

## Insulino-resistência, Dislipidemia e Alterações Cardiovasculares num Grupo de Crianças Obesas

*Insulin Resistance, Dyslipidemia and Cardiovascular Changes in a Group of Obese Children*

António Pires<sup>1</sup>, Paula Martins<sup>1</sup>, Ana Margarida Pereira<sup>2</sup>, Patricia Vaz Silva<sup>1</sup>, Joana Marinho<sup>1</sup>, Margarida Marques<sup>3</sup>, Eduardo Castela<sup>1</sup>, Cristina Sena<sup>2</sup>, Raquel Seica<sup>2</sup>

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra<sup>1</sup>; Laboratório de Fisiologia - Instituto Biomédico de Investigação da Luz e Imagem da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra<sup>2</sup>; Laboratório de Estatística da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra - Instituto Biomédico de Investigação da Luz e Imagem<sup>3</sup>, Coimbra – Portugal

### Resumo

**Fundamento:** As comorbidades relacionadas com a obesidade encontram-se patentes em crianças jovens obesas e são, potencialmente, um ponto de partida para as doenças cardiovasculares em adultos jovens.

**Objetivos:** Comparar e correlacionar marcadores de adiposidade com distúrbios metabólicos e alterações cardiovasculares numa coorte de crianças obesas europeias.

**Métodos:** Estudo observacional e transversal de uma coorte composta por 121 crianças obesas de ambos os géneros, entre 6 e 17 anos de idade. O grupo controle incluiu 40 crianças com índice de massa corporal normal dentro da mesma faixa etária. Analisamos marcadores de adiposidade, lípidos e lipoproteínas, o índice de insulino-resistência, a espessura da camada íntima-média da artéria carótida comum e os diâmetros do ventrículo esquerdo.

**Resultados:** Observamos diferenças significativas entre os grupos controle e obeso para todos os parâmetros em análise, com todos os valores mais elevados no grupo obeso, exceto a idade, a lipoproteína de alta densidade e a adiponectina, superiores no grupo controle. No grupo obeso, o índice de massa corporal correlacionou-se diretamente com a massa ventricular esquerda ( $r = 0,542$ ;  $p = 0,001$ ), com o índice de insulino-resistência ( $r = 0,378$ ;  $p \leq 0,001$ ) e com a espessura da camada íntima-média da artéria carótida comum ( $r = 0,378$ ;  $p \leq 0,001$ ). Ainda no grupo obeso, 38,1% tinham insulino-resistência, 12,5% apresentavam um padrão de dislipidemia combinada, e hipertrofia excêntrica foi a forma geométrica ventricular mais observada.

**Conclusões:** Os resultados obtidos sugerem que os marcadores analisados podem ser utilizados para aferir risco cardiovascular, assim como para avaliar o impacto analítico e morfológico dos programas de redução de peso. (Arq Bras Cardiol. 2015; 104(4):266-273)

**Palavras-chave:** Obesidade Pediátrica; Resistência à Insulina; Dislipidemias; Doenças Cardiovasculares.

### Abstract

**Background:** Obesity-related comorbidities are present in young obese children, providing a platform for early adult cardiovascular disorders.

**Objectives:** To compare and correlate markers of adiposity to metabolic disturbances, vascular and cardiac morphology in a European pediatric obese cohort.

**Methods:** We carried out an observational and transversal analysis in a cohort consisting of 121 obese children of both sexes, between the ages of 6 and 17 years. The control group consisted of 40 children with normal body mass index within the same age range. Markers of adiposity, plasma lipids and lipoproteins, homeostasis model assessment-insulin resistance, common carotid artery intima-media thickness and left ventricular diameters were analyzed.

**Results:** There were statistically significant differences between the control and obese groups for the variables analyzed, all higher in the obese group, except for age, high-density lipoprotein cholesterol and adiponectin, higher in the control group. In the obese group, body mass index was directly correlated to left ventricular mass ( $r = 0.542$ ;  $p = 0.001$ ), the homeostasis model assessment-insulin resistance ( $r = 0.378$ ;  $p \leq 0.001$ ) and mean common carotid artery intima-media thickness ( $r = 0.378$ ;  $p \leq 0.001$ ). In that same group, insulin resistance was present in 38.1%, 12.5% had a combined dyslipidemic pattern, and eccentric hypertrophy was the most common left ventricular geometric pattern.

**Conclusions:** These results suggest that these markers may be used in clinical practice to stratify cardiovascular risk, as well as to assess the impact of weight control programs. (Arq Bras Cardiol. 2015; 104(4):266-273)

**Keywords:** Pediatric Obesity; Insulin Resistance; Dyslipidemias; Cardiovascular Diseases.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Antonio Manuel Pires •

Rua Nova do Rossio, 20, Bairro Novo do Rossio, Anca. 3060-011, Coimbra – Portugal

Email: pires1961@gmail.com

Artigo recebido em 13/06/14; revisado em 24/09/14; aceito em 01/10/14

DOI: 10.5935/abc.20140206

## Introdução

A crescente prevalência de obesidade infantil levou a um aumento do risco de diabetes e doenças cardiovasculares na idade adulta<sup>1,2</sup>.

Uma das complicações mais preocupantes da obesidade infantil é a resistência insulínica, considerada precursora de diabetes *mellitus* do tipo 2<sup>3</sup>. Na prática clínica, o modelo de avaliação da homeostase para resistência insulínica (HOMA-IR) é usado para diagnosticar a resistência insulínica, sendo um preditor independente de patologia cardíaca na idade adulta<sup>4</sup>. Do ponto de vista clínico, a *acanthosis nigricans*, uma lesão hiperpigmentada de coloração marrom e aveludada, geralmente encontrada nas pregas cutâneas, foi relacionada a obesidade e resistência insulínica<sup>5</sup>.

