

AVALIAÇÃO LABORATORIAL E DIAGNÓSTICO DA RESISTÊNCIA INSULÍNICA

Prof. Dr. Bruno Geloneze Neto

Endocrinologista do Ambulatório de Síndrome Plurimetabólica e Professor do Curso de Especialização em Diabetologia da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP

Prof. Dr. Marcos Antonio Tambascia

Coordenador do Ambulatório de Síndrome Plurimetabólica e Chefe da Disciplina de Endocrinologia da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP

A resistência à insulina é uma anormalidade metabólica característica de indivíduos com diabetes tipo 2^{1,2}, diabetes tipo 1 descontrolado³, cetoacidose diabética⁴ e obesidade^{5,6}. O processo de envelhecimento também está relacionado à progressão da RI. Em populações normais, a RI ocorre em 20% a 25% dos indivíduos^{1,7}. Em populações de não-diabéticos, a redução da ação insulínica pode estar acompanhada de um grupo de alterações metabólicas/cardiovasculares que compreende hipertensão arterial, hipertrigliceridemia, redução do HDL-colesterol, intolerância aos carboidratos, obesidade centrípeta, aumento de inibidor-1 do ativador do plasminogênio, hiperuricemia e doença cardiovascular aterosclerótica. Esse conjunto de alterações da RI é conhecido como síndrome de resistência à insulina ou síndrome plurimetabólica^{1,8,9}.

Em virtude da associação entre RI, hiperinsulinemia e aterosclerose¹⁰, existe um crescente interesse no desenvolvimento de técnicas para acessar a sensibilidade *in vivo*¹¹. O objetivo deste artigo é revisar criticamente os diferentes métodos de investigação da RI em humanos. Os aspectos técnicos, fisiológicos, bem como as vantagens e desvantagens de cada método serão discutidos sob as ópticas da pesquisa e da prática clínica.

ORIGEM DO CONCEITO DE SENSIBILIDADE À INSULINA

O estudo da patogênese do diabetes melito seguiu historicamente os mesmos passos de outras pesquisas em endocrinologia¹². Em resumo: a remoção do pâncreas levava ao surgimento do diabetes clínico, e a administração de insulina, no caso um extrato pancreático, implicava melhora dos sintomas¹³. Essas observações iniciais levaram à con-

clusão lógica de que o diabetes teria como causa primária uma doença pancreática caracterizada pela inabilidade das células beta em secretar insulina suficiente para controlar a glicemia. A partir da disponibilidade da insulina, outros horizontes se abriram para o entendimento do diabetes humano como uma doença multifatorial. As primeiras investigações utilizando insulina levaram a surpreendentes resultados quanto à variabilidade de resposta de melhora da glicemia em diferentes indivíduos. Grandes doses de insulina eram necessárias para o controle da forma clínica mais comum: o diabetes leve não-cetótico, especialmente em populações mais velhas. Por outro lado, doses pequenas de insulina eram adequadas para indivíduos jovens com formas mais intensas da doença, o diabetes propenso a cetose.

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

Essas evidências, embora muito contundentes, não levavam em consideração a dosagem da insulina plasmática, até então indisponível. À luz do co-

nhecimento vigente, várias críticas podem ser feitas aos trabalhos de Himsworth. A variação na absorção intestinal da glicose, os diferentes graus de inibição da produção endógena de insulina durante o teste e a variabilidade do metabolismo da insulina administrada poderiam estar influenciando os resultados dos estudos. Apesar dessas críticas, tais estudos, além de conservarem seu valor histórico, poderiam avaliar a RI com relativa precisão até os dias de hoje, devido ao refinamento de sua metodologia.

O estudo da sensibilidade à insulina deveria então ser elucidado a partir de uma concentração conhecida da mesma e um efeito metabólico mensurável dependente da ação dessa insulina. O desenvolvimento do radioensaio (RIA) por Yalow e Berson em 1960 possibilitou a mensuração de hormônios, sendo o primeiro deles a própria insulina¹⁵. A partir dessa técnica, vários métodos de estimativa dos efeitos da insulina foram sendo desenvolvidos.

A proposta deste capítulo é revisar os diferentes métodos de avaliação da resistência à insulina *in vivo*. Discutiremos os aspectos técnicos de cada método, suas aplicações em pesquisa clínica e possíveis aplicações na prática clínica de cada profissional envolvido na assistência ao indivíduo com aspectos peculiares à síndrome de resistência à insulina.

