



Universidade de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde
Departamento de Nutrição
Trabalho de conclusão de curso

“Resistência à insulina em escolares com e sem excesso de peso”

Marcela Facundes de Novais – 12/0037190

Brasília – DF
2015

“Resistência à insulina em escolares com e sem excesso de peso”

Marcela Facundes de Novais

Trabalho elaborado na disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso, requisito à obtenção de menção da disciplina e conclusão do curso.

Orientadora: Danielle Cabrini Mattos
Co-orientadora: Renata Alves Monteiro

Brasília – DF
2015

1 INTRODUÇÃO

A prevalência de obesidade infantil no Brasil e no Mundo tem crescido a cada dia e, junto com ela, começam a aparecer comorbidades associadas ao excesso de peso em crianças. A resistência à insulina (RI), quadro clínico caracterizado pela redução da captação de glicose pelas células para uma dada concentração de insulina, tem sido apontada como um problema de saúde coletiva, chamando a atenção para populações como crianças e adolescentes¹. Este distúrbio está associado a uma falha nos pós-receptores da via de sinalização de insulina, prejudicando o processo de translocação do transportador de glicose (GLUT-4) muscular, o qual apresenta um importante papel na captação de glicose².

Estudos já demonstram que indivíduos portadores de RI na infância e adolescência, se tornam adultos mais propensos ao desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2, doenças coronarianas e um futuro quadro de síndrome metabólica^{1,3}. Foi ainda encontrado que a obesidade é ponto de partida para o estabelecimento da resistência à insulina, ou seja, a relação entre obesidade e RI é visivelmente estabelecida e necessita de mais estudos para a total compreensão dos fatores de influência desta relação^{1,3,4}.

Existem algumas formas de avaliação da RI, e uma delas é o índice *homeostasis model assessment – insulin resistance* (HOMA-IR)⁵. Esse índice vem sendo amplamente utilizado por ser um método rápido, de fácil aplicação e de menor custo, e tem sido utilizado mesmo na faixa etária pediátrica. Além disso, ele fornece uma medida indireta da RI ao avaliar, em condições de homeostase e de jejum, a insulina endógena e a glicemia. É, portanto, utilizado em estudos com grandes populações, pois requer apenas uma amostra de glicemia e de insulinemia colhida em jejum para a determinação do índice⁶.

Alguns estudos trazem ainda pontos de corte com valores de HOMA-IR por volta de 2 que são capazes de identificar RI na população pediátrica. A RI parece ser uma das importantes causas do desencadeamento de diversas

alterações metabólicas em indivíduos obesos⁷, porém ainda existem lacunas nos estudos de RI na população pediátrica.

Tendo como base estes fatos, o presente estudo tem como visão analisar a presença da resistência à insulina em escolares com e sem excesso de peso e seus fatores e variáveis associadas.

2 MÉTODO

Trata-se de um estudo de característica transversal retrospectivo. Foram excluídas do estudo crianças que não tiveram exames bioquímicos coletados e crianças com baixo peso. A amostra foi dividida em dois grupos para comparação: grupo 1 (crianças eutróficas, n=298) e grupo 2 (crianças com sobrepeso ou obesas, n=184). O referido trabalho estudou 482 escolares de ambos os sexos, com idade entre seis e nove anos, matriculadas em 2010 e 2011 nas Escolas Municipais de Vitória, ES, selecionadas a partir de amostragem probabilística por conglomerados (Regiões de Saúde). Para a inclusão no estudo foram levados em consideração: a criança ser matriculada na escola sorteada e possuir de seis a nove anos no momento das avaliações, e não apresentar: edema, doenças agudas ou crônicas, obesidade secundária, uso de estatinas e puberdade (critério de Turner).

A coleta de dados foi realizada no período de outubro de 2010 a outubro de 2011, em Vitória – ES, Brasil. Para este trabalho, foram coletados os seguintes dados: sexo, idade, peso, estatura, classificação do estado nutricional avaliados pelo índice IMC/Idade, circunferência abdominal, dobras cutâneas (tricipital e subescapular) e percentual de gordura corporal total. Além disso, foram coletados os resultados dos exames laboratoriais na plataforma eletrônica da Central Sorológica de Vitória (CSV): glicose, insulina.

