

Espesor de la íntima-media carotídea e indicadores bioquímicos de riesgo cardiovascular en niños y jóvenes con obesidad y diabetes.

Andrés ME¹, Franchello A¹, Barbeito S¹, Strasnoy I¹, Durán P¹, Marino P¹, Taberner P¹, Galante A², Ferraro M¹.

Resumen

Introducción: El desarrollo de enfermedad cardiovascular comienza en la infancia y la presencia de factores de riesgo acelera su progresión. La medición del espesor de la íntima carotídea y el dosaje de marcadores bioquímicos son utilizados para la detección de aterosclerosis subclínica.

Objetivos: Describir la distribución de valores de espesor de la íntima carotídea en tres poblaciones de niños: con diabetes 1, con obesidad y grupo control. Analizar la asociación entre espesor de la íntima e indicadores bioquímicos de riesgo cardiovascular.

Material y métodos: Estudio transversal, descriptivo y analítico. Incluimos niños de 10 a 20 años de edad del Servicio de Nutrición y Diabetes (HGNPE) asistidos entre junio de 2007 y mayo de 2008 con obesidad, diabetes 1 y grupo control. Valoramos peso, talla, espesor de íntima carotídea e indicadores de inflamación (Apolipoproteína A, Apolipoproteína B, Proteína C Reactiva y fibrinógeno).

Resultados: Total 151 niños, 54 (35,8%) con diabetes, 86 (57%) con obesidad y 11 (7,3%) sanos. No se observaron diferencias significativas en el espesor de la íntima entre los grupos, sí en valores medios de Proteína C reactiva y Apolipoproteína A. Los niveles de Apolipoproteína A mostraron relación inversa con el promedio del espesor carotídeo. ($r = 0,24$; $p = 0,02$) Se estimaron medidas de posición y dispersión y análisis de asociación.

Conclusiones: No existen diferencias estadísticamente significativas en el espesor de la íntima carotídea entre los grupos. Alteraciones en Apolipoproteína A y Proteína C Reactiva asociadas al espesor de la íntima muestran riesgo cardiovascular precoz en obesidad y diabetes.

Palabras clave: aterosclerosis, diabetes tipo 1, obesidad, espesor íntima carotídea, marcadores bioquímicos.

¹Servicio de Nutrición y Diabetes. Hospital Gral. de Niños Pedro de Elizalde. Buenos Aires, Argentina.

²Servicio de Cirugía Cardiovascular. Hospital Cosme Argerich. Dirección Postal: María Eugenia Andres. Servicio de Nutrición. Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde. Montes de Oca 40. CP 1270. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Dirección electrónica: mandres@intramed.net

Introducción

La enfermedad cardiovascular constituye un serio problema de salud pública. Mueren por esta causa 15 millones de personas al año en el mundo, representando el 30% de las causas de muerte y la tercera causa de mortalidad en nuestro país^{1,2}. Si bien su morbimortalidad se manifiesta a edades medias o avanzadas, el desarrollo de enfermedad cardiovascular comienza en la infancia².

La obesidad, insulinoresistencia y diabetes de aparición en edad pediátrica son factores de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis³. Se ha demostrado que la aterosclerosis tiene una larga fase preclínica, con cambios patológicos en arterias de niños y adultos jóvenes previos a las manifestaciones clínicas de esta enfermedad. La clave de este proceso es la disfunción endotelial. Davis y col, demostraron la asociación entre espesor de la íntima-media carotídea y calcificación coronaria en jóvenes del estudio Muscatine y sugirieron que la ecografía de carótida podría utilizarse para la identificación de adultos en riesgo de enfermedad cardiovascular⁴.

La obesidad infantil es considerada por la Organización Mundial de la Salud como una enfermedad crónica que se asocia a síndrome metabólico, diabetes 2, hipertensión arterial y enfermedades cardiovasculares isquémicas.

En el Third Harvard Growth Study realizado en Inglaterra entre 1922 y 1935 se midieron y pesaron 1800 escolares anualmente, con al menos ocho determinaciones. Fueron contactados luego de 50 años encontrándose que la mortalidad fue mayor en los varones que habían sido obesos en la adolescencia independientemente del peso en el momento del contacto⁵. Vanhala y col. mostraron que la mitad de los niños obesos llegan a ser adultos obesos con alto riesgo de presentar síndrome metabólico⁶. La obesidad infantil es también predictiva de los niveles de espesor de la íntima-media carotídea del adulto^{7,8}.

