



REVISTA PAULISTA DE PEDIATRIA

www.rpped.com.br



ARTIGO DE REVISÃO

Identificação dos pontos de corte do índice Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance em adolescentes: revisão sistemática



Maria Izabel Siqueira de Andrade*, Juliana Souza Oliveira, Vanessa Sá Leal, Niedja Maria da Silva Lima, Emília Chagas Costa, Nathalia Barbosa de Aquino e Pedro Israel Cabral de Lira

Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

Recebido em 1 de julho de 2015; aceito em 13 de agosto de 2015
Disponível na Internet em 20 de outubro de 2015

PALAVRAS-CHAVE

Resistência à insulina;
Adolescente;
Curva ROC;
Revisão

Resumo

Objetivo: Identificar os pontos de corte do índice Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR) estabelecidos para adolescentes e discutir a sua aplicabilidade para o diagnóstico da resistência à insulina em adolescentes brasileiros.

Fontes de dados: Revisão sistemática feita nas bases de dados PubMed, Lilacs e SciELO com os descritores "Adolescentes", "Resistência à insulina" e "Curva ROC". Foram incluídos artigos originais, publicados entre 2005 e 2015, conduzidos com adolescentes, no idioma português, inglês ou espanhol e incluindo análise estatística com uso da curva ROC para determinação dos pontos de corte do índice (HOMA-IR).

Síntese dos dados: Foram identificados 184 artigos e, após a aplicação das etapas do procedimento, foram selecionados sete para compor a revisão. Todos os estudos selecionados estabeleceram seus pontos de corte com a curva ROC. O menor ponto de corte observado foi de 1,65 para meninas e 1,95 para meninos e o maior de 3,82 para meninas e 5,22 para meninos. Dos estudos analisados, um propôs validade externa, recomendando o uso do ponto de corte do HOMA-IR >2,5 para ambos os sexos.

Conclusões: O índice HOMA-IR constitui-se em método confiável para detecção da resistência insulínica em adolescentes, desde que usados os pontos de corte que mais se adequem à realidade da população em estudo, o que permite um diagnóstico precoce da resistência à insulina e possibilita intervenções multiprofissionais para a promoção da saúde dessa população.

© 2015 Sociedade de Pediatria de São Paulo. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob a licença CC BY (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.pt>).

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rppede.2016.01.004>

* Autor para correspondência.

E-mail: izabelandrade@hotmail.com (M.I.S. Andrade).

KEYWORDS

Insulin resistance;
Adolescent;
ROC curve;
Review

Identification of cutoff points for Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance index in adolescents: systematic review**Abstract**

Objective: To identify cutoff points of the Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR) index established for adolescents and discuss their applicability for the diagnosis of insulin resistance in Brazilian adolescents.

Data source: A systematic review was performed in the PubMed, Lilacs and SciELO databases, using the following descriptors: "Adolescents", "insulin resistance" and "ROC curve". Original articles carried out with adolescents published between 2005 and 2015 in Portuguese, English or Spanish languages, which included the statistical analysis using ROC curve to determine the index cutoff (HOMA-IR) were included.

Data synthesis: A total of 184 articles were identified and after the study phases were applied, seven articles were selected for the review. All selected studies established their cutoffs using a ROC curve, with the lowest observed cutoff of 1.65 for girls and 1.95 for boys and the highest of 3.82 for girls and 5.22 for boys. Of the studies analyzed, one proposed external validity, recommending the use of the HOMA-IR cutoff >2.5 for both genders.

Conclusions: The HOMA-IR index constitutes a reliable method for the detection of insulin resistance in adolescents, as long as it uses cutoffs that are more adequate for the reality of the study population, allowing early diagnosis of insulin resistance and enabling multidisciplinary interventions aiming at health promotion of this population.

© 2015 Sociedade de Pediatria de São Paulo. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

A adolescência é um período crítico para o início da obesidade e outros distúrbios metabólicos associados ao acúmulo de gordura corporal. Adolescentes com excesso de peso têm risco elevado de ser adultos obesos e propensos ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares.^{1,2}

O acúmulo excessivo de gordura corporal, principalmente aquela localizada em região central ou visceral, favorece a elevação de ácidos graxos livres na corrente sanguínea, os quais podem prejudicar a sinalização da insulina, diminuir a sensibilidade dos receptores nas membranas celulares e criar o quadro de resistência à insulina (RI).³

Estudos brasileiros já detectaram a prevalência da RI na faixa etária da adolescência, e foram relatadas prevalências que variaram em torno de 6,5% a 90,8% em adolescentes com e sem excesso de peso, respectivamente.³⁻⁵ Os métodos mais usados para determinação da RI em estudos epidemiológicos são obtidos a partir de fórmulas práticas que usam a glicemia e a insulinemia de jejum, como o *Fasting glucose/insulin Ratio* (FGIR), o *Quantitative insulin sensitivity check index* (QUICKI) e o *Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance* (HOMA-IR), o qual tem sido validado com frequência em crianças e adolescentes e é preconizado como o método mais sensível e específico para avaliar sensibilidade insulínica nessa população.⁶⁻⁸ Vale salientar que um dos aspectos importantes a ser observado na aplicação do índice HOMA-IR com sucesso em uma dada população é o uso de pontos de corte específicos para sexo, etnia, faixa etária e/ou grau de maturação sexual (se empregado em adolescentes). Por esse motivo, vários pontos de corte para o diagnóstico da RI, a partir do índice, já foram

recomendados.⁹⁻¹² O objetivo deste estudo foi identificar os pontos de corte do índice HOMA-IR estabelecidos para adolescentes e discutir a sua aplicabilidade para o diagnóstico da RI em adolescentes brasileiros.

