

*Bruno Geloneze
Marcos Antonio Tambascia*

*Disciplina de Endocrinologia e
Metabologia da Universidade
Estadual de Campinas –
UNICAMP, Campinas, SP.*

*Recebido em 10/01/06
Aceito em 17/01/06*

RESUMO

Em virtude da associação entre resistência à insulina (RI) e aterosclerose, existe interesse no desenvolvimento de técnicas para se avaliar a sensibilidade à insulina (SI) *in vivo*. Por ser uma medida de fácil utilização em grandes populações, a insulinemia de jejum tem sido usada para avaliar a SI e fornece uma boa avaliação da sensibilidade hepática, embora não da muscular. O HOMA é um modelo matemático que prediz a SI pelas simples medidas da glicemia e da insulina no jejum e tem boa correlação com o método do *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico, considerado padrão-ouro na medida da SI. Assim, mostra-se como valiosa alternativa às técnicas mais sofisticadas e trabalhosas na avaliação da RI em humanos, como o método descrito por Bergman. Em nosso meio, encontramos o valor de corte para o diagnóstico da RI quando o Homa-IR for maior que 2,71. O QUICKI é outro método simples, baseado também nas medidas da glicemia e da insulina no jejum, que apresenta boas correlações com marcadores da síndrome metabólica, conseguindo discriminar satisfatoriamente diferentes estados de RI, como graus de obesidade e tolerância à glicose. Métodos diretos de avaliação da SI incluem o teste de tolerância à insulina (K_{ITT}), o teste de supressão de insulina e as técnicas de *clamp* hiperglicêmico e euglicêmico que são descritas neste artigo. A técnica do *clamp* euglicêmico e hiperinsulinêmico fornece a mais pura e reprodutível informação sobre a ação da insulina. Os custos envolvidos na sua realização, entretanto, limitam o seu uso. (Arq Bras Endocrinol Metab 2006;50/2:208-215)

Descritores: Resistência à insulina; Índice HOMA; Índice Quick; Teste oral de tolerância à glicose; Teste de supressão da insulina

ABSTRACT

Laboratorial Evaluation and Diagnosis of Insulin Resistance.

Due to the association between insulin resistance (IR) and atherosclerosis, there is an interest in the development of techniques to evaluate insulin sensitivity (IS) *in vivo*. Fasting blood glucose, easy to use in study populations, has been used to evaluate IS and supplies a good evaluation of hepatic sensitivity, but not muscular sensitivity to insulin. HOMA is a mathematical model that predicts IS simply by measuring insulinemia and fasting blood glucose and shows good correlation with hyperinsulinemic-euglycemic clamp method, considered a gold standard in the measurement of IS. Thus, it has been shown a valuable alternative to the most sophisticated and difficult techniques in the evaluation of IR in humans. In our population, the cut value for the diagnosis of IR is Homa-IR higher than 2.71. QUICKI is another simple method, also based in the measurements of insulinemia and fasting blood glucose, that have good correlations with the metabolic syndrome markers, being able to discriminate satisfactorily different states of IR, in patients with different degrees of obesity and glucose tolerance. Direct methods of IS evaluation include insulin tolerance test (K_{ITT}), insulin suppression test and hyper-

insulinemic-euglycemic clamp technique that are described in this article. Hyperinsulinemic-euglycemic clamp technique supplies the best and purest information on the insulin action. Costs involved in its procedure, however, limit its use. (Arq Bras Endocrinol Metab 2006;50/2:208-215)

Keywords: Insulin resistance; HOMA; QUICKI; Glucose tolerance oral test; Insulin suppression test

A RESISTÊNCIA À INSULINA é uma anormalidade metabólica característica de indivíduos com diabetes tipo 2 (1,2), diabetes tipo 1 descontrolado (3), cetoacidose diabética (4) e obesidade (5,6). O processo de envelhecimento também está relacionado à progressão da RI (7). Em populações normais, a RI ocorre em 20 a 25% dos indivíduos (1,7). Em populações de não-diabéticos, a redução da ação insulínica pode estar acompanhada de um grupo de alterações metabólicas/cardiovasculares que compreende: hipertensão arterial, hipertrigliceridemia, redução do HDL-colesterol, intolerância aos carboidratos, obesidade centrípeta, aumento de inibidor-1 do ativador do plasminogênio, hiperuricemia e doença cardiovascular aterosclerótica. Este conjunto de alterações da RI é conhecido como síndrome de resistência à insulina ou síndrome metabólica (1,8,9).

Em virtude da associação entre RI, hiperinsulinemia e aterosclerose (10), existe um crescente interesse no desenvolvimento de técnicas para acessar a sensibilidade *in vivo* (11). O objetivo deste artigo é revisar criticamente os diferentes métodos de investigação de RI em humanos. Os aspectos técnicos, fisiológicos, bem como as vantagens e desvantagens de cada método, serão discutidos sob as ópticas da pesquisa e da prática clínica.

