

Avaliação da Espessura Médio-Intimal em Crianças Saudáveis entre 1 e 15 Anos

Assessment of Intima-Media Thickness in Healthy Children Aged 1 to 15 Years

Liz Andréa Villela Baroncini, Lucimary de Castro Sylvestre, Roberto Pecoits Filho

Pontifícia Universidade Católica do Paraná, PR – Brasil

Resumo

Fundamentos: A espessura médio-intimal (EMI) na artéria carótida comum tem se mostrado aumentada em crianças e adolescentes com fatores de risco tradicionais, como obesidade, hipertensão e doença renal crônica, quando comparada à de crianças saudáveis.

Objetivos: Avaliar a influência do sexo, idade e índice de massa corpórea (IMC) sobre a EMI em crianças e adolescentes saudáveis entre 1 e 15 anos de idade.

Métodos: Este estudo incluiu 280 indivíduos saudáveis (sexo masculino, $n = 175$; idade, $7,49 \pm 3,57$ anos; IMC, $17,94 \pm 4,1$ kg/m²), que foram divididos em 3 grupos de acordo com a faixa etária: GI, crianças de 1 a 5 anos [$n = 93$ (33,2%); sexo masculino, 57; IMC, 16 ± 3 kg/m²]; GII, crianças de 6 a 10 anos [$n = 127$ (45,4%); sexo masculino, 78; IMC, $17,9 \pm 3,7$ kg/m²]; e GIII, crianças de 11 a 15 anos [$n = 60$ (21,4%); sexo masculino, 40; IMC, $20,9 \pm 4,5$ kg/m²].

Resultados: Não houve diferença significativa nos valores da EMI entre os sexos (masculino, $0,43 \pm 0,06$ mm; feminino, $0,42 \pm 0,05$ mm; $p = 0,243$). A EMI não se correlacionou com o IMC na população total ou nos 3 grupos de acordo com o coeficiente de correlação de Pearson. Crianças entre 11 e 15 anos apresentaram maiores valores de EMI (GI vs. GII, $p = 0,615$; GI vs. GIII, $p = 0,02$; GII vs. GIII, $p = 0,004$).

Conclusões: Independentemente de sexo e IMC, a EMI é constante em crianças saudáveis abaixo dos 10 anos de idade, aumentando a partir daí. (Arq Bras Cardiol. 2016; 106(4):327-332)

Palavras-chave: Crianças; Artéria Carótida; Espessura Íntima-Média Carotídea; Aterosclerose; Ultrassonografia.

Abstract

Background: Carotid intima-media thickness (CIMT) has been shown to be increased in children and adolescents with traditional cardiovascular risk factors such as obesity, hypertension, and chronic kidney disease, compared with those of healthy children.

Objective: To assess the influence of sex, age and body mass index (BMI) on the CIMT in healthy children and adolescents aged 1 to 15 years.

Methods: A total of 280 healthy children and adolescents (males, $n = 175$; mean age, 7.49 ± 3.57 years; mean BMI, 17.94 ± 4.1 kg/m²) were screened for CIMT assessment. They were divided into 3 groups according to age: GI, 1 to 5 years [$n = 93$ (33.2%); males, 57; mean BMI, 16 ± 3 kg/m²]; GII, 6 to 10 years [$n = 127$ (45.4%); males, 78; mean BMI, 17.9 ± 3.7 kg/m²], and GIII, 11 to 15 years [$n = 60$ (21.4%); males, 40; mean BMI, 20.9 ± 4.5 kg/m²].

Results: There was no significant difference in CIMT values between male and female children and adolescents (0.43 ± 0.06 mm vs. 0.42 ± 0.05 mm, respectively; $p = 0.243$). CIMT correlated with BMI neither in the total population nor in the 3 age groups according to Pearson correlation coefficient. Subjects aged 11 to 15 years had the highest CIMT values (GI vs. GII, $p = 0.615$; GI vs. GIII, $p = 0.02$; GII vs. GIII, $p = 0.004$).

