

Relação entre o Tecido Adiposo Epicárdico e Resistência à Insulina em Crianças Obesa

The Relationship Between Epicardial Adipose Tissue and Insulin Resistance in Obese Children

Hatice Güneş,¹ Hakan Güneş,² Fatih Temiz³

Kahramanmaraş Sutcu Imam University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics,¹ Kahramanmaraş – Turquia

Kahramanmaraş Sutcu Imam University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology,² Kahramanmaraş – Turquia

Kahramanmaraş Sutcu Imam University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Endocrinology and Metabolism,³ Kahramanmaraş – Turquia

Resumo

Fundamentos: A resistência à insulina (RI) é um distúrbio importante em crianças obesas, pois está intimamente relacionado a doenças cardiovasculares. O tecido adiposo epicárdico (TAE) desempenha um papel no desenvolvimento da RI devido a moléculas bioativas secretadas, sendo que o processo inflamatório dessas moléculas pode causar atraso eletromecânico atrial (AEA).

Objetivo: O objetivo do nosso estudo foi determinar a relação entre o TAE e o AEA com a RI em crianças obesas.

Métodos: O estudo incluiu 94 pacientes obesos. A IR foi calculada usando o Modelo de Avaliação da Homeostase da Resistência à Insulina (HOMA-IR) e definida como HOMA-IR maior que o percentil 90 em uma curva de percentil específica para idade e sexo. Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com sua RI. Todos os pacientes foram submetidos a exames ecocardiográficos. A significância estatística foi estabelecida como valor de $< 0,05$ bicaudal.

Resultados: A TAE encontrava-se significativamente maior no grupo RI ($p < 0,001$). O valor de corte ideal para que o TAE previsse a RI foi $> 3,85$ mm, com especificidade de 92,5% e sensibilidade de 68,5% ($p = 0,002$). No modelo de regressão logística multivariada, o TAE (OR = 1.256, IC de 95%: 1.016–1.53, $p = 0.035$) esteve associado à RI após o ajuste para as variáveis estatisticamente significativas na análise univariada. O AEA inter e intra-atrinal mostrou-se significativamente prolongado no grupo RI em comparação com o grupo sem RI ($p < 0,010$; $p = 0,032$, respectivamente).

Conclusão: No nosso estudo, revelamos que o TAE esteve positivamente correlacionada com a RI e foi preditor independente de RI. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(4):675-682)

Palavras-chave: Pericárdio; Tecido Adiposo; Obesidade; Criança; Resistência à Insulina, Ecocardiografia/métodos.

Abstract

Background: Insulin resistance (IR) is an important disorder in obese children because it is closely related to cardiovascular diseases. Epicardial adipose tissue (EAT) plays a role in the development of IR due to secreted bioactive molecules, and the inflammatory process of these molecules may cause atrial electromechanical delay (EMD).

Objective: The objective of our study was to determine the relationship between EAT and EMD with IR in obese children.

Methods: Ninety-four obese patients were included in the study. IR was calculated using the Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR) and defined as HOMA-IR greater than the 90th percentile in an age- and sex-specific percentile curve. Patients were divided into two groups according to their IR. All patients underwent echocardiographic examinations. Statistical significance was set to a two-sided p -value < 0.05 .

Results: EAT was significantly higher in the IR group ($p < 0.001$). The optimal cut-off value for EAT to predict IR was found to be > 3.85 mm, with 92.5% specificity and 68.5% sensitivity ($p = 0.002$). In the multivariate logistic regression model, EAT (OR = 1.256, 95% CI: 1.016–1.53, $p = 0.035$) was also associated with IR after adjustment for variables found to be statistically significant in univariate analysis. Inter- and intra-atrial EMD was significantly prolonged in the IR group compared to the group without IR ($p < 0.010$; $p = 0.032$ respectively).

Conclusion: In our study, we revealed that EAT was positively correlated with IR and was an independent predictor of IR. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(4):675-682)

Keywords: Pericardium; Adipose Tissue; Obesity; Child; Insulin Resistance; Echocardiography/methods.

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

Correspondência: Hakan Gunes •

Sutcu Imam University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology. Avşar Mah, Batı Çevreyolu Blv 251/A. CEP: 46000, Kahramanmaraş – Turquia

E-mail: drhakangunes83@hotmail.com

Artigo recebido em 26/03/2019, revisado em 12/06/2019, aceito em 23/06/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190197>

Introdução

A obesidade é um grande problema de saúde em todo o mundo devido à sua crescente prevalência e desenvolvimento precoce na vida da população.¹⁻³ O número de pessoas com sobrepeso tende a aumentar progressivamente nos países desenvolvidos e em desenvolvimento, e a proporção de pessoas obesas é de cerca de um terço da população de adolescentes.⁴⁻⁶ Como resultado, as complicações da obesidade, como a síndrome metabólica, diabetes mellitus tipo 2 (DM), distúrbios cardiovasculares, distúrbios respiratórios e problemas psicossociais tendem a aumentar.^{7,8}

A obesidade está tipicamente associada à resistência à insulina (RI) e distúrbios do metabolismo da glicose. O tecido adiposo armazenado nos tecidos subcutâneo e visceral desempenha um papel importante no desenvolvimento da RI pelas proteínas ativas que secreta.⁹ A distribuição desse tecido adiposo é igualmente importante, com o acúmulo de gordura intra-abdominal intimamente ligado à IR.¹⁰ Além disso, já se sabe que o tecido adiposo subcutâneo está correlacionado à RI, com a DM estando ou não presente.^{11,12} Estudos recentes demonstraram que depósitos de gordura visceral extra-abdominal, como tecido adiposo mediastinal e tecido adiposo epicárdico (TAE), também estão relacionados à RI.^{9,13,14} A associação entre resistência à insulina dependente da obesidade e TAE não foi totalmente explicada.