Método**Estratégia de busca bibliográfica**

Foi feita uma revisão sistemática da literatura dos artigos científicos relativos ao tema "Resistência à insulina em adolescentes", levando-se em consideração a seguinte pergunta condutora: "Quais os pontos de corte do índice HOMA-IR estabelecidos para determinação da RI em adolescentes com e sem síndrome metabólica em estudos observacionais?"

A definição da questão da pesquisa foi estruturada no formato do acrônimo PECO, recomendado pelas Diretrizes Metodológicas para elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais comparativos sobre fatores de risco e prognóstico, em que cada letra equivale a um componente da pergunta condutora: P – População, E – Exposição, C – Controle, O – Outcome (Desfecho).¹³ Após a determinação da questão, foi conduzida uma busca nas bases de dados PubMed, Lilacs e SciELO.

Para a pesquisa foram usados os descritores: "Adolescente", "Resistência à insulina" e "Curva ROC (Receiver Operating Characteristic)". Os termos presentes no modelo foram localizados na lista do Medical Subject Headings (Mesh), disponível na U.S. National Library of Medicine, e na lista dos Descritores em Ciências da Saúde, disponível no portal da BVS.

A busca no PubMed usou a seguinte estratégia: ("adolescent" [Mesh Terms] OR "adolescent" [All Fields] OR "adolescents" [All Fields]) AND ("insulin resistance" [Mesh Terms] OR ("insulin" [All Fields] AND "resistance" [All Fields]) OR "insulin resistance" [All Fields]) AND ("roc curve" [MeSH Terms] OR ("roc" [All Fields] AND "curve" [All Fields]) OR "roc curve" [All Fields]). No Lilacs e SciELO, a busca foi conduzida com a expressão: (tw:[adolescentes]) AND (tw:[resistência à insulina]) AND (tw:[curva roc]) AND (instance: regional).

O procedimento metodológico adotado para a condução desta pesquisa foi completo e finalizado em 1 de março de 2015.

Seleção dos estudos

Os artigos identificados durante a busca nas bases de dados foram selecionados a partir da leitura dos títulos, seguido da leitura dos resumos e dos textos completos, quando indicado. O procedimento foi feito por dois pesquisadores de forma independente, levando-se em consideração os critérios de inclusão pré-definidos: artigo original, publicado nos últimos 10 anos (entre 2005 e a data final de busca), feito com adolescentes, idioma português, inglês ou espanhol e incluindo análise estatística com uso da curva ROC para determinação dos pontos de corte do índice HOMA-IR.

Após a seleção dos artigos, foi aplicado o índice Kappa¹⁴ para análise da concordância entre os dois pesquisadores e foi encontrada uma concordância excelente/quase perfeita ($\kappa=0,90$). Os trabalhos para o qual houve discordância foram analisados em reunião com os autores para avaliação e consenso sobre a inclusão na revisão.

Todo o procedimento de descrição para identificação e seleção dos estudos foi baseado na diretriz Preferred Reporting Items for Systematic Reviews (Prisma).¹⁵

Análise da qualidade dos artigos

A qualidade dos artigos selecionados foi avaliada a partir da iniciativa do Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (Strobe), traduzido para o português.¹⁶ O *checklist* que compõe o Strobe engloba 22 perguntas divididas em seis grupos: Título e Resumo, Introdução, Métodos, Resultados, Discussão e Outras informações. Com isso, os artigos incluídos na presente revisão receberam pontuações de 0 a 22, as quais foram posteriormente transformadas em percentuais para melhor análise qualitativa.

Em virtude da natureza da busca inicial por estudos observacionais, dos critérios de elegibilidade para conduzir os achados para artigos direcionados e do número reduzido de pesquisas no Brasil, optou-se por incluir todos os artigos elegíveis, independentemente da pontuação determinada.

Extração dos dados

A extração dos dados foi feita no Microsoft Excel versão 2007 em um protocolo elaborado pelos pesquisadores, no qual foram incluídos os seguintes dados: título do artigo, autor, local e ano de publicação, número amostral, características da população em estudo, faixa etária, ponto de corte elabo-

rado para o índice HOMA-IR, sensibilidade e especificidade do ponto de corte determinado para o índice HOMA-IR, limitações e validação externa dos estudos selecionados.

Resultados

Inicialmente foram identificados 184 artigos. Após a análise dos títulos e resumos, foram selecionados 16 que aparentemente preenchiam os critérios de inclusão. Com a leitura dos artigos na íntegra, foram excluídos nove que não se enquadraram nos critérios de elegibilidade, totalizando sete artigos completos incluídos. O fluxograma do processo de identificação e seleção dos artigos está esquematizado na figura 1.

