

Resistência Insulínica Pode Prejudicar a Redução da Espessura Mediointimal em Adolescentes Obesos

Insulin Resistance Can Impair Reduction on Carotid Intima-Media Thickness in Obese Adolescents

Priscila de Lima Sanches¹, Marco Túlio de Mello¹, Francisco Antonio Helfestein Fonseca¹, Natália Elias², Aline de Piano¹, June Carnier¹, Lian Tock¹, Lila Missae Oyama¹, Sergio Tufik^{1,2}, Ana Dâmaso¹

Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP¹; Associação de Fundo de Incentivo à Pesquisa – AFIP², São Paulo, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: O processo aterosclerótico no nível endotelial começa em idade precoce e parece estar associado com a obesidade e suas comorbidades como a resistência insulínica.

Objetivo: O objetivo deste estudo foi verificar a influência da resistência insulínica em marcadores inflamatórios e subclínicos de aterosclerose em adolescentes obesos.

Métodos: Sessenta e seis adolescentes obesos pós-púberes foram divididos em dois grupos de acordo com o índice de resistência insulínica estimado pelo Modelo de Avaliação da Homeostase (HOMA-RI): com resistência insulínica (RI) $n = 39$ e sem resistência insulínica (NRI) $n = 27$, e foram submetidos a uma intervenção interdisciplinar ao longo de um ano. A espessura mediointimal da artéria carótida comum (EMIC), e o tecido adiposo visceral e subcutâneo foram determinados por ultrassonografia. A composição corporal, pressão arterial, índice HOMA-RI, perfil lipídico e as concentrações de adipocinas [leptina, adiponectina, e inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1)] foram analisados antes e após a terapia.

Resultados: Ambos os grupos apresentaram melhoras significativas na composição corporal, estado inflamatório (redução da concentração de leptina e PAI 1; aumento de adiponectina plasmática) e redução da EMIC. Apenas o grupo NRI mostrou correlação positiva entre as alterações na gordura visceral (Δ Visceral) e mudanças na EMIC (Δ EMIC) ($r = 0,42$, $p < 0,05$). A análise por regressão linear simples revelou o Δ Visceral ser um preditor independente para a redução da EMIC nesse grupo (R^2 ajustado = $0,14$, $p = 0,04$). Os valores finais da EMIC permaneceram significativamente maiores no grupo RI, quando comparado com grupo NRI.

Conclusão: A presença de resistência insulínica pode prejudicar mudanças na EMIC levando ao desenvolvimento precoce da aterosclerose em adolescentes obesos submetidos a uma intervenção interdisciplinar. (Arq Bras Cardiol 2012;99(4):892-898)

Palavras-chave: Aterosclerose; fatores de risco; obesidade; adolescente; resistência à insulina.

Abstract

Background: The atherosclerotic process at the endothelial level begins in early ages and seems to be associated with obesity and its comorbidities as insulin resistance.

Objective: The aim of this study was to verify the influence of insulin resistance on inflammatory and subclinical markers of atherosclerosis in obese adolescents.

Methods: Sixty-six post-pubescent obese adolescents were divided in two groups according to homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) measurement: with insulin resistance (IR) $n=39$ and without insulin resistance (NIR) $n=27$, and submitted to an interdisciplinary intervention over the course of 1 year. Common carotid artery intima-media thickness (cIMT), visceral and subcutaneous adipose tissue was determined by ultrasound. Body composition, blood pressure, HOMA-IR, lipid profile and adipokines concentrations (leptin, adiponectin, and plasminogen activator inhibitor type (PAI-1)) were analyzed before and after the therapy.

Results: Both groups presented significant improvements in body composition, inflammatory state (reduction of leptin and PAI-1 concentration; increasing of plasma adiponectin) and reduction of cIMT. Only NIR group showed positive correlation between changes in visceral fat (Δ Visceral) and changes in cIMT (Δ cIMT) ($r = 0.42$; $p < 0.05$). Simple linear regression analyze revealed Δ Visceral to be an independent predictor to reduction of cIMT in this group (R^2 adjusted = 0.14 , $p = 0.04$). The final values of cIMT remained significantly higher in IR group when compared to NIR group.

Conclusion: The presence of insulin resistance can impair changes in cIMT leading to early development of atherosclerosis in obese adolescents submitted to an interdisciplinary intervention. (Arq Bras Cardiol 2012;99(4):892-898)

Keywords: Atherosclerosis; risk factors; obesity; adolescents; insulin resistance.