A obesidade infantil é um importante fator de risco para fibrilação atrial, enquanto a remodelação estrutural é muito importante.¹⁵ Em muitos estudos, essa estreita relação foi investigada com o atraso eletromecânico atrial (AEA), sendo um dos marcadores ecocardiográficos, definido como o atraso temporal entre o início da atividade elétrica detectada e a realização da força no miocárdio. O AEA é um indicador de heterogeneidade da condução atrial e também pode ser obtido facilmente por imagem com Doppler tecidual (TDI).¹⁶ Além disso, demonstrou-se que o AEA é prolongado em doenças associadas à resistência à insulina.^{17,18} No entanto, a relação entre atraso eletromecânico e resistência à insulina em pacientes obesos não foi estudada.

O objetivo do nosso estudo foi determinar a relação entre TAE e resistência à insulina. Além disso, investigou-se a relação entre a resistência à insulina e o atraso eletromecânico.

Métodos

População de estudo

Para este estudo prospectivo e transversal, foram incluídos 94 pacientes obesos com idades entre 8 e 18 anos, admitidos no ambulatório de Endocrinologia Pediátrica da Universidade Kahramanmaraş Sütçüimam entre agosto de 2018 e fevereiro de 2019. A equipe de enfermagem do ambulatório realizou todas as medidas antropométricas, como peso e altura, com os pacientes vestindo apenas roupas íntimas. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado dividindo-se o peso em quilogramas pela altura ao quadrado em metros. A obesidade foi definida como IMC maior que o percentil 95 em uma curva de percentil específica para idade e sexo. Valores acima do percentil 99 foram definidos como obesidade mórbida.¹⁹

A resistência à insulina de todos os pacientes foi calculada e categorizada com base na resistência à insulina. A resistência à insulina foi calculada usando o Modelo de Avaliação da Homeostase da Resistência à Insulina (HOMA-IR) (glicose plasmática em jejum (mmol/L) × insulina plasmática em jejum (mU/L)/22,5) e definida como HOMA-IR maior que o percentil 90 em curva percentil específica para idade e sexo.²⁰

Pacientes com DM, Síndrome de Cushing, resistência à insulina conhecida; os que usam medicamentos para resistência à insulina; os que apresentam hipoglicemia; com distúrbios metabólicos cardiovasculares e hepáticos conhecidos; e aqueles com janelas acústicas ruins para ecocardiografia foram excluídos. Os dados demográficos e laboratoriais dos pacientes foram registrados. Todos os pacientes foram submetidos a ecocardiografia transtorácica padrão, incluindo Doppler tecidual e exames ecocardiográficos realizados por um cardiologista especializado. O mesmo cardiologista avaliou os resultados de ETT pré-alta de 20 pacientes selecionados aleatoriamente para avaliar a reprodutibilidade da espessura do TAE e dos parâmetros do Doppler tecidual para o atraso eletromecânico atrial. Utilizando o método de Bland-Altman, a diferença média em termos de intraobservação foi de 3,8% (0,23 ± 0,54%), indicando boa reprodutibilidade.

Ecocardiograma

Os exames ecocardiográficos transtorácicos foram realizados por ecocardiografistas especializados, cegos às informações clínicas dos pacientes, com o sistema de ultrassonografia cardíaca Vivid 7® (GE VingMed Ultrasound AS; Horten, Noruega) usando sondas de 2,5 a 5 MHz. As imagens ecocardiográficas foram realizadas nas posições lateral e supina esquerda. Os exames ecocardiográficos Doppler 2D, modo M, pulsado e fluxo colorido foram feitos em todos os pacientes. Eixos paraesternais longos e curtos, janelas apicais e subcostais foram utilizadas para obter traçados Doppler e imagens bidimensionais. Foram quantificados os diâmetros atriais esquerdo e direito, os diâmetros sistólico final e diastólico final do ventrículo esquerdo, bem como as espessuras das paredes posterior e septal do ventrículo esquerdo na diástole. Os volumes do átrio esquerdo foram quantificados com a fração de ejeção (FE) do VE pelo método disco com a regra de Simpson. A função diastólica VE foi quantificada pelas velocidades do fluxo transmitral, ou seja, E de pico (diastólica inicial), A de pico (diastólica final), razão E/A, bem como o tempo de desaceleração da onda E (TD) e tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV).

