

Avaliação da Espessura Médio-Intimal Carotídea como um Marcador Vascular Precoce em Crianças Hipertensas

Assessment of Carotid Intima-Media Thickness as an Early Marker Of Vascular Damage In Hypertensive Children

Liz Andréa Villela Baroncini,¹ Lucimary de Castro Sylvestre,¹ Camila Varotto Baroncini,² Roberto Pecoits Filho¹

Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR);¹ Universidade Federal do Paraná (UFPR),² Curitiba, PR – Brasil

Resumo

Fundamento: O aumento da espessura médio-intimal carotídea (EMIC) correlaciona-se com a presença de aterosclerose em adultos e descreve anormalidades vasculares em crianças e adolescentes hipertensos.

Objetivo: Avaliar a EMIC como marcador precoce de aterosclerose e dano vascular em crianças e adolescentes hipertensos em comparação com um grupo controle e avaliar a influência do sexo, idade e índice de massa corporal (IMC) sobre a EMIC em cada grupo.

Métodos: Estudo observacional de coorte. Um total de 133 indivíduos hipertensos (sexo masculino, n = 69; idade média 10.5 ± 4 anos) foi submetido à ultrassonografia das artérias carótidas para avaliação da EMIC. Cento e vinte e um indivíduos saudáveis (sexo masculino, n = 64; idade média, 9.8 ± 4.1 anos) foram selecionados como controles para as seguintes características: sexo, idade (± 1ano) e IMC (±10%).

Resultados: Não houve diferenças significativas entre os grupos com relação ao sexo (p = 0,954) e idade (p = 0,067). Os indivíduos hipertensos apresentaram maior IMC (p = 0,004), porém dentro da faixa estabelecida de até 10%. Os indivíduos hipertensos apresentaram maiores valores de EMIC quando comparados ao grupo-controle (0,46 ± 0,05 versus 0,42 ± 0,05 mm, respectivamente, p < 0.001; ANOVA com um parâmetro). Os valores da EMIC não foram influenciados por sexo, idade e IMC quando analisados em ambos os grupos separadamente (Teste t de Student para amostras independentes). De acordo com o coeficiente de determinação (R²) ajustado, apenas 11.7% das variações da EMIC são devidas às variações em cada grupo, incluindo idade, sexo e IMC.

Conclusões: A espessura médio-intimal das carótidas apresentou-se aumentada em crianças e adolescentes hipertensos quando comparados ao grupo controle. A presença de hipertensão aumentou a EMIC independentemente de idade, sexo e IMC. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(5):452-457)

Palavras-chave: Criança; Hipertensão; Espessura Íntima-Média Carotídea; Biomarcadores.

Abstract

Background: The increased carotid intima-media thickness (CIMT) correlates with the presence of atherosclerosis in adults and describes vascular abnormalities in both hypertensive children and adolescents.

Objective: To assess CIMT as an early marker of atherosclerosis and vascular damage in hypertensive children and adolescents compared with non-hypertensive controls and to evaluate the influence of gender, age, and body mass index (BMI) on CIMT on each group.

Methods: Observational cohort study. A total of 133 hypertensive subjects (male, n = 69; mean age, 10.5 ± 4 years) underwent carotid ultrasound exam for assessment of CIMT. One hundred and twenty-one non-hypertensive subjects (male, n = 64; mean age, 9.8 ± 4.1 years) were selected as controls for gender, age (± 1 year), and BMI (± 10%).

Results: There were no significant difference regarding gender (p = 0.954) and age (p = 0.067) between groups. Hypertensive subjects had higher BMI when compared to control group (p = 0.004), although within the established range of 10%. Subjects in the hypertensive group had higher CIMT values when compared to control group (0.46 ± 0.05 versus 0.42 ± 0.05 mm, respectively, p < 0.001; one-way ANOVA). Carotid IMT values were not significantly influenced by gender, age, and BMI when analyzed in both groups separately (Student's t-test for independent samples). According to the adjusted determination coefficient (R²) only 11.7% of CIMT variations were accounted for by group variations, including age, gender, and BMI.

Conclusions: Carotid intima-media thickness was higher in hypertensive children and adolescents when compared to the control group. The presence of hypertension increased CIMT regardless of age, gender, and BMI. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(5):452-457)

Keywords: Child; Hypertension; Carotid Intima-Media Thickness; Biomarkers.

