



ARTIGO ORIGINAL

Tracking of secretory phospholipase A2 enzyme activity levels from childhood to adulthood: a 21-year cohort[☆]



Olivia Chung^a, Markus Juonala^{b,c}, Ziad Mallat^{d,e,f}, Nina Hutri-Kähönen^{g,h}, Jorma S.A. Viikari^{b,c}, Olli T. Raitakari^{i,j} e Costan G. Magnussen^{a,i,*}

^a University of Tasmania, Menzies Institute for Medical Research, Hobart, Austrália

^b University of Turku, Department of Medicine, Turku, Finlândia

^c Turku University Hospital, Division of Medicine, Turku, Finlândia

^d University of Cambridge, Department of Medicine, Cambridge, Reino Unido

^e Inserm U970, Cardiovascular Research Center, Paris, França

^f Université Paris-Descartes University, Paris, França

^g University of Tampere, Department of Pediatrics, Tampere, Finlândia

^h Tampere University Hospital, Tampere, Finlândia

ⁱ University of Turku, Research Centre of Applied and Preventive Cardiovascular Medicine, Turku, Finlândia

^j University of Turku, Department of Clinical Physiology, Turku, Finlândia

Recebido em 7 de dezembro de 2017; aceito em 15 de janeiro de 2018

KEYWORDS

Atherosclerosis;
Cohort study;
Inflammation;
Prevention

Abstract

Objective: Secretory phospholipase A2 (sPLA2) enzyme activity is a potential inflammatory biomarker for cardiovascular disease. We examined the tracking, or persistence, of sPLA2 enzyme activity levels from childhood to adulthood, and identify potentially modifiable factors affecting tracking.

Method: Prospective cohort of 1735 children (45% females) who had serum sPLA2 enzyme activity levels and other cardiovascular disease risk factors measured in 1980 that were followed-up in 2001.

Results: sPLA2 activity tracked from childhood to adulthood for males ($r=0.39$) and females ($r=0.45$). Those who decreased body mass index relative to their peers were more likely to resolve elevated childhood sPLA2 levels than have persistent elevated sPLA2 levels in childhood

DOI se refere ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2018.01.002>

[☆] Como citar este artigo: Chung O, Juonala M, Mallat Z, Hutri-Kähönen N, Viikari JS, Raitakari OT, et al. Tracking of secretory phospholipase A2 enzyme activity levels from childhood to adulthood: a 21-year cohort. J Pediatr (Rio J). 2019;95:247–54.

* Autor para correspondência.

E-mail: cmagnuss@utas.edu.au (C.G. Magnussen).

PALAVRAS-CHAVE

Aterosclerose;
Estudo de coorte;
Inflamação;
Prevenção

and adulthood. Those who consumed less fruit, and gained more body mass index relative to their peers, began smoking or were a persistent smoker between childhood and adulthood were more likely to develop incident elevated sPLA2 levels than those with persistent not elevated sPLA2 levels.

Conclusions: Childhood sPLA2 enzyme activity levels associate with adult sPLA2 levels 21 years later. Healthful changes in modifiable risk factors that occur between childhood and adulthood might prevent children from developing elevated sPLA2 levels in adulthood.

© 2019 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Monitoramento dos níveis de atividade da enzima fosfolipase A2 secretória da infância à vida adulta: uma coorte de 21 anos

Resumo

Objetivo: A atividade da enzima fosfolipase A2 secretória (sPLA2) é um possível biomarcador inflamatório de doença cardiovascular. Examinamos o monitoramento, ou a persistência, dos níveis de atividade da enzima sPLA2 da infância à vida adulta e identificamos fatores possivelmente modificáveis que afetam o monitoramento.

Método: Coorte prospectiva de 1.735 crianças (45% do sexo feminino) cujos níveis de atividade da enzima sPLA2 no soro e outros fatores de risco para doença cardiovascular foram medidos em 1980 e acompanhados até 2011.

Resultados: Atividade da enzima sPLA2 monitorada da infância à vida adulta para indivíduos do sexo masculino ($r = 0,39$) e sexo feminino ($r = 0,45$). Aqueles que diminuíram seus índices de massa corporal com relação a seus pares foram mais propensos à redução dos níveis elevados de sPLA2 na infância do que a manter níveis persistentemente elevados de sPLA2 na infância e vida adulta. Aqueles que consumiram menos frutas e ganharam mais índice de massa corporal com relação a seus pares, que começaram a fumar ou foram fumantes persistentes entre a infância e vida adulta foram mais propensos a desenvolver níveis de sPLA2 elevados do que aqueles com níveis de sPLA2 não elevados persistentes.

Conclusões: Os níveis de atividade da enzima sPLA2 na infância estão associados aos níveis de sPLA2 na vida adulta, 21 anos mais tarde. As mudanças saudáveis nos fatores de risco modificáveis que ocorrem entre a infância e a vida adulta podem evitar que as crianças desenvolvam níveis elevados de sPLA2 na vida adulta.