ORIGEM DO CONCEITO DE SENSIBILIDADE À INSULINA

O estudo da patogênese do diabetes mellitus seguiu historicamente os mesmos passos de outras pesquisas em endocrinologia (12). Em resumo: a remoção do pâncreas levava ao surgimento do diabetes clínico, e com a administração de insulina, no caso um extrato pancreático, implicava a melhora dos sintomas (13). Estas observações iniciais levaram à conclusão lógica de que o diabetes teria como causa primária uma doença pancreática caracterizada pela inabilidade das células beta em secretar insulina suficiente para controlar a glicemia. A partir da disponibilidade da insulina, outros

horizontes se abriram para o entendimento do diabetes humano como uma doença multifatorial. As primeiras investigações utilizando insulina levaram a surpreendentes resultados quanto à variabilidade de resposta de melhora da glicemia em diferentes indivíduos. Grandes doses de insulina eram necessárias para o controle para a forma clínica mais comum: o diabetes leve não-cetótico, especialmente em populações mais velhas. Por um outro lado, doses pequenas de insulina eram adequadas para indivíduos jovens com formas mais intensas da doença, ou o diabetes propenso a cetose.

Nos anos 30, Himsworth e Kerr introduziram o primeiro procedimento-padrão para o estudo da sensibilidade à insulina *in vivo* (14). Eles realizavam dois testes de tolerância oral à glicose, com e sem a injeção concomitante de insulina endovenosa. A sensibilidade era expressa pela razão entre as áreas sobre as respectivas curvas glicêmicas dos dois testes. Com a utilização desta metodologia, eles observaram que o indivíduo jovem e magro, propenso à cetose, era mais sensível à insulina do que indivíduos mais velhos obesos, não propensos à cetose. Ainda nesta época, estes precursores do conceito de resistência à insulina demonstraram uma reduzida sensibilidade à insulina em obesos não diabéticos e idosos. Também demonstraram que dietas ricas em carboidratos e pobres em gordura aumentavam a sensibilidade à insulina.

Estas evidências, embora muito contundentes, não levavam em consideração a dosagem da insulina plasmática, até então indisponível. Várias críticas podem, à luz do conhecimento vigente, ser feitas aos trabalhos de Himsworth. A variação na absorção intestinal da glicose, os diferentes graus de inibição da produção endógena de insulina durante o teste, e a variabilidade do metabolismo da insulina administrada poderiam estar influenciando os resultados destes estudos. Apesar destas críticas, estes estudos, além de conservarem o seu valor histórico, poderiam estar avaliando com relativa precisão a RI até os dias de hoje, devido ao refinamento de sua metodologia.

O estudo da sensibilidade à insulina deveria, então, ser elucidado a partir de uma concentração conhecida da mesma e um efeito metabólico mensurável dependente da ação desta insulina. O desenvolvimento do radioimunoensaio (RIA) por Yalow e Berson, em 1960, possibilitou a mensuração de hormônios, sendo o primeiro deles a insulina (15). A partir desta técnica, vários métodos de estimativa dos efeitos fisiológicos da insulina foram sendo desenvolvidos.

A proposta deste capítulo é revisar os diferentes métodos de avaliação da resistência à insulina *in vivo*. Estaremos discutindo os aspectos técnicos de cada

método, suas aplicações em pesquisa clínica e possíveis aplicações dentro da prática clínica de cada profissional envolvido na assistência ao indivíduo com aspectos peculiares à síndrome de resistência à insulina.

MÉTODOS DE AVALIAÇÃO

Os métodos podem ser divididos em diretos e indiretos. Os métodos diretos analisam os efeitos de uma quantidade estabelecida de insulina injetada em um certo indivíduo. Por outro lado, a ação insulínica pode ser avaliada pelo efeito da insulina endógena, principalmente nas condições de homeostasia.