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

Correspondência: Liz Andréa Villela Baroncini •

Rua Buenos Aires, 764, ap. 601. CEP 80250-070, Batel, Curitiba, PR – Brasil

E-mail: lizavb@cardiol.br, lizandreabaroncini@hotmail.com

Artigo recebido em 19/05/2016, revisado em 15/11/2016, aceito em 30/12/2016

DOI: 10.5935/abc.20170043

Introdução

A aterosclerose é uma doença multifatorial complexa que começa precocemente, como demonstrado pela presença de fatores de risco cardiovasculares desenvolvidos por crianças e adolescentes¹ e documentado por estudos prévios, que indicam que crianças e adolescentes com obesidade, dislipidemia, hipertensão arterial e metabolismo inadequado da glicose apresentam risco aumentado de desenvolver aterosclerose na idade adulta.² Além disso, o aumento da espessura médio-intimal carotídea (EMIC) correlaciona-se com a presença de aterosclerose em adultos e descreve anormalidades vasculares em crianças e adolescentes hipertensos.³ Lande et al.⁴ relataram que crianças e adolescentes hipertensos com EMIC aumentada, correlacionavam-se com hipertensão mais grave avaliada por monitoramento ambulatorial da pressão arterial, quando comparados ao grupo controle. Suas descobertas também mostraram a EMIC aumentada em crianças com hipertensão primária, independente dos efeitos da obesidade. Além disso, crianças no estágio de insuficiência renal crônica terminal (IRCT) têm um aumento significativo nos níveis de pressão arterial e EMIC.⁵⁻¹⁰ No entanto, a EMIC também aumenta como reação fisiológica do vaso para adaptar-se ao aumento da pressão arterial, dependente da idade, em crianças e adolescentes.¹¹ De fato, as alterações da EMIC poderiam refletir respostas não ateroscleróticas e adaptativas ao envelhecimento e estresse mecânico.^{11,12} A EMIC parece coincidir com o desenvolvimento normal das crianças e aumenta com a idade, como ocorre em adultos. O objetivo do presente estudo foi avaliar a EMIC como marcador precoce de aterosclerose e dano vascular em crianças e adolescentes hipertensos em comparação com sujeitos não hipertensos, após controle para idade, sexo e índice de massa corporal (IMC), e avaliar a influência dessas variáveis (sexo, idade e IMC) na EMIC em cada grupo.

Métodos

Pacientes

Selecionamos 148 crianças hipertensas consecutivas regularmente atendidas no ambulatório de hipertensão da Clínica de Nefrologia Pediátrica. Todos os indivíduos apresentavam PA sistólica e/ou diastólica no consultório \geq percentil 95 para o sexo e altura em \geq 3 ocasiões (hipertensão arterial). A hipertensão foi confirmada pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de 24 horas, definida como PA média diurna e/ou noturna \geq percentil 95 para sexo e altura segundo as normas pediátricas para MAPA.¹³ Cada criança teve a sua altura e peso medidos no momento da consulta. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado utilizando a fórmula padrão.¹⁴ As crianças foram consideradas com sobrepeso ou obesas quando apresentavam IMC \geq percentil 85 e percentil 95, respectivamente para idade e sexo.^{15,16} As amostras de sangue e urina dos pacientes foram colhidas 1 semana antes e uma semana após a consulta, para avaliação da glicose sérica, colesterol total (CT), colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C), colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), triglicérides (TGC) e insulina basal. Os indivíduos foram classificados diabéticos quando tratados para diabetes insulino-dependente ou diabetes não insulino-dependente, ou com níveis elevados de glicose em

jejum (\geq 126 mg/dL). A utilização de fármacos hipolipemiantes ou a presença de CT $>$ 200 mg/dL, HDL-C $<$ 40 mg/dL, LDL-C $>$ 100 mg/dL ou TGC $>$ 150 mg/dL¹⁷ foram registrados. Os indivíduos também foram submetidos à ecocardiografia e eletrocardiograma (ECG). Os critérios de exclusão incluíram crianças sem amostras de sangue e urina, hipertensão arterial não confirmada e crianças com diabetes, dislipidemia, síndrome metabólica, com IRCT ou qualquer outra doença sistêmica. As crianças que apresentaram hipertensão essencial e secundária foram incluídas no estudo. Para o grupo controle, selecionamos 200 crianças e adolescentes consecutivos, saudáveis, submetidos à ecocardiografia para avaliação de um sopro cardíaco inocente e encaminhados para o estudo por um pediatra particular. Essa população foi selecionada entre pacientes do sistema privado de saúde. A pressão arterial sistólica (PAS) e a pressão arterial diastólica (PAD) foram medidas com o medidor de pressão adequado ao tamanho do braço e em posição sentada, duas vezes em ambos os braços, após 5 minutos de repouso antes do exame de ecocardiografia. Os indivíduos dos grupos controle e hipertensos foram controlados para sexo, idade (\pm 1 ano) e IMC (\pm 10%). Os critérios de exclusão no grupo controle foram crianças com diagnóstico de diabetes, dislipidemia, hipertensão, síndrome metabólica e qualquer doença sistêmica, de acordo com informações fornecidas por seus pais ou pediatra particular. Cada criança teve a sua altura, peso e pressão arterial medidos no momento do seu ecocardiograma. As crianças não foram sedadas antes dos exames. As crianças que recusaram a se submeter ao exame de ultrassom e um exame adequado ou completo, como as crianças muito novas, foram excluídas do estudo. A aprovação do comitê ético institucional foi obtida para o estudo. O representante legal de cada criança forneceu o consentimento informado por escrito antes do exame. As crianças com mais de 10 anos de idade também assinaram um formulário de consentimento.