O peso das crianças foi aferido em balança TANITA® portátil, digital, com capacidade de 136 kg e divisão de 100 g, e estatura das crianças foi aferida em estadiômetro ALTURAEXATA® com extensão de 214 cm e subdivisões de 1mm. A partir das medidas de peso e estatura, foi calculado o

Índice de Massa Corporal (IMC) aplicando-se a fórmula $\text{Peso (kg)}/\text{Estatura (m)}^2$.

O estado nutricional das crianças foi classificado de acordo com as preconizações da Organização Mundial da Saúde, utilizando-se o índice IMC para a idade (IMC/I) em escore-z. Para a classificação de sobrepeso e obesidade foram adotados os valores de escore-z superiores a +1 e +2, respectivamente⁸.

Para a avaliação laboratorial, 10 mL de sangue venoso foram coletados assepticamente em membro superior por técnicos treinados, em ambiente escolar, após jejum informado de 12 horas. Todas as análises foram realizadas na Central Sorológica de Vitória (CSV).

A dosagem de insulina foi realizada por quimioluminescência e os valores encontrados foram utilizados para o cálculo do HOMA-IR. Para o cálculo do índice HOMA-IR, foi necessário converter para mmol/L os valores de glicemia, obtidos em mg/dL. Para tanto, esses valores foram multiplicados por 0,0556. Pôde-se, então, calcular o HOMA-IR pela equação: $\text{Insulina de jejum} \times \text{Glicose de jejum}/22,59$. Para a análise do HOMA-IR, utilizou-se o ponto de corte de 2,0 de acordo com o proposto por Cuatero e colaboradores⁹ para crianças. O método adotado para a dosagem de glicose foi o enzimático colorimétrico e o ponto de corte utilizado para classificar a hiperglicemia foi igual ou superior a 100 mg/mL, de acordo com a Sociedade Brasileira de Pediatria¹⁰.

A circunferência da cintura foi verificada com fita métrica flexível e inelástica, na posição intermediária entre o rebordo costal e a crista ilíaca. O alto valor de circunferência da cintura (CC) foi identificado conforme os pontos de corte propostos por Taylor et al¹¹, segundo os quais a elevada CC é definida por valores ≥ 62 e 62,9cm aos sete anos; 64,7 e 65,3cm, aos oito; e 67,3 e 67,7cm, aos nove, para meninas e meninos, respectivamente¹⁰. A relação cintura/quadril foi calculada pela divisão entre os valores da CC pela circunferência do quadril. A relação cintura/estatura foi obtida dividindo-se a CC (cm) pela estatura (cm).

Os dados coletados foram arquivados em planilhas do Excel, versão 7 (MapInfo Corporation, Troy, NY, Estados Unidos). A análise dos dados foi feita com o software R Project versão 3.2.1 e RStudio versão 0.99.473. O nível de

significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$). O teste de Lilliefors foi usado para verificar a distribuição das variáveis; para os casos em que não se rejeitou a hipótese de distribuição normal foi utilizado o teste t de Student para comparação de médias; para as demais, aplicaram-se o teste de Wilcoxon-Mann-Whitney. Foi utilizado também o programa Epi Info, versão 7.0 (CDC, Atlanta, GA, Estados Unidos) para os cálculos estatísticos, com nível de confiança de 95%.

O protocolo de pesquisa completo do projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória (CEP/HINSG), protocolo: CEP/HINSG 025/2010.

Os pais ou responsáveis e as crianças foram informados da relevância do estudo, dos objetivos, da garantia de não maleficência, da beneficência e da garantia de sigilo dos dados por meio de explanação da equipe nas escolas e o envio de material didático impresso. Após, todos os responsáveis assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

3 RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 483 escolares (53% meninas, 61,83% com excesso de peso, 53,45% pardos), com média de idade de $7,96 \pm 0,91$ anos. Observou-se alteração de glicemia de jejum em 17 escolares e de insulina em jejum em 45 escolares, independentemente dos grupos. As maiores frequências de indivíduos com alteração de insulina em jejum (25,00% vs. 18,57%) e RI (27,00% vs. 18,00%) foram observadas entre as meninas. A glicemia em jejum esteve alterada em 1,95% dos meninos e 5,31% das meninas. A RI foi diagnosticada em 21,99% da amostra, sendo 13,09% em indivíduos sem excesso de peso e 36,41% em indivíduos com excesso de peso.

