



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

BEATRIZ RIBEIRO DE SOUSA

***DIAGNÓSTICO DE INSULINORRESISTÊNCIA EM CRIANÇAS
E ADOLESCENTES OBESOS***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
Dr.^a RAQUEL SOARES
PROFESSORA DOUTORA GUIOMAR OLIVEIRA

MARÇO/2018

TRABALHO FINAL DO 6º ANO
DIAGNÓSTICO DE INSULINORRESISTÊNCIA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES
OBESOS

Aluna: Beatriz Ribeiro de Sousa

Afiliação: Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Endereço electrónico: beatrizribeirosousa@gmail.com

Co-orientadora: Professora Doutora Guiomar Oliveira

Afiliação: Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Orientadora: Dr^a Raquel Soares

Afiliação: Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

ÍNDICE

RESUMO	5
ABSTRACT	7
INTRODUÇÃO	8
MATERIAIS E MÉTODOS	11
MÉTODOS PARA DIAGNÓSTICO DE INSULINORRESISTÊNCIA EM IDADE PEDIÁTRICA	12
<i>Clamp</i> euglicémico hiperinsulinémico	12
Teste endovenoso de tolerância à glicose com amostras frequentes (TEVTGAF) utilizando o modelo mínimo.....	13
<i>Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance</i> (HOMA-IR)	14
<i>Quantitative Insulin Sensitivity Check Index</i> (QUICKI)	17
Relação glicose/insulina	18
Outros métodos.....	19
DISCUSSÃO.....	24
CONCLUSÃO	26
AGRADECIMENTOS.....	27
BIBLIOGRAFIA.....	28

LISTA DE SIGLAS E ACRÓNIMOS

CEH – *Clamp* euglicémico hiperinsulinémico

DM2 – Diabetes *mellitus* tipo 2

HOMA-IR – *Homeostatic model assessment for insulin resistance*

IDEFICS – *Identification and prevention of dietary- and lifestyle-induced health effects in children and infants*

IGFBP-1 – *Insulin-like growth factor-binding protein 1*

IGI – Índice insulinogénico

IMC – Índice de massa corporal

IR – Insulinorresistência

pCr – Proteína C-reativa

PTGO – Prova de tolerância à glicose oral

QUICKI – *Quantitative insulin sensitivity check index*

SI – Sensibilidade à insulina

SOP – Síndrome do ovário poliquístico

TEVTGAF – Teste endovenoso de tolerância à glicose com amostras frequentes

WBISI – *Whole body insulin sensitivity index*

RESUMO

A prevalência da obesidade infantil e das suas comorbidades tem aumentado significativamente nas últimas décadas. A insulinoresistência (IR) é uma comorbidade comum e predispõe ao desenvolvimento de outras complicações metabólicas e cardiovasculares. Porém, a sua determinação na vigilância das crianças com obesidade não é consensual.

Pretende-se com este trabalho descrever os diferentes métodos de diagnóstico da insulinoresistência identificando os mais adequados para uso na prática clínica em crianças e adolescentes com obesidade.

Efetou-se uma pesquisa bibliográfica entre 2007 e 2017, na base de dados da *MedLine / Pubmed*, e *B-on* com as seguintes palavras chave: *insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, childhood obesity, children, adolescents, diagnosis*. Foram selecionados os artigos em português e inglês, com informação relevante para este estudo.

Até ao momento, não existe uma definição universalmente aceite para insulinoresistência em crianças e adolescentes, pela inexistência de um método com características de rastreio ideal. O *clamp* euglicémico hiperinsulinémico (CEH) e o teste endovenoso de tolerância à glicose com amostras frequentes utilizando o modelo mínimo são os métodos mais aceites e validados para a população pediátrica; porém a sua complexidade e custo limitam a aplicação na prática clínica. O *Homeostatic model assessment for insulin resistance* (HOMA-IR) por apresentar melhor correlação com o CEH e pela facilidade de execução, é o método mais largamente utilizado no âmbito da investigação e da clínica. Contudo, não é consensual, já que não estão claramente definidos os seus valores de referência. Estão descritas ainda outras formas de avaliação de insulinoresistência, mas as suas desvantagens limitam a sua aplicabilidade.

Face à inexistência atual de um método ideal e à falta de um tratamento específico, o rastreio da insulinoresistência em idade pediátrica não é recomendado. Porém, a identificação desta

comorbilidade poderá ter interesse no reforço da adoção de medidas de estilo de vida como prevenção de futuras complicações cardiometabólicas.

Palavras-chave: insulinoresistência, diabetes *mellitus* tipo 2, obesidade infantil, crianças, adolescentes, diagnóstico.

ABSTRACT

The prevalence of childhood obesity and its complications has significantly increased over the last decades. Insulin resistance is a common comorbidity and predisposes to other metabolic and cardiovascular complications.

The aim of this review is to describe the different methods to assess insulin resistance and to identify the most practical ones to clinical use in obese children and adolescents.

A bibliographic research between 2007 and 2017 in MedLine/PUBMed and B-on data bases was performed, with the following key-words: insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, childhood obesity, children, adolescents, diagnosis. All Portuguese and English articles with relevant information for this study were selected.

To date, there is no universally accepted definition of insulin resistance, due to the absence of an ideal screening method. The hyperinsulinemic euglycemic clamp and the minimal model analysis of frequently sampled intravenous glucose tolerance test are considered the most validated methods for the pediatric population; however, their complexity and cost limit their use in clinical practice. The homeostatic model assessment for insulin resistance (HOMA-IR), having the highest correlation with the hyperinsulinemic euglycemic clamp and for his simple execution, is the most widely used method in investigation and clinical practice, although it's not consensual, due to the lack of its reference values. Other methods of measurement for insulin resistance are described but their disadvantages limit their applicability.

Based on the current absence of an ideal method and the lack of a specific treatment, screening for insulin resistance in the pediatric population is not recommended. However, the identification of this comorbidity can be used to increase the need for life-style interventions that prevent future cardiometabolic complications.

Keywords: insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, childhood obesity, children, adolescents, diagnosis.

INTRODUÇÃO

A obesidade pediátrica assume-se cada vez mais como uma problemática a nível mundial, sendo considerada a doença crónica mais frequente nesta faixa etária. O aumento da sua prevalência nos países desenvolvidos é preocupante, não só pelas complicações a curto prazo que acarreta, mas também por contribuir para a obesidade em idade adulta, sendo um importante fator de risco de morbilidade e mortalidade cardiovascular.¹

A prevalência de excesso de peso e de obesidade pediátrica entre 1980 e 2013, nos países desenvolvidos, aumentou de 16,9% para 23,8% nos rapazes e de 16,2% para 22,6% nas raparigas.² Portugal apresenta-se como um dos países da Europa onde a prevalência é mais elevada. Segundo o estudo COSI-Portugal, que avaliou crianças dos 6 aos 8 anos, 32,0% apresentavam excesso de peso e 13,9% obesidade.³ O estudo EPACI, que avaliou 2.232 crianças portuguesas dos 12 aos 36 meses, revelou que 31,4% apresentavam excesso de peso e 6,5% obesidade.⁴

A obesidade infantil associa-se frequentemente a comorbilidades em vários órgãos e sistemas: endócrino (metabolismo da glicose), cardiovascular (hipertensão arterial, dislipidemia), gastrointestinal (esteatose hepática e colecistite), respiratório (apneia obstrutiva do sono e asma), ortopédico (epifisiólise e doença de Blount), neurológico (hipertensão intracraniana idiopática), dermatológico (*acantose nigricans* e hidradenite supurativa) e psicológico (baixa auto-estima, isolamento, ansiedade e depressão).^{5,6,7}

No que respeita ao metabolismo da glicose, estima-se que a insulinoresistência (IR) afete 25 a 50,0% das crianças com obesidade.^{8,9} Trata-se de uma perturbação metabólica, na qual as células-alvo têm uma resposta insuficiente aos níveis de insulina circulante.¹⁰ Sendo a insulina responsável pela regulação do metabolismo da glicose e dos lípidos, atuando em diferentes tecidos-alvo como o fígado, músculo esquelético, tecido adiposo, coração e vasos,⁷ compreende-se que a IR esteja na base do desenvolvimento de diversas patologias, sendo as

mais comuns as doenças cardiovasculares, a esteatose hepática e a diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2).^{7,11}

O desenvolvimento da IR é complexo e pode ser influenciado pela predisposição genética e por fatores exógenos como a dieta e o estilo de vida.¹¹

A sensibilidade à insulina (SI) varia com a idade e com as alterações fisiológicas sobretudo durante a puberdade. Existe menor IR no Estadio 1 de Tanner, superior no Estadio 3 e volta a ser próxima dos valores pré-puberes no Estadio 5.¹² A presença destas variações torna complexa a determinação de valores de referência para a população pediátrica.

