

INTERVENÇÃO SOBRE FATORES DE RISCO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

RISK FACTOR INTERVENTION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

RESUMO

As doenças cardiovasculares estão entre as principais causas de mortalidade no mundo e não afligem apenas os adultos. Muitos trabalhos têm demonstrado que elas já podem ser vistas na infância. Entre os fatores de risco para a doença cardiovascular, pode-se destacar a dislipidemia, o baixo peso ao nascer e a obesidade infantil. A detecção de dislipidemia na infância é crucial, por ser considerada a fase estratégica para a implementação de medidas de prevenção da aterosclerose no âmbito populacional. Embora as causas ambientais ou poligênicas sejam as mais frequentes, é importante a identificação de formas genéticas como a hipercolesterolemia familiar e hipertrigliceridemias de base genética, pois medidas relacionadas aos hábitos de vida e terapêutica medicamentosa devem ser iniciadas precocemente, evitando-se complicações e mudando a história natural dos desfechos clínicos. Outros estudos têm demonstrado que o baixo peso ao nascer também contribui para o desenvolvimento tardio de hipertensão arterial, doença coronariana e disfunção endotelial. Possivelmente, por conta das agressões ao sistema vascular em desenvolvimento. No entanto, os mecanismos ainda são incertos. Evidências sugerem que alguns biomarcadores, tais como os níveis de ácido úrico e homocisteína e a baixa concentração de óxido nítrico observados em crianças com baixo peso ao nascer, podem estar associados a alterações deletérias na vida adulta. Por fim, o terceiro fator que deve ser considerado é a obesidade infantil. Essa desordem tem causa multifatorial e pode favorecer o surgimento das etapas iniciais da aterosclerose, como a disfunção endotelial, já na infância. Porém, é um fator de risco modificável, e as estratégias de prevenção e intervenção baseiam-se, na maioria dos casos, em mudanças do estilo de vida, como alimentação saudável e exercício físico.

Descritores: Colesterol; Triglicérides; Genética; Diagnóstico; Peso ao Nascer; Endotélio; Obesidade Pediátrica

ABSTRACT

Cardiovascular disease is one of the leading causes of mortality in the world and does not affect adults alone. Many papers have shown that it can already be seen in childhood. The most significant risk factors for cardiovascular disease include dyslipidemia, low birth weight and childhood obesity. Screening for dyslipidemia in childhood is crucial as this is considered a strategic phase for the implementation of measures aimed at preventing atherosclerosis in the population setting. Although environment or polygenic causes are the most common, it is important to identify genetic forms such as familial hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia, since measures related to lifestyle and pharmacotherapy must be initiated early in life to avoid complications and change the natural history of clinical outcomes. Other studies have shown that low birth weight also contributes to the late development of hypertension, coronary artery disease and endothelial dysfunction, possible due to injury to the developing vascular system. However, the mechanisms are still uncertain, and evidence suggests that some biomarkers, such as uric acid and homocysteine levels, and the low concentration of nitric oxide observed in low birthweight children, may be associated with deleterious changes in adulthood. Finally, the third factor to be considered is childhood obesity. This disorder has a multifactorial etiology and may favor the onset of the first stages of atherosclerosis, such as endothelial dysfunction, in young children. However, it is a modifiable risk factor, and prevention and intervention strategies are largely based on lifestyle changes such as healthy diet and exercise.

Keywords: Cholesterol; Triglycerides; Genetics; Diagnosis; Birth Weight; Endothelium; Pediatric Obesity.

Maria Cristina de Oliveira Izar¹
Maria Claudia Irigoyen²
Regina Paradela³
Maria do Carmo Franco⁴

1. Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina. São Paulo, SP, Brasil.

2. Universidade de São Paulo, Departamento de Cardiopneumologia. São Paulo, SP, Brasil.

3. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Pós Graduação em Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil.

4. Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Departamento de Fisiologia. São Paulo, SP, Brasil

Correspondência

Maria Cristina de Oliveira Izar.
Rua Lofegren, 1350 – Vila Clementino.
São Paulo, SP, Brasil. CEP – 04040-00.
e-mail: mcoizar@terra.com.br

Recebido em 30/08/2018,
Aceito em 28/01/2019

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares são um conjunto de alterações que afetam os vasos sanguíneos, o coração e estruturas associadas. São de natureza multifatorial e contribuem com as principais taxas de mortalidade no mundo. Só no Brasil foram registradas mais de 300 mil mortes anuais por doenças do aparelho circulatório, conforme indicadores de mortalidade do DATASUS.

Apesar de serem amplamente investigados em adultos e idosos, muitos trabalhos já demonstraram que os fatores de risco para as doenças cardiovasculares já podem ser observados em crianças e adolescentes^{1,2}. A compreensão desses fatores é vital para a implementação de estratégias de prevenção e intervenção, assim como redução das taxas de mortalidade e custos gerados na fase adulta. Além do mais, a intervenção precoce pode aliviar o fardo que a doença poderia provocar posteriormente, melhorando em consequência a qualidade de vida geral e a sobrevivência da população.

Evidências científicas têm demonstrando algumas alterações na infância que são indicadores do desenvolvimento tardio de doenças cardíacas mais graves. Dentre elas podemos destacar a dislipidemia, o baixo peso ao nascer e a obesidade infantil.²⁻⁴

A dislipidemia é caracterizada por níveis anormais de lipídios no sangue, principalmente níveis elevados da proteína de baixa densidade (*LDL – Low density protein*) e triglicérides. O baixo peso ao nascer é um termo utilizado quando o bebê recém-nascido não apresenta um peso dentro da faixa estimada como normal. Segundo o Ministério da Saúde (DATASUS), abaixo de 2500 g pode-se considerar baixo peso ao nascer. A obesidade, por sua vez, é uma condição em que se tem um excesso de gordura corporal que pode comprometer a função de diversos sistemas.

Nesse contexto, o objetivo desse artigo foi revisar as principais evidências que demonstram a relação entre a dislipidemia, o baixo peso ao nascer e obesidade na infância com o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, assim como possíveis medidas de prevenção e intervenção.

DISLIPIDEMIAS NAS CRIANÇAS E ADOLESCENTES

Aspectos epidemiológicos e etiológicos

A prevalência de dislipidemias na infância e adolescência em nosso país varia de 10 a 23,5%, de acordo com a região e o critério utilizado.^{2,3,5} A detecção de dislipidemia na infância é considerada crucial, por ser considerada a fase estratégica para a implementação de medidas de prevenção da aterosclerose em âmbito populacional. Hábitos de vida podem ser mais fácil e efetivamente modificados nessa fase, impedindo a instalação de fatores de risco para a doença cardiovascular. Estudos longitudinais demonstram que intervenções em crianças são efetivas na prevenção da doença cardiovascular em adultos.^{6,7}

As principais causas de dislipidemias na infância e na adolescência podem ser classificadas como primárias (de origem genética) ou secundárias (a medicamentos, hábitos de vida ou a certas condições clínicas) e são apresentadas no Quadro 1. Toda criança com dislipidemia deve receber

orientação para a adoção de hábitos de vida saudáveis, mas a oportunidade de início de tratamento deve ser analisada em função da estratificação do risco cardiovascular na infância e adolescência, uma vez que a precocidade e a intensidade do tratamento variam com o risco, bem como as metas lipídicas propostas. As doenças e os fatores de risco associados com a aterosclerose na infância e na adolescência estão descritos no Quadro 2.⁸

Quadro 1. Classificação das principais causas de dislipidemia na infância e adolescência.