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

Correspondência: Prof^a Dra. Ana R. Dâmaso•

Rua Professor Francisco de Castro, 93, Vila Clementino. CEP 09020-050, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: ana.damaso@unifesp.br

Artigo recebido em 10/10/11; revisado em 13/10/11; aceito em 15/03/12.

Introdução

A medida da espessura mediointimal carotídea (EMlc) é um marcador de aterosclerose subclínica e seu aumento tem sido associado com a presença de fatores de risco como hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes e obesidade^{1,2}. Alguns estudos mostraram que o processo aterosclerótico no nível endotelial se inicia em idade precoce^{3,4}. Há evidências de que a EMlc é maior em crianças com obesidade do que em controles saudáveis, e que os efeitos da obesidade na infância sobre a vasculatura em adultos são cumulativos^{1,3,5}.

A obesidade é a causa fisiopatológica mais prevalente da Resistência Insulínica (RI), que é definida como a diminuição da resposta do tecido a ações celulares mediadas por insulina, conduzindo a uma redução na captação de glicose em todo o organismo em resposta à concentração fisiológica de insulina^{6,7}.

Além disso, o tecido adiposo, especialmente a gordura visceral, está relacionado com um aumento no risco cardiovascular e morbimortalidade além de produzir várias adipocinas pró-inflamatórias, incluindo leptina e inibidor do ativador de plasminogênio-1 (PAI-1), que desempenham importantes funções reguladoras em uma variedade de processos biológicos, incluindo a arterosclerose, além do papel na RI^{6,8-12}.

Estudos envolvendo diferentes tipos de intervenções (farmacológicas, nutricionais, mudanças no estilo de vida) têm mostrado resultados significativos na redução da EMlc em crianças e adolescentes¹³⁻¹⁶. Um estudo anterior do nosso grupo demonstrou que a melhoria na RI foi um preditor independente para reduzir a EMlc em adolescentes obesos submetidos a uma intervenção interdisciplinar no decorrer de um ano¹⁴. No entanto, o papel dos biomarcadores associados com a resistência insulínica e obesidade, tanto no desenvolvimento quanto no tratamento da aterosclerose subclínica, não é bem elucidado.

O objetivo do presente estudo foi, portanto, verificar se a presença de resistência insulínica exerce influência sobre a resposta e associação entre marcadores inflamatórios e subclínicos de aterosclerose em adolescentes obesos submetidos a um ano de intervenção interdisciplinar.

Métodos

Indivíduos do estudo

Um total de 66 adolescentes obesos pós-púberes¹⁷ (IMC > 95º percentil curvas de crescimento do CDC)¹⁸, na faixa etária de 14 a 19 anos ($16,75 \pm 1,63$ anos), incluindo 39 com Resistência Insulínica (RI) e 27 Não Resistência Insulínica (NRI), foi recrutado para um programa interdisciplinar de perda de peso durante um ano. A hiperleptinemia foi definida como valores basais de leptina acima de 20 ng/mL para os moços, e 24 ng/mL para as moças, com base em valores de referência citados por Gutin e cols.¹⁹. Os critérios de inclusão para a fase pós-puberal foram baseados na escala de Tanner (estágio 5) para moços e moças. Os critérios de não inclusão foram os seguintes: outras doenças metabólicas e endócrinas; consumo crônico de álcool; uso prévio de drogas como

esteroides anabólico-androgênicos ou psicotrópicos, os quais podem afetar a regulação do apetite, e gravidez. Foi obtido o consentimento informado dos pais e a aquiescência dos adolescentes para participar como voluntário em um programa interdisciplinar de perda de peso. Este estudo foi conduzido de acordo com os princípios da Declaração de Helsinque e foi formalmente aprovado pelo comitê de ética da Universidade Federal de São Paulo (nº 0135/04) e registrada no Ensaio Clínico (NCT01357883).

Medidas antropométricas e composição corporal

Os voluntários foram pesados com roupas leves e sem sapatos em uma balança Filizola com precisão de 0,1 kg. A altura foi medida com aproximação de 0,5 cm com um estadiômetro de parede (Sanny, modelo ES 2030). O Índice de Massa Corporal (IMC) foi calculado como peso dividido pela altura ao quadrado (wt/ht^2). A composição corporal foi medida por pletismografia por deslocamento de ar em um sistema de composição corporal BOD POD (versão 1.69; Life Measurement Instruments, Concord, CA).