Vários estudos procuraram estabelecer a relação entre alterações no metabolismo da glicose em crianças e adolescentes e a sua prevalência na idade adulta, bem como o seu papel no desenvolvimento de outras patologias. Segundo o estudo “*The Bogalusa Heart Study*”, 54,6% das crianças que apresentavam níveis elevados de insulina e de glicose durante a infância tinham tendência a manter essa elevação na idade adulta.¹³ Além disso, tem-se verificado um risco aumentado de desenvolver hipertrigliceridemia, hipertensão arterial, baixos níveis de colesterol HDL e elevados de LDL e síndrome metabólica.^{11,13-15}

Nas crianças e adolescentes com obesidade, o tratamento da IR consiste fundamentalmente em alterações do estilo de vida que promovam uma normalização do índice de massa corporal (IMC), com adoção de uma dieta mais equilibrada e a prática de exercício físico.¹¹ As opções farmacológicas são limitadas. A metformina é o único fármaco atualmente aprovado na população pediátrica para o tratamento da DM2, embora seja frequentemente usada na insulinoresistência. No entanto, apenas mostrou eficácia na melhoria da sensibilidade à insulina em crianças obesas com síndrome do ovário poliquístico (SOP) que tenham uma diminuição da tolerância à glicose.^{11,16} Outras formas de tratamento têm sido estudadas, nomeadamente a utilização de suplementos alimentares como o ómega 3 e a l-carnitina,^{17,18} bem como a utilização da vitamina D.¹⁹ Nos doentes com obesidade grave e IR, a cirurgia

bariátrica tem apresentado também bons resultados, porém é apenas realizada em adolescentes.^{6,20}

Sendo a IR um fenômeno reconhecido no agravamento do prognóstico da população com obesidade, a sua avaliação reveste-se de grande interesse na prática clínica, sendo importante existir um método capaz de a identificar e dosear, devendo este idealmente ser preciso, reprodutível e aplicável em larga escala.¹⁶ Embora existam diversos métodos para quantificar a IR, nem todos têm aplicabilidade fora de estudos de investigação e as suas limitações têm dificultado o consenso sobre qual o ideal para utilização na prática clínica. Com esta revisão bibliográfica pretende-se descrever os diferentes métodos de diagnóstico da insulinoresistência, identificando os mais adequados para uso na prática clínica em crianças e adolescente obesos, de forma a facilitar a identificação precoce e o tratamento adequado desta comorbidade e, assim, impedir a sua progressão e as sérias complicações a longo prazo.

MATERIAIS E MÉTODOS

Efetuuou-se uma pesquisa bibliográfica, de outubro a dezembro de 2017, nas bases de dados eletrônicas *MedLine / PUBMed* (disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) e *B-on* (disponível em <http://www.b-on.pt/>).

Foram identificadas 139 entradas após a pesquisa inicial, utilizando várias combinações das seguintes palavras-chave: “*insulin resistance*”, “*type 2 diabetes mellitus*”, “*childhood obesity*”, “*children*”, “*adolescents*” e “*diagnosis*”. Os resumos foram selecionados de acordo com o ano (publicado entre o ano de 2007 e 2017), língua de publicação (português e inglês) e adequação do título para o trabalho em questão. Neste momento da pesquisa foram eliminados todos os artigos referentes a adultos, que unicamente abordavam diabetes *mellitus* tipo 2 e pré-diabetes, o que permitiu, no total, a exclusão de 79 artigos. Os restantes foram lidos em versão integral e utilizados ao longo desta revisão, de acordo com o tipo de publicação (artigo de revisão vs meta-análise vs ensaio clínico) e a relevância da informação para o trabalho. Foram igualmente incluídos outros artigos referenciados na bibliografia destes últimos com informação relevante adicional, apesar de não reunirem todos os critérios de inclusão, o que permitiu incluir nesta revisão narrativa mais 10 artigos perfazendo um total de 70 referências a citar.

MÉTODOS PARA DIAGNÓSTICO DE INSULINORRESISTÊNCIA EM IDADE PEDIÁTRICA

São vários os métodos que estão descritos na literatura e que têm como finalidade a determinação da insulinoresistência: *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico (CEH), o teste endovenoso de tolerância à glicose com amostras frequentes (TEVTGAF) utilizando o modelo mínimo, o *Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance* (HOMA-IR), o *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index* (QUICKI), a relação glicose/insulina, a insulina em jejum, o Índice de Matsuda, o Índice de McAuley, a prova de tolerância à glicose oral (PTGO) e o Índice insulinogênico (IGI). Alguns doseamentos, como o *insulin-like growth factor-binding protein-1* (IGFBP-1) e a proteína C-reativa (pCr), têm também sido estudados.

***Clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico**

O *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico foi desenvolvido por DeFronzo *et al.* e é considerado o método *gold standard* para a avaliação da IR, tratando-se de um método de quantificação direto.²¹ É extensamente utilizado na população pediátrica, em crianças com obesidade, ou não, de diferentes raças.²²⁻²⁷

Este teste consiste na medição da absorção de glicose enquanto é administrada insulina exógena através de uma infusão intravenosa contínua que aumenta a sua concentração plasmática acima do valor basal para um nível de hiperinsulinemia. Como resultado deste estado de hiperinsulinemia, a absorção de glicose por parte dos tecidos sensíveis à insulina aumenta e a produção de glicose endógena pelo fígado é frenada. Simultaneamente é infundida glicose a um ritmo variado de forma a manter um valor de euglicemia, normalmente entre os 90 a 100 mg/dL \pm 5%. O cálculo da sensibilidade à insulina é feito com base nas necessidades de glicose e nos níveis de insulinemia em condições estáveis.^{28,29} Para uma técnica realizada a 80 mU/m²/minuto é positivo a partir de 5.3 mg/kg de insulina.³⁰

Trata-se de um teste com grande dificuldade de execução: duração total de 2 a 3 horas, operadores especializados no método de forma a gerir as infusões, colheitas de sangue e medições de glicose cada 5 minutos, equipamento com alto grau de precisão como glicosímetros, e doentes com maturidade suficiente para cooperar, o que pode ser um desafio em idades precoces. Os principais riscos encontrados na execução do método são a hipoglicémia e hipocalcémia associados à administração de altas doses de insulina. De forma a prevenir estas complicações deverão ser constantemente monitorizados os valores de glicémia e de potássio e, caso necessário, administrar potássio. Assim, fica limitada a sua aplicação em estudos epidemiológicos, investigação científica em larga escala e na clínica.^{28,29}