Os dados concernentes às principais características dos estudos incluídos na revisão sistemática estão apresentados na tabela 1. Os estudos foram dispostos em ordem decrescente da pontuação obtida, segundo os critérios do Strobe. A mediana da pontuação da qualidade dos artigos foi de 14,3 (Intervalo Interquartilico: 12,7-17,5) pontos e, dentre os trabalhos incluídos, seis¹⁷⁻²² obtiveram escore de qualidade percentual acima de 50%.

Seis investigações^{17,18,20-23} foram conduzidas em países estrangeiros entre 2005 e 2015 e uma¹⁹ foi feita com adolescentes brasileiros em 2011. A menor amostra foi composta por 57 participantes²³ e a maior teve 3.203.²² Todos os estudos analisados foram de delineamento transversal, três^{17,20,22} deles aninhados a uma coorte.

As características das amostras incluídas nos diferentes estudos e os pontos de corte determinados para o índice HOMA-IR, com suas respectivas sensibilidades e especificidades, estão expostas na tabela 2.

Os adolescentes envolvidos nos estudos selecionados foram indivíduos com síndrome metabólica ou com tolerância normal à glicose, com idade que variou de cinco a 19 anos.

A prevalência de RI variou de 16,3% a 77% e foi determinada principalmente pelo teste oral de tolerância à glicose (TOTG) ou pelos pontos de corte estabelecidos para o índice HOMA-IR. Em um estudo,¹⁹ a frequência da RI foi avaliada por meio da distribuição percentil do índice HOMA-IR e foi considerada RI quando acima do percentil 85.

No tocante ao estado nutricional dos adolescentes avaliados, a maior parte dos estudos^{18,20,23} foi composta por uma maior frequência de adolescentes com excesso de peso/obesidade. Dois trabalhos^{18,23} foram conduzidos unicamente com indivíduos classificados com o diagnóstico de obesidade, de acordo com os parâmetros antropométricos empregados.

Dos sete trabalhos incluídos, quatro^{18-20,22} englobaram amostras com maior percentual de indivíduos púberes. Dois trabalhos^{21,23} não apresentaram informações relativas à maturação sexual dos adolescentes avaliados e um estudo¹⁷ usou amostra com adolescentes em faixas etárias representativas de indivíduos púberes/pós-púberes.

Com relação aos pontos de corte do índice HOMA-IR, todos os estudos selecionados estabeleceram seus pontos de corte com a curva ROC como ferramenta. Seis estudos^{17,18,20,23} preferiram a adoção do ponto de corte com alta sensibilidade e especificidade e um estudo¹⁹ priorizou o ponto de corte com maior sensibilidade. O menor ponto

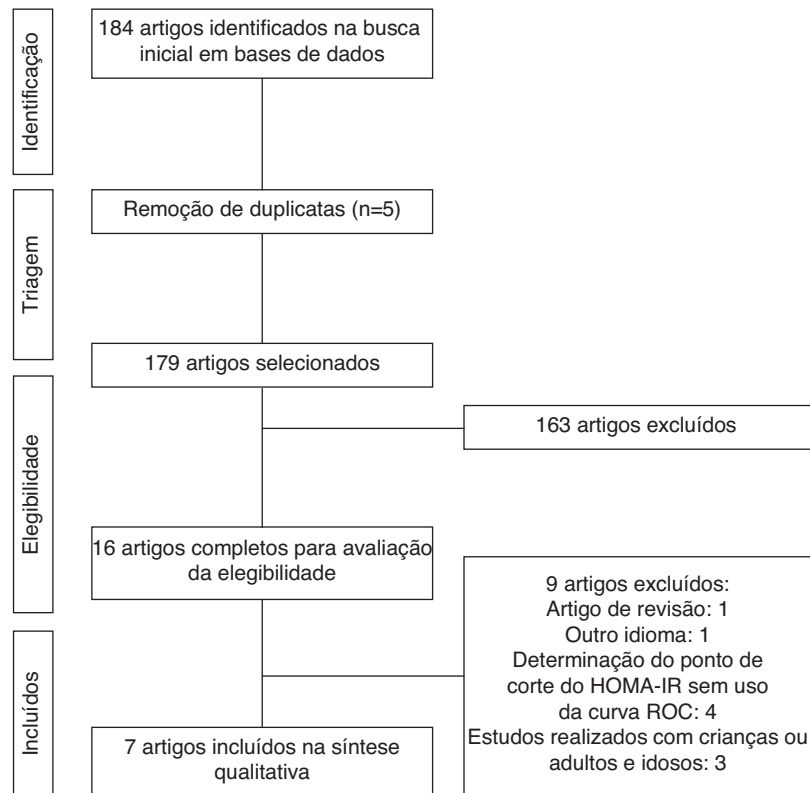


Figura 1 Fluxograma do processo de identificação e seleção dos artigos incluídos na revisão sistemática sobre pontos de corte do índice HOMA-IR em adolescentes.

de corte encontrado foi de 1,65 para meninas e 1,95 para meninos¹⁹ e o maior foi de 3,82 para meninas e 5,22 para meninos.¹⁸