Conclusions: CIMT is constant in healthy children younger than 10 years, regardless of sex or BMI. CIMT increases after the age of 10 years. (Arq Bras Cardiol. 2016; 106(4):327-332)

Keywords: Child; Carotid Artery; Carotid Intima-Media Thickness; Atherosclerosis; Ultrasonography.

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

Correspondência: Liz Andréa Villela Baroncini •

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

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

Artigo recebido em 13/06/15; revisado em 29/11/15; aceito em 30/11/15.

DOI: 10.5935/abc.20160030

Introdução

Em 1986 Pignoli et al.¹ e em 2010, O'Leary e Bots,² estabeleceram a ultrassonografia modo B como uma ferramenta útil para detectar e monitorar alterações na espessura da média e da íntima arterial. Esse método permite a avaliação de alterações na parede arterial em áreas sem placas localizadas. Assim, as medidas da espessura médio-intimal da carótida (EMIC) foram avaliadas em vários estudos observacionais e intervencionistas. A natureza não invasiva da ultrassonografia modo B tornou seu uso popular para o diagnóstico pré-clínico e o seguimento de pacientes com aterosclerose.³⁻⁵

Avaliar o risco cardiovascular em pacientes pediátricos é um desafio. Eventos cardiovasculares ou morte raramente ocorrem em crianças, mas alterações no sistema cardiovascular podem ser identificadas nessas populações em uma idade precoce.⁶ A EMIC mostrou-se aumentada em crianças com os tradicionais fatores de risco cardiovascular, como obesidade, hipertensão e doença renal crônica, em comparação a crianças saudáveis.^{7,8} Entretanto, estudos prévios avaliando diferenças na EMIC relacionadas ao sexo em populações pediátricas saudáveis chegaram a resultados conflitantes.⁹⁻¹¹ Tais conflitos são provavelmente secundários às metodologias utilizadas e ao fato de os estudos incluírem nas mesmas análises crianças com mais de 10 anos e adultos.¹⁰

Este estudo visou a avaliar a influência de sexo, idade e IMC na EMIC e a estabelecer parâmetros para a EMIC em crianças e adolescentes saudáveis com idade entre 1 e 15 anos.

Métodos

Pacientes

Selecionamos consecutivamente 280 crianças e adolescentes caucasianos saudáveis (sexo masculino, $n = 175$; idade média, $7,49 \pm 3,57$ anos) submetidos a ecocardiografia para avaliação de um sopro cardíaco inocente, encaminhados pelo pediatra privado. A população deste estudo era parte do sistema privado de saúde.

Os critérios de exclusão foram crianças diagnosticadas com diabetes, dislipidemia, hipertensão ou qualquer doença sistêmica e aquelas consideradas de sobrepeso ou obesas (\geq percentil 85) para a idade.^{12,13}

As crianças não foram sedadas antes dos exames. Aquelas que se recusaram a se submeter à ultrassonografia e as que não permitiram um exame adequado ou completo, como as muito jovens, foram excluídas do estudo.

Antes do exame, o examinador colheu informação sobre as características demográficas e os fatores de risco cardiovascular dos pais. Os pais foram indagados quanto à presença de hipertensão, diabetes mellitus, dislipidemia, doença arterial coronariana (DAC), e tabagismo atual.

Definiu-se hipertensão como uma história de hipertensão tratada. A informação sobre tabagismo foi classificada em 'nunca' ou 'atual'. Os pacientes foram considerados como tendo diabetes quando tratados para diabetes insulino-dependente ou não

insulino-dependente. O uso de hipolipemiantes foi avaliado. Registrou-se história de infarto do miocárdio, angioplastia ou cirurgia de revascularização miocárdica, sendo que a presença de qualquer uma dessas doenças foi considerada como uma história positiva de DAC. Os filhos de pais em tratamento para qualquer dessas doenças mencionadas foram excluídos do estudo.