Teste endovenoso de tolerância à glicose com amostras frequentes (TEVTGAF)

utilizando o modelo mínimo

O TEVTGAF foi desenvolvido por Bergman e Colds, em 1979. Faz uso de um software, MINMOD, que indiretamente estima a sensibilidade à insulina através da administração endovenosa de insulina.³¹ O teste é realizado às 8h da manhã com um período de jejum de 10 a 12 horas. Antes da sua realização, são colhidas amostras de sangue de forma a obter medições de glicose e de insulina em jejum. Após essa colheita é administrada uma infusão de dextrose (300 mg/kg) durante 2 minutos. De seguida, é administrada uma infusão ou injetada insulina (0,02 a 0,05 unidades/kg) durante 5 minutos, com início 20 minutos após a infusão de glicose. São colhidas amostras sanguíneas de glicose e insulina pelo menos aos 0, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 19, 22, 23, 24, 25, 27, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 140, 160 e 180 minutos. Os dados colhidos são analisados assumindo o modelo mínimo para a ação da insulina. Este modelo permite observar a dinâmica da glicose e insulina ao longo do tempo através de 2 equações. Para estas é calculado um índice de sensibilidade à insulina que permite avaliar o efeito da insulina em reduzir a concentração de glicose ao longo do tempo.²⁹

É considerado positivo quando o seu valor é superior a 2 mM mU L⁻².³² Este método mostrou uma boa correlação (0.7; p<0.001) com o CEH.³³ Contudo, tal como este último, exige duas linhas venosas funcionantes durante as 3 horas de duração do teste. No entanto, não há necessidade de profissionais tão especializados após a primeira hora pois a ocorrência de hipoglicemia é muito inferior e assume-se que a insulina atua e atinge o espaço intersticial assim que abandona a corrente sanguínea. Além disso, o modelo também exige que as concentrações de glicose no final do teste (180 minutos) sejam semelhantes aos valores conseguidos em jejum, condição que nem sempre se observa.²⁹ Ao contrário do *gold standard*, que usa dados estáticos, este modelo faz uso de dados dinâmicos, permitindo obter informações acerca da sensibilidade à insulina, disponibilidade de glicose e função das células beta a partir de apenas um estudo.^{34,35} Trata-se de um teste não passível de ser utilizado em estudos epidemiológicos ou em contexto clínico devido à complexidade da recolha das amostras, à difícil análise e ao elevado custo que acarreta.^{31,34,35} Atualmente é apenas utilizado no âmbito de investigação em idade pediátrica,³⁶⁻³⁸ onde num estudo prospetivo em que é usado mostrou ser um bom preditor do desenvolvimento de diabetes em crianças com pais diabéticos.³⁴

Homeostasis Model Assesement for Insulin Resistance (HOMA-IR)

O HOMA-IR foi um método desenvolvido em 1985 por Mattheew *et al.*³⁹ Trata-se de um índice calculado a partir de um modelo matemático e validado para a população pediátrica.^{40,41} Prediz a sensibilidade à insulina através da análise dos valores de glicémia e insulinemia em jejum e tem como princípio que o grau de hiperglicemia em jejum é determinado pela combinação do défice das células beta e da IR.³¹ Os autores basearam-se em dados da literatura para construir curvas relacionando glicémia do estado de homeostasia com a resposta insulínica em indivíduos saudáveis. Deste modo, este método fornece os valores de

glicemia e insulinemia esperados para uma dada sensibilidade e capacidade de secreção de insulina pelas células beta. Assim, inversamente, se conhecidos os valores de glicemia e insulinemia é possível calcular o valor da IR através da seguinte equação:

$$\text{HOMA-IR} = \text{Glicemia em jejum (mmol/L)} \times \text{Insulina em jejum (uU/mL)} / 22.5$$

O valor 22.5 é utilizado como um fator normalizador, ao representar o produto da insulinemia em jejum com a glicemia em jejum em indivíduos saudáveis: 5uU/mL e 4.5 mmol/L, respectivamente.³¹

O HOMA-IR já provou ser uma ferramenta robusta do ponto de vista clínico e epidemiológico para a quantificação da IR, sendo extensamente utilizado na área de investigação com crianças obesas.^{9,42-48} Foi demonstrado que o HOMA é o método que tem melhor correlação positiva para avaliação de IR com o *CEH* (0.88, $p < 0,0001$).⁴⁹ Apresenta vantagens em relação ao *gold standard*, nomeadamente a facilidade de execução, o facto de ser minimamente invasivo e de prever valores de glicemia e insulinemia em estado de homeostasia.^{30,31}

Contudo, há falta de padronização nos métodos de doseamento da insulinemia,⁶ é um índice que assume que a sensibilidade à insulina a nível hepático e periférico é igual, a sua precisão é pobre, apresentando um coeficiente de variação de 31.0%²⁸, e não permite obter resultados fidedignos em indivíduos com défice de secreção por parte das células beta.³⁴ Outra grande limitação é a falta de padronização dos valores de referência.⁴⁹ Vários estudos foram realizados no sentido de obter valores de corte (Tabelas 1, 2, 3 e 4) e, apesar de ainda não existir consenso, sabe-se que estes devem ser ajustados ao sexo e à fase de maturação sexual uma vez que durante a puberdade se verifica um aumento do valor de HOMA-IR, especialmente em adolescentes do sexo feminino.^{41,47,49-51}

TABELA 1 - Valores de referência do HOMA-IR utilizados por alguns autores.

Autor	HOMA-IR
De Filippo G ⁵²	3.5
Yin J <i>et al.</i> ⁵³	2.6
Geloneze B <i>et al.</i> ⁵⁴	2.7
Madeira I <i>et al.</i> ⁵¹	2.5
Atabeck ME <i>et al.</i> ⁴⁶	2.7
Gutch M <i>et al.</i> ³⁰	2.5

TABELA 2 - Burrows RA *et al.* – Valores de referência do HOMA-IR ajustado à puberdade.

Sexo	Masculino		Feminino	
Estadio de Tanner	I-II	III-V	I-II	III-V
Valor de HOMA-IR	2.4	3.0	2.5	3.2

TABELA 3 - Shashaj B *et al.* – Valores de referência do HOMA-IR em crianças caucasianas obesas.

Percentil	Percentil						
	3	10	25	50	75	90	95
Idade	(Rapaz/Rapariga)						
2	0.64 / 0.51	0.70 / 0.61	0.79 / 0.78	0.95 / 1.06	1.27 / 1.68	2.32 / 3.40	2.98 / 3.58
3	0.61 / 0.52	0.68 / 0.65	0.79 / 0.84	0.96 / 1.16	1.29 / 1.76	2.59 / 3.21	3.82 / 4.65
4	0.62 / 0.54	0.72 / 0.68	0.85 / 0.89	1.05 / 1.23	1.42 / 1.81	2.30 / 3.00	3.79 / 5.06
5	0.64 / 0.55	0.76 / 0.71	0.93 / 0.94	1.19 / 1.29	1.59 / 1.87	2.32 / 2.93	3.98 / 5.13
6	0.66 / 0.62	0.82 / 0.81	1.05 / 1.08	1.36 / 1.48	1.82 / 2.10	2.53 / 3.14	3.69 / 4.98
7	0.71 / 0.72	0.91 / 0.95	1.20 / 1.28	1.58 / 1.75	2.13 / 2.45	2.90 / 3.52	4.03 / 5.20
8	0.77 / 0.78	1.00 / 1.07	1.32 / 1.48	1.76 / 2.03	2.39 / 2.78	3.30 / 3.80	4.62 / 5.17
9	0.81 / 0.82	1.09 / 1.22	1.47 / 1.74	1.99 / 2.40	2.70 / 3.21	3.67 / 4.20	5.01 / 5.38
10	0.81 / 0.90	1.16 / 1.38	1.64 / 1.98	2.25 / 2.72	3.03 / 3.59	4.01 / 4.62	5.22 / 5.80
11	0.80 / 0.95	1.25 / 1.47	1.83 / 2.11	2.53 / 2.88	3.39 / 3.78	4.40 / 4.82	5.57 / 6.01
12	0.80 / 0.99	1.32 / 1.55	1.96 / 2.24	2.74 / 3.05	3.64 / 4.00	4.68 / 5.07	5.86 / 6.27
13	0.74 / 0.97	1.31 / 1.58	2.00 / 2.32	2.80 / 3.18	3.71 / 4.16	4.71 / 5.25	5.80 / 6.45
14	0.67 / 0.98	1.27 / 1.53	1.99 / 2.21	2.79 / 3.03	3.67 / 3.99	4.62 / 5.09	5.63 / 6.33
15	0.65 / 0.92	1.31 / 1.40	2.06 / 2.02	2.89 / 2.77	3.78 / 3.67	4.73 / 4.73	5.73 / 5.95
16	0.65 / 0.81	1.39 / 1.27	2.22 / 1.85	3.11 / 2.56	4.05 / 3.40	5.04 / 4.39	6.06 / 5.54
17	0.67 / 0.57	1.50 / 1.06	2.40 / 1.65	3.36 / 2.33	4.37 / 3.09	5.41 / 3.93	6.49 / 4.84

