

## Níveis de MMP-9 e EIMC mostram-se Elevados em Crianças e Adolescentes Obesos em Comparação a Não Obesos

*MMP-9 Levels and IMT of Carotid Arteries are Elevated in Obese Children and Adolescents Compared to Non-Obese*

Claudio Andrade, Adriana Bosco, Valeria Sandrim, Francisco Silva

Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte – Núcleo de Pós-Graduação e Pesquisa, Belo Horizonte, MG – Brasil

### Resumo

**Fundamento:** A obesidade infantil está associada a um aumento do risco de aterosclerose e doenças cardiovasculares na fase adulta. O aumento da espessura da íntima-média carotídea (EIMC) está associado ao início e progresso do processo inflamatório crônico envolvido em doenças cardiovasculares. A metaloproteinase-9 da matriz (MMP-9) tem um papel importante na degradação da matriz extracelular e, conseqüentemente, no desenvolvimento, morfogênese, reparação e remodelação de tecidos conjuntivos.

**Objetivos:** (i) determinar e comparar as concentrações de MMP-9, inibidor de tecido de metaloproteinase-1 (TIMP-1) e a razão MMP-9/TIMP-1 em crianças e adolescente obesos e não obesos; (ii) investigar a associação desses marcadores com a EIM das carótidas interna e comum.

**Métodos:** Estudo transversal com 32 indivíduos obesos e 32 não obesos (controle) entre 8 e 18 anos de idade.

**Resultados:** Foram detectados valores significativamente mais altos ( $p < 0,05$ ) de concentrações de MMP-9 e da razão MMP-9/TIMP-1 no grupo de obesos em comparação ao grupo de não obesos. Valores de EIM das carótidas comum e interna mostraram-se significativamente mais altos ( $p < 0,001$ ) no grupo de obesos em comparação ao grupo controle. Correlações positivas foram observadas entre os valores de EIM da carótida comum e concentrações de MMP-9 e razão MMP-9/TIMP-1.

**Conclusões:** Nossos dados demonstram que crianças e adolescente obesos apresentam valores médios mais altos de EIMC, MMP-9 plasmática e da razão MMP-9/TIMP-1 em comparação aos não obesos. Portanto, esses achados indicam que esse grupo apresenta maior risco de aterosclerose precoce. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(3):198-203)

**Palavras-chave:** Obesidade Infantil; Biomarcadores; Aterosclerose; Inibidor Tecidual de Metaloproteinase.

### Abstract

**Background:** Childhood obesity is associated with increased risk of atherosclerosis and cardiovascular disease in adulthood. Increased intima-media thickness (IMT) of the carotid artery is linked to the initiation and progression of the chronic inflammatory processes implicated in cardiovascular disease. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) plays an important role in the degradation of the extracellular matrix and, consequently, in the development, morphogenesis, repair and remodeling of connective tissues.

**Objectives:** (i) to determine and compare the concentrations of MMP-9, tissue inhibitor of metalloproteinase -1 (TIMP-1), and MMP-9/TIMP-1 ratio in obese and non-obese children and adolescents; (ii) to investigate the association of these markers with common and internal IMT of carotid arteries.

**Methods:** Cross-sectional study involving 32 obese and 32 non-obese (control) individuals between 8 - 18 years of age.

**Results:** Significantly ( $p < 0.05$ ) higher values of MMP-9 concentration, as well as a higher MMP-9/TIMP-1 ratio were detected in the obese group compared to control counterparts. Common and internal carotid IMT values were significantly higher ( $p < 0.001$ ) in the obese group compared to the control group. Positive correlations were observed between the common carotid IMT values and MMP-9 concentrations as well as MMP-9/TIMP-1 ratio.

**Conclusions:** Our data demonstrate that obese children and adolescents present higher mean IMT values, plasma MMP-9 and MMP-9/TIMP-1 ratio compared to the non-obese. Thus, these findings indicate that this group presents a risk profile for early atherosclerosis. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(3):198-203)

**Keywords:** Pediatric Obesity; Biomarkers; Atherosclerosis; Tissue Inhibitor of Metalloproteinase.

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

**Correspondência:** Valeria Sandrim •

R Prof. Dr. Antônio Celso Wagner Zanin, 250 Bairro: Distrito de Rubião Junior, CEP 18618-689 – Botucatu, SP – Brasil

E-mail: [valsandrim@yahoo.com.br](mailto:valsandrim@yahoo.com.br)

Artigo recebido em 17/11/15, revisado em 30/05/16, aceito em 09/06/16.