Os participantes foram divididos em 3 grupos segundo suas idades: GI, 1 a 5 anos; GII, 6 a 10 anos; e GIII, 11 a 15 anos. O comitê de ética institucional aprovou o estudo. O representante legal de cada participante assinou o termo de consentimento livre e informado antes do exame, sendo que as crianças com mais de 10 anos também assinaram um formulário de consentimento.

Medidas ultrassonográficas

Todas as medidas de EMIC foram feitas através de ultrassonografia modo B de alto desempenho (plataforma HD11, Philips Medical Systems) com um transdutor de banda larga linear L (3–12 MHz). O exame e as leituras foram realizados por profissional treinado e certificado. Os pacientes foram examinados na posição supina com o pescoço estendido e a sonda na posição anterolateral. Na ultrassonografia longitudinal bidimensional, as paredes mais próxima e mais distante da artéria carótida aparecem como duas linhas ecogênicas (a adventícia e a íntima), que são separadas pela média hipoecoica. A distância entre a borda da primeira linha brilhante da parede mais distante (interface lúmen-íntima) e a borda da segunda linha brilhante (interface média-adventícia) é definida como a EMIC.

Para este estudo, medimos a EMIC nos 10 mm distais à parede mais distante das artérias carótidas comuns direita e esquerda. Após ampliar e congelar a imagem, medimos manualmente a EMIC usando calípers eletrônicos. Registraram-se cinco medidas em cada lado, sendo a sua média usada para as análises finais da EMIC.

Análise estatística

As variáveis quantitativas foram descritas como média e desvio padrão, mediana e valores mínimos e máximos. As variáveis qualitativas foram descritas como frequências e porcentagens. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi usado para checar a normalidade da distribuição. As medidas da EMIC entre os sexos foram comparadas usando o teste *t* de Student para as amostras independentes. As faixas etárias foram comparadas usando análise de variância com um parâmetro (ANOVA) e a diferença mínima significativa para as comparações múltiplas. Usou-se o coeficiente de correlação de Pearson para avaliar a associação linear entre EMIC e IMC. Realizou-se análise multivariada, ajustando-se um modelo de regressão linear múltipla com EMIC como a variável dependente, e sexo, idade e IMC como as variáveis independentes. Um valor de $p < 0,05$ indicou significado estatístico. Não se calculou o tamanho da amostra neste estudo, pois não há valores normativos para CIM em crianças e adolescentes saudáveis. Os dados foram analisados com o programa SPSS v. 20.0.

Resultados

Este estudo incluiu 280 crianças e adolescentes saudáveis (sexo masculino, $n = 175$; idade média, $7,49 \pm 3,57$ anos; IMC médio, $17,94 \pm 4,1$ kg/m²; EMIC média, $0,43 \pm 0,06$ mm). A Tabela 1 mostra as características da amostra. Os valores da EMIC não diferiram significativamente entre os sexos em crianças e adolescentes considerando-se a população total ou entre as faixas etárias (Tabela 2). A EMIC não se correlacionou com o IMC na população total ou entre as faixas etárias (Tabela 2). Os participantes com mais de 10 anos de idade apresentaram os mais elevados valores de EMIC (Tabelas 1 e 2, Figura 1).

Discussão

Há muita informação disponível sobre a EMIC em adultos, mas pouca concernente à EMIC de populações pediátricas saudáveis, a despeito da necessidade de detecção e prevenção precoce da doença cardiovascular.⁹ A maioria dos estudos sobre EMIC em pacientes pediátricos comparou crianças saudáveis com crianças portadoras de

fatores de risco cardiovascular, como hipertensão, diabetes, dislipidemia, obesidade e síndrome metabólica. Além disso, a maioria dos estudos incluiu indivíduos com idade igual ou superior a 10 anos.¹⁴⁻¹⁶