TABELA 4 - Estudo “*Identification and prevention of dietary and lifestyle-induced health effects in children and infants*” (IDEFICS) -Valores de referência em crianças de peso normal⁵⁵

Percentil Idade	3		10		25		50		75		90		95	
	(Rapaz/Rapariga)													
3 - <3.5	0.06 / 0.08	0.12 / 0.16	0.22 / 0.29	0.38 / 0.48	0.62 / 0.78	0.97 / 1.17	1.27 / 1.51							
3.5 - <4	0.07 / 0.10	0.15 / 0.19	0.26 / 0.32	0.44 / 0.53	0.71 / 0.83	1.10 / 1.24	1.43 / 1.59							
4 - <4.5	0.09 / 0.11	0.17 / 0.21	0.30 / 0.35	0.50 / 0.57	0.80 / 0.89	1.21 / 1.31	1.57 / 1.66							
4.5 - <5	0.11 / 0.13	0.20 / 0.24	0.33 / 0.39	0.55 / 0.62	0.87 / 0.95	1.30 / 1.38	1.67 / 1.74							
5 - <5.5	0.12 / 0.15	0.23 / 0.27	0.37 / 0.43	0.60 / 0.67	0.93 / 1.00	1.38 / 1.44	1.76 / 1.81							
5.5 - <6	0.14 / 0.17	0.25 / 0.29	0.41 / 0.46	0.65 / 0.71	0.99 / 1.05	1.46 / 1.49	1.84 / 1.86							
6 - <6.5	0.16 / 0.19	0.28 / 0.32	0.44 / 0.49	0.69 / 0.74	1.05 / 1.09	1.52 / 1.53	1.91 / 1.89							
6.5 - <7	0.18 / 0.21	0.31 / 0.35	0.48 / 0.53	0.74 / 0.78	1.10 / 1.13	1.57 / 1.57	1.96 / 1.93							
7 - <7.5	0.20 / 0.24	0.34 / 0.38	0.52 / 0.57	0.78 / 0.84	1.15 / 1.19	1.63 / 1.64	2.02 / 2.00							
7.5 - <8	0.23 / 0.27	0.37 / 0.43	0.56 / 0.63	0.83 / 0.91	1.21 / 1.28	1.70 / 1.75	2.09 / 2.12							
8 - <8.5	0.26 / 0.31	0.41 / 0.49	0.61 / 0.71	0.90 / 1.01	1.29 / 1.40	1.79 / 1.89	2.19 / 2.27							
8.5 - <9	0.29 / 0.36	0.46 / 0.56	0.67 / 0.79	0.98 / 1.12	1.39 / 1.54	1.92 / 2.05	2.33 / 2.46							
9 - <9.5	0.34 / 0.43	0.52 / 0.64	0.75 / 0.90	1.08 / 1.25	1.52 / 1.70	2.06 / 2.24	2.50 / 2.67							
9.5 - <10	0.39 / 0.50	0.59 / 0.73	0.83 / 1.02	1.18 / 1.39	1.64 / 1.87	2.21 / 2.46	2.66 / 2.91							
10 - <10.5	0.44 / 0.57	0.65 / 0.83	0.92 / 1.14	1.28 / 1.55	1.77 / 2.06	2.36 / 2.67	2.82 / 3.15							
10.5 - <11	0.49 / 0.66	0.72 / 0.94	1.00 / 1.27	1.39 / 1.70	1.89 / 2.24	2.50 / 2.88	2.97 / 3.38							

Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI)

O QUICKI é um índice de sensibilidade à insulina calculado utilizando apenas uma medição de glicose e de insulina, em jejum.⁵⁶

Os valores das duas variáveis sofrem uma transformação logarítmica de forma a normalizar a grande variabilidade dos valores obtidos, principalmente da insulina, permitindo o cálculo de um índice de acordo com a seguinte fórmula:

$$\text{QUICKI} = 1 / (\log(\text{insulina em jejum } (\mu\text{U/mL})) + \log(\text{glicose em jejum } (\text{mg/dL}))).$$

O valor do índice varia diretamente com a sensibilidade à insulina e considera-se positivo quando o índice é inferior a 0.382 ± 0.007 em indivíduos não obesos, 0.331 ± 0.01 em indivíduos obesos e 0.304 ± 0.007 em indivíduos diabéticos.³⁰

Este método demonstrou uma boa correlação com as medições realizadas através do CEH ($0.78 \text{ p} < 2 \times 10^{-12}$) em doentes que apresentam uma tolerância à glicose alterada e diabetes.

Contudo, quando realizado em doentes com tolerância à glicose normal esta correlação é fraca.^{28,30}

Trata-se de um método mais preciso que o HOMA-IR, sendo utilizado em estudos populacionais. Quando aplicado em sujeitos obesos prevê melhor a progressão para DM2 comparativamente ao valor da insulina em jejum isolada.³¹

Porém, verificou-se uma elevada variação inter-laboratorial na medição da insulinemia e não pode ser considerado como sendo um método original, mas antes uma transformação logarítmica do HOMA-IR, o que explica a correlação quase perfeita entre os dois modelos.³¹

Relação glicose/insulina

A relação glicose/insulina é calculada segundo a seguinte fórmula: glicose (mg/dL) / insulina (uU/mL).³⁴

Esta relação tem sido utilizada como um índice de determinação da IR, sendo considerada positiva quando os seus valores são inferiores a 7.⁵ Em teoria é um índice imperfeito para este efeito, por não refletir a fisiologia inerente aos determinantes da sensibilidade à insulina.³¹

Apresenta uma correlação de -0.659 $p < 0.001$ e de 0.452 $p < 0.001$ com o HOMA-IR e com o QUICKI, respetivamente.⁵⁷ É um método que pode ser utilizado quer em estudos epidemiológicos, quer na prática clínica, uma vez que faz uso de apenas uma colheita de sangue para a determinação de glicose e insulina em jejum, tornando-o num teste de simples execução.³⁴ Contudo, esta relação tem sido mais utilizada na determinação da IR em adolescentes que apresentam SOP.⁵⁸

Outros métodos

O doseamento da **insulinemia em jejum** tem sido apontada como um método prático e simples para a medição da IR considerando o organismo como um todo.³¹ É considerada positiva quando a sua concentração plasmática é superior a 12 uM/L.⁵⁹ Contudo, nem sempre se correlaciona bem com a IR em crianças, apresentando um coeficiente de correlação com o CEH de 0.42 e uma correlação com o HOMA-IR superior a 0.95.⁶⁰

O nível plasmático de insulina como marcador isolado pode não ser fiável, uma vez que a sua concentração depende de vários fatores, nomeadamente das reservas das células beta, da degradação da insulina e da sensibilidade à insulina. Fisiologicamente, em fases precoces da IR, haverá um aumento da secreção da insulina que, conseqüentemente, provocará uma falha de ação das células beta, originando seguidamente uma diminuição da insulinemia. Estes dados podem ser mal interpretados como sendo indicativos de uma elevada sensibilidade à insulina particularmente se a medição da glicémia não for realizada concomitantemente.²⁸