Causas	Exemplos
Relacionadas a hábitos de vida	Dieta inadequada, sedentarismo, tabagismo e álcool
Relacionadas e medicamentos	Ácido valproico, betabloqueador, anticoncepcionais, corticoesteroides, nutrição parenteral, amiodarona, isotretinoína e antipsicóticos
Secundárias e condições clínicas	Síndrome da imunodeficiência humana, colestases crônicas, hipotireoidismo, síndrome nefrótica, insuficiência renal crônica, obesidade, doenças inflamatórias crônicas, diabetes melito, doenças de depósito e lipodistrofias
Causas genéticas	Hipercolesterolemia familiar, hiperlipidemia combinada familiar, hipertrigliceridemia grave familiar

Adaptado de Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report.⁸

Quadro 2. Condições clínicas e fatores de risco associados à aterosclerose desde a infância, segundo sua gravidade.

Doenças de alto risco: Diabetes melito, doença renal crônica, transplante cardíaco ou renal e doença de Kawasaki com aneurismas
Doenças de moderado risco: Doenças inflamatórias crônicas (incluindo doença de Kawasaki com regressão dos aneurismas), infecção pelo HIV, história familiar de doença arterial isquêmica precoce (homens com menos de 55 anos e, em mulheres, com menos de 65 anos)
Fatores de alto risco: Hipertensão arterial (acima do 99º percentil + 5 mmHg) em uso de medicação, tabagismo, obesidade (acima do 97º percentil)
Fatores de moderado risco: Hipertensão sem necessidade de medicação, obesidade (entre o 95º e 97º percentil), HDL inferior a 40 mg/dL

Adaptado de Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report.⁸

CONSIDERAÇÕES A RESPEITO DA DOSAGEM DO PERFIL LIPÍDICO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

Dados obtidos de estudos de prevalência do *Lipid Research Clinics* nos mostram que as concentrações séricas de lipídeos e lipoproteínas se elevam desde a tenra infância e alcançam concentrações semelhantes às dos adultos aos dois anos de vida.⁹ Esse conhecimento é importante pois concentrações obtidas antes dos dois anos podem não refletir valores em anos subsequentes da infância e da vida adulta. Estudos populacionais, incluindo o NHANES (*National Health and Nutrition Examination Surveys*)¹⁰ trouxe

dados importantes sobre a distribuição e as tendências dos lipídeos e apolipoproteínas na infância e adolescência. Dados do NHANES entre 1988-1994 em crianças entre quatro e 19 anos mostraram que a média do colesterol total era de 165 mg/dL, sendo que dos nove-11 anos a média subia para 171 mg/dL, com decréscimo durante o desenvolvimento puberal e aumento a partir dessa idade. Estas informações têm implicações sobre a época da avaliação do perfil lipídico e os pontos de corte utilizados, pois as concentrações lipídicas são relacionadas à idade e estágio de maturação sexual.¹¹

Existem diferenças nas concentrações de colesterol entre os sexos e, de acordo com dados do NHANES 1988-1994, as mulheres têm colesterol total e LDL-c maiores do que os homens e tendência a HDL-c também maior após a puberdade. Os padrões de puberdade também variam com a etnia, sendo que meninas de raça negra apresentam puberdade mais cedo do que as brancas.

Existem diferenças nas concentrações de triglicérides de acordo com a etnia.

Crianças negras têm maiores concentrações de HDL-c e menores de triglicérides do que os não-hispânicos brancos e de origem hispânica.¹⁰

A triagem do perfil lipídico deve ocorrer a partir dos 10 anos (rastreamento universal) ou em crianças entre dois e 10 anos, quando:¹² têm pais ou avós com história de doença arterial isquêmica precoce (Quadro 1); têm pais com colesterol total superior a 240 mg/dL; apresentam outras doenças ou fatores de risco para aterosclerose (Quadro 2); são portadoras de doenças que cursam com dislipidemia (Quadro 1); utilizam medicamentos que alteram o perfil lipídico (Quadro 1); possuem manifestações clínicas de dislipidemias (xantomas, xantasma, arco corneal, dores abdominais recorrentes e pancreatite). Uma outra estratégia que poderia ser implementada é o rastreamento oportunístico, no momento da vacinação, onde toda criança que recebesse as vacinas rotineiras tivesse a análise do perfil lipídico, ou pelo menos dosagens pelo método *point of care*.

Toda criança deve ter calculado o não HDL-c entre nove e 11 anos e entre 17 e 21 anos. Não existe a necessidade de jejum. Um valor anormal indica a repetição do perfil lipídico entre duas semanas e três meses. Quando houver suspeita de dislipidemia de base genética também recomenda-se a obtenção do perfil lipídico completo (CT, LDL-c, HDL-c e TG).^{13,14}

Os valores de referência e desejáveis do perfil lipídico em crianças e adolescentes, com e sem jejum, estão descritos na Tabela 1.¹⁵

Tabela 1. Valores referenciais desejáveis do perfil lipídico para crianças e adolescentes.

Lípides	Com jejum (mg/dL)	Sem jejum (mg/dL)
Colesterol Total*	< 170	< 170
HDL-C	> 45	> 45
Triglicérides (0-9a)**	< 75	< 75
Triglicérides (10-19a)**	< 90	< 90
LDL-C	<110	<110

* CT > 230 mg/dL há probabilidade de HF (hipercolesterolemia familiar). ** Quando os níveis de triglicérides estiverem acima de 440 mg/dL (sem jejum) nova dosagem de TG com jejum de 12 h deverá ser realizada. Adaptado de Scartezini et al.¹⁵

HIPERCOLESTEROLEMIA DE BASE GENÉTICA

Quando a criança apresentar uma dislipidemia, deve-se considerar as causas primárias (genéticas) e as secundárias.¹⁶ Afastadas as possíveis causas secundárias (Quadro 1), deve-se pensar em formas primárias de hipercolesterolemia. Estas podem ser monogênicas, ou poligênicas. A maioria das dislipidemias é poligênica, resultante da combinação de fatores genéticos e não genéticos.

