

MÁRCIA CRISTINA DE SOUSA REIS

**DEFINIÇÃO DE VALORES DE REFERÊNCIA PARA OS ÍNDICES
HOMA-IR E HOMA-BETA E SUA IMPORTÂNCIA CLÍNICA EM
AMOSTRA POPULACIONAL DO DISTRITO FEDERAL**

BRASÍLIA

2009

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

MÁRCIA CRISTINA DE SOUSA REIS

**DEFINIÇÃO DE VALORES DE REFERÊNCIA PARA OS ÍNDICES
HOMA-IR E HOMA-BETA E SUA IMPORTÂNCIA CLÍNICA EM
AMOSTRA POPULACIONAL DO DISTRITO FEDERAL**

**Dissertação apresentada como requisito parcial
para a obtenção do Título de Mestre em Ciências
da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.**

Orientadora:

Dr^a Luciana Ansaneli Naves

BRASÍLIA

2009

MÁRCIA CRISTINA DE SOUSA REIS

**DEFINIÇÃO DE VALORES DE REFERÊNCIA PARA OS ÍNDICES HOMA-IR E
HOMA-BETA E SUA IMPORTÂNCIA CLÍNICA EM AMOSTRA POPULACIONAL
DO DISTRITO FEDERAL**

**Dissertação apresentada como requisito parcial
para a obtenção do Título de Mestre em Ciências
da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.**

Aprovado em 20 de agosto de 2009

BANCA EXAMINADORA

Dr^a. Luciana Ansaneli Naves (presidente)
Universidade de Brasília (UnB)

Dr. Luiz Augusto Casulari Roxo da Motta
Universidade de Brasília (UnB)

Dr^a. Angélica Amorim Amato
Universidade de Brasília (UnB)

BRASÍLIA

2009

AGRADECIMENTOS

A minha mãe, Marcília, pelo eterno sorriso;

Ao meu pai, Antonio, que me inspira na busca pelo conhecimento;

Ao meu irmão, Marco, com quem sempre posso contar;

A minha irmã, Marceli, e ao meu esposo, Leandro, que estiveram ao meu lado a cada passo, me incentivando e inspirando;

Ao meu cunhadinho, Rodrigo, um irmão de coração;

A minha orientadora, Dra. Luciana, que participou desta jornada em contribuição aos meus conhecimentos, pelos ensinamentos acadêmicos e extra-acadêmicos, paciência, apoio e confiança.

Ao Dr. Marcelo Palmeira Rodrigues, pelas idéias, pensamentos e reflexões.

Ao Laboratório Sabin, por disponibilizar o banco de dados utilizado nessa pesquisa.

RESUMO

Contexto: A avaliação da sensibilidade à insulina é importante ferramenta para os estudos epidemiológicos e para a compreensão da fisiopatologia e desenvolvimento do diabetes tipo 2, síndrome metabólica, síndrome dos ovários policísticos, obesidade, hipertensão, dislipidemia e doença aterosclerótica. A resistência à insulina, apesar dos recentes estudos, ainda não dispõe de método de investigação laboratorial que preencha todos os critérios para a utilização de um parâmetro universal. A determinação de valores de referência deve ser estabelecida para cada população e corrigida para o método utilizado na dosagem da insulina e da glicose.

Objetivos: Este trabalho teve por objetivo validar e determinar valores de referência para uma amostra populacional de Brasília, utilizando modelos matemáticos como o HOMA- β e HOMA-IR, considerando o método de quimioluminescência para a determinação das concentrações plasmáticas de insulina. Além disso, procurou determinar a influência da glicemia, idade, gênero, índice de massa corpórea (IMC) e níveis de triglicerídeos sobre os índices HOMA-IR e HOMA- β .

Pacientes e Métodos: Avaliou-se retrospectivamente 1101 pacientes, recrutados através do sistema informatizado do Laboratório Sabin de Análises Clínicas, que foram referidos por diversos médicos prescritores, com a finalidade de dosar os níveis de glicose e insulina plasmáticas em jejum, hemoglobina glicada e lipidograma, entre os meses de julho de 2007 e dezembro de 2008. Os dados antropométricos como peso, altura, IMC, medicações em uso, foram obtidos do cadastro no banco de dados, no momento da admissão. Os pacientes que estavam em uso de medicações anti-hiperglicemiantes, hipoglicemiantes ou derivados de estatinas foram excluídos da análise. Foram determinados os índices HOMA-IR, HOMA- β , estabelecidas correlações por as demais variáveis e comparados com outros modelos matemáticos.

Resultados e Discussão: Foram analisados 811 indivíduos do sexo feminino e 290 do sexo masculino, com idades entre 18 e 86 anos (idade média de $40,59 \pm 14,14$ anos). Os pacientes foram categorizados pela glicemia, trigliceridemia, idade, sexo, IMC e grau de resistência à insulina. O grupo normoglicêmico apresentou glicemia de jejum média de $87,33 \pm 6,82$ mg/dl e insulinemia média de $9,63 \pm 6,62$ μ U/ml, com mediana de $8,4$ μ U/ml. A média do HOMA-IR foi $2,10 \pm 1,52$, com mediana de $1,80$ e 75º percentil de $2,7$, e do HOMA- β , $152,31 \pm 105,81$, com mediana de $126,94$. Os pacientes hiperglicêmicos apresentaram valores

superiores de glicemia, insulinemia, IMC e HOMA-IR, e valores inferiores de HOMA- β quando comparados com os pacientes normoglicêmicos, com diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$). A glicose plasmática de jejum do grupo hiperglicêmico variou de 100 a 205 mg/dl, e a insulinemia média foi de $14,74 \pm 8,35$ μ U/ml, com mediana de 12,70 μ U/ml. O valor médio do índice HOMA-IR foi de $4,01 \pm 2,47$, com mediana de 3,35 e do HOMA- β , $118,16 \pm 67,52$, com mediana de 107,00. Os indivíduos com parâmetros normais de IMC, colesterol total, colesterol HDL, triglicerídeos e glicemia apresentaram valores médios do índice HOMA-IR de $1,47 \pm 1,44$, mediana de 1,18, 75º percentil de 1,68 e 90º percentil de 2,19. Os valores médios para o índice HOMA- β foram de $115,02 \pm 89,11$, com mediana de 93,24, 75º percentil de 155,29 e 90º percentil de 188,25.

Conclusão: A idade tem forte efeito na função das células- β pancreáticas, com redução do índice HOMA- β ao longo das categorias etárias, mas parece não exercer por si só influência na resistência à insulina. A adiposidade teve forte influência sobre o aumento das concentrações de triglicerídeos e a redução das concentrações de colesterol HDL. Não houve diferenças significativas entre os valores de colesterol total e colesterol LDL na comparação entre as categorias de IMC, tanto na análise do total quanto na análise de cada um dos gêneros. A hipertrigliceridemia está associada a aumento da resistência à insulina e da função das células- β pancreáticas.

Palavras-chave: HOMA-IR; HOMA- β ; quimioluminescência.

ABSTRACT

Background: The assessment of insulin sensitivity is an important tool for epidemiological studies and for understanding the pathophysiology and development of type 2 diabetes, metabolic syndrome, polycystic ovary syndrome, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic disease. Insulin resistance, despite recent studies, still lacks a method to laboratory research that meets all the criteria for the use of a universal parameter. The determination of benchmarks should be established for each population and corrected for the method used for the determination of insulin and glucose.

Objectives: This study aimed to validate and determine reference values for a sample population of Brasilia, using mathematical models such as HOMA- β and HOMA-IR, whereas the chemiluminescence method for determination of plasma levels of insulin. In addition, examined the influence of blood glucose, age, gender, BMI and triglyceride levels on the index HOMA-IR and HOMA- β .

Patients and Methods: We retrospectively evaluated 1101 patients, recruited through the system of the Laboratory of Clinical Analysis Sabin, who were referred by various medical prescribers, with the purpose of dose levels of plasma glucose and fasting insulin, glycated hemoglobin and lipidogram, the months between July 2007 and December 2008. The anthropometric data such as weight, height, body mass index, medications in use, were obtained through registration in the database at the time of admission. Were excluded from the analysis all patients who were using anti-hyperglycemic, hypoglycemic or derivatives of statins medications. Were determined HOMA-IR, HOMA- β , established correlations for other variables and compared with other models.

Results and Discussion: In subjects examined the distribution was 811 females and 290 males, aged between 18 and 86 years (mean age 40.59 ± 14.14 years). Patients were categorized by blood glucose and triglycerides levels, age, gender, BMI and values of HOMA-IR index. The group presented normoglycemic fasting plasma glucose average of 87.33 ± 6.82 mg/dl and insulin average of 9.63 ± 6.62 μ U/ml, with a median of 8.4 μ U/ml. The mean HOMA-IR was 2.10 ± 1.52 , with a median of 1.80 and 75th percentile of 2.7, and HOMA- β , 152.31 ± 105.81 , with a median of 126.94. Hyperglycemic patients had higher values of glucose, insulin, BMI and HOMA-IR and lower values of HOMA- β when compared with normoglycemic patients, with statistically significant differences ($p < 0.05$). The fasting plasma glucose in the hyperglycemic group ranged from 100 to 205 mg/dl, and insulin

average was 14.74 ± 8.35 $\mu\text{U/ml}$, with a median of 12.70 $\mu\text{U/ml}$. The average value of HOMA-IR index was 4.01 ± 2.47 , with a median of 3.35 and HOMA- β , 118.16 ± 67.52 , with a median of 107.00 . Individuals with normal parameters of BMI, total cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides and glucose showed mean values of HOMA-IR index of 1.47 ± 1.44 , median 1.18 , 75th percentile of 1.68 and 90th percentile of 2.19 . The average values for the index HOMA- β were 115.02 ± 89.11 , with a median of 93.24 , 75th percentile of 155.29 and 90th percentile of 188.25 .

Conclusion: Age has a strong effect on the function of pancreatic β -cells, with reduction in HOMA- β index over the age categories, but does not exert itself to influence insulin resistance. The adiposity demonstrated strong influence on the increased levels of triglycerides and lower levels of HDL cholesterol. There were no significant differences between the values of total cholesterol and LDL cholesterol in the comparison between categories of BMI in both the analysis of the total as in the analysis of each gender. The hypertriglyceridemia is associated with increased insulin resistance and the function of pancreatic β -cells.

Keywords: HOMA-IR, HOMA- β , chemiluminescence

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 4.1- COMPARAÇÃO ENTRE O MODELO HOMA ORIGINAL DE 1985 (A) E O MODELO HOMA-2 COMPUTACIONAL DE 1996 (B). FIGURA RETIRADA DE WALLACE ET AL., 2004 B.	33
FIGURA 6.1- BOX PLOT DO ÍNDICE HOMA-IR DE ACORDO COM AS CATEGORIAS DE IMC.	51
FIGURA 6.2- BOX PLOT DO ÍNDICE HOMA-B DE ACORDO COM AS CATEGORIAS DE IMC.	51
FIGURA 6.3- CORRELAÇÃO ENTRE O IMC E OS VALORES DO ÍNDICE HOMA-IR TRANSFORMADOS PELO LOGARITMO NATURAL.	54
FIGURA 6.4- CORRELAÇÃO ENTRE OS VALORES DE TRIGLICERÍDEOS E DO ÍNDICE HOMA-IR, AMBOS TRANSFORMADOS PELO LOGARITMO NATURAL.	54
FIGURA 6.5- BOX PLOT DO ÍNDICE HOMA-IR (A), HOMA-B (B), LN HOMA-IR (C) E LN HOMA-B (D). HISTOGRAMA DA DISTRIBUIÇÃO DO ÍNDICE LN HOMA-IR (E) E LN HOMA-B (F). LINHA CONTÍNUA AJUSTADA AOS DADOS REPRESENTA A DISTRIBUIÇÃO GAUSSIANA.	55
FIGURA 6.6- BOX PLOT DOS ÍNDICES HOMA-IR E HOMA-B EM INDIVÍDUOS NOMAIS.	61
FIGURA 6.7- RELAÇÃO ENTRE A CAPACIDADE SECRETÓRIA DAS CÉLULAS BETA-PANCREÁTICAS, MEDIDA PELOS ÍNDICES HOMA-B E HOMA-2 B, E A SENSIBILIDADE À INSULINA CARACTERIZADA, RESPECTIVAMENTE, PELO ÍNDICE $1/\text{HOMA-IR}$ E HOMA-2 S EM INDIVÍDUOS INTOLERANTES À GLICOSE EM JEJUM.	68

LISTA DE TABELAS

TABELA 6.1- CARACTERÍSTICAS GERAIS DA AMOSTRA	46
TABELA 6.2- CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA DE ACORDO COM AS CATEGORIAS GLICÊMICAS	47
TABELA 6.3- COMPARAÇÃO DO PERFIL LIPÍDICO E DOS VALORES DE HEMOGLOBINA GLICADA ENTRE INDIVÍDUOS NORMOGLICÊMICOS E HIPERGLICÊMICOS.....	48
TABELA 6.4- VARIÁVEIS NA POPULAÇÃO NORMOGLICÊMICA CATEGORIZADAS PELO IMC	50
TABELA 6.5- CARACTERIZAÇÃO DO PERFIL LIPÍDICO DE INDIVÍDUOS NORMOGLICÊMICOS DO SEXO MASCULINO E FEMININO CATEGORIZADOS PELO IMC	52
TABELA 6.6- INFLUÊNCIA DOS VALORES DE TRIGLICERÍDEOS EM INDIVÍDUOS NORMOGLICÊMICOS E COM IMC NORMAL	56
TABELA 6.7- VALORES DA INSULINEMIA TRANSFORMADA PELO LOGARITMO NATURAL NOS INDIVÍDUOS NORMOGLICÊMICOS AO LONGO DAS CLASSES DE RESISTÊNCIA À INSULINA E IDADE	57
TABELA 6.8- VALORES DO ÍNDICE HOMA-IR TRANSFORMADOS PELO LOGARITMO NATURAL NOS INDIVÍDUOS NORMOGLICÊMICOS AO LONGO DAS CLASSES DE RESISTÊNCIA À INSULINA E IDADE	58
TABELA 6.9- VALORES DO ÍNDICE HOMA-B TRANSFORMADOS PELO LOGARITMO NATURAL NOS INDIVÍDUOS NORMOGLICÊMICOS AO LONGO DAS CLASSES DE RESISTÊNCIA À INSULINA E IDADE	58
TABELA 6.10- VALORES DA GLICEMIA NOS INDIVÍDUOS NORMOGLICÊMICOS AO LONGO DAS CLASSES DE RESISTÊNCIA À INSULINA E IDADE.....	59
TABELA 6.11- PERFIL DOS INDIVÍDUOS COM VALORES NORMAIS DE TRIGLICERÍDEOS, COLESTEROL TOTAL, COLESTEROL HDL, GLICEMIA E IMC.....	60
TABELA 6.12- SENSIBILIDADE À INSULINA E CAPACIDADE DAS CÉLULAS BETA EM HOMENS E MULHERES COM PARÂMETROS NORMAIS	62
TABELA 6.13- FREQUÊNCIAS DE ALTERAÇÕES BIOQUÍMICAS UTILIZANDO O 75° E O 90° PERCENTIL DO HOMA-IR COMO PONTO DE CORTE	63
TABELA 6.14- CARACTERÍSTICAS DOS INDIVÍDUOS INSULINO-RESISTENTES E INSULINO-SENSÍVEIS COM PONTO DE CORTE NO 75° PERCENTIL E 90° PERCENTIL	64
TABELA 6.15- RELAÇÃO ENTRE OS ÍNDICES UTILIZADOS PARA ESTIMAR A FUNÇÃO DAS CÉLULAS-B PANCREÁTICAS E A SENSIBILIDADE À INSULINA EM 902 INDIVÍDUOS NORMOGLICÊMICOS CONSIDERANDO TODAS AS CATEGORIAS DE IMC	65
TABELA 6.16- RELAÇÃO ENTRE OS ÍNDICES UTILIZADOS PARA ESTIMAR A FUNÇÃO DAS CÉLULAS-B PANCREÁTICAS E A SENSIBILIDADE À INSULINA EM 361 INDIVÍDUOS NORMOGLICÊMICOS E COM IMC NA FAIXA NORMAL	66
TABELA 6.17- RELAÇÃO ENTRE OS ÍNDICES UTILIZADOS PARA ESTIMAR A FUNÇÃO DAS CÉLULAS-B PANCREÁTICAS E A SENSIBILIDADE À INSULINA EM 189 INDIVÍDUOS INTOLERANTES A GLICOSE EM JEJUM	67
ANEXO 1- CRITÉRIOS PARA DIAGNÓSTICO CLÍNICO DA SÍNDROME METABÓLICA. MODIFICADA DE CAN E BERSOT, 2007	81
ANEXO 2- CORRELAÇÕES DO HOMA COM OUTROS MÉTODOS. MODIFICADA DE WALLACE ET AL., 2004 (B).....	82
ANEXO 3- CORRELAÇÕES ENTRE OS PARÂMETROS AVALIADOS	83

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

I_x	Insulinemia no tempo x.
$x=0$	jejum.
$x=30$	30 minutos após administração oral de glicose anidra.
$x=120$	120 minutos após administração oral de glicose anidra
G_x	Glicemia no tempo x
HOMA	<i>Homeostasis Model Assessment</i>
HOMA- β	estimativa da função das células beta através do modelo homeostático.
HOMA-IR	estimativa da resistência à insulina através do modelo homeostático.
ISI $_x$	índice de sensibilidade à insulina no tempo x, correspondendo à: $10^{-4} / (I_x \cdot G_x)$
S $_{Iclamp}$	estimativa da sensibilidade à insulina pelo grampo hiperinsulinêmico-euglicêmico.
$\Delta I_x / \Delta G_x$	Índice insulinogênico, correspondendo à razão da variação de insulina pela variação de glicose no tempo x.
CIR $_x$	Resposta insulínica corrigida no tempo x, correspondendo à: $I_x / [G_x \cdot (G_x - 70)]$
AIR $_{GLIC}$	Resposta insulínica aguda à glicose intravenosa.
IMC	Índice de massa corpórea.
PAI-1	Inibidor do ativador de plasminogênio-1
PPAR- γ	Receptor gama ativado por proliferadores peroxissomais
MMP-9	Matriz metaloproteinase-9

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 JUSTIFICATIVA	16
3 OBJETIVOS	17
3.1 OBJETIVO PRINCIPAL	17
3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	17
4 REVISÃO DA LITERATURA	18
4.1 MECANISMOS ENVOLVIDOS NA HOMEOSTASE DA GLICOSE	18
4.1.1 <i>Vias de Sinalização e Ação da Insulina</i>	18
4.1.2 <i>Transportadores de Glicose</i>	19
4.2 MECANISMOS DE RESISTÊNCIA À AÇÃO DA INSULINA	20
4.3 SÍNDROME DE RESISTÊNCIA À INSULINA	22
4.4 RESISTÊNCIA À INSULINA E DIABETES MELLITUS TIPO 2	24
4.5 RESISTÊNCIA À INSULINA E INFLAMAÇÃO	26
4.5 ÍNDICES PARA AVALIAÇÃO DA RESISTÊNCIA À INSULINA	27
4.5.1 <i>Grampo Euglicêmico Hiperinsulinêmico</i>	27
4.5.3 <i>QUICKI (Quantitative Insulin-sensitivity Check Index)</i>	28
4.5.4 <i>HOMA (Homeostasis Model Assessment)</i>	28
4.5.5 <i>Insulinemia de Jejum e Variáveis</i>	29
4.6 O MODELO HOMEOSTÁTICO E SUAS VARIAÇÕES	29
4.7 INTERPRETAÇÃO ANALÍTICA DO HOMA	35
4.7.1 <i>Variação Biológica da Insulinemia</i>	35
4.7.2 <i>Acurácia dos Métodos de Dosagem da Insulina</i>	36
4.7.5 <i>Avaliação dos Valores de Referência</i>	36
5 PACIENTES E MÉTODOS	38
5.1 LOCAL DO ESTUDO	38
5.2 TIPO DE ESTUDO	38
5.3 SELEÇÃO DOS PACIENTES	38
5.3.1 <i>Critérios de Inclusão</i>	39
5.3.2 <i>Critérios de Exclusão</i>	39
5.4 PROCEDIMENTOS TÉCNICOS	39
5.5 ENSAIOS	40
5.5.1 <i>Dosagem de Glicose</i>	40
5.5.2 <i>Dosagem de insulina</i>	40
5.5.3 <i>Dosagem de hemoglobina glicada</i>	41
5.5.4 <i>Dosagem de Colesterol total</i>	41
5.5.5 <i>Dosagem de Colesterol-HDL</i>	42

5.5.6 Dosagem de Triglicerídeos	43
5.5.7 Colesterol LDL.....	43
5.6 CÁLCULO DO ÍNDICE HOMA	43
5.7 DEFINIÇÃO DOS CRITÉRIOS PARA A CLASSIFICAÇÃO DE INDIVÍDUOS NORMAIS	44
5.8 PROCEDIMENTOS ÉTICOS	44
5.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA	45
6 RESULTADOS	46
6.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA	46
6.1.1 Idade, Sexo e Índice de Massa Corpórea.....	46
6.1.2 Categorização da Amostra de Acordo com a Glicemia.....	46
6.1.3 Avaliação do Perfil Lipídico e Controle Metabólico.....	48
6.2 O PAPEL DO ÍNDICE DE MASSA CORPÓREA NA RESISTÊNCIA À INSULINA	49
6.3 O PAPEL DA CONCENTRAÇÃO DE TRIGLICERÍDEOS NA RESISTÊNCIA À INSULINA.....	53
6.4 A INFLUÊNCIA DA IDADE NA RESISTÊNCIA À INSULINA E NA CAPACIDADE SECRETORA DAS CÉLULAS-B PANCREÁTICAS.....	57
6.5 DEFINIÇÃO DOS VALORES DE REFERÊNCIA PARA OS INDIVÍDUOS NORMAIS	60
6.5.1 Parâmetros Bioquímicos.....	60
6.5.2 Avaliação da Sensibilidade à Insulina.....	61
6.6 RELAÇÃO ENTRE A CAPACIDADE SECRETÓRIA DAS CÉLULAS B- PANCREÁTICAS E A SENSIBILIDADE À INSULINA	65
7 DISCUSSÃO	69
8 CONCLUSÃO.....	79
REFERÊNCIAS	84

1 INTRODUÇÃO

Estudos recentes têm demonstrado a importância do diagnóstico precoce dos distúrbios da glicemia e resistência à ação da insulina para a prevenção da síndrome metabólica e suas complicações em longo prazo. As evidências têm levado a modificações dos valores de referência para glicemia e insulinemia, com a finalidade de detectar os distúrbios iniciais relacionados ao metabolismo da glicose.

Os constantes avanços alcançados no diabetes mellitus sugerem o estabelecimento de parâmetros cada vez mais rigorosos quanto ao diagnóstico e controle da doença. Os critérios propostos em 1979 pelo National Diabetes Data Group (NDDG) e pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 1980 foram modificados em 1997, definindo como critério diagnóstico para diabetes mellitus glicemias de jejum ≥ 126 mg/dl, medidas em duas ocasiões diferentes. Quando o paciente apresentar glicemias de jejum entre 110 e 125 mg/dl é classificado como intolerante à glicose em jejum. Outro critério utilizado para estabelecer o diagnóstico de alterações glicêmicas é o teste oral de tolerância à glicose (TTGO), utilizando-se 75 gramas de glicose anidra. Nessa curva, espera-se que o valor da glicose em 120 minutos seja < 140 mg/dl. Se esse valor estiver entre 140-200 mg/dl, o paciente é classificado como intolerante à glicose, e acima de 200 mg/dl, como diabético. [REPORT OF EXPERT COMITTEE ON THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF DIABETES MELLITUS, 1997; SUMVOLL et al., 2000).

A hemoglobina glicada, que retrata a média da glicemia do paciente nos últimos 2 a 3 meses, e a frutossamina, que reflete a glicemia dos últimos 15 dias, são úteis no monitoramento clínico, porém não são exames de primeira escolha para o diagnóstico da doença. Outros exames podem auxiliar no esclarecimento da etiologia e estadiamento da doença, tais como insulinemia, peptídeo C, dosagens de anticorpos anti-ilhotas pancreáticas, anti-insulina, anti-GAD e o HOMA (MATTHEWS et al., 1985).

A resistência à insulina, embora muito 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 dessa síndrome deveria cumprir 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 resistência à insulina entre indivíduos, (3) medida que possa ser obtida

independentemente da glicemia (hipo, normo ou hiperglicemia) do paciente, (4) dados obtidos dentro da faixa fisiológica de ação insulínica, (5) possibilidade de investigação dos mecanismos celulares responsáveis pela sensibilidade insulínica, (6) baixo custo e (7) possibilidade de aplicação clínica (GELONEZE e TAMBASCIA, 2006).

Este trabalho visa validar e determinar valores de referência para uma amostra populacional de Brasília, utilizando modelos matemáticos como o HOMA- β e HOMA-IR, considerando o método de quimioluminescência para a determinação das concentrações plasmáticas de insulina.

2 JUSTIFICATIVA

Os diversos métodos disponíveis para determinar a sensibilidade/resistência à insulina possuem limitações experimentais e interpretações individualizáveis. Métodos baseados em intervenções dinâmicas, tais como o grampo euglicêmico hiperinsulinêmico (infusão de glicose, insulina e/ou tolbutamida), teste de tolerância oral à glicose (administração de glicose oral), modelo mínimo (infusão de glicose) e métodos que empregam medições no estado de equilíbrio, como o QUICKI e HOMA (glicose e insulina de jejum), apesar de serem aplicados para a mesma finalidade e de considerarem a relação existente entre as concentrações de insulina e glicose, apresentam interpretações diferentes.

As medidas dinâmicas das respostas insulinêmica ou glicêmica após estímulo parecem ser mais apropriadas aos estudos da fisiopatologia da homeostase da glicose, sendo mais sensíveis, visto medirem tanto a sensibilidade hepática quanto a dos tecidos periféricos à insulina. Todavia, são invasivas e representam um alto custo.

O HOMA é um método acurado e fácil de usar na avaliação da sensibilidade à insulina, sendo de grande valor em estudos clínicos. A definição de valores de referência para essas medidas é essencial, uma vez que é necessário descrever o espectro de sensibilidade ao hormônio, do nível normal ao patológico, auxiliando o processo de identificação das características clínicas associadas com a resistência à insulina (BRAVATA et al., 2004).