O seu uso deve ser limitado dada a elevada percentagem de falsos positivos e à falta de padronização quanto ao método de colheita da insulina.²⁸ Trata-se de um método fraco para a medição da sensibilidade à insulina corporal e não deve ser utilizado na prática clínica para processos de decisão. Apesar de não ser aconselhado, pode ser útil na obtenção de informação acerca da hiperinsulinemia compensatória e da sensibilidade hepática à insulina.¹⁶

O **Índice de Matsuda ou *Whole Body Insulin Sensitivity Index (WBISI)***, descrito por Matsuda and DeFronzo como um índice simples tendo em conta todo o organismo, fornece uma razoável aproximação da sensibilidade à insulina através dos valores obtidos por PTGO e os seus valores em jejum correspondentes.^{20,31} Apresenta uma correlação com o CEH de -0.74 a 0.78.²⁹ É calculado através da seguinte fórmula:

$$\text{WBISI} = 10000 / (\text{glicose em jejum uL/mL} \times \text{insulina em jejum mg/dL})$$

$$(\text{glicose média no PTGO} \times \text{insulina média no PTGO}).$$

É considerado positivo a partir de 5.8.³⁰ É um método que revela uma aproximação fidedigna aos valores fisiológicos, uma vez que tem em conta tanto a sensibilidade periférica tecidual como a hepática.^{30,31}

O **Índice de McAuley** é útil na determinação da IR em indivíduos com normoglicemia³⁰ e pode ser utilizado em estudos epidemiológicos,⁶¹ fazendo uso dos valores de triglicerídeos e insulina em jejum que, em conjunto, apresentam uma melhor predição da IR.⁶² Calcula-se pela seguinte fórmula: $e^{(2,63-0,28 \ln(I_0) - 0,31 \ln(TAG_0))}$. Sendo I_0 o valor da insulina em jejum e TAG_0 a concentração de triglicerídeos em jejum.

É considerado positivo a partir de 5.8.³⁰

Relativamente a este índice, foi demonstrada uma especificidade superior comparativamente à da relação glicose/insulina.⁶³ Apresenta um coeficiente de correlação com o CEH de 0.63 em indivíduos diabéticos.³⁰ Contudo, são necessários estudos que validem o método como viável para a determinação da IR na população pediátrica.⁶¹

A **prova de tolerância à glicose oral** trata-se de um método simples comumente utilizado na prática clínica para a identificação de intolerância à glicose e DM2. Consiste na ingestão oral de 75g de glicose com consequente medição do seu valor plasmático aos 0, 30, 60 e 120 minutos, de forma a perceber se a glicose está a ser metabolizada pela insulina.^{31,35} Considera-se tolerância à glicose diminuída se a concentração plasmática de glicose for de 140 a 199 mg/dL e DM2 se apresentar duas medições após os 120 minutos com valores iguais ou superiores a 200 mg/dL.⁶⁴ Apesar de ser muito útil na avaliação da tolerância à glicose, não apresenta aplicabilidade na deteção da IR, já que a tolerância à glicose e a sensibilidade à insulina são conceptualmente diferentes.³¹ Contudo, apresenta uma correlação de 0.73 ($P < 0.0001$) com o CEH.³⁰

O **Índice insulinogénico (IGI)** é um índice das células beta derivado da PTGO que ajuda a estimar o nível de secreção de insulina através de administração de glicose mais

fisiológica.^{31,65} É calculada segundo a seguinte fórmula:

$$\text{IGI} = \delta I_{(0-30)} (\mu\text{U/l}) / \delta \text{glicose}_{(0-30)} (\text{mg/dL}).$$

Sendo considerado positivo se a relação for superior a $6.9 \mu\text{U}/\text{mmol}$.^{65,66}

Apesar de não estar validado, este índice tem sido utilizado em estudos epidemiológicos como medida da resposta de primeira fase da insulina ao teste de tolerância à glicose.³¹

Novos doseamentos têm também sido descritos, como o ***insulin-like growth factor-binding protein-1 (IGFBP-1)***, visto como um potencial marcador plasmático para avaliar a IR.⁶⁷ Esta hormona peptídica é expressa no fígado através da regulação da insulina que, quando em elevadas concentrações na corrente sanguínea, inibe a sua transcrição hepática de IGFBP-1.⁶⁷ Em relação ao CEH apresenta uma correlação positiva forte ($r=0.73$).²⁸ Em pessoas normoglicémicas este marcador mostrou-se promissor, dada a sua simplicidade, fiabilidade e estabilidade. Todavia, em pessoas com intolerância à glicose pode não ser um indicador fiável, dado que estes doentes apresentam algum grau de défice das células beta o que provoca uma diminuição da produção de insulina e, conseqüentemente, uma diminuição da supressão hepática de IGFBP-1.⁶⁷ Mais estudos são necessários para avaliar a sua utilidade na prática clínica, bem como para a determinação de valores de referência adequados.

Outro marcador que tem apresentado uma boa correlação com os métodos HOMA e QUICKI em indivíduos adultos não diabéticos⁶⁸ é a **proteína C-reativa (pCr)**, conhecida como um dos melhores marcadores da inflamação sistémica. Em vários estudos foi encontrada uma forte correlação entre a pCr e o aumento de triglicédeos, pressão arterial e da concentração plasmática de glicose, sugerindo uma associação com o aumento da incidência de síndrome metabólica associada à IR independentemente da obesidade. Atendendo às suas elevadas sensibilidade, simplicidade e estabilidade, este marcador poderá vir a ser considerado útil na abordagem de pessoas com fatores de risco para a IR.³¹ Contudo, mais estudos serão necessários de forma a avaliar a sua utilidade na população pediátrica.

Na tabela 5 comparam-se os diferentes métodos referidos.

Tabela 5 - Comparação dos diferentes métodos para a determinação da insulinoresistência.

Método	Valor de referência	Coefficiente de correlação com <i>clamp</i> euglicémico hiperinsulinémico	Vantagens	Desvantagens
CEH	5.3mg/kg (realizada a 80mU/m ² min)	<i>Gold standard</i>	Método direto sob condições estáveis	Operadores experientes Risco de hipoglicémia Colheita de amostras de sangue frequentes Necessidade de infusão de insulina
TEVTGAF	2 mM mU L ⁻²	r= 0.7; P<0.001	Dados dinâmicos Dados analisados através do programa MINMOD	Moroso Colheita de amostras de sangue frequentes Elevado número de amostras
HOMA-IR	>2.5 µU/mL	r=0.88; P<0.0001	Simple Minimamente invasivo Prevê valores de glicémia e insulinemia em estado de homeostasia	SI a nível hepático é igual à periférica Má precisão Não obtém resultados fidedignos em indivíduos com défice de secreção por parte das células beta Falta de standartização dos valores de referência
QUICKI	<0.331±0.010 para obesos <0.382±0.007 para não obesos <0.304±0.007 para diabéticos	r= 0.78 P< 2×10 ⁻¹²	Consistente Preciso Minimamente invasivo	Variações inter-laboratoriais no método de medição da insulina
Relação glicose/insulina	<7		Altas sensibilidade e especificidade	Não reflete a fisiologia da sensibilidade à insulina
Insulina em jejum	>12 mU/l	r= -0.56; P<0.01	Simple	Má correlação com IR Baixa especificidade Variações inter-laboratoriais no método de medição da insulina
Índice de Matsuda	<4.3	r=0.73;P<0.0001 (tolerância à glicose normal) r=0.66; P<0.0001(tolerância à glicose diminuída) r=0.60; P<0.0005 (não diabéticos) r=0.54; P<0.0001 (diabéticos)	Representa a SI hepática e dos tecidos periféricos	Fraca correlação em indivíduos diabéticos
Índice de McAuley	<5.8	r≤0.63 (diabéticos)	Associação de triglicérideos e insulina em jejum tem melhor predição Boa reprodutibilidade	Apenas utilizado em estudos epidemiológicos