DOI: 10.5935/abc.20170025

## Introdução

A obesidade infantil é um sério problema de saúde devido a sua associação ao aumento do risco de aterosclerose e doenças cardiovasculares na fase adulta.<sup>1</sup> A obesidade está relacionada ao aumento da espessura da íntima-média carotídea (EIMC), que, por sua vez, está associada ao início e progressão do processo inflamatório crônico envolvido em doenças cardiovasculares.<sup>1-7</sup> O aumento da EIMC começa na infância,<sup>8,9</sup> e quase todas as crianças apresentam, aos três anos de idade,<sup>10</sup> depósitos de gordura nessas artérias. Um estudo de Dawson et al.,<sup>11</sup> com 635 adolescentes e jovens, mostrou que a EIMC está significativamente correlacionada a escores de risco da artéria coronária; portanto, a avaliação precoce desse parâmetro por meio de métodos não invasivos pode ajudar na identificação de indivíduos com maior risco de doença cardiovascular.

A metaloproteinase-9 da matriz (MMP-9) tem um papel importante na degradação da matriz extracelular e, conseqüentemente, no desenvolvimento, morfogênese, reparação e remodelação de tecidos conectivos.<sup>12,13</sup> Considerando-se que a atividade da MMP-9 é regulada primariamente pelo inibidor de tecido de metaloproteinase-1 (TIMP-1), um desequilíbrio entre MMP-9 e TIMP-1 pode levar à degradação descontrolada da matriz extracelular, conforme visto em diversos distúrbios patológicos, incluindo doenças cardiovasculares.<sup>13,14</sup> Portanto, alguns estudos em adultos correlacionam valores de EIMC e concentrações de MMP-9/TIMP-1 em circulação;<sup>15,16</sup> contudo, até onde sabemos, não há estudo que tenha avaliado essas correlações em crianças e adolescentes. Além disso, valores elevados de EIMC estão ligados ao processo inflamatório crônico em doenças cardiovasculares,<sup>1-7</sup> e esse processo envolve a ativação da MMP-9.

Portanto, desenvolvemos a hipótese de que crianças e adolescentes obesos apresentam maiores concentrações plasmáticas de MMP-9 e maior razão MMP-9/TIMP-1 em comparação ao grupo de não obesos, e que essas concentrações estão positivamente correlacionadas aos valores de EIM das artérias carótidas interna e comum. Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi comparar níveis plasmáticos de MMP-9 e TIMP-1 e correlacionar essas concentrações a valores de EIM das artérias carótidas comum e interna em crianças e adolescentes obesos e não obesos.

## Métodos

### População do estudo e design experimental

Detalhes do estudo transversal foram apresentados e aprovados pelo Comitê de Ética do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte (Belo Horizonte, MG, Brasil). Antes da investigação, termos de consentimento livre e esclarecido foram obtidos de todos os participantes e/ou seus representantes legais.

Participantes potenciais foram recrutados no ambulatório da Divisão de Endocrinologia e Metabolismo da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, e foram incluídos participantes do sexo masculino e feminino entre 8 e 18 anos de idade. Indivíduos com hipertensão ou doenças metabólicas, endócrinas, autoimunes, neoplásicas ou infecciosas foram

excluídos do estudo. Os participantes foram classificados como obesos ( $n = 32$ ) ou não obesos ( $n = 32$ ; grupo controle) de acordo com o índice de massa corporal (IMC) com base nos gráficos de crescimento de acordo com IMC-para-idade, ajustados por gênero de 2000 dos Centros de Controle de Doenças e Prevenção, com o ponto de corte para obesidade definido como  $\geq 95^{\circ}$  percentil.<sup>17,18</sup> Hipertensão foi definida pela IV Diretrizes de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia, e para crianças e adolescentes, os percentis foram usados como base. Os grupos obesos e não-obesos não estavam sob nenhum medicamento. Um tamanho mínimo de amostra de 23 indivíduos por grupo foi calculado considerando-se erro alfa de 0,05% e poder de teste de 90%. Os dados foram coletados entre março de 2010 e março de 2012.