© 2019 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

Foram observados biomarcadores inflamatórios em todos os estágios de desenvolvimento da aterosclerose.¹ Uma pesquisa sobre a atividade da enzima fosfolipase A2 secretória (sPLA2) ganhou interesse sobre outros biomarcadores inflamatórios devido à sua maior especificidade da vasculatura.²

A enzima sPLA2 pertence a uma superfamília de enzimas conhecidas como fosfolipase A2. Essas enzimas são responsáveis por catalisar a hidrólise de ácido graxo da posição sn-2 de fosfolípidios de membrana, pela liberação de ácidos graxos poli-insaturados e pela defesa do hospedeiro contra infecção bacteriana.³ A liberação de sPLA2 promove a produção de muitos eicosanoides e mediadores de lipídios bioativos.⁴ O efeito da sPLA2 sobre as lipoproteínas libera vários mediadores de lipídios no local de retenção de lipoproteínas na parede da artéria, gera respostas celulares inflamatórias locais.⁵ A sPLA2 também tem uma ação direta sobre as partículas de lipoproteína de baixa densidade (LDL), as induz a ter um efeito mais aterogênico.⁵ Essas mudanças induzidas por sPLA2 parecem contribuir para o

desenvolvimento de aterosclerose,^{6,7} geram interesse como um possível alvo de intervenção. Apesar de ensaios clínicos em fase inicial terem corroborado a eficácia da inibição da sPLA2 com o uso da intervenção farmacológica,⁸⁻¹⁰ o único ensaio de III fases conduzido revelou resultados contrários¹¹ e os resultados de estudos de randomização mendeliana têm sido equívocos quanto ao papel causal da atividade da enzima sPLA2 nos resultados de doença cardiovascular (DC).^{12,13}

As alterações nos vasos que favorecem aterosclerose começam na infância¹⁴ e os fatores de risco tradicionais de DC (lipoproteínas, pressão sanguínea, adiposidade) persistem da infância à vida adulta.¹⁵ Contudo, nenhum estudo examinou se os níveis de atividade da enzima sPLA2 podem ser monitorados da infância à vida adulta. Com o uso dos dados do acompanhamento de 21 anos do Estudo de Riscos Cardiovasculares em Jovens Finlandeses, examinamos se os níveis de atividade da enzima sPLA2 podem ser monitorados da infância à vida adulta e os fatores relacionados ao estilo de vida possivelmente modificáveis que afetam o monitoramento durante esse período.

Métodos

População estudada

O Estudo de Riscos Cardiovasculares em Jovens Finlandeses é um acompanhamento prospectivo de base populacional que incluiu 3.596 crianças e adolescentes finlandeses entre três e 18 anos que participaram desde o início em 1980. Em 2001, 2.283 dos participantes iniciais que compareceram às clínicas tinham entre 24-39 anos. As medições de sPLA2 no soro foram feitas naqueles com amostras disponíveis de 1980 e 2001 ($n = 2.245$). Excluímos participantes que apresentaram uma condição que poderia os predispor a níveis alterados de sPLA2: participantes com doença reumática crônica ($n = 34$; atividade da sPLA2 1,80 (1,29-2,22) nmol/min/mL em 2001); grávidas ($n = 59$; atividade da sPLA2 1,67 (1,33-2,08) nmol/min/mL em 2001); participantes que relataram ter tido infecção com febre nas últimas duas semanas ($n = 104$; atividade de sPLA2 1,65 (1,32-2,08) nmol/min/mL em 2001); indivíduos do sexo feminino que relataram uso atual de contraceptivos orais ($n = 288$; atividade de sPLA2 1,78 (1,39-2,28) nmol/min/mL em 2001; $n = 25$; atividade de sPLA2 0,52 (0,41-0,97) nmol/min/mL em 1980). Após as exclusões, os dados de 1.735 participantes foram deixados para nossas principais análises. O estudo foi feito de acordo com a Declaração de Helsinque e os comitês de ética locais aprovaram os protocolos do estudo. O consentimento informado por escrito foi obtido de todos os participantes em 2011 e de seus pais em 1980.

Medições clínicas e fatores de risco

Nos dois pontos de tempo, a estatura foi medida com um antropômetro Seca e o peso foi medido com balanças Seca (Vogel Halke, Hamburgo, Alemanha). Foi calculado o índice de massa corporal (IMC, kg/m^2). Os questionários de autorrelato administrados no início e durante o acompanhamento coletaram dados sobre tabagismo, hábitos alimentares e atividade física.¹⁶ As informações sobre hábitos de tabagismo foram coletadas somente entre participantes entre 12-18 anos no início. Os participantes que fumaram no mínimo semanalmente no início ou diariamente no acompanhamento foram considerados fumantes. O consumo de frutas e verduras foi relatado com base em seis opções (1 = diário, 2 = quase todo dia, 3 = algumas vezes por semana, 4 = cerca de uma vez por semana, 5 = algumas vezes por mês, 6 = menos de algumas vezes por mês), que foi convertido em vezes de consumo por semana (2, > 6,3; 3, > 3; 4, > 1,2; 5, > 0,3; 6, > 0,1).¹⁷ O índice de atividade física (que varia de 5 (baixo) a 15 (alto)) foi determinado pelo autorrelato de duração, intensidade e frequência de atividade física dos participantes.¹⁸ A posição socioeconômica (PSE) teve como base o nível mais alto de ocupação dos pais no início e ocupação do participante durante o acompanhamento.¹⁹