Em adultos, a espessura da camada íntima-média da artéria carótida comum (cIMT) correlaciona-se com a incidência de eventos cardiovasculares, sendo, como tal, considerada um ferramenta útil para estratificação de risco cardiovascular<sup>6</sup>. Vários estudos mostraram que a cIMT acha-se aumentada em crianças com fatores de risco cardiovascular, o que pode torná-la uma ferramenta útil para avaliação de risco cardiovascular em crianças<sup>7,8</sup>.

Outro fator de risco cardiovascular é a massa ventricular esquerda (MVE)<sup>9</sup>. Como demonstrado pelo *Bogalusa Heart Study*, a adiposidade na infância acha-se relacionada à MVE em adultos, estando a hipertrofia ventricular esquerda forte e independentemente relacionada a morbimortalidade cardiovascular<sup>10,11</sup>. Ainda que a hipertrofia ventricular esquerda seja rara em crianças obesas, o remodelamento cardíaco já deve estar presente, o que se descobriu ser preditor de desfechos cardiovasculares adversos em adultos, particularmente em pacientes hipertensos<sup>12-15</sup>.

A dislipidemia é outro fator de risco cardiovascular relacionado a obesidade. Estima-se que 42% das crianças obesas apresentem anormalidades lipídicas, em particular aquelas com obesidade visceral<sup>16</sup>. Nessas, o padrão de anormalidade lipídica mais comum consiste em níveis elevados de triglicerídeos, níveis diminuídos de colesterol de lipoproteína de alta densidade e níveis normais a levemente elevados de colesterol de lipoproteína de baixa densidade.

As lipoproteínas plasmáticas parecem ser particularmente importantes na avaliação dos pacientes dislipidêmicos. A apolipoproteína B reflete todo o espectro de partículas aterogênicas. Em contraste, considera-se que a apolipoproteína A-I tenha propriedades antiaterogênicas<sup>17</sup>. A lipoproteína (a) consiste em uma partícula rica em colesterol de lipoproteína de baixa densidade. Em adultos, vários estudos identificaram a lipoproteína (a) como fator de risco para doença aterosclerótica prematura<sup>18</sup>. Em crianças, é um marcador potencial de risco cardiovascular, sendo, nesse contexto, considerada mais sensível do que medidas antropométricas por alguns autores<sup>19</sup>.

## Métodos

### Sujeitos

Trata-se de estudo observacional e transversal, em uma coorte de crianças obesas recrutadas aleatoriamente da Clínica de Risco

Cardiovascular do Departamento de Cardiologia Pediátrica do Hospital Pediátrico de Coimbra, Portugal. Este estudo está em conformidade com a Declaração de Helsinki. Todos os pais assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, que havia sido aprovado pelo Comitê de Ética local.

O critério de inclusão para o grupo de estudo foi obesidade primária [índice de massa corporal (IMC) acima do percentil 95 para sexo e idade] em crianças com idade entre 6 e 17 anos e sem doença recente ou crônica. O grupo controle incluiu crianças saudáveis da mesma faixa etária com IMC normal. Todos os participantes foram submetidos a jejum de 12 horas antes da avaliação clínica e coleta de sangue.

Os grupos de estudo e controle foram formados por 121 e 40 crianças, respectivamente, de ambos os sexos.

As seguintes variáveis foram analisadas: idade, idade puberal, sexo, IMC, circunferência abdominal (CA), porcentagem de massa gorda (%MG), *acanthosis nigricans*, cIMT, leptina, adiponectina, insulina, glicose, HOMA-IR, colesterol total, colesterol de lipoproteína de alta densidade, colesterol de lipoproteína de baixa densidade, triglicerídeos, apolipoproteína A-I, apolipoproteína B, lipoproteína (a), diâmetro diastólico final ventricular esquerdo (DDFVE), diâmetro sistólico final ventricular esquerdo (DSFVE), diâmetro do septo interventricular (SIV), diâmetro da parede posterior ventricular esquerda (PPVE), índice de massa ventricular esquerda (IMVE) e MVE, e espessura relativa da parede ventricular esquerda (ERP).

### Avaliação antropométrica e clínica

*Acanthosis nigricans* foi documentada como zero (0), se não presente, e como um (1), se presente. A idade puberal teve por base a classificação de Tanner, sendo dividida em pré-puberal (Tanner estágio 1) e puberal (Tanner estágio 2-5). Determinaram-se peso (em quilogramas com aproximação de 100 g), usando-se balança digital SECA 220 (Medical Scales and Measuring Systems, Alemanha), e altura (em centímetros com aproximação de 0,1cm), usando-se estadiômetro, com as crianças vestindo apenas roupas leves. Calculou-se o IMC com base na fórmula:  $IMC = (\text{peso}/\text{altura}^2)^{20}$ . Mediu-se a CA (com aproximação de 0,1cm) com uma fita métrica flexível plástica posicionada a meio caminho entre a última costela e a crista ilíaca. O percentil foi baseado em tabelas de CA publicadas<sup>21</sup>. Determinou-se a %MG através de bioimpedância elétrica, usando-se o analisador BIA 101 Anniversary (Akern SRL, Itália), sendo definida de acordo com tabelas de %MG publicadas por McCarthy<sup>22</sup>.