### Avaliações antropométricas, clínicas e bioquímicas

Parâmetros antropométricos (peso, altura e IMC), clínicos (EIMC) e bioquímicos (TSH, MMP-9, TIMP-1, MMP-9/TIMP-1) foram coletados para todos os indivíduos selecionados. Medidas antropométricas foram tiradas com os participantes descalços e com roupas leves. O peso corporal foi medido com balanças digitais portáteis (capacidade de 180 kg, sensibilidade de 100 g), e a altura foi determinada por estadiômetro portátil (fita métrica não estendível de 2 m graduada em divisões de 0,1 cm) com o indivíduo na posição ortostática. A pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) foi medida pelo menos três vezes após 15 minutos em repouso, e hipertensão foi definida como PAS e/ou PAD acima do  $95^{\circ}$  percentil.<sup>19</sup>

O TSH sérico foi estimado com um kit de ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) (Quibasa Química Básica, Belo Horizonte, MG, Brasil). O plasma foi coletado em tubos com anticoagulante EDTA, testes de MMP-9 e TIMP-1 foram feitos com *Human MMP-9/TIMP-1 complex DuoSet kit* (R&D Systems, Minneapolis, MN, EUA).

### Medições de EIM

Artéria carótida comum: medição média da espessura de ambos os lados, projeção longitudinal, exatamente 1 cm antes da bifurcação. Artéria carótida interna: medição média da espessura de ambos os lados, projeção longitudinal na origem.

Medições foram feitas com sistema de ultrassom portátil Vivid i (GE Healthcare, Milwaukee, WI, EUA) com o indivíduo na posição supina e com o pescoço girado ( $45^{\circ}$ ) para o lado oposto do lado em exame.<sup>20</sup> Todos os exames foram feitos por um único médico certificado em diagnóstico por imagem.

### Análise estatística

As análises estatísticas foram feitas com o SPSS, versão 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). O teste *t* de Student foi usado para comparar os valores médios dos dois grupos com relação às variáveis distribuídas normalmente, e o teste de Mann Whitney foi aplicado para comparar variáveis que não foram normalmente distribuídas. O teste  $\chi^2$  foi empregado para avaliar a relação entre a EIMC e variáveis independentes. As correlações entre biomarcadores plasmáticos e EIM das carótidas comum e interna foram analisadas por meio da correlação de Spearman. Em todos os testes, a significância estatística foi estabelecida em 5% (0,05).

## Resultados

Características clínicas e bioquímicas dos indivíduos participantes no estudo estão demonstradas na Tabela 1. Embora os dois grupos tenham apresentado valores de TSH sérico dentro da normalidade, o valor médio desse parâmetro no grupo obeso mostrou-se significativamente mais alto ( $p < 0,05$ ) do que no grupo não-obeso ( $2,7 \pm 0,8$  vs  $2,0 \pm 0,8 \mu\text{IU/mL}$ ,  $p < 0,05$ ). Concentrações plasmáticas de MMP-9 mostraram-se significativamente mais altas no grupo obeso em comparação ao não-obeso ( $p < 0,05$ ), ao passo que concentrações plasmáticas de TIMP-1 se mostraram similares ( $p > 0,05$ ) em ambos os grupos. A média da razão MMP-9/TIMP-1 mostrou-se significativamente mais alta ( $p < 0,05$ ) no grupo obeso em comparação ao grupo não-obeso. Valores médios de EIM das artérias carótidas interna e comum de indivíduos obesos estavam significativamente mais altos ( $p < 0,001$ ) do que os de indivíduos não obesos.

Foi detectada uma correlação direta e estatisticamente significativa entre a concentração plasmática de MMP-9, a razão MMP-9/TIMP-1 e valores de EIM da artéria carótida comum ( $p = 0,02$  e  $p = 0,04$ , respectivamente: Figura 1, A e E). Contudo, não houve correlação significativa entre concentrações plasmáticas de TIMP-1 e EIMs das artérias carótidas interna e comum (Figura 1, C e D) ou entre MMP-9 e EIM das artérias carótidas internas (Figura 1B).