MÉTODOS DE AVALIAÇÃO

Os métodos podem ser divididos em diretos e indiretos. Os métodos diretos analisam os efeitos de uma quantidade estabelecida de insulina injetada em um certo indivíduo. Por outro lado, a ação insulínica pode ser avaliada pelo efeito da insulina endógena, principalmente nas condições de homeostasia – quadro 1.

■ Métodos indiretos

• *Insulinemia de jejum*

A dosagem da insulina de jejum tem sido apontada como um método simples para a avaliação da sensibilidade à insulina no organismo como um todo. Em indivíduos resistentes à insulina, as concentrações plasmáticas de jejum estão elevadas e se correlacionam com a intensidade da RI determinada pelo “clamp” euglicêmico hiperinsulinêmico^{16,17}, que é considerado o “padrão-ouro” para avaliação da RI. A dosagem da insulina tem sido utilizada por epidemiologistas por ser uma medida de fácil utilização em grandes populações. No entanto, a insulinemia é alvo de várias críticas quanto à sua interpretação. Primeiramente, ela é um método indireto de avaliação da sensibilidade tecidual e apresenta correlações fracas com a ação insulínica *in vivo*¹⁶. Em segundo lugar, dependendo do ensaio utilizado pode haver reação cruzada com pró-insulina com distorções nos valores obtidos. Além disso, a pró-insulina está tanto mais elevada quanto mais resistente à insulina é o indivíduo¹⁸. Outro aspecto se refere ao fato de o momento da dosagem: jejum ou estado pós-absortivo. Nessas condições, a glicose é consumida principalmente por tecidos não-dependentes da ação da insulina para a sua metabolização, tais como cérebro, tecidos neurais e esplâncnicos. Ao contrário, a insulinemia de jejum não reflete a medida da ação da insulina em tecidos insulino-dependentes, como o músculo. Por outro lado, a insulina de jejum fornece uma boa avaliação da sensibilidade hepática à insulina¹⁹. Finalmente, na

Quadro 1

Métodos laboratoriais de investigação da RI

INDIRETOS

- Insulinemia
- “Homeostasis Model Assessment (HOMA)”
- “Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI)”
- Teste de tolerância à glicose (TTG oral)
- TTG EV/FSIVGTT

DIRETOS

- Teste de tolerância à insulina (K_{it})
- Teste de supressão de insulina
- “Clamp” de glicose

prática clínica a dosagem da insulina, quando realizada em diabéticos, se reduzida, poderá não indicar uma baixa RI, mas sim uma falência na função da célula beta pancreática.

- **“HOMA – Homeostasis model assessment”**

A avaliação da RI por métodos sofisticados como o “clamp” (ver discussão a seguir) não está disponível para a maioria dos investigadores, e também requer muito tempo tanto do paciente quanto do médico. Com essa argumentação, Turner *et al.*¹⁹ desenvolveram um modelo matemático que prediz a sensibilidade à insulina pela simples medida da glicemia e insulina de jejum. Esse método foi chamado de HOMA e dele se extraem dois índices (HOMA-IR e HOMA-beta), que visam a traduzir a sensibilidade à insulina e a capacidade secretória da célula beta, ou, em outras palavras, a RI e a função da célula beta. Eles se basearam em dados da literatura para construir curvas relacionando glicemia do estado de homeostasia (em inglês: “steady-state plasma glucose” ou “SSPG”) com a resposta insulínica em indivíduos saudáveis e com variados graus de comprometimento da função da célula beta. Em resumo, o modelo prediz uma insulinemia e glicemia para uma dada sensibilidade e capacidade de secreção de insulina. Inversamen-

te, se conhecidas simultaneamente a glicemia e a insulinemia, o modelo pode fornecer os índices Homa-IR e Homa-beta pelas seguintes equações:

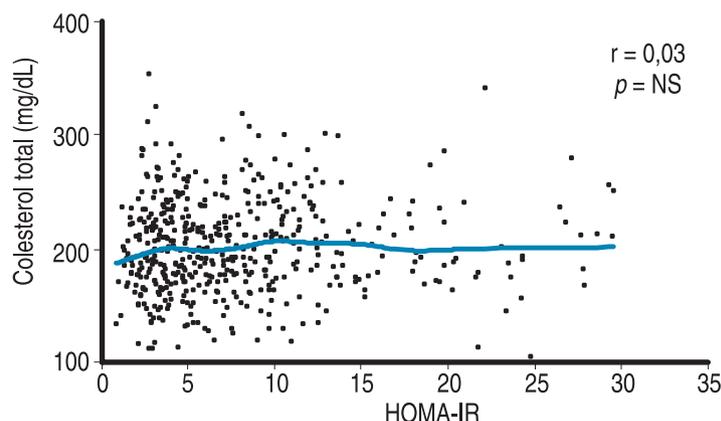
$$\text{HOMA-IR} = \text{Glicemia (mMol)} \times \text{Insulina } (\mu\text{U/mL}) + 22,5$$

$$\text{HOMA-beta} = 20 \times \text{Insulina} \div (\text{Glicemia} - 3,5)$$

Na publicação original, os autores encontraram uma correlação positiva e altamente significativa entre a RI avaliada pelo HOMA e pelo “clamp” ($r = 0,88$, $p < 0,0001$). No Brasil, também foram encontradas ótimas correlações entre os dois índices²¹. O método, no entanto, pressupõe premissas questionadas por outros autores. A primeira está relacionada à estimativa de um índice com parâmetros exclusivos do jejum, em que estão captando glicose principalmente os tecidos insulino-independentes. A segunda questão refere-se à proporcionalidade entre a insulinemia e o grau de RI. Por fim, o HOMA propõe-se a estimar a sensibilidade à insulina para o corpo total, assumindo que a RI seria a mesma no fígado e nos tecidos periféricos. Por outro lado, as críticas relacionadas à especificidade dos ensaios de insulina podem ser refutadas pela simples utilização de ensaios específicos para insulina, ou que não sofram influência dos níveis de pró-insulina. Apesar dessas críticas, geralmente vindas de grupos para os quais o “clamp” está disponível, o HOMA tem conseguido aceitação com novos e extensos estudos realizados em indivíduos com variados graus de obesidade e tolerância à glicose²². Em nossa opinião, o HOMA é uma valiosa alternativa às técnicas mais sofisticadas e trabalhosas na avaliação da RI em humanos – quadro 2. O HOMA é, sim, um método adequado para estudos em larga escala, nos quais apenas dados do jejum estão disponíveis. Por fim, a partir de uma padronização dos métodos de dosagem da insulinemia, será possível estabelecer definitivamente o HOMA como importante avaliação de um paciente, com aplicações clínicas diversas, como medidas preventivas e terapêuticas quanto aos vários estágios da síndrome metabólica até o diabetes francamente instalado.

Quadro 2

Colesterol total e resistência à insulina



Ausência de correlação entre colesterol total e resistência à insulina na avaliação pelo HOMA. Dados obtidos no Ambulatório de Síndrome Plurimetabólica da UNICAMP.

Geloneze et al. American Diabetes Association, 2002

- **Teste oral de tolerância à glicose (TTGO)**

Os primeiros testes para avaliação da sensibilidade à insulina utilizavam o teste oral de tolerância à glicose²³. Atualmente o teste convencional consiste na ingestão de 75 g

de glicose em cinco minutos com determinações da glicose e insulina a cada 15 ou 30 minutos durante duas ou três horas. A razão entre glicemia e insulinemia em termos absolutos ou considerando o incremento sobre o basal é calculada para cada ponto da curva e também para toda a curva (área sobre a curva). Quanto menor o incremento na glicose por unidade de insulina mais sensível será o indivíduo testado. Durante muitos anos, vários investigadores consideraram a razão insulina/glicose ou o Δ insulina/ Δ glicose como um valioso índice da sensibilidade corporal à insulina.

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

- **Teste de tolerância endovenosa à glicose com amostras frequentes (técnica do modelo mínimo ou "Frequent Sample IV Glucose Tolerance Test – FSIVGTT")**

Bergman *et al.* desenvolveram em 1979 um modelo matemático para estimar a sensibilidade à insulina a partir da injeção endovenosa de insulina²⁴. Tal protocolo vem sofrendo sucessivas modificações para a obtenção de índices mais aprimorados de avaliação da RI^{25,26}. O desaparecimento ("clearance") da glicose do plasma é dependente de três processos: a resposta secretória de insulina, a habilidade da glicose de induzir seu próprio metabolismo em termos de sua captação pelos tecidos ou supressão da produção de glicose pelo fígado e a capacidade da glicose de induzir sua metabolização e ini-

bir a liberação de mais glicose pelo fígado. O índice de sensibilidade à insulina (S_i) representa o "clearance" de glicose por unidade de insulinemia plasmática (S_i é expresso em unidades por minuto por μ U/mL). Numa simulação de computador, são colocadas as concentrações de insulina durante o teste num programa específico que permite recriar a variação de glicemias observadas, determinando a sensibilidade à insulina.