A avaliação ecocardiográfica e a quantificação da gordura epicárdica foram realizadas através da identificação do espaço livre de eco entre o revestimento externo do miocárdio e a camada visceral do pericárdio. Sua mensuração foi realizada perpendicularmente à parede livre do ventrículo direito na janela paraesternal do eixo longo. O nível da medida foi no ventrículo médio e o tempo foi ajustado para a diástole final, com uma média de três ciclos cardíacos. Para alinhar o feixe de ultrassom perpendicularmente à parede livre do ventrículo direito, o anel aórtico foi aceito como marco anatômico.²¹

Ecocardiografia com Doppler tecidual (EDT)

O volume da amostra com Doppler pulsado foi colocado no nível do anel mitral lateral do VE, anel mitral septal e anel tricúspide do VD, a partir da vista no corte apical de quatro câmaras. O intervalo de tempo entre o início da onda P no ECG de superfície e o início da onda diastólica tardia (Am), chamada PA, foi obtido a partir do anel mitral lateral (PA lateral), anel mitral septal (PA septal) e anel tricúspide do VD (PA tricúspide). A diferença entre a PA septal e a PA tricúspide (PA septal - PA tricúspide) foi identificada como o atraso eletromecânico intra-atrial, enquanto a diferença entre a PA lateral e a PA tricúspide (PA lateral - PA tricúspide) foi identificada como atraso eletromecânico inter-atrial.¹⁶

Análise estatística

Todas as análises estatísticas foram realizadas com o software SPSS 14 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). A significância estatística foi estabelecida como valor de $< 0,05$ bicaudal. As variáveis categóricas foram expressas por número e percentuais, e as contínuas como média \pm desvio padrão (DP) ou mediana e intervalos interquartílicos (IIQ), conforme sua normalidade de distribuição. A suposição de normalidade dos dados foi determinada pelo teste de Kolmogorov Smirnov. O teste t da amostra independente e o teste U de Mann-Whitney foram usados para comparar os dados entre os grupos. O teste do qui-quadrado foi usado para comparação das variáveis categóricas. As análises de correlação foram realizadas usando o teste de correlação de Pearson no caso de variáveis normalmente distribuídas e o teste de correlação de Spearman para variáveis não-normalmente distribuídas. Determinou-se o ponto de corte ideal para que o TAE previsse a RI usando a análise da curva característica operador-receptor (ROC) MedCalc (v12.7.8). A análise foi feita determinando-se a área sob a curva (AUC) com intervalo de confiança de 95%. O melhor valor de corte para o TAE foi determinado pelo cálculo da maior soma de sensibilidade e especificidade-1. As variáveis RI e outras variáveis disponíveis foram analisadas quanto à correlação pela análise univariada. Variáveis com correlação significativa na análise univariada foram inseridas no modelo de regressão logística multivariada com o método *backward stepwise*, juntamente com outros fatores de confusão em potencial para determinar preditores independentes de RI.

Resultados

Os pacientes inscritos foram agrupados em dois grupos com base na presença de resistência à insulina. Quarenta pacientes apresentaram resistência à insulina e 54 pacientes não apresentaram resistência. Ambos os grupos tiveram distribuição semelhante por idade e sexo. ($p = 0,102$, $p = 0,069$, respectivamente). Entre as medidas antropométricas, peso, altura e IMC mostraram-se significativamente maiores em pacientes com resistência à insulina. Além disso, as medidas de pressão arterial diastólica e sistólica estiveram significativamente maiores no grupo com RI. Uma comparação dos parâmetros laboratoriais revelou que o grupo com RI apresentava níveis séricos de insulina e glicose significativamente mais elevados ($p < 0,001$, $p = 0,002$, respectivamente). Os demais

parâmetros laboratoriais foram semelhantes entre os grupos (Tabela 1). Entre as medidas ecocardiográficas padrão, a espessura do TAE estava significativamente elevada no grupo com RI ($p = 0,004$). Outros parâmetros ecocardiográficos e laboratoriais padrão foram semelhantes entre os dois grupos. A Tabela 2 apresenta atrasos eletromecânicos atriais registrados a partir de diferentes segmentos anulares. A PA lateral e septal esteve significativamente mais elevada no grupo com RI ($62,2 \pm 8,3$ vs. $56,6 \pm 8,4$, $p = 0,002$; $46,1 \pm 6,1$ vs. $42,7 \pm 5,9$, $p = 0,019$, respectivamente). A PA tricúspide mostrou-se semelhante entre os grupos. AEA inter e intra-atrial encontrava-se significativamente prolongado no grupo com RI em comparação com o grupo sem resistência à insulina ($23 (18-30)$ vs. $19,5(15-23,5)$, $p < 0,010$; $9,5 (6,2-10,0)$ vs. $6 (4-9,2)$, $p = 0,032$ respectivamente).

Tabela 3 apresenta os parâmetros ecocardiográficos que apresentaram correlações com o HOMA-IR. A espessura do TAE, AEA inter e intra-atrial, PA lateral e septal estiveram positivamente com o correlacionados HOMA-IR.

O melhor valor de corte para o TAE para a predição de resistência à insulina foi $> 3,85$ mm, com especificidade de 92,5% e sensibilidade de 68,5% (AUC = 0,672; IC 95%, 0,563-0,781; $p = 0,002$ (Figura 1).

No modelo de regressão logística multivariada, usando o método *backward stepwise*, espessura do TAE (OR = 1,256, IC 95%: 1,26-4,82, $p = 0,035$) e PAS (OR = 1.039, IC 95%: 1,007-1.072, $p = 0,015$) continuaram sendo preditores significativos de RI após o ajuste para as variáveis de confusão, consideradas estatisticamente significativas na análise univariada (Tabela 4).