Medições de gordura visceral e subcutânea

Todos os procedimentos de ultrassonografia abdominal e medições de gordura visceral e subcutânea foram realizados pelo mesmo especialista em imagem, cego ao diagnóstico, usando um transdutor multifrequencial de 3,5 MHz (banda larga). Esse procedimento permitiu uma redução na margem de risco por classificação inadequada. O coeficiente de variação intraexame para ultrassonografia foi 0,8%. Foram feitas medições por ultrassonografia da gordura visceral e subcutânea. A gordura subcutânea determinada por ultrassonografia foi definida como a distância entre a pele e a face externa do músculo reto abdominal, e gordura visceral foi definida como a distância entre a face interna do mesmo músculo e a parede anterior da aorta²⁰.

Medidas de espessura mediointimal da artéria carótida

A espessura mediointimal da artéria carótida foi medida pelo mesmo radiologista experiente, cego aos valores laboratoriais dos participantes e aos níveis de fatores de risco, antes e após a intervenção, usando equipamento de ultrassom de alta resolução (Logic 5 e Logic 7, General Electric) com transdutor linear de 7-14 MHz. O coeficiente de variação intraexame para a EMlc foi 4,36%. Os pacientes foram examinados em posição supina com o pescoço em hiperextensão. O protocolo envolveu repetidas medições manuais da parede oposta da carótida a 2 cm proximal da bifurcação do bulbo. Em uma imagem em modo B, longitudinal, na parede oposta da artéria carótida comum aparece como duas linhas paralelas brilhantes, separadas por um espaço hipoeicoico. A distância entre a borda de ataque da primeira linha brilhante na parede oposta (interface lúmen-intima) e a borda de ataque da segunda linha brilhante (interface média-adventícia) indica o EMlc da parede oposta conforme descrito anteriormente²¹. Foram tomadas três medidas da carótida comum esquerda e direita e a média das maiores medidas de cada lado representou a EMlc neste estudo².

Análise sérica

Amostras de sangue foram coletadas no ambulatório às 8h00, aproximadamente, após o jejum noturno. Após a coleta, o sangue foi centrifugado durante 10 min a 5.000 rpm e armazenado a -70 °C para futuras análises. Os materiais utilizados para a coleta eram descartáveis, adequadamente identificados e de qualidade reconhecida. O sangue foi coletado por um técnico especializado e qualificado.

A resistência insulínica foi estimada pelo modelo de avaliação da homeostase (HOMA-IR) e pelo índice de sensibilidade quantitativa à insulina (QUICKI). O HOMA-IR foi calculado como o produto da glicemia (glicemia de jejum) e insulina imunorreativa (I): (glicemia de jejum (mg/dL) × I (mU/L)/405). O QUICKI foi calculado como $1/(\log I + \log G)$. O corte do HOMA-IR adotado para adolescentes foi 3,16²².

As concentrações de leptina, adiponectina e PAI-1 foram medidas usando um *kit* de ensaio imunoenzimático (ELISA), comercialmente disponível, da R&D Systems (Minneapolis, EUA), de acordo com as instruções do fabricante.

Pressão arterial

A Pressão Arterial (PA) foi aferida pelo menos duas vezes no braço direito com um manômetro de mercúrio com manguito de tamanho adequado, com os voluntários sentados. O aparecimento do primeiro som (fase 1 de Korotkoff) foi utilizado para definir a PA sistólica, e o desaparecimento do som (fase 5 de Korotkoff) foi utilizado para definir PA diastólica¹⁴. A hipertensão foi determinada pelos valores de referência dos percentis de PA, por sexo, e de acordo com percentil de idade e estatura²³.

Metodologia de pesquisa

O programa de perda de peso interdisciplinar combinou treinamento físico (aeróbico mais treinamento de resistência) com terapia clínica, nutricional e psicológica. Todas as medições foram realizadas antes e após um ano de intervenção.

Terapia clínica

Para tratar dos parâmetros de saúde e clínicos, os adolescentes obesos consultaram o endocrinologista uma vez por mês. O acompanhamento médico e o tratamento foram baseados no histórico inicial do paciente e da família, exame físico e intervenção em quaisquer problemas de saúde que tiver desenvolvido no curso da terapia.

Protocolo de exercícios

O programa combinado de exercícios-treinamento físico foi realizado três vezes por semana durante um ano, e incluiu 30 minutos de treinamento aeróbico mais 30 minutos de treinamento de resistência por sessão. Os indivíduos foram instruídos a alternar a ordem dos exercícios (aeróbicos e de resistência) em cada sessão de treinamento.

O treinamento aeróbico consistiu em correr em uma esteira motorizada (Life Fitness Model-TR 9700HR) a uma intensidade de frequência cardíaca que representava o limiar ventilatório I (± 4 bpm), de acordo com os resultados do teste inicial de

consumo de oxigênio para exercícios aeróbicos. O programa de exercício foi baseado em diretrizes do American College of Sports Medicine (ACSM), 2009²⁴.