La diabetes tipo 1 es la enfermedad endocrinológica más frecuente en pediatría que puede desarrollar a mediano y largo plazo complicaciones micro y macrovasculares. Hace décadas la principal causa de muerte era la insuficiencia renal, actualmente la morbimortalidad cardiovascular en

adultos jóvenes es preocupante^{9,10,11}. Varios trabajos demostraron que en niños con Diabetes tipo 1 el espesor de la íntima-media de la arteria carótida está incrementado¹¹, aún dentro de los primeros diez años posteriores al diagnóstico de la enfermedad^{12,13,14}.

La pubertad, un período de intensos cambios hormonales y metabólicos, favorece el inicio y progresión de complicaciones. Esto puede depender de la insulinoresistencia fisiológica propia secundaria al incremento de la hormona de crecimiento¹⁵ o a cambios en la composición corporal. La influencia de la pubertad en el estrés oxidativo y en la disfunción endotelial fue valorada por McLaren quien demostró niveles plasmáticos significativamente mayores de marcadores inflamatorios de disfunción endotelial tales como E-Selectina, Intercelular adhesión moleculé (ICAM) y Proteína C reactiva (PCR) en adolescentes con Diabetes en relación a adultos de igual condición¹⁶.

En la Diabetes tipo 1 el mal control metabólico y la variabilidad glucémica se consideran las principales causas de aparición y progresión de complicaciones micro y macrovasculares¹⁷. Estas complicaciones son principalmente dependientes de la disglucemia, la cual tiene dos componentes, la hiperglucemia crónica sostenida y las fluctuaciones glucémicas de picos y valles. Ambos componentes llevan a las complicaciones de la diabetes mediante dos mecanismos, la excesiva glucosilación proteica y activación del stress oxidativo¹⁸.

Elevados niveles de marcadores inflamatorios como el fibrinógeno, la PCR, Interleukina-6 pueden contribuir a la disfunción endotelial y aterogénesis temprana en niños obesos^{19,20,21}. Varios estudios relacionaron los niveles de PCR con el riesgo cardiovascular en pacientes con Diabetes tipo 1²².

La relación entre insulinoresistencia, sobrepeso y el riesgo cardiovascular está dado porque al compromiso del metabolismo de los hidratos de carbono se agrega el lipídico y una disfunción endotelial temprana y progresiva, que constituye la base del daño ateroesclerótico que caracteriza a estas enfermedades. La evidencia de disfunción endotelial y el incremento del grosor de la íntima-media arterial en jóvenes es consecuencia de la presente epidemia de obesidad infantil²³.

Juonala y col. recientemente publicaron un trabajo donde sostienen que el índice Apolipoproteína B (Apo B)/Apolipoproteína A (Apo A) en edades tempranas es predictivo del espesor de la íntima-media carotídea del adulto. Las Apo B y Apo A fueron ambas mejores indicadores en jóvenes de riesgo cardiovascular que las convencionales mediciones de LDL colesterol (LDL) y HDL colesterol (HDL). Así sugieren que las apolipoproteínas son mejores indicadores de la función de partículas lipoproteicas sé-

ricas que su contenido en colesterol. Así la medición en niños de Apo B Y Apo A-I tienen mejor predicción en la valoración de riesgo lipídico en pediatría²⁴.

El desarrollo de métodos no invasivos permitió la detección *in vivo* de anomalías en la estructura y función vascular en pacientes jóvenes con riesgo cardiovascular. En especial el incremento del espesor de la íntima-media carotídea medido por ecografía Doppler²⁵ y la valoración de la distensibilidad arterial, son utilizados como marcadores de aterosclerosis subclínica en niños^{3,8}.

La aplicación de estas metodologías en una población pediátrica de riesgo constituida por pacientes con obesidad y pacientes con diabetes tipo 1 puede ser útil para caracterizar a aquellos con mayor riesgo de morbilidad cardiovascular antes de que ésta sea evidente y de más difícil tratamiento.

Objetivos

- 1) Describir la distribución de valores de espesor de la íntima-media carotídea en tres poblaciones de niños: diabéticos tipo 1, obesos y grupo control.
- 2) Analizar la asociación entre espesor de la íntima-media e indicadores bioquímicos seleccionados de riesgo cardiovascular.

Material y métodos

Es un estudio de diseño transversal, descriptivo y analítico.

Se seleccionaron pacientes con diagnóstico de diabetes y obesidad, en seguimiento en el Servicio de Nutrición y Diabetes del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, que consultaron entre el 1° de junio de 2007 y el 31 de agosto de 2008. Se seleccionó además una muestra de niños sanos, en forma no aleatoria.

Se definieron como criterios de inclusión para la muestra de pacientes con diabetes la presencia de diagnóstico clínico de diabetes tipo 1, con más de un año de evolución, de edad comprendida entre 10 y 20 años. Se excluyeron los pacientes que no estaban en seguimiento en el servicio en dicho período, así como aquellos que presentaron cualquier otra comorbilidad, a excepción de complicaciones propias de la diabetes.