Para determinar o ponto de corte, dois estudos^{18,22} levaram em consideração o ajuste de acordo como estágio de

maturação sexual e dois^{18,19} estabeleceram pontos de corte segundo o sexo. Um estudo¹⁸ propôs o ponto de corte ajustado para o sexo e o estágio de maturação sexual. Os pontos de corte estabelecidos para adolescentes do sexo feminino foram menores em comparação com aqueles encontrados

Tabela 1 Características, pontuação e percentual da qualidade dos artigos selecionados para inclusão na revisão sistemática

Autor, ano e local do estudo	Tamanho amostral	Tipo de estudo	Pontuação ^a	Percentual (%)
Yin J et al., 2013, Beijing/China	3203	Transversal aninhado a uma coorte	18,5	84,0
Burrows R et al., 2015, Santiago/Chile	667	Transversal aninhado a uma coorte	17,5	79,5
Kurtoglu S et al., 2010, Kayseri/Turquia	268	Transversal em clínica de pediatria	16,1	73,2
Singh Y et al., 2013, Delhi/Índia	691	Transversal aninhado a uma coorte	14,3	65,0
Rocco ER et al., 2011, São Paulo/Brasil	319	Transversal de base escolar	14,0	63,6
Tresaco B et al., 2005, Zaragoza/Espanha	140	Transversal de base escolar	12,7	57,7
Keskin M et al., 2005, Kayseri/Turquia	57	Transversal em clínica de pediatria	10,0	45,4

^aAvaliação da qualidade dos artigos segundo os critérios do Strengthening the Reporting of observational Studies in Epidemiology (Strobe).

Tabela 2 Características da amostra e pontos de corte do índice HOMA-IR estabelecidos para adolescentes nos estudos selecionados para inclusão na revisão sistemática

Autor	Características da amostra	HOMA-IR	Sensibilidade	Especificidade
Yin J et al.	Amostra: População com e sem SM Faixa etária: 6-18 anos ($\bar{x}\pm DP$: 12,1 \pm 3,0) IMC ($\bar{x}\pm DP$): Variando de 18,72 \pm 3,36 a 27,66 \pm 4,11 EMS: 66,1% púberes Prevalência de RI (HOMA-IR): 17,9% (Eutróficos)/ 47,7% (Sobrepeso)/ 63,2% (Obesos)	2,3 (Total) 2,6 (Púberes)	80,0% (Total) 78,0% (Púberes)	66,0% (Total) 67,0% (Púberes)
Burrows R et al.	Amostra: População saudável Faixa etária: 16-17 anos ($\bar{x}\pm DP$: 16,8 \pm 0,3) IMC ($\bar{x}\pm DP$): 0,65 \pm 1,2 (z-escore) Prevalência de obesidade: 16,2% EMS: Amostra na faixa etária indicativa de adolescentes púberes/pós-púberes Prevalência de RI (HOMA-IR): 16,3%	2,6	59,0%	87,0%
Kurtoglu S et al.	Amostra: População de obesos (100,0%) Faixa etária: 5-18 anos IMC ($\bar{x}\pm DP$): 30,4 \pm 5,0 (Meninas) e 30,9 \pm 4,9 (Meninos) EMS: 69,4% púberes Prevalência de RI (TOTG): 66,7% (Meninas) e 61,7% (Meninos)	3,82 (Meninas púberes) 5,22 (Meninos púberes)	77,1% (Meninas púberes) 56,0% (Meninos púberes)	71,4% (Meninas púberes) 93,3% (Meninos púberes)
Singh Y et al.	Amostra: População saudável Faixa etária: 10-17 anos IMC ($\bar{x}\pm DP$): 23,86 \pm 5,87 (Meninas) e 22,81 \pm 5,64 (Meninos) Prevalência de EP/Obesidade: 59,0% EMS: 86,1% púberes Prevalência de RI (HOMA-IR): 19,7% (Eutróficos)/ 51,7% (Sobrepeso)/ 77,0% (Obesos)	2,5	>70,0%	>60,0%
Rocco ER et al.	Amostra: População saudável Faixa etária: 10-19 anos IMC ($\bar{x}\pm DP$): 22,5 \pm 5,9 (Meninas) e 21,3 \pm 4,7 (Meninos) EMS ($\bar{x}\pm DP$): 4,1 \pm 1,2 (Meninas) e 3,2 \pm 1,5 (meninos) Prevalência de RI (Percentis do HOMA-IR): 24,0%	1,65 (Meninas) 1,95 (Meninos)	70,6% (Meninas) 90,0% (Meninos)	55,8% (Meninas) 77,3% (Meninos)
Tresaco B et al.	Amostra: População com e sem SM Faixa etária: 7-16 anos Prevalência de obesidade: 48,0% *EMS e prevalência da RI: Não disponível	Próximo a 3,0	Variando de 65,0% a 87,0%	Variando de 64,0% a 91,0%

Tabela 2 (Continuação)

Autor	Características da amostra	HOMA-IR	Sensibilidade	Especificidade
Keskin M et al.	Amostra: População de obesos (100,0%) Idade ($\bar{x}\pm DP$): 12,04 \pm 2,90 IMC ($\bar{x}\pm DP$): 29,57 \pm 5,53 Prevalência de RI (TOTG): 44,0% *EMS: Não disponível	3,16	76,0%	66,0%

EMS, Estágio de maturação sexual; EP, Excesso de peso; HOMA-IR, Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance; RI, Resistência à insulina; SM, Síndrome metabólica; TOTG, Teste oral de tolerância à glicose; $\bar{x}\pm DP$, Média \pm Desvio-padrão.