O teste é realizado às 8 horas da manhã, após um período de jejum de 10 a 12 horas. Um cateter é colocado na veia antecubital para coleta das amostras. Após as coletas basais de sangue (tempos -20, -10 e 0 minutos), é injetada glicose EV na dose de 300 mg/kg de peso corporal em bolo durante um minuto. Nos 240 minutos subseqüentes são coletadas mais amostras em 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 14, 19, 22, 24, 27, 30, 40, 50, 70, 120, 150, 180, 210 e 240 minutos. Várias modificações vêm sendo propostas ao modelo inicial visando simplificá-lo e torná-lo menos dispendioso, com menos amostras, ou aumentando a resposta insulínica "tardia" através da injeção de tolbutamida (secretagogo de insulina) aos 20 minutos a partir do basal²⁵. Embora esse modelo seja eficiente em extrair um S_i preciso em indivíduos normais, há uma maior variabilidade de resposta em indivíduos diabéticos²⁶. As virtudes desse método referem-se à sua simplicidade, baixo risco de efeitos colaterais, como hipoglicemia, e principalmente ao fato de poder avaliar a primeira e segunda fase da secreção de insulina. Algumas desvantagens são evidentes, tal como a impossibilidade de utilização do teste em diabéticos tipo 1, ou mesmo em tipo 2, com deficiência intensa na produção de insulina. Além disso, questões técnicas mais elaboradas também estão presentes: o S_i inclui possíveis erros de avaliação de glicose injetada em conjunto com glicose endogenamente produzida. Assim, o FSIVGTT pode superestimar a sensibilidade à insulina em 30%²⁷. Tais problemas podem ser evitados com o uso de glicose radiativamente marcada, que entretanto onera e retira a característica de simplicidade do método. Vários estudos têm comparado o FSIVGTT com o "clamp", encontrando correlações desde pobres a excelentes^{11,28,29}.

- **"QUICKI – Quantitative insulin sensitivity check index"**

Este método, tal qual o HOMA, se baseia na homeostasia, considerando uma relação entre insulina e glicemia no estado de jejum. O

método foi deduzido a partir de dados obtidos em estudos com “clamp” e teste de tolerância endovenosa à insulina, a partir dos quais os autores obtiveram ótimas correlações de seus índices com os valores de glicemia e insulina no jejum²⁹. Os valores das duas variáveis sofrem uma transformação logarítmica para normalizar a grande variabilidade dos valores, principalmente da insulina, permitindo a obtenção de um índice de acordo com a seguinte fórmula:

$$\text{QUICKI} = 1 \div (\text{Log Insulina} + \text{Log Glicemia})$$

A obtenção desse índice confirma a tendência universal de busca de um método simples e passível de ser utilizado em estudos populacionais e possivelmente na prática clínica. Em nosso meio, o QUICKI apresenta boas correlações com marcadores da síndrome dismetabólica, conseguindo discriminar satisfatoriamente diferentes estados de RI, como graus de obesidade e tolerância à glicose³¹.

■ Métodos diretos

- **Teste de tolerância à insulina (Kitt)**

A primeira técnica desenvolvida para avaliar a sensibilidade à insulina de forma direta *in vivo* foi o teste de tolerância à insulina. O método mais freqüentemente utilizado na atualidade consiste na injeção em bolo de 0,1 U/kg de insulina regular, sendo avaliada a taxa de decaimento da glicose ao longo de 15 minutos após a injeção de insulina. Essa queda da glicose é determinada por dois fatores: supressão da produção hepática de glicose e estímulo à captação de glicose pelos tecidos insulino-sensíveis. A interpretação do K_{itt} se baseia no fato de que quanto mais rápida e intensa for a queda da glicose, mais sensível é o indivíduo à insulina. O índice corresponde à queda da glicose expressa em % / minuto. Quanto maior o K_{itr} , maior a sensibilidade à insulina. As maiores críticas ao K_{itt} referem-se à possibilidade de ativação de uma resposta contra-regulatória pela hipoglicemia sobre hormônios que poderiam influenciar o desaparecimento da glicose, como glucagon, catecolaminas e hormônio de crescimento. No entanto, essa resposta contra-regulatória em geral aparece apenas 15 a 20 minutos após a injeção da