O HOMA é um modelo que emprega medidas basais de insulina e glicose, apresenta praticidade e correlaciona-se com testes dinâmicos. Este trabalho representa o primeiro estudo com objetivo de determinar os valores de referência dos índices HOMA-IR e HOMA- β para uma amostra da população de Brasília e o primeiro estudo populacional no Brasil que utilizará o método de quimioluminescência para a determinação da insulinemia, parâmetro importante a ser utilizado no cálculo do índice. Este estudo visa ainda aperfeiçoar a acurácia do índice de HOMA, através de sua transformação logarítmica.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

-Determinar os valores de referência dos índices HOMA-IR e HOMA- β em uma amostra da população de Brasília.

3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

-Demarcar categorias de sensibilidade à insulina, distribuídas por sexo e idade, utilizando classificações em percentil;

-Estabelecer a relação entre a capacidade secretória das células- β pancreáticas e a sensibilidade à insulina;

-Determinar a influência da glicemia, idade, sexo, IMC e concentrações de triglicérides sobre os índices HOMA-IR e HOMA- β .

4 REVISÃO DA LITERATURA

4.1 MECANISMOS ENVOLVIDOS NA HOMEOSTASE DA GLICOSE

A insulina é um hormônio secretado pelas células beta das ilhotas pancreáticas. É o principal regulador da homeostase da glicose nos mamíferos. Atua tanto reduzindo a produção hepática de glicose, via diminuição da gliconeogênese e glicogenólise, como aumentando a captação periférica de glicose, principalmente pelo tecido muscular e adiposo. A insulina também estimula a lipogênese no fígado e nos adipócitos e reduz a lipólise, bem como aumenta a síntese e inibe a degradação protéica (CARVALHEIRA et al., 2002). Também modifica a expressão ou atividade de uma variedade de enzimas e sistemas transportadores em praticamente todas as células (WHITE E KAHN, 1994).

4.1.1 Vias de Sinalização e Ação da Insulina

Os receptores de insulina estão presentes em virtualmente todos os tecidos dos vertebrados, sendo que sua maior concentração é nos adipócitos e hepatócitos (WHITE E KAHN, 1994). Esses receptores de alta afinidade estão presentes na membrana plasmática dos tecidos alvos e são glicoproteínas transmembranas com duas subunidades, α e β (CEFALU, 2001). Na verdade, corresponde a um heterotetrâmero, com duas subunidades α ligadas entre si e com subunidades β através de pontes dissulfeto. As subunidades α tem localização extracelular e contêm o sítio de ligação à insulina (WHITE E KAHN, 1994). A sinalização intracelular da insulina começa com sua ligação à subunidade α , provocando a autofosforilação de resíduos específicos de tirosina na subunidade β intracelular, que apresenta atividade tirosina quinase intrínseca. Essa ativação é essencial para muitos, se não todos, os efeitos biológicos da insulina (CEFALU, 2001; PATTI e KAHN, 1998).

O receptor tirosina quinase da insulina apresenta papel importante na transdução distal do sinal, visto que sua ativação resulta na fosforilação de tirosinas de substratos do receptor

de insulina (IRSs), incluindo o IRS-1, IRS-2, IRS-3, IRS-4 (CEFALU, 2001; WHITE, 1998). Outros substratos incluem Shc, Gab-1, p60^{dok}, Cbl, JAK2 e APS. As IRSs são proteínas citoplasmáticas com múltiplos sítios de fosforilação que, quando ativados pela insulina, se tornam sítios de ligação para substratos citosólicos que contenham domínios específicos de reconhecimento (SH2), apresentando um potencial diversificado para interação com moléculas sinalizadoras (CEFALU, 2001; SAAD et al., 1996; PESSIN e SALTIEL, 2000).

A autofosforilação do receptor de insulina estimula sua atividade tirosina quinase, levando a fosforilação da IRS-1, o principal substrato do receptor de insulina, nos seus múltiplos resíduos de tirosina. A IRS-1 ativada reconhece e se liga ao domínio SH2 da enzima quinase fosfatidilinositol-3 (quinase PI-3), provocando sua ativação (WHITE E KAHN, 1994). A ativação da quinase PI-3 parece ser necessária para a ação da insulina no transporte de glicose, síntese de glicogênio, síntese protéica, anti-lipólise e expressão gênica (KIM et al., 1999; CEFALU, 2001).

Alterações nos mecanismos de ativação e fosforilação do receptor da insulina podem resultar em ação inadequada do hormônio. O receptor de insulina, além de ser fosforilado em tirosina, também pode ser fosforilado em serina, o que reduz a ativação hormonal. Essas fosforilações inibitórias causam retrocontrole negativo na sinalização insulínica e podem provocar resistência à insulina (CARVALHEIRA et al., 2003). Estudos recentes indicam que a resistência à insulina induzida pela obesidade pode ser decorrente da ativação seqüencial da proteína quinase C (PKC) e da quinase inibidora do fator nuclear kB (IKkB), entretanto os detalhes dessa via de sinalização ainda não são claros (KIM et al., 2001).

4.1.2 Transportadores de Glicose

Pelo menos cinco proteínas homólogas transportadoras de glicose já foram identificadas (Glut-1, 2, 3, 4 e 5). Elas apresentam diferentes especificidades, propriedades cinéticas e distribuição tecidual. Duas das principais proteínas identificadas no músculo esquelético são a Glut-1, envolvida na captação basal da glicose, e a Glut-4, a principal isoforma responsiva à insulina. A Glut-4 é predominantemente expressa em tecidos alvos da insulina, como músculo esquelético e cardíaco, e tecido adiposo, e a sua translocação das vesículas intracelulares para a membrana plasmática é estimulada pela insulina. Essa

translocação é dependente da ativação da enzima quinase PI-3 via IRSs, por mecanismo ainda não totalmente elucidado (CEFALU, 2001). O tecido muscular esquelético é o principal sítio de captação e metabolismo da glicose, sendo que a resistência desse tecido a ação da insulina é um fator de grande importância na patogênese do diabetes mellitus tipo 2. Nesses indivíduos, a expressão do gene da Glut-4 é normal. O prejuízo da ação da insulina na captação da glicose seria devido a alterações na translocação ou funcionabilidade do Glut-4 (KIM et al., 1999).

4.2 MECANISMOS DE RESISTÊNCIA À AÇÃO DA INSULINA

As ações biológicas da insulina são essenciais para a regulação e manutenção homeostática da glicose (BONORA et al., 2000; MATTHEWS, 2001). A habilidade de manter a normoglicemia depende principalmente de dois fatores: a capacidade das células beta pancreáticas de secretar a insulina e a sensibilidade dos tecidos utilizadores de glicose à ação da insulina em sua concentração corrente (MATTHEWS, 2001).

A resistência à insulina é uma condição clínica de grande prevalência. Esse termo é utilizado para representar a inabilidade do hormônio na promoção da homeostase da glicose. A sua ação apresenta força subótima, demandando a presença de concentrações supra-fisiológicas desse hormônio para se manter a normoglicemia e a utilização da glicose pelos tecidos alvos da insulina (WANG et al., 2001).

Existem fortes evidências que relacionam a resistência à insulina e a disfunção das células beta com a etiologia e desenvolvimento do diabetes tipo 2 (MATTHEWS, 2001). O desenvolvimento da resistência à insulina resulta em hiperinsulinemia compensatória, um estado que é mantido até ocorrer defeitos na secreção pancreática (CEFALU, 2001). A secreção de insulina pode ser afetada pela glicotoxicidade, disfunção das células- β pancreáticas, prejuízo na biossíntese de pró-insulina e lipotoxicidade. Dessas, a disfunção das células- β é um traço comum no diabetes tipo 2 (RHEE et al., 2007). A resistência representa, portanto, um gatilho para o desenvolvimento da doença, estando diretamente ligada a fatores como sedentarismo e obesidade (MATTHEWS, 2001).

Quando a redução na resposta secretória de insulina está associada à diminuição na sensibilidade à ela, ocorre um prejuízo na tolerância à glicose, o que subsequente

progredir para o diabetes tipo 2, que é uma condição crônica associada à perda do controle glicêmico e aparecimento gradual de complicações cardiovasculares, implicando na redução da qualidade de vida (MATTHEWS, 2001).

A deterioração na secreção da insulina produzida pela disfunção das células- β pancreáticas e o agravamento da resistência à insulina ocorrem simultaneamente, ainda antes da detecção clínica da hiperglicemia. No início do diabetes tipo 2, aumentos na secreção da insulina ocorrem em decorrência do agravamento da resistência à insulina, e os pacientes apresentam tolerância à glicose normal. Com o agravamento da doença, ocorre o declínio da função das células- β , levando a deterioração da produção endógena da insulina, não havendo hormônio suficiente para compensar a crescente resistência à insulina. Esse processo é o ponto chave da patogênese primária do diabetes tipo 2 (RHEE et al., 2007).

As consequências desse efeito inadequado da ação da insulina sobre o metabolismo da glicose, contudo, não deve ser visto de maneira isolada, sendo esse um potente hormônio anabólico envolvido também no metabolismo de lipídios e proteínas, no transporte de íons e aminoácidos, na síntese de óxido nítrico e na diferenciação, proliferação e ciclo celular (WANG et al., 2001).

A metade da concentração efetiva máxima da insulina varia largamente, dependendo da ação estudada, tendo-se a inibição da lipólise como a ação mais sensível, e a oxidação da glicose uma das menos sensíveis. É possível que a resistência afete certos aspectos da ação da insulina numa maior extensão (WANG et al., 2001).

A hiperinsulinemia compensatória que invariavelmente acompanha a resistência à insulina também pode exercer sua própria influência, podendo estimular ou até superestimular certos aspectos da ação deste hormônio que não forem afetados pela perda de sua força em vários tecidos e células, mas ainda não se evidenciou o papel da hiperinsulinemia por si (WANG et al., 2001).

A resistência à insulina, tipicamente definida como sensibilidade ou responsividade reduzida à ação metabólica da insulina, também está associada com hipertensão, dislipidemias (BONORA et al., 1998; QUON, 2006; CEFALU, 2001; SANDHOFER et al., 2007; YENI-KOMSHIAN et al., 2000; KATZ et al., 2000; RHEE et al., 2007), doença da artéria coronária (QUON, 2006; CEFALU, 2001; SANDHOFER et al., 2007; YENI-KOMSHIAN et al., 2000; KATZ et al., 2000), doença aterosclerótica (EMOTO et al., 1999; BONORA et al., 2000; SANDHOFER et al., 2007; RHEE et al., 2007), malignidades (RHEE et al., 2007), aumento da concentração plasmática de ácido úrico (BONORA et al., 1998; YENI-KOMSHIAN et al., 2000), aumento da retenção renal de sódio, aumento da taxa de parada cardíaca, disfibrinólise

e síndrome do ovário policístico (YENI-KOMSHIAN et al., 2000), sendo, portanto, um fator de risco para doenças cardiovasculares (TANIGUCHI et al., 2000) e cerebrovasculares (BRAVATA et al., 2004). Pesquisas recentes sugerem que a resistência à insulina está associada com quadros de depressão e prejuízos cognitivos (SCHLOTZ et al., 2007).

É importante estabelecer a contribuição relativa da resistência à insulina e da disfunção das células beta na piora da hiperglicemia (MATTHEWS et al., 2001) e quantificar esses fatores, auxiliando na investigação da patofisiologia e epidemiologia do diabetes tipo 2, um dos principais problemas de saúde pública (QUON, 2006). Esses achados permitirão o direcionamento do curso clínico dos pacientes, uma vez que levarão à melhor intervenção clínica e farmacológica, atrasando ou prevenindo a progressão da doença.

O agravamento da resistência à insulina também está intimamente relacionado à síndrome metabólica e, dessa forma, o diabetes tipo 2 e a síndrome metabólica apresentam muito em comum, mas diferem fisiopatologicamente, de forma que nem todos os portadores de diabetes tipo 2 apresentam também síndrome metabólica e vice-versa (RHEE et al., 2007).

4.3 SÍNDROME DE RESISTÊNCIA À INSULINA

A existência de uma “síndrome X” foi proposta por Reaven, em sua clássica publicação de 1988. Essa síndrome era composta de diversas alterações associadas com a resistência à ação da insulina na captação da glicose, característica de indivíduos com intolerância a glicose, diabéticos tipo 2 e pacientes com pressão sanguínea alta. Reaven observou que a deficiência na ação da insulina e/ou a hiperinsulinemia associada levava ao aumento nos triglicérides plasmáticos, à redução da concentração do colesterol HDL e ao aumento da pressão sanguínea. Essas alterações possuem papel importante no curso etiológico e clínico de pacientes com diabetes tipo 2 e na doença das artérias coronárias.

A síndrome de resistência à insulina consiste, portanto, na coexistência de hipertensão arterial sistêmica, hiperglicemia, hiperinsulinemia, dislipidemia e obesidade (OLIVEIRA et al., 2005). Marcadores simples da resistência à insulina, tais como índice de massa corpórea e razão entre a cintura e o quadril também são muito úteis (MATTHEWS, 2001).

A inflamação tem importante papel na fisiopatologia da síndrome metabólica e da resistência à insulina. Marcadores biológicos de diversas fases do processo inflamatório, tais

como interleucinas e outras citocinas, moléculas de adesão celular e marcadores inflamatórios sistêmicos, podem ser associados com essas condições (INGELSSON et al., 2008).

Diversos outros fatores, como obesidade, obesidade visceral, microalbuminúria e concentrações altas de leptina plasmática, ácido úrico e inibidor do ativador de plasminogênio (PAI-1) são associados a essa síndrome (SANDHOFER et al., 2007).

O termo “síndrome metabólica” descreve o agrupamento de fatores de risco para doença cardiovascular de origem metabólica. A Organização Mundial da Saúde (OMS) foi a primeira a propor critérios diagnósticos, seguida pelo Grupo Europeu para o Estudo da Resistência à Insulina (EGIR), *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III), Sociedade Americana de Endocrinologia e Federação Internacional de Diabetes (ANEXO 1). Apesar de todas proporem a avaliação dos mesmos componentes, as combinações e os pontos de corte são distintos. Na definição da OMS e do EGIR, a presença da resistência à insulina é o ponto de partida. Para a IDF, a obesidade central é o pré-requisito da síndrome metabólica. Essas organizações selecionaram os componentes por tenderem a se agrupar em indivíduos resistentes à insulina que estão com risco aumentado de desenvolver doenças cardiovasculares, além de possuírem elevado nível de colesterol LDL (lipoproteína de baixa densidade), um clássico fator de risco para doenças cardiovasculares (CAN e BERSOT, 2007).

Can e Bersot (2007), num estudo transversal com adultos turcos não diabéticos, analisaram a concordância entre as diversas definições de síndrome metabólica (OMS, EGIR, NCEP, ACE, IDF). Observaram que as definições que não exigem a avaliação da insulinemia (NCEP, ACE, IDF) tiveram boa concordância entre si, mas fraca concordância com as definições da OMS e EGIR, que requerem essa avaliação. Observaram também variabilidade na estimativa da prevalência da síndrome metabólica de acordo com a definição empregada, o que reflete seus diferentes pontos de corte e suas diferentes combinações de critérios.

Por restringir os pacientes de alto risco aos indivíduos com altas insulinemias, os critérios da OMS e do EGIR identificam apenas indivíduos com síndrome metabólica resistentes à insulina e perdem aqueles com alto risco de doença cardiovascular, mas sem elevadas concentrações de insulina. Portanto, as definições da NCEP, ACE e IDF identificam indivíduos com alto risco de doenças cardiovasculares, mas com menor grau de resistência à insulina (CAN E BERSOT, 2007), possuindo maior sensibilidade.

Componentes da síndrome metabólica como pressão arterial elevada e baixas concentrações de colesterol HDL, como já citado anteriormente, são fatores de risco clássicos para doenças cardiovasculares (CAN e BERSOT, 2007; NCEP, 2001). Além disso, elevadas

concentrações de triglicerídeos têm se mostrado como preditoras de eventos cardiovasculares (ST-PIERRE et al., 2002; CAN e BERSOT, 2007) e a obesidade abdominal e a elevada circunferência da cintura também estão associados com aumento da morbidade das doenças cardiovasculares (BIGAARD et al., 2003; CAN E BERSOT, 2007). Indivíduos dentro da faixa de normalidade para insulina e HOMA-IR (definida como o 75º percentil da população estudada, correspondendo a 10,2µU/ml e 2,32, respectivamente) apresentaram, porém, obesidade abdominal, elevados níveis pressóricos, baixas concentrações de colesterol HDL, elevada razão colesterol total/HDL ou elevadas concentrações de triglicerídeos (CAN e BERSOT, 2007).

4.4 RESISTÊNCIA À INSULINA E DIABETES MELLITUS TIPO 2

Uma coorte de mulheres do *Nurses' Health Study* foi avaliada durante 20 anos e observou-se elevado risco de doença cardiovascular antes do diagnóstico clínico do diabetes tipo 2. O aumento nos fatores de risco no estado pré-diabético seria acompanhado, portanto, de aumento na frequência de doenças cardiovasculares. Quando o diabetes tipo 2 se desenvolvia durante o seguimento, um risco aumentado de infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular estava presente antes do diagnóstico. Apesar de o risco ser maior em pacientes diabéticos, dados indicam que são substancialmente aumentadas as chances de ocorrerem doenças cardiovasculares no estado pré-diabético (HU et al., 2002).

Outros autores analisaram a população do *San Antonio Heart Study* e observaram a contribuição relativa da resistência à insulina e da redução na sua secreção no desenvolvimento do diabetes, além da associação desses defeitos com outros fatores de risco aterogênicos. Após seguimento de 7 anos, 195 dos 1734 indivíduos inicialmente não diabéticos converteram-se para o diabetes tipo 2. Os indivíduos que desenvolveram diabetes tipo 2 apresentavam valores iniciais de IMC, circunferência da cintura, triglicerídeos e pressão arterial significativamente maiores, e HDL significativamente menor que os indivíduos que não se converteram. Resistência à insulina foi medida pelo HOMA-IR e a secreção de insulina foi avaliada pela razão entre os incrementos da insulina e da glicose durante os primeiros 30 minutos do estímulo com glicose. O risco de conversão para diabetes tipo 2 foi maior entre indivíduos com resistência à insulina e baixa capacidade secretória de

insulina, e o risco dos que apresentavam apenas resistência à insulina foi superior aos que apresentavam apenas defeitos na secreção de insulina. Entre os indivíduos que se converteram, 54% apresentavam tanto resistência quanto baixa secreção de insulina, 28,7% apresentavam apenas resistência à insulina, 15,9% apresentavam apenas baixa secreção de insulina, e 1,5% não apresentavam nenhum dos defeitos (HAFFNER et al., 2000).

Dentre os pacientes que desenvolveram diabetes tipo 2, os indivíduos inicialmente resistentes, mas com boa secreção de insulina, apresentaram concentrações de triglicerídeos e pressão sistólica significativamente maiores e HDL significativamente menores quando comparados com os inicialmente sensíveis e com prejuízo da secreção de insulina e os que não desenvolveram diabetes tipo 2, com nenhuma diferença significativa sendo observada entre os dois últimos grupos. Mesmo após ajuste pelo IMC, as diferenças se mantiveram. Esses dados indicam que o estado pré-diabético apresenta aumento de fatores de risco para doenças cardiovasculares, e que, apesar dos indivíduos com essa condição serem heterogêneos, a presença da resistência à insulina parece estar associada com perfil de risco mais aterogênico (HAFFNER et al., 2000).

Em outro estudo empregando a população do *San Antonio Heart Study*, 2569 indivíduos sem diabetes ou doenças cardiovasculares foram avaliados por 8 anos. Durante o segmento, 197 apresentaram pelo menos um evento cardiovascular, tais como infarto do miocárdio, derrame, cirurgia cardíaca, angina ou morte por doença cardiovascular. Na população total, observou-se ao longo dos quintis basais de HOMA-IR uma tendência a piora das variáveis de risco cardiovascular, incluindo concentrações de HDL, LDL, colesterol total, triglicerídeos e pressão sistólica e diastólica (HANLEY et al., 2002).

O alto risco cardiovascular de indivíduos no estado pré-diabético sugere que a redução do risco e a prevenção do diabetes nesses pacientes podem ter efeito maior na redução da epidemia de doenças coronarianas que o tratamento agressivo dos fatores de risco cardiovascular, uma vez que o diabetes já tenha sido diagnosticado. Dessa forma, um enfoque multi-fatorial para a prevenção das doenças coronarianas no contexto das anormalidades metabólicas deve incluir um aumento dos esforços para melhorar o controle glicêmico e o tratamento agressivo dos fatores de risco cardiovascular (HAFFNER, 2003).

A intervenção no estado pré-diabético para reduzir as doenças cardiovasculares já presentes e para prevenir progressão para o diabetes, uma vez que os riscos de doenças coronarianas é ainda maior (HAFFNER, 2003).

Esses estudos corroboram para a elucidação do elevado risco de doenças cardiovasculares no estado pré-diabético, enfatizando a necessidade de se prevenir o diabetes

e de se intervir para reduzir o risco durante este período. Sugerem também que a resistência à insulina no estado pré-diabético está associada com aumento do risco cardiovascular pelo menos parcialmente independente de outros fatores de risco estabelecidos.

4.5 RESISTÊNCIA À INSULINA E INFLAMAÇÃO

A resistência à insulina está associada com a presença de fatores de risco ateroscleróticos e aumento do risco para doenças cardiovasculares (HAFFNER, 2003).

A inflamação crônica sub-clínica, medida por marcadores inflamatórios está associada com aumento do risco de doenças coronarianas e parece estar associada com a resistência à insulina e outras variáveis desta síndrome de resistência no estado pré-diabético. Evidências sugerem que os agentes que aumentam a sensibilidade à insulina podem reduzir o risco cardiovascular associado com a resistência a esse hormônio, e que, assim como as estatinas, podem reduzir a inflamação sub-clínica (HAFFNER, 2003).

O *Insulin Resistance Atherosclerosis Study* avaliou 1008 indivíduos sem diabetes ou doença da artéria coronária, observando a relação entre marcadores inflamatórios, tais como proteína-C reativa, contagem de leucócitos e fibrinogênio, e variáveis da síndrome de resistência à insulina. Todos os marcadores se correlacionaram significativamente com medidas de obesidade, pressão sistólica, HDL, glicemia e insulinemia de jejum, sensibilidade à insulina (medida pelo teste de tolerância à glicose). Os coeficientes de correlações entre a PCR e as medidas de IMC, circunferência da cintura, insulinemia de jejum e sensibilidade à insulina foram moderados, correspondendo a, respectivamente, 0.40, 0.43, 0.33 e -0.37. Observou-se também um aumento linear na média logarítmica dos valores de PCR de acordo com o número de desordens metabólicas (dislipidemia, adiposidade elevada, resistência à insulina e hipertensão) presentes em cada paciente (FESTA et al., 2002 A).

Em outro estudo com seguimento de 5 anos empregando 1047 indivíduos inicialmente não diabéticos, também da população do *Insulin Resistance Atherosclerosis Study*, as concentrações iniciais de PCR, fibrinogênio e inibidor do ativador de plasminogênio-1 (PAI-1) nos 144 indivíduos diagnosticados com diabetes durante o segmento foram significativamente maiores que nos não convertidos. À medida que se aumenta o quartil tanto do PAI-1 quanto do PCR, observa-se um aumento linear significativo na incidência de novos

diabéticos. O PAI-1 se mostrou um forte preditor de diabetes, mesmo após ajuste para sensibilidade à insulina, enquanto o PCR teve uma atenuação. Contudo, as limitações práticas para análise do PAI-1 impedem o seu uso como marcador para prever o diabetes (FESTA et al., 2002 B).

Agentes sensibilizadores da insulina podem reduzir a inflamação subclínica. Existem evidências que os agonistas do receptor gama ativado por proliferadores peroxissomais (PPAR- γ) podem afetar as etapas inflamatórias por mecanismos transcricionais. O tratamento com rosiglitazona (26 semanas) reduziu as concentrações de PCR e MMP-9 (Matriz metaloproteinase-9, implicada na patogênese da ruptura plaquetária em pacientes com diabetes tipo 2), com as mudanças do PCR estando correlacionadas positivamente com as mudanças no HOMA-IR e no MMP-9 e inversamente com as mudanças no HDL (HAFFNER et al., 2002). Há evidências que as estatinas também reduzem as concentrações de PCR (JIALAL et al., 2001), e seu uso é comum em pacientes diabéticos que apresentam risco elevado de doenças cardiovasculares, visando redução do colesterol-LDL.

4.5 ÍNDICES PARA AVALIAÇÃO DA RESISTÊNCIA À INSULINA

4.5.1 Grampo Euglicêmico Hiperinsulinêmico

O grampo euglicêmico-hiperinsulinêmico é considerado o padrão ouro para avaliação da sensibilidade à ação da insulina (HANSON et al., 2000; RADZIUK, 2006; BRAVATA et al., 2004; MATHER et al., 2006; MATTHEWS, 2001; OLIVEIRA et al., 2005; BONORA et al., 2000).

Esse teste consiste na infusão simultânea de insulina, glicose e potássio, múltiplas amostragens e operador experiente para ajustar a infusão da glicose durante um período de 3 a 6 horas (QUON, 2006), sendo, portanto, um método demorado, invasivo e custoso (MATHER et al., 2006; BONORA et al., 2000). O seu emprego em estudos epidemiológicos e na prática clínica é limitado, de forma que os índices derivados de métodos alternativos mais simples despertam interesse crescente.

4.5.2 Modelo Mínimo de Tolerância à Glicose

A análise pelo modelo mínimo do teste de tolerância à glicose intravenosa com amostragem freqüente é um pouco mais simples, mas ainda requer administração intravenosa de glicose e insulina e múltiplas amostragens durante um período de 3 horas. Além disso, apesar de boa correlação com o S_{Iclamp} , a identificação do índice em indivíduos com alteração na secreção de insulina apresenta algumas limitações, e existem erros sistemáticos nas estimativas de sensibilidade à insulina devido à simplificação realizada pelo modelo, que faz uma representação da fisiologia (QUON, 2006).

4.5.3 QUICKI (*Quantitative Insulin-sensitivity Check Index*)

Quantitative insulin-sensitivity check index (QUICKI), assim como o HOMA, é baseado nas concentrações de glicose e insulina no estado de equilíbrio, geralmente alcançado após jejum noturno. Esse modelo define a sensibilidade à insulina como inversamente proporcional ao produto dos logarítmicos das concentrações de glicose e insulina de jejum (RADZIUK et al., 2006).