Análise de amostras de sangue de crianças hipertensas

O sangue venoso foi obtido após jejum de uma noite. Técnicas padrão foram utilizadas para determinar a glicose sérica, CT, HDL-C, LDL-C, TGC e insulina basal. As informações sobre a análise das amostras de sangue das crianças controle foram fornecidas unicamente pelos pais e pelo pediatra particular.

Medidas de ultrassom

As medidas da EMIC foram feitas usando ultrassonografia no modo B de alta resolução (Philips Medical Systems plataforma HD11) com transdutor matricial linear e largura de banda de L 3-12 MHz. A ultrassonografia e as leituras foram conduzidas por um ultrasonografista treinado e certificado. Os sujeitos foram examinados na posição supina com o pescoço estendido e a sonda na posição ântero-lateral. Nas imagens longitudinais 2D do ultrassom da artéria carótida, a parede proximal e a parede distal foram exibidas como 2 linhas ecogênicas (a adventícia e a íntima), pela média hipoecoica. A distância entre a borda dianteira da primeira linha brilhante da parede distal (interface lúmen-íntima) e a borda dianteira da segunda linha brilhante (interface média-adventícia) foi definida

como a EMIC. Para esse estudo, medimos a EMIC nos 10 mm distais da parede distal das artérias carótidas comuns direita e esquerda. Após o zoom e o congelamento da imagem, medimos manualmente a EMIC usando calíperos eletrônicos. Cinco medidas foram registradas em cada lado e a média dessas medidas foi utilizada para as análises finais da EMIC, segundo o Grupo de Trabalho do Departamento de Imagem Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia para Ultrassom Carotídeo¹⁸ e a *Association for European Paediatric Cardiology*.¹⁹

Análise estatística

As variáveis quantitativas foram descritas pela média e desvio padrão. As variáveis qualitativas foram apresentadas como frequências e percentuais. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para avaliar a normalidade da distribuição. O teste de Qui-Quadrado foi utilizado para comparar as variáveis qualitativas entre os grupos. As variáveis quantitativas foram comparadas utilizando o modelo de análise de variância com um parâmetro (ANOVA) e a diferença mínima significativa (LSD) para comparações múltiplas. Para amostras independentes, compararam-se dois grupos utilizando o teste *t* de Student. O coeficiente de correlação de Pearson foi utilizado para avaliar a associação linear entre duas variáveis quantitativas. Um valor de $p < 0,05$ indicou significância estatística. O cálculo do tamanho da amostra não foi realizado no presente estudo, uma vez que não há valores normativos para a EMIC em crianças e adolescentes saudáveis. Não foi utilizada amostragem aleatória sistemática. Os sujeitos em ambos os grupos foram escolhidos por conveniência. Os dados foram analisados com o programa de computador SPSS v. 20.0.

Resultados

Quinze crianças e adolescentes hipertensos foram excluídos do estudo por não terem realizado testes laboratoriais. Um total de 133 crianças e adolescentes hipertensos (sexo masculino, $n = 69$, média de idade, $10,5 \pm 4$ anos) foram submetidos a exame de ultrassonografia carotídea. Todos estes indivíduos estavam recebendo terapia anti-hipertensiva. Todas as crianças e adolescentes hipertensos apresentaram CT normal