No presente estudo, incluímos apenas indivíduos com menos de 15 anos, sendo que, nas crianças saudáveis muito jovens (<10 anos), não conseguimos detectar qualquer diferença significativa na EMIC ao se considerar sexo e IMC como variáveis independentes. Tais achados estão de acordo com os de estudos prévios^{2,6-16} que concluíram que a parede da artéria carótida normal não é afetada por idade ou sexo até cerca de 18 anos, depois do que ocorre difuso e progressivo espessamento intimal. Entretanto, não podemos excluir a possibilidade de que nossos resultados possam dever-se ao fato de que o método de imagem usado (ultrassonografia modo B de alto desempenho) não é capaz de detectar diferenças tão pequenas na EMIC devido a sua baixa sensibilidade. O nosso estudo confirmou que, como nos adultos,¹⁷ a EMIC aumenta com a idade. Tais achados poderiam ter relação com o fato de que, por volta dos 10 anos de

Tabela 1 – Características gerais da população do estudo

Grupos	N (%)	Masculino/Feminino (n)	IMC (kg/m ² ; média±DP)	EMIC (mm; média±DP)	*p
GI	93 (33,2%)	57/36	16 ± 3	0,42 ± 0,06	
GII	127 (45,4%)	78/49	17,9 ± 3,7	0,42 ± 0,05	
GIII	60 (21,4%)	40/20	20,9 ± 4,5	0,45 ± 0,05	
Total	280	175/105	17,94 ± 4,1	0,43 ± 0,06	0,013
Grupos					†P
GI vs GII					0,615
GI vs GIII					0,02
GII vs GIII					0,004

IMC: índice de massa corporal; EMIC: espessura médio-intimal da carótida; DP: desvio padrão. GI = 1 a 5 anos; GII = 6 a 10 anos; GIII = 11 a 15 anos. *Análise de variância com um parâmetro, $p < 0,05$. † Teste da mínima diferença significativa, $p < 0,05$.

Tabela 2 – Correlações entre espessura médio-intimal da carótida (EMIC), sexo e índice de massa corporal (IMC) entre as faixas etárias e em toda a população do estudo

Idade (anos)	Sexo	N	EMIC (mm; média±DP)	*p	†IMC	p
1 a 5	Masculino	57	0,43 ± 0,06			
	Feminino	36	0,42 ± 0,05	0,62	0,17	0,11
6 a 10	Masculino	78	0,42 ± 0,05			
	Feminino	49	0,41 ± 0,05	0,23	0,01	0,91
11 a 15	Masculino	40	0,45 ± 0,05			
	Feminino	20	0,45 ± 0,05	0,98	-0,01	0,92
Total	Masculino+Feminino	280			0,11	0,056
	Masculino	175	0,43 ± 0,06		0,12	0,127
	Feminino	105	0,42 ± 0,05	0,243	0,10	0,32

DP: desvio padrão. * Teste t de Student para amostras independentes. † Coeficiente de correlação de Pearson