Tabela 3 Principais limitações metodológicas e validação externa dos estudos selecionados para inclusão na revisão sistemática

Autor	Principais limitações metodológicas	Validação externa
Yin J et al.	Falta de padronização nos métodos de detecção da insulinemia, ausência de comparação pelo <i>clamp</i> euglicêmico e estudo transversal.	Estudo feito com adolescentes chineses, não é possível extrapolar os resultados para outras etnias.
Burrows R et al.	Amostra não é representativa, estudo transversal.	O ponto de corte é aplicável na prática clínica.
Kurtoglu S et al.	Tamanho amostral reduzido interferiu na determinação de pontos de corte precisos, ausência de comparação pelo <i>clamp</i> euglicêmico, estudo transversal.	Tamanho amostral reduzido, não é possível extrapolar os resultados encontrados.
Singh Y et al.	Ausência de acompanhamento longitudinal e de comparação pelo <i>clamp</i> euglicêmico.	O ponto de corte é aplicável por ter sido derivado de uma grande coorte com uma mistura homogênea de eutróficos e obesos.
Rocco ER et al.	Falta de padronização nos métodos de detecção da insulinemia, ausência de comparação pelo <i>clamp</i> euglicêmico, estudo transversal.	Os dados encontrados podem ser aplicados para detecção de um conjunto de alterações cardiometabólicas.
Tresaco B et al.	Determinação de um conjunto de pontos de corte aproximados sem o estabelecimento de um único ponto de corte, ausência de comparação pelo <i>clamp</i> euglicêmico, estudo transversal, sem consideração ao EMS e sexo para determinação dos pontos de corte.	Restrito para a área clínica pediátrica. Não devem ser usados com a população geral em estudos epidemiológicos
Keskin M et al.	Estudo transversal, tamanho amostral reduzido, ausência de comparação pelo <i>clamp</i> euglicêmico, sem consideração ao EMS e sexo para determinação dos pontos de corte.	Sem informações

EMS, Estágio de maturação sexual.

para os do sexo masculino. Nos estudos^{18,22} em que foram avaliados indivíduos pré-púberes e púberes separadamente, os dados relativos aos pré-púberes não foram expostos nesta revisão sistemática.

As principais limitações evidenciadas nos estudos incluídos foram: número amostral reduzido, estudos com delineamento transversal, ausência de cálculo amostral e representatividade da amostra, impossibilidade de extrapolação dos resultados (validação externa), pontos de corte não específicos para sexo e estágio de maturação sexual e falta de padronização nos métodos laboratoriais para detecção da insulinemia (tabela 3).

Dos estudos analisados, um trabalho²⁰ apresentou a possibilidade de extrapolação dos resultados encontrados (validação externa) para outras populações (tabela 3).

Discussão

A identificação precoce de fatores de risco cardiovasculares em adolescentes é de grande valor na prevenção de doenças crônicas não transmissíveis na vida adulta e o diagnóstico da RI, por ter papel central na origem dos distúrbios metabólicos, se constitui como um meio inicial para intervenção.^{24,25}

O padrão-ouro para detecção da RI é o *clamp* euglicêmico, recomendado pelas diretrizes da American Diabetes Association,²⁶ entretanto esse método não é usado rotineiramente por ser de alto custo e se constituir em procedimento invasivo e complexo. O índice HOMA-IR, inicialmente descrito por Matthews et al.²⁷ em 1985, apresenta a vantagem de ser um método prático, rápido, de baixo custo e que

apresenta alta correlação com o *clamp* euglicêmico ($r=0,88$; $p<0,0001$).

Em estudo conduzido por Souza et al.⁵ com crianças e adolescentes atendidos ambulatorialmente, foi proposto o uso do índice HOMA-IR (ponto de corte >2)¹² para identificação precoce da presença de RI, visto que esse critério foi capaz de detectar um maior percentual de indivíduos com o distúrbio da RI quando comparado com o TOTG (90,8% vs. 64,1%, respectivamente).

Algumas limitações com respeito ao uso do índice HOMA-IR merecem ser destacadas, dentre elas o uso de parâmetros advindos do jejum; o emprego de pontos de corte que, ainda que sejam de alta sensibilidade e especificidade, nem sempre são desprovidos de erros e podem incluir diagnósticos errôneos; e a estimativa de uma sensibilidade insulínica total, a qual pode ser diferente no fígado e nos tecidos periféricos.^{28,29}

Apesar disso, o HOMA-IR é bem aceito pelos pesquisadores e usado em estudos epidemiológicos para determinação da RI em adultos, crianças e adolescentes como uma opção simplificada às metodologias mais onerosas e sofisticadas de avaliação da RI.^{6,12,30-34} Vários autores propuseram pontos de corte para identificar a RI em adolescentes a partir do índice HOMA-IR⁹⁻¹² e a curva ROC é um dos métodos estatísticos mais usados para esse fim. Essa ferramenta é bastante empregada em estudos clínicos e epidemiológicos que objetivam determinar pontos de corte para métodos diagnósticos. Tal procedimento leva em consideração as medidas de sensibilidade e especificidade do teste em estudo, as quais são relativas à probabilidade de que o exame distribua corretamente a população estudada em não saudáveis/doentes (positivos) e saudáveis/não doentes (negativos), respectivamente.^{29,35} Na presente revisão, observou-se que seis^{17,18,20-23} estudos incluídos preferiram adotar os pontos de corte com maiores sensibilidade e especificidade. Apenas o estudo brasileiro¹⁹ assumiu o ponto de corte com maior sensibilidade.