(152 ± 36 mg/dL), HDL-C normal (46 ± 13 mg/dL), LDL-C normal (84 ± 25 mg/dL), TGC normal (86 ± 44 mg/dL), glicemia de jejum normal (86 ± 10 mg/dL) e insulina basal normal (10 ± 4 mIU/L). Os autores identificaram causas de hipertensão secundária em 58 crianças, cujas causas incluíam coarctação da aorta, nefropatia de refluxo, rim ectópico, doença renal policística, pielonefrite crônica, estenose da artéria renal, rim solitário e atrofia renal. Nenhuma dessas crianças estava sendo submetida à diálise. Não houve diferenças significativas entre crianças com e sem hipertensão secundária identificada ($p = 0,55$). Nenhuma dessas crianças apresentou hipertrofia ventricular esquerda no ecocardiograma ou alterações no ECG. Sessenta e quatro (48%) indivíduos estavam dentro do intervalo normal do IMC, 33 (24,8%) foram considerados obesos, 33 (24,8%) considerados com sobrepeso e 3 (2,25%) considerados magros. Quanto às crianças e adolescentes do grupo controle, 79 sujeitos foram excluídos do estudo por apresentarem distúrbio metabólico (como diabetes ou dislipidemia) ou qualquer doença sistêmica de acordo com as informações relatadas ou porque tinham IMC com diferença superior a 10% para a idade e sexo. Foram selecionadas cem crianças e adolescentes (sexo masculino, $n = 64$, média de idade, $9,8 \pm 4,1$ anos), com controle por sexo, idade e IMC em relação ao grupo hipertenso. Sessenta e sete (55%) indivíduos estavam dentro do intervalo normal de IMC, 26 (21%) foram considerados obesos, 23 (19%) com excesso de peso e 5 (4,1%) eram magros. Todos esses indivíduos apresentaram ecocardiograma normal. Não houve diferenças significantes em relação à sexo ($p = 0,954$) e idade ($p = 0,067$) entre os grupos. Os indivíduos hipertensos apresentaram maior IMC quando comparados ao grupo controle ($p = 0,004$), embora dentro da faixa estabelecida de 10%. A espessura médio-intimal da carótida foi maior em crianças hipertensas quando comparadas ao grupo controle ($0,46 \pm 0,05$ versus $0,42 \pm 0,05$ mm, respectivamente, $p < 0,001$; Tabela 1; Figura 1). Os valores de EMIC não foram significativamente influenciados pela idade, sexo e IMC quando analisados nos dois grupos separadamente (Figura 2). Após análise de regressão linear múltipla, o aumento da EMIC permaneceu independentemente associado à hipertensão ($p < 0,001$). De acordo com o coeficiente de determinação (R^2) ajustado, apenas 11,7% das variações da EMIC são explicadas pelas variações em cada grupo, incluindo idade, sexo e IMC.

Tabela 1 – Características basais da população de estudo

	GC	GH	Valor de p
Sexo (N/%)			
Masculino	64(52,9%)	69 (51,9%)	
Feminino	57 (47,1%)	64 (48,1%)	0,954
Idade (anos; média \pm DP)	$9,8 \pm 4,1$	$10,5 \pm 4$	0,162
IMC (kg/m^2 ; média \pm DP)	$19,9 \pm 4,4$	$21,9 \pm 6,3$	0,004
EMIC (mm; média \pm DP)	$0,42 \pm 0,05$	$0,46 \pm 0,05$	$< 0,001^*$

GC: grupo controle; GH: grupo hipertensão; IMC: índice de massa corporal; EMIC: espessura médio-intimal carotídea; DP: desvio padrão; * Teste *t* de Student para amostras independentes.