En el caso de la muestra de pacientes con obesidad, se incluyeron aquellos con Índice de Masa Corporal (IMC) superior al percentil 95 según referencia del "Center for Disease Control, EEUU" (CDC) 26 con edad comprendida entre 10 y 20 años. Se excluyeron todos aquellos pacientes con obesidad secundaria a patología o tratamiento medicamentoso.

Se incluyeron además niños clínicamente sanos, sin enfermedad aguda o crónica conocida, de entre 10 y 20 años, seleccionados por conveniencia. Se excluyeron todos aquellos niños con enferme-

dad conocida o evidente clínicamente, que no se encontraran recibiendo medicación en forma aguda o crónica, de características comparables a la población estudiada.

El tamaño muestral estimado fue de 50 niños por grupo de estudio, suficiente para valorar diferencias de al menos 30% o un valor de coeficiente de Pearson de al menos 0,4 contemplando un nivel de confianza de 95% y potencia de 80%, considerando una pérdida potencial de 25%.

Los pacientes fueron seleccionados en forma aleatoria simple, a partir de los registros de seguimiento del Servicio.

En la totalidad de los niños incluidos se valoró peso y talla, de acuerdo con las especificaciones de la Sociedad Argentina de Pediatría²⁷, por profesionales entrenados y cuya técnica fuera previamente estandarizada. A partir de los valores de peso y talla se calculó el IMC. Los valores obtenidos se estandarizaron según la población de referencia de CDC2000²⁶.

La valoración del espesor de la íntima-media carótidea se realizó mediante Ecógrafo de alta resolución Toshiba Core Vision, expresada en milímetros en escala continua.

Se obtuvo una muestra de sangre venosa, a partir de cual se determinó colesterol total, HDL, LDL por método enzimático de oxidasa-peroxidasa, triglicéridos, por método enzimático colorimétrico, Apo A, Apo B por método inmunoturbidimétrico cuantitativo Hitachi 917 expresado en mg%, PCR ultrasensible por test de polarización por fluorescencia expresado en mg/dl, y fibrinógeno por método de Claus expresado en mg%. En el grupo de pacientes con diabetes se incluyó además la determinación de hemoglobina glucosilada por DCA 2000 (Bayer) y microalbuminuria por método inmunoturbidimétrico.

Previamente al inicio del estudio se realizó una prueba piloto, testeando todos los procedimientos, incluyendo mecanismo de selección, valoración clínica y métodos diagnósticos.

Se solicitó a la persona responsable de los niños, previo al estudio, el consentimiento informado. Al mismo tiempo se solicitó asentimiento a los niños. Durante el estudio se contempló y respetó todos los aspectos contemplados en la Declaración de Helsinki, así como todos los aspectos éticos y regulatorios internacionales, nacionales e institucionales correspondientes.

El estudio fue aprobado por el Comité de Bioética y Docencia e Investigación del Hospital de Niños Pedro de Elizalde.

Los datos se almacenaron en formato magnético y se valoró su consistencia a partir de la estimación de parámetros de la distribución y en forma gráfica. Se procedió consecuentemente a valorar la descripción simple de cada una de las variables, estimándose

medidas de posición y dispersión, de acuerdo con la escala de medición en que cada variable fuera expresada. La comparación de la variable dependiente según los grupos de comparación se realizó mediante test de ANOVA. Se compararon las variables independientes consideradas entre los tres grupos definidos en el estudio, teniendo en cuenta la escala de medición de variables, utilizando pruebas paramétricas y no paramétricas, según corresponda.

Finalmente se analizaron diferentes modelos de multivariados, mediante regresión lineal múltiple, valorando la asociación entre las variables independientes y el espesor de la íntima carótidea, mediante modelos simples según dimensión de análisis y mediante un modelo global, controlando por las variables antes mencionadas. Se valoró en todos los casos el cumplimiento de las premisas correspondientes para su aplicación. La carga de datos se realizó en planilla de cálculo y el procesamiento de datos se realizó mediante el paquete estadístico SPSS. Se consideró un valor de significación menor a 0,05.

Resultados

Fueron incluidos 151 niños, 54 (35,8%) con diagnóstico de diabetes tipo 1, 86 (57%) con obesidad y 11 (7,3%) sanos. El 52,4% de los mismos correspondieron a sexo femenino, registrándose un valor medio de edad de $13,9 \pm 2,9$ años. (IC 95% 13,6 – 14,6 años).