### Coleta de sangue e análise bioquímica

Soro e plasma foram preparados a partir de amostras de sangue venoso coletadas (15 ml) e congeladas (-80°C) para armazenamento até análise.

Os níveis de insulina foram determinados por quimioluminescência e processados no analisador IMMULITE® 2000 (Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltda), sendo os níveis de glicose analisados no sistema VITROS® 5.1 FS (Ortho Clinical Diagnostics, Johnson & Johnson) com tecnologia Micro Slide™. Calculou-se HOMA-IR com base na fórmula:  $HOMA-IR = \text{insulina (mU/l)} \times$

glicose (mmol/l)/22,5, considerando-se 3 como valor de corte para o diagnóstico de resistência insulínica.

Mediram-se os níveis das seguintes variáveis usando-se um analisador bioquímico automático VITROS 5.1 FS (Ortho Clinical Diagnostics, Johnson & Johnson): colesterol total, colesterol de lipoproteína de alta densidade, colesterol de lipoproteína de baixa densidade e triglicérides.

Os níveis de apolipoproteína A-I e B e lipoproteína (a) foram determinados através de imunonefelometria e processados no analisador do sistema BN ProSpec® (Siemens Healthcare Diagnostics Inc.).

Os níveis de leptina (eBioscience, San Diego, CA, EUA) e adiponectina (BioVendor, Brno, República Checa) foram avaliados usando-se kits de ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) comercialmente disponíveis, sendo as absorbâncias medidas a 450 nm (BIO-RAD Microplate Reader Model 680, Hercules, CA, EUA).

### Ultrassonografia

Para a determinação da cIMT, usaram-se o sistema de ultrassom General Electric Vivid 7 Dimension (GE, EUA) e uma sonda linear de alta resolução de 12-mHz, segundo a técnica recomendada por Mannheim<sup>23</sup>.

No mesmo sistema de ultrassom, avaliou-se o diâmetro ventricular esquerdo através de ecocardiografia bidimensional e em modo M em corte paraesternal do eixo longo com o paciente em decúbito lateral esquerdo, usando-se um transdutor de alta resolução de 3,5 mHz.

A MVE foi calculada usando-se a fórmula de Devereux:  $0,8 \{ 1,04 [DDFVE + PPVE + SIV]^3 - DDFVE^3 \} + 0,6$ . A geometria ventricular esquerda foi avaliada com base no IMVE (elevado se > P95 para sexo e idade) e na ERP (aumentada se > 0,41), sendo classificada como se segue: normal, se ambos os parâmetros estiverem dentro da faixa de normalidade; remodelamento concêntrico, se a ERP estiver aumentada e o IMVE for normal; hipertrofia concêntrica, se ambos os parâmetros estiverem aumentados; e hipertrofia excêntrica, se o IMVE estiver aumentado e a ERP, normal.

### Análise estatística

Os dados foram analisados usando-se o programa IBM SPSS 20. Para calcular o tamanho das amostras dos grupos de estudo e controle, usou-se o programa G\*Power 3.1.5. Com base em um nível de significância de 0,05, um poder de 0,80, um tamanho de efeito de 0,52 e uma relação entre grupos controle e estudo de 3, nossos grupos de estudo e controle tiveram que incluir 118 e 40 indivíduos, respectivamente.

Com base no tamanho da amostra das variáveis incluídas neste estudo, testou-se a normalidade com o teste de Kolmogorov-Smirnov ou de Shapiro-Wilk.

Para comparar as variáveis quantitativas nos dois grupos, usou-se o teste *t* de Student, para distribuição normal, e o teste U de Mann-Whitney, quando não normal. O teste de qui-quadrado foi usado para variáveis categóricas.

Para verificar a associação entre parâmetros quantitativos, usaram-se a correlação de Pearson, se sua distribuição fosse normal, e a correlação de Spearman, quando não.

As variáveis quantitativas foram expressas como média e respectivo erro padrão da média, e as variáveis qualitativas, como valores absolutos e relativos [N(%)].

Usou-se regressão logística para a análise multivariada entre os dois grupos.

Os resultados foram considerados estatisticamente significativos para  $p < 0,05$ .

## Resultados

### Análise comparativa entre os dois grupos

Cento e vinte e uma crianças obesas, 61 meninos e 59 meninas, com idades entre 6 e 17 anos (idade média,  $11,65 \pm 0,432$  anos) foram incluídas neste estudo. O grupo controle compreendeu 40 crianças não obesas saudáveis, 29 meninos e 12 meninas, da mesma faixa etária (idade média,  $12,73 \pm 0,27$  anos).

Primeiramente, os dois grupos foram comparados quanto aos parâmetros antropométricos, clínicos, analíticos e ultrassonográficos, cujos resultados são apresentados na Tabela 1.

Como idade ( $p = 0,038$ ) e sexo ( $p = 0,027$ ) mostraram significativas diferenças estatísticas entre os dois grupos, com idade maior no grupo controle, repetiu-se a análise usando regressão logística, mas ajustada para tais parâmetros. No ajuste, as diferenças estatísticas permaneceram, mas o DDFVE ( $p < 0,001$ ) e a MVE, ambos mais elevados no grupo obeso ( $p < 0,001$ ), permaneceram significativos.