Medições da atividade da enzima sPLA2 no soro

Em 1980 e 2001, as amostras de sangue foram coletadas da veia antecubital após os participantes terem confirmado jejum noturno. A atividade da enzima sPLA2 no soro foi

medida em 2006 em amostras de sangue de 1980 armazenadas a -20°C e em amostras de 2001 armazenadas a -80°C .²⁰ A medição da atividade da enzima sPLA2 inclui vários grupos de sPLA2 (IIA, V, X)²¹ expressos em lesões ateroscleróticas de modelos humanos e animais.²² A hidrólise de substrato sem plasma foi usada como controle negativo e deduzida da atividade da sPLA2. Amostras foram testadas duas vezes. Os coeficientes de variação intraensaio e interensaio foram < 10% e o nível mínimo detectável de atividade da sPLA2 foi 0,10 nmol/min/mL.

Análises estatísticas

Todas as análises foram feitas com o *software* STATA 13.1 (StataCorp, College Station, TX, EUA).

Dados demográficos

As características iniciais e no acompanhamento são mostradas para participantes dos sexos masculino e feminino. As variáveis contínuas são mostradas como média (desvio-padrão) para variáveis normalmente distribuídas e mediana (percentis 25 e 75) para variáveis com distribuição não normal. As variáveis categóricas são mostradas como N (percentual). Também traçamos a idade nos níveis médios de atividade da enzima sPLA2 por sexo.

Monitoramento dos níveis de sPLA2 da infância à vida adulta

O monitoramento foi estimado por duas abordagens usadas em estudos de monitoramento anteriores:^{23,24} (1) correlações de classificação por aplicação da correlação de Pearson à classificação das medições da enzima sPLA2 no início e durante o acompanhamento e (2) a proporção de participantes que continuaram no quadrante superior de distribuições de sPLA2 específicas para idade e sexo nos dois pontos de tempo. Relatamos correlações parciais ajustadas para idade quando as idades são combinadas, ou idade e sexo ajustados quando os dados para idade e sexo são combinados. As medições da sPLA2 nos dois pontos de tempo foram classificadas antes das análises de correlação devido a uma distribuição enviesada. Fizemos a correlação de Pearson nas classificações da sPLA2, pois o STATA não tem uma função de fazer correlações de Spearman parciais.

Fatores que afetam os níveis da sPLA2 da infância à vida adulta

Os participantes foram divididos em quatro grupos de monitoramento com base em seus status de atividade da enzima sPLA2 da infância à vida adulta. Os participantes que continuaram no quadrante superior das distribuições de sPLA2 específicas à idade e ao sexo nos dois pontos de tempo foram classificados como persistentes elevados; aqueles no quadrante superior na infância, porém não no acompanhamento, foram classificados como resolução; aqueles que não estavam no quadrante superior na infância, porém estavam na vida adulta, foram classificados como incidentes; e aqueles que não tinham níveis de sPLA2 no quadrante superior

tanto na infância quanto na vida adulta foram classificados como persistentes não elevados (fig. complementar 1). Essa abordagem tem sido adotada em outros estudos que verificam fatores que podem influenciar o monitoramento de lipídios e pressão sanguínea entre infância e vida adulta.^{23,24}

As alterações (adulto menos criança) nas variáveis contínuas (IMC, índice de atividade física, consumo de frutas, consumo de verduras) foram analisadas com os escores z específicos para idade e sexo em cada ponto de tempo. Como um indicador de alteração ou estabilidade na PSE, criamos uma variável de mobilidade social categórica²⁵ que considerou o nível mais elevado de ocupação dos pais (mãe ou pai) no início e ocupação do participante no acompanhamento.¹⁹ Essa variável inclui as seguintes categorias: persistentemente baixo (baixo no início e no acompanhamento), persistentemente médio (médio no início e no acompanhamento), persistentemente alto (alto no início e no acompanhamento), móvel para cima (move de médio no início para alto no acompanhamento ou baixo no início para médio ou alto no acompanhamento) e móvel para baixo (move de médio no início para baixo no acompanhamento ou de alto no início para médio ou baixo no acompanhamento). Os participantes foram categorizados em uma das quatro categorias com base em seu hábito de tabagismo nos dois pontos de tempo: não fumante nos dois pontos de tempo, farou de fumar (fumante no início, não no acompanhamento), começou a fumar (não fumava no início, fumou no acompanhamento) e fumante nos dois pontos de tempo.

Com o uso da regressão logística, comparamos as alterações nas variáveis relacionadas ao estilo de vida de IMC, índice de atividade física, consumo de frutas, consumo de verduras, tabagismo e mobilidade social entre os grupos de persistente elevado (referência) e monitoramento da sPLA2 resolução e entre os grupos persistente não elevado (referência) e monitoramento da sPLA2 incidente. Como não foram observadas interações de sexo significativas, os dados não são estratificados por sexo.