El valor medio del espesor de la íntima-media ambas carótidas fue de 0,57mm (IC 95% 0,55-0,59). No se observaron diferencias significativas en el espesor de la íntima-media entre los grupos analizados, aunque sí fueron significativas las diferencias en los valores medios de PCR y en Apo A. Tales diferencias ponen de manifiesto valores significativamente más elevados de PCR y valores más bajos de Apo A en el grupo de pacientes con obesidad. (Tabla 1).

No se observó asociación entre espesor de la íntima-media con concentración plasmática de fibrinógeno, PCR ni Apo B. Sin embargo, los niveles de Apo A mostraron una relación inversa con el promedio del espesor de la íntima-media de ambas carótidas. ($r = -0,24$; $p = 0,02$) (Tabla 2).

En general no se observaron diferencias en la asociación entre el espesor de la íntima-media de ambas carótidas y los grupos de pacientes incluidos en el estudio. Gráfico 1.

En forma similar, ninguno de los marcadores de inflamación analizados se asoció con el espesor de la íntima en el modelo de regresión lineal analizado. Éste incluyó como variable dependiente al espesor de ambas carótidas, en tanto que los predictores y variables de control incluidas fueron la edad, el IMC, y las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno, PCR, y Apo A y B. (Gráficos 3, 4 y 5) Si bien las va-

riables incluidas en este modelo permiten explicar el 52% de la variación en el espesor de la íntima-media (R²) las variables dependientes mencionadas no constituyen predictores estadísticamente significativos del espesor de la íntima. (F 1,54, p 0,26) (Tabla 3).

Discusión

Sabemos que si bien la aterosclerosis comienza en la infancia², en la mayoría de los niños sanos el compromiso vascular es mínimo y su progresión lenta. En contraste, algunas enfermedades pueden acelerar el proceso y condicionar eventos cardiovasculares durante la adolescencia o adultez temprana.

A través de este trabajo decidimos valorar el compromiso vascular temprano en dos patologías consideradas de riesgo. La Diabetes tipo 1 de comienzo en la infancia es considerada por la American Heart Association como una patología de riesgo elevado de desarrollar evidencias clínicas de enfermedad coronaria antes de los 30 años de edad²⁸. La Diabetes tipo 2 secundaria a la progresión de obesidad e insulinoresistencia es considerada como una enfermedad de riesgo moderado, con posibilidad de desarrollar disfunción arterial como indicador de aterosclerosis acelerada antes de los 30 años de edad, pero sin evidencia clínica. Cabe consignar que aún no existe suficiente evidencia en el tiempo para caracterizar de manera indiscutible esta entidad ya que la diabetes 2 en pediatría es una entidad de aparición reciente.

Los cambios vasculares subclínicos pueden ser evaluados en forma no invasiva mediante ultrasonido en niños^{9,7,25}. El espesor de la íntima-media carotídeo

es un marcador de aterosclerosis estructural que se correlaciona con factores de riesgo cardiovascular²⁹ especialmente con aterosclerosis coronaria⁴.

En nuestro trabajo no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el espesor de la íntima-media carotídeo entre los tres grupos estudiados, a pesar de ello el valor medio del promedio de la íntima-media carotídeo tanto de pacientes con diabetes como en obesos, es superior al valor medio del grupo control. El trabajo de Mangge y col. respalda nuestros resultados³⁰. Si bien existen varios trabajos que muestran relación entre el incremento del espesor de la íntima-media carotídeo y la diabetes tipo 1 en los primeros 10 años de enfermedad^{12,14}, otros estudios han sido consistentes en la no asociación del mismo independientemente del tiempo de evolución de la enfermedad³¹.

En este trabajo se observaron diferencias significativas en los valores medios de PCR y Apo A entre los grupos analizados. Tales diferencias ponen de manifiesto valores significativamente más elevados de PCR y valores más bajos de Apo A en el grupo de pacientes con obesidad. Es sabido que el tejido adiposo intra-abdominal y hepático libera componentes vasoactivos, moléculas biológicamente activas "citokinas like" como la leptina que pueden afectar directamente los vasos sanguíneos incrementando el riesgo cardiovascular en pacientes obesos. La única adipocitoquina que disminuye con el incremento del tejido graso es la adiponectina que tiene un efecto anti-aterogénico y anti-diabético y se encuentra en bajas concentraciones en pacientes obesos, en diabetes tipo 2 y en enfermedad cardiovascular³². El aumento del tejido adiposo además se asocia a

TABLA N° 1

Distribución de valores del promedio de espesor de la íntima media carotídeo y marcadores bioquímicos de inflamación en niños con diabetes, obesidad y sanos.

