



## EDITORIAL

### Endothelial dysfunction and cardiovascular disease in childhood obesity<sup>☆,☆☆</sup>



### Disfunção endotelial e doença cardiovascular na obesidade infantil

Michael Freemark 

Duke University Medical Center, Pediatric Endocrinology and Diabetes, Durham, Estados Unidos

É um equívoco comum acreditar que o infarto do miocárdio e o acidente vascular cerebral são eventos agudos que atacam de forma repentina e inesperada adultos de meia-idade e idosos. No entanto, os estudos Bogalusa, Muscatine, Young Finns e PDAY demonstram claramente que a aterosclerose é uma doença crônica e progressiva que começa na infância.<sup>1</sup> A identificação de crianças em alto risco e a implantação de medidas preventivas desde a mais tenra idade são, portanto, criticamente importantes.

Os determinantes cruciais da aterosclerose na adolescência e na idade adulta incluem obesidade, hiperlipidemia, hipertensão, intolerância à glicose, tabagismo, sedentarismo, além de histórico familiar de doença cardiovascular e acidente vascular cerebral precoces. As primeiras lesões estruturais da aterosclerose, estrias gordurosas, podem ser detectadas mesmo em crianças pequenas. O acúmulo de macrófagos carregados de lipídios, monócitos e células T é seguido por agregação plaquetária, proliferação de células musculares lisas vasculares e a formação de uma

lesão envolta por músculo liso e colágeno, conhecida como placa fibrosa. Mas, antes do surgimento de estrias gordurosas e placas, há alterações na função endotelial que se manifestam como maior permeabilidade às lipoproteínas, up-regulação das moléculas de adesão de leucócitos e translocação de leucócitos para a parede arterial.<sup>2</sup> Essas estão associadas a alterações funcionais na complacência e reatividade micro e macrovascular, as quais estão associadas, ao menos em adultos, à mortalidade por doença cardiovascular.<sup>3</sup>

Conforme avaliado através de reduções na dilatação mediada por fluxo da artéria braquial e hiperemia medida por fluxo de vasos periféricos, a disfunção endotelial tem sido demonstrada em crianças e adolescentes com obesidade e resistência à insulina.<sup>4</sup> No entanto, os papéis da dieta e da atividade física no controle da função vascular em jovens obesos e magros são mal compreendidos.

O estudo de Penha et al.<sup>5</sup> avaliou a relação entre a atividade física em crianças pré-púberes e a função vascular medida pela pletismografia de oclusão venosa. Esse método avalia alterações no volume do membro após a oclusão venosa. Um aumento agudo no volume do membro durante a obstrução do fluxo venoso reflete o influxo sanguíneo arterial, que depende da capacidade dos vasos arteriais maiores de superar a resistência de pequenas arteríolas; um aumento inadequado do volume do membro durante a oclusão venosa reflete maior resistência, ou menor capacidade vasodilatadora, de vasos de baixa resistência. Assim, a técnica é uma medida indireta da vasorreatividade da microcirculação.

DOIs se referem aos artigos:

<https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2018.07.004>,

<https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2018.04.010>

☆ Como citar este artigo: Freemark M. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease in childhood obesity. J Pediatr (Rio J). 2019;95:503–5.

☆☆ Ver artigo de Penha et al. nas páginas 531-7.

E-mail: [michael.freemark@duke.edu](mailto:michael.freemark@duke.edu)

Os autores encontraram uma resposta hiperêmica reduzida à oclusão venosa em crianças com sobrepeso e obesidade, associada a medidas de adiposidade (% de gordura corporal e hiperleptinemia). Curiosamente, não houve relação entre a reatividade vascular arterial e a aptidão física ou atividade física habitual, avaliada por questionário e por um teste de corrida. O desempenho da corrida correlacionou-se negativamente com a gordura corporal e a circunferência da cintura; ainda não está claro se a diminuição na aptidão física é uma causa ou consequência (ou ambos) da adiposidade.<sup>1</sup>

Os autores não exploraram os mecanismos pelos quais a obesidade reduz a reatividade microvascular em crianças pré-púberes. Um defeito no relaxamento vascular pode significar um déficit de geração de óxido nítrico (NO) pelas células endoteliais vasculares ou uma resposta prejudicada das células musculares lisas vasculares ao NO ou a outras substâncias vasodilatadoras endógenas.<sup>6,7</sup> A síntese endotelial do NO é controlada em parte pela insulina e por vários outros hormônios e citocinas. Em indivíduos magros, a insulina promove vasodilatação, aumenta a expressão da óxido nítrico-sintase endotelial (eNOS); essa ação é mediada pela fosforilação da tirosina dos substratos 1 e 2 do receptor de insulina e pela ativação da fosfoinositídeo 3-quinase (PI-3 quinase) e Akt. Na obesidade e em outros estados associados à resistência à insulina, a fosforilação da serina dos substratos do receptor de insulina inibe a ativação da PI-3 quinase e Akt e impede a geração de NO; nessas condições, a insulina promove vasoconstrição através da indução de endotelina-1 mediada pela proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK).<sup>6,7</sup> Os indivíduos com sobrepeso neste estudo eram resistentes à insulina, conforme determinado pela hipoadiponectinemia e aumentos no HOMA-IR e na razão triglicérides/HDL-C. No entanto, a resposta hiperêmica não se correlacionou com medidas de sensibilidade à insulina.