O treinamento de resistência também foi projetado com base nas recomendações da ACSM. Os exercícios foram direcionados a cada um dos principais grupos musculares. Todos os adolescentes tiveram duas semanas de adaptação ao treinamento para aprender o movimento (três séries de 15-20 repetições máximas). Após esse período de introdução, a carga de treinamento foi ajustada e a cada oito semanas o volume e a intensidade foram ajustados de forma inversa, diminuindo o número de repetições de 15-20 para 10-12 e 6-8, respectivamente, para três conjuntos. Todas as sessões foram rigorosamente supervisionadas por um fisiologista experiente.

Terapia nutricional

Consumo de energia foi fixado em níveis recomendados para indivíduos com baixos níveis de atividade física da mesma idade e sexo, seguindo uma dieta equilibrada. Uma vez por semana, os adolescentes receberam aulas de nutricionistas contemplando os temas relacionados a um padrão alimentar saudável. Todos os pacientes receberam consulta nutricional individual durante o programa de intervenção. No início do estudo e aos 12 meses do programa, foi coletado um registro dietético de três dias. Como a maioria das pessoas obesas subestimam seu consumo alimentar, foi solicitado a cada adolescente que registrasse a sua dieta com a ajuda dos pais. O grau de subnotificação ainda pode ser substancial; no entanto, esse é um método validado para avaliação do consumo dietético²⁰. Esses dados dietéticos foram inseridos em um computador pelo mesmo nutricionista, e a composição de nutrientes foi analisada por um programa de computador desenvolvido pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (NutWin software, para Windows, versão 1.5, 2002).

Terapia psicológica

Planos de tratamento de terapia psicológica foram estabelecidos com base em questionários validados, tendo em conta alguns dos problemas psicológicos causados pela obesidade, conforme descrito na literatura. Esses incluíam depressão, distúrbios alimentares, ansiedade, diminuição da autoestima e transtornos da imagem corporal. A terapia interdisciplinar consistiu de uma sessão semanal de grupo, de uma hora. Quando foram encontrados problemas de peso, a terapia psicológica individualizada foi recomendada.

Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas utilizando STATISTICA (versão 7.0 para Windows). A distribuição gaussiana das variáveis (incluindo valores de Δ) foi verificada com o teste de Kolmogorov Smirnov. Variáveis com distribuição normal foram expressas como média \pm Desvio Padrão (DP), enquanto as variáveis sem distribuição normal foram expressas como mediana [faixa quartil] em uma tabela descritiva. A análise de variância para medidas repetidas (ANOVA) foi utilizada para comparar os dados no momento basal e após a terapia, entre os dois grupos para as variáveis

paramétricas, e o teste U de Mann-Whitney seguido do teste dos sinais de Wilcoxon, para variáveis não paramétricas. Os coeficientes de correlação de Spearman foram calculados para avaliar possíveis relações entre as variáveis sem distribuição normal. A análise de regressão linear simples foi utilizada para verificar possíveis inter-relações entre as medidas.

Resultados

Grupo inteiro

Após um ano de intervenção interdisciplinar, ambos os grupos apresentaram melhoras significativas na composição corporal (Tabela 1) [redução da massa corporal total, do Índice de Massa Corporal (IMC), da massa de gordura corporal (% e kg), gordura visceral e subcutânea, e aumento da massa magra (%)]; perfil lipídico (Tabela 2) (redução do colesterol total, colesterol LDL e triglicérides); e marcadores inflamatórios (Tabela 3) (redução de concentração de leptina e PAI-1, bem como aumento adiponectina plasmática). A relação leptina/adiponectina também foi reduzida (Tabela 3).

Ambos os grupos apresentaram uma redução significativa da EMlc e aumento dos valores do QUICKI, conforme mostram as Tabelas 3 e 2, respectivamente.

Grupo de não resistência insulínica (NRI)

Foi observada uma redução significativa na relação gordura visceral/subcutânea, no final da terapia de perda de peso. Depois de analisar a correlação entre Δ EMlc com mudanças (Δ) na composição corporal, perfil lipídico e fatores inflamatórios, foi encontrada uma correlação positiva somente entre Δ EMlc com mudanças na gordura visceral (Δ visceral) ($r = 0,42$; $p < 0,05$). Para identificar qual a relação causada-efeito possível na correlação encontrada, uma análise de regressão linear simples foi realizada e revelou que Δ Visceral é um preditor independente para redução da EMlc nesse grupo (R^2 ajustado = 0,14, $p = 0,04$).