A tabela 1 mostra valores percentuais e absolutos com médias e desvios-padrão das características clínicas e demográficas dos escolares analisados divididos em grupos com IMC determinante.

Tabela 1: Características clínicas e demográficas dos escolares com e sem excesso de peso.

Variável	Grupo 1		Grupo 2	
	(IMC: Z-score <+1)		(IMC: Z-score ≥+1)	
Sexo (%fem)	54,36% (n=162)		51,09% (n=94)	
Idade (anos)	7,86± 0,090	8,00 (6,00-9,00)	8,13± 0,91	8,00 (6,00-9,00)
Peso (kg)	26,30 ± 5,07	26,30 (15,80-54,30)	35,85 ± 9,56	34,00 (20,10- 86,80)
Estatura (cm)	129,90 ± 7,37	130,00 (108,50-153,30)	134,50 ± 8,18	134,30 (114,30-160,30)
IMC (kg/m ²)	15,89 ± 1,84	15,5 (12,4-23,4)	19,48 ± 3,59	19,00 (17,4-37,00)
%MG	18,58 ± 4,84	18,00 (0,50- 35,90)	26,00 ± 7,53	25,70 (6,70-52,60)
CC	57,16 ± 5,50	56,30 (46-80)	67,20 ± 9,86	65,60 (46-106)
RCE	0,44 ± 0,036	0,43 (0,38-0,59)	0,50± 0,062	0,49 (0,36-0,69)
Glicose (mg/dl)	84,50 ± 7,96	85 (60-115)	87,01 ± 6,38	87 (70-101)
Insulina (mg/dl)	5,97 ± 4,66	4,67 (0,50-39,73)	9,25 ± 6,98	6,96 (0,50-48,14)
HOMA-ir	1,27 ± 1,00	0,97 (0,11-15,57)	2,02 ± 1,60	1,57 (0,10-10,97)

*p valor <0,001 para todas as variáveis. (resultado do teste t de Student/Wilcoxon-Mann-Whitney).

Na tabela 1 observamos que os indivíduos com excesso de peso apresentaram maiores valores de todas as variáveis analisadas, destacando-se a idade (7,86 ± 0,090 vs. 8,13 ± 0,91), a estatura (129,90 ± 7,37 vs. 134,50 ± 8,18), mostrando que os escolares com excesso de peso são mais velhos e mais altos quando comparados aos sem excesso de peso da amostra. Não foram observadas exceções em nenhuma das variáveis.

Na distribuição das variáveis segundo as médias de HOMA-IR, observou-se também um aumento das médias de IMC (p=0,000), medida da

CC ($p=0,000$) e da RCE ($p=0,000$). Na tabela 2, encontra-se a distribuição de glicose, insulina e HOMA-IR, estimativa para a razão de chances (OR) e o respectivo intervalo de 95% de confiança para este.

Tabela 2: Distribuição de glicose, insulina e HOMA-IR de escolares com e sem excesso de peso, estimativa para a razão de chances (OR) e o respectivo intervalo de 95% de confiança.

Variáveis^z	Grupo 1 (IMC: Z-score < +1)	Grupo 2 (IMC: Z-score \geq +1)	OR[#]	IC* para OddsRatio (95%)
Glicose				
<100mg/dl	287 (95,99%)	178 (96,74%)	0,8062	0,2973 – 2,18363
>100 mg/dl	12 (4,01%)	6 (3,23%)		
Insulina				
<15 μ U/ml	263 (87,96%)	124 (67,39%)	3,5349	2,2202 – 5,6283
>15 μ U/ml	36 (12,04%)	60 (32,61%)		
HOMA-ir				
<2,0	259 (86,62%)	117 (63,59%)	3,7079	2,3681 – 5,8057
>2,0	40 (13,38%)	67 (36,41%)		

^zPontos de corte entre os grupos. [#]OddsRatio (razão de chances). ^{*}Intervalo de confiança (mínimo-máximo).

Observa-se que escolares com níveis de glicose acima do ponto de corte (>100mg/dl) mostraram chance de 0,862 vezes maior de apresentar excesso de peso quando comparadas com escolares com níveis normais de glicose. Além disso, escolares com níveis de insulina acima do ponto de corte (>15 μ U/ml) e HOMA-IR acima de 2, têm 3,5349 e 3,7079 vezes maior de apresentar excesso de peso quando comparados a indivíduos que mantêm seus níveis de insulina e HOMA-IR em valores aceitáveis.