insulina^{32,33}. Assim, a queda da glicose observada nos primeiros 15 minutos após o início do teste reflete a captação de glicose pelos tecidos induzida pela insulina, bem como a inibição da liberação de glicose pelo fígado³³. As altas correlações encontradas entre o K_{itt} e “clamps” euglicêmicos e hiperglicêmicos indicam uma possível utilização desse método em pesquisa clínica com relativa segurança e acurácia. Em nosso meio, o K_{itt} tem se mostrado útil na avaliação da RI num amplo espectro de pacientes, de acordo com variados graus de peso e tolerância à glicose³⁴, e no seguimento de pacientes após emagrecimento maciço induzido por procedimentos cirúrgicos bariátricos (cirurgia antiobesidade)³⁶.

- **Teste de supressão de insulina**

O método ideal de investigação deveria permitir a avaliação da RI em um organismo como um todo, com exposição dos tecidos a estímulos hiperinsulinêmicos semelhantes. Para atingir esse objetivo, Shen *et al.*³⁶ desenvolveram a técnica de infusão quádrupla, ou teste de supressão da insulina. O objetivo desse teste é observar o consumo de glicose injetada a partir de um nível fixo de hiperinsulinemia. Para suprimir a secreção endógena de insulina utiliza-se a infusão de epinefrina, seu potente inibidor. A epinefrina também estimula a liberação de glicose pelo fígado tornando necessário seu bloqueio. Assim, é injetado concomitantemente propranolol para bloquear a ação adrenergica sobre o fígado na tentativa de neutralizar a produção endógena de glicose. A partir desse momento, são injetadas doses fixas de glicose e insulina. As subseqüentes hiperglicemias e hiperinsulinemias produzem uma inibição completa da produção hepática de glicose³⁷, enquanto a hiperinsulinemia também faz a inibição da secreção de insulina³⁸. Com a infusão de insulina a uma velocidade fixa, é atingido um nível estável de insulina (em inglês = “steady-state plasma insulin – SSPI”). Como não há produção endógena de glicose, o nível estável de glicose (em inglês = “steady-state plasma glucose – SSPG”) fornece uma medida da capacidade da insulina de estimular o consumo de glicose infundida. Durante o teste, após 120 minutos da infusão quádrupla, a glicose é dosada a cada cinco ou dez minu-

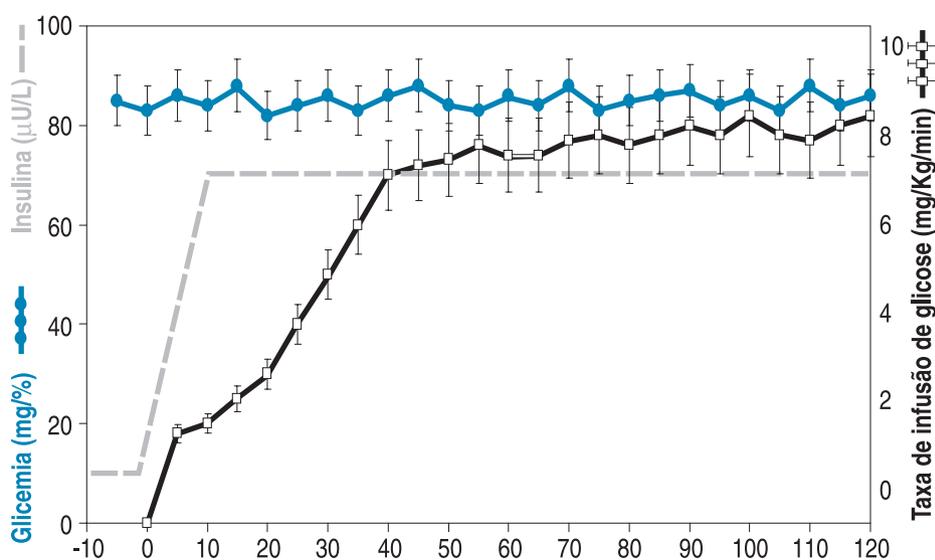
tos visando a identificar e caracterizar o SSPG. Assim, quanto maior o SSPG, mais resistente à insulina será o indivíduo^{37,38}. Tal metodologia serviu de base aos clássicos trabalhos de Reaven e colaboradores na caracterização da RI na obesidade e no diabetes, e conseqüente descrição da síndrome X, conforme sua preferível denominação para a síndrome metabólica. Várias críticas têm sido feitas sobre a imprecisão dos efeitos da epinefrina e propranolol sobre a ação da insulina e supressão da produção hepática de glicose. Apesar disso, o teste de supressão de insulina contém não só um forte significado histórico, mas também continua a ser utilizado na prática de pesquisa principalmente em sua forma modificada, com a utilização de somatostatina no lugar da epinefrina, evitando-se assim os riscos cardiovasculares da sobrecarga adrenérgica^{40,41}.