Segundo Carrazzone et al.,³⁶ testes de triagem necessitam de alta sensibilidade e moderada especificidade. Em contrapartida, testes diagnósticos necessitam de maiores especificidades. Isso possibilita que apenas os indivíduos realmente doentes sejam classificados nessa condição. Com base nisso, é possível inferir que o ponto de corte de maior sensibilidade, proposto no estudo feito por Rocco et al.,¹⁹ pode ser indicado para avaliação precoce da RI como um método de triagem dos adolescentes com maior risco de desenvolver complicações cardiometabólicas.

Nos estudos em que os pontos de corte foram ajustados para o sexo,^{18,19} as adolescentes tiveram valores menores para o ponto de corte do índice HOMA-IR, evento provavelmente observado devido às maiores médias do índice HOMA-IR e maiores frequências de RI nos indivíduos do sexo feminino. De fato, estudos^{4,37} mostram que, durante a adolescência, ocorre uma redistribuição fisiológica da gordura das extremidades para o tronco no sexo feminino. Em adição, esse aumento na gordura corporal total e abdominal, decorrente da fase de maturação sexual e início da menarca nas meninas, pode se associar a médias significativamente mais elevadas do índice HOMA-IR. Diante disso, a população de adolescentes deve ser estudada em função do sexo e do estágio de maturação sexual. Nos estudos avaliados, a análise da maturação sexual foi feita com os

critérios de classificação propostos por Tanner,³⁸ que consideram como indivíduos púberes aqueles que se encontram em estágio maior ou igual a II da classificação para o estágio de maturação sexual.

Das investigações incluídas, apenas o estudo de Singh et al.²⁰ com adolescentes indianos apresentou a possibilidade de extrapolar os resultados para outras populações. Entretanto, o autor não levou em consideração o sexo e o estadiamento da maturação sexual nas suas análises. Em adição, vale salientar que, para o uso do ponto de corte elaborado neste estudo nos adolescentes brasileiros, deve-se observar as diferenças das prevalências de excesso de peso e obesidade entre adolescentes brasileiros e indianos. O percentual desse diagnóstico nutricional é menor entre os brasileiros (25,4% em adolescentes brasileiros³⁹ vs. 59,0% em indianos). Apesar disso, o ponto de corte determinado pelo estudo apresenta boa sensibilidade e especificidade e o valor pode ser útil na detecção precoce do quadro de RI.

No estudo feito por Burrows et al.¹⁷ com adolescentes da América do Sul residentes no Chile, o ponto de corte determinado para o índice HOMA-IR foi próximo ao recomendado pela investigação previamente citada²⁰ e foi encontrada alta associação do HOMA-IR $\geq 2,6$ com o elevado risco cardiometabólico. Sugere-se que os achados de Burrows et al.¹⁷ corroborem a validade externa do ponto de corte recomendado por Singh et al.,²⁰ visto a proximidade dos pontos de corte elaborados nos dois trabalhos.

A I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência⁴⁰ indica o uso do ponto de corte elaborado por Keskin et al.²³ para a determinação da RI em adolescentes brasileiros. Em virtude de não haver estudos referentes ao tema com amostras representativas de adolescentes brasileiros, vários trabalhos feitos no país usam a recomendação proposta pela diretriz⁴⁰ para o diagnóstico da RI.^{4,41-44} Entretanto, vale salientar que, após a publicação da diretriz,⁴⁰ outras investigações foram feitas com procedimentos metodológicos mais controlados e amostras maiores e mais semelhantes à população de adolescentes brasileiros, que propõem pontos de corte mais condizentes com a fisiologia desses indivíduos.^{17,20}

O ponto de corte elaborado pelo estudo de Rocco et al.¹⁹ é uma opção para a detecção da RI em adolescentes brasileiros, contudo, por ter sido elaborado para a análise de um conjunto de alterações cardiometabólicas, recomenda-se que o ponto de corte seja usado na prática clínica para a triagem de adolescentes em risco. Os pontos de corte observados nas investigações de Yin et al.,²² Kutoglu et al.¹⁸ e Tresaco et al.²¹ são voltados para as populações analisadas nos estudos de base e podem não ser concordantes com a presença de RI em adolescentes brasileiros.