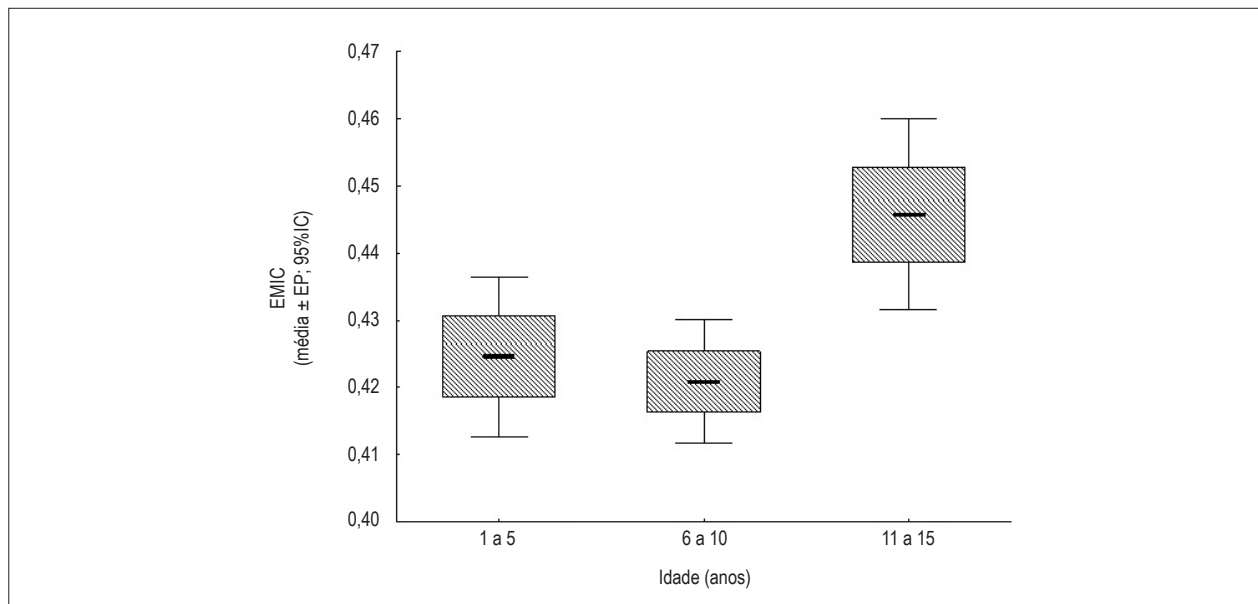


Figura 1 – Espessura médio-intimal da carótida (EMIC) nos grupos etários.

idade, a maioria está entrando na puberdade e passando por mudanças hormonais que induzem um significativo aumento da porcentagem de gordura corporal total.^{9,18}

Outra explicação possível seria que a EMIC aumenta como uma reação fisiológica do vaso para se adaptar ao aumento de pressão arterial que ocorre com o avançar da idade.⁶ Na verdade, as alterações da EMIC poderiam refletir respostas não ateroscleróticas e adaptativas ao envelhecimento e estresse mecânico.^{6,19} O presente estudo incluiu apenas crianças saudáveis com IMC normal. A EMIC parece coincidir com o desenvolvimento normal de crianças, aumentando com a idade, como ocorre em adultos. Koçyiğit et al.,²⁰ estudando 91 crianças saudáveis entre 7 e 15 anos, observaram um espessamento fisiológico da íntima e da média da carótida relacionado com idade, mas não com sexo. Considera-se que a EMIC seja um reflexo de múltiplos fatores de risco, mas os principais contribuintes para o espessamento médio-intimal são idade e hipertensão, que não necessariamente refletem o processo aterosclerótico.²¹⁻²³ Alguns estudos corroboraram esses achados. Lande et al.¹⁴ concluíram que a EMIC acha-se aumentada na hipertensão primária da infância e que independe dos efeitos da obesidade.

Di Pino et al.²⁴ relataram que pacientes com alteração da tolerância à glicose apresentavam alterações morfológicas e funcionais da parede arterial; tais alterações, entretanto, não devem estar relacionadas com hiperglicemia, mas, primariamente, com envelhecimento. Resultados opostos foram relatados. Stabouli et al.,²⁵ estudando uma população com idade semelhante, observaram que crianças e adolescentes obesos têm maior EMIC do que não obesos, independentemente da

pressão arterial. Giannini et al.²⁶ concluíram que crianças tanto obesas quanto magras apresentam sinais precoces de aterosclerose, como estresse oxidativo aumentado, comprometimento da inflamação e da sensibilidade à insulina, assim como valores aumentados de EMIC.

Estudos epidemiológicos pediátricos e estudos caso-controle e observacionais em crianças confirmaram que a EMIC acha-se aumentada na presença de fatores de risco, como hipertensão, dislipidemia, diabetes mellitus e obesidade.^{15,16,27-29} Além disso, a presença de fatores de risco cardiovascular tradicionais na infância prediz a ocorrência de aterosclerose carótida pré-clínica na idade adulta.^{30,31} Entretanto, a disponibilidade de dados normativos de EMIC para crianças é limitada, sendo que a maioria dos estudos comparou valores de EMIC de crianças com os de populações adultas. Portanto, o presente estudo procurou avaliar a EMIC em crianças e adolescentes saudáveis entre 1 e 15 anos, e preencher uma lacuna importante na literatura médica pediátrica. Nossos achados poderiam ser usados para avaliar outras crianças da mesma idade com comorbidades, como obesidade, hipertensão, diabetes mellitus e dislipidemia, e crianças cujos pais têm fatores de risco cardiovascular.