• **Técnica do “clamp”**

O desenvolvimento e a aplicação da técnica do “clamp” de glicose representam seguramente o maior avanço no estudo *in vivo* da resistência à insulina. Essa técnica permite ao investigador examinar a sensibilidade te-

cidual à insulina, tanto no músculo como no fígado, bem como examinar a resposta da célula beta à glicose em situações de constância de glicemia e insulinemia. Nos humanos, existe um mecanismo de “feedback” entre a glicemia plasmática e a secreção pancreática de insulina. Qualquer mudança em uma dessas variáveis provocará uma mudança oposta na outra. Diante de um complexo mecanismo de interação de ação e secreção de insulina em função da variação da glicemia, tornava-se importante a presença de um modelo no qual as duas variáveis (glicose e insulina) pudessem ser manipuladas independentemente. DeFronzo *et al.* desenvolveram em 1979 a técnica do “clamp” de glicose com suas duas principais variações⁴². A primeira diz respeito ao “clamp” hiperglicêmico, que permite examinar a resposta secretória de insulina à glicose e quantificar o consumo do organismo como um todo sob condições constantes de hiperglicemia. A segunda variação é o “clamp” euglicêmico, que permite a mensuração da captação total de glicose em resposta a uma hiperinsulinemia fixa – quadro 3. A determinação da sensibilidade à insulina pelo “clamp” é baseada no conceito de que, em

Quadro 3
“Steady-state plasma glucose” durante o “clamp” euglicêmico hiperinsulinêmico



DeFronzo. *Am J Physiol*, 1979; 237: E214



condições constantes nos níveis de glicemia e hiperinsulinemia, a quantidade de glicose consumida pelos tecidos seria igual à quantidade de glicose infundida durante um teste no qual a glicemia é mantida dentro de limites constantes e normais. O teste pressupõe a completa supressão da produção hepática de glicose, que também pode ser quantificada independentemente pela infusão concomitante de glicose marcada radiativamente.

A variante euglicêmica hiperinsulinêmica constitui o padrão-ouro para a avaliação da ação da insulina, segundo recente consenso da “American Diabetes Association – ADA”⁴³. A maior vantagem dessa técnica é a superação das limitações discutidas previamente. As principais deficiências dos outros métodos são:

- falência em prover uma medida quantitativa do metabolismo de glicose mediado pela insulina;
- inabilidade em definir os sítios de resistência à insulina (fígado, músculo);
- inabilidade em separar a contribuição da glicemia *per se* na indução de sua utilização tecidual e supressão da produção hepática de glicose. O “clamp” euglicêmico hiperinsulinêmico consegue superar todas essas possíveis fontes de erro de interpretação dos dados obtidos.

COMENTÁRIOS FINAIS

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

O método ideal de investigação da RI deveria preencher os seguintes critérios:

- valores obtidos com razoável esforço, em um tempo limitado e com um risco mínimo para o paciente,
- medida suficientemente precisa para comparar a RI entre indivíduos,
- medida podendo ser obtida independentemente da glicemia na qual está sendo estudada (em hipo, normo ou hiperglicemia),
- dados obtidos dentro da faixa fisiológica de ação insulínica,

- possibilidade de “insight” dos mecanismos celulares responsáveis pela sensibilidade insulínica,
- baixo custo,
- possibilidade de aplicação clínica.