Tabela 3: Distribuição de HOMA-IR por grupo de circunferência da cintura (CC) de escolares com e sem excesso de peso, estimativa para a razão de chances (OR) e o respectivo intervalo de 95% de confiança.

HOMA-IR	(CC<p90)	(CC≥p90)	OR [#]	IC* para Odss Ratio (95%)
<2,0μU/ml	365 (83,91%)	11 (23,40%)	17,06	8,28-35,13
≥2,0 μU/ml	70 (16,09%)	36 (76,60%)		

Na tabela 3 foi possível observar um percentual de 16,09% dos escolares com CC acima do valor de corte proposto que também têm valores de HOMA-IR acima do ponto de corte adotado neste estudo e 83,91% com valores abaixo do ponto de corte proposto. Ao observar o grupo identificado como indivíduos com valores de CC acima do p90, é possível encontrar um percentual de 23,40% de escolares com valores de HOMA-IR adequados e 76,60% de escolares com valores de HOMA-IR acima dos parâmetros adotados neste estudo. Em relação à razão de chances, por este resultado verifica-se que indivíduos nesta faixa etária e com valores de HOMA-IR igual ou maior que 2,0 μU/ml têm uma chance de 17,06 vezes a mais de pertencerem ao grupo dos indivíduos com circunferência da cintura aumentada, quando comparadas ao grupo com HOMA-IR abaixo do ponto de corte.

4 DISCUSSÃO

A infância é um ciclo da vida que pode ser considerada crítica para o desenvolvimento da obesidade e para o surgimento de diversas alterações metabólicas que podem acarretar em prejuízos à saúde na idade adulta¹¹. Para avaliar o estado nutricional de escolares, é importante avaliar alguns fatores associados à idade cronológica, como por exemplo, o grau de maturação sexual, principalmente para avaliar o risco de persistência da obesidade e das doenças associadas. Segundo Sweeting (2008), a probabilidade de um escolar obeso permanecer obeso na vida adulta varia de 20 a 50% antes da maturação sexual e 50 a 70% após a puberdade¹².

O fato de termos encontrado 17 crianças da amostra analisada com alterações na glicemia é preocupante, visto que esta alteração é pouco observada nesta faixa etária, mesmo se tratando de grupos de escolares com excesso de peso.

Além das alterações na glicemia em jejum, as alterações na insulina em jejum também são importantes e devem ser discutidas, uma vez que estudos já demonstram que a hiperinsulinemia é fator de risco independente para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares por contribuir com o surgimento precoce de dislipidemias. Em situações como essas, a insulina perde parte de sua capacidade em estimular a utilização da glicose, gerando prejuízos à inibição da lipólise, elevando assim a quantidade de ácidos graxos livres, alterando ainda mais o transporte de glicose para os tecidos-alvo, inibindo a ação da insulina. A RI aumenta a oxidação de ácidos graxos, gera substrato para a síntese de triglicerídeos e também aumenta a liberação do colesterol LDL para o soro sanguíneo¹³.

Alguns autores observaram que adolescentes com excesso de peso tinham chance 4,5 vezes a mais de apresentar o índice HOMA-IR acima dos valores de referência e que seus valores eram maiores em adolescentes do sexo feminino com maior percentual de gordura corporal¹⁴.

Neste estudo, é presente e consistente a prevalência de RI na população de escolares estudada, sendo de igual maneira apresentada em outros estudos nacionais e internacionais, mostrando assim que é um problema de importância e gravidade reconhecidas^{4-6,9}.

Diversos autores apontam pontos de corte para o HOMA-IR, ainda sem um consenso para a faixa etária analisada neste estudo visto que este valor varia de acordo com as fases da vida. Porém, é consenso que existe relação entre obesidade e RI e que esta relação favorece a identificação de fatores que podem influenciar o aparecimento de doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2.^{8,11,13-15}

Para a análise do HOMA-IR neste trabalho, adotou-se o valor de 2,0 como ponto de corte como sugerido por Cuatero e colaboradores que levaram em consideração as variações deste índice por idade e sexo, observando também os estágios puberais segundo os critérios de Tanner.¹⁸

