

Marcadores de resistência à insulina

Embora francamente estudada, ainda não há um método ideal para sua investigação.

Em 1970, resistência à insulina foi definida como um estado no qual quantidades de insulina, maiores do que o normal, são necessárias para provocar uma resposta quantitativamente normal da glicose.

O conceito de resistência insulínica na prática clínica é mais utilizado para referir-se aos efeitos estimulantes da insulina sobre a captação de glicose, principalmente pelo músculo esquelético e tecido adiposo, e aos efeitos inibidores da insulina sobre a produção hepática de glicose. Atualmente sabe-se que o grau de resistência à insulina distribui-se, em um amplo espectro clínico, em condições fisiológicas (puberdade, gestação) e patológicas (obesidade, dislipidemia, doenças autoimunes, medicamentos corticoides e inibidores de protease, síndrome dos ovários policísticos, infecção).

Avaliação da Resistência à Insulina

Diversos métodos foram desenvolvidos para avaliar a resistência à insulina *in vivo*, os quais podem ser separados em 3 categorias:

- Testes que interrompem a relação de *feedback* entre glicose e secreção pancreática de insulina (*clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico e teste de supressão de insulina).
- Testes que analisam o ciclo de *feedback* entre glicose e secreção pancreática de insulina com estímulos orais, intravenosos e em jejum (teste de tolerância intravenosa à glicose, teste de tolerância à insulina, teste de tolerância oral à glicose, teste de refeição padrão e índices obtidos a partir de glicose e insulina).
- Marcadores de resistência à insulina que utilizam indicadores bioquímicos diferentes da dosagem da insulina, indicadores antropométricos e clínicos.

Teste de *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico

Desenvolvido por Andres et al e aprimorado por DeFronzo et al em 1979 é considerado o padrão-ouro para avaliar a ação da insulina *in vivo*. O objetivo da técnica é elevar a insulina plasmática (hiperinsulinemia) mantendo a concentração de glicose constante e em níveis basais (euglicemia). A hiperinsulinemia é mantida pela infusão intravenosa contínua de insulina e a euglicemia pela infusão intravenosa contínua de soro glicosado. Dessa forma, os níveis de insulina e glicose são “clameados” ou fixados durante o procedimento, ocorrendo uma retroalimentação negativa da secreção de insulina pelo pâncreas e de glicose pelo fígado. Na última hora do teste (período de equilíbrio entre infusão e captação muscular de glicose), a taxa de infusão necessária para manter a glicemia constante proporciona uma medida direta da ação da insulina na captação tecidual de glicose de corpo total, sendo este o momento dedicado à obtenção dos cálculos da sensibilidade à insulina.

Apesar das vantagens, o teste do *clamp* requer equipamentos específicos, dois acessos venosos, múltiplas coletas por 3 a 4 horas, além de equipe altamente treinada para garantir a qualidade do teste e a segurança do avaliado. Tais demandas e o alto custo inviabilizam o teste na prática, sendo restrito a pesquisas em centros especializados.

Teste Oral de Tolerância à Glicose (TTOG)

O TTOG é bem tolerado e amplamente utilizado para o diagnóstico de diabetes. Para avaliação da resistência à insulina, utiliza-se maior número de coletas de sangue. Após 8 a 12 horas de jejum, são coletadas amostras antes e depois da ingestão oral (em 5 minutos) de solução contendo 75g de glicose diluída em 300 mL de água. O protocolo mais tradicional inclui coletas nos tempos 0, 30, 60, 90 e 120 minutos, para determinação de glicose e insulina. Por ser um teste oral, o esvaziamento gástrico, a absorção e utilização da glicose no trato gastrointestinal e a captação e produção hepática de glicose resultam em alta variabilidade, tornando impossível estimar com precisão a captação de glicose induzida pela insulina. A tolerância à glicose reflete a eficiência com que o organismo metaboliza a glicose após uma sobrecarga oral. Apesar do TTOG imitar a dinâmica da glicose e da insulina em condições mais fisiológicas que o *clamp*, é importante reconhecer que tolerância à glicose e resistência à insulina não são conceitos equivalentes. Além dos efeitos da insulina na captação de glicose, a secreção de insulina, o efeito de incretinas e outros fatores contribuem para a tolerância à glicose. Dessa forma, o TTOG fornece informações sobre a tolerância à glicose e não sobre a resistência à insulina *per se*. Diante dessa limitação, foram desenvolvidos índices derivados de modelos matemáticos que poderiam refletir a resistência à insulina. Para tal, são utilizadas fórmulas programáveis, havendo pelo menos 3 validadas em relação ao *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico.