### Análise do grupo obeso

No grupo obeso, analisou-se primeiramente a influência de sexo e faixa etária (pré- e adolescência) nessas variáveis. Com relação ao sexo, leptina ( $p = 0,001$ ) e adiponectina ( $p = 0,04$ ) foram significativamente maiores nas meninas, e DDFVE ( $p = 0,023$ ), MVE ( $p = 0,011$ ) e IMVE ( $p = 0,044$ ) foram significativamente mais elevados nos meninos. A análise por faixa etária mostrou diferenças estatisticamente significantes para DDFVE ( $p < 0,001$ ), DSFVE ( $p < 0,001$ ), SIV ( $p = 0,008$ ) e PPVE ( $p < 0,001$ ), maiores no grupo pré-adolescente, e IMC ( $p < 0,001$ ), CA ( $p < 0,001$ ), triglicérides ( $p = 0,014$ ) e adiponectina ( $p = 0,010$ ), maior no grupo adolescente.

*Acanthosis nigricans* foi identificada em 62% da população obesa (0% no grupo não obeso). No grupo pré-adolescente, o sexo masculino foi mais afetado (53,7% vs 48,5% no feminino) e, no grupo adolescente, predominou o sexo feminino (51,5% vs 46,3% no masculino).

Usou-se a correlação de Pearson para estabelecer a associação entre índices de adiposidade e resistência insulínica, dislipidemia, cIMT e IMVE.

Com relação aos achados ecocardiográficos, como mostra a Tabela 2, o IMC correlacionou-se direta e

Tabela 1 – Parâmetros antropométricos, analíticos e ultrassonográficos dos grupos obeso e não obeso

Variável	Obeso		Não obeso		Valor de p
	n	Média ± EPM	n	Média ± EPM	
Idade (anos)	121	11,65 ± 0,432	40	12,73 ± 0,270	0,038**
IMC	121	28,465 ± 0,438	40	18,933 ± 0,429	< 0,001*
CA (cm)	121	93,15 ± 1,197	40	68,16 ± 0,861	< 0,001**
% MG (%)	121	36,840 ± 0,647	40	18,544 ± 0,526	< 0,001*
Leptina (ng/ml)	118	28,973 ± 1,627	40	4,845 ± 0,706	< 0,001
Adiponectina (µg/ml)	95	3,597 ± 0,140	32	5,173 ± 0,413	0,001
HOMA-IR	118	2,81 ± 0,165	33	1,54 ± 0,151	< 0,001**
DDFVE (mm)	121	45,92 ± 0,54	40	44,28 ± 0,97	NS
DSFVE (mm)	121	29,29 ± 0,43	40	27,34 ± 0,74	< 0,023*
SIV (mm)	121	7,21 ± 0,16	40	7,11 ± 0,22	NS
PPVE (mm)	121	7,51 ± 0,17	40	6,92 ± 0,24	0,045*
MVE (g)	121	108,27 ± 3,75	40	95,80 ± 5,46	NS
IMVE	121	34,30 ± 0,79	40	28,80 ± 0,99	< 0,001*
ERP	121	0,33 ± 0,080	40	0,32 ± 0,012	NS
cIMT (mm)	119	0,49 ± 0,005	40	0,44 ± 0,055	0,001**
CT (mg/dl)	121	166,86 ± 2,522	40	163,83 ± 5,394	NS
LDL-C (mg/dl)	121	96,45 ± 2,44	40	82,71 ± 3,74	0,003*
HDL-C (mg/dl)	121	47,33 ± 0,90	40	59,17 ± 2,04	< 0,001**
TG (mg/dl)	121	92,33 ± 4,94	40	59,15 ± 4,28	< 0,001**
Apo A-I (g/l)	114	1,34 ± 0,018	33	1,47 ± 0,043	0,001*
Apo B (g/l)	114	0,74 ± 0,016	33	0,66 ± 0,032	0,016*
Lp (a) (mg/dl)	114	27,42 ± 2,56	33	17,6 ± 2,92	0,014*
Masculino N(%)	121	61 (50,8%)	40	29 (70,7%)	0,027*

N: tamanho da amostra; EPM: erro padrão da média; p-valor- nível de significância; IMC: índice de massa corporal; CA: circunferência abdominal; %MG: porcentagem de massa gorda; HOMA-IR: modelo de avaliação de homeostase para resistência insulínica; DDFVE: diâmetro diastólico final ventricular esquerdo; DSFVE: diâmetro sistólico final ventricular esquerdo; SIV: diâmetro diastólico do septo interventricular; PPVE: diâmetro da parede posterior ventricular esquerda; MVE: massa ventricular esquerda; IMVE: índice de massa ventricular esquerda; ERP: espessura relativa da parede ventricular esquerda; cIMT: espessura da camada íntima-média da artéria carótida comum; CT: colesterol total; LDL-C: colesterol de lipoproteína de baixa densidade; HDL-C: colesterol de lipoproteína de alta densidade; TG: triglicerídeos; Apo A-I: apolipoproteína A-I; Apo B: apolipoproteína B; Lp (a): lipoproteína (a); \*teste t de Student; \*\*teste U de Mann-Whitney.

moderadamente com DDFVE ( $r = 0,54$ ;  $p < 0,001$ ), DSFVE ( $r = 0,46$ ;  $p < 0,001$ ) e MVE ( $r = 0,54$ ;  $p < 0,001$ ), e menos com PPVE ( $r = 0,34$ ;  $p < 0,001$ ), SIV ( $r = 0,19$ ;  $p = 0,034$ ) e IMVE ( $r = 0,26$ ;  $p < 0,001$ ). A circunferência abdominal apresentou padrão semelhante, enquanto a %MG não se correlacionou a nenhum desses parâmetros. A ERP não se correlacionou a esses índices.