Métodos indiretos

Insulinemia de jejum

A dosagem da insulina de jejum tem sido apontada como um método simples para a avaliação da sensibilidade à insulina no organismo como um todo. Em indivíduos resistentes à insulina, as concentrações plasmáticas de jejum estão elevadas e se correlacionam com a intensidade da RI determinada pelo *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico (16,17), sendo este considerado o “padrão-ouro” para avaliação da RI. A dosagem da insulina tem sido utilizada por epidemiologistas por ser uma medida de fácil utilização em grandes populações. No entanto, a insulinemia é alvo de várias críticas quanto a sua interpretação. Primeiramente, ela é um método indireto de avaliação da sensibilidade tecidual, e apresenta correlações fracas com a ação insulínica *in vivo* (16). Em segundo lugar, dependendo do ensaio utilizado, pode haver reação cruzada com pró-insulina com distorções nos valores obtidos. Além disso, a pró-insulina está tanto mais elevada quanto mais resistente à insulina é o indivíduo (18). Outro aspecto se refere ao momento da dosagem como sendo o jejum, ou estado pós-absortivo. Nestas condições, a glicose é consumida principalmente por tecidos não-dependentes da ação da insulina para a sua metabolização, tais como cérebro, tecidos neurais e esplâncnicos. Ao contrário, a insulinemia de jejum não reflete a medida da ação da insulina em tecidos independentes da insulina, como o músculo. Por um outro lado, a insulina de jejum fornece uma boa avaliação da sensibilidade hepática à insulina (19). Finalmente, na prática clínica a dosagem da insulina, quando realizada em diabéticos, se reduzida, poderá não estar indicando uma baixa RI, mas sim uma falência na função da célula beta pancreática.

HOMA – Homeostasis model assessment

A avaliação da RI por métodos sofisticados como o *clamp* (ver discussão a seguir) não está disponível para a maioria dos investigadores, e estes métodos requerem muito tempo tanto do paciente quanto do médico. Sob esta argumentação, Turner e cols. (20) desenvolveram um modelo matemático que prediz a sensibilidade à insulina pela simples medida da glicemia e insulina de jejum. Este método foi chamado de HOMA e dele se extraem dois índices (Homa-IR e Homa-beta), que visam traduzir a sensibilidade à insulina e capacidade secretória de célula beta, ou, em outras palavras, a RI e função de célula beta. Eles se basearam em dados da literatura para construir curvas relacionando glicemia do estado de homeostasia (em inglês: *steady-state plasma glucose*, ou SSPG) com a resposta insulínica em indivíduos saudáveis e com variados graus de comprometimento da função de célula beta. Em resumo, o modelo prediz uma insulinemia e glicemia para uma dada sensibilidade e capacidade de secreção de insulina. Inversamente, se conhecidas simultaneamente a glicemia e a insulinemia, o modelo pode fornecer os índices Homa-IR e Homa-beta pelas seguintes equações:

$$\text{HOMA-IR} = \text{Glicemia (mMol)} \times \text{Insulina (uU/mL)} \div 22,5$$
$$\text{HOMA-IR} = 20 \times \text{Insulina} \div (\text{Glicemia} - 3,5)$$

Na publicação original, os autores encontraram uma correlação positiva e altamente significativa entre a RI avaliada pelo Homa e pelo *clamp* ($r=0,88$, $p<0,0001$). No Brasil, também foram encontradas ótimas correlações entre os dois índices (21). O método, no entanto, pressupõe premissas questionadas por outros autores. A primeira relacionada à estimativa de um índice com parâmetros exclusivos do jejum onde estão captando glicose principalmente os tecidos independentes da ação da insulina. A segunda questão refere-se à proporcionalidade entre a insulinemia e o grau de RI. Por fim, o Homa propõe-se a estimar a sensibilidade à insulina para o corpo-total, assumindo que a RI seria a mesma no fígado e nos tecidos periféricos. Por um outro lado, as críticas relacionadas à especificidade dos ensaios de insulina podem ser refutadas pela simples utilização de ensaios específicos para insulina, ou que não sofram influência dos níveis de pró-insulina. Apesar destas críticas, especialmente provindas de grupos para os quais o *clamp* está disponível, o Homa tem ganhado aceitação com a publicação de novos e extensos estudos realizados em indivíduos com graus variados de obesidade e tolerância à glicose (22). Em

nossa opinião, o Homa é uma valiosa alternativa às técnicas mais sofisticadas e trabalhosas na avaliação da RI em humanos. O Homa é, sim, um método adequado para estudos em larga escala nos quais apenas dados do jejum estão disponíveis. Por fim, a partir de uma padronização dos métodos de dosagem da insulinemia, será possível estabelecer definitivamente o Homa como uma importante avaliação de um paciente com aplicações clínicas diversas, como medidas preventivas e terapêuticas quanto aos diversos estágios da síndrome metabólica até o diabetes francamente instalado. Em nosso meio, no estudo nomeado BRAMS (*BRAZILIAN Metabolic Syndrome study*), encontramos o valor de corte para o diagnóstico da RI quando o Homa-IR for maior que 2,71 (24).