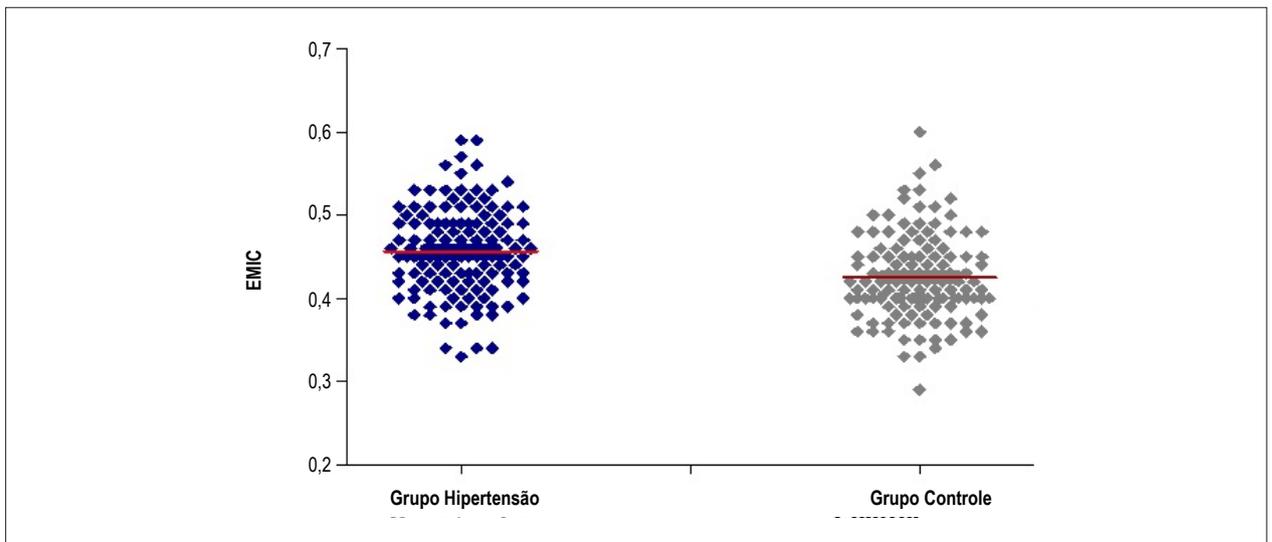


Figura 1 – Valores da espessura médio-intimal carotídea (EMIC) entre o grupo hipertenso (GH) e o grupo controle (GC).

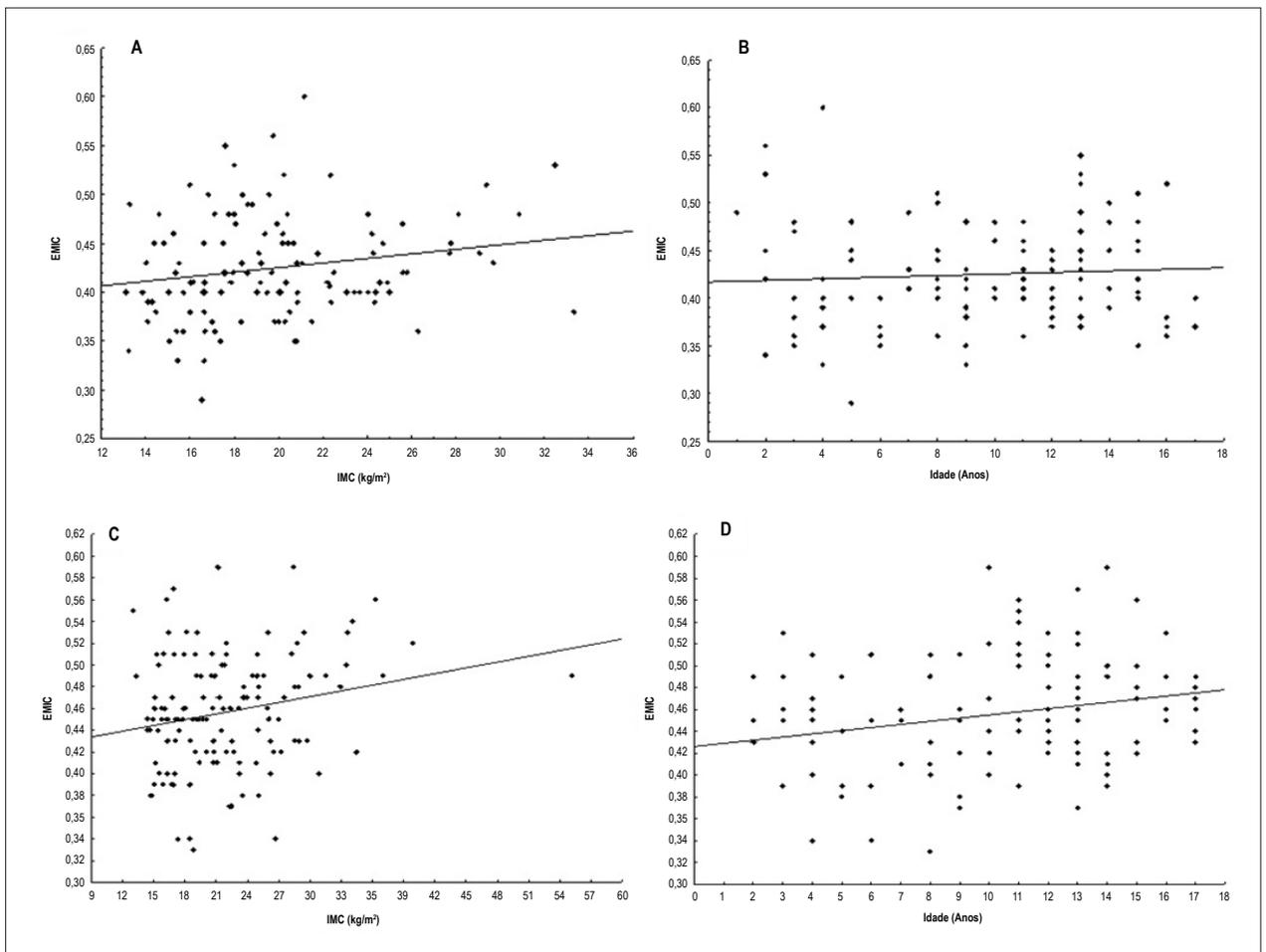


Figura 2 – Painéis A e B) Correlação entre espessura médio-intimal carotídea (EMIC) com idade e índice de massa corporal (IMC) no grupo hipertenso. Painéis C e D) Correlação entre espessura médio-intimal carotídea (EMIC) com idade e índice de massa corporal (IMC) no grupo controle.