Algumas limitações referentes ao desenho dos estudos primários foram registradas, como o delineamento transversal, não sendo possível inferir relações de causa e efeito; a ausência do *clamp* euglicêmico para comparação desse método com o índice HOMA-IR; no entanto, como já mencionado, o *clamp* euglicêmico não é feito com frequência em estudos clínicos e epidemiológicos em virtude do seu alto custo; e a falta de padronização nos métodos laboratoriais para detecção da insulinemia, o que torna difícil a comparação entre os estudos originais. Além disso, outro fator limitante foi a inclusão de crianças e adolescentes nos desenhos dos estudos originais analisados, sem o devido

ajuste para o estágio de maturação sexual na determinação dos pontos de corte para o índice HOMA-IR.^{21,23}

Com relação à interpretação dos resultados do presente estudo, deve-se considerar a probabilidade de haver artigos não encontrados na busca bibliográfica, apesar de a estratégia de pesquisa ter levado em consideração a possibilidade desse viés em todas as etapas, e a ausência de análises quantitativas e o cálculo de medidas sumarizadas (meta-análise), em decorrência da heterogeneidade das pesquisas analisadas em termos de amostragem, uso de critérios de classificação e análises estatísticas diferenciadas e variações biológicas e sociais entre as populações dos estudos de base.

Em síntese, o índice HOMA-IR se constitui num método confiável para detecção da RI em adolescentes, desde que usados os pontos de corte que mais se adequem à realidade da população em estudo. Observa-se que não foram encontrados na literatura estudos representativos, conduzidos no Brasil, que objetivassem determinar pontos de corte para detecção da RI pelo índice HOMA-IR em adolescentes do país. Diante disso, faz-se necessária a condução de estudos nacionais com amostras representativas que possam definir de maneira mais fidedigna os pontos de corte do índice HOMA-IR para adolescentes brasileiros.

Espera-se que os resultados apresentados nesta revisão sistemática contribuam para o incentivo à padronização dos métodos de classificação da RI pelo índice HOMA-IR em adolescentes e auxiliem na detecção precoce do quadro de RI e prevenção de doenças cardiometabólicas para a vida adulta.

Financiamento

O estudo não recebeu financiamento.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

- Costa RF, Santos NS, Goldraich NP, Barski TF, Andrade KS, Krueh LF. Síndrome metabólica em adolescentes obesos: comparação entre três diferentes critérios diagnósticos. *J Pediatr (Rio J)*. 2012;88:303–9.
- Lavrador MS, Abbes PT, Escrivão MA, Taddei JA. Riscos cardiovasculares em adolescentes com diferentes graus de obesidade. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96:205–11.
- Sigwalt FR, Silva RC. Resistência à insulina em adolescentes com e sem excesso de peso de município da Grande Florianópolis - SC. *Rev Bras Enferm*. 2014;67:43–7.
- Gobato AO, Vasques AC, Zambon MP, Barros Filho AA, Hessel G. Síndrome metabólica e resistência à insulina em adolescentes obesos. *Rev Paul Pediatr*. 2014;32:55–9.
- Souza MR, Bezerra CS, Mazzario RA, Leite BP, Liberatore Junior RD. Análise da prevalência de resistência insulínica e diabetes mellitus tipo 2 em crianças e adolescentes obesos. *Arq Cienc Saude*. 2004;11:215–8.
- Barseem NF, Helwa MA. Homeostatic model assessment of insulin resistance as a predictor of metabolic syndrome: consequences of obesity in children and adolescents. *Egypt Pediatr Assoc Gazette*. 2015;63:19–24.
- Mieldazis SF, Azzalis LA, Junqueira VB, Souza FI, Sarni RO, Fonseca FL. Avaliação do hiperinsulinismo em amostra de crianças pré-pubescentes. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86:245–9.
- Uwaifo GI, Fallon EM, Chin J, Elberg J, Parikh SJ, Fallon EM. Indices of insulin action, disposal, and secretion derived from fasting samples and clamps in normal glucose-tolerant black and white children. *Diabetes Care*. 2002;25:2081–7.
- Cuartero BG, Lacalle CG, Lobo CJ, Vergaz AG, Rey CC, Villar MJ, et al. Índice HOMA y QUICKI, insulina y péptido C in niños sanos: punto de corte de riesgo cardiovascular. *AnPediatr (Barc)*. 2007;66:481–90.
- Invitti C, Guzzaloni G, Gilardini L, Morabito F, Viberti G. Prevalence and concomitants of glucose intolerance in European obese children and adolescents. *Diabetes Care*. 2003;26:118–24.
- Lee JM, Okumura MJ, Davis MM, Herman WH, Gurney JG. Prevalence and determinants of insulin resistance among U.S. adolescents. A population-based study. *Diabetes Care*. 2006;29:2427–31.
- Schwimmer JB, Deutsch R, Rauch JB, Behling C, Newbury R, Lavine JE. Obesity, insulin resistance, and other clinicopathological correlates of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr*. 2003;143:500–5.
- Brasil - Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos - Departamento de ciência e tecnologia. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de estudos observacionais comparativos sobre fatores de risco e prognóstico. Brasília: Ministério de Saúde; 2014.
- Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1997;33:159–74.
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;339:b2700.
- Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini MM, Silva CM. Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. *Rev Saude Publica*. 2010;44:559–65.
- Burrows R, Correa-Burrows P, Reyes M, Blanco E, Albala C, Gahagan S. Healthy Chilean adolescents with HOMA-IR ≥ 2.6 have increased cardiometabolic risk: association with genetic, biological, and environmental factors. *J Diabetes Res*. 2015:783296.
- Kurtoğlu S, Hatipoğlu N, Mazcoğlu M, Kendirci M, Keskin M, Kondolot M. Insulin resistance in obese children and adolescents: HOMA-IR cut-off levels in the prepubertal and pubertal periods. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2010;2:100–6.
- Rocco ER, Mory DB, Bergamin CS, Valente F, Miranda VL, Calegare BF. Optimal cutoff points for body mass index, waist circumference and HOMA-IR to identify a cluster of cardiometabolic abnormalities in normal glucose-tolerant Brazilian children and adolescents. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2011;55:638–45.
- Singh Y, Garg MK, Tandon N, Marwaha RK. A study of insulin resistance by HOMA-IR and its cut-off value to identify metabolic syndrome in urban Indian adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2013;5:245–51.
- Tresaco B, Bueno G, Pineda I, Moreno LA, Garagorri JM, Bueno M. Homeostatic model assessment (HOMA) index cut-off values to identify the metabolic syndrome in children. *J Physiol Biochem*. 2005;61:381–8.
- Yin J, Li M, Xu L, Wang Y, Cheng H, Zhao X, et al. Insulin resistance determined by homeostasis model assessment (HOMA) and associations with metabolic syndrome among Chinese children and teenagers. *Diabetol Metab Syndr*. 2013;5:71–9.
- Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check