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

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

As maiores desvantagens do “clamp” são os custos envolvidos em sua realização, como bombas de infusão, aparelho de análise instantânea de glicose, bem como a necessidade de pessoal altamente especializado e treinado²³.

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



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Reaven GM. Banting lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 1988; 37: 1595–607.
2. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 (non-insulin dependent) Diabetes mellitus. *Diabetologia*, 1992; 35: 389–97.
3. Yki-Järvinen H, Koivisto VA. Natural course of insulin resistance in type 1 diabetes. *N Engl J Med*, 1986; 315: 224–30.
4. Luzzi L, Barret EJ, Groop LC, Ferranini E, DeFronzo RA. Metabolic effects of low dose insulin therapy in glucose metabolism in diabetic ketacidosis. *Diabetes*, 1988; 37: 1470–7.
5. Bonadonna R, Groop L, Kraemer N, Ferranini E, Del Prato S, DeFronzo R. Obesity and insulin resistance in humans: a dose response study. *Metabolism*, 1990; 39: 452–9.
6. Kissebah AH. Insulin resistance in visceral obesity. *Int J Obes*, 1991; 15: 109–15.
7. DeFronzo RA. Glucose intolerance and aging: evidence for tissue insensitivity to insulin. *Diabetes*, 1979; 28: 1095–101.
8. DeFronzo RA, Ferranini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*, 1991; 14: 173–94.
9. Ferranini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinemia: the key feature of cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia*, 1991; 34: 416–22.
10. Laakso M, Sarlund H, Salonen R, Suhonen M, Pyorala K, Salonen JT, Karhapaa P. Asymptomatic atherosclerosis and insulin resistance. *Arteriosclerosis Thromb*, 1991; 11: 1068–76.
11. Saad M, Anderson R, Lavs A, Watanabe R, Kades W, Chen Y-D, Pei D, Savage J, Bergman RN. A comparison between the minimal model and the glucose clamp in the assessment of insulin sensitivity across the spectrum of glucose tolerance: for the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes*, 1994; 43: 1114–21.
12. Levine R. Diabetes: the pancreas and insulin, retrospective view. *Can J Biochem*, 1979; 7: 447–54.
13. Levine R. The endocrine pancreas, past and present. *Adv Exp Med Biol*, 1979; 124: 1–13.
14. Bergman RN, Finegood DT, Ader M. Assessment of insulin sensitivity in vivo. *Endocrine Rev*, 1985; 6: 45–85.
15. Yalow RS, Berson SA. Immunoassay of endogenous plasma insulin in men. 1960. *Obes Res*, 1996; 4: 583–600.
16. Olefsky JM, Farquhar JW, Reaven GM. Relationship between fasting plasma insulin level and insulin-mediated glucose uptake in normal and diabetic subjects. *Diabetes*, 1973; 22: 507–13.
17. Hollenbeck CB, Chen N, Chen Y-DI, Reaven GM. Relationship between the plasma insulin response to oral glucose and insulin-stimulated glucose utilization in normal subjects. *Diabetes*, 1984; 33: 460–3.
18. Ward WK, LaCava EC, Paquette TL, Beard JC, Wallum BJ, Porte D. Disproportionate elevation of immunoreactive pro-insulin in type 2 (non-insulin dependent) Diabetes mellitus and in experimental insulin resistance. *Diabetologia*, 1987; 30: 698–702.
19. Turner R, Holman RR, Matthews D, Hockaday TR, Peto J. Insulin deficiency and insulin resistance interaction in diabetes: estimation of their relative contribution by feedback analysis from basal plasma insulin and glucose concentration in man. *Metabolism*, 1979; 28: 1086–96.
20. Matthews D, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Trecher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia*, 1985; 28: 412–9.
21. Pereira JA, Lazarin MACT, Carvalho OMF, Pareja JC, Geloneze B, Chain EA, Muscelli E. Evaluation of insulin sensitivity in morbid obese patients due to euglycemic hyperinsulinemic clamp. *Arq Bras Endocrinol*, 1999; 43(Suppl 2): S60.
22. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, Monauni T, Muggeo M. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity. *Diabetes Care*, 2000; 23: 57–63.
23. DeFronzo RA. Lilly lecture. The triumvirate: beta cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes*, 1988; 37: 667–87.