As dislipidemias poligênicas são causadas pelo efeito cumulativo de variantes genéticas denominadas polimorfismos de um único nucleotídeo (SNP, sigla do inglês *single nucleotide polymorphism*). Individualmente não alteram significativamente o perfil lipídico, mas o efeito cumulativo de vários SNP dentro do genoma é amplificado, resultando em fenótipo clínico de dislipidemia, muitas vezes com estigmas cutâneos semelhantes aos da hipercolesterolemia familiar. Estas variantes são segregadas em cromossomos independentes, sem padrões de transmissão Mendeliana clássica (transmissão dos caracteres de pai para filho).¹⁷

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

A hipercolesterolemia familiar (HF) é a forma mais comum de dislipidemia herdada. Na forma heterozigótica representa ~1 em 200-250 indivíduos da população geral, cerca de duas vezes mais frequente do que fora reportado anteriormente.¹⁸ A cada 1.000 nascimentos, cinco bebês são portadores de HF.¹⁹ De uma população controle, sem doença coronária, um em cada 217 eram portadores de mutação no gene que codifica o receptor de LDL (*LDLR*) e possuíam LDL-c > 190 mg/dL. Consequentemente, existem só na Europa cerca de 4,5 milhões de indivíduos com HF heterozigótica e provavelmente cerca de 35 milhões no mundo. Desses, cerca de 20-25% são crianças e adolescentes. Considerando-se que ocorrem 255 nascimentos por minuto, um bebê nasce com HF por minuto.¹⁹

Crianças com HF não tratadas terão um aumento dramático no risco de doença aterosclerótica cardiovascular (DACV) prematura após os 20 anos de idade.^{20,21} Na forma homozigótica de hipercolesterolemia familiar (HFHo), uma forma muito rara, a prevalência estimada é de 1:160.000 a 1:300.000 em populações europeias. Indivíduos com HFHo estão sob risco extremamente alto de DACV e não tratados muitos irão apresentar manifestações coronárias na infância ou adolescência.¹⁹

A infância é o período ideal para discriminar entre um indivíduo com mutação de um sem mutação com base nos valores de LDL-c.²² Crianças com duas dosagens de LDL-c > 190 mg/dL com intervalos de três meses indicam alta probabilidade de HF; enquanto duas dosagens > 160 mg/dL combinadas a história familiar de hipercolesterolemia ou DACV prematura, têm alta probabilidade de ter HF. Já crianças com LDL-c > 130 mg/dL, cujo(s) pai(s) seja(m) afetado(s) por HF, possuem alta probabilidade de herdarem a mutação. (Tabela 2)^{19,23}

A forma homozigótica da HF foi objeto de um documento de consenso.²⁴ Em geral, os níveis de LDL-c em crianças com HFHo estão acima de 500 mg/dL, embora exista variabilidade fenotípica e níveis menores tenham sido encontrados naqueles com teste genético.²⁵ A forma homozigótica deve ser

Tabela 2. Diagnóstico de hipercolesterolemia em crianças e adolescentes.

Hipercolesterolemia (LDL-c elevado) e história Familiar de DACV prematura são dois critérios chave na seleção para o rastreamento (H+F)
O valor de colesterol deve ser usado para o diagnóstico fenotípico
História familiar de DACV prematura em parentes próximos e/ou LDL-c alto em um dos pais + LDL-c > 160 mg/dL indica alta probabilidade de HF. Se o pai tiver diagnóstico genético, um LDL-c > 130 mg/dL sugere HF na criança.
Causas secundárias de hipercolesterolemia devem ser afastadas
O teste genético estabelece o diagnóstico. Se uma mutação patogênica no LDLR for identificada em parente de 1º grau, o teste genético deve ser oferecido à criança
Se um dos pais falecer por DACV, a criança que tenha hipercolesterolemia mesmo que moderada deve ser testada geneticamente para HF e elevações de Lp(a)

Adaptada de referência 19.

suspeitada se ambos os pais apresentaram LDL-c compatíveis com HFHe. Se os pais apresentarem valores normais, a forma recessiva de HF devido a duas mutações no gene LDLRAP1 deve ser considerada, além de exclusão de sitosterolemia. Os xantomas podem aparecer nos primeiros anos de vida e em geral antes dos dez anos,²⁴ e são a razão da procura pelo médico. Sua ausência ou aparecimento mais tardio não excluem o diagnóstico de HFHo.

HIPERTRIGLICERIDEMIAS NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA

Os níveis de triglicérides (TG) plasmáticos são biomarcadores das lipoproteínas ricas em TG circulantes e de seus remanescentes. A hipertrigliceridemia é um achado frequente na prática clínica, mas as formas graves necessitam ser reconhecidas, pois causam risco aumentado de pancreatite.

Afastadas as causas secundárias, como hipotireoidismo, diabetes melito descompensado, nefropatia crônica e medicações, deve-se considerar etiologia genética e de caráter familiar.²⁶ As hipertrigliceridemias primárias leves e moderadas são tipicamente poligênicas e resultam do efeito cumulativo de variantes genéticas comuns ou raras em mais de 30 genes. No entanto, existem formas graves de hipertrigliceridemias primárias, de apresentação muito rara, com modo de herança autossômico recessivo. Fenotipicamente, as hipertrigliceridemias são classificadas de acordo com a anormalidade lipoproteica primária (Quadro 3) em hiperlipidemia familiar combinada (tipo 2b), disbetalipoproteinemia (tipo 3), hipertrigliceridemia primária simples (tipo 4) e hipertrigliceridemia primária mista (tipo 5) e que têm uma base genética multi-gênica ou poligênica, sendo consequentes a efeitos aditivos de múltiplos alelos e de interação com fatores ambientais.²⁷

Um tipo de hipertrigliceridemia é de fato monogênica: a chamada quilomiconemia familiar, ou tipo 1, que se caracteriza pela persistência de quilomícrons elevados após jejum de 12 a 14 horas, com níveis de TG acima de 1.000 mg/dL, manifestando-se na infância ou na adolescência.^{27,28} Cinco genes são responsáveis por causar as alterações lipídicas. Três deles afetam a atividade da LPL, enquanto outros dois afetam a montagem e o transporte da LPL (Quadro 4). Entre os genes que afetam a função da LPL, estão defeitos no gene *LPL*, em seu cofator, *APOC-II*, ou no gene *APOAV*, embora o mecanismo da hipertrigliceridemia não seja bem compreendido nesta situação; os outros dois genes, o Fator de Maturação de Lipase-1 (*LMF-1*) e a glycosyl-phosphatidylinositol-anchored HDL-binding protein (*GPIHBP-1*), afetam a montagem e o transporte da LPL.^{27,28} No entanto, não foram encontradas mutações em nenhum destes genes em cerca de 30% dos casos, sugerindo que outros ainda não conhecidos possam causar este fenótipo.

