

## Vitamina C Restaura Presión Arterial y Respuesta Vasodilatadora en el Antebrazo en Niños Obesos

Pricilla Regina Oliveira Fernandes Dantas<sup>1</sup>, Fabio Alexandre dos Santos Lira<sup>1</sup>, Vanessa Vieira Lopes Borba<sup>1</sup>, Maria José de Carvalho Costa<sup>1</sup>, Ivani Credidio Trombetta<sup>2</sup>, Maria do Socorro Brasileiro Santos<sup>1</sup>, Amilton da Cruz Santos<sup>1</sup>  
Universidade Federal da Paraíba<sup>1</sup>, João Pessoa, PB; Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo<sup>2</sup>, São Paulo, SP - Brasil

### Resumen

**Fundamento:** La respuesta vasodilatadora periférica tiene un papel importante en la fisiopatología de la obesidad y de las enfermedades cardíacas.

**Objetivo:** Evaluar el efecto crónico de la suplementación de vitamina C (VitC) sobre la presión arterial y en la respuesta vasodilatadora al estrés mental.

**Métodos:** En este estudio prospectivo, randomizado y doble ciego fueron evaluados niños obesos, de ambos géneros, con edades entre 8 y 12 años divididos en 2 grupos: 1) grupo de niños suplementados con 500 mg de vitamina C (n = 11) y, 2) substancia placebo (n = 10) durante 45 días. Ocho niños eutróficos, pareados por edad también fueron incluidos en el estudio. Fueron evaluados la presión arterial media (PAM), la frecuencia cardíaca (ECG) y el flujo sanguíneo en el antebrazo por plestografía de oclusión venosa. La conductancia vascular en el antebrazo (CVA) fue obtenida por medio de la relación entre el flujo sanguíneo en el antebrazo y la PAM (X100).

**Resultados:** Antes de la intervención, los niños obesos presentaron PAM mayor y CVA menor cuando fueron comparados con el Grupo C. Post intervención, el Grupo VitC presentó reducción de la PAM en reposo ( $81 \pm 2$  vs  $75 \pm 1$  mmHg,  $p = 0,01$ ), mientras en el Grupo Placebo no hubo alteración de la PAM ( $p = 0,58$ ). Adicionalmente, VitC promovió un aumento de la CVA en reposo ( $3,40 \pm 0,5$  vs  $5,09 \pm 0,6$  un,  $p = 0,04$ ) y durante el estrés mental ( $3,92 \pm 0,5$  vs  $6,68 \pm 0,9$  un,  $p = 0,03$ ). Además de eso, post suplementación con VitC, los niveles de la CVA fueron estadísticamente semejantes a los del Grupo C en reposo ( $5,09 \pm 0,6$  vs  $5,82 \pm 0,4$  un,  $p > 0,05$ ) y durante el estrés mental ( $6,68 \pm 0,9$  vs  $7,35 \pm 0,5$  un,  $p > 0,05$ ).

**Conclusión:** Suplementación con VitC redujo la presión arterial y restableció la respuesta vasodilatadora periférica en niños obesos. (Arq Bras Cardiol 2011;96(6):490-497)

**Palabras clave:** Ácido ascórbico, presión arterial, obesidad, niño, estrés psicológico.

### Introducción

La prevalencia de la obesidad viene presentando un crecimiento importante en el mundo, y ese fenómeno ha sido verificado en los países en desarrollo o industrializados<sup>1</sup>. Aun más preocupante es el hecho de que la prevalencia de la obesidad esté también aumentando rápidamente en niños y adolescentes, alcanzando números superiores a 10% en esos países<sup>2,3</sup>.

Evidencias acumuladas han mejorado el entendimiento de las implicaciones de la obesidad sobre el sistema cardiovascular y sus mecanismos regulatorios. Obesos presentan disfunción barorrefleja<sup>4</sup>, resistencia vascular periférica aumentada<sup>5</sup>, estrés oxidativo elevado<sup>6</sup>, así como

aumento de la actividad simpática cardíaca y muscular<sup>7,8</sup>. Esas alteraciones pueden acarrear elevación en los niveles de presión arterial y disminución del flujo sanguíneo muscular. Durante maniobras simpáticoexcitatorias, como el ejercicio isométrico, test presórico al frío (*cold pressor test*) o estrés mental, el reflejo vasodilatador que debería aumentar el flujo sanguíneo muscular está atenuado en la obesidad<sup>5,9</sup>. Además de eso, esas alteraciones ya están presentes en niños obesos y ha sido demostrado, aun, que la terapéutica no farmacológica basada en dieta y ejercicio es capaz de restaurar las respuestas fisiológicas de la presión arterial y vasodilatadora durante maniobras fisiológicas de estrés mental y ejercicio isométrico<sup>10,11</sup>.

En individuos normotensos y eutróficos, el estrés mental provoca reflejo vasodilatador en el antebrazo, que ha sido ampliamente atribuido a la producción de óxido nítrico por estimulación de los adrenorreceptores  $\beta_2$  y de los receptores muscarínicos<sup>12</sup>. Previos estudios han demostrado que tratamiento con antioxidantes, como vitamina C en elevadas dosis, actuaría prioritariamente reduciendo aniones

**Correspondencia:** Amilton da Cruz Santos •

Universidade Federal da Paraíba, Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Educação Física, Castelo Branco I - Brasil - 58051-900  
E-mail: amilton@pq.cnpq.br  
Artículo recibido el 30/03/10; revisado recibido el 10/04/10; aceptado el 03/02/11.

superóxidos, mientras su terapia oral crónica aumentaría la producción de óxido nítrico y/o activaría la acción de antioxidantes, restaurando la función endotelial en paciente con enfermedades cardiovasculares y individuos obesos<sup>6,13</sup>.