Teste de Tolerância Oral à Glicose (TTGO)

Os primeiros testes para avaliação da sensibilidade à insulina utilizavam o teste de tolerância oral à glicose (24). Atualmente, o teste convencional consiste na ingestão oral de 75 g de glicose em cinco minutos, com determinações da glicose e insulina a cada 15 ou 30 minutos durante 2 ou 3 horas. A razão entre glicemia e insulinemia em termos absolutos ou considerando o incremento sobre o basal é calculada para cada ponto da curva e também para toda a curva (área sobre a curva). Quanto menor o incremento na glicose por unidade de insulina, mais sensível será o indivíduo testado. Durante muitos anos, vários investigadores consideraram a razão insulina/glicose ou o Δ insulina/ Δ glicose como um valioso índice da sensibilidade corporal à insulina.

Vários problemas estão relacionados à interpretação dos índices glicose/insulina (G/I) ou insulina/glicose (I/G). Em primeiro lugar, o TTG é intrinsecamente pouco reprodutível, com variações chegando entre 25 e 30%. Segundo, a absorção de glicose pelo tracto digestório varia consideravelmente entre indivíduos normais. Além disso, a própria sobrecarga de glicose pode induzir variados graus de supressão na produção hepática de glicose, bem como pode induzir a sua própria metabolização. Assim, torna-se impossível estimar com precisão o consumo de glicose induzido pela insulina. Terceiro, as variáveis estudadas (insulina e glicose) nos índices estão em constante mudança durante o teste por efeitos dos hormônios do eixo entero-insular, pelo consumo de glicose insulino-dependente, e pela variação de produção de insulina por uma glicose variável. Estes fatores tornam a avaliação dos índices G/I e I/G de difícil interpretação após a sobrecarga de glicose.

Teste de tolerância endovenosa à glicose com amostras frequentes (Técnica do modelo mínimo, ou Frequent Sample IV Glucose Tolerance Test - FSIVGTT)

Bergman e cols., em 1979, desenvolveram um modelo matemático para estimar a sensibilidade à insulina a partir da injeção endovenosa de insulina (25). Esse protocolo vem sofrendo sucessivas modificações para a obtenção de índices mais aprimorados de avaliação da RI (26,27). O desaparecimento (*clearance*) da glicose do plasma é dependente de três processos: a resposta secretória de insulina, a habilidade da glicose em induzir a seu próprio metabolismo em termos de sua captação pelos tecidos ou supressão da produção de glicose pelo fígado, e na capacidade da glicose em induzir sua metabolização e inibir a liberação de mais glicose pelo fígado. O índice de sensibilidade à insulina (S_I) representa o *clearance* de glicose por unidade de insulinemia plasmática (S_I é expresso em unidades por minuto por uU/mL). Numa simulação de computador, são colocadas as concentrações de insulina durante o teste num programa específico que permite recriar a variação de glicemias observadas determinando a sensibilidade à insulina.

O teste é realizado as 8 h da manhã, após um período de jejum de 10 a 12 h. É colocado um cateter na veia ante-cubital para coleta das amostras. Após as coletas basais de sangue (tempos -20, -10 e 0 minutos), é injetada glicose EV na dose de 300 mg/Kg de peso corporal em bolo, durante um minuto. Nos 240 minutos subseqüentes, são coletadas mais amostras nos tempos 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 14, 19, 22, 24, 27, 30, 40, 50, 70, 120, 150, 180, 210 e 240 minutos. Várias modificações vêm sendo propostas ao modelo inicial visando a simplificá-lo e torná-lo menos dispendioso com menos amostras, ou aumentando a resposta insulínica “tardia” através da injeção de Tolbutamida (secretagogo de insulina) aos 20 minutos a partir do basal (26). Embora este modelo seja eficiente em extrair um S_I preciso em indivíduos normais, há uma maior variabilidade de resposta em indivíduos diabéticos (27). As virtudes deste método referem-se a sua simplicidade, baixo risco de efeitos colaterais como hipoglicemia, e principalmente por poder estudar a primeira e segunda fase de secreção de insulina. Algumas desvantagens são evidentes, tais quais: a impossibilidade de utilização do teste em diabéticos tipo 1 ou mesmo em tipo 2 com deficiência intensa na produção de insulina. Além disso, questões técnicas mais elaboradas também estão presentes: o S_I inclui possíveis erros de avaliação de glicose injetada em conjunto com glicose endogenamente produzida. Assim, o FSIV

GTT pode superestimar a sensibilidade à insulina em 30% (28). Estes problemas podem ser evitados com o uso de glicose radiativamente marcada, mas onerando e retirando a característica de simplicidade do método. Vários estudos têm comparado o FSIVGTT com o *clamp*, encontrando correlações desde pobres a excelentes (11,29,30).