## Discussão

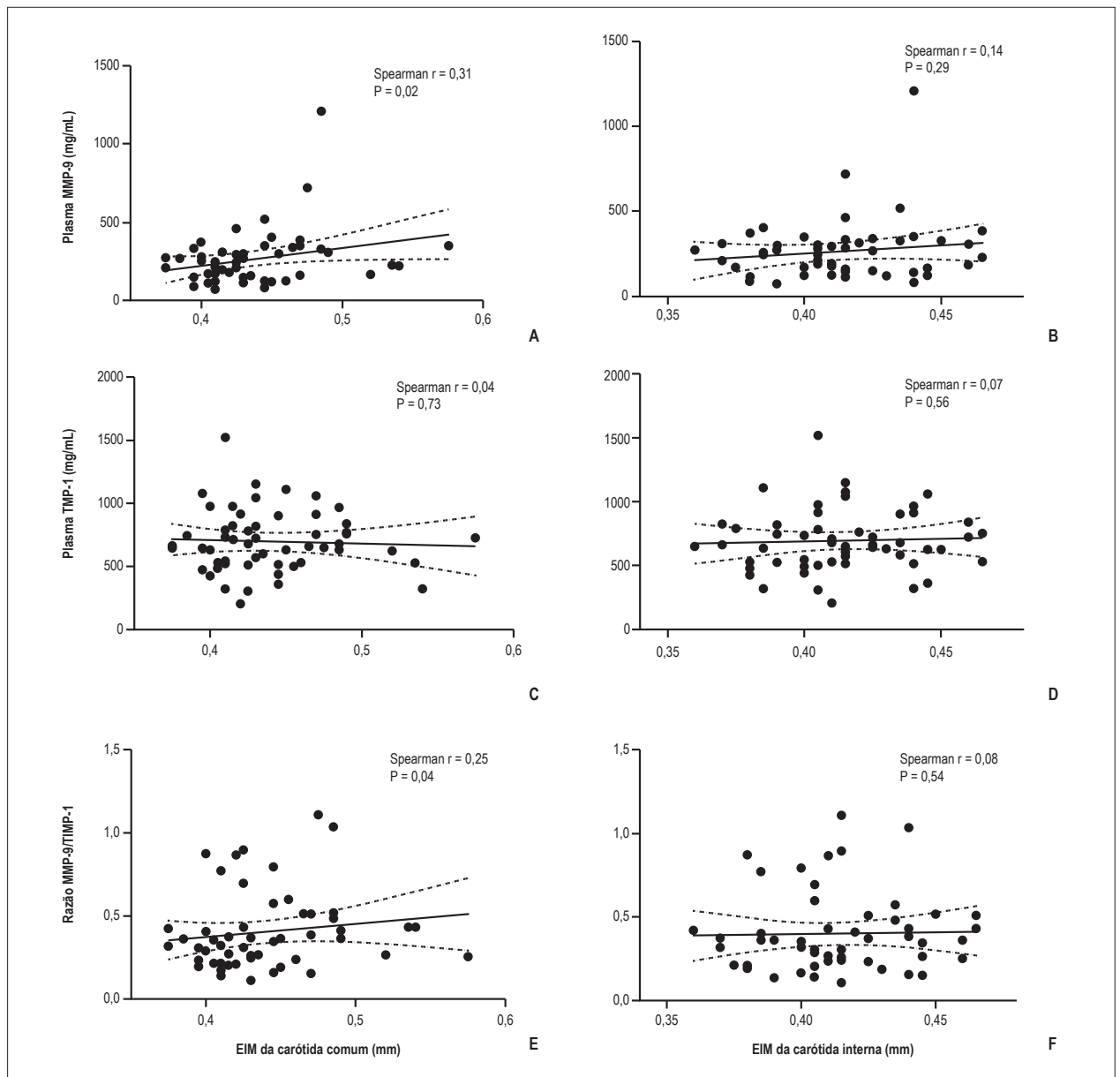
Até onde sabemos, este é o primeiro estudo a correlacionar níveis plasmáticos de MMP-9 e TIMP-1 e EIM da carótida interna em crianças e adolescentes obesos e não obesos.