4.5.4 HOMA (*Homeostasis Model Assessment*)

O HOMA consiste em um índice matemático baseado nas concentrações de insulina e glicose de jejum, é facilmente obtido e pode ser uma ferramenta útil para emprego em estudos epidemiológicos (QUON, 2006; BONORA et al., 2000).

O modelamento matemático do balanço fisiológico normal da insulina e glicose permitiu a aplicação de equações para estimar a resistência à insulina (HOMA-IR) e a capacidade funcional das células beta (HOMA- β) pela medida simultânea da insulinemia e glicemia de jejum (MATHER et al., 2006), uma vez que prediz a concentração plasmática

esperada para vários graus de resistência à insulina e disfunção das células beta (MATTHEWS, 2001).

Diversos estudos têm empregado o índice HOMA para estimar a resistência à insulina e/ou a capacidade das células beta em estudos clínicos e epidemiológicos (HANSON et al., 2000; BRAVATA et al., 2004; BONORA et al., 2000; HAFFNER et al., 1997; KATSUKI et al., 2001; PONTIROLI et al., 2004; SCHLOTZ et al., 2007; YENI-KOMSHIAN et al., 2000; EMOTO et al., 1999; SUZUKI et al., 2003; TANIGUCHI et al., 2000; SILVA et al., 2007; HERMANS et al., 1999 A; HERMANS et al., 1999 B; ACOSTA et al., 2002; KIECHL et al., 1996; GARCIA-ESTEVEZ et al., 2003; KUROE et al., 2003; LEVY et al., 1991; PONTIROLI et al., 2004; SANDHOFER et al., 2007).

4.5.5 Insulinemia de Jejum e Variáveis

Sob condições de equilíbrio em indivíduos normais, elevações nas concentrações de insulina de jejum correspondem a um aumento da resistência à insulina. Realmente, em indivíduos não diabéticos, $1/\text{insulina de jejum}$ é uma boa aproximação da sensibilidade a esse hormônio, que diminui à medida que os indivíduos se tornam mais resistentes à insulina. A equação G_0/I_0 é funcionalmente equivalente a $1/I_0$, desde que as concentrações de glicose em jejum são similares para todos os indivíduos não diabéticos (QUON, 2006). Os problemas potenciais com o uso de G_0/I_0 como índice fisiologicamente apropriado da sensibilidade à insulina se tornam aparentes quando concentrações de glicose em jejum são anormais.

4.6 O MODELO HOMEOSTÁTICO E SUAS VARIAÇÕES

Em 1985, Matthews et al. criaram um modelo para avaliação da homeostase (HOMA) que considerava a captação periférica da glicose, que se baseava na determinação da glicemia e insulinemia de jejum, sem modificações por intervenções terapêuticas.

Em 1998, Levy et al. atualizaram este modelo, considerando as variações na resistência da glicose hepática e periférica e aumentos na curva de secreção da insulina para

concentrações plasmática de glicose superiores a 10 mmol/l (180mg/dl). Esse modelo foi calibrado de forma a definir, em adultos jovens normais, um valor de resistência à insulina igual a 1,0, e valores de sensibilidade periférica à insulina (%S) e capacidade secretória das células-β pancreáticas (%B) iguais a 100%.

O HOMA foi desenvolvido considerando a interação não-linear entre glicose e insulina, de forma que se pudesse prever a evolução das concentrações desses parâmetros em resposta a um estímulo, como, por exemplo, uma infusão de glicose, e também prever o equilíbrio final, ou seja, suas concentrações em jejum. Simulando os valores basais esperados para diferentes níveis de deficiência das células beta e de resistência à insulina, se obteve uma representação gráfica. A fórmula simplificada é uma aproximação dessa resposta (RADZIUK et al., 2006).

$$\text{HOMA-IR} = (G_0 \times I_0) / 22,5$$

$$\text{HOMA-}\beta = (20 \times I_0) / (G_0 - 3,5)$$

Nessa fórmula, o HOMA-IR reflete a resistência à insulina e o HOMA-β, a capacidade funcional das células beta pelo modelo homeostático, G_0 corresponde à glicemia de jejum (em mmol/l) e I_0 corresponde a insulinemia de jejum (em $\mu\text{U/l}$).

A base racional desse modelo é que a hiperglicemia basal no diabetes pode ser considerada como uma resposta compensatória com o objetivo de manter a secreção de insulina apesar da reduzida capacidade das células beta, de forma a controlar o efluxo de glicose hepática. Portanto, a hiperglicemia e hiperinsulinemia seriam necessárias no estado de resistência à insulina. Devido a essa relação homeostática, a resistência à insulina seria compensada com o aumento da insulinemia, garantindo também uma glicemia alta o suficiente para estimular a hiperinsulinemia, mantendo assim a síntese de glicogênio, a utilização e a produção de glicose basal (RADZIUK et al., 2006).

Uma variação desse modelo é o HOMA S_I , que corresponde a um índice de sensibilidade à insulina.

$$\text{HOMA } S_I = 22,5 / (G_0 \times I_0)$$

Dessa forma, a relação do HOMA-IR com a sensibilidade calculada pelo grampo hiperglicêmico insulinêmico ($S_{I_{\text{clamp}}}$) não é linear, e sim hiperbólica. A linearização pode ser feita utilizando-se a forma logarítmica desses índices (RADZIUK et al., 2006).

$$\ln(S_{I_{\text{clamp}}}) = \ln(A) + \ln(\text{HOMA } S_I) \text{ ou}$$

$$\ln(S_{I_{\text{clamp}}}) = \ln(A) - \ln(\text{HOMA-IR})$$

No qual A é uma constante para corrigir o emprego de unidades diferentes pelos índices.

O QUICKI é um índice de sensibilidade à insulina e foi obtido pela análise de uma variedade de transformações dos dados de jejum, escolhendo-se a melhor correlação com a $S_{Ic\text{clamp}}$ (RADZIUK, 2006). Na verdade, é uma derivativa do modelo HOMA, incorporando a transformação logarítmica e a inversão e expressando a insulina em mU/ml e a glicose em mg/dl.

$$\text{QUICKI} = 1/[\log(I_0) + \log(G_0)]$$

$$\text{QUICKI} = 1/[\log(\text{HOMA-IR}) + \log(22,5)]$$

A correta correlação entre esses dois índices seria $1/\text{QUICKI}$ versus $\log(\text{HOMA-IR})$, visto que QUICKI é um índice de sensibilidade e HOMA-IR, de resistência.

Outras transformações dos índices clássicos também são utilizadas, tais como $40/I_0$, $\log I_0$, $\log \text{HOMA-IR}$ (MATHER et al., 2006), ISI_0 , I_0/G_0 , (baseados nas concentrações de glicose e insulina em jejum), I_x , ISI_x , I_x/G_x , I_x/I_0 , $\Delta I_x/\Delta G_x$, CIR_x (baseados nas concentrações de glicose e insulina x minutos após administração de glicose oral) (HANSON et al., 2000).

De acordo com Mather et al. (2006), a transformação logarítmica permite a normalização dos dados, inclusive dos erros, além de reduzir o efeito de valores extremos. Contudo, a inversão dos índices baseados na insulina parece não produzir uma distribuição normal dos dados.

Esses autores analisaram as características de diversos testes para avaliação da resistência à insulina, baseados na glicose e insulina plasmática de jejum, comparando-os com os dados obtidos pelo grampo hiperinsulinêmico euglicêmico de 4 horas. Observaram relações não lineares entre I_0 , $40/I_0$ e HOMA-IR com a taxa da disposição da glicose obtida pelo método ouro. Ocorreu variação das correlações de acordo com o grau de obesidade dos indivíduos estudados, mas não entre idade e raça. As melhores correlações foram obtidas para indivíduos obesos e diabéticos tipo 2. O HOMA transformado e o QUICKI se mostraram superiores aos demais índices, visto apresentarem distribuição normal, baixos coeficientes de variação, altas razões discriminantes (habilidade do teste de distinguir os indivíduos) e distribuição dos erros calculados ao longo dos níveis mensurados mais favoráveis. As estimativas não transformadas têm a desvantagem de relações não lineares na correlação, em adição a uma pior repetibilidade (MATHER et al., 2006).

A eficiência com a qual os mecanismos homeostáticos restauram a glicemia às suas concentrações basais após uma perturbação é conhecida pela expressão “tolerância à glicose”. Clinicamente é obtida após o emprego de glicose por via oral. A resposta homeostática corresponde a um aumento na concentração de insulina e conseqüentemente dos processos que reduzem a glicemia. Dessa forma, medindo-se a concentração da insulina durante o teste

de tolerância oral a glicose, pode-se estimar a sensibilidade à insulina (RADZIUK et al., 2006), uma vez que quanto maiores as concentrações de insulina necessárias para reduzir a glicemia às concentrações basais, menor a sensibilidade dos tecidos à sua ação.

Deve-se ressaltar, no entanto, que esse aumento da insulina deriva-se também de outros fatores, como estímulos neurais e hormônios intestinais, se desviando do modelo puramente dependente da glicose. A mudança na glicemia também é apenas parcialmente dependente da insulina, uma vez que também sofre a influência de fatores como absorção e esvaziamento gástrico (RADZIUK et al., 2006).

Os modelos metabólicos baseados nas medidas de jejum como o QUICKI e o HOMA consideram que o estado de equilíbrio é o resultado final da evolução dos processos que retornam a glicemia ao seu estado basal após uma perturbação, e que existe uma relação de *feedback* entre a glicose e a insulina (WALLACE et al., 2004 B; RADZIUK et al., 2006). Contudo, medem basicamente a sensibilidade hepática à insulina, estimando a sensibilidade periférica em função dela (OLIVEIRA et al., 2005).

O HOMA é um modelo matemático baseado no equilíbrio fisiológico entre as concentrações plasmáticas de insulina e glicose no jejum, ajustado para a população normal, de forma que se estima a função das células beta e a resistência à ação da insulina. Reflete o balanço entre a produção hepática de glicose e a secreção de insulina, que é mantida por um *feedback* entre o fígado e as células beta pancreáticas. A captação e o efluxo de glicose hepática é modelada pelas concentrações plasmáticas de glicose e insulina. A concentração de insulina controla a captação de glicose pelos músculos e tecido adiposo (WALLACE et al., 2004 B).

Os avanços computacionais aumentaram a resolução do modelo de forma a permitir soluções não lineares (LEVY et al., 1998). Essa versão passa a considerar variações na resistência a glicose hepática e periférica na determinação da sensibilidade à insulina (%S) e da função das células- β . Incorpora também uma estimativa da secreção de pró-insulina, permitindo o uso de valores da insulina total (obtida por radioimunoensaio) ou específica, e perda renal de glicose, permitindo seu uso em indivíduos hiperglicêmicos (WALLACE et al., 2004 B).

Além disso, valores da concentração de peptídeo-C, um marcador de secreção, podem ser utilizados em lugar da insulina para calcular, sobretudo, a função das células- β . Contudo, na prática, utiliza-se a insulina tanto para o HOMA-2 S quanto o HOMA-2 β , visto a dificuldade prática para se analisar e estocar amostras de peptídeo-C, além do custo adicional (WALLACE et al., 2004 B).

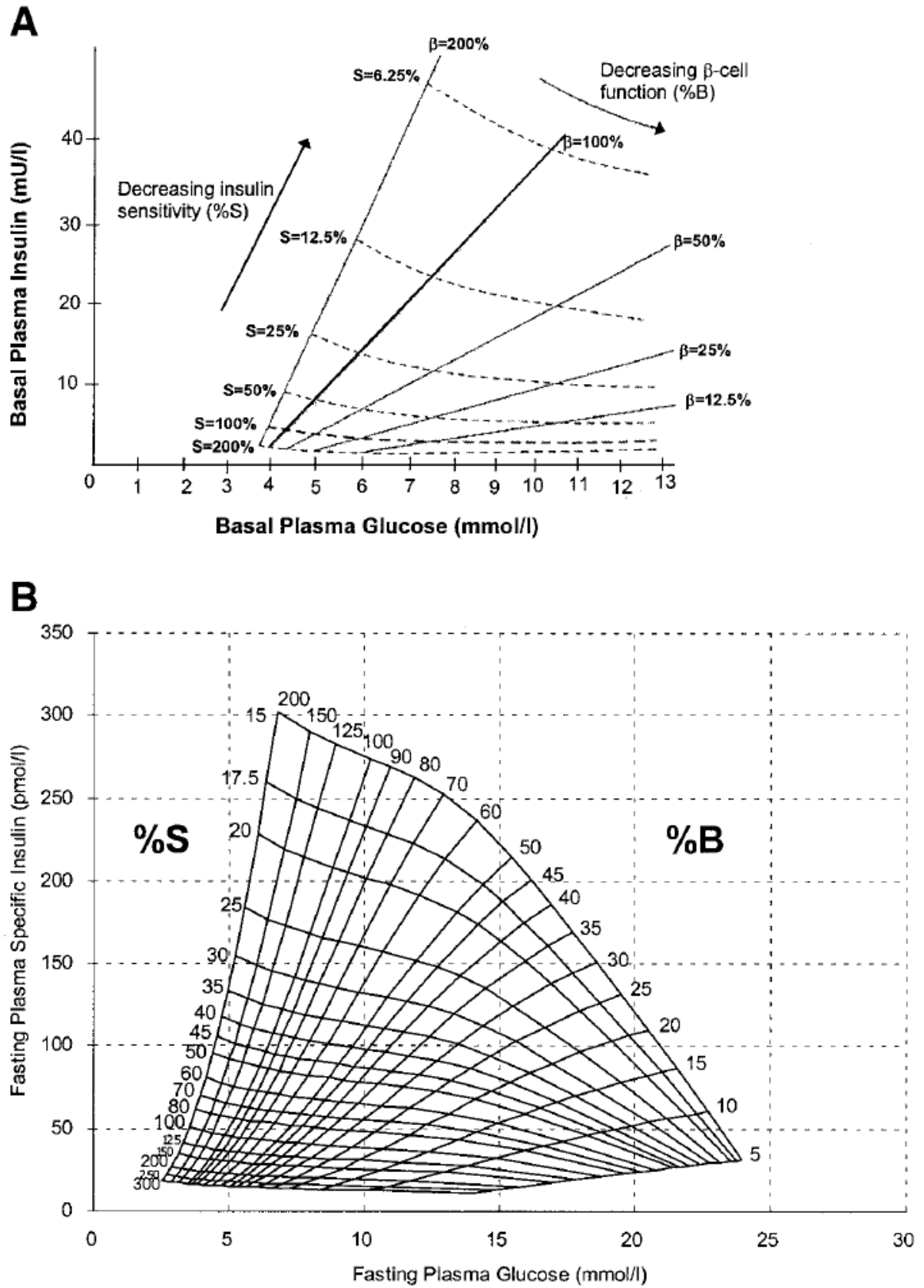


FIGURA 4.1- COMPARAÇÃO ENTRE O MODELO HOMA ORIGINAL DE 1985 (A) E O MODELO HOMA-2 COMPUTACIONAL DE 1996 (B). FIGURA RETIRADA DE WALLACE ET AL., 2004 B.

Estados de hipoglicemia não são situações de equilíbrio dinâmico, então não é aconselhado o uso do modelo HOMA (WALLACE et al., 2004 B). Seu emprego para comparar populações e para avaliar mudanças longitudinais é de grande valia. O uso desse modelo é possível em grandes estudos epidemiológicos com indivíduos de várias origens étnicas.

O estudo *San Antonio Heart* fez uma análise transversal de indivíduos com vários graus de tolerância à glicose e observou que americanos-mexicanos apresentam maior resistência e maior secreção de insulina que os brancos não-hispânicos (HAFFNER et al., 1997). Outro estudo transversal realizado com japoneses mostrou que indivíduos com diabetes apresentavam resistência à insulina maior que indivíduos com intolerância à glicose, mas a diferença entre indivíduos com tolerância normal e com intolerância não foi significativa (MATSUMOTO et al., 1997). Um estudo com mexicanos normais e intolerantes à glicose com seguimento de 3,5 anos observou que o desenvolvimento de diabetes estava associado com maiores valores de HOMA-IR na linha de base, sendo que 23,4% dos indivíduos com intolerância desenvolveram diabetes mellitus, enquanto nos normais esse valor foi de apenas 4,4%.

Uma análise prospectiva realizada com parentes de primeiro grau de pacientes afro-americanos portadores de diabetes, mostrou que indivíduos que desenvolveram durante o segmento intolerância à glicose ou diabetes tipo 2 apresentavam, no início do estudo, maior resistência à insulina e menor função das células beta quando comparados àqueles que não desenvolveram essas patologias, e que houve uma piora desses parâmetros até o momento do diagnóstico (OSEI et al., 2004). Outro trabalho também mostrou redução da sensibilidade à insulina em indivíduos normais parentes de primeiro grau de pacientes diabéticos quando comparado com o grupo controle (COSTA et al., 1998).

O emprego do modelo HOMA para avaliar respostas a tratamentos também é comum. Dois estudos avaliaram o impacto da pioglitazona no controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo 2, mostrando que esse medicamento aumenta a sensibilidade à insulina e a capacidade das células beta quando comparado ao placebo (ROSENBLATT et al., 2001; WALLACE et al., 2004 A). Um estudo prospectivo realizado pelo UKPDS (1995) examinou os efeitos de sulfoniluréias, metformina, insulina e dieta na sensibilidade e na função das células beta ao longo de 6 anos, mostrando o benefício do uso de sulfoniluréias para a melhora da capacidade das células beta e de metformina para a melhora da sensibilidade à insulina. Indivíduos que mantiveram apenas controle pela dieta apresentaram declínio gradual da função das células- β , também confirmado pelo *The Belfast Diet Study*, uma análise

prospectiva de 10 anos que analisou o efeito da insulina, tolbutamida, metformina e da dieta em novos diabéticos (LEVY et al., 1998 B).

Diversos também são os estudos que correlacionam o HOMA com outros métodos empregando a equação original ou o método computacional (ANEXO 2).

O emprego do modelo HOMA para estimar a resistência à insulina (HOMA-IR) é muito mais freqüente que para estimar a capacidade secretora das células- β (HOMA- β) pancreáticas (WALLACE et al., 2004 B).

4.7 INTERPRETAÇÃO ANALÍTICA DO HOMA

Diversos fatores devem ser considerados na avaliação crítica do índice HOMA, tais como a variação biológica diurna da insulinemia, o método empregado para a sua dosagem e a determinação de valores de referência para a população analisada.

4.7.1 Variação Biológica da Insulinemia

A secreção de insulina é pulsátil, estimulada pela alimentação e ocorre de forma equimolar com substâncias como o peptídeo C. A pró-insulina consiste na molécula precursora na biossíntese da insulina e pode cruzar em determinados imunoenaios com a insulina. Sugere-se utilizar a média de 3 amostras com intervalo de 5 minutos entre elas seria melhor que utilizar uma amostra isolada para o cálculo do HOMA (WALLACE et al., 2004 B). Contudo, na prática laboratorial, realiza-se apenas uma amostragem, visto a praticidade e os custos de múltiplas medições.

4.7.2 Acurácia dos Métodos de Dosagem da Insulina

A reprodutibilidade do método relaciona-se com o tipo de ensaio empregado na análise de insulina plasmática e também com sua própria variação biológica, uma vez que o coeficiente de variação biológica intra-individual corresponde a 21,1% e o intra-grupo, a 58,3% (RICOS et al., 1999). Os valores absolutos da insulina plasmática de jejum e conseqüentemente do HOMA dependem das características do ensaio empregado na análise, sendo que esta variação é devida, especialmente, a diferentes reatividades cruzadas com a pró-insulina (BRAVATA et al., 2004).

Os trabalhos iniciais relatavam Coeficientes de Correlação de 31% empregando o método de radioimunoensaio (MATTHEWS et al., 1985), enquanto trabalhos mais recentes utilizando ensaios mais modernos, como quimioluminescência, relatam variações bem inferiores.

Apesar do uso da concentração da insulina de jejum ser mais apropriada, o peptídeo-C é uma boa medida da secreção da insulina, mas não da ação desta, e pode ser utilizado no cálculo do HOMA, visto que esse modelo, conceitualmente, obtém a sensibilidade como função do metabolismo de glicose decorrente da ação da insulina. O uso do peptídeo-C e da insulina de jejum na determinação da função da célula beta e da sensibilidade à insulina, respectivamente, reduz o bias da análise (WALLACE et al., 2004 B).

A insulina sérica é dosada, no Laboratório Sabin, por ensaio enzimático imunométrico em fase sólida quimioluminescente com dois sítios. Não apresenta reação cruzada detectável com peptídeo-C e glucagon, mas apresenta uma fraca reação com pró-insulina (8%). Os estudos prévios determinaram o índice de HOMA utilizando o método de radioimunoensaio para a determinação da insulina.

4.7.5 Avaliação dos Valores de Referência

Para fazer uma estimativa da população, considerando um grande banco de dados, é aceitável o uso de amostra única, visto a obtenção de resultados similares, com ótimas correlações. Quando o HOMA é utilizado para determinar a função da célula beta e a

sensibilidade à insulina individualmente, o uso de uma amostra única produz coeficientes de correlação intra-individual maiores que os obtidos com amostras triplas, sendo aconselhável, portanto, a utilização da média nesses casos (WALLACE et al., 2004 B).

De acordo com o modelo, os valores padrões para indivíduos com concentrações normais de glicose indicariam 100% de função das células beta e 100% de sensibilidade à insulina. Contudo, para indivíduos magros com boa forma física que apresentam uma alta sensibilidade à insulina (podendo chegar até a 200%, de acordo com o modelo), a interpretação de HOMA- β isoladamente pode acarretar falsas conclusões, visto que esses apresentam uma redução compensatória do funcionamento das células- β . No caso da sensibilidade ser dobrada, ocorre redução em 50% da função da célula beta (WALLACE et al., 2004 B).

Dessa forma, é difícil definir um valor de referência para HOMA- β isoladamente, sem considerar qual a sensibilidade do indivíduo. Diversos trabalhos discorrem sobre HOMA-IR, mas poucos utilizam o HOMA- β como parâmetro, em consequência da dificuldade de se estabelecer um valor de referência apropriado.

5 PACIENTES E MÉTODOS

5.1 LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi realizado no Laboratório Sabin de Análises Clínicas, com suporte do Núcleo de Apoio à Pesquisa, vinculado ao Instituto Sabin. A avaliação dos pacientes foi realizada no período de maio de 2007 a dezembro de 2008.

O Laboratório Sabin faz parte do Programa de Excelência para Laboratórios Médicos (PELM) da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica (SBPC) em parceria com a Control Lab, realizando ensaios de proficiência com vistas a determinar seu desempenho analítico por comparação interlaboratorial, além de possuir controle interno de qualidade bem implantado, garantindo a estabilidade do sistema analítico e a confiabilidade dos resultados. É também certificado pelo PALC (Programa de Acreditação da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica) e pela ISO 9001/2000, o que referenda e atesta o controle de qualidade realizado em todas as fases do processo.

5.2 TIPO DE ESTUDO

O estudo realizado foi retrospectivo e transversal, não randomizado, não controlado.

5.3 SELEÇÃO DOS PACIENTES

Foram avaliados retrospectivamente 1101 pacientes, recrutados usando o sistema informatizado do Laboratório Sabin de Análises Clínicas, que foram referidos àquele laboratório por diversos médicos prescritores, com a finalidade de dosar as concentrações de glicose e insulina plasmáticas em jejum, hemoglobina glicada e lipidograma, entre os meses

de julho de 2007 e dezembro de 2008. Os dados antropométricos como peso, altura, índice de massa corporal, medicações em uso, foram obtidos desse banco de dados, pois consistem em informações solicitadas rotineiramente no momento do cadastro do paciente pelo laboratório.

5.3.1 Critérios de Inclusão

- Solicitação médica feita pelo médico prescritor, incluindo dosagens de glicose e insulina plasmáticas em jejum, hemoglobina glicada, lipidograma;
- Coleta da amostra realizada após 12 horas de jejum;
- Idade superior a 18 anos;
- Sexo feminino ou masculino;

5.3.2 Critérios de Exclusão

- Uso de medicamentos com efeitos sobre o controle metabólico da glicose ou lipídeos;
- Ausência de cadastro das informações relativas ao uso de medicamentos ou dos dados antropométricos.
- Amostras não adequadas após inspeção inicial, sejam por hemólise ou lipemia.

5.4 PROCEDIMENTOS TÉCNICOS

As amostras sanguíneas venosas de todos os participantes do estudo foram coletadas após jejum noturno para dosagem da glicemia, insulinemia e perfil lipídico (colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, colesterol VLDL e triglicerídeos). A dosagem foi realizada em material colhido em tubo de hemólise com gel, o sangue foi centrifugado imediatamente após a coleta e não apresentava hemólise ou lipemia. A hemoglobina glicada foi dosada em

sangue total colhido em tubo com EDTA e não exigia jejum. Os pacientes respondiam a um questionário já pertencente ao sistema de coleta de dados do laboratório, informando peso, altura ou uso de quaisquer medicamentos.

5.5 ENSAIOS

5.5.1 Dosagem de Glicose

-PRINCÍPIO: A glicose é fosforilada pelo trifosfato de adenosina (ATP) na presença da enzima hexoquinase. A glicose-6-fosfato formada é oxidada a 6-fosfogluconato em reação catalisada pela glicose-6-fosfato-desidrogenase, causando a redução de Nicotinamida Adenina Dinucleótide (NAD) em NADH. A absorvância do NADH resultante é medida como uma reação de ponto final a 340 nm. Ocorre a produção de um mol de NADH para cada mol de glicose-6-fosfato que é oxidada, de modo que a absorvância é diretamente proporcional à concentração da glicose na amostra.

-REAGENTES: Os reagentes, controles e calibradores utilizados foram da Bayer – ADVIA 1650, preparados conforme recomendação do fabricante.

-ANÁLISE: As análises foram realizadas após calibração e verificação de adequação dos controles internos de qualidade, no equipamento ADVIA 1650 da Bayer.