Grupo de resistência insulínica (RI)

Em condições basais, esse grupo apresentou correlação positiva entre a EMlc e relação de gordura visceral/subcutânea ($r = 0,37$, $p < 0,05$), mas a redução da EMlc não se associou com a melhora de nenhuma variável.

Melhorias significativas na concentração de insulina, HOMA-IR, VLDL e massa corporal magra (kg) foram encontrados depois de um ano. Além disso, os valores finais da EMlc e do QUICKI permaneceram significativamente superior e inferior, respectivamente, neste grupo, quando comparado com o grupo NRI.

Discussão

Um dos achados mais importante deste estudo foram as reduções significativas na hiperleptinemia, PAI-1, e relação leptina/adiponectina, bem como um aumento na concentração de adiponectina (Tabela 3) em ambos os grupos. A alta concentração de PAI-1 está relacionada com a expressão aumentada de moléculas de adesão celular-vascular e diminuição da sensibilidade a insulina, os quais estão implicados na iniciação da disfunção endotelial^{25,26}. Por outro lado, a adiponectina exerce um importante papel anti-inflamatório e antiaterogênico. Além disso, no final da terapia, houve redução da prevalência de hiperleptinemia em 36% (a partir de 100% a 64%) associada a uma redução em 32% (de 59% a 27%) na resistência insulínica, em todos os pacientes analisados (dados não exibidos). A atenuação do estado inflamatório promovida por essa terapia interdisciplinar é relevante, uma vez que a concentração alterada dessas adipocinas participa no início e progressão da aterosclerose^{25,27}.

No grupo NRI, houve uma redução significativa da relação de gordura visceral/subcutânea. Essa medida vem sendo considerada um importante indicador de risco cardiovascular. A gordura visceral está fortemente associada

Tabela 1 - Composição corporal em ambos os grupos antes e após a intervenção interdisciplinar

	Sem Resistência Insulínica (NRI=27)						Com Resistência Insulínica (RI=39)					
	Condição basal		1 ano		Δ		Condição basal		1 ano		Δ	
Massa corporal total (kg)	99,70	± 12,95	89,68	± 12,61*	-10,02	± 6,35	110,95	± 15,90	98,88	± 17,22*	-12,08	± 8,62
IMC (kg/m ²)	36,33	± 4,78	32,39	± 4,76*	-3,94	± 2,52	38,46	± 5,21	33,84	± 5,58*	-4,62	± 3,13
Massa de gordura corporal (%)	47,38	± 5,77	39,94	± 7,86*	-7,44	± 4,27	47,85	± 5,55	38,39	± 7,52*	-9,47	± 4,60
Massa magra (%)	52,62	± 5,77	60,07	± 7,85*	7,45	± 4,25	52,42	± 5,34	61,61	± 7,52*	9,28	± 4,51
Massa de gordura corporal (kg)	47,60	± 10,56	36,31	± 11,08*	-11,29	± 5,62	52,89	± 11,03	38,55	± 11,64*	-14,48	± 6,94
Massa magra (kg)	52,09	± 6,28	53,23	± 6,03	0,60	± [-0,70-4,40]	57,71	± 8,49	60,77	± 9,66*	1,30	± [-0,12-6,40]
Gordura visceral (cm)	4,13	± 1,12	2,41	± 1,00*	-1,66	± 0,77	4,71	± 1,64	3,23	± 1,36*	-1,51	± 1,41
Gordura subcutânea (cm)	4,12	± 0,96	3,09	± 0,64*	-0,97	± 0,97	4,14	± 0,89	3,36	± 0,86*	-0,82	± 0,77
Relação gordura visc/subc	1,06	± 0,36	0,82	± 0,40*	-0,23	± 0,36	1,19	± 0,49	1,00	± 0,43	-0,18	± 0,46

Dados expressados em média ± DP e mediana [intervalo quartil];

* Diferença entre os valores basais e após 1 ano ($p \leq 0,05$)

valor de p obtido pelo teste paramétrico ANOVA para medidas repetidas

IMC-Índice de massa corporal

Tabela 2 - Parâmetros relacionados com o perfil lipídico, metabolismo da glicose e pressão arterial em ambos os grupos, antes e após a intervenção interdisciplinar