Após uma avaliação da metaloproteinase da matriz em crianças e adolescentes obesos e não obesos, Glowńska-Olszewska et al.<sup>12</sup> relataram altas concentrações do marcador de aterosclerose MMP-9 no grupo de obesos, e concentrações ainda mais elevadas em indivíduos obesos hipertensos. Os autores relataram que concentrações anormalmente elevadas de MMP-9 podem indicar modificações no metabolismo da matriz extracelular de vasos sanguíneos e do músculo cardíaco, e que tais alterações podem acelerar o processo aterosclerótico. Além disso, a mesma equipe de pesquisa descreveu que as concentrações de MMP-9 e TIMP-9 estavam elevadas em crianças e adolescentes obesos, e que os valores desse parâmetro aumentaram ainda mais quando a obesidade vem acompanhada de hipertensão.<sup>12</sup> Além disso, Belo et al.<sup>21</sup> relataram que genótipos e haplótipos do gene MMP-9 modulam níveis de MMP-9 em circulação em crianças e adolescentes obesos. No presente estudo, níveis plasmáticos de MMP-9 e a razão MMP-9/TIMP-1 mostraram-se significativamente mais altos em indivíduos obesos em comparação ao grupo controle; porém, os grupos não apresentaram diferença estatística nos níveis plasmáticos de TIMP-1. Apesar de fraco, foi possível demonstrar uma relação direta entre concentrações de MMP-9 e a razão MMP-9/TIMP-1, porém, não entre TIMP-1 e valores de EIM das artérias carótidas comuns, o que sugere uma potencial participação dessa gelatinase na remodelação arterial. Além disso, não foi possível estabelecer tal relação com a carótida interna. Essa diferença de correlações pode ser explicada pela magnitude da EIM da carótida interna, que é menor do que a da carótida comum; portanto, a diferença de magnitude pode ter interferido na correlação. É importante notar que concentrações plasmáticas de MMP-9 refletem a produção sistêmica de MMP-9, e não apenas a produção vascular, o que pode reduzir a magnitude das correlações entre esse biomarcador e EIM.

**Tabela 1 – Características demográficas, anatômicas e bioquímicas das crianças e adolescentes obesos e não-obesos recrutados no ambulatório da Divisão de Endocrinologia e Metabolismo da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte (Belo Horizonte, MG, Brasil)**

Variável	Grupo obeso [n = 32]				Grupo não-obeso [n = 32]			
	Mínimo	Máximo	Média/%	DP	Mínimo	Máximo	Média/%	DP
Idade [anos]	8	17	13	2	12	18	15*	2
Altura [m]	1,28	1,79	1,57	0,13	1,52	1,84	1,63*	0,08
Peso [kg]	47	120	73	17	35	71	56*	9
IMC [kg/m <sup>2</sup> ]	26	40	29	5	15	23	22*	2
PAS (mmHg)	90	120	103	6	90	110	103	6
PAD (mmHg)	50	70	60	7	50	80	63	7
Gênero (% Meninas)	–	–	59	–	–	–	47	–
TSH [ $\mu\text{IU/mL}$ ]	1,5	4,6	2,7	0,8	0,7	4,2	2,0*	0,8
EIM da carótida comum [mm]	0,38	0,58	0,45	0,04	0,38	0,45	0,42*	0,02
EIM da carótida interna [mm]	0,36	0,46	0,42	0,03	0,37	0,44	0,40*	0,02
MMP-9 [ng/mL]	127	1208	343	249	92	925	246*	151
TIMP-1 [ng/mL]	322	1165	677	214	207	1522	709	284
Razão MMP-9/ TIMP-1	0,15	1,47	0,48	0,25	0,11	1,59	0,41*	0,31

IMC: índice de massa corporal; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; TSH: hormônio estimulante da tireoide; EIM: espessura da íntima-média; MMP-9: metaloproteinase-9 da matriz; TIMP-1: inibidor de tecido de metaloproteinase-1; DP: desvio padrão. \*Diferenças significativas  $p < 0,05$  em comparação ao grupo obeso.



**Figura 1** – Correlações entre biomarcadores [MMP-9 (A,B), TIMP-1(C,D) e razão MMP-9/TIMP-1 (E,F)] e EIM das carótidas comum (A,C,E) e interna (B,D,F). As correlações entre biomarcadores plasmáticos e EIM das artérias carótidas comum e interna foram analisadas com a correlação de Spearman

No presente estudo, os valores médios de EIM das artérias comum e interna do grupo obeso (0,47 e 0,43 mm, respectivamente) mostraram-se significativamente aumentados ( $p < 0,001$ ) em comparação ao grupo controle (0,42 e 0,40 mm, respectivamente); resultado esse que está de acordo com relatos prévios.<sup>22,23</sup> Portanto, em um estudo caso-controle feito na Bélgica por Beauloye et al.,<sup>23</sup> envolvendo indivíduos saudáveis entre 8 e 18 anos de idade, o valor médio da EIMC do grupo obeso (0,470 mm) estava significativamente mais alto do que o do grupo controle de não obesos (0,438 mm), apesar de a idade média dos dois grupos não diferir significativamente.