Em paralelo aos seus efeitos sobre a sensibilidade à insulina, a obesidade pode prejudicar a função endotelial através do acúmulo de gordura visceral e perivascular e inflamação vascular: a hipertrofia induzida pela obesidade de adipócitos brancos viscerais e perivasculares é acompanhada pela acidemia gordurosa livre, infiltração de macrófagos e geração de citocinas inflamatórias e espécies reativas de oxigênio. Em conjunto, essas promovem inflamação tecidual, reduzem a disponibilidade de NO vascular e inibem a resposta vasodilatadora de células musculares lisas ao NO.<sup>6-8</sup> Outros fatores que contribuem para a perda da complacência vascular na obesidade incluem a ativação do sistema nervoso simpático pela hiperleptinemia,<sup>6-8</sup> indução da atividade renina-angiotensina-aldosterona via aumento da produção de angiotensinogênio de adipócito branco<sup>6-9</sup> e perda de perfusão capilar associada à hipoadiponectinemia.<sup>6-10</sup>

Qual a significância da disfunção endotelial em crianças com sobrepeso e obesidade? A perda da vasodilatação endotelial provavelmente contribui para a hipertensão, uma comorbidade comum em indivíduos obesos, e para o desenvolvimento de glomeruloesclerose relacionada à obesidade.<sup>7</sup> Igualmente ou ainda mais preocupante, evidências experimentais sugerem que a disfunção endotelial pode limitar o fluxo sanguíneo cerebral e predispor a disfunções cognitivas.<sup>7</sup>

A relação entre disfunção endotelial em crianças pré-púberes e doença cardiovascular em adultos é menos clara. Nenhum estudo até o momento demonstrou claramente que a disfunção endotelial pré-puberal predispõe a infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral. Por outro lado, a obesidade durante a infância e adolescência aumenta os riscos de doença arterial coronariana se o excesso de deposição de gordura persistir na vida adulta. Um grande estudo longitudinal (n=2,3 milhões) de adolescentes israelenses<sup>11</sup> descobriu que a obesidade na idade média de 17,3 anos estava associada a um aumento de 4,9 vezes no risco de doença arterial coronariana e a um aumento de 4,1 vezes na morte por doença cardiovascular nas idades de 47 a 57 anos. Riscos menores (mas estatisticamente significativos) de eventos coronarianos agudos futuros (aumento de 10% para cada aumento de uma unidade no z-IMC) foram observados em um estudo de crianças dinamarquesas de sete a 13 anos.<sup>12</sup> Por fim, uma metanálise<sup>13</sup> mostrou que um DP de aumento no IMC na infância e adolescência (7-18 anos) prediz um aumento de 14 a 30% no risco de doença cardíaca coronária em adultos.

No entanto, a associação do espessamento intimal carotídeo com obesidade infantil foi eliminada após o ajuste para obesidade em adultos nos estudos Bogalusa, Muscatine e Young Finns.<sup>1</sup> Além disso, a mortalidade cardiovascular não aumentou em indivíduos suecos adultos que eram obesos na infância, mas não durante a adolescência ou na vida adulta.<sup>14</sup> Dessa forma, a disfunção endotelial em crianças e os riscos relacionados à obesidade para a morbidade e a mortalidade cardiovasculares são potencialmente reversíveis.

Quais medidas podem ser tomadas para reverter a disfunção endotelial em crianças obesas? Sabe-se que a perda de peso promove a geração de NO e uma combinação de dieta e treinamento aeróbico melhora a função endotelial *macrovascular* em crianças obesas em seis a oito semanas;<sup>15,16</sup> uma intervenção mais prolongada pode ser necessária para melhorar a função endotelial *microvascular*.<sup>17</sup> Acredita-se que o aumento do fluxo sanguíneo nos membros durante episódios de atividade física pode facilitar o aumento da produção e/ou atividade do NO endotelial. Tanto o treinamento aeróbico quanto o de resistência são eficazes;<sup>18</sup> no entanto, os benefícios do exercício físico na função vascular parecem se perder caso o treinamento cesse.<sup>15</sup>

O aconselhamento dietético e de exercícios físicos pode não ser suficiente para indivíduos com disfunção metabólica mais grave; nesses casos, a adição de um agente farmacológico pode ser útil. Por exemplo, uma literatura emergente sugere que a metformina pode melhorar a função endotelial em adultos com resistência grave à insulina, diabetes *mellitus* tipo 2 e síndrome dos ovários policísticos.<sup>19</sup> O fármaco pode, portanto, proporcionar benefícios cardiovasculares e glicêmicos em adolescentes com pré-diabetes ou intolerância à glicose evidente. Inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) e bloqueadores do receptor da angiotensina II (BRAs) melhoram a vasodilatação dependente do endotélio em adultos com doença renal<sup>9,20</sup> e podem ser úteis em crianças e adolescentes obesos com hipertensão e/ou microalbuminúria.