	Sem Resistência Insulínica (NRI=27)						Com Resistência Insulínica (RI=39)					
	Condição basal		1 ano		Δ		Condição basal		1 ano		Δ	
Colesterol total (mg/dL)	163	± 28	153	± 26*	-9	± 12	166	± 32	155	± 26*	-11	± 19
LDL-c (mg/dL)	98	± 23	89	± 21*	-8	± 14	100	± 27	91	± 22*	-9	± 16
HDL-c(mg/dL)	46	± 10	48	± 10	2	± 4	43	± 8	44	± 7	1	± 6
VLDL (mg/dL)	18	± 8	15	± 7	-3	± 6	21	± 9	18	± 9*	-3	± 8
Triglicérides (mg/dL)	82	± [58-113]	65	± [52-79]*	-11	± [-35-0]	95	± [71-146]	76	± [64-102]*	-15	± [-38-5]
Glicose (mg/dL)	87	± 6	87	± 5	0	± 5	91	± 7	91	± 8	0	± 10
Insulina (IU/dL)	10,53	± 2,60	8,80	± 5,34	-3,10	± [-4,20-0,87]	20,51	± 6,67	14,13	± 11,21*	-7,30	± [-9,90-3,90]
HOMA-IR	2,26	± 0,53	1,93	± 1,25	-0,74	± [-0,97-0,34]	4,64	± 1,62	3,30	± 3,29*	-1,61	± [-2,60-0,69]
QUICKI	0,34	± 0,01	0,36	± 0,03*	0,02	± 0,03	0,31	± 0,01	0,33	± 0,03†	0,02	± 0,03
MBP (mmHg)	129	± [126-129]	83	± [83- 86]*	-44	± 5	129	± [126-132]	86	± [83-93]*	-42	± 7

Dados expressados em média ± DP e mediana [intervalo quartil];

* Diferença entre os valores basais e após 1 ano ($p \leq 0,05$)

† Diferença entre os valores finais ($p \leq 0,05$);

valor de p obtido pelo teste paramétrico ANOVA para medidas repetidas e teste U não paramétrico de Mann-Whitney seguido do teste dos sinais de Wilcoxon;

LDL-c- colesterol da lipoproteína de baixa densidade, **HDL-c-** colesterol da lipoproteína de alta densidade, **VLDL-** lipoproteínas de muito baixa densidade;

HOMA-IR- índice de resistência insulínica avaliado pelo modelo de homeostase; **QUICKI-** índice quantitativo de sensibilidade a insulina; **MBP-** pressão arterial média.

Tabela 3 - Marcadores inflamatórios e espessura médio-intimal carotídea (EMIC), em ambos os grupos antes e após a intervenção interdisciplinar

	Sem Resistência Insulínica (NRI=27)						Com Resistência Insulínica (RI=39)					
	Condição basal		1 ano		Δ		Condição basal		1 ano		Δ	
Leptina (ng/mL)	52,24	± 24,74	30,36	± 18,15*	-14,99	± [-30,42-1,89]	51,66	± 26,68	27,89	± 19,95*	-18,32	± [-27,71-6,51]
Adiponectina (ig/L)	4,93	± [3,72-9,89]	5,53	± [4,07-10,39]*	1,19	± 2,83	4,07	± [3,11-7,49]	4,32	± [3,72-9,44]*	1,39	± 2,07
Relação leptina/adiponectina	10,45	± [3,63-17,19]	3,76	± [2,37-6,65]*	-3,08	± [-10,11-0,94]	10,43	± [4,83-19,14]	4,60	± [2,12-7,19]*	-5,62	± [-10,52-2,22]
PAI-1 (ng/mL)	12,69	± 7,51	9,24	± 8,31*	-3,70	± 3,42	13,58	± 8,17	9,11	± 7,85*	-4,47	± 7,18
Resistina (ng/mL)	14,94	± 8,07	14,93	± 7,08	-0,57	± 3,48	15,84	± 8,33	16,98	± 9,11	0,63	± 5,77
EMIC (mm)	0,40	± 0,05	0,32	± 0,04*	-0,07	± 0,05	0,42	± 0,06	0,37	± 0,06†	-0,05	± 0,07

Dados expressados em média ± DP e mediana [intervalo quartil];

* Diferença entre os valores basais e após 1 ano ($p \leq 0,05$)

† Diferença entre os valores finais ($p \leq 0,05,05$);

valor de p obtido pelo teste paramétrico ANOVA para medidas repetidas e teste U não paramétrico de Mann-Whitney seguido do teste dos sinais de Wilcoxon;

PAI-1 = inibidor do ativador de plasminogênio-1; **EMIC** - espessura médio-intimal carotídea.

com complicações relacionadas com a obesidade como a diabetes tipo 2 e doença arterial coronariana^{28,29}.