	Diabetes Media (DS)	Obesidad Media (DS)	Sanos Media (DS)	Total Media (DS)	Significación
Carótida derecha (mm)	0,59 (0,1)	0,56 (0,2)	0,52 (0,1)	0,57 (0,1)	F 1,73; p 0,18
Carótida izquierda (mm)	0,58 (0,1)	0,56 (0,2)	0,52 (0,1)	0,57 (0,1)	F 1,07; p 0,34
Promedio Carótidas	0,59 (0,1)	0,56 (0,2)	0,52 (0,1)	0,57 (0,1)	F 1,28; p 0,28
Fibrinógeno (mg%)	234,5 (116,0)	342,0 (145,8)		311,3 (145,3)	F 2,96; p 0,06
PCR (mg/l)	0,92 (1,6)	2,6 (3,2)	1,1 (1,5)	1,8 (2,8)	F 3,53; p 0,03
ApoA (mg%)	135,9 (37,8)	112,4 (19,3)	169,4 (16,2)	125,9 (32,5)	F 12,37; p 0,00
ApoB (mg%)	72,2 (20,1)	70,9 (22,1)	57,0 (11,2)	70,6 (20,9)	F 1,17; p 0,32

TABLA N° 2

Asociación entre el promedio del espesor de la íntima-media carotídea y marcadores bioquímicos de inflamación.

	Carótida D r (P)	Carótida I r (P)	Prom. Carótidas r(P)
Fibrinógeno (mg%)	0,24 (0,09)	0,10 (0,49)	0,20 (0,17)
PCR (mg/l)	^-0,19 (0,09)	^-0,06 (0,57)	^-0,15 (0,19)
ApoA (mg%)	^-0,16 (0,16)	^-0,24 (0,02)	^-0,26 (0,02)
ApoB (mg%)	0,03 (0,77)	^-0,003 (0,98)	^-0,29 (0,81)

insulinorresistencia produciendo así un estado de inflamación crónico que se evidencia con el aumento de interleukina 6 y PCR ultrasensible^{33,34}.

Trabajos en series comparativas pequeñas de 30 niños con obesidad comparados con igual número de niños sanos, encontraron diferencias significativas en los valores de PCR y moléculas de adhesión como E-selectina, ICAM, "vascular cell adhesion molecule" (VCAM) entre uno y otro grupo³⁵. En coincidencia con nuestros hallazgos, Kapiotis encontró en 145 adolescentes severamente obesos comparados con 59 normopesos diferencias significativas en niveles de PCR y E-Selectina relacionados con alteraciones estructurales tempranas en el lecho vascular concluyendo que la medición de marcadores proinflamatorios pueden ser útiles en la prevención de eventos cardiovasculares tempranos²¹.

En el estudio realizado por Orchard y col. con resultados concordantes con nuestro trabajo, realizaron la Apo A IV se asoció significativamente con enfermedad cardiovascular subclínica tanto en pacientes con diabetes tipo 1 como en diabetes tipo 2¹⁰. No hay evidencia que demuestre alteraciones lipídicas específicas utilizando marcadores convencionales como LDL y HDL en niños con diabetes 1 de no mediar un deficiente control metabólico³⁶. Anteriormente, citamos el trabajo de Juonala y col. quienes sostienen que el índice ApoB/Apo A en edades tempranas es predictivo del IMT del adulto y concluyen que la medición en niños de Apo B y Apo A-I permite una mejor valoración de riesgo lipídico en pediatría²⁴.

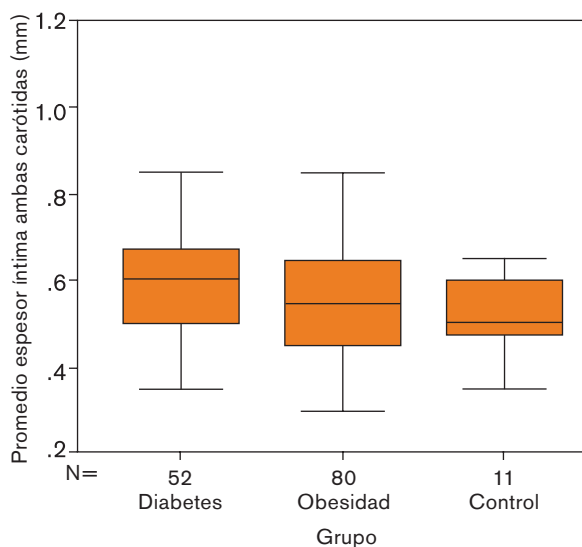
En adultos con diabetes y en niños con hipercolesterolemia familiar han sido utilizados vitaminas antioxidantes y estatinas para mejorar la disfunción endotelial. Si bien los niños con diabetes tipo 1 sólo reciben tratamiento con insulina para controlar su enfermedad y reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular, ellos podrían beneficiarse con la utilización de otros agentes terapéuticos, es necesario mantener un correcto balance entre el riesgo y el beneficio de este tipo de intervenciones.