QUICKI – Quantitative insulin sensitivity check index

Este método, tal qual o HOMA, baseia-se na homeostasia, considerando uma relação entre insulina e glicemia no estado de jejum. Este método foi deduzido a partir de dados obtidos em estudos com *clamp* e teste de tolerância endovenosa à insulina, a partir dos quais os autores obtiveram ótimas correlações de seus índices com os valores de glicemia e insulina no jejum (31). Os valores das duas variáveis sofrem uma transformação logarítmica para normalizar a grande variabilidade dos valores, principalmente da insulina, permitindo a obtenção de um índice de acordo com a seguinte fórmula:

$$\text{QUICKI} = 1 \div (\text{Log insulina} + \text{Log glicemia})$$

A obtenção deste índice confirma a tendência universal na busca de um método simples e passível de ser utilizado em estudos populacionais e possivelmente na prática clínica. Em nosso meio, o QUICKI apresenta boas correlações com marcadores da síndrome metabólica, conseguindo discriminar satisfatoriamente diferentes estados de RI, como grau de obesidade e tolerância à glicose (32).

Métodos diretos

Teste de tolerância à insulina (K_{ITT})

A primeira técnica desenvolvida para avaliar a sensibilidade à insulina de forma direta *in vivo* foi o teste de tolerância à insulina. O método mais freqüentemente utilizado na atualidade consiste na injeção em bolo de 0,1 U/Kg de insulina regular, sendo avaliada a taxa de decaimento da glicose ao longo de 15 minutos após a injeção de insulina. Esta queda da glicose é determinada por dois fatores: supressão da produção hepática de glicose e pelo estímulo à captação de glicose pelos tecidos insulino-sensíveis. A interpretação do K_{ITT} se baseia em quanto mais rápida e intensa for a queda da glicose, mais sensível o indivíduo é à insulina. O índice corresponde à queda da glicose expressa em %/minuto. Quanto maior o K_{ITT} , maior a sensibilidade à insulina. As maiores

críticas ao K_{ITT} referem-se à possibilidade de ativação de uma resposta contra-regulatória pela hipoglicemia sobre hormônios que poderiam influenciar o desparecimento da glicose, como glucagon, catecolaminas e hormônio de crescimento. No entanto, esta resposta contra-regulatória em geral aparece apenas 15 a 20 minutos após a injeção da insulina (33,34). Assim, a queda da glicose observada nos primeiros 15 minutos após o início do teste reflete a captação de glicose pelos tecidos induzida pela insulina, bem como a inibição da liberação de glicose pelo fígado (35). As altas correlações encontradas entre o K_{ITT} e *clamps* euglicêmicos e hiperglicêmicos indicam uma possível utilização deste método em pesquisa clínica com relativa segurança e acurácia. Em nosso meio, o K_{ITT} tem se mostrado útil na avaliação da RI num amplo espectro de pacientes de acordo com variados graus de peso e tolerância à glicose (35), e no seguimento de pacientes após emagrecimento maciço induzido por procedimentos cirúrgicos bariátricos (cirurgia anti-obesidade) (36).

Teste de supressão de insulina

Um método ideal de investigação deveria permitir a avaliação da RI em um organismo como um todo com exposição dos tecidos a estímulos hiperinsulinêmicos semelhantes. Para atingir este objetivo, Shen e cols. (37) desenvolveram a técnica de infusão quádrupla, ou teste de supressão da insulina. O objetivo deste teste é observar o consumo de glicose injetada a partir de um nível fixo de hiperinsulinemia. Para suprimir a secreção endógena de insulina, utiliza-se a infusão de epinefrina, seu potente inibidor. A epinefrina também estimula a liberação de glicose pelo fígado, tornando necessário seu bloqueio. Assim, é injetado concomitantemente propranolol para bloquear a ação adrenérgica sobre o fígado na tentativa de neutralizar a produção endógena de glicose. A partir deste momento, são injetadas doses fixas de glicose e insulina. As subseqüentes hiperglicemias e hiperinsulinemias produzem uma inibição completa da produção hepática de glicose (38), enquanto a hiperinsulinemia também faz a inibição da secreção de insulina (39). Com a infusão de insulina a uma velocidade fixa, é atingido um nível estável de insulina (em inglês, *steady-state plasma insulin* – SSPI). Como não há produção endógena de glicose, o nível estável de glicose (em inglês, *steady-state plasma glucose* – SSPG) fornece uma medida da capacidade da insulina em estimular o consumo de glicose infundida. Durante o teste, após 120 minutos da infusão quádrupla, a glicose é dosada a cada 5 ou 10 minutos visando a identificar e caracterizar o SSPG. Assim, quanto

maior o SSPG mais resistente à insulina será o indivíduo (38,39). Esta metodologia serviu de base aos clássicos trabalhos de Reaven e cols. na caracterização da RI na obesidade e no diabetes, e conseqüente descrição da síndrome X, conforme sua preferível denominação para a síndrome metabólica. Várias críticas têm sido feitas sobre a imprecisão dos efeitos da epinefrina e propranolol sobre a ação da insulina e supressão da produção hepática de glicose. Apesar disso, o teste de supressão de insulina contém não só um forte significado histórico, mas também continua a ser utilizado na prática de pesquisa, principalmente em sua forma modificada com a utilização de somatostatina em lugar da epinefrina, evitando assim os riscos cardiovasculares da sobrecarga adrenérgica (41,42).