Identificaram-se IMVE acima do P95 e ERP  $> 0,41$  em 31,7% e 18,3% da amostra, respectivamente. Com base nesses achados, a geometria ventricular esquerda foi subdividida em três padrões: hipertrofia excêntrica (21,7%); hipertrofia concêntrica (10%); e remodelamento concêntrico (8,3%).

Quanto aos lipídios plasmáticos e ao perfil de lipoproteínas, o colesterol de lipoproteína de alta densidade foi a única variável que se correlacionou inversa, mas fracamente, com IMC ( $r = -0,30$ ;  $p < 0,01$ ) e CA ( $r = -0,26$ ;

$p < 0,01$ ). A %MG não mostrou correlações significativas com os níveis plasmáticos de lipídios e lipoproteínas.

O IMC correlacionou-se direta, mas fracamente, com leptina ( $r = 0,39$ ;  $p < 0,001$ ), cIMT ( $r = 0,21$ ;  $p = 0,026$ ) e HOMA-IR ( $r = 0,38$ ;  $p < 0,001$ ). A CA correlacionou-se direta, mas fracamente, com leptina ( $r = 0,34$ ;  $p < 0,001$ ), cIMT ( $r = 0,19$ ;  $p = 0,047$ ) e HOMA-IR ( $r = 0,36$ ;  $p < 0,001$ ). A %MG correlacionou-se direta, mas fracamente, com leptina ( $r = 0,29$ ;  $p = 0,002$ ) e HOMA-IR ( $r = 0,36$ ;  $p < 0,001$ ).

O HOMA-IR correlacionou-se inversamente com colesterol de lipoproteína de alta densidade ( $r = -0,2999$ ;  $p = 0,002$ ) e direta, mas fracamente, com os níveis de triglicerídeos ( $r = 0,25$ ;  $p = 0,006$ ).

Neste estudo, 38,1% da população foi considerada resistente à insulina, 68,9% tinha *acanthosis nigricans*, índice maior do que no grupo não resistente à insulina (31,1%),

**Tabela 2 – Correlações de índice de massa corporal, circunferência abdominal e porcentagem de massa gorda com os parâmetros ecocardiográficos, leptina, espessura íntima-média da artéria carótida comum e resistência insulínica no grupo obeso**

Variável	IMC (Kg/m <sup>2</sup> )		CA (cm)		%MG (%)	
	Correlação de Pearson	Valor de p	Correlação de Pearson	Valor de p	Correlação de Pearson	Valor de p
DDFVE (mm)	0,54**	< 0,001	0,53**	< 0,001	-0,05	0,593
DSFVE (mm)	0,46**	< 0,001	0,47**	< 0,001	-0,06	0,497
SIV (mm)	0,20*	0,034	0,16	0,103	0,16	0,082
PPVE (mm)	0,34**	< 0,001	0,32**	0,001	0,14	0,124
MVE (g)	0,54**	< 0,001	0,52**	< 0,001	0,09	0,324
IMVE	0,26**	< 0,001	0,10	0,298	0,09	0,311
ERP	0,06	0,508	0,05	0,578	0,17	0,064
clMT (mm)	0,21*	0,025	0,19*	0,047	0,03	0,725
Leptina (ng/ml)	0,34**	< 0,001	0,34**	< 0,001	0,29**	0,002
Adiponectina (µg/ml)	0,18*	0,046	0,27**	0,004	0,22**	0,016
HOMA-IR	0,38**	< 0,001	0,36**	< 0,001	0,35**	< 0,001

IMC: índice de massa corporal; CA: circunferência abdominal; %MG: porcentagem de massa gorda; HOMA-IR: modelo de avaliação de homeostase para resistência insulínica; DDFVE: diâmetro diastólico final ventricular esquerdo; DSFVE: diâmetro sistólico final ventricular esquerdo; SIV: diâmetro diastólico do septo interventricular; PPVE: diâmetro da parede posterior ventricular esquerda; MVE: massa ventricular esquerda; IMVE: índice de massa ventricular esquerda; ERP: espessura relativa da parede ventricular esquerda; clMT: espessura da camada íntima-média da artéria carótida comum; a correlação é significativa no nível de \*0,05 e no nível de \*\*0,01 (bicaudal).

embora tal diferença não seja estatisticamente significativa ( $p = 0,515$ ). Meninas e adolescentes representaram 60% e 62,2% do grupo resistente à insulina, a diferença não sendo estatisticamente significativa ( $p = 0,088$  e  $p = 0,221$ , respectivamente).

A clMT correlacionou-se diretamente a MVE ( $r = 0,21$ ;  $p = 0,019$ ), DDFVE ( $r = 0,30$ ;  $p = 0,001$ ) e DSFVE ( $r = 0,30$ ;  $p = 0,001$ ).

## Discussão

Demonstramos diferenças estatisticamente significativas nas variáveis analisadas entre os grupos obeso e controle e o claro impacto da adiposidade na resistência insulínica, dislipidemia, clMT e MVE em crianças obesas.

Resistência insulínica na infância é preditor de resistência insulínica no adulto. Trata-se da mais comum anormalidade metabólica relacionada à obesidade, sendo fortemente ligada a diabetes tipo 2 e distúrbios cardiovasculares<sup>24,25</sup>. Com base nos resultados de HOMA-IR, 38% dos indivíduos no grupo obeso foram considerados resistentes à insulina. Nenhum tinha diabetes tipo 2. No nosso estudo, a prevalência de resistência insulínica foi menor do que a publicada (50%-70%)<sup>26</sup>. Tal discrepância pode dever-se aos diferentes valores de corte de HOMA-IR usados nos vários relatórios para diagnosticar resistência insulínica, pois um valor de corte padrão não foi seguido<sup>27</sup>.