-VALORES DE REFERÊNCIA:

Soro: Normal: 70 – 99 mg/dl

Intolerância à glicose em jejum: 100 a 125 mg/dl

diabetes mellitus: \geq 126 mg/dl

5.5.2 Dosagem de insulina

-PRINCÍPIO: Ensaio Enzimático Quimioluminescente com dois sítios. A insulina presente na amostra forma um complexo do tipo sanduíche com os anticorpos monoclonais

específicos presentes na fase sólida da reação e com os anticorpos conjugados a fosfatase alcalina após incubação por 60 minutos a 37°C. O substrato introduzido a seguir é hidrolisado pela fosfatase alcalina e gera um intermediário instável que emite luz.

-REAGENTES: Os reagentes, controles e calibradores utilizados foram da Bayer, específicos para o equipamento IMMULITE 2000, preparados conforme recomendação do fabricante.

-ANÁLISE: As análises foram realizadas após calibração e verificação de adequação dos controles de qualidade, no equipamento IMMULITE 2000.

-VALORES DE REFERÊNCIA: 2,1 a 30,8 μ UI/ml.

5.5.3 Dosagem de hemoglobina glicada

-PRINCÍPIO: Separação e quantificação da hemoglobina A1C por cromatografia líquida de alta eficiência por troca iônica. As hemoglobinas são separadas com base nas respectivas interações iônicas com o material da coluna (fase estacionária) e com o sistema tamponante de crescente força iônica (fase móvel), com absorbância medida no comprimento de onda do espectro visível.

-REAGENTES: Os reagentes, controles e calibradores utilizados foram da Bio Rad, específicos para o equipamento VARIANT II, preparados conforme recomendação do fabricante.

-ANÁLISE: As análises foram realizadas após calibração dos reagentes e verificação de adequação dos controles de qualidade, no equipamento VARIANT II.

-VALORES DE REFERÊNCIA: 4,0 a 6,5%.

5.5.4 Dosagem de Colesterol total

-PRINCÍPIO: Os ésteres de colesterol são hidrolisados pela colesterol esterase em colesterol e ácidos graxos livres. O colesterol é convertido em colesterol-3-ona pela colesterol oxidase na presença de oxigênio, para formar peróxido de hidrogênio. Forma-se um complexo

colorido a partir do peróxido de hidrogênio, 4-aminoantipirina e fenol, sob a influência catalítica da peroxidase. A absorvância do complexo é medida como uma reação de ponto final a 505 nm.

-REAGENTES: Os reagentes, controles e calibradores utilizados foram da Bayer – ADVIA 1650, preparados conforme recomendação do fabricante.

-ANÁLISE: As análises foram realizadas após calibração e verificação de adequação dos controles de qualidade, no equipamento ADVIA 1650 da Bayer.

-VALORES DE REFERÊNCIA:

Soro: Entre 2 e 19 anos: Inferior a 170 mg/dl

Adultos acima de 20 anos: Ótimo - inferior à 200 mg/dl

Limítrofe: 200 – 239 mg/dl

Alto: \geq 240 mg/dl

5.5.5 Dosagem de Colesterol-HDL

-PRINCÍPIO: O princípio utiliza dois reagentes que possibilitam a dosagem seletiva do colesterol ligado às HDL. O primeiro reagente contém um poliânion que forma complexos estáveis com a superfície das LDL e VLDL e dos quilomícrons. Por outro lado, os complexos formados com as partículas da HDL não permanecem estabilizados e se solubilizam por ação de um detergente, permitindo a reação com as enzimas presentes no segundo reagente. Como somente do colesterol HDL fica sujeito à ação das enzimas, a cor resultante da segunda reação é proporcional à concentração do colesterol HDL na amostra.

-REAGENTES: Os reagentes, controles e calibradores utilizados foram da Bayer – ADVIA 1650, preparados conforme recomendação do fabricante.

-ANÁLISE: As análises foram realizadas após calibração dos reagentes e verificação de adequação dos controles de qualidade, no equipamento ADVIA 1650 da Bayer.

-VALORES DE REFERÊNCIA:

Homens: 40 mg/dl

Mulheres: 50 mg/dl

5.5.6 Dosagem de Triglicerídeos

-PRINCÍPIO: Os triglicérides são convertidos em glicerol e ácidos graxos livres pela lipoproteína lipase. Em seguida, o glicerol é convertido em glicerol-3-fosfato pela glicerol-quinase na presença de glicerol-3-fosfato-oxidase, para formar peróxido de hidrogênio. Forma-se um complexo colorido a partir do peróxido de hidrogênio, 4-aminofenazona e 4-clorofenol, sob a influência catalítica da peroxidase. A absorvância do complexo é medida como uma reação de ponto final a 505 nm.

-REAGENTES: Os reagentes, controles e calibradores utilizados foram da Bayer – ADVIA 1650, preparados conforme recomendação do fabricante.

-ANÁLISE: As análises foram realizadas após calibração dos reagentes e verificação de adequação dos controles de qualidade, no equipamento ADVIA 1650 da Bayer.

-VALORES DE REFERÊNCIA:

Ótimo: ≤ 149 mg/dl

Limítrofe: 150 a 199 mg/dl

Alto: 200 a 499 mg/dl

Muito alto: \geq a 500 mg/dl

5.5.7 Colesterol LDL

Os valores do colesterol LDL (LDL-c) foram obtidos pela equação de Friedewald: $\text{Colesterol LDL} = (\text{Colesterol Total} - \text{Colesterol-HDL} - \text{Triglicerídeos})/5$.

5.6 CÁLCULO DO ÍNDICE HOMA

O índice de HOMA é um cálculo simples fundamentado na dosagem de insulina e glicose, ambas em jejum. O HOMA-IR avalia a resistência insulínica. O HOMA- β avalia a capacidade de secreção de insulina pelas células beta pancreáticas.

Não há, na literatura médica, níveis de corte definidos como valores de referência para estes cálculos, já que autores diversos propõem valores diferentes.

As fórmulas utilizadas para obtenção de tais índices são:

$$\text{HOMA-IR: insulina jejum } (\mu\text{UI/ml}) \times \text{glicose jejum } (\text{mmol/l}^*) / 22,5$$

$$\text{HOMA-}\beta: 20 \times \text{insulina jejum } (\mu\text{U/ml}) / \text{glicose jejum } (\text{mmol/l}^*) - 3,5$$

* Para conversão da glicose de mg/dl para mmol/l, multiplica-se o valor em mg/dl por 0,0555.

O índice HOMA-2 é um modelo computacional. Foi utilizado o programa HOMA Calculator, Version 2.2.2, disponibilizado pela *Diabetes Trials Unit University of Oxford* em www.dtu.ox.ac.uk.

5.7 DEFINIÇÃO DOS CRITÉRIOS PARA A CLASSIFICAÇÃO DE INDIVÍDUOS NORMAIS

Os critérios empregados para definição dos indivíduos normais para determinação dos valores de referência foram:

- IMC entre 18,5 e 24,9 kg/m²;
- Glicemia < 100 mg/dl;
- Colesterol total ≤ 199 mg/dl;
- Triglicerídeos < 150 mg/dl;
- Colesterol HDL ≥ 40 mg/dl para homens e ≥ 50 mg/dl para mulheres.

5.8 PROCEDIMENTOS ÉTICOS

O estudo foi realizado de acordo com a declaração de Helsinki e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília. Por se tratar de estudo para validação metodológica, os pacientes foram dispensados da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

5.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram descritos como média \pm desvio padrão e como mediana \pm desvio padrão para variáveis com distribuição não-gaussiana. Foi considerado o nível de significância com $p < 0,05$. Os valores de triglicérides, insulina, HOMA-IR e HOMA- β (e suas modificações) foram transformados pelo logaritmo natural para análise estatística. A análise de variância (ANOVA) foi empregada para comparações de variáveis contínuas. A comparação entre variáveis categóricas foi realizada pelo teste do qui-quadrado (χ^2), sendo empregada para comprovar a existência de diferenças estatisticamente significativas entre distribuições. As relações lineares entre as variáveis contínuas foram calculadas pelo coeficiente de correlação de Pearson. Análises de regressão linear e não-linear foram empregadas para avaliar a relação entre sensibilidade à insulina e capacidade das células- β pancreáticas. A análise estatística foi realizada empregando-se o programa SPSS (versão 16.0) e o programa Origin (versão 6.0).

6 RESULTADOS

6.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

6.1.1 Idade, Sexo e Índice de Massa Corpórea

Foram analisados 1101 indivíduos, sendo 811 do sexo feminino e 290 do sexo masculino, com idades entre 18 e 86 anos (idade média de $40,59 \pm 14,14$ anos). Foram excluídos da análise todos os pacientes que estavam em uso de medicações anti-hiperglicemiantes, hipoglicemiantes ou derivados de estatinas.

Tabela 6.1- Características gerais da amostra

Características gerais	Sexo	
	Feminino	Masculino
Número	811	290
Idade (anos)	$39,90 \pm 14,26^\dagger$	$42,52 \pm 13,65^\dagger$
IMC (kg/m^2)	$27,41 \pm 5,90^\dagger$	$28,58 \pm 4,76^\dagger$

[†]Diferenças estatisticamente significativas entre indivíduos do sexo feminino e masculino ($p < 0,05$).

6.1.2 Categorização da Amostra de Acordo com a Glicemia

Os indivíduos foram categorizados de acordo com suas concentrações de glicose plasmática de jejum em normoglicêmicos (glicemia de 70 a 99 mg/dl) ou hiperglicêmicos (glicemia ≥ 100 mg/dl). As características dos pacientes analisados (902 normoglicêmicos e 199 hiperglicêmicos) estão apresentadas na tabela 6.2.

O grupo normoglicêmico apresentou glicemia de jejum média de $87,33 \pm 6,82$ mg/dl e insulinemia média de $9,63 \pm 6,62$ μ U/ml, com mediana de 8,4 μ U/ml. A média do HOMA-IR foi $2,10 \pm 1,52$, com mediana de 1,80 e 75º percentil de 2,7, e do HOMA- β , $152,31 \pm 105,81$, com mediana de 126,94.

Os pacientes hiperglicêmicos apresentaram valores superiores de glicemia, insulinemia, IMC e HOMA-IR, e valores inferiores de HOMA- β quando comparados com os pacientes normoglicêmicos, com diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$). A glicose plasmática de jejum do grupo hiperglicêmico variou de 100 a 205 mg/dl, e a insulinemia média foi de $14,74 \pm 8,35$ μ U/ml, com mediana de 12,70 μ U/ml. O valor médio do índice HOMA-IR foi de $4,01 \pm 2,47$, com mediana de 3,35 e do HOMA- β , $118,16 \pm 67,52$, com mediana de 107,00.

Os indivíduos hiperglicêmicos apresentavam idade significativamente superior em relação aos normoglicêmicos ($51,45 \pm 12,97$ anos para os hiperglicêmicos contra $38,19 \pm 13,24$ anos para os normoglicêmicos).

Em um total de 811 mulheres participantes do estudo, a grande maioria, 86,1%, era normoglicêmica, e apenas 13,9% eram hiperglicêmicas. A distribuição para o sexo masculino foi de 70,3% de normoglicêmicos e 29,7% de hiperglicêmicos num total de 290 homens.

Tabela 6.2- Características da amostra de acordo com as categorias glicêmicas

	Normoglicêmicos n= 902	Hiperglicêmicos n= 199
Idade (anos)	$38,19 \pm 13,24^{\dagger}$	$51,45 \pm 12,97^{\dagger}$
Glicemia (mg/dl)	$87,33 \pm 6,82^{\dagger}$	$109,56 \pm 13,59^{\dagger}$
Insulinemia (μ U/ml)*	$8,4 \pm 6,62^{\dagger}$	$12,70 \pm 8,35^{\dagger}$
IMC (kg/m^2)	$27,25 \pm 5,62^{\dagger}$	$29,85 \pm 5,25^{\dagger}$
HOMA-IR*	$1,80 \pm 1,52^{\dagger}$	$3,35 \pm 2,47^{\dagger}$
HOMA- β *	$126,94 \pm 105,81^{\dagger}$	$107,00 \pm 67,52^{\dagger}$

*Variáveis não gaussianas. Valores correspondem à mediana \pm desvio padrão. Valores transformados pelo logaritmo natural para análise de variância (ANOVA).

\dagger Diferenças estatisticamente significativas entre indivíduos normoglicêmicos e hiperglicêmicos ($p < 0,05$).

6.1.3 Avaliação do Perfil Lipídico e Controle Metabólico

Os valores do perfil lipídico e da hemoglobina glicada foram comparados entre os grupos de indivíduos normoglicêmicos e hiperglicêmicos (tabela 6.3). Os indivíduos normoglicêmicos apresentaram valores de colesterol total, triglicerídeos, colesterol LDL inferiores e de colesterol HDL superiores quando comparados aos hiperglicêmicos, mostrando um perfil lipídico mais favorável. As diferenças entre o colesterol HDL e LDL entre os homens normoglicêmicos e hiperglicêmicos não foram significativas. Para as mulheres e para o total de indivíduos analisados, todos os resultados foram estatisticamente significativos ($p < 0,05$).

Tabela 6.3- Comparação do perfil lipídico e dos valores de hemoglobina glicada entre indivíduos normoglicêmicos e hiperglicêmicos

		Mulheres	Homens	Total
Normoglicêmicos	Colesterol total (mg/dl)	190,72 ± 39,70 [‡]	189,76 ± 38,53 [‡]	190,48 ± 39,39 [‡]
	Triglicerídeos (mg/dl)*	101 ± 58,21 ^{†‡}	121 ± 71,86 ^{†‡}	104,00 ± 62,59 [‡]
	Colesterol HDL (mg/dl)	53,29 ± 11,58 ^{†‡}	44,19 ± 9,07 [†]	51,05 ± 11,68 [‡]
	Colesterol LDL (mg/dl)	114,65 ± 33,17 [‡]	117,86 ± 33,45	115,44 ± 33,24 [‡]
	HBA _{1c} (%)	5,49 ± 0,62 [‡]	5,53 ± 0,46 [‡]	5,50 ± 0,58 [‡]
Hiperglicêmicos	Colesterol total (mg/dl)	205,78 ± 37,13 [‡]	202,94 ± 38,21 [‡]	204,61 ± 37,48 [‡]
	Triglicerídeos (mg/dl)*	135,00 ± 66,07 ^{†‡}	165,00 ± 80,15 ^{†‡}	142,86 ± 73,19 [‡]
	Colesterol HDL (mg/dl)	50,03 ± 10,33 ^{†‡}	43,51 ± 11,05 [†]	47,36 ± 11,07 [‡]
	Colesterol LDL (mg/dl)	125,89 ± 32,47 [‡]	124,13 ± 34,44	125,17 ± 33,19 [‡]
	HBA _{1c} (%)	5,95 ± 0,40 [‡]	6,06 ± 0,98 [‡]	6,00 ± 0,72 [‡]

*Variáveis não gaussianas. Valores correspondem à mediana ± desvio padrão. Valores transformados pelo logaritmo natural para análise de variância (ANOVA).

[†]Diferenças estatisticamente significativas entre indivíduos do sexo feminino e masculino ($p < 0,05$).

[‡]Diferenças estatisticamente significativas entre indivíduos normoglicêmicos e hiperglicêmicos ($p < 0,05$).

Comparando os perfis lipídicos entre os sexos, os homens apresentaram valores de colesterol HDL significativamente inferiores às mulheres, tanto no grupo normoglicêmico, quanto no grupo hiperglicêmico ($44,19 \pm 9,07$ mg/dl em contraste com $53,29 \pm 11,58$ mg/dl nos indivíduos normoglicêmicos e $43,51 \pm 11,05$ mg/dl em contraste com $50,03 \pm 10,33$ mg/dl nos indivíduos hiperglicêmicos).

A mediana das concentrações de triglicerídeos foi bem superior para os homens ($121,00 \pm 71,86$ mg/dl comparados a $101,00 \pm 58,21$ mg/dl nos indivíduos normoglicêmicos e $165,00 \pm 80,15$ mg/dl comparados a $135,00 \pm 66,07$ nos indivíduos hiperglicêmicos). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os valores de hemoglobina glicada, colesterol total e colesterol LDL entre os sexos.

6.2 O PAPEL DO ÍNDICE DE MASSA CORPÓREA NA RESISTÊNCIA À INSULINA

O IMC para indivíduos normoglicêmicos foi de $27,25 \pm 5,62$ kg/m², significativamente inferior ao índice dos indivíduos hiperglicêmicos, que foi de $29,85 \pm 5,25$ kg/m² ($p < 0,05$), conforme expresso na tabela 6.2. A análise das frequências demonstrou que 39,7% dos indivíduos normoglicêmicos estavam na categoria abaixo de 25 kg/m², enquanto para os indivíduos hiperglicêmicos essa frequência se reduziu a 15,6% ($p < 0,05$).

Categorizando a população normoglicêmica pelo IMC, observamos que os valores da glicemia, insulinemia, HOMA-IR e HOMA- β aumentaram significativamente à medida que evoluímos na classificação, enquanto o HOMA-2 S diminuiu (tabela 6.4).

Os indivíduos alocados na faixa normal (18,5 a 24,9 kg/m²) apresentaram medianas do índice HOMA-IR de $1,35 \pm 1,21$, e do HOMA- β de $103,47 \pm 85,83$. O valor do 75º percentil foi de 1,8 para o HOMA-IR e de 155,4 para o HOMA- β . A mediana desses índices corrigidos pelo modelo computacional (HOMA-2 IR e HOMA-2 β) foi, respectivamente, $0,84 \pm 0,66$ e $92,9 \pm 40,15$, enquanto a sensibilidade medida pelo HOMA-2 S foi de $118,60 \pm 73,05$.

As evoluções dos índices HOMA-IR e HOMA- β de acordo com as categorias de IMC estão representadas pelas figuras 6.1 e 6.2, respectivamente.

Tabela 6.4- Variáveis na população normoglicêmica categorizadas pelo IMC

IMC (kg/m ²)	Glicemia (mg/dl)	Insulinemia (μU/ml)*	HOMA-IR*	HOMA-β*	HOMA-2 S*
<18,5 n= 16	83,25 ± 5,08	4,60 ± 2,98	0,95 ± 0,57	96,77 ± 72,81	169,50 ± 84,28
18,5 - 24,9 n= 342	86,20 ± 6,56 [†]	6,60 ± 5,35 [†]	1,35 ± 1,21 [†]	103,47 ± 85,83 [†]	118,60 ± 73,05 [†]
25,0 - 29,9 n= 285	87,46 ± 6,98 [†]	8,30 ± 4,90 [†]	1,82 ± 1,12 [†]	124,95 ± 87,13 [†]	91,50 ± 74,8 [†]
30,0 - 39,9 n= 235	89,00 ± 6,71 [†]	11,90 ± 5,44 [†]	2,68 ± 1,25 [†]	163,82 ± 106,01 [†]	65,60 ± 50,24 [†]
≥40 n= 24	88,30 ± 7,10	16,35 ± 8,96 [†]	3,59 ± 1,97 [†]	259,41 ± 173,87 [†]	48,25 ± 20,61 [†]

*Variáveis não gaussianas. Valores correspondem à mediana ± desvio padrão. Valores transformados pelo logaritmo natural para análise de variância (ANOVA).

[†]Diferenças estatisticamente significativas com as categorias posteriores de IMC ($p < 0,05$).

Num total de 767 indivíduos normoglicêmicos analisados quando ao perfil lipídico, 76% eram do sexo feminino e 24% do sexo masculino. Das 584 mulheres participantes, 42% estavam no grupo com IMC inferior a 25 kg/m², 30% estavam no grupo com IMC entre 25 e 29,9 kg/m² e 28% no grupo com IMC maior ou igual a 30 kg/m². Dos 183 homens participantes, 25% estavam no grupo com IMC inferior a 25 kg/m², 41% no grupo intermediário e 34% no grupo com IMC maior ou igual a 30 kg/m². A diferença das freqüências entre os sexos foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

Não houve diferenças significativas entre os valores de colesterol total e colesterol LDL na comparação entre as categorias de IMC, tanto na análise do total quanto na análise de cada um dos sexos (tabela 6.5). Na comparação entre os indivíduos do sexo masculino e do sexo feminino, também não houve significância estatística.

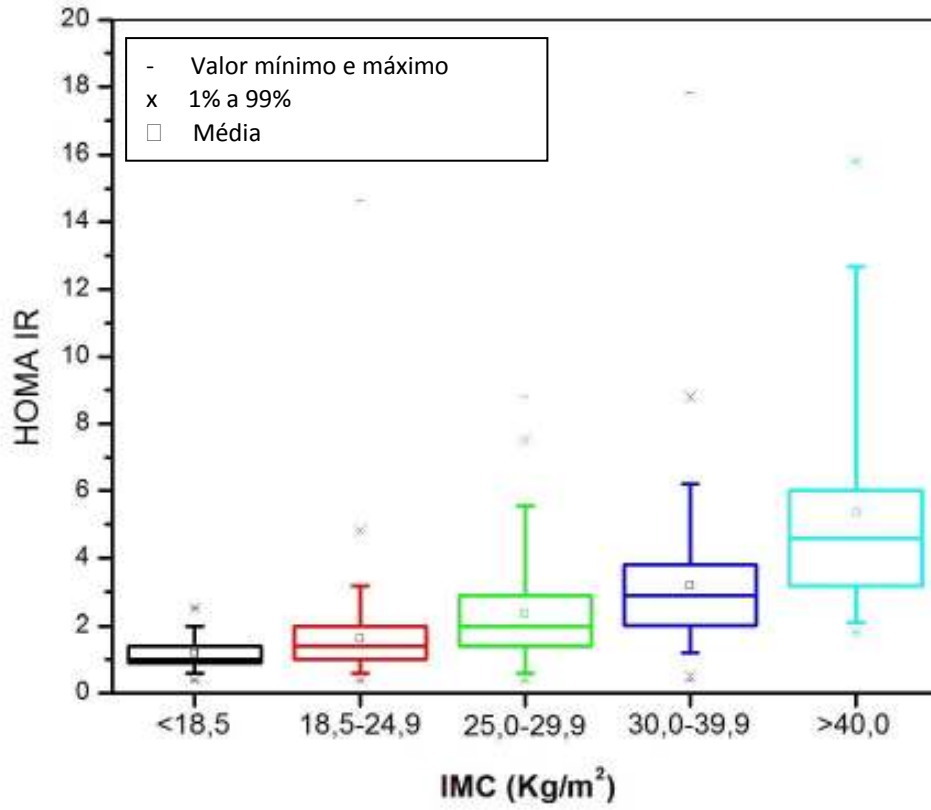


FIGURA 6.1- BOX PLOT DO ÍNDICE HOMA-IR DE ACORDO COM AS CATEGORIAS DE IMC.

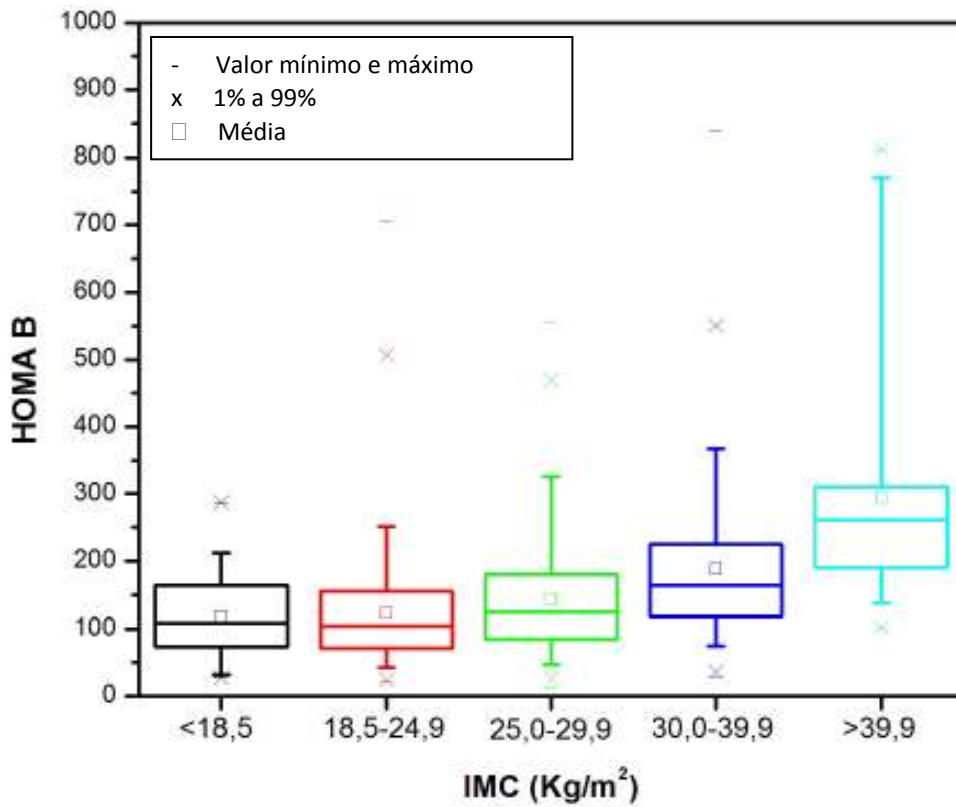


FIGURA 6.2- BOX PLOT DO ÍNDICE HOMA-B DE ACORDO COM AS CATEGORIAS DE IMC.

Tabela 6.5- Caracterização do perfil lipídico de indivíduos normoglicêmicos do sexo masculino e feminino categorizados pelo IMC

IMC (kg/m ²)		n	Colesterol total (mg/dl)	Triglicerídeos (mg/dl)*	Colesterol HDL (mg/dl)	Colesterol LDL (mg/dl)
<25	Mulheres	245	188,52 ± 38,67	90 ± 50,19 [†]	56,08 ± 10,54 ^{†‡}	111,75 ± 32,05
	Homens	45	182,98 ± 39,63	93 ± 69,84	46,78 ± 9,87 [‡]	112,37 ± 31,97
	Total	290	187,66 ± 38,80	91 ± 54,04 [†]	54,64 ± 10,96 [†]	111,85 ± 31,98
25-29,9	Mulheres	173	191,88 ± 42,76	99 ± 58,27 [†]	52,95 ± 11,82 ^{†‡}	117,14 ± 37,17
	Homens	75	188,01 ± 39,80	108 ± 57,16 [†]	45,59 ± 8,54 ^{†‡}	118,13 ± 34,38
	Total	248	190,71 ± 41,84	102,5 ± 58,03 [†]	50,73 ± 11,43 [†]	117,44 ± 36,28
≥30	Mulheres	166	192,84 ± 38,39	121,5 ± 63,10 ^{†‡}	49,57 ± 11,89 ^{†‡}	116,53 ± 30,34
	Homens	63	194,87 ± 37,75	143 ± 80,74 ^{†‡}	40,84 ± 8,00 ^{†‡}	120,12 ± 35,12
	Total	229	193,40 ± 38,14	129 ± 69,29 [†]	47,17 ± 11,62 [†]	117,52 ± 31,69

*Variáveis não gaussianas. Valores correspondem à mediana ± desvio padrão. Valores transformados pelo logaritmo natural para análise de variância (ANOVA).