Técnica do clamp

O desenvolvimento e aplicação da técnica do *clamp* de glicose representam seguramente o maior avanço no estudo *in vivo* da resistência à insulina. Esta técnica permite ao investigador examinar a sensibilidade tecidual à insulina, tanto em músculo como em fígado, bem como examinar a resposta de célula beta à glicose em situações de constância de glicemia e insulinemia. Nos humanos, existe um mecanismo de *feedback* entre a glicemia plasmática e secreção pancreática de insulina. Qualquer mudança em uma destas variáveis provocará uma mudança oposta na outra. Diante de um complexo mecanismo de interação de ação e secreção de insulina em função da variação da glicemia, torna-se importante a presença de um modelo no qual as duas variáveis (glicose e insulina) pudessem ser manipuladas independentemente. DeFronzo e cols., em 1979, desenvolveram a técnica do *clamp* de glicose com suas duas principais variações (43). A primeira diz respeito ao *clamp* hiperglicêmico, que permitia examinar a resposta secretória de insulina à glicose e quantificar o consumo do organismo como um todo sob condições constantes de hiperglicemia. A segunda variação é o *clamp* euglicêmico, que permite a mensuração da captação total de glicose em resposta a uma hiperinsulinemia fixa. A determinação da sensibilidade à insulina pelo *clamp* é baseada no conceito de que, em condições constantes nos níveis de glicemia e hiperinsulinemia, a quantidade de glicose consumida pelos tecidos seria igual à quantidade de glicose infundida durante um teste no qual a glicemia é mantida dentro de limites constantes e normais. O teste pressupõe a completa supressão da produção hepática de glicose, que também pode ser quantificada independentemente pela infusão concomitante de glicose marcada radiativamente.

A variante euglicêmica hiperinsulêmica constitui o padrão-ouro para a avaliação da ação da insulina segundo recente consenso da *American Diabetes Association* – ADA (44). A maior vantagem desta técnica é a superação das limitações discutidas previamente. As principais deficiências dos outros métodos são (a) falência em prover uma medida quantitativa do metabolismo de glicose mediado pela insulina, (b) inabilidade em definir os sítios de resistência à insulina (fígado, músculo) e (c) inabilidade em separar a contribuição da glicemia *per se* em induzir a sua utilização tecidual e suprimir a produção hepática de glicose. O *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico consegue superar todas estas possíveis fontes de erros de interpretação dos dados obtidos.

COMENTÁRIOS FINAIS

A resistência à insulina, embora francamente estudada e reconhecida, ainda não dispõe de um método de investigação laboratorial que preencha todos os critérios para que seja universalmente aceita e utilizada.

O método ideal de investigação da RI deveria preencher os seguintes critérios: (1) valores obtidos com razoável esforço, em um tempo limitado e com um risco mínimo para o paciente, (2) medida suficientemente precisa para comparar a RI entre indivíduos, (3) medida podendo ser obtida independentemente da glicemia na qual está sendo obtida (em hipo, normo ou hiperglicemia), (4) dados obtidos dentro da faixa fisiológica de ação insulínica, (5) possibilidade de *insight* sobre os mecanismos celulares responsáveis pela sensibilidade insulínica, (6) baixo custo e (7) possibilidade de aplicação clínica.

Ao nosso ver, nenhum método preenche todos estes critérios. Embora a importância de cada critério exposto possa variar de acordo com a proposta da avaliação, métodos simples como o HOMA e o QUICKI ganham cada vez mais adeptos na literatura científica mundial, talvez por serem não apenas factíveis, mas também passíveis de utilização na prática clínica.

Todos os métodos de avaliação da resistência à insulina discutidos nesta sessão têm suas particularidades quanto a suas vantagens e limitações. Nós acreditamos que realmente o *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico fornece a mais pura e reprodutível informação sobre a ação tecidual da insulina. Esta técnica permite examinar as contribuições individuais do fígado e tecidos periféricos na metabolização da glicose induzida pela insulina. Além disso, pode ser combinado com outras técnicas como calorimetria indireta, estudos com radioisótopos

etc., para examinar uma infinidade de aspectos relacionados à homeostasia da glicose.

As maiores desvantagens do *clamp* são os custos envolvidos em sua realização, como bombas de infusão, aparelho de análise instantânea de glicose, bem como a necessidade de pessoal altamente especializado e treinado para sua realização (22).