Discussão

Crianças com hipertensão primária geralmente apresentam sobrepeso e obesidade, um fato que torna difícil separar o efeito da pressão arterial dos distúrbios metabólicos.²⁰ De acordo com nossos achados, 49,6% das crianças hipertensas e 40% das crianças do grupo controle eram obesas ou com sobrepeso, um fator que tende a ofuscar qualquer diferença potencial nos grupos por causa da hipertensão. No entanto, o presente estudo confirmou que crianças hipertensas apresentavam valores mais elevados de EMIC quando comparadas àquelas do grupo controle, independentemente da idade, sexo e IMC. Esse achado confirma os estudos de Lande et al.⁴ e fornece evidências de que a hipertensão pode levar à anormalidades vasculares na infância, independentemente da obesidade. A disponibilidade de dados normativos da EMIC para crianças é limitada. No estudo de Le et al.,²¹ a EMIC infantil foi comparada com os gráficos de percentis disponíveis para uma população adulta de 45 anos de idade, pareada por raça e sexo, para determinar a idade vascular. Eles avaliaram crianças não obesas com dislipidemia familiar e crianças obesas com múltiplos fatores de risco para aterosclerose, tais como triglicérides elevados, colesterol total e LDL altos, colesterol HDL baixo, pressão arterial elevada e níveis elevados de insulina. A idade vascular foi semelhante nos dois grupos. No presente estudo, avaliamos apenas crianças com hipertensão e excluímos crianças com outros fatores de risco para a aterosclerose. A EMIC é considerada um reflexo de múltiplos fatores de risco; entretanto, os principais fatores que contribuem para o espessamento médio-intimal são idade e a hipertensão.²²⁻²⁴ A presença de hipertensão aumenta significativamente os valores de EMIC devido à hipertrofia da camada média da parede do vaso.²⁵ Estudos anteriores²⁶⁻³³ concluíram que a parede arterial carotídea normal não é afetada pela idade ou sexo até aproximadamente 18 anos de idade, e após essa idade há um espessamento progressivo e difuso da íntima. Assim, em crianças hipertensas e adolescentes, a EMIC está refletindo uma reação fisiológica do vaso para adaptar-se ao aumento da pressão arterial devido à idade, mais os efeitos da própria hipertensão. No entanto, a hipertensão parece estar aumentando com o aumento do sobrepeso e da obesidade na infância. A prevalência da obesidade em crianças está aumentando, e induzindo, além disso, um aumento da síndrome metabólica dessas crianças. A obesidade está associada à vários fatores de risco para doenças cardiovasculares na idade adulta e outras doenças crônicas como dislipidemia, hiperinsulinemia, hipertensão e aterosclerose precoce.^{2,16,20,34-38} Nesse sentido, qualquer estudo que vise avaliar uma medida específica em crianças e adolescentes, como a EMIC, deve considerar o IMC e parear essa população por sexo e idade, como realizado no presente estudo.

Referências

1. Schiel R, Beltschikow W, Radón S, Kramer C, Perenthaler T, Stein G. Increased carotid intima-media thickness and associations with cardiovascular risk factors in obese and overweight children and adolescents. *Eur J Med Res.* 2007;12(10):503-8.

Limitações do estudo

O presente estudo tem algumas limitações importantes, identificadas como (a) inclusão da hipertensão tanto essencial quanto secundária no grupo hipertenso; (B) ausência de MAPA no grupo controle e (c) ausência de amostras de sangue no grupo controle. Foram incluídas crianças com hipertensão essencial e secundária. No entanto, não temos certeza se o impacto da hipertensão precoce, como em causas secundárias, induzirá maior EMIC no futuro quando comparado à hipertensão essencial, a qual geralmente inicia-se em crianças mais velhas. Além disso, uma possível correção da causa secundária pode influenciar as medidas de EMIC. A MAPA não foi realizada nos indivíduos do grupo controle para confirmar a normotensão. Finalmente, não solicitamos amostras de sangue e urina dos indivíduos do grupo controle. Essas crianças foram selecionadas do sistema de saúde privado em uma clínica cardiológica privada, e apenas obtivemos informações referentes à análise das amostras de sangue relatadas por seus pais e seu pediatra particular.