Conclusão

Crianças saudáveis com menos de 15 anos não apresentam significativa diferença na EMIC entre os sexos. O IMC não se correlacionou com a EMIC em crianças saudáveis com menos de 15 anos. Apesar do sexo e do IMC, a EMIC é constante em crianças até os 10 anos de idade, aumentando a partir daí.

Contribuição dos autores

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

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Referências

1. 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.
2. O'Leary DH, Bots ML. Imaging of atherosclerosis: carotid intima-media thickness. *Eur Heart J*. 2010;31(14):1682-9.
3. Simon A, Garipey J, Chironi G, Megnien JL, Levenson G. Intima-media thickness, a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *J Hypertens*. 2002;20(2):159-69.
4. Hurst RT, Ng DW, Kendall C, Khandheria B. Clinical use of carotid intima-media thickness: review of the literature. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007;20(7):907-14.
5. 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.
6. Doyon A, Kracht D, Bayazit AK, Deveci M, Duzova A, Krmar RT, et al; 4C Reference Study Consortium. Carotid artery intima-media thickness and distensibility in children and adolescents: reference values and role of body dimensions. *Hypertension*. 2014;63(5):e121-2.
7. 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.
8. Brady TM, Schneider MF, Flynn JT, Cox C, Samuels J, Saland J, 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Schiel R, Beltschikow W, Radón S, Kramer G, 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.
16. 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.
17. Juonala M, Kähönen M, Laitinen T, Hutri-Kähönen N, Jokinen E, Taittonen L, et al. Effect of age and sex on carotid intima-media thickness, elasticity and brachial endothelial function in healthy adults: the cardiovascular risk in Young Finns study. *Eur Heart J*. 2008;29(9):1198-206.
18. Vizmanos B, Martí-Henneberg C. Puberty begins with a characteristic subcutaneous body fat mass in each sex. *Eur J Clin Nutr*. 2000;54(3):203-8.
19. 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.
20. Koçyiğit A, Doğan M, Yılmaz İ, Çağlar M, Hatipoğlu C, Koçyiğit F, et al. Relation of age and sex with carotid intima media thickness in healthy children. *Turk J Med Sci*. 2014;44(3):422-6.
21. 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.
22. 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.
23. 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 Cardiol)*. 2012;65(12):1086-93.
24. Di Pino A, Alagona C, Piro S, Calanna S, Spadaro L, Palermo F, et al. Separate impact of metabolic syndrome and altered glucose tolerance on early markers of vascular injury. *Atherosclerosis*. 2012;223(2):458-62.

Artigo Original

25. Stabouli S, Kotsis V, Karagianni C, Zakopoulos N, Konstantopoulos A. Blood pressure and carotid intima-media thickness in children and adolescents: the role of obesity. *Hellenic J Cardiol*. 2012;53(1):41-7.
26. 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.
27. Fang J, Zhang JP, Luo CX, Yu XM, Lv LQ. Carotid intima-media thickness in childhood and adolescent obesity relations to abdominal obesity, high triglyceride level and insulin resistance. *Int J Med*. 2010;7(5):278-83.
28. Reinehr T, Kiess W, de Sousa G, Stoffel-Wagner B, Wunsch R. Intima media thickness in childhood obesity: relations to inflammatory marker, glucose metabolism, and blood pressure. *Metabolism* 2006;55(1):113-8.
29. 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.
30. Laitinen TT, Pahkala K, Magnussen CG, Viikari JS, Oikonen M, Taittonen L, et al. Ideal cardiovascular health in childhood and cardiometabolic outcomes in adulthood: the cardiovascular risk in Young Finns Study. *Circulation*. 2012;125(16):1971-8.
31. Wilson AC, Mitsnefes MM. Cardiovascular disease in CKD in children: update on risk factors, risk assessment, and management. *Am J Kidney Dis*. 2009;54(2):345-60.