É importante salientar que as outras técnicas discutidas permitem avaliar indivíduos em diferentes condições de severidade de RI. Além disso, as técnicas apresentam boas correlações com o padrão-ouro, o *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico. Em geral, estes métodos são mais baratos e de maior facilidade de realização, sendo passíveis de utilização em larga escala para caracterizar a RI em grandes grupos de indivíduos. A escolha de um método para avaliação da RI dependerá das condições logísticas de cada centro de estudo, ou mesmo das condições de trabalho individual de um pesquisador ou clínico. A utilização de qualquer método laboratorial de avaliação de RI na prática clínica em diabetologia ou metabologia ainda é motivo de debates e permanece um vasto campo a ser explorado.

REFERÊNCIAS

1. Reaven GM. Banting lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. **Diabetes** 1988;37:1595-607.
2. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus. **Diabetologia** 1992;35:389-97.
3. Yki-Järvinen H, Koivisto VA. Natural course of insulin resistance in type 1 diabetes. **N Engl J Med** 1986;315:224-30.
4. Luzi L, Barret EJ, Groop LC, Ferranini E, DeFronzo RA. Metabolic effects of low dose insulin therapy in glucose metabolism in diabetic ketacidosis. **Diabetes** 1988;37:1470-7.
5. Bonadonna R, Groop L, Kraemer N, Ferranini E, Del Prato S, DeFronzo R. Obesity and insulin resistance in humans: A dose response study. **Metabolism** 1990;39:452-9.
6. Kissebah AH. Insulin resistance in visceral obesity. **Int J Obes** 1991;15:109-15.
7. DeFronzo RA. Glucose intolerance and aging: Evidence for tissue insensitivity to insulin. **Diabetes** 1979;28:1095-101.
8. DeFronzo RA, Ferranini E. Insulin resistance: A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. **Diabetes Care** 1991;14:173-94.
9. Ferranini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinemia: The key feature of cardiovascular and metabolic syndrome. **Diabetologia** 1991;34:416-22.
10. Laakso M, Salonen H, Salonen R, Suhonen M, Pyörala K, Salonen JT, et al. Asymptomatic atherosclerosis and insulin resistance. **Arterioscler Thromb** 1991;11:1068-76.
11. Saad M, Anderson R, Laws A, Watanabe R, Kades W, Chen Y-D, et al. A comparison between the minimal model and the glucose clamp in the assessment of insulin sensitivity across the spectrum of glucose tolerance: For the insulin resistance atherosclerosis study. **Diabetes** 1994;43:1114-21.
12. Levine R. Diabetes: The pancreas and insulin, retrospective view. **Can J Biochem** 1979;57:447-54.
13. Levine R. The endocrine pancreas, past and present. **Adv Exp Med Biol** 1979;124:1-13.
14. Bergman RN, Finegood DT, Ader M. Assessment of insulin sensitivity *in vivo*. **Endocrine Rev** 1985;6:45-85.
15. Yalow RS, Berson SA. Immunoassay of endogenous plasma insulin in men. 1960. **Obes Res** 1996;4:583-600.
16. Olefsky JM, Farquhar JW, Reaven GM. Relationship between fasting plasma insulin level and insulin-mediated glucose uptake in normal and diabetic subjects. **Diabetes** 1973;22:507-13.
17. Hollenbeck CB, Chen N, Chen Y-DI, Reaven GM. Relationship between the plasma insulin response to oral glucose and insulin-stimulated glucose utilization in normal subjects. **Diabetes** 1984;33:460-3.
18. Ward WK, LaCava EC, Paquette TL, Beard JC, Wallum BJ, Porte D. Disproportionate elevation of immunoreactive pro-insulin in type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus and in experimental insulin resistance. **Diabetologia** 1987;30:698-702.
19. Turner R, Holman RR, Matthews D, Hockaday TR, Peto J. Insulin deficiency and insulin resistance interaction in diabetes: Estimation of their relative contribution by feedback analysis from basal plasma insulin and glucose concentration in man. **Metabolism** 1979;28:1086-96.
20. Matthews D, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Trecher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. **Diabetologia** 1985;28:412-9.
21. Pereira JA, Lazarin MACT, Carvalho OMF, Pareja JC, Geloneze B, Chain EA, et al. Evaluation of insulin sensitivity in morbid obese patients due to euglycemic hyperinsulinemic clamp. **Arq Bras Endocrinol Metab** 1999;43(suppl. 2):S60.
22. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Sagiani F, Zenere MB, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity. **Diabetes Care** 2000;23:57-63.
23. Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR, Tambascia MA, Ermetice MN. The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixed population IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. **Diabetes Res Clin Pract** 2005; (in press).
24. DeFronzo RA. Lilly lecture. The triumvirate: Beta cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. **Diabetes** 1988;37:667-87.
25. Bergman RN. Lilly lecture. Toward physiological understanding of glucose tolerance. Minimal-model approach. **Diabetes** 1989;38:1512-27.
26. Finegood DT, Hramiak IM, Dupre J. A modified protocol for estimation of insulin sensitivity with the minimal model of glucose kinetics in patients with insulin-dependent diabetes. **J Clin Endocrinol Metab** 1990;70:1538-49.