Ademais, os autores puderam demonstrar uma correlação positiva significativa entre EIMC e IMC relativo. Além disso,

estudando adolescentes brasileiros, Silva et al.<sup>24</sup> demonstraram, em 35 indivíduos obesos e 18 não obesos entre 10 e 16 anos de idade, que valores de EIMC, triglicérides, HOMA-IR, insulina e CRP mostravam-se mais altos, enquanto valores de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C), adiponectina e  $VO_{2max}$  mostravam-se mais baixos no grupo de obesos do que no grupo de não obesos.<sup>24</sup>

Com base em valores médios de EIM da artéria carótida comum determinados nos grupos obeso e não-obeso do presente estudo, um ponto de corte de 0,44 mm foi estabelecido. Uma avaliação ultrassonográfica das artérias carótidas comuns e femorais de 247 indivíduos saudáveis entre 10 e 20 anos de idade<sup>25</sup> revelou que os valores médios de

EIM aumentavam quase linearmente de 0,38 para 0,40 mm com o aumento da idade. Considerando-se que o ponto de corte adotado era consideravelmente mais alto do que valores previamente atribuídos a indivíduos saudáveis com idade entre 18 e 20 anos, é possível afirmar que crianças e adolescente que compõe o grupo obeso do presente estudo exibiram valores de EIM anormalmente elevados. Além disso, foi possível estimar, por meio dos dados obtidos, que o risco do grupo de obesos que exibe EIM da carótida comum elevada estava entre 2 e 5 vezes mais alto do que o grupo controle, ao passo que o risco representado pela EIM elevada da carótida interna estava entre 1,5 e 4 vezes maior.

Técnicas não invasivas são ferramentas confiáveis para a identificação de adultos com maior risco de aterosclerose e risco cardiovascular, mas para crianças e adolescentes, essas técnicas têm sido observadas principalmente em pesquisas. A imagem ultrassonográfica parece ser uma técnica confiável para estimar valores de EIM de artérias humanas *in vivo*, já que Pignoli et al.<sup>26</sup> puderam confirmar que não havia diferenças significativas entre a EIM das artérias carótidas comuns determinada por ultrassom em modo B avaliada em exame patológico e aquela avaliada *in vivo* em indivíduos jovens. Além disso, enquanto a análise da EIM é frequentemente usada em estudos transversais, apenas alguns ensaios clínicos com crianças empregam esse parâmetro.<sup>20</sup> O estudo *Cardiovascular Risk in Young Finns* (Risco Cardiovascular em Jovens Finlandeses),<sup>27</sup> que incluiu uma investigação longitudinal com follow-up de 21 anos, sugeriu que índices de obesidade, como IMC, dobra cutânea, lipoproteínas séricas, insulina, glicose e pressão arterial, medidas na juventude, estão significativamente associadas à EIM elevada e à diminuição da elasticidade da artéria carótida na fase adulta. Esses achados enfatizam a importância do controle de peso da juventude à idade adulta na redução do risco cardiovascular. Embora os valores médios de TSH do grupo obeso mostraram-se mais altos do que os do grupo controle (2,85 versus 1,98  $\mu\text{IU/mL}$ ), não foram diagnosticados casos de hipotireoidismo em participantes obesos. Convencionalmente, uma concentração de TSH sérica de 4 a 5  $\mu\text{IU/mL}$  é considerada elevada; porém, dados recentes de grandes estudos populacionais indicam que um ponto de corte de TSH mais baixo, entre 2 e 2,5  $\mu\text{IU/mL}$  estaria mais apropriado.<sup>28</sup> Da mesma forma, a *National Academy of Clinical Biochemistry* (Academia Nacional de Bioquímica Clínica dos Estados Unidos) recomenda um limite superior de 2,5  $\mu\text{IU/mL}$ <sup>29</sup> para TSH sérica, valor esse que está abaixo da concentração média do grupo obeso determinada no presente estudo. Contudo, não é possível afirmar com certeza que não houve casos de hipotireoidismo clínico no grupo de obesos do presente estudo.