PTGO	140-199 mg/dL (tolerância à glicose diminuída) ≥ 200 mg/dL (DM2) em 2 medições após os 120 minutos	$r=0.73$; $P<0.0001$	Simples	Útil para a avaliação da tolerância à glicose, mas não IR
IGI	≤ 6.9 $\mu\text{U}/\text{mmol}$	-----	Medida da resposta de insulina de primeira fase ao TTGO	Não validado
IGFBP-1	-----	$r=0.73$	Boa correlação com o CEH	Não se encontra amplamente disponível Mau marcador em indivíduos com tolerância à glicose Não existem valores de referência Faltam estudos na população pediátrica
pCr	-----	-----	Simples Boa correlação com HOMA (0.32; $P<0.92$)	Não existem valores de referência Faltam estudos na população pediátrica

DISCUSSÃO

A associação das diferentes limitações dos métodos referidos e a ausência de estudos que clarifiquem as suas indicações, resulta numa falta de consenso sobre o método ideal e respetivos valores de referência, bem como a idade a partir da qual devemos identificar e monitorizar a insulinoresistência.

À data, não existe uma definição universalmente aceite para o diagnóstico de insulinoresistência em crianças e adolescentes, o que resulta na falta de evidência que suporte um método consensual para o seu rastreio.^{6,16} Os valores de referência para se considerar um quadro de insulinoresistência em crianças e adolescentes não estão estabelecidos. Tal facto pode ser justificado pela variedade de técnicas de medição da sensibilidade à insulina existentes, pelas dimensões insuficientes de amostras de forma a estabelecer distribuições normais para a sensibilidade à insulina, e pela escassez de estudos longitudinais que correlacionem os valores de insulinoresistência com o desenvolvimento de comorbilidades a longo prazo.¹⁶

O CEH é considerado o método padrão para a medição da sensibilidade à insulina. O FSIVGTT utilizando o modelo mínimo é também um método aceite e válido para a medição da sensibilidade à insulina na população pediátrica.¹⁶ Contudo, por serem laboriosos, dispendiosos, apresentarem riscos associados e por exigirem uma infusão contínua de insulina e inúmeras colheitas não são viáveis na prática clínica. Sabe-se também que, dos restantes métodos, não há nenhum que isoladamente seja superior aos restantes.⁶⁰ Todavia, dos restantes métodos que têm sido estudados, destaca-se o HOMA-IR, que tem sido sugerido como um índice com aplicabilidade para o rastreio em adultos. Apesar do seu uso ser controverso na idade pediátrica, é o método que efetivamente é mais utilizado na investigação e clínica,^{16,52} por ser simples, prático, extensamente validado em crianças e por dar uma estimativa da homeostasia da glicose muito próxima dos seus valores fisiológicos.^{16,31,60}

O HOMA-IR é especialmente utilizado no estudo da síndrome metabólica como o método preferido para a determinação da IR. Estudos multicêntricos como o “*Identification and prevention of dietary- and lifestyle-induced health effects in children and infants*” (IDEFICS), e o “*The Bogalusa Heart Study*” fazem uso deste método e apesar de não existirem valores de referência recomendados, estes consideram positivo quando o seu valor é superior ou igual ao percentil 90 para o sexo e para a idade (Tabela 4).^{69,70}

Revisões sistemáticas da literatura, concluíram que, apesar de ser clara a associação entre a insulinoresistência em idade pediátrica e risco acrescido de doença cardiovascular no futuro, não é aconselhado o seu rastreio, uma vez que não existe um método aceite como preciso, fiável, reprodutível e de fácil execução, nem está disponível atualmente um tratamento farmacológico específico que permita reduzir a insulinoresistência.^{6,16}

CONCLUSÃO

Apesar das suas limitações e até que novos estudos identifiquem um método com características que se adequem mais satisfatoriamente aos critérios de rastreio, o HOMA-IR continua a ser o método preferido para a medição da sensibilidade à insulina em idade pediátrica.

Até ao momento, não existe uma definição universalmente aceite para o diagnóstico de insulinoresistência em crianças e adolescentes, pela falta de um método preciso, fiável, reprodutível e de fácil execução. Assim, e pela ausência de tratamento específico que altere a história natural da doença, o seu rastreio é controverso e não recomendado pela maior parte das sociedades científicas. As sociedades científicas portuguesas ainda não se manifestaram não existem, em Portugal, protocolos que definam como, quando e a quem o rastreio e diagnóstico deverá ser realizado. Contudo, estudos mostram que uma redução do peso conduz a uma melhoria da sensibilidade à insulina. Entende-se, portanto, que o rastreio de insulinoresistência pode ter interesse no sentido de reforçar a necessidade de intervenção ao nível nutricional e do exercício físico, sensibilizando os pais, muitas vezes céticos quanto à gravidade da obesidade infantil.

AGRADECIMENTOS

À Dr^a Raquel Soares pela sua disponibilidade, orientação e contributo na elaboração deste trabalho, desde a escolha inicial do tema até à sua conclusão.

À Prof. Doutora Guiomar Oliveira pelo tempo dedicado na revisão deste trabalho.

Ao Tiago pela ajuda prestada na revisão do texto.

Agradeço também à minha mãe, Jaime, irmã e avó que de alguma forma contribuíram para a elaboração deste trabalho.

BIBLIOGRAFIA

1. Chiarelli F, Marcovecchio M. Insulin resistance and obesity in childhood. *European Journal of Endocrinology*. 2008; 159: S67–S74.
2. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, Mullany EC, Biryukov S, Abbafati C, Abera SF. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the global burden of disease study 2013. *Lancet*. 2014;384:766–81. doi:10.1016/S0140-6736(14)60460-8.
3. Rito A, Paixão A, Carvalho M, Ramos. Childhood Obesity Surveillance Initiative: COSI Portugal 2008. Lisboa: Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Direcção Geral da Saúde, Ministério da Saúde; 2011.
4. EPACI (2013), Estudo do Padrão Alimentar e de Crescimento Infantil: EPACI Portugal 2012. [Acedido em 2017 nov 18]; Disponível em: http://www.alimentacaosaudavel.dgs.pt/activeapp/wp-content/files_mf/1445005594EPACI2013.pdf
5. Klish WJ, Motil KJ, Geffner M, Hoppin AG. Comorbidities and complications of obesity in children and adolescents. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Acedido em Outubro, 2017).
6. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS, Murad MH, Silverstein JH, *et al*. Pediatric Obesity Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102: 709–57.
7. Lucas E., Cruces-Sande M., Briones A. M., *et al*. Molecular physiopathology of obesity-related diseases: multi-organ integration by GRK2. *Archives of Physiology and Biochemistry*. 2015;121(5):163–177. doi: 10.3109/13813455.2015.1107589.