27. Steil GM, Volund A, Kahn SE, Bergman RN. Reduced sample number for calculation of insulin sensitivity and glucose effectiveness from the minimal model: Suitability for use in population studies. **Diabetes** 1993;42:250-6.
28. Cobelli C, Pacini G, Toffolo G, Sacca L. Estimation of insulin sensitivity and glucose clearance from minimal model: New insights from labeled IVGTT. **Am J Physiol** 1986;250:E591-8.
29. Davis SN, Monti L, Piatti PM, Moller N, Ng L, Coppack S, et al. Estimates of insulin action in normal, obese and NIDDM man: Comparison of insulin and glucose infusion test, CIGMA, minimal model and glucose clamp techniques. **Diabetes Res Clin Pract** 1993;23:1-18.
30. Foley JE, Chen YD, Lardinois CK, Hollenbeck CB, Liu GC, Reaven GM. Estimates of *in vivo* insulin action in humans: Comparison of the insulin clamp and the minimal model techniques. **Horm Metabol Res** 1985;17:406-9.
31. Katz A, Nambi SS, Mather K. Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI): A simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85:2402-10.
32. Chen H, Sullivan G, Quon MJ. Assessing the predictive accuracy of QUICKI as a surrogate index for insulin sensitivity using a calibration model. **Diabetes** 2005;54:1914-25.
33. Rizza RA, Cryer PE, Gerich JE. Role of glucagon, catecholamines, and growth hormone in human glucose counterregulation. Effects of somatostatin and combined alpha and beta-adrenergic blockade on plasma glucose recovery and glucose flux rates after insulin-induced hypoglycemia. **J Clin Invest** 1979;64:591.
34. Bonora E, Moghetti P, Zaccanaro C, Cigolini M, Quereña M, Cacciatori V, et al. Estimates of *in vivo* insulin action in man: Comparison of insulin tolerance tests with euglycemic and hyperglycemic glucose clamp studies. **J Clin Endocrinol Metab** 1989;68:374-8.
35. Geloneze B, Rodovalho-Geloneze S, Parisi C, Pícolo M, Repetto EM, Tambascia MA. Standardization of insulin tolerance test (ITT) in Brazilian population. **Diabetes Res Clin Pract** 2000;50(suppl. 1):S102.
36. Geloneze B, Tambascia MA, Pareja JC, Repetto EM, Magna LA. The insulin tolerance test in severely obese patients undergoing bariatric surgery. **Obes Res** 2001;9:763-9.
37. Shen SW, Reaven GM, Farquhar JW. Comparison of impedance to insulin-mediated glucose uptake in normal subjects and in subjects with latent diabetes. **J Clin Invest** 1970;49:2151-60.
38. DeFronzo R, Ferranini E, Hendler R, Felig P, Wharen J. Regulation of splanchnic and peripheral glucose uptake by insulin and hyperglycemia in man. **Diabetes** 1983;32:35-45.
39. DeFronzo RA, Binder C, Wahren J, Felig P, Ferranini E, Faber OK. Sensitivity of insulin secretion to feedback inhibition by hyperinsulinemia. **Acta Endocrinol** 1981;93:81-6.
40. Reaven GM, Olefsky JM. Relationship between heterogeneity of insulin responses and insulin resistance in normal subjects and patients with chemical diabetes. **Diabetologia** 1977;13:201-6.
41. Harano Y, Ohgaku S, Hidaka H, Haneda K, Kikkawa R, Shigeta Y, et al. Glucose, insulin and somatostatin infusion for the determination of insulin sensitivity. **J Clin Endocrinol Metab** 1977;45:1124-7.
42. Ratzman KP, Besch W, Witt S, Shulz B. Evaluation of insulin resistance during inhibition of endogenous insulin and glucagon secretion by somatostatin in non-obese subjects with impaired glucose tolerance. **Diabetologia** 1981;21:192-7.
43. DeFronzo R, Tobin J, Andres R. Glucose clamp technique: A method for quantifying insulin secretion and resistance. **Am J Physiol** 1979;237:E214-23.
44. American Diabetes Association. Conference development on insulin resistance. **Diabetes Care** 1998;21:310-4.

Endereço para correspondência:

Bruno Geloneze
Departamento de Endocrinologia e Metabolismo
Faculdade de Ciências Médicas
Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP
Av. Zeferino Vaz s/n
13081-970 Campinas, SP
E-mail: centrodediabetes@uol.com.br