As hipertrigliceridemias podem se acompanhar de xantomas eruptivos, lipemia retinalis, pancreatite ou dores abdominais recorrentes. Na disbetalipoproteinemia são característicos os xantomas túbero-eruptivos. O aspecto do

Quadro 3. Classificação das hipertrigliceridemias genéticas, de acordo com a anormalidade lipoprotéica primária.

Tipo	Anormalidade lipoproteica primária	Perfil lipídico	Manifestação clínica	Prevalência populacional
Quilomiconemia familiar (tipo 1)	QM elevados	Aumento de TG+++ Aumento de CT+	Xantomas eruptivos, lipemia retinalis, dores abdominais recorrentes, pancreatite, hepatoesplenomegalia e sintomas neurológicos focais	1:1 milhão
Hiperlipidemia familiar combinada (tipo 2b)	TG elevados LDL elevada	Aumento de TG++ Aumento de CT++	Achados de xantomas ou xantelasmas são incomuns	1:40
Disbetalipoproteinemia (tipo 3)	IDL elevada Remanescentes de QM elevados	Aumento de TG++ Aumento de CT++	Xantomas tuberosos e palmares, e risco aumentado de DAC	1:10 mil
Hipertrigliceridemia primária simples (tipo 4)	VLDL elevada	Aumento de TG++ Aumento de CT+	Risco aumentado de DAC, DM, obesidade, hipertensão, hiperuricemia e resistência à insulina	1:20
Hipertrigliceridemia primária mista (tipo 5)	QM elevados VLDL elevado	Aumento de TG+++ Aumento de CT+++	Semelhante ao tipo 1, mas surge na vida adulta e é exacerbada por fatores secundários	1:600

QM: quilomícrons; TG: triglicérides; CT: colesterol total; VLDL: lipoproteína de densidade muito baixa; IDL: lipoproteína de densidade intermediária; DAC: doença arterial coronariana; DM: diabetes melito. Fonte: Adaptado de Hegele et al.²⁷

Quadro 4. Genes associados às formas recessivas de quilomicro-nemia familiar.

Gene	Prevalência da doença	Idade de aparecimento	Base genética
LPL	1:1 milhão	Infância ou adolescência	Atividade do LPL muito reduzida ou ausente
APOC-II	Mais de 20 famílias descritas	Adolescência ou vida adulta	ApoC-II não funcionante ou ausente
GPIHBP1	Mais de 5 famílias descritas	Vida adulta	Deficiência ou ausência de GPIHBP1
APOA-V	Mais de 5 famílias descritas	Vida adulta	Deficiência ou ausência de ApoA-V
LMF-1	Mais de 5 famílias descritas	Vida adulta	Deficiência ou ausência de LMF1

LPL: lipoproteína lipase; APOC-II: apolipoproteína C-II; GPIHBP1: Glycosyl-Phosphatidylinositol-Anchored HDL-Binding Protein; ApoA-V: apolipoproteína A-V; LMF-1: fator de maturação de lipase-1. Fonte: Adaptado de Hegele et al.²⁷

plasma deixado em geladeira por 24 horas é outro achado nas hipertrigliceridemias. É turvo nas hipertrigliceridemias, podendo apresentar camada cremosa quando quilomícrons estiverem presentes, ou mesmo apresentar duas fases, com turbidez e camada cremosa em presença de quilomícrons e TG aumentados. Nas formas genéticas graves, como na quilomicro-nemia familiar, dores abdominais recorrentes e pancreatites são achados frequentes.

As formas monogênicas recessivas de hipertrigliceridemia (tipo 1) são muito raras (um caso para 1 milhão de indivíduos) e caracterizam a quilomicro-nemia familiar. Os genes associados a esta condição caracterizam-se por ausência ou atividade muito reduzida da LPL (mutações no gene *LPL*), com manifestações na infância ou adolescência; ausência da ApoC-II ou ApoC-II não funcionante (mutações no gene *APOCII*), com manifestações na adolescência ou na vida adulta; deficiência ou ausência de *GPIHBP1*; deficiência ou ausência de *ApoA-V*, ou do *LMF-1*, todos com manifestações na vida adulta. A confirmação diagnóstica se dá pelo teste de atividade da lipase pós-heparina reduzida.

TRATAMENTO DAS DISLIPIDEMIAS NA INFÂNCIA E NA ADOLESCÊNCIA

Na maioria dos casos, a dislipidemia é decorrente de maus hábitos de vida: dieta rica em gorduras saturadas ou *trans* e sedentarismo. A obesidade exerce também um efeito metabólico desfavorável, com o aumento de triglicerídeos e LDL-c, e a diminuição do HDL-c, além de alterar as subfrações dos lipídeos, aumentando a concentração das frações pró-aterogênicas.¹⁶ A terapia hipolipemiante deve ser iniciada após pelo menos seis meses de intensiva modificação de estilo de vida. O Quadro 5 descreve as doses utilizadas na infância e na adolescência.

No caso da HF, o tratamento precoce da dislipidemia, foi capaz de regredir a espessura da íntima média carotídea.²⁹ A redução do LDL-c com o início precoce das estatinas na HF (oito-10 anos) se traduz em melhora de desfechos cardiovasculares, em uma coorte de 214 famílias com HF, onde os

Quadro 5. Doses de hipolipemiantes utilizadas em crianças e adolescentes.

Fármaco	Doses (mg/dia)
Lovastatina	10-40
Pravastatina	10-40
Sinvastatina	10-40
Rosuvastatina	5-20
Atorvastatina	10-40
Colestiramina	4.000-16.000
Ezetimiba	10
Bezafibrato	200
Fenofibrato	200
Ômega 3	2.000 a 4.000
Fitosteróis	1.200-1.500

Adaptado de Faludi et al.¹⁶.

indivíduos tratados com estatinas desde a infância (n = 214) comparados com seus pais com HF tratados desde a idade adulta (n=156) tiveram 100% de sobrevida livre de eventos, comparado com 92,9%. As metas de LDL-c na HF devem ser < 135 mg/dL.¹⁹ Associação de fármacos pode ser necessária nas formas graves e homozigóticas, onde ezetimiba, ácido nicotínico, podem ser empregados. Os inibidores de PCSK9 estão sendo estudados na HFhe e HFHo. Mipomersen (antissenso anti-APOB) e lomitapide (inibidor da MTP) não são aprovados em nosso país e são indicados apenas na forma homozigótica.^{22,24}