A associação entre obesidade e *acanthosis nigricans* foi bem documentada. A prevalência geral é de 62%, semelhante àquela encontrada em nosso grupo de crianças

obesas (65%), principalmente em meninos (70,5%). Como a insulina está relacionada a *acanthosis nigricans*, foi proposta por alguns autores como um marcador confiável de hiperinsulinemia e, conseqüentemente, de resistência insulínica<sup>28</sup>. Como esperado, a insulina mostrou correlação significativa com *acanthosis nigricans*. No entanto, não conseguimos estabelecer uma associação entre *acanthosis nigricans* e resistência insulínica, pois um terço das crianças obesas com resistência insulínica não apresentava evidência de *acanthosis nigricans*. Tal observação é consistente com alguns resultados publicados<sup>29</sup>. Claramente, na nossa experiência, a *acanthosis nigricans* não foi um marcador fidedigno de resistência insulínica, não devendo, portanto, ser usado como marcador de triagem de diabetes tipo 2 em crianças obesas, como proposto por alguns autores<sup>5</sup>. No entanto, como um sinal clínico no contexto da obesidade, ela deve alertar os clínicos para os mecanismos fisiopatológicos subjacentes da resistência insulínica e para agir de acordo. Nossas observações levaram à conclusão de que a resistência insulínica estava relacionada principalmente a %MG, IMC, CA e leptina, e inversamente ao colesterol de lipoproteína de alta densidade. Tais achados espelham os mais importantes fatores relacionados à resistência insulínica, principalmente a inter-relação entre adiposidade, adipocinas e dislipidemia.

A dislipidemia mostrou-se também um importante fator de risco cardiovascular na população do nosso estudo, em particular quando comparada ao grupo controle. Considerando-se os valores propostos pelo estudo *National Cholesterol Education Program Expert Panel on Cholesterol Levels in Children*<sup>30</sup>, 45% tinham níveis intermediários-altos a altos de triglicérides, 42,5%



tinham níveis intermediários-baixos a baixos de colesterol de lipoproteína de alta densidade e 31% tinham níveis intermediários-baixos a baixos de colesterol de lipoproteína de baixa densidade. A dislipidemia combinada representou 12,5% da nossa amostra. Esse padrão difere daquele encontrado em crianças não obesas, principalmente os altos níveis de colesterol total e de colesterol de lipoproteína de baixa densidade, sendo considerado particularmente aterogênico, pois as pequenas e densas partículas de lipoproteína de baixa densidade são eliminadas de modo ineficiente pelos receptores de lipoproteína de baixa densidade, níveis elevados de lipoproteína de baixa densidade total aumentam o risco de aprisionamento na matriz subendotelial e níveis diminuídos de partículas de lipoproteína de alta densidade limitam o transporte reverso do colesterol. Como observado no nosso estudo, a resistência insulínica correlacionou-se inversamente com o colesterol de lipoproteína de alta densidade, mas não com o colesterol de lipoproteína de baixa densidade, podendo contribuir para os mecanismos que desencadeiam a aterosclerose de início precoce, e, consequentemente, a doença cardiovascular em adultos jovens. A pesquisa mostra que a prevalência desse padrão de dislipidemia combinada está aumentando, sendo um preditor de disfunção vascular em adultos jovens e de eventos clínicos precoces na idade adulta.

Também comparamos apolipoproteína A-I, B e lipoproteína (a) entre os dois grupos. Embora o grupo obeso tenha um perfil mais aterogênico [níveis mais altos de apolipoproteína B e de lipoproteína (a) e mais baixos de apolipoproteína A-I], nenhuma dessas variáveis correlacionou-se com resistência insulínica. Individualmente, apolipoproteína B correlacionou-se fracamente com leptina ( $r = 0,33$ ;  $p < 0,001$ ), apolipoproteína A-I correlacionou-se inversa, mas fracamente com IMC ( $r = -0,19$ ;  $p = 0,042$ ), e lipoproteína (a) com IMC ( $r = 0,22$ ;  $p = 0,019$ ) e leptina ( $r = 0,21$ ;  $p = 0,029$ ). Diferentemente de Cunnigham e cols.<sup>19</sup>, que relataram ser a lipoproteína (a) um útil marcador de risco cardiovascular em crianças, não chegamos à mesma conclusão, possivelmente devido a diferenças na etnicidade populacional. Com base nesses achados, parece que as lipoproteínas plasmáticas não oferecem vantagem em relação às medidas de colesterol de lipoproteína no manuseio das dislipidemias e estratificação de risco durante a infância, pelo menos em nossa população. Na mesma linha, estudos em obesos adultos com resistência insulínica concluíram que as lipoproteínas plasmáticas não fornecem informação prognóstica adicional em comparação ao perfil padrão de colesterol de lipoproteína.