Resultados

Dados demográficos

As características que descrevem a população são apresentadas na [tabela 1](#). No início e no acompanhamento, os indivíduos do sexo feminino apresentaram maiores níveis de atividade da enzima sPLA2 em comparação com os indivíduos do sexo masculino. A [figura 1](#) mostra os níveis médios de atividade da enzima sPLA2 como uma função de idade nos dois pontos de tempo. Houve uma tendência de idade (negativa) significativa para meninos entre três e 18 anos ($p < 0,001$). Não houve tendências claras de idade em meninas ou, na vida adulta, para homens ou mulheres.

Monitoramento dos níveis de sPLA2 da adolescência à vida adulta

As correlações entre os níveis de atividade da sPLA2 na infância e vida adulta (intervalo, homens: $r = 0,31-0,44$; mulheres: $r = 0,25-0,58$) foram observadas nos dois sexos

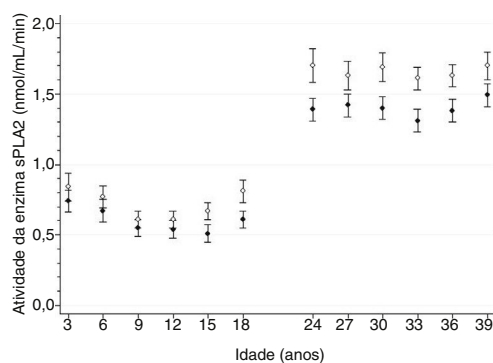


Figura 1 Estimativa de médias e intervalos de confiança de 95% dos níveis de atividade da enzima fosfolipase (sPLA2) secretória como uma função da idade em homens e mulheres. Os dados para homens são indicados por círculos pretos; os dados para mulheres são indicados por círculos brancos. Os tamanhos da amostra de cada subgrupo de idade e sexo foram: três anos/24 anos (homens, $n = 150$; mulheres, $n = 82$); seis anos/27 anos (homens, $n = 137$; mulheres, $n = 114$); nove anos/30 anos (homens, $n = 175$; mulheres, $n = 129$); 12 anos/33 anos (homens, $n = 165$; mulheres, $n = 158$); 15 anos/36 anos (homens, $n = 175$; mulheres, $n = 156$); 18 anos/39 anos (homens, $n = 160$; mulheres, $n = 134$).

e em todas as faixas etárias (tabela complementar 1); 42,3% dos homens e 35,8% das mulheres que estavam no quadrante mais elevado para níveis de sPLA2 na infância continuaram no quadrante mais elevado na vida adulta (tabela complementar 2). A proporção de participantes no quadrante inferior nos dois pontos de tempo foi 41,2% para homens e 48,4% para mulheres. Para toda a coorte, a classificação-correlação de monitoramento da atividade da enzima sPLA2 foi $r = 0,41$, o monitoramento do quadrante superior foi 39,4% e o monitoramento do quadrante inferior foi 44,3%. A [figura 2](#) mostra as correlações de classificação e proporção

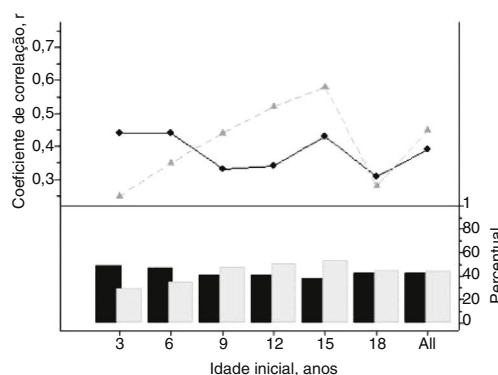


Figura 2 Coeficientes de correlação de Pearson por idade inicial para monitoramento da atividade da enzima fosfolipase (sPLA2) secretória entre infância e vida adulta (porção superior da figura); e percentual de indivíduos que continuaram no quadrante extremo da distribuição da amostra para atividade da sPLA2 entre a infância e a vida adulta por idade inicial (parte inferior da figura). Os dados para homens estão indicados por uma linha e barras pretas; os dados para mulheres estão indicados por uma linha e barras verdes.

Tabela 1 Características de até 1.735 participantes no Estudo de Riscos Cardiovasculares em Jovens Finlandeses cuja atividade da enzima fosfolipase (sPLA2) secretória foi medida na infância (1980) e vida adulta (2001)