Índices	Fórmulas
Matsuda e DeFronzo	$ISI = \frac{10000}{\sqrt{\text{glicemia basal} \cdot \text{insulinemia basal} \cdot \text{glicemia média} \cdot \text{insulinemia média}}}$ ISI significa Índice de Sensibilidade à Insulina, glicemia e insulinemia basais são pre-glicose oral e glicemia e insulinemia médias são obtidas durante o TTOG (0, 30, 60, 90 e 120 minutos)
Stumvoll et al	$MCR = 18,8 - 0,27 \cdot IMC - 0,0052 \cdot \text{insulinemia}_{120} - 0,27 \cdot \text{glicemia}_{90}$ MCR = taxa de depuração metabólica (mL min ⁻¹ kg ⁻¹). Reflete a sensibilidade à insulina, em que IMC é medido em Kg/m ² , insulinemia ₁₂₀ é a insulina no tempo 120 minutos (pmol/L) e glicemia ₉₀ a glicemia no tempo 90 minutos (mmol/L).
Mari et al	$OGIS = f(\text{glicemia basal}, \text{glicemia}_{90}, \text{glicemia}_{120}, \text{insulinemia basal}, \text{insulinemia}_{90}, D)$ OGIS = sensibilidade à insulina com glicose oral (mL min ⁻¹ m ⁻²). São usadas dosagens de glicemia e insulina nos tempos indicados enquanto D representa a dose de glicose oral utilizada em g/m ² de superfície corporal. A função f é mais complexa que a fórmula exemplificada. Disponível em http://webmet.pd.cnr.it/ogis/

Não há pontos de corte específicos para cada um dos métodos. Embora possam ser usados na prática clínica, são mais empregados na pesquisa.

Índice de HOMA IR

O modelo matemático de avaliação da homeostase para resistência à insulina (*homeostasis model assessment of insulin resistance*, HOMA IR) foi iniciado por Turner et al em 1979 e publicado em sua fórmula expandida por Matthews et al em 1985. Baseia-se na relação de retroalimentação que existe entre produção hepática de glicose e produção de insulina pelas células β para manutenção da homeostase

glicêmica no estado de jejum. O fígado é responsável por cerca de 90% da glicemia de jejum, sendo 2/3 utilizados por tecidos não dependentes de insulina, principalmente sistema nervoso central. Tecidos dependentes de insulina, musculatura esquelética e fígado utilizam o 1/3 restante, enquanto a insulina regula a produção hepática e a captação de glicose para prevenir hipo ou hiperglicemia. Glicemia ou insulinemia elevada sugere resistência à insulina. Nesse contexto o HOMA IR expressa a resistência à insulina hepática e pressupõe que ela e a resistência à insulina periférica sejam iguais. Seu cálculo requer a glicemia e insulinemia de jejum, na mesma amostra de sangue após 8 a 12 horas de jejum, a partir das fórmulas:

$$\text{HOMA IR} = [\text{glicemia de jejum (mmol/L)} \times \text{insulinemia de jejum (mcU/mL)}] / 22,5$$

Ou

$$\text{HOMA IR} = [\text{glicemia de jejum (mg/dL)} \times \text{insulinemia de jejum (mcU/mL)}] / 405$$

O software HOMA2 calculator contém uma atualização do modelo original, disponível em <http://www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/>.

Considerando que a resistência à insulina se manifesta de forma distinta entre diferentes grupos étnicos e que a população brasileira é miscigenada, a utilização de pontos de corte validados para essa população deve ser preferencial.

Referência	População	Valor de corte HOMA IR
Gelonezi et al	Adultos e idosos	>2,71
	Adolescentes	
Silva et al	Púberes	>4,07
	Pós-púberes	>2,91
Rocco et al	Adolescente	
	Sexo feminino	>1,65
	Sexo masculino	>1,95

QUICK

O índice qualitativo de verificação da sensibilidade à insulina (QUICKI) pode ser obtido no estado de jejum. Possui a mesma base conceitual do HOMA IR, mas o QUICKI tem interpretação inversas, pois avalia a sensibilidade à insulina, e não a resistência à insulina. Seu cálculo pode ser realizado da seguinte maneira:

$$\text{QUICKI} = 1 / (\log \text{glicemia basal} + \log \text{insulinemia basal})$$

Glicemia expressa em mg/dL e insulinemia em mcU/mL.