El uso de vitamina C podría ser una estrategia terapéutica opcional o asociativa para tratar las alteraciones hemodinámicas de la obesidad infantil. De ese modo, para evaluar la reversibilidad del daño en la función vasodilatadora precoz en niños obesos, estudiamos un protocolo de intervención randomizado para vitamina C. En ese sentido, el objetivo de este estudio fue testear la hipótesis de que la vitamina C, cuando es administrada crónicamente en elevadas dosis, puede restaurar la respuesta vasodilatadora muscular en el antebrazo durante el estrés mental en niños obesos.

## Metodología

### Casuística

Veintiún niños obesos fueron seleccionados del Ambulatorio de Endocrinología del Hospital Universitario de la Universidad Federal de Paraíba, los cuales respondieron a los criterios de inclusión/exclusión: 1) edad entre 8 y 12 años; 2) ambos géneros; 3) índice de masa corporal (IMC) 25 a 38 kg/m<sup>2</sup>, *Score-z* IMC, 2,8 - 4,3; 4) no estar bajo uso de medicamentos; 5) no tener evidencia de enfermedad cardiovascular, respiratoria, hormonal o metabólica durante la realización del estudio; y, 6) no estar realizando actividad física regular sistematizada. Después de la selección, fueron obtenidas las firmas en el término de consentimiento de los responsables legales. En este estudio prospectivo, doble ciego, randomizado, esos niños fueron divididos de forma aleatoria, utilizando el sitio Research Randomizer - [www.randomizer.org](http://www.randomizer.org), en dos grupos: 1) grupo de niños suplementados con 500 mg de vitamina C (n = 11), y 2) substancia placebo (n = 10) durante 45 días. La obesidad fue definida a través del *Score-z*, para el IMC específico para edad y género<sup>14</sup>. Ocho niños eutróficos, pareados por edad, también fueron incluidos en el estudio (IMC entre 16 y 19 kg/m<sup>2</sup>). El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación en Seres Humanos de la Universidad Federal de Paraíba, (CEP/CCS) protocolo nº 0466-2009.

### Medidas y procedimientos

#### Medidas antropométricas

El peso corporal fue medido por balanza de peso corporal electrónica con los niños vestidos con ropas livianas (*short* y camiseta). La altura fue medida por estadiómetro del tipo Harpenden.

#### Presión arterial, frecuencias cardíaca y respiratoria

La presión arterial fue monitoreada de modo no invasivo y intermitentemente por medio de un equipamiento oscilométrico y automático (Dixtal®, DX 2020; Manaus, Brasil). El manguito ocluser fue posicionado alrededor del tobillo derecho del niño; enseguida, fue insuflado automáticamente cada 30 segundos. La frecuencia cardíaca fue monitoreada continuamente en la derivación II del electrocardiograma y la frecuencia respiratoria fue obtenida por medio de la cinta

respiratoria, la cual contiene sensores bilaterales que captan la señal respiratoria por la distensibilidad torácica. Las señales fueron adquiridas con auxilio del *software* WINDAQ/DATAQ DI200 con una frecuencia de muestreo de 1.000 Hz por canal.

### Flujo sanguíneo y conductancia vascular en el antebrazo

El flujo sanguíneo fue evaluado por la técnica de pletismografía de oclusión venosa. Un tubo silástico lleno de mercurio, conectado a un transductor de baja presión, fue colocado alrededor del antebrazo a 5 cm distal de la articulación húmero-radial y conectado al pletismógrafo. Un manguito fue colocado alrededor de la muñeca y otro en la parte superior del brazo. El manguito de muñeca fue inflado a un nivel suprasistólico un minuto antes de iniciar las medidas. En intervalos de 10 segundos, el manguito del brazo fue inflado encima de la presión venosa durante 7 a 8 segundos. El aumento de la tensión en el tubo silástico reflejó el aumento de volumen del antebrazo y, consecuentemente, la vasodilatación. La señal de la onda de flujo muscular fue adquirida de forma *on-line* en un computador por medio de programa WINDAQ DI200, en una frecuencia de 1.000 Hz. La conductancia vascular en el antebrazo fue calculada por la razón entre el flujo sanguíneo en el antebrazo (ml/min/100 ml) y la presión arterial media (mmHg).

### Test de estrés mental

El estrés mental fue realizado utilizando el test de conflicto color-palabra (*Stroop color-word test*)<sup>15</sup>. Durante la realización del *Stroop color-word test*, a los niños les fueron presentados una serie de nombres de colores, impresos en un color diferente del nombre del color presentado. Fueron invitados a identificar el color de la impresión y no a leer la palabra.

### Bioquímica sanguínea

Muestras de sangre fueron colectadas para determinar las concentraciones del colesterol y sus subfracciones (LDL y HDL), triglicéridos y glucosa sanguínea. Ensayos de calorimetría enzimática fueron usados para analizar colesterol y sus subfracciones y niveles de glucosa.

### Protocolo experimental

Medidas basales del flujo sanguíneo en el antebrazo, presión arterial media, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria fueron registradas por 3 minutos. El estrés mental fue realizado durante 3 minutos, con registro simultáneo del flujo sanguíneo en el antebrazo, presión arterial media, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria. La evaluación del grado de dificultad del test fue realizada al final de su aplicación, usando una escala estándar de cinco puntos: 0 - no estresante; 1 - poco estresante; 2 - estresante; 3 - muy estresante; y 4 - muy, muy estresante.