Característica	Homens		Mulheres	
	N ^a	Estatística	N ^a	Estatística
Infância				
<i>Idade, anos</i>	962	10,7 (5,0)	773	11,3 (4,8)
<i>Atividade da sPLA2, nmol/mL/min</i>	962	0,57 (0,37-0,84)	773	0,72 (0,48-1,02)
<i>Estatura, cm</i>	957	144,6 (27,5)	773	143,7 (22,9)
<i>Peso, kg</i>	957	40,7 (20,0)	771	39,5 (16,1)
<i>Índice de massa corporal, kg/m²</i>	956	18,0 (3,2)	771	18,1 (3,0)
<i>Índice de atividade física^b</i>	643	9,6 (1,9)	545	8,6 (1,6)
<i>Ingestão de frutas, porções/semana</i>	950	6,7 (2,9)	767	6,9 (2,8)
<i>Ingestão de verduras, porções/semana</i>	949	6,1 (2,9)	767	6,3 (2,8)
<i>Fuma atualmente ≥ uma vez/semana^c</i>	466	71 (15,2)	431	44 (10,2)
<i>Ocupação dos pais</i>	943		756	
Trabalho manual		396 (42,0)		321 (42,5)
Sem nível superior não manual		378 (40,1)		311 (41,1)
Nível superior não manual		169 (17,9)		124 (16,4)
Vida adulta				
<i>Idade, anos</i>	959	31,7 (5,0)	772	32,3 (4,8)
<i>Atividade da sPLA2, nmol/mL/min</i>	962	1,37 (1,10-1,69)	773	1,61 (1,30-2,00)
<i>Estatura, cm</i>	956	179,4 (6,5)	768	165,9 (5,9)
<i>Peso, kg</i>	957	83,0 (14,7)	768	67,9 (14,0)
<i>Índice de massa corporal, kg/m²</i>	956	25,8 (4,1)	768	24,7 (4,9)
<i>Índice de atividade física</i>	899	9,9 (2,5)	716	9,9 (2,2)
<i>Ingestão de frutas, porções/semana</i>	934	5,0 (3,1)	748	6,3 (3,0)
<i>Ingestão de verduras, porções/semana</i>	930	4,9 (3,1)	741	6,1 (3,1)
<i>Atualmente fuma diariamente</i>	932	281 (30,2)	757	139 (18,4)
<i>Ocupação dos participantes</i>	814		675	
Trabalho manual		353 (43,4)		163 (24,2)
Sem nível superior não manual		222 (27,3)		389 (57,6)
Nível superior não manual		239 (29,4)		123 (18,2)

As estatísticas são média (DP) ou mediana (percentis 25 e 75) para variáveis contínuas ou N (percentual) para variáveis categóricas.

^a Os Ns variáveis resultam de dados ausentes de algumas variáveis.

^b Coletamos dados sobre a atividade física somente de participantes com nove anos ou mais no início.

^c Coletamos dados sobre tabagismo somente de participantes com 12 anos ou mais no início.

que continuam no quadrante superior nos dois pontos de tempo para cada estrato de idade e sexo.

comparação com 15,3%) ou ter fumado nos dois pontos de tempo (11,9% em comparação com 5,0%).

Fatores que afetam os níveis da sPLA2 da juventude à vida adulta

A **tabela 2** mostra a associação das alterações em diferentes fatores de estilo de vida no monitoramento dos grupos de atividade da enzima sPLA2. Em comparação com os indivíduos no grupo persistente elevado, o grupo resolução apresentou redução no IMC em comparação com seus pares que haviam apresentado aumento relativo no IMC.

Ao comparar os grupos de atividade da enzima sPLA2 não elevada incidente e persistente, os indivíduos no grupo incidente mostraram tendência de ganho maior de IMC e queda no consumo de frutas, em comparação com os indivíduos no grupo não elevado persistente, que mantiveram IMC estável e aumento no consumo de frutas em comparação com seus pares. Os indivíduos no grupo incidente também foram mais propensos a ter começado a fumar na infância (21,1% em

Discussão

A sPLA2 é um marcador de inflamação vascular que pode desempenhar um papel na patogênese da aterosclerose. Como a exposição a fatores de risco na infância contribui para aterosclerose mais tarde durante a vida, examinamos a capacidade de prever os níveis de sPLA2 em adultos de medições coletadas na infância (monitoramento). Mostramos que a atividade da enzima sPLA2 na infância está relacionada aos níveis medidos 21 anos mais tarde na vida adulta e que aproximadamente 40% das crianças com altos níveis mantêm esse nível na vida adulta. Além disso, nossos achados sugerem que as melhorias saudáveis nos fatores de risco modificáveis de consumo de frutas, tabagismo e IMC podem reduzir o desenvolvimento de um nível elevado da sPLA2 na vida adulta.

Como nenhum estudo anterior examinou o monitoramento dos níveis da sPLA2 da infância à vida adulta,

Tabela 2 Fatores que afetam o monitoramento da atividade da enzima fosfolipase (sPLA2) secretória da infância (1980) à vida adulta (2001) no Estudo de Riscos Cardiovasculares em Jovens Finlandeses

Fator	Grupo de trajetória da sPLA2							
	Persistente elevado		Resolução		Incidente		Persistente não elevado	
	N	Estatística ^a	N	Estatística ^a	N	Estatística ^a	N	Estatística ^a
Δ Escore z do índice de massa corporal	168	0,17 (1,17)	258	-0,01 (0,92) ^c	218	0.14 (0.98)	1072	0.00 (0.95) ^b
Δ Escore z de atividade física	107	0,15 (1,18)	164	0,04 (1,17)	150	-0.03 (1.21)	681	-0.05 (1.21)
Δ Escore z da ingestão de frutas	167	-0,13 (1,25)	250	-0,01 (1,30)	214	-0.17 (1.21)	1034	0.07 (1.33) ^b
Δ Escore z da ingestão de verduras	166	0,08 (1,32)	250	0,17 (1,32)	213	-0.04 (1.22)	1023	0.01 (1.28)
Tabagismo, %								
Não fumante nos dois pontos de tempo	58	69,9	84	63,6	67	61,5	402	73,9
Parou de fumar	4	4,8	10	7,6	6	5,5	32	5,9
Começou a fumar	13	15,7	26	19,7	23	21,1	83	15,3 ^c
Fumante nos dois pontos de tempo	8	9,6	12	9,1	13	11,9	27	5,0 ^b
Mobilidade social, %								
Persistentemente baixa	27	18,9	46	21,0	36	19,6	172	18,9
Persistentemente moderada	26	18,2	44	20,1	33	17,9	157	17,2
Persistentemente alta	10	7,0	15	6,9	17	9,2	76	8,3
Móvel para baixo	31	21,7	41	18,7	41	22,3	204	22,4
Móvel para cima	49	34,4	73	33,3	57	31,0	302	33,2

Totais para percentuais não podem chegar a 100 devido à aproximação.