Conclusões

A espessura médio-intimal carotídea foi maior em crianças e adolescentes hipertensos quando comparados ao grupo controle. A presença de hipertensão arterial aumentou a EMIC independentemente da idade, sexo e IMC em crianças e adolescentes hipertensos e não hipertensos.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Baroncini LAV, Sylvestre LC, Pecoits Filho R; Obtenção de dados e Redação do manuscrito: Baroncini LAV, Sylvestre LC, Baroncini CV; Análise e interpretação dos dados: Baroncini LAV, Baroncini CV, Pecoits Filho R; Análise estatística e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Baroncini LAV.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Pós-Doutorado de Liz Andréa Villela Baroncini pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

2. Fang J, Zhang JP, Luo CX, Yu XM, Lv LQ. Carotid intima-media thickness in childhood and adolescent obesity relations to abdominal obesity, high triglycerides level and insulin resistance. *Int J Med Sci.* 2010;7(5):278-83.

3. Flynn JT. What is the significance of increased carotid intima media thickness in hypertensive adolescents. *Hypertension*. 2006;48(1):23-4.
4. Lande MB, Carson NL, Roy J, Meagher CC. Effects of childhood primary hypertension on carotid intima media thickness: a matched controlled study. *Hypertension*. 2006;48(1):40-4.
5. Mitsnefes MM. Cardiovascular disease in children with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(4):578-85.
6. Dvorakova HM, Szitanyi P, Dvorak P, Janda J, Seeman T, Zieg J, et al. Determinants of premature atherosclerosis in children with end-stage renal disease. *Physiol Res*. 2012;61(1):53-61.
7. Gheissari A, Sirous M, Harjzargarbashi T, Kelishad R, Merrikhi A, Azhir A. Carotid intima-media thickness in children with end-stage renal disease on dialysis. *Indian J Nephrol*. 2010;20(1):29-33.
8. Kotur-Stevuljević J, Peco-Antić A, Spasić S, Stefanović A, Paripović D, Kostić M, et al. Hyperlipidemia, oxidative stress, and intima media thickness in children with chronic kidney disease. *Pediatric Nephrol*. 2013;28(2):295-303.
9. Garcia-Bello JA, Gómez-Díaz RA, Contreras-Rodríguez A, Talavera JO, Mondragón-González R, Sanchez-Barbosa L, et al. Carotid intima media thickness, oxidative stress, and inflammation in children with chronic kidney disease. *Pediatric Nephrol*. 2014;29(2):273-81.
10. Brady TM, Schneider MF, Flynn JT, Cox C, Samuels J, Saland J, et al. Carotid intima-media thickness in children with CKD: results from CKiD study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(12):1930-7.
11. Doyon A, Kracht D, Bayazit AK, Deveci M, Duzova A, Krmar RT, et al; 4C Study Consortium. Carotid artery intima-media thickness and distensibility in children and adolescents: reference values and role of body dimensions. *Hypertension*. 2013;62(3):550-6.
12. Iwakiri T, Yano Y, Sato Y, Hatakeyama K, Marutsuka K, Fujimoto S, et al. Usefulness of carotid intima-media thickness measurement as an indicator of generalized atherosclerosis: findings from autopsy analysis. *Atherosclerosis*. 2012;225(2):359-62.
13. Soergel M, Kirschstein M, Busch C, Danne T, Gellermann J, Holl R, et al. Oscillometric twenty-four hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: a multicenter trial including 1141 subjects. *J Pediatr*. 1997;130(2):178-84.
14. Krebs NF, Jacobson MF; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of overweight and obesity. *Pediatr*. 2003;112(2):424-30.
15. Conde WL, Monteiro CA. Body mass index cutoff points for evaluation of nutritional status in Brazilian children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(4):266-72.
16. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*. 2000;320(7244):1240-3.
17. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. ACC/AHA Guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation* 2014;129(25 Suppl 2):S1-S45. Erratum in: *Circulation*. 2015;132(25):e396. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S46-8.
18. Freire CM, Alcantara ML, Santos SN, Amaral SI, Veloso O, Porto CL, et al. Recomendação para a quantificação pelo ultrassom da doença aterosclerótica das artérias carótidas e vertebrais: grupo de trabalho do Departamento de Imagem Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia – DIC – SBC. *Arq Bras Cardiol Imagem Cardiovasc*. 2015;28(nº especial):e1-64.