[†]Diferenças estatisticamente significativas com as categorias posteriores de IMC ($p < 0,05$).

[‡]Diferenças estatisticamente significativas entre indivíduos do sexo feminino e masculino ($p < 0,05$).

Os valores de triglicerídeos aumentaram e os de colesterol HDL diminuíram à medida que evoluímos nas categorias de IMC quando analisamos o total de indivíduos ou cada um dos sexos. Essas diferenças só não foram estatisticamente significativas para os indivíduos do sexo masculino quando comparamos o grupo com IMC inferior a 25 kg/m² e o grupo com IMC entre 25 e 29,9 kg/m².

As mulheres apresentaram valores de colesterol HDL significativamente superiores aos dos homens. Os valores de triglicerídeos foram menores para as mulheres, mas a diferença foi estatisticamente significativa apenas no grupo com IMC maior ou igual a 30 kg/m².

A correlação entre os valores do HOMA-IR transformados pelo logaritmo natural e os valores do IMC foi moderada ($r = 0,508$, $p < 0,0001$), como apresentado na figura 6.3.

6.3 O PAPEL DA CONCENTRAÇÃO DE TRIGLICERÍDEOS NA RESISTÊNCIA À INSULINA

A frequência de alterações hiperglicêmicas foi significativamente maior em indivíduos com concentrações plasmáticas de triglicerídeos acima de 150 mg/dl, correspondendo a 31,5%, enquanto que para o grupo de indivíduos com valores normais de triglicerídeos a frequência foi de 13,8% ($p < 0,0001$). Dos indivíduos com trigliceridemia normal, 36,5% apresentavam valores de IMC na faixa normal (entre 18,5 e 24,9 kg/m²), frequência superior a encontrada nos indivíduos com trigliceridemia alterada, que foi de 21,2% ($p < 0,0001$).

Num total de 279 indivíduos normoglicêmicos e com IMC na faixa normal, 83,5% apresentavam concentrações plasmáticas normais de triglicerídeos, enquanto apenas 16,5% apresentavam valores alterados. A mediana das concentrações de triglicerídeos foi de 82,00 ± 30,93 mg/dl para o primeiro grupo e 196,50 ± 38,88 mg/dl para o segundo (tabela 6.6).

O grupo com valores alterados de triglicerídeos apresentou valores de colesterol HDL menores e de insulinemia, trigliceridemia, colesterol total, colesterol LDL, HOMA-IR e HOMA-β maiores ($p < 0,05$). Não houve diferença significativa entre a idade, glicemia e IMC.

Fazendo a comparação entre os sexos, a diferença entre homens e mulheres foi significativa apenas em relação aos valores de HDL (normo e hipertrigliceridêmicos) e IMC (normoglicericidêmicos).

A correlação dos valores de triglicerídeos com o índice HOMA-IR, ambos transformados pelo logaritmo natural, foi moderada ($r = 0,42$, $p < 0,0001$), conforme apresentado na figura 4. A sua correlação com o IMC foi fraca ($r = 0,30$, $p < 0,0001$).

A distribuição amostral para os valores de HOMA-IR e HOMA-β estão representados na figura 6.5.

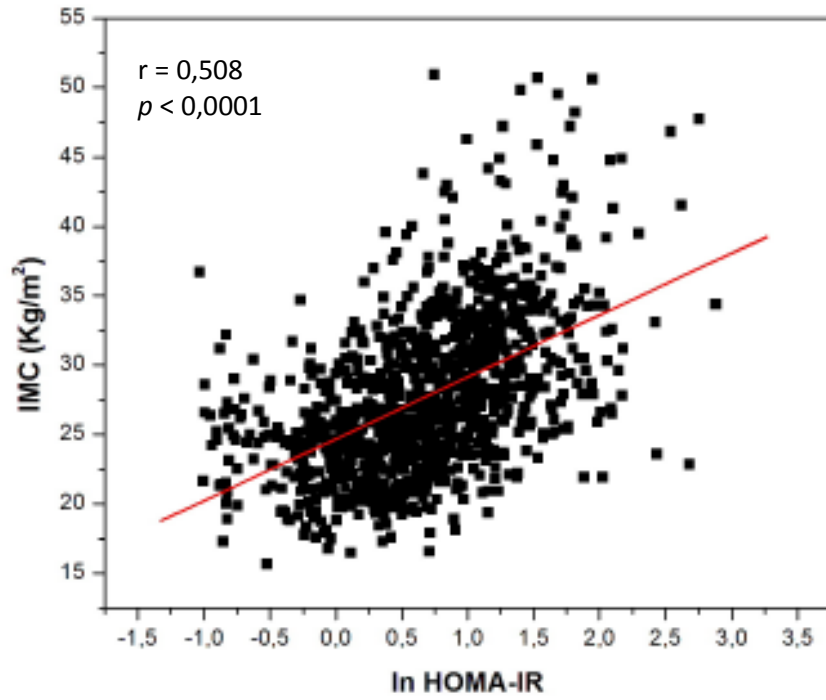


FIGURA 6.3- CORRELAÇÃO ENTRE O IMC E OS VALORES DO ÍNDICE HOMA-IR TRANSFORMADOS PELO LOGARITMO NATURAL.

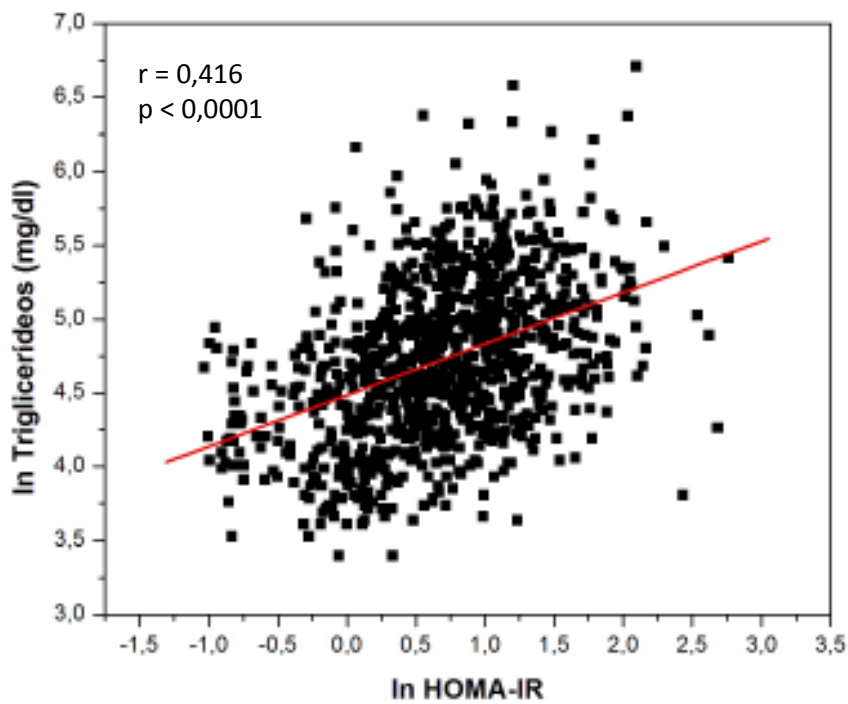


FIGURA 6.4- CORRELAÇÃO ENTRE OS VALORES DE TRIGLICERÍDEOS E DO ÍNDICE HOMA-IR, AMBOS TRANSFORMADOS PELO LOGARITMO NATURAL.

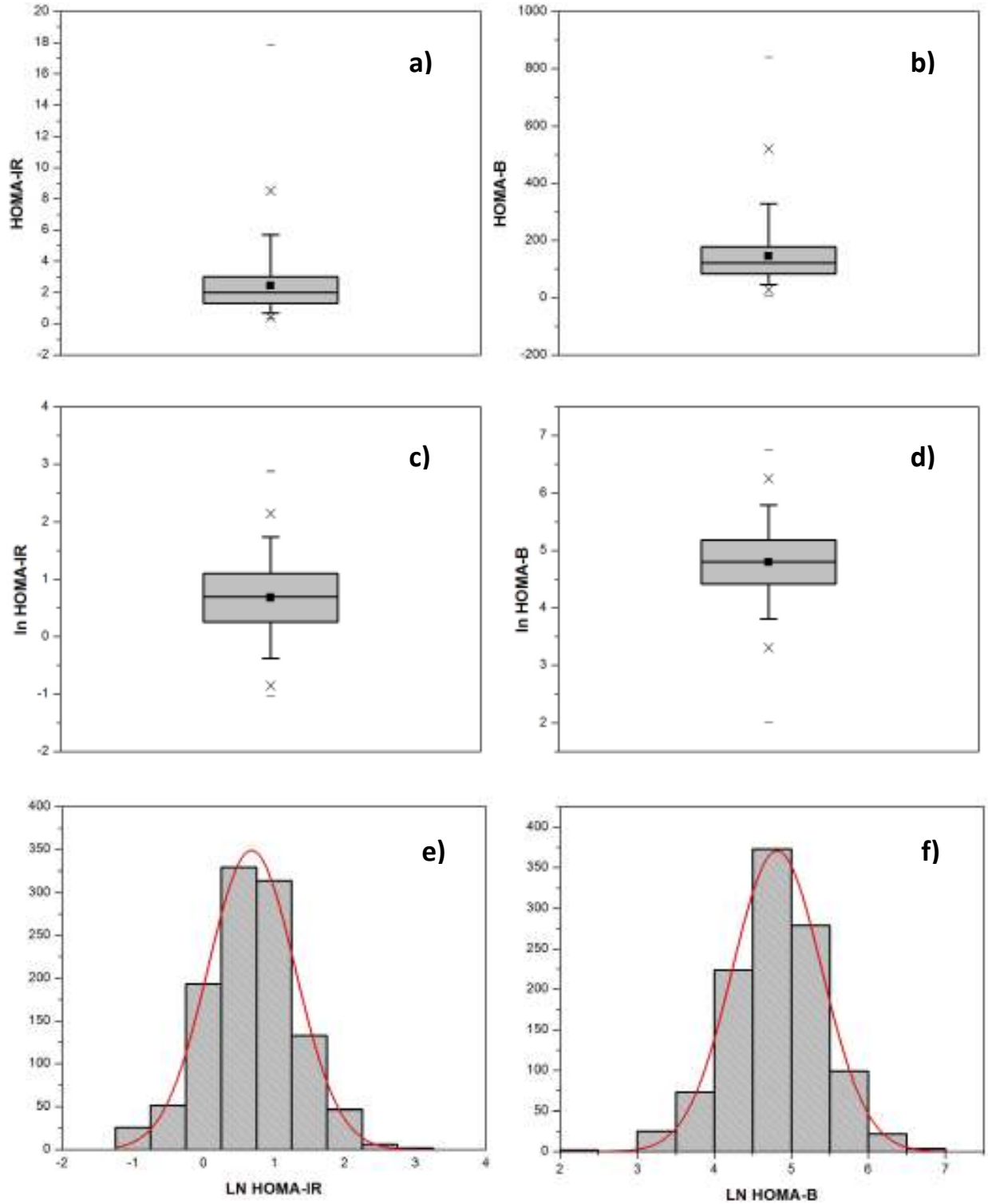


FIGURA 6.5- BOX PLOT DO ÍNDICE HOMA-IR (A), HOMA-B (B), LN HOMA-IR (C) E LN HOMA-B (D). HISTOGRAMA DA DISTRIBUIÇÃO DO ÍNDICE LN HOMA-IR (E) E LN HOMA-B (F). LINHA CONTÍNUA AJUSTADA AOS DADOS REPRESENTA A DISTRIBUIÇÃO GAUSSIANA.

Tabela 6.6- Influência dos valores de triglicerídeos em indivíduos normoglicêmicos e com IMC normal

	Normotrigliceridemia			Hipertrigliceridemia		
	Mulheres n= 203	Homens n= 30	Total n= 233	Mulheres n= 33	Homens n= 13	Total n= 46
Idade (anos)	37,73 ± 13,28	41,17 ± 13,70	38,17 ± 13,36	37,55 ± 16,20	43,69 ± 16,21	39,28 ± 16,26
Insulinemia (μU/ml)*	6,00 ± 3,54 [†]	5,70 ± 13,03	6,00 ± 5,72 [†]	8,10 ± 6,18 [†]	7,00 ± 4,08	8,00 ± 5,66 [†]
Glicemia (mg/dl)	85,69 ± 6,41	88,20 ± 7,49	86,01 ± 6,59	86,70 ± 6,42	89,92 ± 5,87	87,61 ± 6,38
Colesterol Total (mg/dl)	185,24 ± 36,33 [†]	174,77 ± 29,64 [†]	183,89 ± 35,65 [†]	215,61 ± 40,72 [†]	209,23 ± 48,41 [†]	213,80 ± 42,57 [†]
Triglicerídeos (mg/dl)*	80,00 ± 31,24 [†]	85,00 ± 29,23 [†]	82,00 ± 30,93 [†]	197,00 ± 31,70 [†]	187 ± 53,41 [†]	196,5 ± 38,88 [†]
Colesterol HDL (mg/dl)	56,83 ± 10,11 ^{†‡}	49,17 ± 10,25 ^{†‡}	55,85 ± 10,42 [†]	51,48 ± 10,85 ^{†‡}	42,00 ± 7,54 ^{†‡}	48,80 ± 10,84 [†]
Colesterol LDL (mg/dl)	110,49 ± 31,03 [†]	108,79 ± 25,38	110,27 ± 30,32 [†]	124,64 ± 36,81 [†]	125,08 ± 42,87	124,76 ± 38,13 [†]
HOMA-IR*	1,26 ± 0,76 [†]	1,22 ± 3,08	1,26 ± 1,32 [†]	1,80 ± 1,29 [†]	1,62 ± 1,02	1,76 ± 1,21 [†]
HOMA-β*	99,29 ± 73,18 [†]	76,22 ± 152,77	97,23 ± 87,19 [†]	131,95 ± 111,71 [†]	101,85 ± 44,15	125,61 ± 99,57 [†]
IMC (kg/m ²)	22,37 ± 1,71 [‡]	23,22 ± 1,43 [‡]	22,48 ± 1,70	22,77 ± 1,43	23,33 ± 1,63	22,93 ± 1,49

*Variáveis não gaussianas. Valores correspondem à mediana ± desvio padrão. Valores transformados pelo logaritmo natural para análise de variância (ANOVA).

[†]Diferenças estatisticamente significativas entre indivíduos normotrigliceridêmicos e hipertrigliceridêmicos ($p < 0,05$).

[‡]Diferenças estatisticamente significativas entre indivíduos do sexo feminino e masculino ($p < 0,05$).

6.4 A INFLUÊNCIA DA IDADE NA RESISTÊNCIA À INSULINA E NA CAPACIDADE SECRETORA DAS CÉLULAS-B PANCREÁTICAS

Para avaliar a influência da idade na resistência à insulina e na capacidade basal das células- β , foi observada a interação entre indivíduos normoglicêmicos classificados em faixas etárias e em quartis do índice HOMA-IR (tabelas 6.7-6.10).

A concentração da insulina diminuiu com o aumento da idade (tabela 6.7), mas à medida que o grau de resistência aumenta, a significância dessa relação diminui. Em indivíduos alocados no 1º quartil de resistência, a redução da concentração da insulina ao longo das faixas etárias foi bem evidente ($p < 0,007$), enquanto para os indivíduos com o maior grau de resistência (4º quartil), não temos evidência estatística ($p = 0,301$). Apesar de não observarmos correlação significativa da insulinemia com a idade ($r = 0,056$, $p = 0,063$), controlando pela resistência à insulina (ln HOMA-IR), passa a existir uma correlação moderada ($r = -0,401$, $p < 0,001$).

Não podemos também evidenciar um aumento da resistência à insulina ao longo da idade (tabela 6.8), independentemente do grau de resistência ($p > 0,05$). A correlação entre idade e resistência à insulina (ln HOMA-IR) foi muito fraca ($r = 0,130$, $p < 0,001$),

Tabela 6.7- Valores da insulinemia transformada pelo logaritmo natural nos indivíduos normoglicêmicos ao longo das classes de resistência à insulina e idade

Idade (anos)	Classes de resistência à insulina					Valor <i>P</i>
	1º Quartil	2º Quartil	3º Quartil	4º Quartil	Total	
18-29	1,46 ± 0,03	1,96 ± 0,01	2,32 ± 0,01	2,84 ± 0,04	2,12 ± 0,03	< 0,001
30-39	1,33 ± 0,04	1,93 ± 0,02	2,31 ± 0,02	2,77 ± 0,03	2,08 ± 0,04	< 0,001
40-49	1,30 ± 0,05	1,89 ± 0,02	2,26 ± 0,02	2,78 ± 0,05	2,04 ± 0,04	< 0,001
≥ 50	1,26 ± 0,06	1,90 ± 0,02	2,27 ± 0,02	2,75 ± 0,04	2,11 ± 0,04	< 0,001
Total	1,36 ± 0,02	1,92 ± 0,01	2,29 ± 0,01	2,79 ± 0,02	2,09 ± 0,02	< 0,001
Valor <i>P</i>	0,007	0,010	0,038	0,301	0,409	

Valores representados pela média ± S.E.M.

Tabela 6.8- Valores do índice HOMA-IR transformados pelo logaritmo natural nos indivíduos normoglicêmicos ao longo das classes de resistência à insulina e idade

Idade (anos)	Classes de resistência à insulina					Valor <i>P</i>
	1° Quartil	2° Quartil	3° Quartil	4° Quartil	Total	
18-29	-0,13 ± 0,03	0,39 ± 0,01	0,76 ± 0,01	1,31 ± 0,04	0,56 ± 0,03	<0,001
30-39	-0,24 ± 0,04	0,37 ± 0,02	0,78 ± 0,01	1,26 ± 0,03	0,54 ± 0,04	<0,001
40-49	-0,25 ± 0,05	0,35 ± 0,02	0,75 ± 0,01	1,29 ± 0,05	0,52 ± 0,04	<0,001
≥ 50	-0,28 ± 0,07	0,39 ± 0,02	0,76 ± 0,02	1,29 ± 0,04	0,61 ± 0,05	<0,001
Total	-0,21 ± 0,02	0,38 ± 0,01	0,76 ± 0,01	1,29 ± 0,02	0,55 ± 0,02	<0,001
Valor <i>P</i>	0,055	0,316	0,646	0,768	0,464	

Valores representados pela média ± S.E.M.

Tabela 6.9- Valores do índice HOMA-β transformados pelo logaritmo natural nos indivíduos normoglicêmicos ao longo das classes de resistência à insulina e idade

Idade (anos)	Classes de resistência à insulina					Valor <i>P</i>
	1° Quartil	2° Quartil	3° Quartil	4° Quartil	Total	
18-29	4,41 ± 0,05	4,82 ± 0,04	5,15 ± 0,05	5,55 ± 0,06	4,97 ± 0,03	< 0,001
30-39	4,22 ± 0,07	4,75 ± 0,06	5,04 ± 0,05	5,41 ± 0,04	4,85 ± 0,04	< 0,001
40-49	4,11 ± 0,07	4,63 ± 0,05	4,89 ± 0,07	5,33 ± 0,06	4,72 ± 0,04	< 0,001
≥ 50	4,02 ± 0,08	4,52 ± 0,05	4,91 ± 0,05	5,21 ± 0,05	4,72 ± 0,04	< 0,001
Total	4,23 ± 0,03	4,70 ± 0,03	5,01 ± 0,03	5,04 ± 0,03	4,83 ± 0,02	< 0,001
Valor <i>P</i>	< 0,001	< 0,001	0,002	< 0,001	< 0,001	

Valores representados pela média ± S.E.M.

A glicemia aumenta ao longo das faixas etárias (tabela 6.10), e a função basal das células- β diminui (tabela 6.9), independentemente do grau de resistência à insulina considerado ($p < 0,01$). A correlação entre idade e capacidade basal das células- β pancreáticas (\ln HOMA- β) é fraca ($r = 0,215$, $p < 0,001$), mas depois de controlarmos pela resistência à insulina (\ln HOMA-IR), a correlação passa a ser moderada ($r = 0,399$, $p < 0,001$).

A glicemia tem uma relação moderada e inversa com o índice \ln HOMA- β ($r = -0,311$, $p < 0,001$). A relação da glicose com o índice \ln HOMA-IR é ainda mais forte ($r = 0,469$, $p < 0,001$).

Tabela 6.10- Valores da glicemia nos indivíduos normoglicêmicos ao longo das classes de resistência à insulina e idade

Idade (anos)	Classes de resistência à insulina					Valor <i>P</i>
	1° Quartil	2° Quartil	3° Quartil	4° Quartil	Total	
18-29	82,99 ± 0,72	84,44 ± 0,63	85,24 ± 0,78	87,91 ± 0,74	85,08 ± 0,37	< 0,001
30-39	84,30 ± 0,82	85,96 ± 1,00	87,69 ± 0,83	89,37 ± 0,73	86,82 ± 0,44	< 0,001
40-49	85,86 ± 0,89	87,58 ± 0,99	88,88 ± 0,89	91,87 ± 0,84	88,47 ± 0,47	< 0,001
≥ 50	87,17 ± 1,20	89,95 ± 0,90	89,77 ± 0,94	94,12 ± 0,61	90,56 ± 0,48	< 0,001
Total	84,66 ± 0,44	86,55 ± 0,45	87,65 ± 0,44	90,48 ± 0,40	87,33 ± 0,23	< 0,001
Valor <i>P</i>	0,007	< 0,001	0,001	< 0,001	< 0,001	

Valores representados pela média ± S.E.M.

6.5 DEFINIÇÃO DOS VALORES DE REFERÊNCIA PARA OS INDIVÍDUOS NORMAIS

6.5.1 Parâmetros Bioquímicos

Um total de 127 indivíduos, sendo 106 mulheres e 21 homens, apresentavam todos os critérios de glicemia, perfil lipídico e IMC considerados normais. O perfil desses indivíduos está descrito nas tabelas 6.11 e 6.12.

A idade e o IMC foram significativamente superiores no sexo masculino. As concentrações de colesterol HDL foram mais elevadas no sexo feminino (tabela 6.11).

Tabela 6.11- Perfil dos indivíduos com valores normais de triglicerídeos, colesterol total, colesterol HDL, glicemia e IMC

	Mulheres	Homens	Total
	n= 106	n= 21	n= 127
Idade (anos)	35,08 ± 10,86 [†]	42,10 ± 14,55 [†]	36,24 ± 11,78
Glicemia (mg/dl)	85,66 ± 6,56	88,24 ± 6,87	86,09 ± 6,65
HBA _{1c} (%) [‡]	5,25 ± 0,28	5,48 ± 0,50	5,28 ± 0,31
Colesterol Total (mg/dl)	171,25 ± 19,45	168,38 ± 19,42	170,78 ± 19,40
Triglicerídeos (mg/dl)*	66,00 ± 27,31	78,00 ± 25,78	70,00 ± 27,08
Colesterol HDL (mg/dl)	59,5 ± 6,78 [†]	51,14 ± 7,69 [†]	58,12 ± 7,58
Colesterol LDL (mg/dl)	97,08 ± 18,91	101,15 ± 16,48	97,75 ± 18,53
IMC (kg/m ²)	22,33 ± 1,75 [†]	23,16 ± 1,55 [†]	22,47 ± 1,74

*Variáveis não gaussianas. Valores correspondem à mediana ± desvio padrão. Valores transformados pelo logaritmo natural para análise de variância (ANOVA).

[†]Diferenças estatisticamente significativas entre indivíduos do sexo feminino e masculino ($p < 0,05$).

[‡]O valor do n corresponde a 38 para as mulheres, 5 para os homens e 43 para o total.

6.5.2 Avaliação da Sensibilidade à Insulina

A sensibilidade à insulina e a capacidade secretória das células β pancreáticas foram estimadas pelos cálculos dos índices HOMA-IR e HOMA- β e ajustados pelo modelo computacional, representados pelos índices HOMA-2 IR, HOMA-2 β e HOMA-2 S (tabela 6.12).

Não houve diferença significativa entre os índices de sensibilidade à insulina e capacidade das células beta quando comparados os homens e as mulheres com parâmetros normais. A mediana do índice HOMA-IR em indivíduos normais foi de 1,21 para as mulheres e 1,00 para os homens ($p > 0,05$). Para o total de indivíduos normais, a mediana do HOMA-IR foi $1,18 \pm 1,44$, com 75° percentil de 1,68 e 90° percentil de 2,19. As medianas foram $93,24 \pm 89,11$ para o HOMA- β , $0,75 \pm 0,76$ para o HOMA-2 IR, $86,3 \pm 43,38$ para o HOMA-2 β e $133 \pm 85,55$ para o HOMA-2 S.

As estatísticas para os valores dos índices HOMA-IR e HOMA- β da população normal estão representados pelo box plot na figura 6.6.

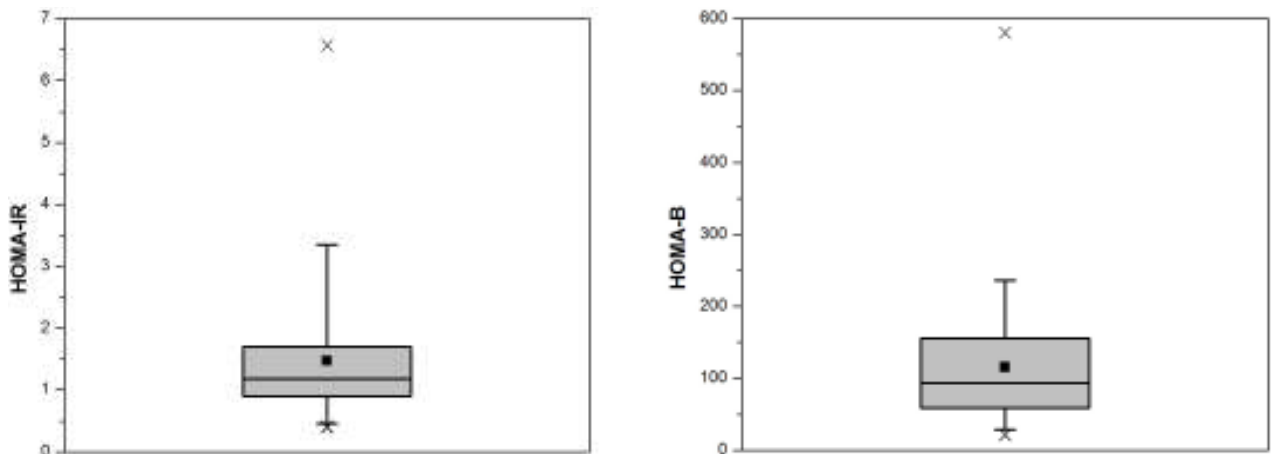


FIGURA 6.6- BOX PLOT DOS ÍNDICES HOMA-IR E HOMA-B EM INDIVÍDUOS NOMAIS

Utilizando o 75° percentil como ponto de corte para caracterizar a população em sensível ou resistente à insulina, observamos que 68,6% dos homens participantes do estudo eram resistentes à insulina, enquanto que, para as mulheres, essa frequência era inferior, correspondendo a 56,9%.