^a Estatísticas são escores z para variáveis contínuas ou proporções para variáveis categóricas.

^b $p \leq 0,05$ para comparações entre os grupos de monitoramento incidente e persistente não elevado (grupo de referência).

^c $p \leq 0,10$ para comparações entre os grupos de monitoramento incidente e persistente não elevado (grupo de referência) ou grupos de monitoramento de resolução e persistente elevado (grupo de referência).

forneamos uma comparação com monitoramento de outros fatores de risco de DC relatados em achados anteriores do Estudo de Riscos Cardiovasculares em Jovens Finlandeses (tabela complementar 3).¹⁶ Com base em correlações de classificação, a atividade da enzima sPLA2 monitorada da mesma forma comparou outros fatores de risco estabelecidos (lipoproteínas, IMC, pressão arterial sistólica). É interessante notar que a atividade da enzima sPLA2 foi mais fortemente monitorada do que a proteína C reativa de alta sensibilidade (PCR-as, $r = 0,43$ em comparação com $r = 0,29$), um biomarcador inflamatório associado à aterosclerose e DC.^{6,16,20} Anteriormente, constatamos que lipoproteínas, pressão sanguínea e IMC das crianças podem prever a espessura das camadas íntima e média da carótida (EIMC) nos adultos, um marcador pré-clínico estabelecido de aterosclerose, independentemente dos níveis nos adultos dos mesmos fatores de risco.²⁶ Contudo, a PCR-as nas crianças não foi associada à EIMC em adultos.¹⁶ Caso um papel causal da sPLA2 na aterosclerose pré-clínica seja confirmado e caso a atividade da enzima sPLA2 seja monitorada conforme sugerem nossos dados, estudos futuros podem examinar a utilidade dos níveis de atividade da enzima sPLA2 em crianças para prever os marcadores de aterosclerose em adultos, independentemente de outros fatores de risco.

Na ausência de apoio de ensaios clínicos que incluam várias décadas, nossos dados também sugerem que alterações positivas feitas nos fatores de risco relacionados ao estilo de vida entre a infância e vida adulta podem ajudar os indivíduos a melhorar ou manter suas trajetórias

de atividade da enzima sPLA2. Esses dados estão alinhados a estudos que avaliaram a influência das variáveis relacionadas ao estilo de vida no monitoramento de outros fatores de risco cardiovascular,^{23,24} e observações transversais em adultos que sugeriram fatores relacionados ao estilo de vida (não fumar, IMC saudável) foram associadas a menores níveis de fosfolipase A2 associados à lipoproteína, um membro da família da sPLA2 supostamente com ações pró-aterosclerose semelhantes.²⁷ Nossos dados reforçam esses achados anteriores, sugerem que diretrizes terapêuticas de estilo de vida promovidas em diretrizes de prevenção primárias e primordiais para fatores de risco tradicionais têm benefícios de saúde também para os níveis de atividade da enzima sPLA2 – o que pode reduzir ainda mais o risco de DC na vida adulta. Um possível mecanismo subjacente à associação de melhoria saudável no consumo de frutas, tabagismo, IMC com alteração nos níveis da sPLA2 pode ser uma redução na produção de citocinas pró-inflamatórias do fator de necrose tumoral e interceulinas que melhoram a síntese e a expressão da sPLA2.²⁸

Este estudo tem limitações. Amostras de soro usadas para avaliar os níveis da sPLA2 foram armazenadas por até 35 anos com amostras de início e acompanhamento armazenadas em diferentes temperaturas. Sabe-se quanto os níveis da sPLA2 são estáveis em diferentes temperaturas de armazenamento ou a taxa de degradação ao longo do tempo. A diferença nos valores médios da atividade da sPLA2 de 18 anos armazenada desde 1980 em comparação com os medidos aos 24 anos armazenada desde 2001 (fig. 1) é mais do