Outro dado relevante no estudo foi a correlação positiva entre as alterações na gordura visceral (Δ Visceral) e mudanças na EMIC (Δ EMIC), verificada nesse grupo. Estudos têm demonstrado que a associação entre o tecido adiposo visceral e desenvolvimento da aterosclerose é independente da idade, obesidade geral ou quantidades de gordura subcutânea. Além disso, o tecido adiposo visceral e seus macrófagos residentes no tecido adiposo apresentam maior liberação de adipocinas pró-inflamatória e menos adiponectina^{28,29}. No entanto, não é claro quanta redução de gordura visceral é necessária para induzir alterações metabólicas favoráveis.

Neste estudo, uma redução média de $1,66 \pm 0,77$ cm na espessura visceral apresentou uma correlação positiva com Δ EMIC no grupo NRI, sugerindo que a resistência insulínica poderia influenciar a associação entre a gordura visceral e a EMIC, uma vez que essa correlação não foi encontrada no o grupo RI. Para entender melhor essa associação, foi realizada uma análise de regressão simples. Verificou-se que a mudança na gordura visceral foi um preditor independente de melhora na EMIC, destacando a importância de desenvolver estratégias para evitar a obesidade abdominal e doença aterosclerótica²⁹. Esses resultados também sugerem que a presença de RI pode ter contribuído para a correlação positiva entre a EMIC e a relação de gordura visceral/subcutânea.

Embora ambos os grupos tenham apresentado uma redução na EMLc, é importante observar que, no grupo RI, essa medida se manteve significativamente maior que no grupo NRI, reforçando que o marco de resistência insulínica poderia corroborar o desenvolvimento precoce da aterosclerose em adolescentes obesos.

Um ano de terapia interdisciplinar também promoveu uma melhoria significativa na composição corporal independentemente da presença de resistência insulínica (Tabela 1). Esses achados corroboram as evidências da literatura, que demonstram a eficácia dos programas de perda de peso para melhorar a sensibilidade à insulina e evitar que a resistência insulínica prejudique o processo de perda de peso em crianças obesas e adolescentes^{30,31}.

Conclusões

Este estudo mostra que a presença de resistência insulínica exerce influência sobre a resposta e associação entre marcadores inflamatórios e subclínicos de aterosclerose, em

adolescentes obesos submetidos a um ano de intervenção interdisciplinar. Mais estudos são necessários para melhor compreensão dos mecanismos envolvidos na associação entre obesidade, resistência insulínica e aterosclerose subclínica, sua prevenção precoce e melhora do tratamento clínico.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado por Associação de Fundo de Incentivo à Pesquisa (AFIP); Fapesp 2006/00684-3, Fapesp 2008/53069-0, Fapesp 2011/50356-0, Fapesp 2011/50414-0; Fapesp (Cepid/Sleep #9814303-3 S.T) CNPq, e Capes.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de doutorado de Priscila de Lima Sanches pela Universidade Federal de São Paulo.