### Análisis estadístico

Para testear la normalidad de la distribución de los datos fue utilizado el test de Kolmogorov- Smirnov. Posibles diferencias entre los grupos fueron testeadas por el test *t*

de *Sudent* para muestras independientes. Anova de dos caminos para medidas repetidas fue utilizado para testear las diferencias dentro de los grupos y entre los grupos vitamina C y placebo. Adicionalmente Anova de dos caminos fue utilizado para testear las diferencias dentro de los grupos y entre los grupos durante el estrés mental. Cuando fueron encontradas diferencias significativas, se realizó comparación con post-hoc de Scheffé. Los datos fueron presentados como media  $\pm$  error estándar de la media, siendo aceptado  $p < 0,05$  como nivel de significación.

## Resultados

### Efecto de la obesidad

#### Medidas basales

Las características antropométricas y hemodinámicas en los niños obesos y eutróficos, en condiciones basales están presentadas en la tabla 1. En ella podemos observar que las variables edad y altura son similares en niños obesos y eutróficos. Peso corporal e IMC fueron significativamente mayores en el grupo de niños obesos. Cuando son comparadas las variables hemodinámicas, se observa que los valores de frecuencia cardíaca no fueron estadísticamente diferentes entre los grupos estudiados. A su vez, la presión arterial media fue mayor en el grupo de niños obesos. Además de eso, el flujo sanguíneo y la conductancia vascular en el antebrazo fueron menores en niños obesos cuando fueron comparados a eutróficos.

#### Respuesta al estrés mental

Durante el estrés mental, no hubo diferencia estadística entre los niveles de percepción informados por los niños obesos y eutróficos después de la aplicación del test ( $1,85 \pm 0,34$  vs  $2,5 \pm 0,18$ ,  $p = 0,15$ ). Esa conclusión asegura que la percepción durante el test de estrés mental fue similar en los grupos estudiados.

**Tabla 1 - Características antropométricas y hemodinámicas en niños obesos y eutróficos en la condición reposo**

	Obesos (n = 21)	Eutróficos (n = 8)	p
Edad, años	10,9 $\pm$ 0,4	10,2 $\pm$ 0,7	0,80
Altura, m	1,49 $\pm$ 0,2	1,40 $\pm$ 0,1	0,38
Peso, kg	64,3 $\pm$ 4,1	33,3 $\pm$ 2,4	0,01
IMC, kg/cm <sup>2</sup>	29 $\pm$ 1	18 $\pm$ 1	0,01
Escore-z IMC	3,8 $\pm$ 0,2	0,8 $\pm$ 0,1	0,01
FC, lpm	79 $\pm$ 3	76 $\pm$ 2	0,22
PAM, mmHg	79 $\pm$ 1	71 $\pm$ 1	0,01
FSA, ml.min <sup>-1</sup> .100g <sup>-1</sup>	2,85 $\pm$ 0,2	4,15 $\pm$ 0,1	0,01
CVA, unidades	3,88 $\pm$ 0,3	4,63 $\pm$ 0,5	0,03

IMC - índice de masa corporal; FC - frecuencia cardíaca; PAM - presión arterial media; FSA - flujo sanguíneo en el antebrazo; CVA - conductancia vascular en el antebrazo. Valores son media  $\pm$  error estándar.

Las informaciones de frecuencia cardíaca y presión arterial en niños obesos y eutróficos están presentadas en la tabla 2. La frecuencia cardíaca aumentó de forma significativa durante el estrés mental en los dos grupos ( $p < 0,05$ ). Entre tanto, cuando se hizo la comparación entre los grupos no fueron observadas diferencias significativas. La presión arterial media también aumentó de forma significativa durante el estrés mental en los grupos estudiados ( $p < 0,05$ ). Adicionalmente, cuando se realizó la comparación entre grupos se observó que la presión arterial media fue significativamente mayor en los niños obesos ( $p < 0,05$ ).

Durante el estrés mental, el flujo sanguíneo aumentó de forma significativa desde el primer minuto en el grupo de niños eutróficos, al tiempo que, en el grupo de niños obesos, sólo hubo aumento en comparación al reposo en el último minuto del estrés mental ( $p < 0,05$  - tab. 1). La conductancia vascular en el antebrazo aumentó de forma significativa en el grupo de niños eutróficos, pero no en el grupo de niños obesos ( $p < 0,05$  - Fig. 1). Además de eso, la comparación entre los grupos mostró que los valores de flujo sanguíneo (tab. 2) y de conductancia vascular en el antebrazo son significativamente mayores en el grupo de niños eutróficos, desde el reposo hasta el 3º minuto del estrés mental ( $p < 0,05$  - Fig. 1).

### Efecto de la intervención con vitamina C o placebo

#### Medidas basales

Características antropométricas y metabólicas, pre y post intervención con vitamina C o placebo están presentadas en la tabla 3. Edad, peso, altura, IMC y las variables metabólicas fueron similares en los niños obesos randomizados para vitamina C o placebo.

Intervención con vitamina C o placebo no causó cambios significativos en colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos o glucosa en los niños obesos en el período estudiado.