La terapia insulínica optimizada que minimice los efectos de la hiperglucemia y la variabilidad glucémica con la disminución de la producción de especies reactivas de oxígeno es el tratamiento de elección. En la obesidad el descenso de peso con disminución de la insulinorresistencia y del depósito de grasa en sitios como intraabdominal o muscular reducirá el estrés oxidativo, daño endotelial y por ende el riesgo cardiovascular aumentado.

Si bien los hallazgos del presente trabajo son parciales y tienen como mayor dificultad el bajo número de pacientes control, la relación inversa y significativa de la concentración de Apo A y espesor carotídeo podría ser tomado en consideración. Es necesario la realización de nuevos estudios para evaluar si la mejoría de la función del endotelio de arterias en estos niños con el tratamiento adecuado podría lograr disminuir el riesgo a desarrollar complicaciones vasculares ateroscleróticas.

GRÁFICO N° 1

Distribución de los valores promedio del espesor de la íntima-media carotídea en niños con diabetes, obesidad y sanos.



p = 0.28

Conclusiones

En nuestro trabajo no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el espesor de la íntima-media carótídea en los diferentes grupos. La identificación de alteraciones en ApoA y PCR asociadas al espesor de la íntima, dan cuenta de la precocidad de los eventos vinculados a riesgo cardio-

vascular ante la presencia de obesidad y diabetes. El médico pediatra debería actuar activamente en la detección precoz de aterosclerosis subclínica con el propósito de prevenir tempranamente la enfermedad coronaria reconociendo que el proceso de aterosclerosis comienza en la infancia y es en este período donde las medidas preventivas podrían tener su mayor efecto.

GRÁFICO N° 2

Relación entre el promedio del espesor de la íntima-media carótídea y concentración del fibrinógeno plasmático, según diagnóstico de diabetes y obesidad.

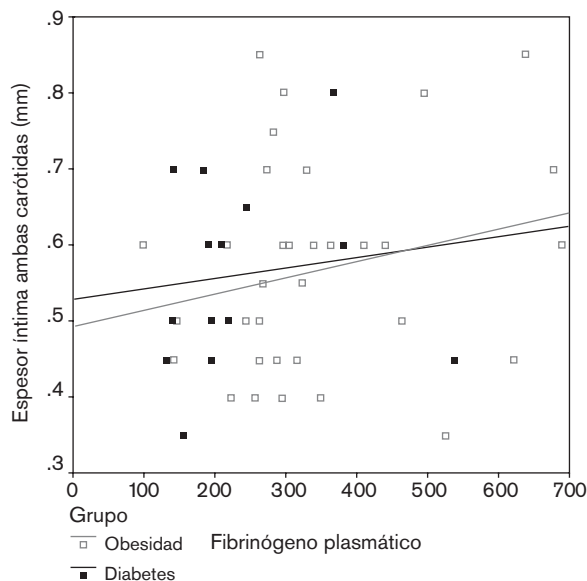


GRÁFICO N° 3

Relación entre el promedio del espesor de la íntima-media carótídea y concentración de Apo A plasmática, según diagnóstico de diabetes y obesidad y sanos.

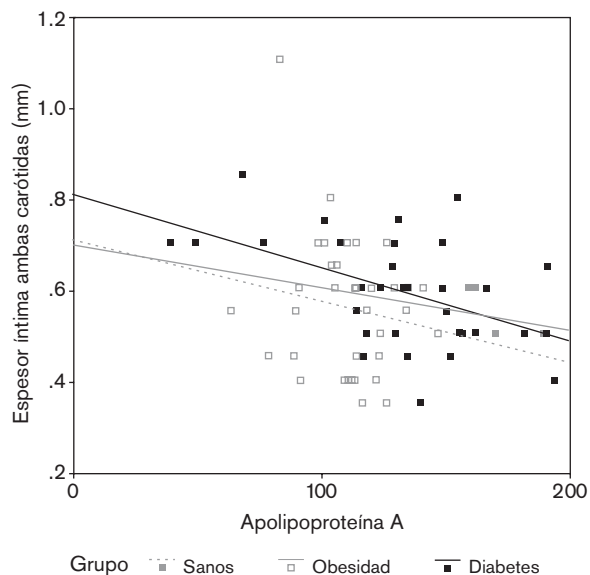


GRÁFICO N° 4

Relación entre el promedio del espesor de la íntima-media carótídea y concentración de Apo B plasmática, según diagnóstico de diabetes y obesidad y sanos.