Tabela 6.12- Sensibilidade à insulina e capacidade das células beta em homens e mulheres com parâmetros normais

		Insulinemia ($\mu\text{U/ml}$)*	HOMA-IR*	HOMA- β *	HOMA-2 IR*	HOMA-2 β *	HOMA-2 S*
Mulheres n= 106	Média \pm SD	6,68 \pm 4,10	1,42 \pm 0,88	115,76 \pm 75,34	0,85 \pm 0,51	94,22 \pm 37,39	152,43 \pm 82,28
	Mediana	6,00	1,21	97,32	0,76	88,65	132,25
	75° percentil	7,98	1,79	157,08	1,02	117,8	179,98
	90° percentil	10,10	2,19	193,79	1,29	129,95	254,15
Homens n= 21	Média \pm SD	7,84 \pm 12,70	1,74 \pm 2,99	111,32 \pm 142,15	0,98 \pm 1,51	89,76 \pm 67,09	179,63 \pm 99,60
	Mediana	5,00	1,00	76,33	0,63	78,3	159,90
	75° percentil	6,90	1,38	118,53	0,87	98,5	209,10
	90° percentil	8,60	1,84	155,45	1,09	115,00	355,00
Total n= 127	Média \pm SD	6,88 \pm 6,31	1,47 \pm 1,44	115,02 \pm 89,11	0,88 \pm 0,76	93,48 \pm 43,38	156,93 \pm 85,55
	Mediana	5,90	1,18	93,24	0,75	86,30	133,00
	75° percentil	7,90	1,68	155,29	1,01	114,85	184,35
	90° percentil	9,88	2,19	188,25	1,28	129,52	276,60

*Variáveis não gaussianas. Valores transformados pelo logaritmo natural para análise de variância (ANOVA).

† Diferenças estatisticamente significativas entre indivíduos do sexo feminino e masculino ($p < 0,05$).

Tabela 6.13- Frequências de alterações bioquímicas utilizando o 75° e o 90° percentil do HOMA-IR como ponto de corte

	75° percentil		90° percentil	
	Sensíveis (%) n= 376	Resistentes (%) n= 567	Sensíveis (%) n= 536	Resistentes (%) n= 407
Homens	21,5 [†]	31,2 [†]	22,6 [†]	33,7 [†]
Mulheres	78,5 [†]	68,8 [†]	77,4 [†]	66,3 [†]
Glicemia ≥ 100 mg/dl	4,3 [†]	28,2 [†]	7,1 [†]	33,9 [†]
Triglicerídeos ≥ 150 mg/dl	11,4 ^{†‡}	38,3 [†]	16,0 ^{†‡}	42,8 [†]
Colesterol Total ≥ 200 mg/dl	36,2 [†]	44,1 [†]	38,6	44,0
IMC ≥ 25,0 kg/m ²	44,1 [†]	81,5 ^{†‡}	50,2 [†]	88,2 ^{†‡}
Colesterol HDL (Mulheres < 50, Homens < 40)	25,5 [†]	47,6 [†]	29,1 [†]	51,6 [†]

[†]Diferenças estatisticamente significativas entre as frequências para os indivíduos sensíveis e resistentes à insulina (teste χ^2).

[‡]Diferenças estatisticamente significativas entre as frequências observadas para o 75° percentil e o 90° percentil (teste χ^2).

Na tabela 6.13, estão relatadas as frequências de alterações para ambos os grupos. Apenas 4,3% dos indivíduos sensíveis à insulina apresentavam hiperglicemia, enquanto para os indivíduos resistentes esse valor aumenta para 28,2. A frequência de indivíduos que apresentaram valores alterados de colesterol total, triglicerídeos e HDL foi bem superior nos insulino-resistentes.

Enquanto 38,3% dos indivíduos insulino-resistentes apresentaram hipertrigliceridemia, 11,4% dos indivíduos sensíveis estavam nessa categoria de risco. A diferença entre as frequências de alterações nos valores do colesterol HDL também foi marcante, correspondendo a 25,5% para os indivíduos insulino-sensíveis e 47,6% para os indivíduos insulino-resistentes. A grande maioria de indivíduos resistentes, 81,5%, apresentava IMC ≥ 25 kg/m², enquanto esse valor se reduzia a 44,1% para os indivíduos sensíveis. Todas as diferenças entre as frequências para indivíduos com sensibilidade normal ou alterada foram estatisticamente significativas.

Comparando-se os indivíduos sensíveis e resistentes utilizando tanto o 75º percentil quanto o 90º percentil do índice HOMA-IR como ponto de corte, observamos que os indivíduos resistentes apresentavam idade superior aos sensíveis, independentemente do ponto de corte considerado. A insulinemia, a glicemia, o IMC e os índices HOMA-IR e HOMA-β foram significativamente menores nos indivíduos caracterizados como sensíveis, e as diferenças também foram significativas entre os valores encontrados para o ponto de corte no 75º percentil e no 90º percentil (tabela 6.14).

As diferenças entre os valores de hemoglobina glicada e colesterol HDL foram significativas apenas entre indivíduos sensíveis e resistentes, independente do ponto de corte. Não houve nenhuma diferença significativa nos valores de colesterol HDL nem entre os pontos de corte nem entre os sensíveis e resistentes. Em relação ao colesterol total, a única diferença significativa foi entre os indivíduos sensíveis e resistentes do percentil 75º.

Tabela 6.14- Características dos indivíduos insulino-resistentes e insulino-sensíveis com ponto de corte no 75º percentil e 90º percentil

	Percentil 75º		Percentil 90º	
	Sensíveis n= 376	Resistentes n= 567	Sensíveis n= 536	Resistentes n= 407
Idade (anos)	38,85 ± 13,22 [†]	42,54 ± 14,53 [†]	39,60 ± 13,57 [†]	43,00 ± 14,64 [†]
Insulinemia (μU/ml)*	5,40 ± 1,67 ^{†‡}	12,00 ± 6,51 ^{†‡}	6,4 ± 2,22 ^{†‡}	13,8 ± 6,72 ^{†‡}
Glicemia (mg/dl)	86,43 ± 7,95 ^{†‡}	94,70 ± 12,14 ^{†‡}	87,56 ± 8,67 ^{†‡}	96,46 ± 12,56 ^{†‡}
Colesterol Total (mg/dl)	189,42 ± 40,98 [†]	195,15 ± 38,20 [†]	191,82 ± 41,13	194,24 ± 37,04
Triglicerídeos (mg/dl)*	88,50 ± 54,05 ^{†‡}	129,00 ± 67,86 [†]	94,50 ± 57,36 ^{†‡}	136,00 ± 69,40 [†]
Colesterol HDL (mg/dl)	54,82 ± 11,68 [†]	47,52 ± 10,70 [†]	53,52 ± 11,68 [†]	46,37 ± 10,32 [†]
Colesterol LDL (mg/dl)	114,55 ± 33,28	118,76 ± 33,43	116,73 ± 34,3	117,54 ± 32,25
HOMA-IR*	1,16 ± 0,36 ^{†‡}	2,78 ± 1,71 ^{†‡}	1,38 ± 0,49 ^{†‡}	3,17 ± 1,77 ^{†‡}
HOMA-β*	80,49 ± 54,29 ^{†‡}	151,62 ± 99,72 ^{†‡}	92,51 ± 63,58 ^{†‡}	162,89 ± 104,70 ^{†‡}
IMC (kg/m ²)	24,99 ± 3,91 ^{†‡}	30,00 ± 5,75 ^{†‡}	25,63 ± 4,36 ^{†‡}	31,12 ± 5,64 ^{†‡}
HBA _{1c} (%)	5,44 ± 0,68 [†]	5,70 ± 0,53 [†]	5,46 ± 0,61 [†]	5,76 ± 0,56 [†]

*Variáveis não gaussianas. Valores correspondem à mediana ± desvio padrão. Valores transformados pelo logaritmo natural para análise de variância (ANOVA).

[†]Diferenças estatisticamente significativas entre indivíduos sensíveis e resistentes à insulina ($p < 0,05$).

[‡]Diferenças estatisticamente significativas entre o 75º percentil e o 90º percentil ($p < 0,05$).

6.6 RELAÇÃO ENTRE A CAPACIDADE SECRETÓRIA DAS CÉLULAS β -PANCREÁTICAS E A SENSIBILIDADE À INSULINA

A relação entre a capacidade secretória das células beta-pancreáticas estimada pelo índice HOMA-2 β e HOMA- β e a sensibilidade à insulina estimada pelo índice 1/HOMA-IR e HOMA-2 S em indivíduos normoglicêmicos foi analisada por regressão linear, com os índices de função das células beta como variáveis dependentes e os de sensibilidade à insulina como variáveis independentes. Todas as relações foram estatisticamente significativas ($p < 0,0001$) (Tabela 6.15).

Em indivíduos normoglicêmicos, as variáveis cuja relação apresentou o maior valor de R^2 , ou seja, cujo modelo proposto melhor explicou a variabilidade total, foram HOMA-2 β *HOMA-2 S, descrita pela equação $\ln(\text{HOMA-2 } \beta) = -0,62 \times \ln(\text{HOMA-2 S}) + 7,50$ ($R^2 = 0,80$, $p < 0,0001$), demonstrada pela linha tracejada da figura 6.7d. Essas variáveis apresentaram uma forte correlação inversa ($r = -0,90$, $p < 0,0001$). O intervalo de confiança de 95% do coeficiente de regressão foi de -0,64 a -0,60, não incluindo o -1. Portanto, a relação não é hiperbólica, sendo expressa pela equação $\text{HOMA-2 } \beta \times (\text{HOMA-2 S})^{0,62} = e^{7,5}$ (figura 6.7c, linha tracejada).

Tabela 6.15- Relação entre os índices utilizados para estimar a função das células- β pancreáticas e a sensibilidade à insulina em 902 indivíduos normoglicêmicos considerando todas as categorias de IMC

	Inclinação (IC 95%)	Interseção	R²
HOMA- β * 1/HOMA-IR	-0,79 (-0,84, -0,75)	4,39	0,59
	-1,00	4,15	0,51
HOMA-2 β * HOMA-2 S	-0,62 (-0,64, -0,60)	7,50	0,80
	-1,00	9,25	0,50

Todos os índices de sensibilidade à insulina e de função das células beta foram transformadas pelo logaritmo natural e aplicadas à análise de regressão linear; $p < 0,0001$.

Hipotetizando uma relação hiperbólica entre estas variáveis [$\ln(\text{HOMA-2 } \beta) = -\ln(\text{HOMA-2 S}) + c$] ou [$\text{HOMA-2 } \beta \times \text{HOMA-2 S} = \text{constante}$], observamos redução no valor do coeficiente de determinação, de forma que o modelo hiperbólico explica apenas 50% da variabilidade total, enquanto o modelo potencial explica 80% da variabilidade total.

A relação entre as variáveis HOMA- β e 1/HOMA-IR também parece ser potencial, com este modelo explicando 59% da variabilidade total. O modelo hiperbólico explica 51% da variabilidade total, sendo a diferença entre os modelos de apenas 8%. Essas variáveis estão fortemente e inversamente associadas em indivíduos normoglicêmicos ($r = -0,77$, $p < 0,0001$).

Quando consideramos apenas pacientes normoglicêmicos com IMC na faixa normal ($n=361$), o intervalo de confiança de 95% do coeficiente de regressão da relação entre o HOMA- β e o 1/HOMA-IR também não inclui o -1 (de -0,93 a -0,77). Quando hipotetizamos uma relação hiperbólica, temos uma perda de 7% no coeficiente de determinação. Para os índices HOMA-2 β e HOMA-2 S, a perda é maior, correspondendo a 22% (tabela 6.16).

Tabela 6.16- Relação entre os índices utilizados para estimar a função das células- β pancreáticas e a sensibilidade à insulina em 361 indivíduos normoglicêmicos e com IMC na faixa normal

	Inclinação (IC 95%)	Interseção	R²
HOMA- β * 1/HOMA-IR	-0,85 (-0,93, -0,77)	4,39	0,57
	-1,00	4,21	0,50
HOMA-2 β * HOMA-2 S	-0,65 (-0,69, 0,62)	7,66	0,79
	-1,00	9,35	0,57

Todos os índices de sensibilidade à insulina e de função das células beta foram transformadas pelo logaritmo natural e aplicadas à análise de regressão linear; $p < 0,0001$.

Tabela 6.17- Relação entre os índices utilizados para estimar a função das células- β pancreáticas e a sensibilidade à insulina em 189 indivíduos intolerantes a glicose em jejum

	Inclinação (IC 95%)	Interseção	R²
HOMA- β * 1/HOMA-IR	-0,91 (-0,96, -0,86)	3,56	0,87
	-1,00	3,42	0,86
HOMA-2 β * HOMA-2 S	-0,67 (-0,71, -0,64)	7,3	0,89
	-1,00	8,65	0,68

Todos os índices de sensibilidade à insulina e de função das células beta foram transformadas pelo logaritmo natural e aplicadas à análise de regressão linear; $p < 0,0001$.

Os indivíduos intolerantes a glicose em jejum apresentaram relação muito próxima a hiperbólica, como apresentado na tabela 6.17, com diferenças de apenas 1% entre os coeficientes de determinação dos modelos potencial e hiperbólico para as variáveis HOMA- β e 1/HOMA-IR. Essas variáveis tiveram uma associação fortíssima ($r = -0,93$, $p < 0,0001$).

Os pontos plotados dos indivíduos com intolerância a glicose de jejum (linha contínua da figura 6.7) estão situados à esquerda da equação obtida em indivíduos normoglicêmicos (caracterizada pela linha tracejada). O deslocamento dos pontos indica um prejuízo do sistema de *feedback* da sensibilidade à insulina para as células- β nos indivíduos intolerantes a glicose em jejum. Os gráficos b e d foram obtidos após transformação pelo logaritmo natural.

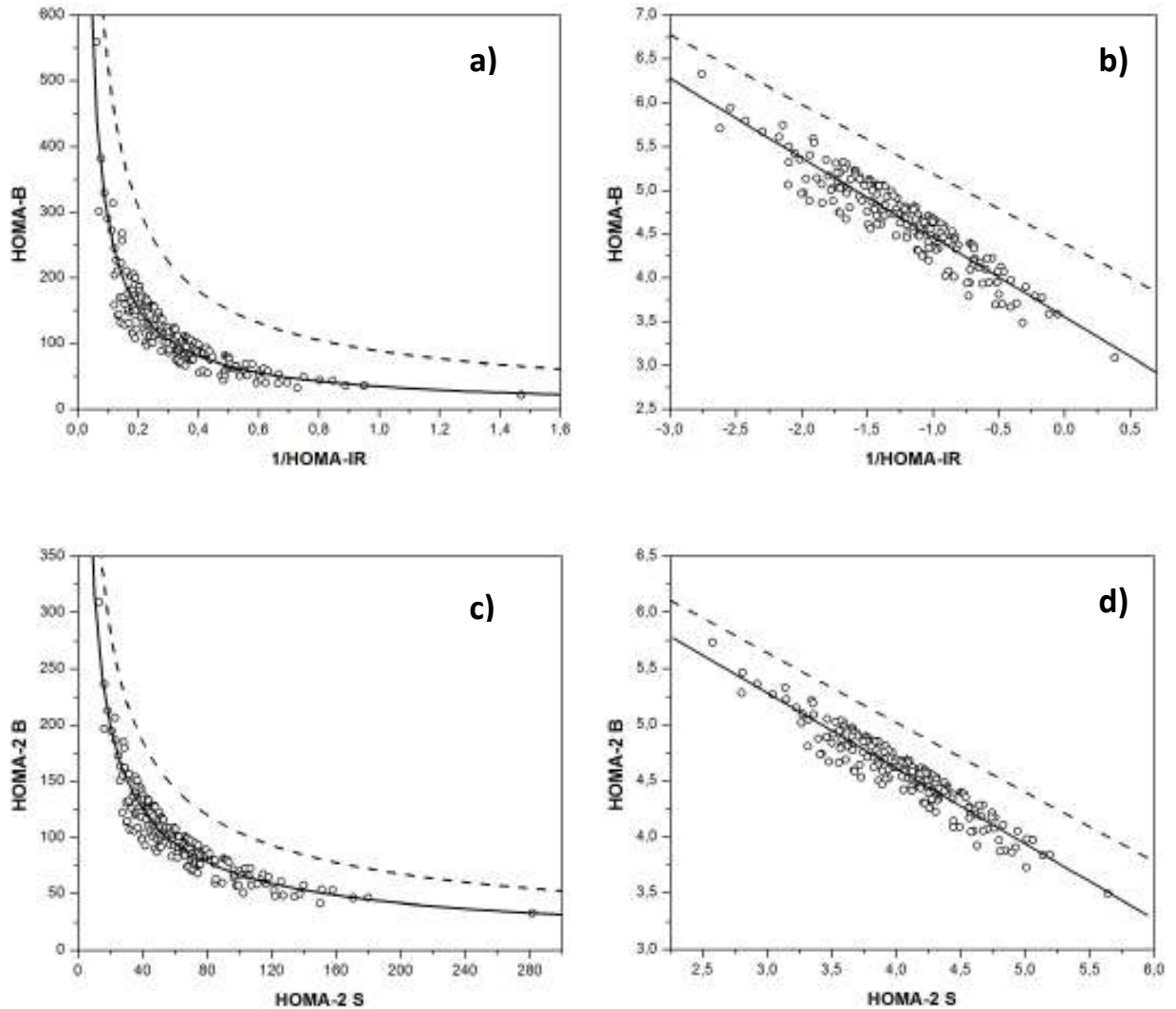


FIGURA 6.7- RELAÇÃO ENTRE A CAPACIDADE SECRETÓRIA DAS CÉLULAS BETA-PANCREÁTICAS MEDIDA PELOS ÍNDICES HOMA-B E HOMA-2 B E A SENSIBILIDADE À INSULINA CARACTERIZADA, RESPECTIVAMENTE, PELO ÍNDICE $1/\text{HOMA-IR}$ E HOMA-2 S EM INDIVÍDUOS INTOLERANTES À GLICOSE EM JEJUM. A LINHA TRACEJADA DEMONSTRA A EQUAÇÃO OBTIDA POR ANÁLISE DE REGRESSÃO LINEAR EM INDIVÍDUOS NORMOGLICÊMICOS. OS GRÁFICOS B E D FORAM OBTIDOS APÓS TRANSFORMAÇÃO PELO LOGARITMO NATURAL.

7 DISCUSSÃO

A avaliação da sensibilidade à insulina é uma importante ferramenta para os estudos epidemiológicos e para a compreensão da fisiopatologia e desenvolvimento do diabetes tipo 2, síndrome metabólica, síndrome dos ovários policísticos, obesidade, hipertensão, dislipidemia e doença aterosclerótica (QUON et al., 2006).

A síndrome metabólica é formada por um conjunto de alterações metabólicas, hemodinâmicas e hemocoagulativas, e a resistência à insulina parece ser o denominador comum dessas anormalidades (BONORA et al., 2000).

A técnica do grampo euglicêmico hiperinsulinêmico é considerada o padrão ouro para a avaliação *in vivo* da sensibilidade à insulina, mas sua complexidade e alto custo limitam seu emprego na prática clínica. O índice HOMA-IR é um modelo matemático proposto em 1985 que utiliza as concentrações de glicemia e insulinemia de jejum, sendo utilizado como método alternativo para estimar a resistência à insulina (MATTHEWS et al., 1985). Diversos são os trabalhos que descrevem forte correlação do índice HOMA-IR com a técnica padrão ouro (MATTHEWS et al., 1985; EMOTO et al., 1999; BONORA et al., 2000).

Todavia, os trabalhos que definem valores de referência para o índice HOMA-IR empregam o método de radioimunoensaio na dosagem da insulinemia (GELONESE et al., 2006; ESTEGHAMATI et al., 2009; BRAVATA et al., 2004). O uso de técnicas envolvendo material radioativo tem sido substituído por métodos quimioluminométricos ou imunofluorimétricos em laboratórios clínicos comerciais no Brasil, por apresentarem maior reprodutibilidade e grande sensibilidade.

De acordo com nossos conhecimentos, esse estudo foi pioneiro na determinação de valores de referência para os índices HOMA-IR e HOMA- β em amostra populacional brasileira, utilizando o método de quimioluminescência com dois sítios de reações imunométricas em fase sólida para a determinação da insulinemia, facilitando a utilização desses parâmetros na prática clínica para estimação da resistência à ação da insulina e da função das células- β pancreáticas, respectivamente.

Os anticorpos utilizados para o imunoensaio de quimioluminescência podem apresentar reatividade cruzada de 8% entre a insulina e o seu precursor, a pró-insulina

(IMMULITE, 2004). Bravata e colaboradores utilizaram um método de radioimunoensaio com limite de detecção de 2,5 $\mu\text{U/ml}$ e reatividade cruzada do anticorpo de insulina com a pró-insulina de aproximadamente 40% (BRAVATA et al., 2004).

Um estudo comparou as determinações plasmáticas de pró-insulina, insulina, a razão entre pró-insulina e insulina e o índice HOMA-IR, e esse último demonstrou ser o principal fator preditivo para o desenvolvimento da síndrome metabólica (PIVATTO et al., 2007).

A habilidade para manter a normoglicemia depende principalmente de dois fatores: a capacidade das células- β pancreáticas para secretar insulina e a sensibilidade dos tecidos utilizadores de glicose à concentração de insulina (MATTHEWS, 2001). Descrevemos em nosso estudo, que indivíduos hiperglicêmicos apresentaram menores valores do índice HOMA- β e maiores valores do índice HOMA-IR e de insulinemia quando comparados com os normoglicêmicos, confirmando, portanto, que o aumento da glicemia está relacionado com uma disfunção das células- β pancreáticas e com o aumento da resistência à insulina, de forma que o aumento na insulinemia não é capaz de manter a glicemia nas concentrações adequadas.

Essa progressiva redução na sensibilidade à insulina quando se compara indivíduos ao longo das categorias de metabolismo da glicose foi descrita por outros autores (BRAVATA et al., 2004). Diversos autores também associam a deterioração progressiva do controle glicêmico com o declínio gradual na função das células- β pancreáticas (UKPDS, 1995; SZOKE et al., 2008).

Dessa forma, a associação inversa e moderada entre os valores de glicemia e do índice HOMA- β é justificada, uma vez que as concentrações sanguíneas elevadas de glicose e ácidos graxos livres parecem ter efeitos lesivos diretos sobre o pâncreas, caracterizados como glicotoxicidade e lipotoxicidade, respectivamente (MATTHEWS, 2001).

Indivíduos hiperglicêmicos também apresentaram idades mais avançadas e maiores valores de IMC. Após controlarmos pela variável de resistência à insulina, não observamos correlação entre a glicemia e os valores de IMC. Dessa forma, a hiperglicemia parece não ser diretamente influenciada pela obesidade, e sim pelo aumento da resistência à insulina. A correlação entre idade e glicemia foi moderada, mesmo após controle para a variável de resistência à insulina.

Ao avaliarmos a presença de dislipidemia em relação ao nível glicêmico, observamos que os indivíduos normoglicêmicos apresentaram perfil lipídico mais favorável, e a frequência de indivíduos resistentes à insulina foi cinco vezes menor que a encontrada em indivíduos hiperglicêmicos. Considerando que a glicose de jejum, triglicerídeos e colesterol HDL são fatores de risco constituintes da síndrome metabólica (NCEP, 2001), e que

indivíduos hiperglicêmicos apresentaram maior frequência de alterações lipídicas, observamos o agrupamento e a interrelação dos fatores de risco para doenças ateroscleróticas.

A correlação moderada entre o índice HOMA-IR e os valores de triglicerídeos e colesterol HDL, e a falta de correlação com o colesterol LDL, está em conformidade com a dislipidemia associada com a resistência à insulina, que se caracteriza por concentrações elevadas de triglicerídeos, baixas concentrações de colesterol HDL e valores relativamente normais de colesterol LDL (GINSBERG et al., 2005). Dessa forma, é de se esperar que pacientes com resistência à insulina apresentem concentrações de triglicerídeos significativamente maiores e de colesterol HDL menores do que aqueles com sensibilidade normal, apesar de não se observarem diferenças significativas entre os valores de colesterol LDL, como confirmado em nosso estudo.

No sexo masculino observamos concentrações mais elevadas de triglicerídeos e valores inferiores de colesterol HDL quando comparados ao sexo feminino. Não observamos diferenças para o colesterol total e para o LDL. Houve correlação positiva entre os triglicerídeos e o índice de HOMA-IR.

Alguns estudos epidemiológicos demonstram que os homens têm, em geral, risco maior para desenvolver doenças coronarianas que as mulheres. Os homens de meia-idade (35-65 anos), particularmente, têm alta prevalência dos principais fatores de risco (incluindo altas concentrações de colesterol LDL e baixas concentrações de colesterol HDL) e são predispostos a obesidade abdominal e síndrome metabólica. Nas mulheres, observamos um atraso de 10 a 15 anos e a maioria dos casos de doenças coronarianas ocorre após os 65 anos (NCEP, 2001).

Não observamos influência do IMC sobre os valores de colesterol total e colesterol LDL, mas a influência da obesidade sobre os valores de triglicerídeos e colesterol HDL é evidente. Quando categorizamos os indivíduos em faixas de IMC, observamos que as diferenças das concentrações de triglicerídeos entre os sexos são minimizadas em indivíduos normais e obesos grau I, mas a diferença para indivíduos com $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ se mantêm, sugerindo que o grau de obesidade tem influência sobre o perfil lipídico.