**Tabla 2 - Respuestas hemodinámicas en niños obesos y eutróficos durante el estrés mental**

	Reposo	Estrés mental		
		1 min	2 min	3 min
FC, lpm				
Obesos	79 $\pm$ 3	82 $\pm$ 2	84 $\pm$ 2†	85 $\pm$ 3†
Eutróficos	76 $\pm$ 2	82 $\pm$ 2†	86 $\pm$ 3†	87 $\pm$ 4†
PAM, mmHg				
Obesos	79 $\pm$ 1*	86 $\pm$ 3*†	91 $\pm$ 3*†	96 $\pm$ 3*†
Eutróficos	71 $\pm$ 1	78 $\pm$ 5	84 $\pm$ 5†	86 $\pm$ 4†
FSA, ml.min <sup>-1</sup> .100g <sup>-1</sup>				
Obesos	2,85 $\pm$ 0,2*	3,20 $\pm$ 0,3*	3,50 $\pm$ 0,3*	3,88 $\pm$ 0,3*†
Eutróficos	4,15 $\pm$ 0,1	5,03 $\pm$ 0,2†	5,39 $\pm$ 0,2†	5,77 $\pm$ 0,1†

FC - frecuencia cardíaca; PAM - presión arterial media; FSA - flujo sanguíneo en el antebrazo. Valores son media  $\pm$  error estándar. \*  $p < 0,05$ , vs eutróficos, †  $p < 0,05$ , vs Reposo.

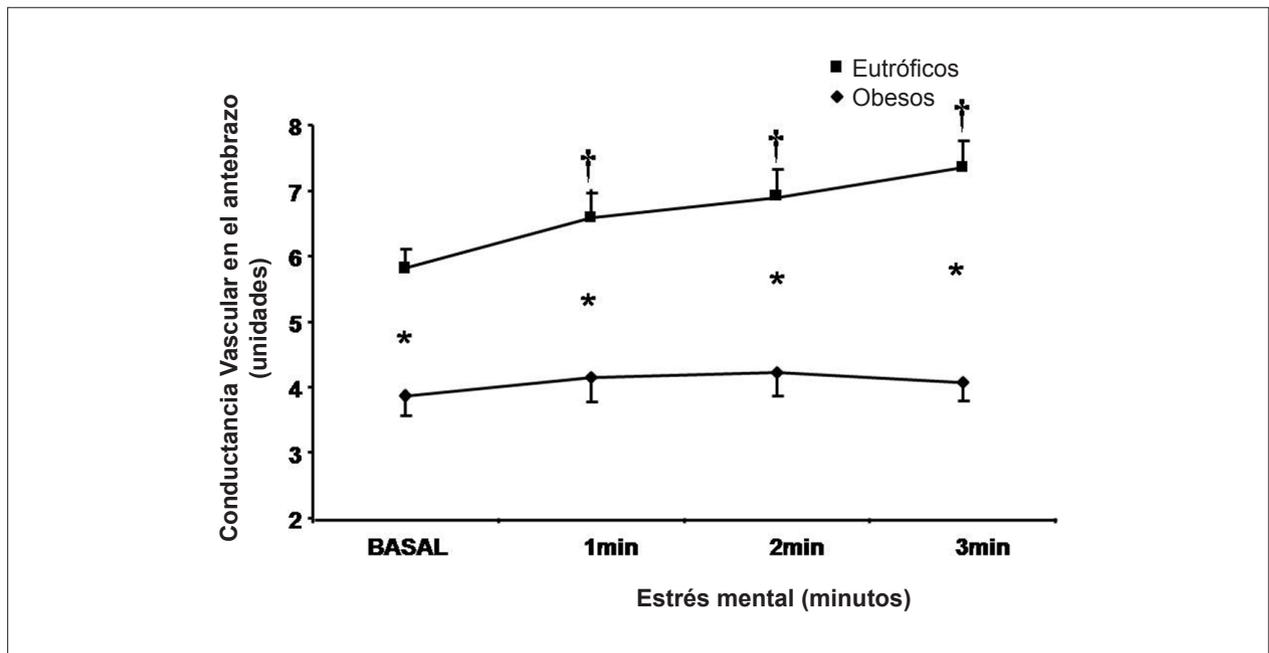


Fig. 1 - Valores absolutos de conductancia vascular en el antebrazo durante el estrés mental en niños obesos y eutróficos. Observar que la vasodilatación está disminuida en el grupo de niños obesos. \*  $p < 0,05$  comparación entre grupos; †  $p < 0,05$  vs reposo.

Tabla 3 - Influencia de las intervenciones en las características antropométricas y metabólicas en niños obesos

	Vitamina C (n = 11)		Placebo (n = 10)	
	Pre	Post	Pre	Post
Edad, años	11,2 ± 0,4		10,8 ± 0,4	
Peso, kg	64,3 ± 2,3	60,1 ± 5,2	64,3 ± 2,1	62,4 ± 3,2
Altura, m	1,40 ± 0,9		1,49 ± 0,2	
IMC, kg/cm <sup>2</sup>	29 ± 1	26 ± 2	28 ± 2	27 ± 1
Score-z IMC	3,9 ± 0,2	3,7 ± 0,2	3,8 ± 0,2	3,7 ± 0,2
Colesterol total, mg/dl	160 ± 17	158 ± 10	167 ± 15	167 ± 5
Colesterol HDL, mg/dl	44 ± 5	44 ± 1	49 ± 11	49 ± 10
Colesterol LDL, mg/dl	91 ± 10	89 ± 12	90 ± 10	90 ± 10
Triglicéridos, mg/dl	110 ± 18	105 ± 9	99 ± 14	100 ± 7
Glucosa, mg/dl	80 ± 8	82 ± 10	90 ± 3	89 ± 5

IMC - índice de masa corporal; HDL - lipoproteína de alta intensidad; LDL - lipoproteína de baja intensidad.

### Respuesta al estrés mental

Los valores de frecuencia cardíaca, presión arterial media y flujo sanguíneo en el antebrazo, durante el reposo y estrés mental, pre y post intervención con vitamina C o sustancia placebo en niños obesos, están presentados en la tabla 4.