8. Bahillo-Curienes MP, Hermoso-López F, Martínez-Sopena MJ, Cobreros-García P, García-Saseta P, Tríguez-García M, *et al.* Prevalence of insulin resistance and impaired glucose tolerance in a sample of obese Spanish children and adolescents. *Endocrine*. 2012; 41(2):289–295. doi: 10.1007/s12020-011-9540-8.
9. Marques T, Moniz M, Cabral M, Nizarali Z, Coelho R, Monteiro AC, Bragança G, Carreiro H. Obesidade infantil – caracterização de uma população com seguimento hospitalar. *Acta Pediatr Port* 2013;44(6):295–300.
10. Santos AP *et al.* Manual sobre Insulino-Resistência. 3. ed. 2009.
11. Nelson R. A., Bremer A. A. (2010). Insulin resistance and metabolic syndrome in the pediatric population. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 8, 1–14. doi: 10.1089/met.2009.0068.
12. Ball GDC, Weigensberg MJ, Cruz ML, Shaibi GQ, Kobaissi HA, Goran MI. Insulin sensitivity, insulin secretion and β -cell function during puberty in overweight Hispanic children with a family history of type 2 diabetes. *International Journal of Obesity* (2005) 29, 1471–1477.
13. Nguyen QM, Srinivasan SR, Xu JH, Chen W, Kieleyka L, Berenson GS. Utility of childhood glucose homeostasis variables in predicting adult diabetes and related cardiometabolic risk factors: the Bogalusa Heart study. *Diabetes Care*. 2010;33:670–675. doi: 10.2337/dc09-1635.
14. Yajnik CS, Katre PA, Joshi SM, *et al.* Higher glucose, insulin and insulin resistance (HOMA-IR) in childhood predict adverse cardiovascular risk in early adulthood: the Pune Children's Study. *Diabetologia* 2015;58:1626–36.doi:10.1007/s00125-015-3602-z.
15. Li C, Ford ES, Zhao G, Mokdad AH. Prevalence of pre-diabetes and its association with clustering of cardiometabolic risk factors and hyperinsulinemia among U.S.

- adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *Diabetes Care* (2009) 32:342–7. doi: 10.2337/dc08-1128.
16. Levy-Marchal C, Arslanian S, Cutfield W, Sinaiko A, Druet C, Marcovecchio ML, *et al.* Insulin resistance in children: consensus, perspective, and future directions. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95: 5189–98. doi: 10.1210/jc.2010-1047.
 17. Xu Y, Jiang W, Chen G, Zhu W, Ding W, Ge Z, Tan Y, Ma T, Cui G. L-carnitine treatment of insulin resistance: A systematic review and meta-analysis. *Adv Clin Exp Med.* 2017 Mar-Apr;26(2):333–338. doi: 10.17219/acem/61609.
 18. Mogos T, Dondo C, Chelan CV, Iacobini A, Buzea M. Effect of Omega-3 fatty acids treatment on insulin resistance. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis.* 21(4):269–276. doi: 10.2478/rjdnmd-2014-0033.
 19. Sung CC, Liao MT, Lu KC, Wu CC. Role of vitamin D in insulin resistance. *J. Biomed. Biotechnol.* 2012;2012:634195. doi: 10.1155/2012/634195.
 20. Yadav R, Hama S, Liu Y, Siahmansur T, Schofield J, Syed AA, France M, Pemberton P, Adam S, Ho JH, Aghamohammadzadeh R, Dhage S, Donn R, Malik RA, New JP, Jeziorska M, Durrington P, Ammori BA, Soran H. Effect of Roux-en-Y Bariatric Surgery on Lipoproteins, Insulin Resistance, and Systemic and Vascular Inflammation in Obesity and Diabetes. *Front Immunol.* 2017 Nov 15;8:1512. doi: 10.3389/fimmu.2017.01512.
 21. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol.* 1979; 237:E214-29.
 22. Lee S, Bacha F, Hannon T, Kuk JL, Boesch C, Arslanian S. Effects of aerobic versus resistance exercise without caloric restriction on abdominal fat, intrahepatic lipid, and insulin sensitivity in obese adolescent boys: a randomized, controlled trial. *Diabetes.* 2012; 61:2787–95. doi: 10.2337/db12-0214.

23. Lee S, Kim Y, White DA, Kuk JL, Arslanian S. Relationships between insulin sensitivity, skeletal muscle mass and muscle quality in obese adolescent boys. *Eur J Clin Nutr.* 2012; 66:1366–8. doi: 10.1038/ejcn.2012.142.
24. Sjaarda LG, Bacha F, Lee S, Tfayli H, Andreatta E, Arslanian S. Oral disposition index in obese youth from normal to prediabetes to diabetes: relationship to clamp disposition index. *J Pediatr.* 2012; 161:51–7. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.12.050.
25. Giannini C, Weiss R, Cali A, Bonadonna R, Santoro N, Pierpont B, *et al.* Evidence for early defects in insulin sensitivity and secretion before the onset of glucose dysregulation in obese youths: a longitudinal study. *Diabetes.* 2012; 61:606–14. doi: 10.2337/db11-1111.
26. Sjaarda L, Lee S, Tfayli H, Bacha F, Bertolet M, Arslanian S.. Measuring β -cell function relative to insulin sensitivity in youth: does the hyperglycemic clamp suffice? *Diabetes Care* 2013;36:1607–1612. doi: 10.2337/dc12-1508.
27. Sjaarda LA, Michaliszyn SF, Lee S, Tfayli H, Bacha F, Farchoukh L, *et al.* HbA(1c) diagnostic categories and beta-cell function relative to insulin sensitivity in overweight/obese adolescents. *Diabetes care.* 2012;35(12):2559–2563. doi: 10.2337/dc12-0747.
28. Borai A., Livingstone C., Ferns G.A. The biochemical assessment of insulin resistance. *Ann Clin Biochem.* 2007;44(Pt 4):324–342.
29. Brown RJ, Yanovski JA. Estimation of insulin sensitivity in children: methods, measures and controversies. *Pediatr Diabetes.* 2014;15:151–161.
30. Gutch M, Kumar S, Razi SM, Gupta KK, Gupta A. Assessment of insulin sensitivity/resistance. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism.* 2015;19(1):160–164. doi:10.4103/2230-8210.146874.

31. Singh B, Saxena A. Surrogate markers of insulin resistance: A review. *World J Diabetes*. 2010;1(2):36–47.
32. Boston RC, Stefanovski D, Moate PJ, Sumner AE, Watanabe RM, Bergman RN. MINMOD Millennium: a computer program to calculate glucose effectiveness and insulin sensitivity from the frequently sampled intravenous glucose tolerance test. *Diabetes Technol Ther*. Mary Ann Liebert, Inc. 2003;5(6):1003–15.
33. Muniyappa R, Madan R, Quon MJ. Assessing Insulin Sensitivity and Resistance in Humans. [Updated 2015 Feb 2]. In: De Groot LJ, Chrousos, Dungan K, *et al.*, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278954/>.
34. Muniyappa R., Lee S., Chen H., Quon M.J. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: Advantages, limitations, and appropriate usage. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. 2008;294:E15–E26. doi: 10.1152/ajpendo.00645.2007.
35. Borai A, Livingstone C, Kaddam I, Ferns G. Selection of the appropriate method for the assessment of insulin resistance. *BMC Med Res Methodol*. 2011;11:158.
36. Weigensberg MJ, Toledo-Corral CM, Goran MI. Association between the metabolic syndrome and serum cortisol in overweight Latino youth. *J Clin Endocr Metab*. 2008;93:1372–78. doi: 10.1210/jc.2007-2309.
37. van der Steen M, Lem AJ, van der Kaay D, Hokken-Koelega A. Insulin sensitivity and β -Cell Function in SGA Children Treated With GH and GnRH α : Results of a Long-Term Trial. *J Clin Endocrinol Metab*, February 2016, 101(2):705–713. doi: 10.1210/jc.2015-3435.
38. Rossner SM, Neovius M, Montgomery SM, Marcus C, Norgren S. Alternative methods of insulin sensitivity assessment in obese children and adolescents. *Diabetes Care*. 2008;31:802–4. doi: 10.2337/dc07-1655.

