santomauro ATMG, Porelli R. Effect of a sulfonylurea (gliclazide) treatment on insulin sensitivity and glucose-mediated glucose disposal in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). **Diab Res Clin Practice** 1993;20:147-154.
14. Martin BC, Warram JH, Krolewski AS, Bergman RN, Soeldner JS, Kahn CR. Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study. **Lancet** 1992;340:925-929.
15. Bonora E, Moghetti P, Zaccanaro C, Cigolini M, Querena M, Cacciatori V, et al. Estimates of in vivo insulin action in man: Comparison of insulin tolerance tests with euglycemic hyperinsulinemic glucose clamp studies. **J Clin Endocrinol Metab** 1989;68:374-378.

-
16. Baron AL. Blood flow and insulin action. In: Symposium: New concepts in insulin resistance. **32ª Reunião da Associação Européia para o Estudo do Diabetes**, Viena, 1996.
 17. Yki-Järvinen H, Utriainen T. Insulin-induced vasodilatation: physiology or pharmacology. **Diabetologia** 1998;41:369-379.
 18. Storlien LH, Baur LA, Kriketos AD, Pan DA, Cooney GJ, Jenkins AB, et al. Dietary fats and insulin action. **Diabetologia** 1996;39:621-631.
 19. Ruderman N, Chrisholm D, Pi-Sunyer X, Schneider S. The metabolically obese, normal-weight individual revisited. **Diabetes** 1998;47:699-713.
 20. Beck-Nielsen. Inheritance of insulin resistance - A genetic epidemiological approach. In: Symposium: New concepts of insulin resistance. **32ª Reunião da Associação Européia para o Estudo do Diabetes**, Viena, 1996.

Endereço para correspondência:

Bernardo Leo Wajchenberg
Serviço de Endocrinologia
Hospital das Clínicas da FMUSP
Av. Dr. Enéas Carvalho Aguiar, 255
05403-000 São Paulo, SP