Neste estudo, observamos que os escolares classificados como resistentes à insulina apresentavam também maiores valores de IMC, CC, glicose e insulina sérica, resultado que concorda com outros estudos já existentes em crianças e adolescentes.^{3,19} Segundo Madeira e outros colaboradores, os escolares obesos apresentavam diferenças nas médias do índice HOMA-IR, da insulina sérica e da circunferência abdominal, trazendo que a obesidade influencia de maneira efetiva o metabolismo da amostra estudada por eles.¹⁹ Outro estudo que investiga a relação entre o IMC, HOMA-IR e hiperinsulinemia em um grupo de crianças chegou a conclusão que existe associação entre obesidade e hiperinsulinismo e que, quanto maior for o IMC, maior será o valor do HOMA-IR.³

Em outro estudo de caso-controle, com 52 crianças, observou-se que as com excesso de peso apresentavam alta prevalência de Síndrome Metabólica (SM). Os indivíduos com maiores valores de HOMA-IR exibiram mais fatores de risco metabólico quando comparados aos que tinham valores de HOMA-IR abaixo do ponto de corte. Do grupo de crianças avaliadas, 17,3% apresentavam fatores que caracterizavam SM. Ainda neste estudo, a média do HOMA-IR foi significativamente diferente para o sexo feminino ($3,8 \pm 2,2$, IC 2,9-4,8, 95%) em comparação ao masculino ($2,6 \pm 1,3$, IC95%, 2,1-3,1), $p=0,016$.⁷ Este fato também ocorreu no nosso estudo, onde a média do HOMA-IR no grupo de escolares com excesso de peso foi significativamente diferente para as meninas ($2,10 \pm 1,50$, IC 2,34-7,52, 95%) quando comparada à média no grupo masculino ($1,88 \pm 1,71$, IC 1,72-6,76, 95%), $p= 0,3679$.

Apesar da semelhança dos resultados com outros estudos, nosso estudo encontrou valores médios do HOMA-IR inferiores aos encontrados por Medeiros et al.²⁰(2,4), Ferreira et al.⁷(3,2) e Hirschler et al.²¹(2,76). É possível identificar o motivo dessas diferenças visto que em nosso estudo foram incluídas não somente escolares obesos, mas também aqueles classificados como sobrepeso, o que não ocorreu nos estudos citados anteriormente, que utilizaram somente crianças obesas. Além disso, seria necessário também abordar fatores como hábito alimentar, tempo de exposição ao excesso de peso e outras variáveis qualitativas capazes também de influenciar diretamente o desenvolvimento da RI.

Em relação à circunferência da cintura²¹, encontramos a relação que indivíduos na faixa etária estudada e que possuam HOMA-IR acima do valor de corte proposto por este estudo têm uma chance de 17,06 vezes a mais de terem também a circunferência da cintura acima do valor de corte para risco de desenvolvimento de diversas doenças cardiovasculares.^{11,15}

Embora não exista consenso sobre o diagnóstico de RI nesta faixa etária, é preciso estabelecer um bom acompanhamento dos escolares com excesso de peso, monitorando ocorrências isoladas de diferentes alterações metabólicas com parâmetros já estabelecidos, visto que o excesso de tecido adiposo é fator de risco para o desenvolvimento de doenças crônicas na idade adulta.

5 CONCLUSÃO

Apesar das limitações encontradas durante o estudo, este trabalho confirma os dados da literatura ao mostrar que a RI tem grande prevalência na faixa etária estudada em indivíduos com excesso de peso. Além disso, é possível inferir, juntamente outros autores, que a relação entre o excesso de peso e a RI contribuem para o desenvolvimento de doenças crônicas na idade adulta. Indivíduos com excesso de peso devem ser monitorados quanto a parâmetros bioquímicos, clínicos e metabólicos periodicamente, sendo realizado um tratamento multidisciplinar adequado sempre incluindo a família nessa fase da vida. É preciso estabelecer metas com o paciente para que este consiga alcançar os objetivos propostos e manter os resultados já alcançados durante o tratamento.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Sinaiko AR, Jacobs DR Jr., Steinberger J, Moran A, Luepker R, Rocchini AP, et al. **Insulin resistance syndrome in childhood: associations of the euglycemic insulin clamp and fasting insulin with fatness and other risk factors.** J Pediatr. 2001;139:700-7.
- (2) Klip A. **Regulation of glucose transport by insulin and non hormonal factors.** Life Sci. 1982;31:2537-48.
- (3) Mieldazis SF, Azzalis LA, Junqueira VB, Souza FI, Sarni RO, Fonseca FL. **Hyperinsulinism assessment in a sample of prepubescent children.** J Pediatr (Rio J). 2010;86:245---9.
- (4) Bahílllo-Curienes MP, Hermoso-López F, Martínez-SopenaMJ, 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;41:289---95.
- (5) Vasques AC, Rosado LE, Cássia GAlfenas R, 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 e Metabol. 2008;52:32-9.
- (6) Ten S, Maclaren N. **Insulin resistance syndrome in children.** J Clin Endocrinol Metab. 2004;89:2526-39
- (7) Ferreira AP, Oliveira CE, França NM. **Metabolic syndrome and risk factors for cardiovascular disease in obese children: the relationship with insulin resistance (HOMA-IR).** J Pediatr (Rio J). 2007;83:21-6.
- (8) WHO. **Growth reference data for 5-19 years.** WHO. World Health Organization; 2007.