Referências

1. Reinehr T, Kiess W, de Sousa G, Stoffel-Wagner B, Wunsch R. Intima-media thickness in childhood obesity: relations to inflammatory marker, glucose metabolism, and blood pressure. *Metabolism*. 2006;55(1):113-8.
2. Rabago Rodriguez R, Gómez-Díaz RA, Tanus Haj J, Avelar Garnica FJ, Ramirez Soriano E, Nishimura Meguro E, et al. Carotid intima-media thickness in pediatric type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2007;30(10):2599-602.
3. Le J, Zhang D, Menees S, Chen J, Raghuvver G. "Vascular age" is advanced in children with atherosclerosis-promoting risk factors. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3(1):8-14.
4. Dalla Pozza R, Beyerlein A, Thilmany C, Weissenbacher C, Netz H, Schmidt H, et al. The effect of cardiovascular risk factors on the longitudinal evolution of the carotid intima medial thickness in children with type 1 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2011;10:53.
5. Beauloye V, Zech F, Tran HT, Clapuyt P, Maes M, Brichard SM. Determinants of early atherosclerosis in obese children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(8):3025-32.
6. Reyes M, Gahagan S, Díaz E, Blanco E, Leiva L, Lera L, et al. Relationship of adiposity and insulin resistance mediated by inflammation in a group of overweight and obese Chilean adolescents. *Nutr J*. 2011;10:4.
7. Levy-Marchal C, Arslanian S, Cutfield W, Sinaiko A, Druet C, Marcovecchio ML, et al.; Insulin Resistance in Children Consensus Conference Group. Insulin resistance in children: consensus, perspective, and future directions. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(12):5189-98.
8. Mathieu P, Lemieux I, Després JP. Obesity, inflammation, and cardiovascular risk. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;87(4):407-16.
9. Filková M, Haluzík M, Gay S, Senolt L. The role of resistin as a regulator of inflammation: implications for various human pathologies. *Clin Immunol*. 2009;133(2):157-70.
10. Beltowski J. Leptin and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2006;189(1):47-60.
11. Oliveira MA, Fagundes RL, Moreira EA, Trindade EB, Carvalho T. Relação de indicadores antropométricos com fatores de risco para doença cardiovascular. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(4):478-85.
12. Costa GB, Horta N, Resende ZF, Souza G, Barreto LM, Correia LH, et al. Índice de massa corporal apresenta boa correlação com o perfil pró-aterosclerótico em crianças e adolescentes. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(3):261-7.
13. Ferreira WP, Bertolami MC, Santos SN, Barros MRAC, de Matos Barretto RB, Pontes SC Jr, et al. One-month therapy with simvastatin restores endothelial function in hypercholesterolemic children and adolescents. *Pediatr Cardiol*. 2007;28(1):8-13.
14. de Lima Sanches P, de Mello MT, Elias N, Fonseca FA, de Piano A, Carnier J, et al. Improvement in HOMA-IR is an independent predictor of reduced carotid intima-media thickness in obese adolescents participating in an interdisciplinary weight-loss program. *Hypertens Res*. 2011;34(2):232-8.
15. Woo KS, Chook P, Yu CW, Sung RY, Qiao M, Leung SS, et al. Effects of diet and exercise on obesity-related vascular dysfunction in children. *Circulation*. 2004;109(16):1981-6.
16. Meyer AA, Kundt G, Lenschow U, Schuff-Werner P, Kienast W. Improvement of early vascular changes and cardiovascular risk factors in obese children after a six-month exercise program. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(9):1865-70.
17. Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical Longitudinal standards for height, weight, weight velocity and stages of puberty. *Arch Dis Child*. 1976;51(3):170-9.
18. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hyattsville: National Center for Health Statistics. [Accessed on 2007 Jan]. Available from: <http://www.cdc.gov/nchs/hs.htm>.
19. Gutin B, Ramsey L, Barbeau P, Cannady W, Ferguson M, Litaker M, et al. Plasma leptin concentrations in obese children: changes during 4-mo periods with and without physical training. *Am J Clin Nutr*. 1999;69(3):388-94.
20. de Piano A, Prado WL, Caranti DA, Siqueira KO, Stella SG, Lofrano M, et al. Metabolic and nutritional profile of obese adolescents with nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;44(4):446-52.
21. Guardamagna O, Abello F, Saracco P, Baracco V, Rolfo E, Pirro M. Endothelial activation, inflammation and premature atherosclerosis in children with familial dyslipidemia. *Atherosclerosis*. 2009;207(2):471-5.
22. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics*. 2005;115(4):e500-3.

23. Guidelines of prevention of atherosclerosis in childhood and adolescence. *Int J Atheroscler*. 2006;1(1):1-30.
24. Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM, Manore MM, Rankin JW, Smith BK.; American College of Sports Medicine. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Spor Exerc*. 2009;41(2):459-71.
25. Zhang H, Cui J, Zhang C. Emerging role of adipokines as mediators in atherosclerosis. *World J Cardiol*. 2010;2(11):370-6.
26. Muniyappa R, Iantorno M, Quon MJ. An integrated view of insulin resistance and endothelial dysfunction. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008;37(3):685-711.
27. Tian L, Luo N, Klein RL, Chung BH, Garvey WT, Fu Y. Adiponectin reduces lipid accumulation in macrophage foam cells. *Atherosclerosis*. 2009;202(1):152-61.
28. Hamdy O, Porramatikul S, Al-Ozairi E. Metabolic obesity: the paradox between visceral and subcutaneous fat. *Curr Diabetes Rev*. 2006;2(4):367-73.
29. Lakka TA, Lakka HM, Salonen R, Kaplan GA, Salonen JT. Abdominal obesity is associated with accelerated progression of carotid atherosclerosis in men. *Atherosclerosis*. 2001;154(2):497-504.
30. Birkebaek NH, Lange A, Holland-Fischer P, Kristensen K, Rittig S, Vilstrup H, et al. Effect of weight reduction on insulin sensitivity, sex hormone-binding globulin, sex hormones and gonadotrophins in obese children. *Eur J Endocrinol*. 2010;163(6):895-900.
31. Tompkins CL, Moran K, Preedom S, Brock DW. Physical activity-induced improvements in markers of insulin resistance in overweight and obese children and adolescents. *Curr Diabetes Rev*. 2011;7(3):164-70.