Vitamina C o placebo no promovieron modificaciones significativas en los valores de frecuencia cardíaca en la condición reposo, ni durante el estrés mental. Presión arterial media redujo de forma significativa post vitamina C, en el reposo y durante el estrés mental; entre tanto, ese acontecimiento no fue observado post suplementación con placebo. Cuando se comparó la situación pre versus a la situación post intervención, la vitamina C aumentó el flujo

sanguíneo y la conductancia vascular en el antebrazo (Fig. 2) de forma significativa tanto en el reposo, como durante el estrés mental. Ese mismo resultado no fue observado post intervención con sustancia placebo (fig. 3). Curiosamente, el hallazgo más respetable de este estudio fue el hecho de que el aumento del flujo sanguíneo y de la conductancia vascular en el antebrazo fue tan importante que la vasodilatación en el reposo y durante el estrés mental alcanzó valores próximos de aquellos observados en el grupo de niños eutróficos.

### Discusión

Este estudio randomizado y doble ciego demostró que en niños obesos: 1) la respuesta de la presión arterial media

**Tabla 4 - Influencia de la intervención en la respuesta hemodinámica durante el estrés mental en niños obesos**

	Reposo	Estrés mental		
		1 min	2 min	3 min
<b>FC, lpm</b>				
Vitamina C				
Pre	81 ± 3	82 ± 2	83 ± 2	87 ± 4†
Post	77 ± 4	81 ± 2	83 ± 3	82 ± 4†
Placebo				
Pre	79 ± 3	83 ± 2	81 ± 3	85 ± 4
Post	81 ± 4	82 ± 3	81 ± 2	85 ± 4
<b>PAM, mmHg</b>				
Vitamina C				
Pre	81 ± 2*	89 ± 2*†	92 ± 2*†	98 ± 2*†
Post	75 ± 1	82 ± 2†	86 ± 3†	88 ± 3†
Placebo				
Pre	76 ± 2	82 ± 4	92 ± 5†	94 ± 4†
Post	80 ± 3	85 ± 2	93 ± 4†	94 ± 3†
<b>FSA, ml.min<sup>-1</sup>100g<sup>-1</sup></b>				
Vitamina C				
Pre	2,80 ± 0,4*	3,23 ± 0,4*	3,62 ± 0,4*	3,80 ± 0,5*†
Post	3,81 ± 0,4	5,09 ± 0,7†	5,55 ± 0,7†	5,83 ± 0,8†
Placebo				
Pre	2,97 ± 0,3	3,61 ± 0,4	3,80 ± 0,3†	3,98 ± 0,4†
Post	2,94 ± 0,3	3,17 ± 0,3	3,50 ± 0,5†	3,78 ± 0,6†

FC - frecuencia cardíaca; PAM - presión arterial media; FSA - flujo sanguíneo en el antebrazo. Valores son media ± error estándar. \*  $p < 0,05$  vs eutróficos, †  $p < 0,05$  vs reposo.

durante el estrés mental se encuentra exacerbada; 2) la respuesta vasodilatadora muscular en el antebrazo durante el estrés mental está disminuida; 3) vitamina C redujo la presión arterial media durante estrés mental para niveles normales; y 4) vitamina C regularizó la respuesta vasodilatadora muscular durante el estrés mental.

La novedad del presente estudio se refiere a la administración de vitamina C. Nuestros resultados demuestran que, en niños obesos, esa terapéutica puede llevar a una reducción de la presión arterial y aumentar el flujo sanguíneo muscular, tanto en condiciones de reposo cuanto en respuesta a desafíos, como el estrés mental.

#### Impacto de la obesidad en la respuesta hemodinámica al estrés mental

La relación entre obesidad y presión arterial aumentada en niños obesos ha sido consistentemente divulgada en la literatura<sup>10,16</sup>. En nuestro estudio, confirmamos que la presión arterial de niños obesos en reposo está significativamente elevada, cuando es comparada a los niños eutróficos. En concordancia con otro estudio, observamos, también, que niños obesos tienen aumentada la respuesta de presión

arterial durante maniobras simpáticoexcitatorias, incluido el estrés mental<sup>10</sup>. Creemos que el aumento en la respuesta presórica durante estrés mental en niños obesos puede ser debido al control neurovascular anormal, una vez que ya es de conocimiento la existencia de la hiperactividad simpática, disfunción barorrefleja y disfunción vasodilatadora muscular<sup>11,17</sup>. En adultos obesos, la activación simpática ha sido considerada responsable por el aumento de la resistencia vascular periférica muscular y en consecuencia de la presión arterial elevada<sup>7</sup>. Otra posibilidad, para justificar el aumento de la presión arterial, podría ser por vía de alteración en el débito cardíaco. Entre tanto, nuestros resultados no sustentan esa hipótesis, una vez que la respuesta de frecuencia cardíaca al estrés mental fue similar en niños obesos y eutróficos.

Reducidos flujo sanguíneo muscular en el antebrazo y conductancia vascular han sido bien caracterizados en los niños, adolescentes y adultos obesos<sup>5,10,18</sup>. Nuestros resultados están en concordancia con esos hallazgos de la literatura, ya que también encontramos que la conductancia vascular y el flujo sanguíneo muscular en el antebrazo están disminuidos en los niños obesos. Adicionalmente, observamos que la vasodilatación durante el estrés mental está marcadamente disminuida en los niños obesos. Ese resultado corrobora con los hallazgos anteriores, cuya respuesta vasodilatadora durante hiperemia reactiva o ejercicio isométrico está reducida en niños obesos<sup>7,19</sup>. Esas alteraciones son preocupantes, una vez que ya se tiene conocimiento de que la disfunción endotelial de los vasos sanguíneos en la obesidad infantil es un evento precoz para la aterogénesis y formación de marcadores de lesión arterial, que precede a la formación de las plaquetas<sup>19,20</sup>.