- (9) Cuartero BG, Lacalle CG, Lobo J, Vergaz AG, Rey CC, Villar MJA et al. **The HOMA and QUICKI indexes, and insulin and C-peptide levels in 77 healthy children. Cut off points to identify metabolic syndrome in healthy children.** AnPediatr (Barc). 2007 May;66(5):481–90
- (10) Sociedade Brasileira de Pediatria. **Avaliação Nutricional da Criança e do Adolescente: Manual de Orientação.** Rio de Janeiro. São Paulo, SP; 2009 p. 112p.
- (11) Taylor RW, Jones IE, Williams SM, Goulding A. **Evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio, and the conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual-energy X-ray absorptiometry, in children aged 3-19 y.** Am J Clin Nutr 2000;72:490-5
- (12) Ricco RC, Ricco RG, Almeida CA, Ramos AP. **Comparative study of risk factors among children and adolescents with an anthropometric diagnosis of overweight or obesity.** Rev Paul Pediatr.2010;28:320---5
- (13) Sweeting HN. **Gendered dimensions of obesity in childhood and adolescence.** Nutr J. 2008;7:1.
- (14) Pinhas-Hamiel O, Lerner-Geva L, Copperman NM, Jacobson MS. **Lipid and insulin levels in obese children: changes with age and puberty.** Obesity (Silver Spring). 2007;15:2825---31.
- (15) Bao W, Srinivasan SR, Berenson GS. **Persistent elevation of plasma insulin levels is associated with increased cardiovascular risk in children and young adults.** The Bogalusa Heart Study. Circulation. 1996;93:54---9.26.
- (16) Almeida CA, Pinho AP, Ricco RG, Pepato MT, Brunetti IL. **Determination of glycemia and insulinemia and the homeostasis model assessment (HOMA) in school children and adolescents with normal body mass index.** J Pediatr (Rio J). 2008;84:136---40.12.

- (17) d'Annunzio G, Vanelli M, Meschi F, Pistorio A, Caso M, Pongigline C, et al. **The SIDEP StudyGroup. Valorinormalidi HOMA-IR in bambini e adolescenti: Studio multicêntrico italaiano.**QuadPediatr. 2004;3:44.
- (18) Tanner JM. Growth at adolescence. **The Development of the Reproductive System.** 2nded. Oxford (UK): Blackwell Scientific Publications; 1962. p. 28---39.19.
- (19) Madeira IR, Carvalho CN, Gazolla FM, de Matos HJ, Borges MA,Bordallo MA. **Cut-off point for homeostatic model assessment for insulin resistance (HOMA-IR) index established from receiver operating characteristic (ROC) curve in the detection of metabolic syndrome in overweight prepubertal children.** ArqBrasEndocrinolMetabol. 2008;52:1466---73.14
- (20) Medeiros CC, Ramos AT, Cardoso MA, Franc¸a IS, Cardoso Ada S,Gonzaga NC. **Insulin resistance and its association with metabolic syndrome components.** ArqBrasCardiol. 2011;97:380---9.
- (21) Hirschler V, Aranda C, CalcagnoMde L, Maccalini G, Jadzinsky M. **Can waist circumference identify children with the metabolic syndrome?** ArchPediatrAdolesc Med. 2005;159:740---4.