Considerando que a função basal das células- β pancreáticas se reduz significativamente com a idade, observamos aumento concomitante da glicemia sem, contudo, observarmos aumento na resistência à insulina. Esse aumento da glicemia seria explicado, portanto, pela redução na concentração basal de insulina, e não pelo aumento na resistência a sua ação. Isso se confirma facilmente em indivíduos com baixo grau de resistência à insulina, onde a idade está relacionada também com a redução na insulinemia, e essa associação é

fortemente afetada pelo aumento do grau de resistência, de forma que perde sua significância. Controlando para a variável de resistência à insulina, a correlação entre a idade e a insulinemia passa a ser significativa, mostrando justamente redução na insulinemia com o aumento da idade em decorrência da redução na capacidade das células- β pancreáticas, o que fica obscurecido com o aumento da resistência à insulina, uma vez que esta é acompanhada por hiperinsulinemia compensatória.

Szoke e colaboradores, empregando o índice de disposição obtido pela técnica do grampo hiperglicêmico, padrão ouro para determinação da função das células- β pancreáticas, encontraram resultados muito semelhantes aos nossos. De acordo com esses autores, a função das células- β diminui com a idade e é acelerada em pessoas com prejuízos na tolerância a glicose. O envelhecimento por si só também não teria nenhum efeito na sensibilidade à insulina, independentemente de mudanças na composição corporal (SZOKE et al., 2008).

Utzschneider e colaboradores empregaram um método também de alta complexidade, o teste intravenoso de tolerância a glicose modificado pela tolbutamida, observaram que a gordura intra-abdominal era um forte determinante da sensibilidade e da função das células- β , e também confirmaram a associação da idade com a função das células- β (UTZSCHNEIDER et al., 2004).

Muitos estudos reportam que indivíduos idosos apresentam maior resistência à insulina que os mais jovens, mas apontam que o maior determinante da ação da insulina é a gordura corporal, de forma que a resistência não estaria relacionada diretamente a idade, e sim ao aumento da gordura corporal que acompanha o envelhecimento (COON et al., 1992; FERRANNINI et al., 1996; BASU et al., 2003; UTZSCHNEIDER et al., 2004; SZOKE et al., 2008).

O consenso sobre o papel da resistência à ação da insulina e da disfunção das células- β pancreáticas sobre o desenvolvimento da intolerância a glicose e do diabetes tipo 2 ainda está longe de ser alcançado. Muitos trabalhos clássicos discutem o diabetes tipo 2 como uma desordem causada primariamente por um prejuízo na ação da insulina (LILLIOJA et al., 1988; MARTIN et al., 1992; SAAD et al., 1991). A transição de um estado de tolerância normal à glicose a um estado de intolerância seria determinada pela resistência à insulina; o estágio seguinte seria o agravamento progressivo, que culminaria no desenvolvimento do diabetes, no qual a disfunção das células- β teria um papel crítico (SAAD et al., 1991).

Para manter a tolerância a glicose normal, acredita-se que há uma relação hiperbólica entre a secreção da insulina e a sensibilidade à sua ação, de forma que se a sensibilidade se reduz, a secreção aumenta proporcionalmente e de forma compensatória e vice-versa (KAHN

et al., 1993). Quando ocorre um desequilíbrio desse balanço, surge a intolerância à glicose e, por fim, o diabetes tipo 2. A idéia de que a redução na sensibilidade à insulina precedia a disfunção das células- β e que anos após o aumento da secreção compensatória da insulina é que a função das células- β pancreáticas começaria a se deteriorar como resultado da exaustão é cada vez mais questionada (PIMENTA et al., 1995; SZOKE et al., 2008).

A disfunção da célula- β foi, por muitos anos, considerada um evento tardio e secundário na patogênese da diabetes tipo 2, mas estudos como o nosso, que mostram que a idade tem efeito independente na redução da função das células- β pancreáticas, mas não sobre a sensibilidade à insulina, mostram que essa disfunção pode contribuir para o aumento da prevalência de diabetes tipo 2 em populações de idosos (SZOKE et al., 2008; UTZSCHNEIDER et al., 2004).

Apesar da resistência à insulina ainda ser fator fundamental, cada vez mais se discute a importância da disfunção das células- β , sobretudo pela natureza proporcional e recíproca da relação entre sensibilidade à ação da insulina e secreção de insulina. Kahn e colaboradores demonstraram essa relação potencialmente hiperbólica, consistente com o sistema de controle por alça de *feedback*, de forma que em indivíduos com tolerância normal a glicose e com vários graus de obesidade, a função das células- β variou quantitativamente com as diferenças na sensibilidade (KAHN et al., 1993).

O papel potencial da disfunção das células- β em detrimento da tolerância a glicose tem sido sugerido por estudos transversais (PIMENTA et al., 1995; VANHAEFTEN et al., 1998) e longitudinais (CNOP et al., 2007) com parentes de primeiro grau de indivíduos portadores de diabetes tipo 2 e em indivíduos com intolerância à glicose (LARSSON e AHREN, 1996). Esses achados são corroborados por trabalhos que identificam uma redução na massa celular de células- β pancreáticas em diabéticos tipo 2 provocada por aumento na apoptose (BUTLER et al., 2003) e que observam defeitos na função das células- β como manifestação primária em adolescentes obesos que progrediram para intolerância a glicose (CALI et al., 2009).

Em nosso estudo, a grande maioria dos indivíduos normoglicêmicos e com IMC na faixa normal apresentavam valores normais de triglicérides. A sensibilidade à insulina foi afetada nos indivíduos com hipertrigliceridemia, com maiores valores dos índices HOMA-IR, HOMA- β e da insulinemia. Considerando que os indivíduos avaliados eram normoglicêmicos, ainda apresentavam função adequada das células- β pancreáticas, de forma a manter a glicemia nos níveis normais.

Indivíduos com hipertrigliceridemia também apresentaram valores aumentados de colesterol total e colesterol LDL, e valores reduzidos de colesterol HDL quando comparados aos normotrigliceridêmicos, apesar de não haver diferenças no IMC.

Apesar da secreção da insulina aumentar significativamente ao longo das categorias de IMC em indivíduos normoglicêmicos, como demonstrado pela elevação da insulinemia e do índice HOMA- β , ocorre redução da sensibilidade dos tecidos periféricos à ação da insulina, observado pelo aumento do índice HOMA-IR e redução do HOMA-S, de forma que observamos aumento da glicemia.

A correlação entre IMC e o HOMA- β transformado pelo logaritmo natural é moderada, mas desaparece depois que controlamos pelo \ln HOMA-IR. Assim, nos indivíduos com controle adequado da glicemia observamos que o índice HOMA- β aumentou com o IMC para compensar o aumento da resistência à insulina.

Considerando que a obesidade leva a aumento da glicose plasmática de jejum mesmo em indivíduos normoglicêmicos, onde não se observa o fenômeno da glicotoxicidade, e que o aumento da secreção da insulina para compensar o aumento da resistência à sua ação manteve a glicemia dentro dos níveis normais, a função das células- β pancreáticas está preservada nesses indivíduos. Contudo, quando avaliarmos a função da célula- β ajustada pela sensibilidade à insulina observamos redução da disposição da insulina com o aumento da obesidade.

O efeito da obesidade sobre a função das células- β permanece controverso, possivelmente pelas diferentes maneiras de se medir e interpretar os resultados. Alguns estudos que ajustaram seus resultados pelo grau de resistência à ação da insulina observaram redução da função das células- β com o aumento da obesidade (AKEHI et al., 2008). De fato, após ajustar o índice HOMA- β pelo índice HOMA-IR pelo cálculo do índice de disposição (HOMA- β x 1/HOMA-IR), em analogia a Bergman et al. (1981), podemos adequar a secreção da insulina ao grau de resistência. A disposição da insulina em nosso estudo passou a ter correlação negativa tanto com a idade quanto com o IMC.

Nossos achados estão em concordância com os de Kuroe et al., que observando os valores do índice HOMA-IR e HOMA- β ao longo das categorias de IMC e idade, encontraram associação entre a resistência à insulina e o IMC, visto que o HOMA-IR aumentou com o IMC em todos os grupos etários. Estabeleceram também a associação da função basal das células- β pancreáticas com a idade e com o IMC (KUROE et al., 2003).

Esse aumento da resistência à insulina observado em indivíduos normoglicêmicos com sobrepeso e/ou hipertrigliceridemia é acompanhado por um aumento na função das células- β

pancreáticas, o que pode levar futuramente a exaustão celular, falência secundária e ao desenvolvimento de diabetes tipo 2. Esses achados estão em conformidade com os relatados por outros autores (MOTTA et al., 2008).

Os valores do índice HOMA-IR encontrados em nosso estudo para pacientes normoglicêmicos com IMC, triglicerídeos, colesterol HDL e colesterol total normais estão de acordo com valores encontrados na literatura. Um estudo realizado em amostra populacional chilena normoglicêmica e não obesa determinou o valor de referência do HOMA-IR como sendo $1,96 \pm 0,57$, e um espectro variando de 0,5 a 3,0 (ACOSTA et al., 2002).

Alguns autores definiram como resistentes à insulina aqueles indivíduos que apresentam valores de IR acima do 90º percentil para indivíduos não-obesos com tolerância a glicose normal, definindo valores de IR acima de 1,97 (MATSUMOTO et al., 1997). Nakai et al. (2002) propuseram o valor de 1,7 também baseado no 90º percentil. O Grupo Europeu para Estudo da Resistência à Insulina (EGIR) reduz ao 75º percentil da distribuição em pacientes não diabéticos (BALKAU e CHARLES, 1999) e, empregando esses critérios, outro estudo encontrou valores para o HOMA-IR de 2,32 (CAN e BERSOT, 2007).

Matthews et al. (1985) definiu a resistência à insulina em adultos pelo valor do HOMA-IR de 2,5. Baseado no estudo do “National Health and Nutrition Examination Survey” (NHANES) 1999-2002, Sumner e Cowie (2008) definiram o valor de 2,73 baseado no último tercil da distribuição. Bonora et al. (1998) estabeleceu o valor de 2,77 baseado no limite inferior do último quintil de distribuição do índice HOMA-IR em indivíduos não obesos sem desordens metabólicas. Esteghamati et al. (2009) empregaram esses mesmos critérios e encontraram valores de 1,8.

Outros autores observaram a relação entre a resistência à insulina, a espessura da íntima-média da carótida e a estenose em indivíduos não diabéticos e, também empregando os critérios do EGIR, encontraram valores de 2,0 (HEDBLAD et al., 2000).

Outro estudo, empregando o modelo computacional HOMA-2, avaliou indivíduos idosos normoglicêmicos com valores normais de pressão arterial, colesterol total, HDL e triglicerídeos, com resultados muito semelhantes ao observados em nosso estudo. Observou-se que um aumento do número de parâmetros alterados é seguido por uma redução da sensibilidade e por um aumento da resistência à insulina e da função das células- β , indicando que essas alterações representam um impacto significativo no comportamento da resistência à insulina. Não encontraram diferenças significativas entre os valores observados no grupo mais jovem (65 a 74 anos) e mais idoso (75 a 84 anos), indicando que a idade por si só não afeta

significativamente os valores do HOMA-IR e, portanto, o ponto de corte da normalidade (MOTTA et al., 2008).

Taniguchi e colaboradores compararam pacientes japoneses portadores de diabetes tipo 2 sensíveis a ação da insulina com pacientes resistentes, avaliados pelo índice HOMA-IR com ponto de corte de 2,5. Os indivíduos com resistência à insulina apresentaram valores de triglicérides, IMC, HOMA-IR, glicemia e insulinemia de jejum significativamente maiores, e de colesterol HDL significativamente menores que os pacientes com sensibilidade normal. Apesar do colesterol sérico e do colesterol LDL também se mostrarem superiores no grupo resistente versus o grupo sensível, a diferença não foi estatisticamente significativa (TANIGUCHI et al, 2000).

Uma correlação positiva entre os valores do HOMA-IR e do IMC foi encontrada. O HOMA-IR mostrou associação com os triglicérides séricos e correlação inversa com os valores de colesterol HDL. A média dos valores de HOMA-IR nos indivíduos sensíveis foi de $1,6 \pm 0,1$ (TANIGUCHI et al., 2000). Apesar desses autores avaliarem pacientes diabéticos, seus dados são concordantes com os nossos achados em indivíduos normoglicêmicos e hiperglicêmicos.

A diversidade de valores encontrados pelos vários estudos reflete não apenas as diferenças étnicas, mas também a variabilidade de metodologias empregadas, seja pelas diferenças analíticas ou pelos critérios utilizados para definir o ponto de corte. Dessa forma, um ponto de corte universal do índice HOMA-IR para diagnóstico da resistência à insulina é improvável, não só pela impraticabilidade de padronização dos ensaios analíticos, visto a constante atualização técnica-científica, mas sobretudo pelos diferentes perfis das populações.

Algumas limitações de nosso estudo devem ser consideradas. Primeiramente, as duas medidas de sensibilidade à insulina, insulinemia de jejum e HOMA-IR, fornecem informações similares, mesmo porque o HOMA-IR é uma medida derivada da glicemia e insulinemia de jejum. Uma vez que não dispomos de dados obtidos com o método padrão ouro (grupo hiperinsulinêmico) para comparação, não podemos determinar qual dos índices apresentados nesse trabalho é o mais acurado.

Os indivíduos com intolerância à glicose de jejum (glicemia de 110 a 125 mg/dl) e com diabetes (glicemia ≥ 126 mg/dl) foram combinados no grupo de hiperglicêmicos, o que impossibilitou a observações de potenciais diferenças entre esses grupos. Contudo, o foco do nosso trabalho é a definição de valores de referência para indivíduos normoglicêmicos, e o objetivo de compararmos esse grupo com o grupo de indivíduos hiperglicêmicos foi permitir a validação dos valores observados.

Os valores dos índices dependem das características dos testes empregados para determinação da insulinemia, visto as diferentes especificidades apresentadas por estes. Ensaio mais modernos apresentam reduzida reatividade cruzada com a pró-insulina. Nossos valores poderiam diferir de outros estudos empregando outras metodologias, sobretudo devido a mudanças na especificidade dos anticorpos utilizados. Contudo, nossos dados são semelhantes aos reportados por outros autores, mesmo empregando testes com sensibilidade e especificidades diferentes.

Os participantes deste estudo foram indivíduos encaminhados por diferentes médicos prescritores para realização de exames laboratoriais, caracterizando uma amostragem por conveniência. Apesar de permitir a captação de grande número de dados, a representatividade dos dados deve ser considerada com ressalvas, já que a população do nosso estudo se restringiu aos pacientes atendidos nas unidades do Laboratório Sabin de Análises Clínicas, de forma que os nossos achados são importantes na definição de valores de referência laboratoriais, mas são de difícil generalização epidemiológica, e não devem ser empregados para definição de prevalências na população do Distrito Federal.

Nós excluimos pacientes em utilização de insulina ou hipoglicemiantes orais porque esses medicamentos podem afetar os valores de insulinemia e glicemia, alterando conseqüentemente diversos parâmetros avaliados nesse estudo. Dessa forma, nossos dados não podem ser aplicados a pacientes tratados com esses medicamentos.

A medida de adiposidade utilizada apresenta severas limitações. Utilizamos o peso e altura auto-reportados no momento do cadastramento dos pacientes para calcular o IMC, um índice de peso ajustado pela altura largamente utilizado. Apesar dos valores auto-reportados e dos valores medidos serem fortemente correlacionados, erros sistemáticos podem levar a valores superestimados da altura e subestimados do peso, especialmente em indivíduos com peso elevado (STEVENS et al., 1990). Dessa forma, nosso IMC pode ter subestimado o verdadeiro valor de pessoas com sobrepeso. Não utilizamos neste estudo nenhuma medida direta de adiposidade, nem de adiposidade central, como a razão da circunferência cintura/quadril. Apesar do IMC estar altamente correlacionado com as medidas mais diretas de gordura corporal em muitas populações, pode ser um indicador menos útil em idosos, que tendem a ter mudanças da gordura periférica para os locais centrais com concomitante aumento da razão cintura/quadril, mas nenhum aumento no IMC (CALLE et al., 1999).

A definição de um valor de referência laboratorial para o HOMA-IR na amostra da nossa população pode ser útil, sobretudo, para avaliar a sensibilidade à insulina nos pacientes e auxiliar na decisão clínica de intervenções comportamental, de estilo de vida e

medicamentosa, capazes de melhorar a sensibilidade a ação da insulina e, conseqüentemente, auxiliar na prevenção de suas co-morbidades.

A criação de categorias de sensibilidade à insulina utilizando demarcações em percentil é muito útil para definição desses valores de referência laboratoriais, mas não substitui a necessidade de estudos que correlacionem estas categorias com os eventos adversos cardiovasculares, de forma a definir as categorias de sensibilidade associadas com maior risco desses eventos em estudos prospectivos.

8 CONCLUSÃO

Em nosso estudo, podemos concluir que:

- Foi possível determinar os valores de referência dos índices HOMA-IR e HOMA- β em uma amostra da população de Brasília. Os indivíduos com parâmetros normais de IMC, colesterol total, colesterol HDL, triglicerídeos e glicemia apresentaram valores médios do índice HOMA-IR de $1,47 \pm 1,44$, mediana de 1,18, 75º percentil de 1,68 e 90º percentil de 2,19. Para permitir uma maior sensibilidade na detecção da resistência à insulina, sugerimos o ponto de corte no 75º percentil. Os valores médios para o índice HOMA- β foram de $115,02 \pm 89,11$, com mediana de 93,24, 75º percentil de 155,29 e 90º percentil de 188,25.

-Demarcamos as categorias de sensibilidade à insulina, distribuídas por sexo e idade, utilizando classificações em percentil. Constatamos que a idade tem um forte efeito na função das células- β pancreáticas, com redução do índice HOMA- β ao longo das categorias etárias, mas parece não exercer por si só influência na resistência à insulina. A correlação entre idade e resistência à insulina (ln HOMA-IR) é muito fraca ($r = 0,130$, $p < 0,001$),

-Estabelecemos a relação entre a capacidade secretória das células- β pancreáticas e a sensibilidade à insulina; A relação entre as variáveis HOMA- β e $1/\text{HOMA-IR}$ parece ser potencial, com este modelo explicando 59% da variabilidade total. O modelo hiperbólico explica 51% da variabilidade total, sendo a diferença entre os modelos de apenas 8%. Essas variáveis estão fortemente e inversamente associadas em indivíduos normoglicêmicos ($r = -0,77$, $p < 0,0001$).

-Determinamos a influência da glicemia, idade, sexo, IMC e concentrações de triglicerídeos sobre os índices HOMA-IR e HOMA- β ; A adiposidade demonstrou forte influência sobre o aumento das concentrações de triglicerídeos e a redução das concentrações de colesterol HDL. Não houve diferenças significativas entre os valores de colesterol total e colesterol LDL na comparação entre as categorias de IMC, tanto na análise do total quanto na análise de cada um dos sexos. A hipertrigliceridemia está associada a um aumento da resistência à insulina e da função das células- β pancreáticas. As concentrações de

triglicérides estão associados positivamente com as concentrações de colesterol total, colesterol LDL e negativamente com as concentrações de colesterol HDL.

Os pontos de corte definidos para o índice HOMA-IR permitem uma avaliação rápida e simples da resistência à insulina que pode ser utilizado como uma ferramenta para facilitar o processo de intervenção terapêutica. O espectro dos valores normais do HOMA- β é amplo, de forma que a definição de valores de referência para este índice parece ter pouca aplicabilidade clínica. Sua determinação permite acompanhar a evolução da função pancreática individual, permitindo o manejo da capacidade celular, de forma a se evitar ou adiar a falência das células- β pancreáticas pela utilização de terapias que aumentem a sensibilidade à insulina, podendo retardar o processo de exaustão celular.

ANEXO 1- Critérios para diagnóstico clínico da síndrome metabólica. Modificada de Can e Bersot, 2007

	OMS	EGIR	NCEP	ACE	IDF
Pré-requisitos	diabetes mellitus, prejuízo da glicose de jejum, prejuízo da tolerância a glicose, resistência à insulina	Insulinemia no último quartil	-	Alto risco ¹	Circunferência da cintura \geq 94 cm (homens) ou 80 cm (mulheres) ²
Número de critérios	≥ 2	≥ 2	≥ 3	≥ 2	≥ 2
Obesidade	IMC > 30 e/ou razão cintura quadril $> 0,9$ (homens) ou $0,85$ (mulheres)	Circunferência da cintura ≥ 94 cm (homens) ou 80 cm (mulheres)	Circunferência da cintura ≥ 102 cm (homens) ou 88 cm (mulheres)	-	-
Pressão sanguínea (mmHg)	$\geq 140/90$	$\geq 140/90^3$	$\geq 130/85^3$	$\geq 130/85$	$\geq 130/85^3$
Colesterol HDL (mmol/l)	$< 0,9$ (homens) ou $1,0$ (mulheres) ⁴	$< 1,0^{3,4}$	$< 1,0$ (homens) ou $1,3$ (mulheres) ³	$< 1,0$ (homens) ou $1,3$ (mulheres)	$< 1,0$ (homens) ou $1,3$ (mulheres) ³
Triglicerídeo (mmol/l)	$\geq 1,7$	$> 2,0^3$	$\geq 1,7^3$	$> 1,7$	$> 1,7^3$
Glicose (mmol/l)	$\geq 6,1$, IGT	$\geq 6,1^5$	$\geq 5,6^3$	$\geq 6,1$, IGT ⁵	$\geq 5,6^3$

1 diagnóstico de doença cardiovascular, hipertensão, síndrome do ovário policístico, doença gordura hepática não alcoólica ou acanthosis nigricans; história familiar de diabetes tipo 2, hipertensão ou doenças cardiovascular; história de diabetes ou intolerância a glicose gestacional; Etnias não caucasianas, estilo de vida sedentário, IMC $> 25\text{kg/m}^2$ ou circunferência da cintura > 94 cm (homens) ou 80 cm (mulheres); e idade acima de 40 anos. 2 Os pontos de corte diferem de acordo com a etnia. 3 ou em tratamento para esta anormalidade. 4 critério lipídico consiste de elevação dos triglicerídeos e/ou baixo HDL nas definições da OMS e EGIR e é considerado como um único componente. 5 exclui pacientes com diabetes.

ANEXO 2- Correlações do HOMA com outros métodos. Modificada de Wallace et al., 2004 (B).

Sensibilidade a insulina	Correlação com HOMA% β	Comentários	Modelo HOMA	Referências
Grupo euglicêmico	$R_s = 0,88^*$	NGT (n=12), diabetes (n=11)	Equação	Matthews et al., 1985
Grupo euglicêmico	$R_s = 0,82^*$	NGT (n = 62), diabetes (n = 53)	Equação	Bonora et al., 2000
Grupo euglicêmico	$r = 0,73^*$	Diabetes (n = 80)	Equação	Emoto et al., 1999
Grupo euglicêmico	$r = 0,73^*$	Diabetes (n = 55)	Equação	Katsuki et al., 2001
Grupo euglicêmico	$r = 0,58^*$	NGT (n = 104)	Equação	Stumvoll et al., 2000
Grupo euglicêmico	$r = 0,78^*$	Diabetes (n = 30)	Computacional	Wallace et al., 2004 (A)
Modelo mínimo	$r = 0,70^*$	NGT (n = 87)	Equação	Garcia-Estevez et al., 2003
Modelo mínimo	$r = 0,88$	NGT (n = 7), IGT (n = 5), diabetes (n = 1)	Computacional	Hermans et al., 1999 (A)
Função das células- β	Correlação com HOMA% β	Comentários	Modelo HOMA	Referências
Grupo hiperglicêmico	$R_s = 0,69^*$	NGT (n=10), diabetes (n=11)	Equação	Matthews et al., 1985
Grupo hiperglicêmico	$r = 0,62^*$	NGT (n = 104)	Equação	Stumvoll et al., 2000
Grupo hiperglicêmico	$R_s = 0,9^*$	NGT (n=36), diabetes (n=21)	Computacional	Levy et al., 1991
Grupo hiperglicêmico	$r = 0,87^*$	Diabetes (n = 30)	Computacional	Wallace et al., 2004 (A)
AIR (IVGTT)	$r = 0,73$	NGT (n = 7), IGT (n = 8), diabetes (n = 9)	Computacional	Hermans et al., 1999 (B)
CIGMA	$r = 0,88$	NGT (n = 7), IGT (n = 8), diabetes (n = 9)	Computacional	Hermans et al., 1999 (B)
CIGMA	$R_s = 0,87^*$	NGT (n = 11), diabetes (n = 12)	Equação	Matthews et al., 1985

* $p < 0,001$

ANEXO 3- Correlações entre os parâmetros avaliados

	Idade (anos)	Insulinemia (mg/dl) [†]	Glicemia (mg/dl)	Colesterol Total (mg/dl)	Triglicerídeos (mg/dl) [†]	Colesterol HDL (mg/dl)	Colesterol LDL (mg/dl)	HBA ₁ C (%)	IMC (kg/m ²)	HOMA-IR [†]	HOMA-β [†]
Idade (anos)	1,000	0,056	0,398**	0,206**	0,178**	-0,031	0,196**	0,306**	0,075*	0,130**	-0,215**
Insulinemia (mg/dl) [†]	0,056	1,000	0,307**	0,055	0,398**	-0,352**	0,023	0,196**	0,506**	0,983**	0,775**
Glicemia (mg/dl)	0,398**	0,307**	1,000	0,159**	0,252**	-0,158**	0,146**	0,505**	0,203**	0,469**	-0,311**
Colesterol Total (mg/dl)	0,206**	0,055	0,159**	1,000	0,440**	0,214**	0,926**	0,107*	0,072*	0,081*	-0,040
Triglicerídeos (mg/dl) [†]	0,178**	0,398**	0,252**	0,440**	1,000	-0,365**	0,237**	0,240**	0,296**	0,416**	0,233**
Colesterol HDL (mg/dl)	-0,031	-0,352**	-0,158**	0,214**	-0,365**	1,000	0,081*	-0,119*	-0,274**	-0,356**	-0,244**
Colesterol LDL (mg/dl)	0,196**	0,023	0,146**	0,926**	0,237**	0,081*	1,000	0,058	0,067*	0,048	-0,067*
HBA ₁ C (%)	0,306**	0,196**	0,505**	0,107*	0,240**	-0,119*	0,058	1,000	0,130*	0,275**	-0,091
IMC (kg/m ²)	0,075*	0,506**	0,203**	0,072*	0,296**	-0,274**	0,067*	0,130*	1,000	0,508**	0,351**
HOMA-IR [†]	0,130**	0,983**	0,469**	0,081*	0,416**	-0,356**	0,048	0,275**	0,508**	1,000	0,651**
HOMA-β [†]	-0,215**	0,775**	-0,311**	-0,040	0,233**	-0,244**	-0,067*	-0,091	0,351**	0,651**	1,000
Disposição	-0,410**	-0,307**	-0,937**	-0,147**	-0,240**	0,153**	-0,138**	-0,432**	-0,216**	-0,472**	0,362**

[†]Variáveis não gaussianas. Valores transformados pelo logaritmo natural para análise de regressão linear.