Discussão

O presente estudo investigou a relação entre tecido adiposo epicárdico e resistência à insulina em crianças obesas. Demonstrou-se que o tecido adiposo epicárdico está positivamente correlacionado à RI, sendo preditor independente da RI.

A RI denota uma condição de insensibilidade relativa dos tecidos periféricos (por exemplo: músculo, fígado e tecido adiposo) aos efeitos do hormônio. A RI desempenha um papel fundamental no desenvolvimento e progressão de fatores de risco cardiometabólicos que, em associação à obesidade, devido aos efeitos lipolíticos dos adipócitos, levam a grandes quantidades de ácidos graxos livres e a alterações na secreção de adipocinas, ambas envolvidas na modulação de sensibilidade à insulina.²⁰⁻²² Embora a prevalência de RI seja variável entre os obesos, Gabato et al. encontraram o índice de 29,1% em seu estudo.²³ Em diversos outros estudos, esse índice mostrou-se superior a 50%.²⁴⁻²⁷ Em nosso estudo, a taxa de RI foi de 43%. O motivo dessa diferenciação pode ser explicado pelo uso do valor constante do HOMA-IR em outros estudos, mas, em nosso estudo, usamos os valores percentuais do HOMA-IR de acordo com a idade e o sexo.

O HOMA-IR é uma estimativa aproximada da RI, com base na relação entre glicemia de jejum e níveis de insulina, com valores mais elevados de HOMA-IR representando uma RI mais severa.¹⁰ Valores mais elevados de RI e HOMA-IR aumentam o risco cardiometabólico. Não há evidências de associação entre

Tabela 1 – Características basais do grupo de estudo

	Pacientes obesos com resistência à insulina (n = 40)	Pacientes obesos sem resistência à insulina (n = 54)	p
Idade, mediana (IIQ), anos	13 (11–16)	12 (9–15)	0,102
Altura, mediana [IIQ], m	1,65 (1,55–1,70)	1,60 (1,43–1,65)	0,009
Peso, média ± DP, kg	83,47 ± 21,22	64,13 ± 18,24	< 0,001
IMC, mediana (IIQ)	31,8 (28,1–36,9)	29,7 (25–32,3)	0,019
Sexo feminino/masculino (n)	20/20	37/17	0,069
PAS, mediana (IIQ), mmHg	110 (100–130)	100 (80–130)	0,003
PAD, mediana (IIQ), mmHg	80 (70–90)	70 (60–80)	0,016
Frequência cardíaca, média ± DP, batimentos/min	72 ± 6	72,7	0,945
Exames laboratoriais			
Glicemia, média ± DP, mg/dL	92 ± 8	87 ± 6	0,002
Insulina, mediana (IIQ), µIU/L	32,5 (24,6–42,7)	13,6 (10,4–16,8)	< 0,001
HbA1c, mediana (IIQ), %	5,5 (5,2–5,6)	5,4 (5,1–5,6)	0,590
Ureia, média ± DP, mg/dL	9,9 ± 3,2	9,5 ± 1,9	0,606
ALT, mediana (IIQ), U/L	25 (16–34)	22 (17–28)	0,167
AST, média ± DP, U/L	24,9 ± 8,7	25,3 ± 7,5	0,807
Proteína total, mediana (IIQ), g/dL	7,6 (7,3–7,9)	7,6 (7,2–8,0)	0,672
Albumina, média ± DP,	4,7 ± 0,2	4,8 ± 0,4	0,577
Triglicérides, mediana (IIQ), mg/dL	131 (112–155)	118 (90–154)	0,289
Colesterol total, média±DP, mg/dL	171,2 ± 32,3	160,6 ± 21,5	0,079
HDL colesterol, média±DP, mg/dL	41,8 ± 9,0	41,0 ± 8,7	0,686
Colesterol LDL, mediana (IIQ), mg/dL	89,5 (73,2–113,7)	86,5 (73–104,5)	0,491
TSH, mediana (IIQ), mIU/L	2,55 (1,15–3,16)	2,79 (2,06–3,87)	0,061
T4, mediana (IIQ), ng/dL	1,21 (1,13–1,33)	1,17 (1,06–1,30)	0,172
Cortisol, média ± DP, µg/Dl	10,4 ± 6,4	10,0 ± 4,8	0,760
Glóbulos brancos, mediana (IIQ), x 10 ³ /mm ³	8330 (7232–10150)	8385 (7365–9900)	0,921
Hemoglobina, média ± DP, g/dL	13,8 ± 0,9	13,5 ± 1,0	0,171
Contagem de plaquetas, média ± DP, 10 ³ /mm ³	333 ± 77	340 ± 72	0,595
LDGV, mediana (IIQ), %	13,6 (13,1–14,2)	13,4 (12,8–14,0)	0,147
Parâmetros ecocardiográficos			
FE, mediana (IIQ), %	70 (70–72)	72 (70–72)	0,667
DDVE, média ± DP, mm	4,3 ± 0,5	4,1 ± 0,4	0,059
DSVE, média ± DP, mm	3,3 ± 0,6	3,2 ± 0,5	0,329
Diâmetro do AE, mediana (IIQ), cm	3,0 (3,0–3,4)	3,1 (3,0–3,3)	0,792
Diâmetro AD, média ± DP, mm	3,3 ± 0,5	3,2 ± 0,5	0,165
Espessura do VD, mediana (IIQ), cm	0,50 (0,42–0,60)	0,50 (0,40–0,55)	0,121
Diâmetro do VD, mediana (IIQ), mm	2,7 (2,4–3,0)	2,5 (2,2–2,8)	0,176
Espessura da parede posterior, mediana (IIQ), mm	0,80 (0,70–0,90)	0,70 (0,70–0,80)	0,111
Espessura septal, mediana (IIQ), mm	0,80 (0,70–0,90)	0,70 (0,70–0,90)	0,664
Tecido adiposo epicárdico, mediana (IIQ), mm	7,15 (5,5–8,8)	5,5 (3,3–7,7)	0,004