- index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics*. 2005;115:e500-3.
24. Cruz ML, Goran MI. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Curr Diab Rep*. 2004;4:53-62.
 25. Moraes AC, Fulaz CS, Netto-Oliveira ER, Reichert FF. Prevalência de síndrome metabólica em adolescentes: uma revisão sistemática. *Cad Saude Publica*. 2009;25:1195-202.
 26. American Diabetes Association. Conference development on insulin resistance. *Dia Care*. 1998;21:310-4.
 27. Matthews D, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Trecher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-9.
 28. Geloneze B, Tambascia MA. Avaliação laboratorial e diagnóstico da resistência à insulina. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006;50:208-15.
 29. Martinez EZ, Louzada-Neto F, Pereira BB. A curva ROC para testes diagnósticos. *Cad Saude Coletiva*. 2003;1:7-31.
 30. Geloneze B, Vasques AC, Stabe CF, Pareja JC, Rosado LE, Queiroz EC, et al. HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome: Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009;53:281-7.
 31. Madeira IR, Carvalho CN, Gazolla FM, Matos HJ, Borges MA, Bordallo MA. Ponto de corte do índice homeostatic model assessment for insulin resistance (HOMA-IR) avaliado pela curva receiver operating characteristic (ROC) na detecção de síndrome metabólica em crianças pré-púberes com excesso de peso. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008;52:1466-73.
 32. Muniyappa R, Lee S, Chen H, Quon MJ. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. *Am J Physiol Endocrinol Metabol*. 2008;294:E15-26.
 33. Reinehr T, Andler W. Changes in the atherogenic risk factor profile according to degree of weight loss. *Arch Dis Child*. 2004;89:419-22.
 34. Souza MS, Leme RB, Franco RR, Romaldini CC, Tumas R, Cardoso AL, et al. Síndrome metabólica em adolescentes com sobrepeso e obesidade. *Rev Paul Pediatr*. 2007;25:214-20.
 35. Castanho MJ, Barros LC, Vendite LL, Yamakami A. Avaliação de um teste em medicina usando uma curva ROC fuzzy. *Biomatemática*. 2004;14:19-28.
 36. Carrazzone CF, Brito AM, Gomes YM. Importância da avaliação sorológica pré-transfusional em receptores de sangue. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2004;26:93-8.
 37. Faria ER, Faria FR, Franceschini SC, Peluzio MC, Sant'Ana LF, Novaes JF, et al. Resistência à insulina e componentes da síndrome metabólica, análise por sexo e por fase da adolescência. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2014;58:610-8.
 38. Tanner JM. Growth at adolescence. In: Malina RM, Bouchard C, editors. *Growth, maturation, and physical activity*. Champaign: Human Kinetics Books; 1991.
 39. Brasil - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009*. Rio de Janeiro: IBGE; 2011.
 40. Sociedade Brasileira de Cardiologia, departamento de aterosclerose. *I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência*. *Arq Bras Cardiol*. 2005;85 Suppl 6:3-36.
 41. Faria ER, Franceschini SC, Peluzio MC, Sant'Ana LF, Priore SE. Correlação entre variáveis de composição corporal e metabólica em adolescentes do sexo feminino. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93:119-27.
 42. Pinto KA, Priore SE, Iocchi KM. Parâmetros metabólicos e fatores de risco associados à obesidade abdominal em adolescentes do sexo feminino de escolas públicas do Distrito Federal (Brasil). *ALAN*. 2011;61:5-64.
 43. Santos LC, Cintra IP, Fisberg M, Martini LA. Body trunk fat and insulin resistance in post-pubertal obese adolescents. *Sao Paulo Med J*. 2008;126:82-6.
 44. Serrano HM, Carvalho GQ, Pereira PF, Peluzio MC, Franceschini SC, Priore SE. Body composition, biochemical and clinical changes of adolescents with excessive adiposity. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95:464-72.