Além disso, diversos estudos já revelaram uma associação positiva entre medições de obesidade e concentrações do hormônio estimulante da tireoide (TSH), embora os mecanismos responsáveis por essa associação requeiram maior elucidação,<sup>30</sup> propõe-se que variações no hormônio da tireoide podem afetar lipoproteínas e estágios de oxidação que contribuem para a

remodelação vascular e função endotelica.<sup>31</sup> É interessante notar que também foi demonstrada uma correlação significativa entre valores de EIMC e TSH dentro da normalidade, sugerindo um maior risco cardiovascular em indivíduos com baixa função normal da tireoide.<sup>31</sup>

Yap e Jasul<sup>32</sup> encontraram uma correlação positiva entre TSH sérico e IMC, e inferiram que um aumento na concentração de TSH, mesmo que dentro dos limites geralmente aceitáveis, pode contribuir para problemas com o peso. O presente estudo demonstrou que o grupo de crianças e adolescente obesos apresentou concentrações elevadas de TSH, embora as concentrações estivessem dentro do normal, assim como em achados prévios relatados por Aypak et al.<sup>33</sup> Porém, esse problema requer, claramente, maiores investigações, já que o hipotireoidismo pode estar associado a marcadores de aterosclerose e, conseqüentemente, com EIMC elevada.<sup>34,35</sup> Uma limitação do presente estudo é o baixo número de indivíduos inscritos.

### Conclusão

Nossos dados demonstram que crianças e adolescentes obesos apresentam valores médios de EIM, concentrações plasmáticas de MMP-9 e TIMP-1 e razão MMP-9/TIMP-1 mais altos do que os não obesos. Portanto, esses achados indicam que o grupo de obesos tem perfil de risco para aterosclerose precoce.

### Agradecimentos

Este estudo foi financiado pela IEP – Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, MG, Brasil e pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Andrade C; Obtenção de dados: Bosco A, Sandrim V; Análise e interpretação dos dados: Andrade C, Bosco A, Sandrim V, Silva F; Análise estatística: Bosco A, Sandrim V; Redação do manuscrito: Andrade C, Bosco A, Sandrim V; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Silva F.

### Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

### Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de Dissertação de Mestrado de Claudio Andrade pela Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte.