#### Efecto de la suplementación con vitamina C en la respuesta hemodinámica al estrés mental

El principal objetivo de este estudio fue testear la hipótesis de que vitamina C administrada crónicamente en elevadas dosis podría restaurar la respuesta vasodilatadora muscular en el antebrazo durante el estrés mental en niños obesos.

Vitamina C ha sido reconocida como un potente agente antioxidante vasodilatador y ese efecto ha sido sugerido, especialmente, en los estudios randomizados y transversales<sup>21,23</sup>. Para confirmar la viabilidad de la utilización de una terapia con antioxidante en niños obesos en este estudio, optamos por la utilización de la vitamina C, una vez que su acción y seguridad están bien demostradas en la literatura.

Vitamina C es conocida especialmente por ser un antioxidante soluble en agua que elimina aniones superóxidos y otras especies reactivas de oxígeno. Estudios realizados con obesos, hipertensos o en pacientes con insuficiencia cardíaca<sup>6,21,22</sup> han demostrado que los niveles de ácido ascórbico están disminuidos en esos grupos cuando son comparados a su control. En ellos, se concluye que la menor concentración de ácido ascórbico podría haber sido causada por el excesivo estrés oxidativo<sup>23</sup>. En nuestro estudio, no fue posible concluir esa evaluación, una vez que la metodología empleada no fue suficientemente sensible para detectar las alteraciones provocadas por el uso crónico de la vitamina C. Aun así podemos concluir con nuestros resultados que, probablemente, el estrés oxidativo generó alteraciones en el flujo sanguíneo y en la conductancia vascular en el antebrazo

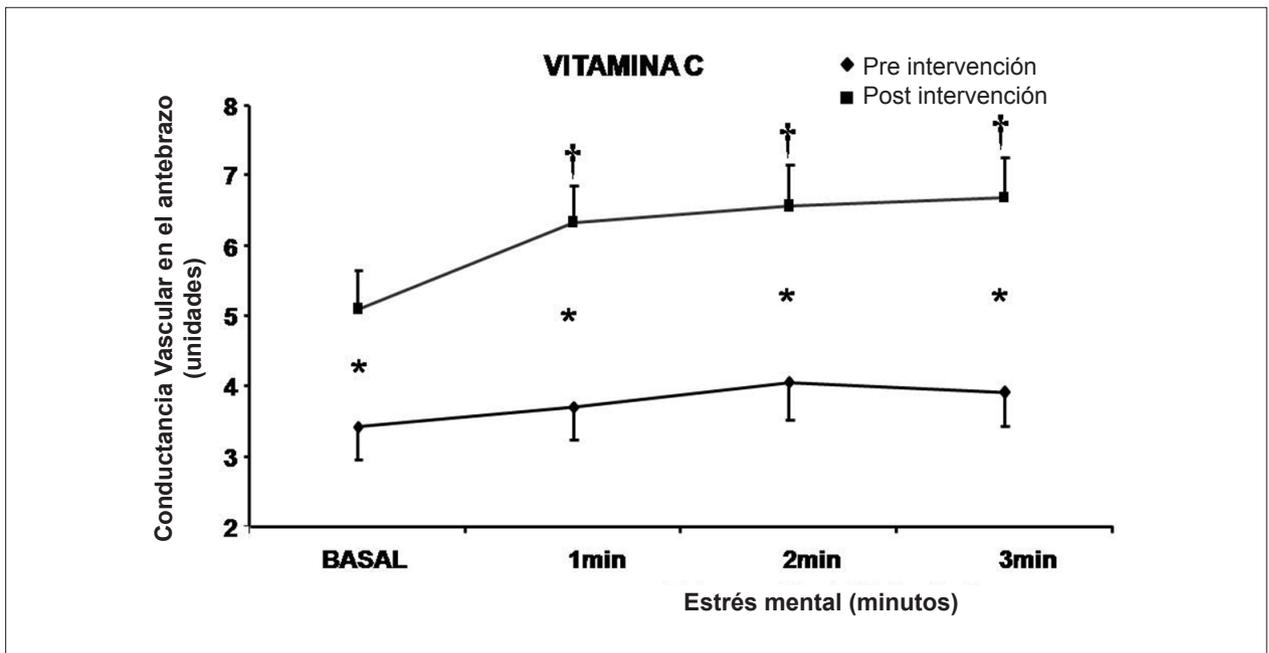


Fig. 2 - Valores absolutos de conductancia vascular en el antebrazo durante el estrés mental pre y post intervención con vitamina C. Nótese que la vasodilatación está aumentada post intervención. \*  $p < 0,05$  comparación entre períodos pre vs Post intervención; †  $p < 0,05$ , vs reposo.