19. Dalla Pozza R, Ehringer-Schetitska D, Fritsch P, Jokinen E, Petropoulos A, Oberhoffer R; Association for European Paediatric Cardiology Working Group Cardiovascular Prevention. Intima media thickness measurement in children: A statement from the Association for European Paediatric Cardiology (AEP) Working Group on Cardiovascular Prevention endorsed by the Association for European Paediatric Cardiology. *Atherosclerosis*. 2015;238(2):380-7.
20. Stabouli S, Kotsis V, Karagianni C, Zakopoulos N, Konstantopoulos A. Blood pressure and carotid artery intima-media thickness in children and adolescents: the role of obesity. *Hellenic J Cardiol* 2012;53(1):41-7.
21. Le J, Zhang D, Menees S, Chen J, Raghuvver G. "Vascular age" is advanced in children with atherosclerosis-promoting risk factors. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3(1):8-14.
22. Finn AV, Kolodgie FD, Virmani R. Correlation between carotid intimal/medial thickness and atherosclerosis: a point of view from pathology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(2):177-81.
23. Chironi J, Garipey J, Denarie N, Balice M, Megnien JL, Levenson J, et al. Influence of hypertension on early carotid artery remodeling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(8):1460-4.
24. Grau M, Subirana I, Agis A, Ramos R, Basagaña X, Martí R, et al. Carotid intima-media thickness in the spanish population: reference ranges and association with cardiovascular risk factors. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012;65(12):1086-93.
25. Timóteo AT, Carmo MM, Ferreira RC. Carotid intima-media thickness and carotid plaques improves prediction of obstructive angiographic coronary artery disease in women. *Angiology*. 2013;64(1):57-63.
26. O'Leary DH, Bots ML. Imaging of atherosclerosis: carotid intima-media thickness. *Eur Heart J*. 2010;31(14):1682-9.
27. Gepner AD, Keevil JG, Wyman RA, Korcarz CE, Aeschlimann SE, Busse KL, et al. Use of carotid intima-media thickness and vascular age to modify cardiovascular risk prediction. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19(9):1170-4.
28. Urbina EM, Williams RV, Alpert BS, Collins RT, Daniels SR, Hayman L, et al; American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young. Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents: recommendations for standard assessment of clinical research: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2009;54(5):919-50. Erratum in: *Hypertension*. 2010;56(3):e36
29. Brady TM, Schneider MF, Flynn JT, Cox C, Samuels J, White CT, et al. Carotid intima-media thickness in children with CKD: results from the CKiD study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7(12):1930-7.
30. Böhm B, Hartmann K, Buck M, Oberhoffer R. Sex differences of carotid intima-media thickness in healthy children and adolescents. *Atherosclerosis*. 2009;206(2):458-63.
31. Sass C, Herbeth B, Chapet O, Siest G, Visvikis S, Zannad F. Intima-media thickness and diameter of carotid and femoral arteries in children, adolescents and adults from the Stanislas cohort: effect of age, sex, anthropometry and blood pressure. *J Hypertens*. 1998;16(11):1593-602.
32. Jourdan C, Wuhl E, Litwin M, Fahr K, Trelewicz J, Jobs K, et al. Normative values for intima-media thickness and distensibility of large arteries in healthy adolescents. *J Hypertens*. 2005;23(9):1707-15.
33. Järvisalo MJ, Putto-Laurila A, Jartti L, Lehtimäki T, Solakivi T, Rönnemaa T, et al. Carotid artery intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2002;51(2):493-8.
34. D'Adamo E, Guardamagna O, Chiarelli F, Bartuli A, Liccardo D, Ferrari F, et al. Atherogenic dyslipidemia and cardiovascular risk factors in obese children. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:912047.
35. Iannuzzi A, Licenziati MR, Acampora C, Salvatore V, Auriemma L, Romano ML, et al. Increased carotid intima-media thickness and stiffness in obese children. *Diabetes Care*. 2004;27(10):2506-8.
36. Giannini C, de Giorgis T, Scarinci A, Cataldo I, Marcovecchio ML, Chiarelli F, et al. Increased carotid intima-media thickness in pre-pubertal children with constitutional leanness and severe obesity: the speculative role of insulin sensitivity, oxidant status, and chronic inflammation. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(1):73-80.
37. Wunsch R, Sousa G, Toschke AM, Reinehr T. Intima-media thickness in obese children before and after weight loss. *Pediatr*. 2006;118(6):2334-40.
38. Mir S, Sozeri B, Deveci M, Ozdemir K, Gun ZH, Dincel N, et al. Cardiovascular functional and structural changes in children with primary hypertension. *Minerva Pediatrica* 2016;68(1):27-35.