24. Bergman RN. Lilly lecture. Toward physiological understanding of glucose tolerance. Minimal-model approach. *Diabetes*, 1989; 38: 1512–27.
25. Finegood DT, Hramiak IM, Dupre J. A modified protocol for estimation of insulin sensitivity with the minimal model of glucose kinetics in patients with insulin-dependent diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990; 70: 1538–49.
26. Steil GM, Volund A, Kahn SE, Bergman RN. Reduced sample number for calculation of insulin sensitivity and glucose effectiveness from the minimal model: suitability for use in population studies. *Diabetes*, 1993; 42: 250–6.
27. Cobelli C, Pacini G, Toffolo G, Sacca L. Estimation of insulin sensitivity and glucose clearance from minimal model: new insights from labeled IVGTT. *Am J Physiol*, 1986; 250: E591–E598.
28. Davis SN, Monti L, Piatti PM, Moller N, Ng L, Coppack S, May M, Brown MD, Orskov H, Alberti KGMM. Estimates of insulin action in normal, obese and NIDDM man: comparison of insulin and glucose infusion test, CIGMA, minimal model and glucose clamp techniques. *Diabetes Res Clin Pract*, 1993; 23: 1–18.
29. Foley JE, Chen YD, Lardinois CK, Hollenbeck CB, Liu GC, Reaven GM. Estimates of in vivo insulin action in humans: comparison of the insulin clamp and the minimal model techniques. *Hormone Metabol Res*, 1985; 17: 406–9.
30. Katz A, Nambi SS, Mather K. Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI): a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000; 85: 2402–10.
31. Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR, Picolo M, Cruzes G, Murro A, Tambascia MA. Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI): a simple, accurate method for discriminating insulin sensitivity statuses in a population-based study. *Int J Obes Relat Disord*, 2002 (submitted).
32. Rizza RA, Cryer PE, Gerich JE. Role of glucagon, catecholamines, and growth hormone in human glucose counterregulation. Effects of somatostatin and combined alpha and beta adrenergic blockade on plasma glucose recovery and glucose flux rates after insulin-induced hypoglycemia. *J Clin Invest*, 1979; 64: 591.
33. Bonora E, Moghetti P, Zancanaro C, Cigolini M, Querenza M, Cacciatori V, Corngati A, Muggeo M. Estimates of in vivo insulin action in man: comparison of insulin tolerance tests with euglycemic and hyperglycemic glucose clamp studies. *J Clin Endocrinol Metab*, 1989; 68: 374–8.
34. Geloneze B, Rodovalho-Geloneze S, Parisi C, Picolo M, Repetto EM, Tambascia MA. Standardization of insulin tolerance test (ITT) in Brazilian population. *Diabetes Res Clin Pract*, 2000; 50(suppl 1): S102.
35. Geloneze B, Tambascia MA, Pareja JC, Repetto EM, Magna LA. The insulin tolerance test in severely obese patients undergoing bariatric surgery. *Obes Res*, 2001; 9: 763–9.
36. Shen SW, Reaven GM, Farquhar JW. Comparison of impedance to insulin-mediated glucose uptake in normal subjects and in subjects with latent diabetes. *J Clin Invest*, 1970; 49: 2151–60.
37. DeFronzo R, Ferranini E, Hender R, Felig P, Wharen J. Regulation of splanchnic and peripheral glucose uptake by insulin and hyperglycemia in man. *Diabetes*, 1983; 32: 35–45.
38. DeFronzo RA, Binder C, Wahren J, Felig P, Ferranini E, Faber OK. Sensitivity of insulin secretion to feedback inhibition by hyperinsulinemia. *Acta Endocrinol*, 1981; 93: 81–6.
39. Reaven GM, Olefsky JM. Relationship between heterogeneity of insulin responses and insulin resistance in normal subjects and patients with chemical diabetes. *Diabetologia*, 1977; 13: 201–6.
40. Harano Y, Ohgaku S, Hidaka H, Haneda K, Kikkawa R, Shigetani Y, Abe H. Glucose, insulin and somatostatin infusion for the determination of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab*, 1977; 45: 1124–7.
41. Ratzman KP, Besch W, Witt S, Schulz B. Evaluation of insulin resistance during inhibition of endogenous insulin and glucagon secretion by somatostatin in non-obese subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetologia*, 1981; 21: 192–7.
42. DeFronzo R, Tobin J, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*, 1979; 237: E214–E223.
43. American Diabetes Association. Conference development on insulin resistance. *Diabetes Care*, 1998; 21: 310–4.