A aterogenicidade induzida por resistência insulínica e anormalidades lipídicas durante a infância resulta em alterações estruturais vasculares que podem ser avaliadas de modo não invasivo por ultrassonografia da cIMT. Essa variável foi validada como marcador de risco cardiovascular em crianças e adultos, embora em crianças obesas, as observações nem sempre foram consensuais<sup>31</sup>. Procuramos correlacionar cIMT com outros marcadores de risco cardiovascular e sua utilidade como um substituto de aterosclerose pré-clínica. Ao contrário dos achados de Tounian e cols.<sup>32</sup>, na nossa análise,

a cIMT foi significativamente maior ( $p < 0,001$ ) no grupo obeso. Nesse grupo, a análise multivariada demonstrou que as correlações mais significativas foram com idade ( $r = 0,26$ ;  $p = 0,004$ ), IMC ( $r = 0,21$ ;  $p = 0,025$ ) e CA ( $r = 0,19$ ;  $p = 0,047$ ), sugerindo uma ligação direta entre adiposidade e cIMT, embora lipídeos e lipoproteínas não estivessem relacionados. Esse último achado não coincide com as observações publicadas por Magnussen e cols.<sup>33</sup>, um estudo muito maior, em que dislipidemia infantil estava relacionada com aumento de cIMT na idade adulta. É provável que o menor tamanho de nossa amostra seja responsável por tais diferenças.

Também investigamos se MVE e IMVE estavam relacionados com adiposidade. O IMVE esteve acima do P95 em 32% do nosso grupo obeso. Através de análise multivariada, conseguimos mostrar uma correlação direta com idade, IMC e CA. No entanto, quando indexado a altura<sup>2,7</sup>, apenas o IMC manteve significativa correlação. Isso confirma observações prévias e reforça o impacto da adiposidade nas dimensões do ventrículo esquerdo, cujos efeitos adversos já estão presentes na população obesa jovem, e que sabidamente se estendem à idade adulta. Em adultos, o IMVE  $> 51 \text{ g/m}^{2,7}$  tem significado prognóstico, pois tais indivíduos são conhecidos por serem mais suscetíveis aos eventos cardiovasculares<sup>34,35</sup>. Tivemos ainda por objetivo avaliar a relação entre adiposidade e padrões geométricos ventriculares anormais. É importante ressaltar que 40% da nossa população apresentava padrões geométricos ventriculares anormais, o mais comum sendo a hipertrofia excêntrica ventricular esquerda (21,7%). Considerando que obesidade se caracteriza por sobrecarga crônica de volume, esse seria o padrão esperado. No entanto, vários estudos em adultos mostraram que a hipertrofia concêntrica é a anormalidade geométrica ventricular mais comum, mesmo na ausência de hipertensão arterial, indicando que, além da sobrecarga de volume, outros mecanismos desempenham um papel. Com base nesses resultados, postulamos que a sobrecarga de volume seja um importante fator contribuinte, pois não descobrimos nenhuma outra associação relevante. No entanto, 10% da nossa população tinha hipertrofia ventricular esquerda concêntrica e 8% tinha remodelamento ventricular esquerdo concêntrico. Essa última condição, embora não relacionada ao aumento do IMVE, mostrou-se associada com eventos cardíacos adversos, constituindo outro marcador para avaliação do risco cardiovascular em crianças<sup>36</sup>.

Este estudo apresenta algumas limitações, uma delas sendo o tamanho da amostra, em particular do grupo controle. Devido às características da nossa população local, nossa amostra incluiu apenas crianças caucasianas. Tais fatores podem representar um viés.

## Conclusões

Concluindo, enfatizamos os índices de adiposidade como um elo comum com as alterações adversas metabólicas e estruturais em crianças obesas. À medida que avançam pela idade adulta, esforços devem ser mantidos para reverter tais alterações, visando a modificações no estilo de vida, e potencialmente reduzindo a carga socioeconômica da doença cardiovascular na idade adulta.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Pires A, Matins P. Obtenção de dados: Pires A, Pereira AM, Silva PV, Marinho J. Análise e interpretação dos dados: Pires A, Sena C, Seïça R. Análise estatística: Pires A, Marques M, Sena C. Redação do manuscrito: Pires A, Matins P. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Pires A, Matins P, Silva PV, Marinho J, Castela E, Sena C, Seïça R. Procedimento de análise: Pereira AM.

## Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Referências

1. Freedman DS, Sirinivasan SR, Valdez RA, Williamson DF, Berenson GS. Secular increases in relative weight and adiposity in children over two decades: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*. 1997;99(3):420-6.
2. Must A, Jacques PF, Dallal GE, Bajema CJ, Dietz WH. Long term morbidity and mortality of overweight adolescences: a follow up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. *N Engl J Med*. 1992;327(19):1350-5.
3. Akinci G, Akinci B, Coskun S, Bayindir P, Hekimosoy Z, Ozmen B. Evaluation of markers of inflammation, insulin resistance and endothelial dysfunction in children at risk of overweight. *Hormones (Athens)*. 2008;7(2):156-62.
4. Kurtoglu S, Hatipoglu N, Mazuioglu M, Kendirci 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 Ped Endo*. 2010;2(3):100-6.
5. Kluczynek CE, Mariz LS, Souza LC, Solano GB, Albuquerque FC, Medeiros CC. Acanthosis nigricans and insulin resistance in overweight children and adolescents. *An Bras Dermatol*. 2012;87(4):531-7.
6. Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, O'Donnell CJ, Wolf PA, D'Agostino RB. Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2011;365(3):213-21.
7. Jarvisalo MJ, Jartti L, Nanto-Salonen K, Iriala K, Ronnema T, Hartiala JJ, et al. Increased carotid artery intima-media thickness: a marker of preclinical atherosclerosis in high risk children. *Circulation*. 2001;104(24):2943-7.
8. Sorof JM, Alexandrov AV, Garami JL, Turner JL, Grafe RE, Lai D, et al. Carotid ultrasonography for detection of vascular abnormalities in hypertensive children. *Pediatr Nephrol*. 2003;18(10):1020-4.
9. Malcolm DD, Burns TL, Mahoney LT, Lauer RM. Factors affecting left ventricular mass in childhood: the Muscatine Study. *Pediatrics*. 1993;92(5):703-9.
10. Li X, Li S, Ulusoy E, Chen W, Srinivasan SR, Berenson GS. Childhood adiposity as a predictor of cardiac mass in adulthood. *The Bogalusa Heart Study*. *Circulation*. 2004;110(22):3488-392.
11. Lorell BH, Carabello BA. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection and prognosis. *Circulation*. 2000;102(4):470-9.
12. Khoury PR, Mitsnefes M, Daniels SR, Kimball TR. Age-specific reference intervals for indexed left ventricular mass in children. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(6):709-14.
13. de Simone G, Daniels SR, Devereux RB, Meyer RA, Roman MJ, de Divitiis O, et al. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20(5):1251-60.
14. Chirinos JA, Segers P, De Buyzere ML, Kronmal RA, Raja MW, De Bacquer D, et al. Left ventricular mass: allometric Scaling, effect of obesity, and prognostic performance. *Hypertension*. 2010;56(1):91-8.

## Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

## Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de António Pires pela Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal.

15. Daniels SR, Meyer RA, Liang YC, Bove KE. Echocardiographically determined left ventricular mass index in normal children, adolescent and young adults. *J Am Coll Cardiol*. 1988;12(3):703-8.
16. Cook S, Kavey RE. Dyslipidemia and pediatric obesity. *Pediatr Clin North Am*. 2011;58(6):1363-73.
17. Srinivasan SR, Berenson GS. Serum apolipoproteins A-I and B as markers of coronary heart disease risk in early life: the Bogalusa Heart Study. *Clin Chem*. 1995;41(1):159-64.
18. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Boren J, Andreotti F, Watts GF, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein (a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J*. 2010;31(23):2844-53.
19. Cunningham TE, Sayers SM, Singh GR. Lipoprotein(a) identifies cardiovascular risk in childhood: the Australian Aboriginal Birth Cohort Study. *J Paediatr Child Health*. 2011;47(5):257-61.
20. Butte NF, Garza C, de Onis M. Evaluation of the feasibility of international growth standards for school-aged children and adolescents. *J Nutr*. 2007;137(1):153-7.
21. Fernandez JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr*. 2004;145(4):439-44.
22. McCarthy HD, Cole TJ, Fry T, Jebb SA, Prentice AM. Body fat reference curves for children. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30(4):598-602.
23. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarencu P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis*. 2007;23(1):75-80.
24. Milani RV, Lavie CJ, Mehra MR, Ventura HO, Kurtz JD, Messerli FH. Left ventricular geometry and survival in patients with normal left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2006;97(7):959-63.
25. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al; American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography, European Society of Cardiology. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr*. 2006;7(2):79-108.
26. Chiarelli F, Marcovecchio ML. Insulin resistance and obesity in childhood. *Eur J Endocrinol*. 2008;159 Suppl 1:S67-74.
27. Ascaso JF, Pardo S, Real JT, Lorente RI, Priego A, Carmena R. Diagnosing insulin resistance by simple quantitative methods in subjects with normal glucose metabolism. *Diabetes Care*. 2003;26(12):3320-5.

28. Viner RM, Segal TY, Lichtarowicz-Krynska E, Hindmarsh P. Prevalence of the insulin resistance syndrome in obesity. *Arch Dis Child*. 2005;90(1):10-4.
29. Hirschler V, Aranda C, Oneto A, Gonzalez C, Jadzonsky M. Is acanthosis nigricans a marker of insulin resistance in obese children? *Diabetes Care*. 2002;25(12):2353.
30. National Cholesterol Education Program (NCEP): highlights of the report of the expert panel on blood cholesterol levels in children and adolescents. *Pediatrics*. 1992;89(3):495-501.
31. Iannuzzi A, Licenziati MR, Acampora C, Salvatore V, Auremma L, Romano ML. Increased carotid intimal-media thickness and stiffness in obese children. *Diabetes Care*. 2004;27(10):2506-8.
32. Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, Varille V, Guy-Grand B, Sidi D, et al. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *Lancet*. 2001;359(9291):1400-4.
33. Magnussen CG, Venn A, Thomson R, Juonala M, Viikari JS, Berenson GS, et al. The association of pediatric low and high-density lipoprotein cholesterol dyslipidemia classifications and change in dyslipidemia status with carotid intima-media thickness in adulthood: evidence from the cardiovascular risk in Young Finns study, the Bogalusa Heart study, and the CDAH (Childhood Determinants of Adult Health) study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(10):860-9.
34. Kharod AM, Ramlogan SR, Kumar S, Raqhuveer T, Drake W, Dai H, et al. Childhood obesity increases left ventricular mass irrespective of blood pressure status. *Pediatr Cardiol*. 2014; 35(2):353-360.
35. Maggio AB, Aggoun Y, Marchand LM, Martin XE, Hermann F, Beghetti M, et al. Associations among obesity, blood pressure and left ventricular mass. *J Pediatr*. 2008;152(4):489-93.
36. Abel ED, Litwin SE, Sweeney G. Cardiac remodeling in obesity. *Physiol Rev*. 2008;88(2):389-419.