IMC: índice de massa corporal; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; HbA1c: hemoglobina A1c; ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; TSH: hormônio estimulante da tireoide; LDGV: largura de distribuição de glóbulos vermelhos; FE: fração de ejeção; DDVE: dimensão diastólica ventricular esquerda; DSVE: dimensão sistólica ventricular esquerda; AE: átrio esquerdo; AD: átrio direito; VD: ventrículo direito. Os dados são apresentados como média ± desvio padrão (DP), número e porcentagem, ou mediana e intervalo interquartil (IIQ). $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significante.

Tabela 2 – Comparação dos Parâmetros de Atraso Eletromecânico Atrial Medidos por Doppler Tecidual

	Pacientes obesos com resistência à insulina (n = 40)	Pacientes obesos sem resistência à insulina (n = 54)	p
PA Lateral, média ± DP, ms	62,2 ± 8,3	56,6 ± 8,4	0,002
PA septal, média ± DP, ms	46,1 ± 6,1	42,7 ± 5,9	0,019
PA tricúspide, média ± DP, ms	38,0 ± 5,8	36,1 ± 4,7	0,088
AEA interatrial, mediana (IIQ), ms	23 (18–30)	19,5 (15–23,5)	0,010
AEA intra-atrial, mediana (IIQ), ms	9,5 (6,2–10,0)	6 (4–9,2)	0,032

PA: intervalo de tempo desde o início da onda P no ECG de superfície até o início do intervalo da onda Am com ecocardiografia por Doppler tecidual; AEA: atraso eletromecânico; IIQ: intervalos interquartis.

Tabela 3 – Parâmetros ecocardiográficos que se correlacionam com o HOMA-IR

Variáveis que se correlacionam com o HOMA-IR	R	P
Tecido adiposo epicárdico	0,422	< 0,001
AEA interatrial	0,360	< 0,001
AEA intra-atrial	0,345	0,001
PA Lateral	0,451	< 0,001
PA Septal	0,305	0,001

HOMA-IR: modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina; PA: intervalo de tempo entre o início da onda P no ECG de superfície e o início do intervalo da onda Am com ecocardiografia por Doppler tecidual; AEA: atraso eletromecânico.

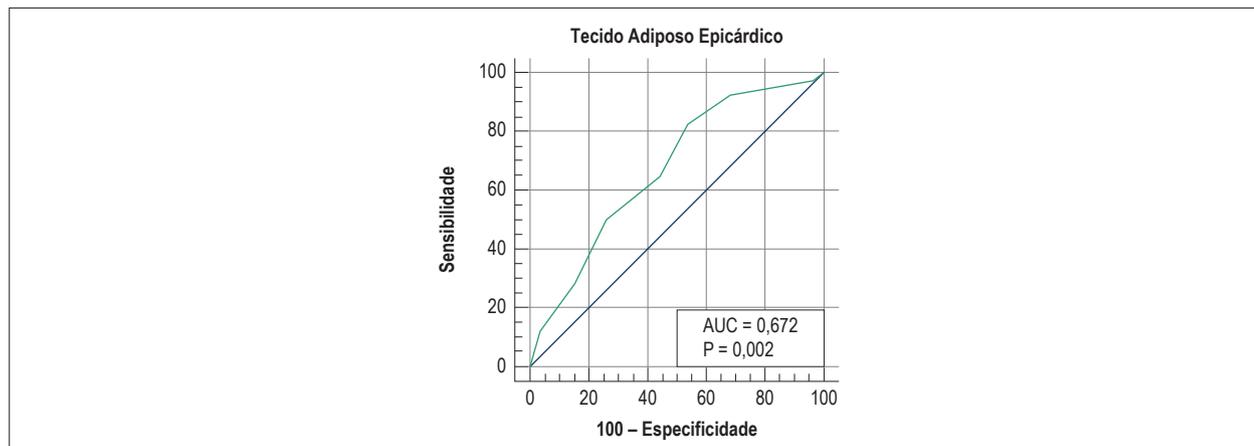


Figura 1 – Curva característica operador-receptor (ROC) do TAE para prever a resistência à insulina.

medidas de RI e FA incidente.²⁸ Muitos estudos mostraram que a RI está intimamente relacionada às funções atriais.^{29,30} Em nosso estudo, observou-se que os valores de HOMA-IR se correlacionaram positivamente com os parâmetros do Doppler tecidual atrial, indicando função atrial em crianças obesas e elevação da condução atrial tecidual no grupo com RI.