que pode ser esperado para um diferencial de seis anos, o que sugere degradação de armazenamento mais longo. Para minimizar esse efeito, e devido ao fato de todas as amostras de cada ponto de tempo terem sido mantidas nas mesmas condições, nossas análises examinaram o monitoramento com classificações nos dois pontos de tempo em vez de níveis absolutos. Além disso, o padrão consistente nos níveis da sPLA2 observado em todas as coortes de nascimento nos dois pontos de tempo (fig. 1) sugere que os com níveis mais elevados não têm maior degradação. Como este é o primeiro estudo a relatar os níveis de atividade da enzima sPLA2 em uma amostra populacional de crianças, não conseguimos comparar nossos níveis de atividade da enzima sPLA2 com os níveis em crianças de estudos semelhantes analisados de amostras novas. Os dados dos questionários de autorrelato (PSE, tabagismo, dieta, atividade física) podem levar a viés de memória, caso em que os participantes podem não ter dado respostas de forma precisa. Isso provavelmente teria resultado na subestimação do real efeito, que pode explicar alguns casos nos quais observamos diferenças não significativas entre os grupos. A perda no acompanhamento da coorte original é um problema inevitável em qualquer estudo feito por um período estendido. Contudo, a retenção dos participantes é alta nessa coorte em comparação com estudos semelhantes.^{29,30} Como os participantes que continuaram no estudo foram mais propensos a ser mais velhos e do sexo feminino, porém, de outra forma, semelhantes a respeito de outras variáveis iniciais,³⁰ acreditamos que o viés devido à perda diferencial no acompanhamento é limitado. Uma limitação adicional é que os dados sobre os níveis da sPLA2 estiveram disponíveis somente em dois pontos de tempo e não puderam determinar quando ocorreram as alterações nos níveis da sPLA2 nem identificar os indivíduos quem mostraram várias alterações durante 21 anos. Por fim, como a coorte é etnicamente homogênea, esses achados só podem ser generalizados a brancos na Europa.

Este estudo apresentou diversos pontos fortes. Devido ao armazenamento das amostras desde a infância, conseguimos fornecer os dados apresentados muito antes de as coortes contemporâneas examinarem objetivos semelhantes. O grande tamanho da amostra e a longa duração do acompanhamento, com participantes de diferentes origens sociais e que são bem fenotípicos, permitem que nossos achados sejam generalizados em um nível populacional e inferir estimativas de efeito de longo prazo.³⁰

Nossos achados mostram que as elevações na infância nos níveis da sPLA2 estão associadas ao aumento nos níveis da sPLA2 na vida adulta. Além disso, nossos dados sugerem que programas de intervenção e prevenção que visem a melhorar os fatores de risco convencionais modificáveis para DC como programas contra o tabagismo, a favor da maior ingestão de frutas e redução do excesso de adiposidade durante a infância e a vida adulta podem influenciar no fato de se manter, desenvolver ou aumentar os níveis da sPLA2.

Financiamento

O Estudo de Riscos Cardiovasculares em Jovens Finlandeses foi financeiramente patrocinado pela Academia da Finlândia (bolsas 117787, 121584, 126925, 124282, 129378, 41071), pela Instituição de Seguro Social da Finlândia,

pela Fundação Universitária de Turku, pelos Fundos Médicos dos Hospitais Universitários de Kuopio, Tampere e Turku, pelas Bolsas Federais Especiais para Hospitais Universitários, pela Fundação Juho Vainio, pela Fundação Paavo Nurmi, pela Fundação Finlandesa de Pesquisa Cardiovascular, pela Fundação de Pesquisa Orion-Farmos, pela Fundação Universitária de Turku, pela Fundação Cultural Finlandesa e pelo Centro Finlandês de Excelência em Doença Cardiovascular e Metabólica. CGM conta com o apoio de uma Fundação Nacional do Coração da *Australia Future Leader Fellowship* (100849).

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Apêndice A. Material adicional

Pode-se consultar o material adicional para este artigo na sua versão eletrônica disponível em [doi:10.1016/j.jpdp.2018.03.015](https://doi.org/10.1016/j.jpdp.2018.03.015).

Referências

1. Mallat Z, Lambeau G, Tedgui A. Lipoprotein-associated and secreted phospholipases A(2) in cardiovascular disease: roles as biological effectors and biomarkers. *Circulation*. 2010;122:2183–200.
2. Rosenson RS, Hurt-Camejo E. Phospholipase A2 enzymes and the risk of atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2012;33:2899–909.
3. Lambeau G, Gelb M. Biochemistry and physiology of mammalian secreted phospholipases A2. *Annu Rev Biochem*. 2008;77:495–520.
4. Funk CD. Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. *Science*. 2001;294:1871–5.
5. Hurt-Camejo E, Camejo G, Peilot H, Oorni K, Kovanen P. Phospholipase A(2) in vascular disease. *Circ Res*. 2001;89:298–304.
6. Boekholdt SM, Keller TT, Wareham NJ, Luben R, Bingham SA, Day NE, et al. Serum levels of type II secretory phospholipase A2 and the risk of future coronary artery disease in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk Prospective Population Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:839–46.
7. Mallat Z, Steg PG, Benessiano J, Tanguy ML, Fox KA, Collet JP, et al. Circulating secretory phospholipase A2 activity predicts recurrent events in patients with severe acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1249–57.
8. Rosenson RS, Hislop C, McConnell D, Elliott M, Stasiv Y, Wang N, et al. Effects of 1-H-indole-3-glyoxamide (A-002) on concentration of secretory phospholipase A2 (PLASMA study): a phase II double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009;373:649–58.
9. Rosenson RS, Hislop C, Elliott M, Stasiv Y, Goulder M, Waters D. Effects of varespladib methyl on biomarkers and major cardiovascular events in acute coronary syndrome patients. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1079–88.
10. Rosenson RS, Elliott M, Stasiv Y, Hislop C, Investigators PI. Randomized trial of an inhibitor of secretory phospholipase A2 on atherogenic lipoprotein subclasses in statin-treated patients with coronary heart disease. *Eur Heart J*. 2011;32:999–1005.
11. Nicholls SJ, Kastelein JJ, Schwartz GG, Bash D, Rosenson RS, Cavender MA, et al. Varespladib and cardiovascular events in patients with an acute coronary syndrome: the VISTA-16 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:252–62.