## Referências

- Oren A, Vos LE, Uiterwaal CS, Gorissen WH, Grobbee DE, Bots ML. Change in body mass index from adolescence to young adulthood and increased carotid intima-media thickness at 28 years of age: the Atherosclerosis Risk in Young Adults study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;27(11):1383-90.
- Iannuzzi A, Licenziati MR, Acampora C, Renis M, Agrusta M, Romano L, et al. Carotid artery stiffness in obese children with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol.* 2006;97(4):528-31.
- Heiss G, Sharrett AR, Barnes R, Chambless LE, Szklo M, Alzola C. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study. *Am J Epidemiol* 1991;134(3):250-6.
- Davis PH, Dawson JD, Riley WA, Lauer RM. Carotid intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age: the Muscatine Study. *Circulation.* 2001;104(23):2815-9.
- Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2007;115(4):459-67.
- Olza J, Aquilera CM, Gil-Campos M, Leis R, Bueno G, Martínez-Jiménez MD, et al. Myeloperoxidase is an early biomarker of inflammation and cardiovascular risk in obese prepubertal children. *Diabetes Care.* 2012;35(11):2373-76.
- Verçoza AM, Baldisserotto M, de los Santos CA, Poli-de-Figueiredo CE, d'Avila DO. Cardiovascular risk factors and carotid intima-media thickness in asymptomatic children. *Pediatr Cardiol.* 2009;30(8):1055-60.
- McGill HC Jr. George Lyman Duff memorial lecture. Persistent problems in the pathogenesis of atherosclerosis. *Arteriosclerosis.* 1984;4(5):443-51.
- Ishizu T, Ishimitsu T, Yanagi H, Seo Y, Obara K, Moriyama N, et al. Effect of age on carotid arterial intima-media thickness in childhood. *Heart Vessels.* 2004;19(4):189-95.
- Napoli C, Pignalosa O, de Nigris F, Sica V. Childhood infection and endothelial dysfunction: A potential link in atherosclerosis? *Circulation.* 2005;111(13):1568-70.
- Dawson JD, Sonka M, Blecha MB, Lin W, Davis PH. Risk factors associated with aortic and carotid intima-media thickness in adolescents and young adults: the Muscatine Offspring study. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(24):2273-9.
- Głowińska-Olszewska B, Urban M, Florys B. [Selected matrix metalloproteinases (MMP-2, MMP-9) in obese children and adolescents. *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw.* 2006;12(3):179-83.
- Nagase H, Visse R, Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc Res.* 2006;69(3):562-73.
- Zhou S, Feely J, Spiers JP, Mahmud A. Matrix metalloproteinase-9 polymorphism contributes to blood pressure and arterial stiffness in essential hypertension. *J Hum Hypertens.* 2007;21(11):861-7.
- Romero JR, Vasani RS, Beiser AS, Polak JF, Benjamin EJ, Wolf PA, et al. Association of carotid artery atherosclerosis with circulating biomarkers of extracellular matrix remodeling: Framingham Offspring Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2008;17(6):412-7.
- Tan C, Liu Y, Li W, Deng F, Liu X, Wang X, et al. Associations of matrix metalloproteinase-9 and monocyte chemoattractant protein-1 concentrations with carotid atherosclerosis, based on measurements of plaque and intima-media thickness. *Atherosclerosis.* 2014;232(1):199-3.
- Daniels SR, Khoury PR, Morrison JA. The utility of body mass index as a measure of body fatness in children and adolescents: differences by race and gender. *Pediatrics.* 1997;99(6):804-07.
- Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, Johnson CL. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000. *JAMA.* 2002;288(14):1728-32.
- Update on the 1987 task force report on high blood pressure in children and adolescents: a working group report from the National High Blood Pressure Education Program. National high blood pressure education program working group on hypertension control in children and adolescents. *Pediatrics* 1996;98(4 Pt 1):649-58.
- 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 for clinical research: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension.* 2009;54(5):919-50. Erratum in: *Hypertension.* 2010;56(3):e36.
- Belo VA, Souza-Costa DC, Luizon MR, Lanna CM, Carneiro PC, Izidoro-Toledo TC, et al. Matrix metalloproteinase-9 genetic variations affect MMP-9 levels in obese children. *Int J Obes (Lond).* 2012;36(1):69-75.
- 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.
- 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.
- Silva LR, Cavaglieri C, Lopes WA, Pizzi J, Coelho-e-Silva MJ, Leite N. Endothelial wall thickness, cardiorespiratory fitness and inflammatory markers in obese and non-obese adolescents. *Braz J Phys Ther.* 2014;18(1):47-55.
- Jourdan C, Wühl 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.
- Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation.* 1986;74(6):1399-406.
- Raitakari OT, Juonala M, Viikari JS. Obesity in childhood and vascular changes in adulthood: insights into the Cardiovascular Risk in Young Finns study. *Int J Obes (Lond).* 2005; 29 Suppl 2:S101-4.
- Brabant G, Beck-Peccoz P, Jarzab B, Laurberg P, Orgiazzi J, Szabolcs I, et al. Is there a need to redefine the standard upper limit of TSH? *Eur J Endocrinol.* 2006;154(5):633-7.
- Zöphel K, Wunderlich G, Kotzerke J. Should we really determine a reference population for the definition of thyroid stimulating hormone reference interval? *Clin Chem.* 2006;52(2):329-30.
- de Moura Souza A, Sichiari R. Association between serum TSH concentration within the normal range and adiposity. *Eur J Endocrinol.* 2011;165(1):11-5.
- Takamura N, Akilzhanova A, Hayashida N, Kadota K, Yamasaki H, Usa T, et al. Thyroid function is associated with carotid intima-media thickness in euthyroid subjects. *Atherosclerosis.* 2009;204(2): e77-81.
- Yap SE, Jasul G. Correlation of thyroid-stimulating hormone concentrations with body mass index among adult patients seen at the weight management center in a tertiary hospital. *Philippine J Internal Med.* 2012;50(2):1-6.
- Aypak C, Türedi O, Yüce A, Görpelioglu S. Thyroid-stimulating hormone (TSH) concentration in nutritionally obese children and metabolic comorbidity. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2013;26(7-8):703-8.
- Valentina VN, Marijan B, Chedo D, Branka K. Subclinical hypothyroidism and risk to carotid atherosclerosis. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2011;55(7):475-80.
- Gunduz M, Gunduz E, Kircelli F, Okur N, Ozkaya M. Role of surrogate markers of atherosclerosis in clinical and subclinical thyroidism. *Int J Endocrinol.* 2012;2012:109797.