O tratamento das hipertrigliceridemias com TG < 500 mg/dL deve priorizar as mudanças de estilo de vida, mas para TG acima de 500 mg/dL após mudanças de estilo de vida, os fibratos são a primeira opção. As hipertrigliceridemias graves, com concentrações de TG acima de 1.000 mg/dL, requerem medidas imediatas e redução intensa de TG, para minimizar o risco de pancreatite, sendo indicada dieta restrita em gorduras e carboidratos simples, uso de fibratos, isolados ou associados a ácidos graxos, como ômega 3 (~ 4 g ao dia de EPA/DHA marinho), e a ácido nicotínico (500 mg a 2,0 g ao dia).^{27,28} Algumas formas genéticas, que incluem as quilomicro-nemias familiares, são pouco responsivas à associação de fármacos. Novas terapêuticas para estas formas graves estão sendo testadas em estudos clínicos. A presença de dores abdominais ou de pancreatite requer hospitalização, interrupção da alimentação por via oral, plasmaferese (se disponível) e medidas de suporte que incluem reposição de fluidos e tratamento dos fatores desencadeantes. Em casos muito graves pode ser necessária aférese.^{16,27,28} Bebês com quilomicro-nemia apresentam soro leitoso e não devem receber amamentação devido ao risco de pancreatite.^{16,27,28} Triglicérides de cadeia média (TCM) são uma alternativa nas formas graves, com supervisão cuidadosa de nutricionista e suplementação de vitaminas lipossolúveis.

PESO AO NASCER E O DESENVOLVIMENTO TARDIO DA DISFUNÇÃO ENDOTELIAL

Há pelo menos três décadas, um grupo de pesquisadores britânicos liderados pelo médico epidemiologista David JP Barker iniciaram uma série de estudos que apontaram a possível importância dos eventos ocorridos durante a vida fetal na

patogênese de algumas doenças cardiovasculares (DCV).³⁰⁻³³ Nesses estudos foram observados que indivíduos com histórico de baixo peso ao nascer (BPN) apresentavam maior incidência de hipertensão arterial e de mortalidade por doença arterial coronariana e doença cardíaca isquêmica quando atingiam a maturidade.³⁰⁻³³ A partir dessas primeiras observações estudos foram conduzidos em diferentes populações que comprovaram a existência de correlação entre as adversidades ocorridas na vida fetal e o desenvolvimento tardio de DCV. Recentemente, um estudo prospectivo acompanhou por 30 anos recém-nascidos com BPN e verificaram no decorrer desses anos aumento significativo dos níveis pressóricos.³⁴ Outro estudo longitudinal também descreveu a presença de correlação inversa entre o peso ao nascer e a pressão arterial sistólica. Esses autores avaliaram 252 homens e 231 mulheres durante 14 anos, demonstrando que esta associação persistiu desde a adolescência até a idade adulta.³⁵ Esses dados são corroborados por achados de um estudo prospectivo que observou significativa correlação entre o BPN e o desenvolvimento tardio de doença coronariana mesmo após o ajuste para tabagismo, sedentarismo, hábitos alimentares e aspectos socioeconômicos.³⁶

O desenvolvimento do sistema vascular é um dos primeiros eventos ocorridos durante o período da organogênese. Sua formação inicia-se no período embrionário a partir da diferenciação dos angioblastos em células vasculares endoteliais e musculares lisas formando a vasculatura primária em um processo denominado de vasculogênese.^{37,38} Ocorrendo paralelamente a esse processo, a angiogênese desempenha papel importante e estende os vasos até uma rede mais complexa, estabelecendo assim a formação do sistema vascular. Portanto, insultos ocorridos durante a vida fetal podem programar a formação desse sistema, contribuindo para o surgimento de alterações vasculares na vida adulta.

Diversos estudos clínicos têm demonstrado modificações no sistema vascular que podem comprometer sua funcionalidade em indivíduos com BPN. De fato, foi observado que recém-nascidos com BPN já apresentavam aos três meses de idade, diminuição significativa na resposta vasodilatadora dependente do endotélio.³⁹ Outros estudos conduzidos em crianças com histórico de BPN também constataram diminuição da vasodilatação dependente do endotélio em diferentes leitos vasculares como em artéria braquial,⁴⁰⁻⁴² carótida^{41,43} e em microcirculação periférica.⁴³ Recentemente, alguns autores começaram a explorar essa relação entre o peso ao nascer e o desenvolvimento da disfunção endotelial focando na importância da célula progenitora endotelial (CPE).⁴⁴⁻⁴⁷ Ligi et al. demonstraram que o BPN pode ser um fator pré-natal capaz de promover alterações deletérias nas CPEs. De fato, esses autores constataram menor funcionalidade das CPEs que foram isoladas de sangue umbilical de recém-nascidos com BPN.⁴⁴ Em estudos subsequentes esses autores constataram que essas CPEs quando em cultura também apresentavam redução da capacidade angiogênica e maior senescência.^{45,47}

Embora a correlação entre BPN e alterações na função endotelial esteja bem estabelecida, permanece ainda a questão sobre quais são os mecanismos envolvidos. Nas últimas décadas, cresceram as evidências indicando que diversos biomarcadores poderiam estar envolvidos e atuando em conjunto com outros fatores de risco já estabelecidos. Atenção crescente tem sido dada ao ácido úrico, homocisteína e ao

óxido nítrico (NO) como biomarcadores associados à maior incidência de eventos cardiovasculares, tais como a hipertensão arterial e a disfunção endotelial em indivíduos com histórico de BPN. É fato conhecido que elevações nas concentrações séricas de ácido úrico são comumente vistas em associação a diversas doenças cardiovasculares.⁴⁸ Estudos na literatura observaram, tanto em crianças quanto em adolescentes, inversa correlação entre o peso ao nascimento e os níveis circulantes de ácido úrico^{42,49-52}. Em um estudo de coorte que envolveu 5.309 adolescentes americanos com idade entre 12 e 15 anos, foi constatado que para cada 1 kg de elevação no peso ao nascer ocorria à redução de 0,11 mg/dL de ácido úrico⁵². Além disso, alguns autores relataram que os níveis de ácido úrico se correlacionaram inversamente com a resposta vasodilatadora dependente do endotélio⁴² e com os níveis sistólicos de pressão arterial⁵² somente naqueles indivíduos com histórico de BPN.⁴²

É sabido que a homocisteína aumenta o risco de doenças cardiovasculares devido a seu efeito direto sobre o endotélio, agindo sobre a oxidação do LDL-colesterol, promovendo proliferação de células do músculo liso vascular e também deterioração do material elástico da vasculatura levando, consequentemente, a gradativo enrijecimento vascular.⁵³ Considerando a sua relação com o peso ao nascer, estudos demonstraram inversa correlação entre os níveis de homocisteína e o peso ao nascer tanto em recém-nascidos⁵⁴ quanto em crianças⁵⁵. Além disso, foi demonstrado que os níveis de homocisteína foram positivamente correlacionados à pressão arterial sistólica em crianças com BPN.⁵⁵ Por outro lado, alterações na via da homocisteína estão estreitamente relacionadas a injúrias na síntese e/ou biodisponibilidade do NO. Esse fato sugere que essa última via também pode estar alterada em indivíduos com baixo peso ao nascimento. Estudos demonstraram redução significativa na atividade da NOS em artéria umbilical e na circulação feto-placentária de gestações comprometidas pelo baixo peso fetal.⁵⁶ Outros dos achados da literatura demonstraram que crianças com BPN exibiram menor concentração de NO.⁵⁶ Além disso, nessas crianças observou-se que a diminuição da vasodilatação fluxo dependente foi correlacionada com menores níveis de NO, sugerindo que alterações nessa via permanecem durante a infância e podem desempenhar um papel importante no desenvolvimento tardio de distúrbios vasculares em indivíduos com BPN. Outro estudo demonstrou resultados similares, onde adolescentes com histórico de BPN exibiram redução dos níveis circulantes de NO associado a elevação nos níveis de dimetilarginina assimétrica (ADMA), um inibidor endógeno da enzima NO sintase.⁵⁷