39. Vasques ACJ, Rosaldo LEFPL, Alfenas RCG, Geloneze B. Análise crítica do uso dos índices do homeostasis model assessment (HOMA) na avaliação da resistência à insulina e capacidade funcional das células- β pancreáticas. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008;52:32-9.
40. Romualdo MC, Nóbrega FJ, Escrivão MA. Insulin resistance in obese children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)* 2014;90((6)):600–7.
41. Singh Y, Garg MK, Tandon N, Marwaha RK. A study of insulin resistance by HOMA-IR and its cut-off value to identify metabolic syndrome in urban Indian adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2013;5:245–51.
42. da Silveira Campos RM, Landi Masquio DC, Campos Corgosinho F, de Lima Sanches P, de Piano A, Carnier J, *et al.* Homeostasis Model Assessment-Adiponectin: the role of different types of physical exercise in obese adolescents. *J Sports Med Phys Fitness* 2017;57:831-8. doi: 10.23736/S0022-4707.16.06235- 6.
43. Nader N.S., Castaneda R.A., Wallace J., Singh R., Weaver A., Kumar S. Effect of vitamin D3 supplementation on serum 25(OH)D, lipids and markers of insulin resistance in obese adolescents: A prospective, randomized, placebo-controlled pilot trial. *Horm. Res. Paediatr.* 2014;82:107–112. doi: 10.1159/000362449.
44. Ranjani H., Sonya J., Anjana R.M., Mohan V. Prevalence of glucose intolerance among children and adolescents in urban South India (ORANGE-2) *Diabetes Technol. Ther.* 2013;15:13–19. doi: 10.1089/dia.2012.0236.
45. Sleddering MA, Snel M, Streefland TC, Piji H, Jazed IM. Short-term topiramate treatment does not improve insulin sensitivity or secretion in obese insulin-resistance woman. *Eur J Endocrinol.* 2012 Dec;167(6):839–45. doi: 10.1530/EJE-12-0500.

46. Atabek ME, Pirgon O. Assessment of insulin sensitivity from measurements in fasting state and during an oral glucose tolerance test in obese children. *J Pediatric Endocrinol Metab.* 2007 Feb;20(2): 187–95.
47. Burrows RA, Leiva LB, Weisstaub G, Lera LM, Albala CB, Blanco E, Gahagan S. High HOMA-IR, adjusted for puberty, relates to the metabolic syndrome in overweight and obese Chilean youths. *Pediatr Diabetes.* 2011 May;12(3 Pt 2):212–8. doi: 10.1111/j.1399-5448.2010.00685.x.
48. Shashaj B, Luciano R, Contoli B, Morino GS, Spreghini MR, Rustico C, Sforza RW, Dallapiccola B, Manco M. Reference ranges of HOMA-IR in normal-weight and obese young Caucasians. *Acta Diabetol.* 2016 Apr;53(2):251-60. doi: 10.1007/s00592-015-0782-4.
49. Andrade M, Oliveira J, Leal V, Lima N, Costa E, Aquino N, Lira P. Identification of cutoff points for Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance index in adolescents: systematic review. *Rev Paul Pediatr.* 2016 Apr-Jun; 34(2): 234–242. doi: 10.1016/j.rppede.2016.01.004.
50. Kurtoğlu S, Hatipoğlu N, Mazıcıoğlu M, Kendirici M, Keskin M, Kondolot M. Insulin resistance in obese children and adolescents: homa-ir cut-off levels in the prepubertal and pubertal periods. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2010;2:100–106.
51. Madeira IR, Carvalho C, Gazolla F, Matos H, Borges M, Bordallo M. Ponto de Corte do Índice Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR) Avaliado pela Curva Receiver Operating Characrestic (ROC) na Detecção de Síndrome Metabólica em Crianças Pré-Púberes com Excesso de Peso. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008; 52/9:1466–1473.

52. De Filippo G. Insulin Resistance And The Risk Of Diabetes. [Acedido em 2017 dez 15]; Disponível em: <http://ebook.ecog-obesity.eu/chapter-clinics-complications/insulin-resistance-risk-diabetes/>
53. Yin J, Li M, Xu L, Wang Y, Cheng H, Zhao X, Mi J. Insulin resistance determined by Homeostasis Model Assessment (HOMA) and associations with metabolic syndrome among Chinese children and teenagers. *Diabetol Metab Syndr*. 2013 Nov 15;5(1):71. doi: 10.1186/1758-5996-5-71.
54. Geloneze B, Vasques AC, Stabe CF, Pareja JC, Rosado LE, Queiroz EC, Tambascia MA. HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome: Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009 Mar;53(2):281-7.
55. Peplies J, Jiménez-Pavón D, Savva SC, Buck C, Günther K, Fraterman A *et al*. Percentiles of fasting serum insulin, glucose, HbA1c and HOMA-IR in pre-pubertal normal-weight European children from the IDEFICS cohort. *Int J Obes (Lond)* 2014; 38(Suppl 2): S39–S47.
56. Muniyappa R, Madan R, Quon MJ. Assessing Insulin Sensitivity and Resistance in Humans. [Updated 2015 Feb 2]. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, *et al.*, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278954/>
57. Gesteiro, E, Bastida, S, Sánchez-Muniz, FJ. Insulin resistance markers in term, normoweight neonates. The Mérida cohort. *European Journal Of Pediatrics* 2009;168(3), 281–288. doi:10.1007/s00431-008-0750-x.
58. Bhattacharya SM, Ghosh M. Insulin resistance and adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2010;23:158–61.

59. Hettihewa LM, Weeraratna Tp. Comparison of McAuley/fasting insulin indices with ATP III clinical criteria for the diagnosis of insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics*. 2011;2(3):165–169. doi: 10.4103/0976-500X.83280.
60. Sinaiko AR, Caprio S. Insulin resistance. *The Journal of Pediatrics*. 2012;161(1):11–15.
61. Garg Mk, Tandon N, Marwaha RK, Singh Y. Evaluation of surrogate markers for insulin resistance for defining metabolic syndrome in urban indian adolescents. *Indian Pediatr*. 2014 Apr;51(4):279–84.
62. Antuna-Puente B, Disse E, Faraj M, Lavoie ME, Laville M, Rabasa-Lhoret R, *et al*. Evaluation of insulin sensitivity with a new lipid-based index in non-diabetic postmenopausal overweight and obese women before and after a weight loss intervention. *Eur J Endocrinol*. 2009;161:51–6.
63. Viveiro C, Brito S, Moleiro P. Sobrepeso e obesidade pediátrica: a realidade portuguesa. *Rev. Port. Sau. Pub.* Vol.34 no.1 Lisboa mar. 2016. doi: 10.1016/j.rpsp.2015.07.004.
64. Patarrão RS, Lutt WW, Macedo MP. Assessment of methods and indexes of insulin sensitivity. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab*. 2014;9(1):65–73. doi: 0.1016/j.rpedm.2013.10.004.
65. Goedeck JH, Dave JA, Faulenbach MV, Utzschneider KM, Lambert EV, West S, Collins M, Olsson T, Walker BR, Seckl JR, Kahn SE, Levitt NS. Insulin response in relation to insulin sensitivity: an appropriate beta-cell response in black South African women. *Diabetes Care* 2009; 32:860-865.
66. Ohn JH, Kwak SH, Cho YM, Lim S, Jang HC, Park KS, Cho NH. 10-year trajectory of β -cell function and insulin sensitivity in the development of type 2 diabetes: a

- community-based prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4: 27–34. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00336-8.
67. Mehta S, Livingstone C, Borai A, Ferns G. Insulin-like growth factor binding protein-1 in insulin resistance and cardiovascular disease. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2012;12:17–25.
68. Meng XY, Ford ES, Li C, Quarshie A, Al-Mahmoud AM, Giles W, Gibbons GH, Strayhorn G. Association of C-reactive protein with surrogate measures of insulin resistance among nondiabetic US from National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002 *Clin Chem* 2007; 53: 2152–2159.
69. Ahrens W, Moreno LA, Mårild S, Molnár D, Siani A, De Henauw S, *et al.* Metabolic syndrome in young children: definitions and results of the IDEFICS study. *Int J Obes*. 2014;38(Suppl 2):S4–14. doi: 10.1038/ijo.2014.130I.
70. Chen W, Srinivasan SR, Li S, Xu J, Berenson GS. Clustering of long-term trends in metabolic syndrome variables from childhood to adulthood in Blacks and Whites: the Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol*. 2007;166:527–533.