Ainda existem lacunas importantes em nosso entendimento sobre o desenvolvimento e a patogênese da disfunção vascular e aterogênese em crianças. Estudos de longo prazo

de intervenções dietéticas e de exercícios em indivíduos com sobrepeso e obesos aumentarão nossa capacidade de prevenir complicações vasculares em longo prazo e melhorar a qualidade de vida.

## Conflitos de interesse

O autor declara não haver conflitos de interesse.

## Referências

1. Freemark M. Childhood obesity in the modern age: global trends, determinants, complications and costs. In: Freemark MS, editor. *Pediatric obesity: etiology, pathogenesis, and treatment*. New York: Springer International Publishing AG, Humana Press; 2018. p. 3–24.
2. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115–26.
3. Kajikawa M, Maruhashi T, Hida E, Iwamoto Y, Matsumoto T, Iwamoto A, et al. Combination of flow-mediated vasodilation and nitroglycerine-induced vasodilation is more effective for prediction of cardiovascular events. *Hypertension*. 2016;67:1045–52.
4. Tomsa A, Klinepeter Bartz S, Krishnamurthy R, Krishnamurthy R, Bacha F. Endothelial function in youth: a biomarker modulated by adiposity-related insulin resistance. *J Pediatr*. 2016;178:171–7.
5. Penha JT, Gazolla FM, Carvalho CN, Madeira IR, Rodrigues-Junior F, Machado EA, et al. Physical fitness and activity, metabolic profile, adipokines and endothelial function in children. *J Pediatr (Rio J)*. 2019;95:531–7.
6. Wasserman DH, Wang TJ, Brown NJ. The vasculature in prediabetes. *Circ Res*. 2018;122:1135–50.
7. Sorop O, Olver TD, van de Wouw J, Heinonen I, van Duin RW, Duncker DJ, et al. The microcirculation: a key player in obesity-associated cardiovascular disease. *Cardiovasc Res*. 2017;113:1035–45.
8. Engin A. Endothelial dysfunction in obesity. *Adv Exp Med Biol*. 2017;960:345–79.
9. Cabandugama PK, Gardner MJ, Sowers JR. The renin-angiotensin aldosterone system in obesity and hypertension: roles in the cardiorenal metabolic syndrome. *Med Clin North Am*. 2017;101:129–37.
10. Zhao L, Fu Z, Liu Z. Adiponectin and insulin cross talk: the microvascular connection. *Trends Cardiovasc Med*. 2014;24:319–24.
11. Twig G, Yaniv G, Levine H, Leiba A, Goldberger N, Derazne E, et al. Body-mass index in 2.3 million adolescents and cardiovascular death in adulthood. *N Engl J Med*. 2016;374:2430–40.
12. Baker JL, Olsen LW, Sørensen TI. Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. *N Engl J Med*. 2007;357:2329–37.
13. Llewellyn A, Simmonds M, Owen CG, Woolacott N. Childhood obesity as a predictor of morbidity in adulthood: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2016;17:56–67.
14. Ohlsson C, Bygdell M, Sundén A, Rosengren A, Kindblom JM. Association between excessive BMI increase during puberty and risk of cardiovascular mortality in adult men: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4:1017–24.
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;109:1981–6.
16. Kelly AS, Wetzsteon RJ, Kaiser DR, Steinberger J, Bank AJ, Dengel DR. Inflammation, insulin, and endothelial function in overweight children and adolescents: the role of exercise. *J Pediatr*. 2004;145:731–6.
17. Bruyndonckx L, Hoymans VY, De Guchteneere A, Van Helvoirt M, Van Craenenbroeck EM, Frederix G, et al. Diet, exercise, and endothelial function in obese adolescents. *Pediatrics*. 2015;135:e653–61.
18. Ashor AW, Lara J, Siervo M, Celis-Morales C, Oggioni C, Jakovljevic DG, et al. Exercise modalities and endothelial function: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Sports Med*. 2015;45:279–96.
19. Triggler CR, Ding H. Metformin is not just an antihyperglycaemic drug but also has protective effects on the vascular endothelium. *Acta Physiol (Oxf)*. 2017;219:138–51.
20. Patarroyo Aponte MM, Francis GS. Effect of Angiotensin-converting enzyme inhibitors and Angiotensin receptor antagonists in atherosclerosis prevention. *Curr Cardiol Rep*. 2012;14:433–42.