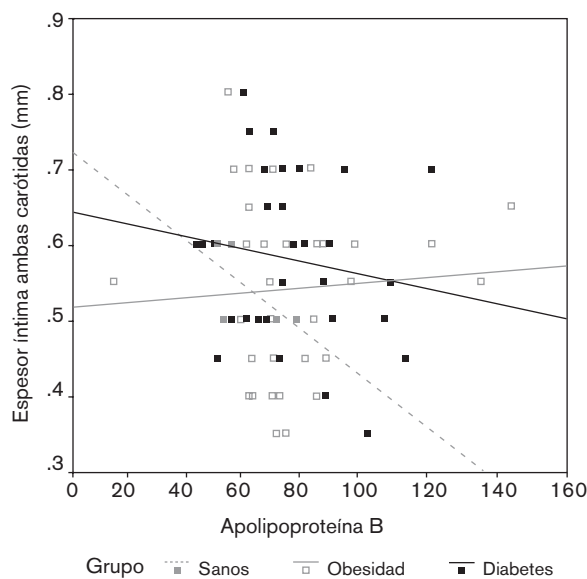
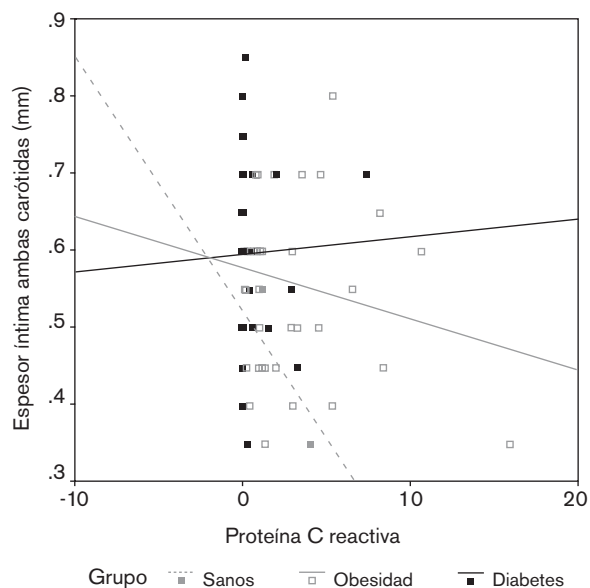


GRÁFICO N° 5

Relación entre el promedio del espesor de la íntima-media carótídea y concentración de PCR plasmática, según diagnóstico de diabetes y obesidad y sanos.



	Coefficiente b	t	Significación
Fibrinógeno (mg%)	0,00007	0,26	0,79
PCR (mg/l)	0,02	1,68	0,12
ApoA (mg%)	-0,001	0,97	0,37
ApoB (mg%)	-0,002	1,49	0,17
Edad	0,005	0,42	0,68
IMC	0,001	0,27	0,79

Bibliografía

- Srinivasan SR, Bao W, Wattigney WA, Berenson GS.** Adolescent overweight is associated with adult overweight and related multiple cardiovascular risk factors: the Bogalusa Heart Study. *Metabolism*.1996;45:235-240.
- Belay B, Belamarich P, Racine AD.** Pediatric precursors of adults atherosclerosis. *Pediatr Rev* 2004;25:4-16.
- Iannuzzi A, Licenziati MR, Acampora C, et al.** Increased carotid intima-media thickness and stiffness in obese children. *Diabetes care* 2004;27:2506-2508.
- Davis PH, Dawson JD, Mahoney LT, Lauer RM.** Increased carotid intimal-medial thickness and coronary calcification are related in young and middle aged adults. The Muscatine Study. *Circulation* 1999;100:838-842.
- Must A, Jacques PF, Dallal GE, Bajema CJ, Dietz WH.** Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents: a follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. *N Engl J of Med*. 1992;327:1350-1355.
- Vanhala M, Vanhala P, Kumpusalo E, Halonen P, Takala J.** Relation between obesity from childhood to adulthood and the metabolic syndrome: population based study. *BMJ*. 1998;317(7154):319.
- Freedman DS, Patel DA, Srinivasan SR, et al.** The contribution of childhood obesity to adult carotid intima-media thickness: The Bogalusa Heart Study. *Int J obes (Lond)* 2008; 32:749-756.
- Juonala M, Viikari JS, Laitinen T, et al.** Interrelation between brachial endothelial function and carotid intima media thickness in young adults. The cardiovascular risk in young Finns study. *Circulation* 2004;110:2918-2923.
- Nathan DM, Lachin J, Cleary P, et al.** The Diabetes control and complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group : Intensive Diabetes Therapy and carotid Intima-media Thickness in Type 1 Diabetes Mellitus, *N Eng J Med* 2003;348:2294-2303.
- Orchard TJ, Costacou T, Kretowski A, Nesto RW.** Type 1 Diabetes and Coronary Artery Disease. *Diabetes Care* 2006;29:2528-2539.
- Dalla Pozza R, Bechtold S, Bonfing W, et al.** Age of Onset of Type 1 Diabetes in Children and Carotid Intima Medial Thickness. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2053-2057.
- Järvisalo MJ, Jartti L, Näntö-Salonen K et al.** Increased aortic intima-media thickness. A marker of preclinical atherosclerosis in high risk children. *Circulation* 2001;104:2943-2947.
- Järvisalo MJ, Raitakari M, Toikka JO, et al.** Endothelial Dysfunction and Increased arterial intima-media thickness in children with type 1 Diabetes. *Circulation* 2004;109:1750-1755.
- Singh TP, Grohen H, Kazmers A.** Vascular function and carotid intimal-medial thickness in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 661-665.
- Caprio S, Plewe G, Diamond MP, et al.** Increased insulin secretion in puberty, a compensatory response to reduction in insulin sensitivity. *J Pediatr*. 1989; 114(6):963-7.
- McLaren M, Elhadd TA, Greene SA, Belch JJ.** Elevated plasma vascular endothelial cell growth factor and thrombomodulin in juvenile diabetic patients. *Clin Appl Thromb Hemost*. 1999 Jan;5:21-4.
- Monnier L, Mas E, Ginet C, et al.** Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglucemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2006;295:1681-1687.