A obesidade causa prolongamento do tempo de condução eletromecânica por diversos mecanismos, como inflamação adiposa na parede atrial, aumento da atividade do sistema nervoso simpático, aumento do processo inflamatório, desregulação da adipocinina e ativação de vias de sinalização pró-fibrótica. Demonstrou-se que o prolongamento da

condução eletromecânica é propenso a fibrilação atrial.³¹ A RI, frequentemente associada à obesidade, afeta as funções atriais devido à inflamação subclínica existente. Em nosso estudo, tanto o tempo de condução intra-atrial quanto o tempo de condução interatrial estiveram maiores em crianças obesas com resistência à insulina, de acordo com a literatura, em comparação com o grupo sem RI. Isso pode ser explicado pelo processo inflamatório associado à resistência à insulina e pelo atraso na transmissão desse processo inflamatório no tecido atrial. À luz dessas informações, pode-se dizer que crianças obesas com resistência à insulina podem ser mais propensas a fibrilação atrial.

Tabela 4 – Análise univariada e multivariada de predição da resistência à insulina

	Análise univariada						Análise multivariada					
	B	EP	Wald	P	OR	IC 95%	B	E.P.	Wald	P	OR	IC 95%
Tecido adiposo epicárdico	0,275	0,098	7,886	0,005	1,317	1,087–1,596	0,228	0,108	4,423	0,035	1,256	1,016–1,553
Pressão arterial sistólica	0,044	0,015	8,384	0,004	1,045	1,014–1,077	0,038	0,016	5,896	0,015	1,039	1,007–1,072
Pressão arterial diastólica	0,049	0,019	6,959	0,008	1,050	1,013–1,089						
PA Lateral	0,078	0,027	8,661	0,003	1,081	1,026–1,139						
PA Septal	0,095	0,038	6,386	0,012	1,100	1,022–1,184						
AEA interatrial	0,066	0,029	5,123	0,024	1,068	1,009–1,130						
AEA intra-atrial	0,149	0,065	5,352	0,021	1,161	1,023–1,318						
Altura	3,845	1,671	5,292	0,021	46,737	1,767–1236,369						
Peso	0,032	0,011	8,804	0,003	1,033	1,011–1,055						

Todas as variáveis da Tabela 1 e da Tabela 2 foram examinadas e somente aquelas com valores significativos de $p < 0,05$ são mostradas na análise univariada. Análises de regressão logística multivariada incluindo todas as variáveis da análise univariada com o método enter. Valor de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. As variáveis não significativas da análise de regressão logística multivariada não foram indicadas na tabela. B: Coeficientes Beta; IC: Intervalo de confiança; AEA: atraso eletromecânico. OR: odds ratio; PA: intervalo de tempo entre o início da onda P no ECG de superfície e o início do intervalo da onda Am com ecocardiografia por Doppler tecidual; E.P.: erro-padrão; Wald: teste Wald.

A gordura epicárdica é um acúmulo visceral de gordura que apresenta a maioria das propriedades fisiopatológicas de outros tecidos adiposos viscerais, como deposição lipídica e liberação de hormônios, citocinas e quimiocinas, causando também inflamação local.³²⁻³⁵ Demonstrou-se que a distribuição de gordura corporal, particularmente a distribuição de gordura abdominal, está correlacionada com o tecido adiposo epicárdico.³³ Portanto, a relação entre a espessura do tecido adiposo epicárdico obtida na ecocardiografia e diversas condições patológicas, como a síndrome metabólica, doença arterial coronariana, hiperlipidemia, elevação da pressão arterial e RI foram estudados em pacientes obesos adultos e pediátricos. O tecido adiposo epicárdico causa o desenvolvimento e/ou agravamento da RI, aumentando os ácidos graxos livres, TNF, IL1, IL6, causando liberação de resistina e diminuição dos níveis de adiponectina.³⁶ Diversos estudos examinaram a relação entre o tecido adiposo epicárdico e a RI, demonstrando uma correlação entre tecido adiposo epicárdico e a IMC em adultos obesos.³⁷⁻³⁹ Abacı et al.⁴⁰ mostraram correlação significativa com o tecido adiposo epicárdico em crianças obesas.⁴⁰ De acordo com a literatura disponível, nosso estudo demonstrou uma correlação entre o IMC e o tecido adiposo epicárdico. Ishorbagy et al.⁴¹ relataram tecido adiposo epicárdico maior em pacientes obesos em comparação com controles saudáveis, embora não tenham apresentado predição da síndrome metabólica.⁴¹ Da mesma forma, Abacı et al.⁴⁰ sugeriram que o tecido adiposo epicárdico não conseguiu prever a RI em crianças obesas.⁴⁰ Por outro lado, descobrimos que o tecido adiposo epicárdico era preditor independente de RI. A causa dessa discrepância é que nosso estudo foi um estudo de caso-controle aninhado que incluiu apenas pacientes em vez de controles saudáveis. Outro motivo importante foi que, em nosso estudo, a RI foi medida utilizando-se percentis determinados de acordo com idade e sexo.