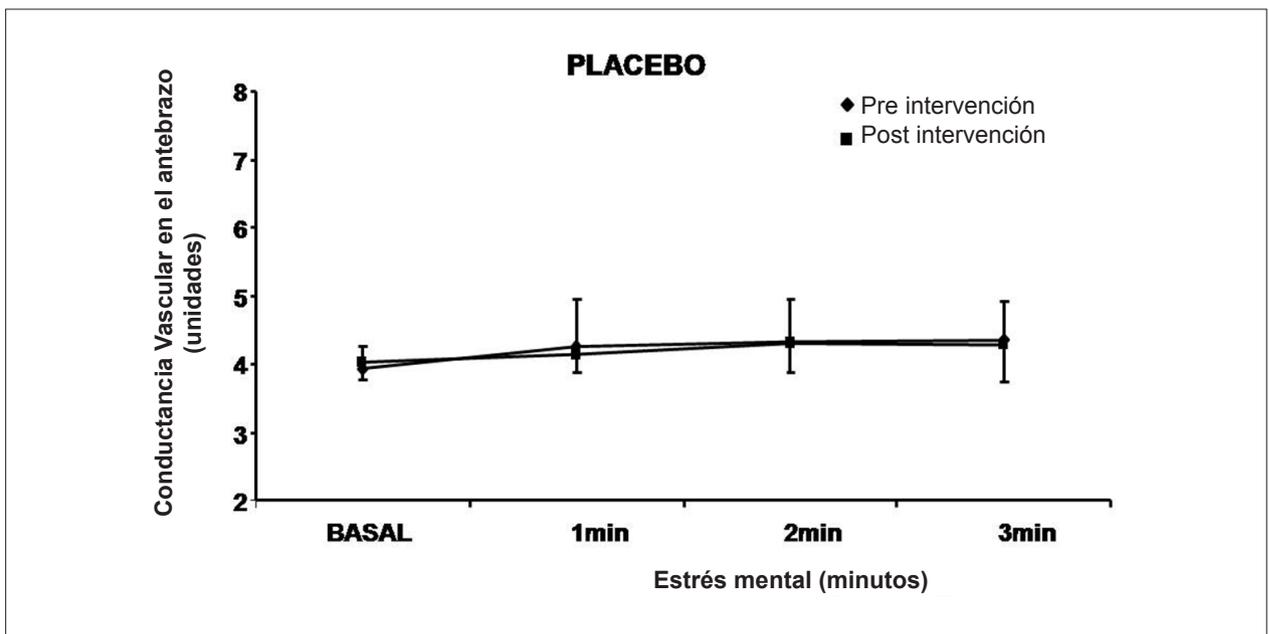


Fig. 3 - Valores absolutos de conductancia vascular en el antebrazo durante el estrés mental pre y post intervención con sustancia placebo.

en los niños obesos, ya que la respuesta vasodilatadora muscular fue restaurada post suplementación con vitamina C<sup>23,24</sup>.

Además del estrés oxidativo, existen otros mecanismos fisiopatológicos responsables por el daño hemodinámico de la obesidad, tales como diabetes, anormalidades en el metabolismo de los lípidos, glucosa y presión arterial. En nuestro estudio, los efectos de la intervención con vitamina C fueron bastante importantes. Administración de vitamina C por 45 días aumentó significativamente la vasodilatación muscular en

el antebrazo en reposo y durante el estrés mental. Ese aumento fue sorprendente, de tal forma que los valores de flujo sanguíneo y conductancia vascular en el antebrazo, además de haber aumentado post intervención, alcanzaron valores próximos de aquellos observados en los niños eutróficos. El hecho de que la vitamina C es un antioxidante capaz de restaurar la función vasodilatadora comprometida no es reciente, diferentes autores han demostrado que infusión intravenosa de vitamina C restaura la respuesta vasodilatadora en diferentes enfermedades

cardiovasculares<sup>13,25</sup>. Esos autores han especulado que uno de los mecanismos probables para explicar la acción de la vitamina C en la restauración de la función vasodilatadora es que pueda estar actuando en la inactivación de los radicales libres, resultantes del elevado estrés oxidativo, los cuales son responsables por la disminución de la actividad de los factores vasoactivos derivado del endotelio<sup>26</sup>. Atribuimos los cambios positivos en el flujo sanguíneo y en la conductancia vascular a la inactivación de los radicales libres por la administración de la Vitamina C, ya que no hubo alteraciones significativas en el peso corporal, en el IMC o en el perfil metabólico, factores esos que podrían también estar envueltos en la mejora de la vasodilatación.

Otro resultado importante, verificado en este estudio, fue relatado para presión arterial, en que la vitamina C redujo significativamente la presión arterial media en el reposo y durante el estrés mental en niños obesos. No evaluamos volumen sistólico o sanguíneo, de ese modo, no podemos confirmar si esa reducción en la presión arterial fue vía modificación en el débito cardíaco. Entre tanto, podemos sugerir que la reducción de la presión arterial media podría estar asociada con la atenuación de la actividad simpática.

En conclusión, suplementación con vitamina C por 45 días normaliza la presión arterial media en niños obesos, en condición de reposo y en respuesta al estrés mental. Adicionalmente, cuando se compararon los valores de flujo sanguíneo y conductancia vascular en el antebrazo, entre los grupos de niños obesos que recibieron vitamina C y sustancia placebo, observamos que fueron restauradas a valores próximos a la normalidad durante el estrés mental.

### Limitaciones

Reconocemos algunas limitaciones en nuestro estudio. No fue posible dosar la LDL oxidada (un indicador del estrés oxidativo) en los niños obesos; mientras tanto, podemos indicar los estudios realizados por Vicent y Taylor<sup>27</sup> y Block et al<sup>28</sup> que demuestran que el estrés oxidativo está aumentado en la obesidad. En nuestro estudio, tampoco fue posible realizar la evaluación de la concentración de ácido ascórbico circulante y, en ese caso, sugerimos la apreciación del estudio realizado por Peticone et al<sup>6</sup>. Para minimizar esa limitación, realizamos la evaluación del consumo diario de vitamina C en los niños obesos, a partir del cuestionario cuantitativo de frecuencia alimenticia propuesto por Block et al<sup>28</sup>. En esa evaluación encontramos valores medios diarios del consumo de vitamina C de  $144 \pm 19$  mg.

### Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

### Fuentes de Financiación

El presente estudio no tuvo fuentes de financiación externas.