18. **Monnier L, Collette C.** Glycemic variability. Should we and can we prevent it? *Diabetes care* 2008; 31: Suppl 2:S150-4.
19. **Goran M, Ball GDC, Cruz ML.** Obesity and risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1417-1427.
20. **Meyer AA, Kundt G, Steiner M, Schuff-Werner P, Kienast W.** Impaired flow-mediated vasodilation, carotid artery intima-media thickening and elevated endothelial plasma markers in obese children The impact of cardiovascular risk factors. *Pediatrics* 2006;117:1560-1567.
21. **Kapiotis S, Holzer G, Schaller G, et al.** A proinflammatory state is detectable in obese children and is accompanied by functional and morphological vascular changes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26:2541-2546.
22. **Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N:** Protein C-reactive, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular event. an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American woman *Circulation.* 2003;107:391-397.
23. **Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD.** Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest* 1996; 97:2601-2610.
24. **Juonala M, Viikari JS, Kahonen M, et al.** Childhood levels of serum apolipoproteins B and A-I predict carotid intima-media thickness and brachial endothelial function in adulthood: the cardiovascular risk in young finns study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:293-9.
25. **Lamont D, Parker L, White M, et al.** Risk of cardiovascular disease measured by carotid intima-media thickness at age 49–51: lifecourse study. *BMJ* 2000;320: 273–278.
26. **Disponibile en:** <http://www.cdc.gov/nchs/about/major/nhanes/growthcharts/datafiles.htm>. Acceso 13/11/2005.
27. **Guías para la evaluación del crecimiento.** Sociedad Argentina de Pediatría. 2ª edición. Noviembre 2001.
28. **Kavey RE, Allada V, Daniels SR, et al.** Cardiovascular Risk Reduction in High-Risk Pediatric Patients. Endorsed by American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2006;114: 2710-2738.
29. **Raitakari OT, Juonala M, Kähönen M, et al.** Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA.* 2003;290:2277-2283.
30. **Mangge H, Schauenstein K, Stroedter L, Griesl A, Maerz W, Borkenstein M.** Low Grade Inflammation in Juvenile Obesity and Type 1 Diabetes Associated with Early Signs of Atherosclerosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*2004;112:378-382.
31. **Yavuz T, Akçay A, Omeroglu RE, Bundak R, Sükür M.** Ultrasonic evaluation of early atherosclerosis in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002;15:1131-1136.
32. **Singhal A.** Endothelial dysfunction: role in obesity-related disorders and the early origins of CVD. *Proc Nutr Soc.* 2005;64:15-22.
33. **Ford ES.** C reactive protein concentration and cardiovascular disease risk factors in children: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000. *Circulation* 2003;108:1053-1058.
34. **Cook DG, Mendall MA, Whincup PH, et al.** C-reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis.* 2000;149:139-150.
35. **Ezgu F, Hasanoglu A, Tumer L, Ozbay F; Gunduz M.** Endotelial activation and inflammation in prepubertal obese Turkish children. *Metabolism.* 2005;54:1384-1389.
36. **American Diabetes Association.** Management of Dyslipidemia in Children and Adolescents with Diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2194-2197.