A relação entre pressão arterial e RI foi demonstrada em muitos estudos.^{42,43} Em nosso estudo, descobrimos que a pressão arterial sistólica é preditor independente de RI. Isso pode ser devido ao

aumento do tecido adiposo no corpo, que desempenha um papel importante na RI e na inflamação subclínica causada por citocinas inflamatórias, como IL-6, IL-1 e TFN-alfa, secretadas nesse tecido adiposo. A inflamação subclínica pode prejudicar a função endotelial e aumentar a pressão sanguínea, diminuindo a liberação de NO. Outro mecanismo possível é que pode haver ativação simpática do processo inflamatório da obesidade e relacionado à obesidade.^{36,44-46}

Nosso estudo teve algumas limitações: sua principal limitação foi o tamanho relativamente pequeno da amostra. O TAE ecocardiográfico é uma medida linear e, portanto, pode não avaliar o volume total de gordura epicárdica que varia em vários locais do miocárdio. Como o TAE é um tecido metabolicamente ativo, citocinas inflamatórias e marcadores inflamatórios podem ser investigados em estudos futuros. A ausência de medição da circunferência abdominal foi outra limitação, impedindo a determinação de uma relação entre a circunferência abdominal e gordura epicárdica.

Conclusão

Em conclusão, o tecido adiposo epicárdico é um parâmetro barato e de fácil acesso, que pode ser facilmente medido pela ecocardiografia, e usado para identificar a resistência à insulina em crianças. Como o atraso eletromecânico atrial mostrou-se elevado em crianças obesas com resistência à insulina, ele deve ser acompanhado de perto para avaliar a fibrilação atrial.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Güneş H; Obtenção de dados e Análise estatística: Güneş, H, Temiz F; Análise e interpretação dos dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Güneş H, Güneş, H, Temiz F.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Kahramanmaraş Sütçü İmam University sob o número de protocolo 349/2019. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

1. World Health Organization. (WHO). "Global and regional trends by UN Regions, 1990–2025; Overweight:1 990-2015". Geneva;2016. [Cited in 2018 Jan 10] Available from: <http://apps.who.int/gho/data/node.main.NUTUNREGIONS?>
2. Lobstein T, Jackson-Leach R, Moodie ML, Hall KD, Gortmaker SL, Swinburn BA, et al. Child, and adolescent obesity: part of a bigger picture. *Lancet*. 2015;385(9986):2510-20.
3. de Onis M, Blössner M, Borghi E. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(5):1257-64.
4. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA*. 2014;311(8):806-14.
5. Strauss RS, Bradley LJ, Brolin RE. Gastric bypass surgery in adolescents with morbid obesity. *J Pediatr*. 2001;138(4): 499-504.
6. Roberto CA, Swinburn B, Hawkes C, Huang TT, Costa SA, Ashe M, et al. Patchy progress on obesity prevention: emerging examples, entrenched barriers, and new thinking. *Lancet*. 2015;385(9985):2400-9.
7. Han JC, Lawlor DA, Kimm SY. Childhood obesity. *Lancet*. 2010;375(9727):1737-48.
8. Kelly AS, Barlow SE, Rao G, Inge TH, Hayman LL, Steinberger J, et al. American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, and Council on Clinical Cardiology. Severe obesity in children and adolescents: identification, associated health risks, and treatment approaches: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128(15):1689-712.
9. Iacobellis G, Leonetti F. Epicardial adipose tissue and insulin resistance in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(11):6300-2.
10. Mazur A, Ostański M, Telega G, Malecka-Tendera E. Is epicardial fat tissue a marker of metabolic syndrome in obese children? *Atherosclerosis*. 2010;211(2):596-600.
11. Abate N, Garg A, Peshock RM, Stray-Gundersen J, Grundy SM. Relationships of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men. *J Clin Invest*. 1995;96(1):88-98.
12. Abate N, Garg A, Peshock RM, Stray-Gundersen J, Adams-Huet B, Grundy SM. Relationship of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men with NIDDM. *Diabetes*. 1996;45(12):1684-93.
13. Chandalia M, Abate N, Garg A, Stray-Gundersen J, Grundy SM. Relationship between generalized and upper body obesity to insulin resistance in Asian Indian men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(7):2329-35.
14. Sharma AM. Mediastinal fat, insulin resistance, and hypertension. *Hypertension*. 2004;44(2):117-8.
15. El-Assaad I, Al-Kindi SG, Saarel EV, Aziz PF. Lone pediatric atrial fibrillation in the United States: analysis of over 1500 cases. *Pediatr Cardiol*. 2017;38(5):1004-9.
16. Gunes H, Sokmen A, Kaya H, Gungor O, Kerkutluoglu M, Guzel FB, et al. Evaluation of Atrial Electromechanical Delay to Predict Atrial Fibrillation in Hemodialysis Patients. *Medicina (Kaunas)*. 2018; 54(4): E58.
17. Kurt M, Tanboğa IH, Karakaş MF, Büyükkaya E, Akçay AB, Sen N, et al. The relationship between atrial electromechanical delay and P-wave dispersion with the presence and severity of metabolic syndrome. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2012;40(8):663-70.
18. Zehir R, Karabay CY, Kocabay G, Kalayci A, Kaymaz O, Aykan AC, et al. Assessment of atrial conduction time in patients with polycystic ovary syndrome. *J Interv Card Electrophysiol*. 2014;41(2):137-43.
19. Barlow SE. Expert Committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics*. 2007;120(suppl 4); p164-92.
20. Shashaj B, Luciano R, Contoli B, Morino GS, Spreghini MR, Rustico C, et al. Reference ranges of HOMA-IR in normal-weight and obese young Caucasians. *Acta Diabetol*. 2016;53(2):251-60.
21. Iacobellis G., Lonn E., Lamy A. Epicardial fat thickness and coronary artery disease correlate independently of obesity. *Int J Cardiol*. 2011;146(3):452-4.
22. Castro AV, Kolka CM, Kim SP, Bergman RN. Obesity, insulin resistance, and comorbidities? Mechanisms of association. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014;58(6):600-9.
23. Gobato AO, Vasques AC, Zambon MP, Barros Filho A, Hessel G. Metabolic syndrome and insulin resistance in obese adolescents. *Rev Paul Pediatr*. 2014;32(1):55-62.
24. 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:e500-3.
25. Souza MS, Leme RB, Franco RR, Romaldini CC, Tumas R, Cardoso AL, et al. Metabolic syndrome in obese and overweight adolescents. *Rev Paul Pediatr*. 2007;25:214-20.
26. Juárez-López C, Klünder-Klünder M, Medina-Bravo P, Madrigal-Azcárate A, Mass-Díaz E, Flores-Huerta S. Insulin resistance and its association with the components of the metabolic syndrome among obese children and adolescents. *BMC Public Health*. 2010 Jun 07;10:318
27. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9.
28. Cho ME, Craven TE, Cheung AK, Glasser SP, Rahman M, Soliman EZ, et al. SPRINT Study Research Group. The association between insulin resistance and atrial fibrillation: A cross-sectional analysis from SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial). *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017;19(11):1152-61.
29. Nyman K, Granér M, Pentikäinen MO, Lundbom J, Hakkarainen A, Sirén R, et al. Metabolic syndrome associates with left atrial dysfunction. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018;28(7):727-34.
30. De Sensi F, Costantino S, Limbruno U, Paneni F. Atrial fibrillation in the cardiometabolic patient. *Minerva Med*. 2019;110(2):157-67.