Apesar de vários estudos terem sido conduzidos na tentativa de identificar os mecanismos relacionados à perda da função moduladora do endotélio em resposta aos insultos ocorridos durante a vida fetal, ainda há necessidade de uma melhor compreensão desses mecanismos para estabelecer, assim melhores estratégias de prevenção de potenciais agravos na progressão das alterações cardiovasculares durante a vida adulta.

OBESIDADE INFANTIL E FATORES DE RISCO CARDIOVASCULARES

A prevalência de sobrepeso e obesidade em crianças tem atingido valores alarmantes nos últimos anos, tanto em países desenvolvidos como em países em desenvolvimento. Estima-se que a prevalência da obesidade infantil no mundo

aumentou 47.1% entre 1980 e 2013.⁵⁸ Segundo a Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica (ABESO), no Brasil as taxas de obesidade têm acompanhado esse crescimento, e aproximadamente 15% das crianças brasileiras podem ser consideradas obesas ou com sobrepeso.

A obesidade é caracterizada como um excesso de gordura corporal e está associada a diversas comorbidades. Por conta do custo elevado de técnicas que avaliem mais precisamente a quantidade de gordura corporal, tem sido utilizado como métrica o índice de massa corporal (IMC). E apesar das vantagens e desvantagens desse método, o IMC tem sido empregado como medida padrão para estimar as taxas de sobrepeso e obesidade em crianças acima de dois anos.^{59,60}

A causa da obesidade na infância é multifatorial e envolve uma interação complexa entre vários fatores, como por exemplo, alimentação, genética, ambiente familiar e escolar. Além disso, fatores ambientais como o aumento do consumo de *fast food* e alimentos industrializados ricos em açúcar, sal e gordura têm contribuído com esse cenário. Somado a isso, a quantidade de tempo que a criança passa em frente à televisão, *tablets* e celulares tem sido relacionada com a prevalência de sobrepeso e obesidade, principalmente por predispor a uma redução do gasto energético e o aumento do tempo em atividades sedentárias.^{61,62}

A obesidade é um fator de risco modificável que afeta diversos sistemas do corpo como, por exemplo, o endócrino, gastrointestinal, pulmonar, musculoesquelético e cardiovascular. No entanto, as complicações mais graves são as alterações cardiovasculares por favorecerem o surgimento de outras doenças.^{59,62,63}

Acreditava-se que as manifestações dos sintomas clínicos das doenças cardiovasculares só apareciam na fase adulta e que, portanto, não eram observadas em crianças. A aterosclerose, por exemplo, era considerada uma doença degenerativa do idoso, porém, estudos têm mostrado que o processo aterosclerótico se inicia na infância. Sendo assim, esse conceito foi mudado e hoje tem sido considerada uma doença inflamatória crônica subclínica iniciada na infância.^{63,64}

Muitas outras comorbidades que eram consideradas “doenças de adulto”, incluindo a diabetes tipo 2, dislipidemia, apneia obstrutiva do sono e resistência insulínica hoje são observadas em crianças e adolescentes. E o risco dessas comorbidades aumenta conforme a gravidade da obesidade.^{62,65}

A disfunção endotelial é uma das consequências da obesidade e é um evento chave para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Ela precede a evolução da aterosclerose e já pode ser vista em crianças de nove a 12 anos.⁶⁶ Um estudo feito com crianças e jovens adultos observou uma deterioração progressiva na rigidez arterial e função endotelial de obesos.⁶⁷ Além disso, já foi demonstrado que a espessura da camada íntima média dos vasos, um marcador para aterosclerose coronária e carotídea, está aumentada em crianças com alto risco para doenças cardiovasculares.⁵⁹

Possivelmente, o acúmulo dos fatores de risco que acompanham a obesidade pode desencadear as etapas

iniciais da aterosclerose, que inclui disfunção endotelial, rigidez arterial, expressão de moléculas de adesão, e proliferação de células musculares lisas, bem como eventos tardios como a ruptura da placa de ateroma e trombose. Além disso, estudos mais recentes têm focado em novos mediadores da disfunção cardiovascular na obesidade. Dentre eles estão as adipocitocinas que podem atuar como mediadores do processo inflamatório. Diversos estudos têm sido feitos com as diferentes adipocitocinas, porém muitos trabalhos têm focado no papel da adiponectina - uma proteína que é produzida principalmente pelo tecido adiposo branco, porém é encontrada em baixos níveis em obesos comparados a não obesos. Em estudos feitos com humanos, baixos níveis de adiponectina têm sido relacionados com disfunção endotelial em crianças e adultos e aumento da camada íntima média carotídea em adolescentes. Esses estudos têm demonstrado consistentemente uma ação antiaterosclerótica da adiponectina.^{59,66-68} Portanto, os baixos níveis dessa proteína em obesos, inclusive crianças, podem favorecer o desenvolvimento da aterosclerose e outras alterações cardíacas.

O que pode estar antecipando esse início da instalação da aterosclerose, que é uma porta de entrada para outras disfunções cardíacas, é o crescente aumento das taxas de obesidade infantil. Além disso, o acúmulo progressivo de fatores de risco cardiovasculares pode contribuir com a persistência dessas alterações até à vida adulta, contribuindo com o aumento da incidência de doenças cardiovasculares no mundo.