### Vinculación Académica

Este artículo forma parte de Disertación de Maestría de Priscilla Regina Oliveira Fernandes Dantas, por la *Universidade Federal da Paraíba*.

## Referencias

1. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature*. 2000;404(6778):635-43.
2. Reilly JJ, Dorosty AR, Emmett PM. Prevalence of overweight and obesity in British children: cohort study. *BMJ*. 1999;319(7216):1039.
3. Troiano RP, Flegal KM, Kuczmarski RJ, Campbell SM, Johnson CL. Overweight prevalence and trends for children and adolescents: The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1963 to 1991. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1995;149(10):1085-91.
4. Grassi G, Seravalle G, Colombo M, Bolla G, Cattaneo BM, Cavagnini F, et al. Body weight reduction, sympathetic nerve traffic, and arterial baroreflex in obese normotensive humans. *Circulation*. 1998;97(20):2037-42.
5. Trombetta IC, Batalha LT, Rondon MU, Laterza MC, Kuniyoshi FH, Gowdak MM, et al. Weight loss improves neurovascular and muscle metaboreflex control in obesity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;285(3):H974-82.
6. Peticone F, Ceravolo R, Candigliota M, Ventura G, Iacopino S, Sinopoli F, et al. Obesity and body fat distribution induce endothelial dysfunction by oxidative stress: protective effect of vitamin C. *Diabetes*. 2001;50(1):159-65.
7. Ribeiro MM, Trombetta IC, Batalha LT, Rondon MU, Forjaz CL, Barretto AC, et al. Muscle sympathetic nerve activity and hemodynamic alterations in middle-aged obese women. *Braz J Med Biol Res*. 2001;34(4):475-8.
8. Scherrer U, Randin D, Tappy L, Vollenweider P, Jequier E, Nicod P. Body fat and sympathetic nerve activity in healthy subjects. *Circulation*. 1994;89(6):2634-40.
9. Kuniyoshi FH, Trombetta IC, Batalha LT, Rondon MU, Laterza MC, Gowdak MM, et al. Abnormal neurovascular control during sympathoexcitation in obesity. *Obes Res*. 2003;11(11):1411-9.
10. Ribeiro MM, Silva AG, Santos NS, Guazzelle I, Matos LN, Trombetta IC, et al. Diet and exercise training restore blood pressure and responses during maneuvers in obese children. *Circulation*. 2005;111(15):1915-23.
11. Woo KS, Chook P, Yu CW, Sung RY, Qiao M, Leung SS, et al. Effects of diet and exercise on obesity related vascular dysfunction in children. *Circulation*. 2004;109(16):1981-6.
12. Dietz NM, Rivera JM, Eggner SE, Fix RT, Warner DO, Joyner MJ. Nitric oxide contributes to the rise in forearm blood flow during stress mental in human. *J Physiol*. 1994;480(Pt 2):361-8.
13. Hornig B, Arakawa N, Kohler C, Drexler H. Vitamin C improves endothelial function of conduit arteries in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 1998;97(4):363-8.
14. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ*. 2007;85(9):660-7.
15. Honzиковá N, Nováková Z, Závodná E, Paderová J, Lokaj P, Fišer B, et al. Baroreflex sensitivity in children, adolescents, and young adults with essential and white-coat hypertension. *Klin Padiatr*. 2006;218(4):237-42.
16. Paradis G, Lambert M, O'Loughlin J, Lavallecé C, Aubin J, Delvin E, et al. Blood pressure and adiposity in children and adolescents. *Circulation*. 2004;110(13):1832-8.
17. Martini G, Riva P, Rabbia F, Molini V, Ferrero GB, Cerutti F, et al. Heart rate variability in childhood obesity. *Clin Auton Res*. 2001;11(2):87-91.

18. Rocchini AP, Moorehead C, Katch V, Key J, Finta KM. Forearm resistance vessels abnormalities and insulin resistance in obese adolescents. *Hypertension*. 1992;19(6 Pt 2):615-20.
19. Woo KS, Chook P, Yu CW, Sung RY, Qiao M, Leung SS, et al. Overweight in children is associated with arterial endothelial dysfunction and intima-media thickening. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28(7):852-7.
20. Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, Varille V, Guy-Grand B, Sidi D, et al. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *Lancet*. 2001;358(9291):1400-4.
21. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart protection study of antioxidant vitamin supplementation in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9326):23-33.
22. Enstrom JE. Vitamin C intake and mortality among sample of U.S. population. *Epidemiology*. 1992;3(3):194-202.
23. Ellis GR, Anderson RA, Lang D, Blackman DJ, Morris RHK, Morris-Thurgood J, et al. Neutrophil superoxide anion-generating capacity, endothelial function and oxidative stress in chronic heart failure: effects of short- and long-term vitamin C therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(5):1474-82.
24. Piccirillo G, Nocco M, Moisé A, Lionetti M, Naso C, di Carlo S, et al. Influence of vitamin C on baroreflex sensitivity in chronic heart failure. *Hypertension*. 2003; 41(6):1240-5.
25. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Magagna A, Salvetti A. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation by restoring nitric oxide activity in essential hypertension. *Circulation*. 1998;97(22):2222-9.
26. Mak S, Egri Z, Tanna G, Colman R, Newton GE. Vitamin C prevents hyperoxia-mediated vasoconstriction and impairment of endothelium-dependent vasodilation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;282(6):H2414-21.
27. Vincent HK, Taylor AG. Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. *Int J Obes(Lond)*. 2006;30(3):400-8.
28. Block G, Dietrich M, Norkus EP, Morrow JD, Hudes M, Caan B, et al. Factors associated with oxidative stress in human populations. *Am J Epidemiol*. 2002;156(3):274-85.