31. Temiz F, Gunes H, Gunes H. Evaluation of atrial electromechanical delay in children with obesity *Medicina (Kaunas)*. 2019; 55(6): E228.
32. Gastaldelli A, Basta G. Ectopic fat and cardiovascular disease: what is the link? *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010; 20(7):481–90.
33. Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2005;2(10):536-43.
34. Schejbal V. Epicardial fatty tissue of the right ventricle: morphology, morphometry, and functional significance. *Pneumologie*. 1989;43(9):490-9.
35. Marchington JM, Mattacks CA, Pond CM. Adipose tissue in the mammalian heart and pericardium: structure, foetal development and biochemical properties. *Comp Biochem Physiol B*. 1989;94(2):225-32.
36. Iacobellis G, Ribaudo MC, Assael F, Vecci E, Tiberti C, Zappaterreno A et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(11):5163-8.
37. Iacobellis G, Leonetti F. Epicardial adipose tissue and insulin resistance in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(11):6300-2.
38. Cikim AS, Topal E, Harputluoglu M, Keskin L, Zengin Z, Cikim K, et al. Epicardial adipose tissue, hepatic steatosis and obesity. *J Endocrinol Invest*. 2007; 30(6):459-64.
39. Okyay K, Balcioglu AS, Tavil Y, Tacoy C, Turkoglu S, Abaci A. A relationship between echocardiographic subepicardial adipose tissue and metabolic syndrome. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2008;24(6):577-83.
40. Abaci A, Tascilar ME, Saritas T, Yozgat Y, Yesilkaya E, Kilic A, et al. Threshold value of subepicardial adipose tissue to detect insulin resistance in obese children. *Int J Obes (Lond)*. 2009;33(4):440-6.
41. Elshorbagy HH, Fouda ER, Kamal NM, Bassiouny MM, Fathi WM. Evaluation of Epicardial Fat and Carotid Intima-Media Thickness in Obese Children. *Iran J Pediatr*. 2016;26(1):e2968.
42. Wu X, Han T, Gao J, Zhang Y, Zhao S, Sun R, et al. Association of Serum Calcium and Insulin Resistance With Hypertension Risk: A Prospective Population-Based Study. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(1):e009585.
43. Bamaïyi AJ, Woodiwiss AJ, Peterson V, Gomes M, Libhaber CD, Sareli P, et al. Insulin resistance influences the impact of hypertension on left ventricular diastolic dysfunction in a community sample. *Clin Cardiol*. 2019;42(2):305-11.
44. Gastaldelli A, Morales MA, Marraccini P, Sicari R. The role of cardiac fat in insulin resistance. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012;15(6):523-8.
45. Solak Y, Afsar B, Vaziri ND, Aslan G, Yalcin CE, Covic A, et al. Hypertension as an autoimmune and inflammatory disease. *Hypertens Res*. 2016;39(8):567–73.
46. Jansen van Vuren E, Malan L, von Känel R, Lammertyn L, Cockran M, Malan NT. Longitudinal changes of cardiac troponin and inflammation reflect progressive myocyte stretch and likelihood for hypertension in a Black male cohort: The SABPA study. *Hypertens Res*. 2019 ;42(5):708-16.