Tendo em vista esses desdobramentos associados à prevalência de obesidade infantil, a *Endocrine Society* publicou nova diretriz para orientar os médicos no diagnóstico, tratamento e intervenção da obesidade na infância. Para guiar o diagnóstico de sobrepeso e obesidade infantil, é recomendado o uso do IMC e os percentis normativos correspondentes para crianças e adolescentes acima de dois anos. De acordo com essa classificação, o diagnóstico de sobrepeso é dado se o IMC for igual ou maior ao percentil 85; acima do 95º percentil considera-se como obesidade, e a partir do 120º percentil como obesidade extrema.⁶⁰

Como estratégia de intervenção a diretriz destaca a relevância da mudança do estilo de vida para prevenir e tratar a obesidade, e enfatiza como medida primária a inclusão da alimentação saudável e prática de atividade física regular no dia a dia da criança ou adolescente, assim como uma redução da ingestão de *fast food* e alimentos industrializados. Em casos em que mudar o estilo de vida não é suficiente, pode-se implementar o uso de medicamentos para a redução do IMC e até mesmo a cirurgia bariátrica em casos extremos.⁶⁰

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

- Kumar S, Kelly AS. Review of childhood obesity: from epidemiology, etiology, and comorbidities to clinical assessment and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(2):251-65.
- Giuliano Ide C, Coutinho MS, Freitas SF, Pires MM, Zunino JN, Ribeiro RQ. [Serum lipids in school kids and adolescents from Florianópolis, SC, Brazil—Healthy Floripa 2040 study]. *Arq Bras Cardiol.* 2005;85(2):85-91.
- Gama SR, Carvalho MS, Chaves CR. [Childhood prevalence of cardiovascular risk factors]. *Cad Saude Publica.* 2007;23(9):2239-45.
- Barker DJ, Bull AR, Osmond C, Simmonds SJ. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *BMJ.* 1990;341(6746):259-62.
- de Franca E, Alves JG. Dyslipidemia among adolescents and children from Pernambuco. *Arq Bras Cardiol.* 2006;87(6):722-7.
- Juonala M, Magnussen CG, Berenson GS, Venn A, Burns TL, Sabin MA, et al. Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors. *N Engl J Med.* 2011;365(20):1876-85.
- Juonala M, Viikari JS, Raitakari OT. Main findings from the Prospective Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Curr Opin Lipidol.* 2013;24(1):57-64.
- Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics.* 2011;128 Suppl 5:S213-56.
- Tamir I, Heiss G, Glueck CJ, Christensen B, Kwiterovich P, Rifkind B. Lipid and lipoprotein distributions in white children ages 6–19 yrs: the Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. *J Chronic Dis.* 1981;34(1):27–39.
- Hickman TB, Briefel RR, Carroll MD, Rifkind BM, Cleeman JI, Maurer KR, et al. Distributions and trends of serum lipid levels among United States children and adolescents ages 4–19 years: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Prev Med.* 1998;27(6):879–90.
- Friedman LA, Morrison JA, Daniels SR, McCarthy WF, Sprecher DL. Sensitivity and specificity of pediatric lipid determinations for adult lipid status: findings from the Princeton Lipid Research Clinics Prevalence Program Follow-up Study. *Pediatrics.* 2006;118(1):165–72.
- Daniels SR, Greer FR, Committee on Nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics.* 2008;122(1):198-208.
- Bamba V. Update on screening, etiology, and treatment of dyslipidemia in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(9):3093-102.
- Descamps OS, Tenoutasse S, Stephenne X, Gies I, Beauloye V, Lebrethon MC, et al. Management of familial hypercholesterolemia in children and young adults: consensus paper developed by a panel of lipidologists, cardiologists, paediatricians, nutritionists, gastroenterologists, general practitioners and a patient organization. *Atherosclerosis.* 2011;218(2):272-80.
- Scartezini M, Ferreira CEDS, Izar MCO, Bertoluci M, Vencio S, Campana GA, et al. Positioning about the Flexibility of Fasting for Lipid Profiling. *Arq Bras Cardiol.* 2017;108(3):195-7.
- Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune A Neto, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109(2 Supl 1):1-76.
- Talmud PJ, Shah S, Whittall R, Futema M, Howard P, Cooper JA, et al. Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolaemia: a case-control study. *Lancet.* 2013;381(9874):1293-301.
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2013;34(45):3478–90a.
- Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J.* 2015;36(36):2425-37.
- Do R, Stitzel NO, Won HH, Jørgensen AB, Duga S, Angelica Merlini, et al. Exome sequencing identifies rare LDLR and APOA5 alleles conferring risk for myocardial infarction. *Nature.* 2015;518(7537):102–6.
- Stone NJ, Levy RI, Fredrickson DS, Verter J. Coronary artery disease in 116 kindred with familial type II hyperlipoproteinemia. *Circulation.* 1974;49(3):476–88.
- Daniels SR, Gidding SS, de Ferranti SD, National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Pediatric aspects of familial hypercholesterolemias: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2011;5(3 Suppl.):S30–7.
- Wald DS, Bestwick JP, Wald NJ. Child-parent screening for familial hypercholesterolaemia: screening strategy based on a meta-analysis. *BMJ.* 2007;335(7620):599.
- Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2014;35(32):2146–57.
- Sjouke B, Kusters DM, Kindt I, Besseling J, Defesche JC, Sijbrands EJ, et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *Eur Heart J.* 2015;36(9):560–5.
- Creider JC, Hegele RA. Clinical evaluation for genetic and secondary causes of dyslipidemia. In: Ballantyne CM. *Clinical lipidology: a companion to Braunwald's heart disease.* 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2015. p. 128-34.
- Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, Nordestgaard BG, Kuivenhoven JA, European Atherosclerosis Society Consensus Panel et al. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(8):655-66.
- Brahm A, Hegele RA. Hypertriglyceridemia. *Nutrients.* 2013;5(3):981-1001.
- Braamskamp MJ, Kusters DM, Avis HJ, Wijburg FA, Kastelein JJ, Wiegman A, et al. Patients with familial hypercholesterolemia who initiated statin treatment in childhood are at lower risk for CHD than their affected parents. *Circulation.* 2013;128(Suppl 22):A17837.
- Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet.* 1986; 1 (8489):1077–1081.
- Fall CH, Osmond C, Barker DJ, Clark PM, Hales CN, Stirling Y, et al. Fetal and infant growth and cardiovascular risk factors in women. *B MJ.* 1995; 310(6977): 428–32.
- Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia.* 1993;36(1):62-7.
- Barker DJ, Osmond C, Simmonds SJ, Wield GA. The relation of small head circumference and thinness at birth to death from cardiovascular disease in adult life. *BMJ.* 1993;306(6875): 422–6.
- Dalziel SR, Parag V, Rodgers A, Harding JE. Cardiovascular risk factors at age 30 following pre-term birth. *Int J Epidemiol.* 2007; 36(4): 907-15.
- Uiterwaal CS, Antholy S, Launer LJ, Witteman JC, Trouwborst AM, Hofman A, et al. Birth weight, growth, and blood pressure:

- An annual follow-up study of children aged 5 through 21 years. *Hypertension*. 1997;30(2 Pt 1): 267-71.
36. Rich-Edwards JW, Stampfer MJ, Manson JE, Rosner B, Hankinson SE, Colditz GA, et al. Birth weight and risk of cardiovascular disease in a cohort of women followed up since 1976. *BMJ*. 1997;315(7105):396-400.
 37. Semenza GL. Vasculogenesis, angiogenesis, and arteriogenesis: mechanisms of blood vessel formation and remodeling. *J Cell Biochem*. 2007; 102(4): 840-7.
 38. Risau W. Mechanisms of angiogenesis. *Nature*. 1997;386(6626):671-4.
 39. Goh KL, Shore AC, Quinn M, Tooke JE. Impaired microvascular vasodilatory function in 3-month-old infants of low birth weight. *Diabetes Care*. 2001; 24(6):1102-7.
 40. Leeson CP, Whincup PH, Cook DG, Donald AE, Papacosta O, Lucas A, et al. Flow-mediated dilation in 9- to 11-year-old children: the influence of intrauterine and childhood factors. *Circulation*. 1997;96(7): 2233-8.
 41. Jouret B, Dulac Y, Bassil Eter R, Taktak A, Cristini C, Lounis N, et al. Endothelial function and mechanical arterial properties in children born small for gestational age: comparison with obese children. *Horm Res Paediatr*. 2011; 76(4): 240-7.
 42. Franco MC, Christofalo DM, Sawaya AL, Ajzen SA, Sesso R. Effects of low birth weight in 8- to 13-year-old children: implications in endothelial function and uric acid levels. *Hypertension*. 2006;48(1):45-50.
 43. Martin H, Hu J, Gennser G, Norman M. Impaired endothelial function and increased carotid stiffness in 9-year-old children with low birthweight. *Circulation*. 2000;102(22): 2739-44.
 44. Ligi I, Simoncini S, Tellier E, Grandvuillemin I, Marcelli M, Bikfalvi A, et al. Altered angiogenesis in low birth weight individuals: a role for anti-angiogenic circulating factors. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014;27(3):233-8.
 45. Ligi I, Simoncini S, Tellier E, Vassallo PF, Sabatier F, Guillet B, et al. A switch toward angiostatic gene expression impairs the angiogenic properties of endothelial progenitor cells in low birth weight preterm infants. *Blood*. 2011;118(6):1699-709.
 46. Ligi I, Grandvuillemin I, Andres V, Dignant-George F, Simeoni U. Low birth weight infants and the developmental programming of hypertension: a focus on vascular factors. *Semin Perinatol*. 2010;34(3):188-92.
 47. Vassallo PF, Simoncini S, Ligi I, Chateau AL, Bachelier R, Robert S, et al. Accelerated senescence of cord blood endothelial progenitor cells in premature neonates is driven by SIRT1 decreased expression. *Blood*. 2014; 123(13): 2116-26.
 48. Feig DI, Johnson RJ. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension*. 2003; 42(3): 247-52.
 49. Feig DI, Nakagawa T, Karumanchi SA, Oliver WJ, Kang DH, Finch J, et al. Hypothesis: uric acid, nephron number, and the pathogenesis of essential hypertension. *Kidney Int*. 2004;66(1): 281-7.
 50. Lurbe E, Garcia-Vicent C, Torro MI, Aguilar F, Redon J. Associations of birth weight and postnatal weight gain with cardiometabolic risk parameters at 5 years of age. *Hypertension*. 2014; 63(6):1326-32.
 51. Washburn LK, Nixon PA, Russell GB, Snively BM, O'Shea TM. Preterm birth is associated with higher uric acid levels in adolescents. *J Pediatr*. 2015; 167(1): 76-80.
 52. Rhone ET, Carmody JB. Birthweight and serum uric acid in American adolescents. *Pediatr Int*. 2017;59(8): 948-50.
 53. Tayama J, Munakata M, Yoshinaga K, Toyota T. Higher plasma homocysteine concentration is associated with more advanced systemic arterial stiffness and greater blood pressure response to stress in hypertensive patients. *Hypertens Res*. 2006;29(6): 403-9.
 54. Sukla PK, Tiwari A, Raman R. Low birthweight (LBW) and neonatal hyperbilirubinemia (NNH) in an Indian cohort: association of homocysteine, its metabolic pathway genes and micronutrients as risk factors. *PLoS One*. 2013;8(8):e71587.
 55. Franco MC, Higa EM, D'Almeida V, Sousa FG, Sawaya AL, Fortes ZB, Sesso R. Homocysteine and nitric oxide are related to blood pressure and vascular function in small-for-gestational-age children. *Hypertension*. 2007; 50(2): 396-402.
 56. Rutherford RA, McCarthy A, Sullivan MH, Elder MG, Polak JM, Wharton J. Nitric oxide synthase in human placenta and umbilical cord from normal, intrauterine growth-retarded and pre-eclamptic pregnancies. *Br J Pharmacol*. 1995;116(8): 3099-3109.
 57. Chiavaroli V, D'Esse L, de Giorgis T, Giannini C, Marcovecchio ML, Chiarelli F, et al. Is asymmetric dimethylarginine associated with being born small and large for gestational age? *Antioxid Redox Signal*. 2014; 20(15): 2317-22.
 58. Ng M, Fleming T, Robinson M, Graetz N, Margono C, Mullany EC, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults using 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9945):766-81.
 59. Ayer J, Charakida M, Deanfield JE, Celermajer DS. Lifetime risk: childhood obesity and cardiovascular risk. *European Heart Journal*. 2015;36(22):1371-76.
 60. Kumar S, Kelly AS. Review of childhood obesity: from epidemiology, etiology, and comorbidities to clinical assessment and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(2):251-65.
 61. Gazolla FM, Bordallo MA, Madeira IR, Carvalho CN, Collet-Solberg PF, Bardallo AP, et al. Fatores de risco cardiovasculares em crianças obesas. *Revista HUPE, Rio de Janeiro*, 2014;13(1):26-32.
 62. McGill HC Jr, McMahan CA, Zieske AW, Sloop GD, Walcott JV, Troxclair DA, et al. Associations of coronary heart disease risk factors with the intermediate lesion of atherosclerosis in youth. The Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(8):1998-2004.
 63. Skinner AC, Perrin EM, Moss LA, Skelton JA. Cardiometabolic Risks and Severity of Obesity in Children and Young Adults. *N Engl J Med*. 2015;373(14):1307-17.
 64. Slyper AH. Clinical review 168: What vascular ultrasound testing has revealed about pediatric atherogenesis, and a potential clinical role for ultrasound in pediatric risk assessment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(7):3089-95.
 65. Urbina EM, Kimball TR, Khoury PR, Daniels SR, Dolan LM. Increased arterial stiffness is found in adolescents with obesity or obesity-related type 2 diabetes mellitus. *J Hypertens*. 2010;28(8):1692-8.
 66. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;257(1):79-83.
 67. 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.
 68. Shimabukuro M, Higa N, Asahi T, Oshiro Y, Takasu N, Tagawa T, et al. Hypoadiponectinemia is closely linked to endothelial dysfunction in man. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(7):3236-40.