A transformação logarítmica tem como objetivo normalizar a sua distribuição para acomodar a alta variabilidade em indivíduos com hiperglicemia e hiperinsulinemia, além de hipoinsulinemia naqueles com falência de células β . Essa correção favorece a correlação linear com a obtida com a sensibilidade à insulina avaliada pelo *clamp*. A mesma correção pode ser feita para o HOMA IR. Não há ponto de corte específico para o índice de QUICKI, e a necessidade de transformação logarítmica dificulta sua aplicação.

Índice TyG

O índice TyG baseia no produto entre a glicemia e trigliceridemia de jejum, obtidas na mesma amostra, calculado pela fórmula:

$$\text{Ln} [\text{Triglicérides de jejum (mg/dL)} \times \text{Glicemia de jejum (mg/dL)} / 2]$$

Sendo Ln o logaritmo neperiano.

A base fisiopatológica que fundamenta o uso do índice para identificar a resistência à insulina inclui o comprometimento na oxidação e a

utilização de ácidos graxos. O aumento do fluxo de ácidos graxos livres do tecido adiposo para o fígado resulta em anormalidades do metabolismo da gordura, aumentando o conteúdo de triglicérides (TG) hepáticos que são determinantes da resistência à insulina hepática, com aumento de colesterol VLDL e TG circulantes.

Fenótipo cintura hipertrigliceridêmica

O fenótipo baseia-se na presença concomitante de circunferência da cintura (CC) e TG aumentados. Nos anos 2000, demonstrou-se que a combinação desses dois componentes era capaz de prever risco cardiovascular em homens, visto que a CC se correlacionava positivamente com apolipoproteína B e insulina e, ainda, que os TG se correlacionavam com a concentração de partículas pequenas e densas de LDL-c. Cerca de 80% dos indivíduos com fenótipo (CC \geq 90 cm e TG \geq 177 mg/dL) apresentavam essa tríade aterogênica. Posteriormente o mesmo achado foi confirmado em mulheres, considerando CC \geq 85 cm e TG \geq 133 mg/dL. Pontos de corte específicos para a população adulta brasileira ainda não foram determinados. Um estudo no Brasil, definiu pontos de corte específicos por gênero e estágio puberal:

Estágio puberal	Meninas	Meninos
Púberes	CC > 84cm TG > 87mg/dL	CC > 94cm TG > 79mg/dL
Pós-púberes	CC > 88,5cm TG > 78mg/dL	CC > 99cm TG > 86mg/dL

Marcadores de adiposidade central

O tecido adiposo visceral acumulado na região abdominal apresenta relação direta com o grau de resistência à insulina. Na prática clínica, uma alternativa acessível e pouco invasiva é a predição de resistência à insulina por meio de algumas medidas antropométricas.

A CC e o diâmetro abdominal sagital, ou "altura abdominal", estão entre os melhores indicadores antropométricos de gordura visceral e resistência à insulina. Outra alternativa é a relação cintura-altura, que se baseia no pressuposto de que a medida de CC possui relação de proporcionalidade com a medida da altura corporal de cada indivíduo. A circunferência do pescoço (CP) também se presta para triagem de resistência à insulina e se correlaciona positivamente com o excesso de peso, fatores de risco cardiovascular e componentes da síndrome metabólica, espessura das camadas íntima e média da artéria carótida e resistência à insulina em si.

Na população brasileira, o maior obstáculo para a utilização de marcadores antropométricos substitutivos de resistência à insulina está na falta de padronização de pontos de corte. Futuros estudos nacionais, de seguimento prospectivo, com grandes amostras e em indivíduos saudáveis, poderão avaliar o desfecho "resistência à insulina" e identificar pontos de corte ideais por sexo e faixa etária. Os estudos transversais disponíveis envolvem amostras de tamanhos variados e diferentes pontos de corte, bem como diversidade de locais anatômicos para a aferição da mesma medida antropométrica.

Assessoria Científica Lab Rede

Referência

Análise dos marcadores de resistência à insulina na clínica diária. In Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. SBD. 2017. São Paulo/SP. Disponível em <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf>.