*Correlação é significativa com $p < 0,05$.

**Correlação é significativa com $p < 0,01$.

REFERÊNCIAS

ACOSTA, A. M.; ESCALONA, M.; MAIZ, A.; POLLAK, F.; LEIGHTON, F. Determinación del índice de resistencia insulínica mediante HOMA en una población de la Region Metropolitana de Chile. **Rev Med Chile**, v. 130, p. 1227-1231, 2002.

AKEHI, Y.; ANZAI, K.; KATSUTA, H.; YOSHIDA, R.; OHKUBO, K.; YAMASHITA, T.; KAWASHIMA, H.; ONO, J. Adverse effects of obesity on β -cell function in Japanese subjects with normal glucose tolerance. **Obesity Research Clinical Practice**, v. 2, p. 195-202, 2008.

BALKAU, B.; CHARLES, M. A. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). **Diabet Med**, v. 16, p. 442-443, 1999.

BASU, R.; BREDI, E.; OBERG, A. L.; POWELL, C. C.; MAN, C. D.; BASU, A.; VITTONI, J. L.; KLEE, G. G.; ARORA, P.; JENSEN, M. D.; TOFFOLO, G.; COBELLI, C.; RIZZA, R. A. Mechanisms of age-associated deterioration in glucose tolerance: contribution of alterations in insulin secretion, action, and clearance. **Diabetes**, v. 52, p. 1738-1748, 2003.

BERGMAN, R. N.; PHILLIPS, L. S.; COBELLI, C. Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man: measurement of insulin sensitivity and β -cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose. **J Clin Invest**, v. 68, p. 1456-1467, 1981.

BIGAARD, J.; TIONNELAND, A.; THOMSEN, B. L.; OVERVAD, K.; HEITMANN, B. L.; SORENSEN, T. I. Waist circumference, BMI, smoking, and mortality in middle-aged men and women. **Obes Res**, v. 11, p. 895-903, 2003.

BONORA, E.; KIECHL, S.; WILLEIT, J.; OBERHOLLENZER, F.; EGGER, G.; TARGHER, G.; ALBERICHE, M.; BONADONNA, R. C.; MUGGEO, M. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders. The Bruneck study. **Diabetes**, v. 47, p. 1643-1649, 1998.

BONORA, E.; TARGHER, G.; ALBERICHE, M.; BONADONNA, R. C.; SAGGIANI, F.; ZENERE, M. B.; MONAUNI, T.; MUGGEO, M. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity. **Diabetes Care**, v. 23, p. 57-63, 2000.

BRAVATA, D. M.; WELLS, C. K.; CONCATO, J.; KERMAN, W. N.; BRASS, L. M.; GULANSKI, B. I. Two measures of insulin sensitivity provided similar information in a U. S. population. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 57, p. 1214-1217, 2004.

BUTLER, A. E.; JANSON, J.; BONNER-WEIR, S.; RITZEL, R.; RIZZA, R. A.; BUTLER, P. C. β -cell deficit and increased β -cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. **Diabetes**, v. 52, p. 102-110, 2003.

CALI, A. M. G.; MAN, C. D.; COBELLI, C.; DZIURA, J.; SEYAL, A.; SHAW, M.; ALLEN, K.; CHEN, S.; CAPRIO, S. Primary defects in β -cell function further exacerbated by worsening of insulin resistance mark the development of impaired glucose tolerance in obese adolescents. **Diabetes Care**, v. 32, p. 456-461, 2009.

CALLE, E. E.; THUN, M. J.; PETRELLI, J. M.; RODRIGUEZ, C.; HEATH, C. W. JR. Body-Mass Index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. **The New England Journal of Medicine**, v. 341, p. 1097-1105, 1999.

CAN, A. S.; BERSOT, T. P. Analysis of agreement among definitions of metabolic syndrome in nondiabetic Turkish adults: a methodological study. **BMC Public Health**, v. 7, 2007. Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/7/353>. Acesso em: 1 de maio de 2007.

CARVALHEIRA, J. B.; ZECCHIN, H. G.; SAAD, M. Vias de Sinalização da Insulina. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 46, p. 419-425, 2002.

CARVALHEIRA, J. B.; RIBEIRO, E. B.; ARAÚJO, E. P.; GUIMARÃES, R. B.; TELLES, M. M.; TORSONI, M.; GONTIJO, J. A.; VELLOSO, L. A.; SAAD, M. J. Selective impairment of insulin signalling in the hypothalamus of obese Zucker rats. **Diabetologia**, v. 46, p. 1629-1640, 2003.

CEFALU, W. T. Insulin resistance: cellular and clinical concepts. **Experimental Biology and Medicine**, v. 226, p. 13-26, 2001.

CNOP, M.; VIDAL, J.; HULL, R. L.; UTZSCHNEIDER, K. M.; CARR, D. B.; SCHRAW, T.; SCHERER, P. E.; BOYKO, E.T.; FUJIMOTO, W. Y.; KAHN, S. E. Progressive loss of β -cell function leads to worsening glucose tolerance in first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 30, p. 677-682, 2007.

COON, P. J.; ROGUS, E. M.; DRINKWATER, D.; MULLER, D. C.; GOLDBERG, A. P. Role of body fat distribution in the decline in insulin sensitivity and glucose tolerance with age. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 75, p. 1125-1132, 1992.

COSTA, A.; RIOS, M.; CASAMITJANA, R.; GOMIS, R.; CONGET, I. High prevalence of abnormal glucose tolerance and metabolic disturbances in first degree relatives of NIDDM patients: a study in Catalonia, a Mediterranean community. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 41, p. 191-196, 1998.

EMOTO, M.; NISHIZAWA, Y.; MAEKAWA, K.; HIURA, Y.; KANDA, H.; KAWAGISHI, T.; SHOJI, T.; OKUNO, Y.; MORII, H. Homeostasis model assessment as a clinical index of insulin resistance in type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas. **Diabetes Care**, v. 22, p. 818-822, 1999.

ESTEGHAMATI, A.; ASHRAF, H.; ESTEGHAMATI, A. R.; MEYSAMIE, A.; KHALILZADEH, O.; NAKHJAVANI, M.; ABBASI, M. Optimal threshold of homeostasis model assessment for insulin resistance in an Iranian population: the implication of metabolic syndrome to detect insulin resistance. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 84, p. 279-287, 2009.

Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). **JAMA**, v. 285, p. 2486-2497, 2001.

FERRANNINI, E.; VICHI, S.; BECK-NIELSEN, H.; LAAKSO, M.; PAOLISSO, G.; SMITH, U. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR): insulin action and age. **Diabetes**, v. 45, p. 947-953, 1996.

FESTA, A.; D'AGOSTINO, R.; HOWARD, G.; MYKKAˆNEN, L.; TRACY, R.P.; HAFFNER, S. M. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). **Circulation**, v. 102, p. 42-47, 2002 A.

FESTA, A.; D'AGOSTINO, R.; TRACY, R. P.; HAFFNER, S. M. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. **Diabetes**, v. 51, p. 1131-1137, 2002 B.

GARCIA-ESTEVEZ, D. A.; ARAUJO-VILAR, D.; FIESTRAS-JANEIRO, G.; SAAVEDRA-GONZALEZ, A.; CABEZAS-CERRATO, J. Comparison of several insulin sensitivity indices derived from basal plasma insulin and glucose levels with minimal model indices. **Horm Metab Res**, v. 35, p. 13-17, 2003.

GELONEZE, B.; TAMBASCIA, M. A. Avaliação laboratorial e diagnostica da resistencia insulínica. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 50, p. 208-215, 2006.

GINSBERG, H. N.; ZHANG, Y.; HERNANDEZ-ONO, A. Regulation of plasma triglycerides in insulin resistance and diabetes. **Archives of medical research**, v. 36, p. 232-240, 2005.

HAFFNER, S. M.; MIETTINEN, H.; STERN, M. The homeostasis model in the San Antonio Heart Study. **Diabetes Care**, v. 20, p. 1087-1092, 1997.

HAFFNER, S. M. Pre-diabetes, insulin resistance, inflammation and CVD risk. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 61, p. S9-S18, 2003.

HAFFNER, S. M.; GREENBERG, A. S.; WESTON, W. M.; CHEN, H.; WILLIAMS, K.; FREED, M. I. Effect of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. **Circulation**, v.106, p. 679-684, 2002.

HAFFNER, S. M.; MYKKAˆNEN, L.; FESTA, A.; BURKE, J. P.; STERN, M. P. Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects: implications for preventing coronary heart disease during the prediabetic state. **Circulation**, v. 101, p.975-980, 2000.

HANLEY, A. J. G.; WILLIAMS, K.; STERN, M. P.; HAFFNER, S. M. Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease. **Diabetes Care**, v. 25, p. 1177-1184, 2002.

HANSON, R. L.; PRATLEY, R. E.; BOGARDUS, C.; NARAYAN, K. M. V.; ROUMAIN, J. M. L.; INPERATORE, G.; FAGOT-CAMPAGNA, A.; PATTITT, D. J.; BENNETT, P. H.; KNOWLER, W. C. Evaluation of simple indices of insulin sensitivity and insulin secretion for use in epidemiologic studies. **American Journal of Epidemiology**, v. 151, p-190-198, 2000.

HEDBLAD, B.; NILSSON, P.; JANZON, L.; BERGLUND, G. Relation between insulin resistance carotid intima-media thickness an stenosis in non-diabetic subjects. Results from a cross-sectional study in Malmˆo, Sweden. **Diabet Med**, v. 17, p. 229-307, 2000.

HERMANS, M. P.; LEVY, J. C.; MORRIS, R. J.; TURNER, R. C. Comparison of tests of B-cell function across a range of glucose tolerance from normal to diabetes. **Diabetes**, v. 48, p. 1779-1786, 1999 A.

HERMANS, M. P.; LEVY, J. C.; MORRIS, R. J.; TURNER, R. C., Comparison of insulin sensitivity tests across a range of glucose tolerance from normal to diabetes. **Diabetologia**, v. 42, p. 678-687, 1999 B.

HU, F. B.; STAMPFER, M. J.; HAFFNER, S. M.; SOLOMON, C.G.; WILLETT, W. C.; MANSON, J. E. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 25, p. 1129-1134, 2002.

INGELSSON, E.; HULTHE, J.; LIND, L. Inflammatory markers in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 38, p. 502-509, 2008.

JIALAL, I.; STEIN, D.; BALIS, D.; GRUNDY, S. M.; ADAMS-HUET, B.; DEVARAJ, S. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. **Circulation**, v. 103, p. 1933-1935, 2001.

KAHN, S. E; PRIGEON, R. L.; McCULLOGH, D. K; BOUKO, E. J.; BERGMAN, R. N.; SCHWARTZ, M. W.; NIEFING, J. L.; WARD, W. K.; BEARD, J. C.; PALMER, J. P.; PORT Jr, D. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and b-cell function in human subjects: evidence for a hyperbolic function. **Diabetes**, v. 42, p. 1663-1672, 1993.

KATSUKI, A.; SUMIDA, Y.; GABAZZA, E. C.; MURASHIMA, S.; FURUTA, M.; ARAKI-SASAKI, R.; HORI, Y.; YANO, Y.; ADACHI, Y. Homeostasis model assessment is a reliable indicator of insulin resistance during follow-up of patients with type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 24, p. 362-365, 2001.

KATZ, A.; NAMBI, S. S.; MATHER, K.; BARON, A. D.; FOLLMANN, D. A.; SULLIVAN, G. S.; QUON, M. J. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 83, p. 2402-2410, 2000.

KIECHL, S.; WILLEIT, J.; POEWE, W.; EGGER, G.; OBERHOLLENZER, F.; MUGGEO, M.; BONORA, E. Insulin sensitivity and regular alcohol consumption: large, prospective, cross sectional population study (Bruneck study). **BMJ**, v. 313, p. 1040-1044, 1996.

KIM, J. K.; KIM, Y. J.; FILLMORE, J. J.; CHEN, Y.; MOORE, I.; LEE, J. Prevention of fat-induced insulin resistance by salicylate. **J Clin Invest**, v. 108, p. 437-446, 2001.

KIM, Y-B.; NIKOULINA, S. E.; CIARALDI, T. P.; HANRY, R. R.; KAHN, B. B. Normal insulin-dependent activation of akt/protein kinase B, with diminished activation of phosphoinositide 3-kinase, in muscle in type 2 diabetes. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 104, p. 733-741, 1999.

KUROE, A.; FUKUSHIMA, M.; USAMI, M.; IKEDA, M.; NAKAI, Y.; TANIGUCHI, A.; MATSUURA, T.; SUZUKI, H.; KUROSE, T.; YASUDA, K.; YAMADA, Y.; SEINO, Y. Impaired β -cell function and insulin sensitivity in Japanese subjects with normal glucose tolerance. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 59, p. 71-77, 2003.

LARSSON, H.; AHREN, B. Failure to adequately adapt reduced insulin sensitivity with increased insulin secretion in women with impaired glucose tolerance. **Diabetologia**, v. 39, p. 1099-1107, 1996.

LEVY, J. C.; RUDENSKI, A.; BURNETT, M.; KNIGHT, R.; MATTHEWS, D. R.; TURNER, R. C., Simple empirical assessment of beta-cell function by a constant infusion of glucose test in normal and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes subjects. **Diabetologia**, v. 34, p. 488-499, 1991.

LEVY, J. C.; MATTHEWS, D. R., HERMANS, M. P. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program (Letter). **Diabetes Care**, v. 21, p. 2191-2192, 1998 A.

LEVY, J. C.; ATKINSON, A. B.; BELL, P. M.; McCANCE, D. R.; HADDEN, D. R. Beta-cell deterioration determines the onset and rate of progression of secondary dietary failure in type 2 diabetes mellitus: the 10-year follow-up of the Belfast Diet Study. **Diabet Med**, v. 15, p. 290-296, 1998 B.

LILLIOJA, S.; MOTT, D. M.; HOWARD, B. V.; BENNETT, P. H.; YKI-JARVINEN, H.; FREYMOND, D.; NYOMBA, B. L.; ZURLO, F.; SWINBURN, B.; BOGARDUS, C. Impaired glucose tolerance as a disorder of insulin action. Longitudinal and cross-sectional studies in PIMA Indians. **The New England Journal of Medicine**, v. 318, p. 1217-1225, 1988.

MARTIN, B. C.; WARRAM, J. H.; KROLEWSKI, A. S.; BERGMAN, R. N.; SOELDNER, J. S.; KAHN, C. R. Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study. **Lancet**, v. 340, p. 925-929, 1992.

MATHER, K. J.; HUNT, A. E.; STEINBERG, H. O.; PARADISI, G.; HOOK, G.; KATZ, A.; QUON, M. J.; BARON, A. D. Repeatability characteristics of simple indices of insulin resistance: implications for research applications. **The Journal of Clinical Endocrinology e Metabolism**, v. 86, p. 5457-5464, 2006.

MATSUMOTO, K.; MIYAKE, S.; YANO, M.; UEKI, Y.; YAMAGUCHI, Y.; AKAZAWA, S.; TOMINAGA, Y.; Glucose tolerance, insulin secretion, and insulin sensitivity in nonobese and obese Japanese subjects. **Diabetes Care**, v. 20, p. 1562-1568, 1997.

MATTHEWS, D. R. Insulin resistance and β -cell function- a clinical perspective. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 3, p. S28-S33, 2001.

MATTHEWS, D. R.; HOSKER, J. P.; RUDENSKI, A. S.; NAYLOR, B. A.; TREACHER D. F.; TURNER, R. C. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell functions from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, v. 28, p. 412-419, 1985.

MOTTA, M.; BENNATI, E.; FERLITO, L.; PASSAMONTE, M.; MALAGUARNERA, M. Insulin-resistance (IR) in older age. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v. 46, p. 203-209, 2008.

NAKAI, Y.; FUKUSHIMA, M.; NAKAISHI, S.; KISHIMOTO, H.; SEINO, Y.; NAGASAKA, S. The threshold value for insulin resistance on homeostasis model assessment of insulin sensitivity. **Diabetic Med**. v. 19, p. 344-348, 2002.

OLIVEIRA, E. P.; SOUZA, M. L. A.; LIMA, M. D. A. Índice HOMA (homeostasis model assessment) na prática clínica: uma revisão. **J Bras Patol Lab**, v. 41, p. 237-243, 2005.

OSEI, K.; RHINESMITH, S.; GAILLARD, T.; SCHUSTER, D. Impaired insulin sensitivity, insulin secretion, and glucose effectiveness predict future development of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in prediabetic African Americans: implications for primary diabetes prevention. **Diabetes Care**, v. 27, p. 1439-1446, 2004.

PATTI ME; KAHN CR. The insulin receptor, a critical link in glucose homeostasis and insulin action. **J Basic Clin Physiol Pharmacol**, v. 9, p. 89-109, 1998.

PESSIN JE; SALTIEL AR. Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. **J Clin Invest**, v. 106, p. 165-169, 2000.

PIMENTA, W.; KORYTKOWSKI, M.; MITRAKOU, A.; JENSSEN, T.; YKI-JARVINEN, H.; EVRON, W.; DAILEY, G.; GERICH, J. Pancreatic beta-cell dysfunction as the primary genetic lesion in NIDDM: evidence from studies in normal glucose-tolerant individual with a first-degree NIDDM relative. **JAMA**, v. 273, p. 1855-1861, 1995.

PIVATTO, I.; BUSTOS, P.; AMIGO, H.; ACOSTA, A. M.; ARTEAGA, A. Association between proinsulin, insulin, proinsulin/insulin ratio, and insulin resistance status with the metabolic syndrome. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 51, p. 1128-1133, 2007.

PONTIROLI, A. E.; PIZZOCRI, P.; CAUMO, A.; PERSEGHIN, G.; LUZI, L. Evaluation of insulin release and insulin sensitivity through oral glucose tolerance test: differences between NGT, IFG, IGT, and type 2 diabetes mellitus. A cross-sectional and follow-up study. **Acta Diabetol**, v. 41, p. 70-76, 2004.

QUON, M. J. Editorial: limitations of the glucose to insulin ratio as an index of insulin sensitivity. **The Journal of Clinical Endocrinology e Metabolism**, v. 86, p. 4615-4617, 2006.

RADZIUK, J. Insulin sensitivity and its measurement: structural commonalities among the methods. **The Journal of Clinical Endocrinology e Metabolism**, v. 85, p. 4426-4433, 2006.

REAVEN, G. M. Role of insulin resistance in human disease. **Diabetes**, v. 37, p. 1595-1607, 1988.

RHEE, S. Y.; CHON, S.; OH, S.; KIM, S. W.; KIM, J-W; KIM, Y. S.; WOO, J-T. Insulin secretion and insulin resistance in newly diagnosed, drug naive prediabetes and type 2 diabetes patients with/without metabolic syndrome. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 76, p. 397-403, 2007.

RICOS, C.; ALVAREZ, V.; CAVA, F.; GARCIA-LARIO, J. V.; HERNANDEZ, A.; JIMENEZ, C.V.; MINCHINELA, J.; PERICH, C.; SIMON, M. Desirable specifications for total error, imprecision, and BIAS, derived from biologic variation (1999). Disponível em: www.westgard.com/biodatabase1.htm. Acesso em: 1 de maio de 2007.

ROSENBLATT, S.; MISKIN, B.; GLAZER, N. B.; PRINCE, M. J.; ROBERTSON, K. E. The impact of pioglitazone on glycemic control and atherogenic dyslipidemia in patients with type 2 diabetes mellitus. **Coron Artery Dis**, v. 12, p. 413-423, 2001.

SAAD, M. F.; KNOWLER, W. C.; PETTITT, D. J.; NELSON, R. G.; CHARLES, M. A.; BENNETT, P. H. A two-step model for development of non-insulin-dependent diabetes, **Am J Med**, v. 90, p. 229-235, 1991.

SAAD, M. J.; CARVALHO, C. R.; THIRONE, A. C.; VELLOSO, L. A. Insulin induces tyrosine phosphorylation of JAK2 in insulin-sensitive tissues of the intact rat. **J Biol Chem**, v. 271, p. 22100-22104, 1996.

SANDHOFER, A.; IGLSEDER, B.; PAULWEBER, B.; EBENBICHLER, C. F.; PATSCH, J. R. Comparison of different definitions of metabolic syndrome. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 37, p. 109-116, 2007.

SCHLOTZ, W.; AMBERY, P.; SYDDALL, H. E.; CROZIER, S. R.; SAYER, A. A.; COOPER, C. Specific associations of insulin resistance with impaired health-related quality of life in the Hertfordshire cohort study. **Quality of Life Research**, v. 16, p. 429-436, 2007.

SILVA, R. C. Q.; MIRANDA, W. L.; CHACRA, A. R.; DIB, S. A. Insulin resistance, β -cell function, and glucose tolerance in Brazilian adolescents with obesity or risk factors for type 2 diabetes mellitus. **Journal of Diabetes and Its Complications**, v. 21, p. 84-92, 2007.

ST-PIERRE, J.; LEMIEUX, I.; VOHL, M. C.; PERRON, P.; TREMBLAY, G.; DESPRES, J. P.; GAUDET, D. Contribution of abdominal obesity and hypertriglyceridemia to impaired fasting glucose and coronary artery disease. **Am J Cardiol**, v. 90, p. 15-18, 2002.

STEVENS, J.; KEIL, J. E.; WAID, L.R.; GAZES, P. C. Accuracy of current, 4-year, and 28-year self-reported body weight in an elderly population. **Am J Epidemiol**, v. 132, p. 1156-1163, 1990.

STUMVOLL, M.; MITRAKOU, A.; PIMENTA, W.; JENSSEN, T.; YKI-JARVINEN, H.; VAN HAEFTEN, T.; HORI, Y.; YANO, Y.; ADACHI, Y. Use of oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. **Diabetes Care**, v. 23, p. 295-301, 2000.

SUMNER, A. E.; COWIE, C. C. Ethnic differences in the ability of triglyceride levels to identify insulin resistance. **Atherosclerosis**, v. 196, p. 696-703, 2008.

SUZUKI, H.; FUKUSHIMA, M.; USAMI, M.; IKEDA, M.; TANIGUCHI, A.; NAKAI, Y.; MATSUURA, T.; KUROE, A.; YASUDA, K.; KUROSE, T.; SEINO, Y.; YAMADA, Y. Factors responsible for development from normal glucose tolerance to isolated postchallenge hyperglycemia. **Diabetes Care**, v. 26, p. 1211-1215, 2003.

SZOKE, E.; SHRAYYEF, M. Z.; MESSING, S.; WOERLE, H. J.; VAN HAEFTEN, T. W.; MEYER, C.; MITRAKOU, A.; PIMENTA, W.; GERICH, J. E. Effect of aging on glucose homeostasis: accelerated deterioration of β -cell function in individuals with impaired glucose tolerance. **Diabetes Care**, v. 31, p. 539-543, 2008.

TANIGUCHI, A.; FUKUSHIMA, M.; SAKAI, M.; KATAOKA, K.; NAGATA, I.; DOI, K.; ARAKAWA, H.; NAGASAKA, S.; TOKUYAMA, K.; NAKAI, Y. The role of the body mass index and triglyceride levels in indentifying insulin-sensitive and insulin-resistant variants in japanese non-insulin dependent diabetic patients. **Metabolism**, v. 49, p. 1001-1005, 2000.

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. UK prospective diabetes study 16. Overview of 6 years therapy of type II diabetes: a progressive disease. **Diabetes**, v. 44, p. 1249-1258, 1995.

UTZSCHNEIDER, K.M.; CARR, D. B.; HULL, R. L.; KODAMA, K.; SHOFR, J. B.; RETZLAFF, B. M.; KNOPP, R. H.; KAHN, S. E. Impact of intra-abdominal fat and age on insulin sensitivity and β -cell function. **Diabetes**, v. 53, p. 2867-2872, 2004.

VAN HAEFTEN, T. W.; DUBBELDAM, S.; ZONDERLAND, M. L.; ERKELENS, D. W. Insulin secretion in normal glucose-tolerant relatives of type 2 diabetes subjects. Assessments using hyperglycemic glucose clamps and oral glucose tolerance tests. **Diabetes Care**, v. 21, p. 278-282, 1998.

WALLACE, T. M.; LEVY, J. C.; MATTHEWS, D. R. An increase in insulin sensitivity and basal beta-cell function in diabetic subjects treated with pioglitazone in a placebo-controlled randomized study. **Diabet Med**, v. 21, p. 568-576, 2004 A.

WALLACE, T. M.; LEVY, J. C.; MATTHEWS, D. R. Use and abuse of HOMA modeling. **Diabetes Care**, v. 27, p. 1487-1495, 2004 B.

WANG, C. C. L.; GOALSTONE, M. L.; DRAZNIN, B. Molecular mechanisms of insulin resistance that impact cardiovascular biology. **Diabetes**, v. 53, p. 2735-2740, 2001.

WHITE MF. The IRS-signaling system: a network of docking proteins that mediate insulin action. **Mol Cell Biochem**, v. 182, p. 3-11, 1998.

WHITE, M. F.; KAHN, C. R. The insulin signaling system. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 269, p. 1-4, 1994.

World Health Organization. Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. Technical Report Series no. 854. **WHO**, Geneva, Switzerland, 1995.

YENI-KOMSHIAN, H.; CARANTONI, M.; ABBASI, F. A.; REAVEN, G. M. Relationship between several surrogate estimates of insulin resistance and quantification of insulin-mediated glucose disposal in 490 healthy nondiabetic volunteers. **Diabetes Care**, v. 23, p. 171-175, 2000.