12. Holmes MV, Simon T, Exeter HJ, Folkersen L, Asselbergs FW, Guardiola M, et al. Secretory phospholipase A(2)-IIA and cardiovascular disease: a mendelian randomization study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1966–76.
13. Breitling LP, Koenig W, Fischer M, Mallat Z, Hengstenberg C, Rothenbacher D, et al. Type II secretory phospholipase A2 and prognosis in patients with stable coronary heart disease: mendelian randomization study. *PLoS ONE*. 2011;6:e22318.
14. Berenson G, Srinivasan S, Bao W, Newman W III, Tracy R, Wattigney W. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Engl J Med*. 1998;338:1650–6.
15. Juhola J, Magnussen CG, Viikari JS, Kähönen M, Hutri-Kähönen N, Jula A, et al. Tracking of serum lipid levels, blood pressure, and body mass index from childhood to adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *J Pediatr*. 2011;159:584–90.
16. Juonala M, Viikari JS, Rönnekaa T, Taittonen L, Marniemi J, Raitakari OT. Childhood C-reactive protein in predicting CRP and carotid intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26:1883–8.
17. Juonala M, Viikari JS, Kähönen M, Taittonen L, Laitinen T, Hutri-Kähönen N, et al. Life-time risk factors and progression of carotid atherosclerosis in young adults: the Cardiovascular Risk in Young Finns study. *Eur Heart J*. 2010;31:1745–51.
18. Telama R, Yang X, Viikari J, Välimäki I, Wanne O, Raitakari O. Physical activity from childhood to adulthood: a 21-year tracking study. *Am J Prev Med*. 2005;28:267–73.
19. Kivimäki M, Lawlor DA, Juonala M, Smith GD, Elovainio M, Keltikangas-Järvinen L, et al. Lifecourse socioeconomic position, C-reactive protein, and carotid intima-media thickness in young adults: the cardiovascular risk in Young Finns Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:2197–202.
20. Mattsson N, Magnussen CG, Rönnekaa T, Mallat Z, Benessiano J, Jula A, et al. Metabolic syndrome and carotid intima-media thickness in young adults: roles of apolipoprotein B, apolipoprotein A-I, C-reactive protein, and secretory phospholipase A2: the cardiovascular risk in young Finns study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30:1861–6.
21. Mallat Z, Benessiano J, Simon T, Ederhy S, Sebella-Arguelles C, Cohen A, et al. Circulating secretory phospholipase A2 activity and risk of incident coronary events in healthy men and women: the EPIC-Norfolk study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:1177–83.
22. Rosenson RS. Future role for selective phospholipase A2 inhibitors in the prevention of atherosclerotic cardiovascular disease. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2009;23:93–101.
23. Magnussen CG, Thomson R, Cleland VJ, Ukoumunne OC, Dwyer T, Venn A. Factors affecting the stability of blood lipid and lipoprotein levels from youth to adulthood. *Arch Paediatr Adolesc Med*. 2011;165:9.
24. Kelly RK, Thomson R, Smith KJ, Dwyer T, Venn A, Magnussen CG. Factors Affecting tracking of blood pressure from childhood to adulthood: The Childhood Determinants of Adult Health Study. *J Pediatr*. 2015;167, 1422–1428.e2.
25. Cleland VJ, Ball K, Magnussen C, Dwyer T, Venn A. Socio-economic position and the tracking of physical activity and cardiorespiratory fitness from childhood to adulthood. *Am J Epidemiol*. 2009;170:1069–77.
26. Raitakari OT, Juonala M, Kähönen M, Taittonen L, Laitinen T, Mäki-Torkko N, et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA*. 2003;290:2277–83.
27. Hatoum IJ, Nelson JJ, Cook NR, Hu FB, Rimm EB. Dietary, lifestyle, and clinical predictors of lipoprotein-associated phospholipase A2 activity in individuals without coronary artery disease. *Am J Clin Nutr*. 2010;91:786–93.
28. Rosenson RS, Gelb MH. Secretory phospholipase A2: a multifaceted family of proatherogenic enzymes. *Curr Cardiol Rep*. 2009;11:445–51.
29. Dwyer T, Sun C, Magnussen CG, Raitakari OT, Schork NJ, Venn A, et al. Cohort Profile: the international childhood cardiovascular cohort (i3C) consortium. *Int J Epidemiol*. 2013;42:86–96.
30. Raitakari OT, Juonala M, Rönnekaa T, Keltikangas-Järvinen L, Räsänen L, Pietikäinen M, et al. Cohort profile: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Int J Epidemiol*. 2008;37:1220–6.