

# Çocukluk Döneminde Primer Hipertansiyonun Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi ve Tanı Yöntemleri

## The Effect of Primary Hypertension on Cardiovascular System and Diagnostic Methods in Childhood: Review

Betül SÖZERİ,<sup>a</sup>  
Sevgi MİR<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

Geliş Tarihi/Received: 05.06.2010  
Kabul Tarihi/Accepted: 01.12.2010

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Betül SÖZERİ  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, İzmir,  
TÜRKİYE/TURKEY  
betulsozeri@yahoo.com

**ÖZET** Son zamanlarda, çocuklarda primer hipertansiyon sıklığı obezitenin giderek yaygınlaşması nedeniyle ilişkili olarak artmaktadır. Hipertansiyon, erişkinlerde kalp ve damar hastalıklarının bilinen bir risk faktörüdür ve çocukluk döneminde hipertansiyon varlığı kardiyovasküler hastalığın erken dönemde gelişimine katkıda bulunabilir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, kardiyovasküler sistem değişikliklerinin hipertansif çocuklarda, normotansif çocuklara göre artmış olduğunu göstermektedir. Kardiyovasküler sistem hastalıklarında temel patoloji arteriyel hasardan kaynaklanan arterioskleroz oluşumdur. Arterioskleroz esas olarak orta ve büyük çaplı arterin yaygın kalınlaşması ve sertleşmesi olarak tanımlanır ve farklı durumlarda gözlenebilmektedir. Bu durumlar içinde arteriyel hipertansiyon en önemli faktördür. Israrlı kan basıncı yüksekliği, kardiyovasküler sistemin yanı sıra böbrek ve santal sinir sisteminde de etki oluşturur. Buna hipertansiyon ilişkili hedef organ hasarı denmektedir. Özellikle kardiyovasküler sistemde gelişen hasar, hastalığın mortalitesini arttırmaktadır. Çocuk ve adolesanlarda, sol ventrikül hipertrofisi, karotis duvar kalınlığı ve aortik nabız dalga hızı gibi erken göstergeler ile kan basıncı değerleri arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda ele alınmıştır. Erken organ hasarının erken tanınması, ileri yaşlarda hipertansiyona bağlı olumsuz sonuçları azaltmak için farmakolojik tedavi başlama zamanlaması hakkında yardımcı olabilir. Aynı zamanda antihipertansif tedavi boyunca organ hasarının izlemi ile tedavinin etkinliği hakkında bilgi sahibi olunmasını sağlar. Bu yazıda, çocukluk çağında primer hipertansiyona eşlik eden ve hastalığın prognozunu önemli ölçüde etkileyen kardiyovasküler değişiklikler ve bunların değerlendirme yöntemleri anlatılacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Hipertansiyon; çocuk; kardiyovasküler anomaliler; tanı yöntemleri, kardiyovasküler

**ABSTRACT** Primary hypertension in children is often lately because of increasing application in relation to obesity is increasing. Hypertension is a known risk factor for cardiovascular disease in adults, and the presence of childhood hypertension may contribute to the early development of cardiovascular disease. Recent studies have shown that changes of cardiovascular system are increased in hypertensive as compared with normotensive children. The pathological basis for cardiovascular disease is arterial damage in the form of arteriosclerosis. Arteriosclerosis is a broader term that usually describes diffuse thickening and stiffening of mainly large- and medium-sized arteries and is observed in different conditions. Among them, arterial hypertension is the most important factor. Sustained elevation of blood pressure impacts not only the cardiovascular system, but also other structures, such as the kidney and central nervous system, producing so-called hypertension-induced target organ damage. The damage in the developing cardiovascular system, increases the mortality of the disease. The relationship between early markers such as, left ventricle hypertrophy, carotid wall thickness and aortic pulse wave velocity, and blood pressure values in children and adolescents has been the focus of several studies. The prompt recognition of early organ damage can help in making decisions about the convenience of starting pharmacological treatment aiming to reduce hypertension-induced consequences later in life. Moreover, monitoring changes in organ damage during antihypertensive treatment can offer valuable information about the success of the treatment itself. In this review the threshold of childhood primary hypertension and cardiovascular changes that significantly affect the prognosis of the disease and their evaluation methods will be discussed.

**Key Words:** Hypertension; child; cardiovascular abnormalities; diagnostic techniques, cardiovascular

## ÇOCUKLUK DÖNEMİNDE PRİMER HİPERTANSİYONUN KARDİYOVASKÜLER SİSTEM ÜZERİNE ETKİSİ

Çocukluk çağında hipertansiyon (HT), son yıllarda giderek önem kazanmış ve ciddi bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Erişkin döneminde saptanan HT çocukluk çağında başlar ve erişkin dönemindeki kardiyovasküler sistem, kronik böbrek yetmezliği ve serebrovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür. Daha önceki çalışmalarda prevalansı %1-3 olarak bildirilirken son yapılan çalışmalarda bu oran %4,5'e yükselmiştir.<sup>1-5</sup> Çocukluk döneminde kan basıncı normalleri yaşa, cinse ve boya göre değişim göstermektedir. Normal kan basıncı değerlerinin standardize edilmesi ve HT tanımlanması hastalığın tedavisi ve izleminde önem taşımaktadır.

Yenidoğan ve erken süt çocukluk çağında HT çeşitli klinik durumlara sekonder olarak gelişirken, büyük çocuklarda ve ergenlerde primer (esansiyel) HT daha sık olarak görülür (%16-23).<sup>6</sup> Çocuk ve ergenlerde saptanan primer HT, obezite, insülin direnci, uyku bozuklukları ve aile öyküsü ile ilişkili bulunmuştur.<sup>7-9</sup> Akış ve ark. tarafından yapılan çalışmada, ülkemizde de HT ve obezite arasında ergenlik döneminde anlamlı ilişki bulunmuştur.<sup>10</sup>

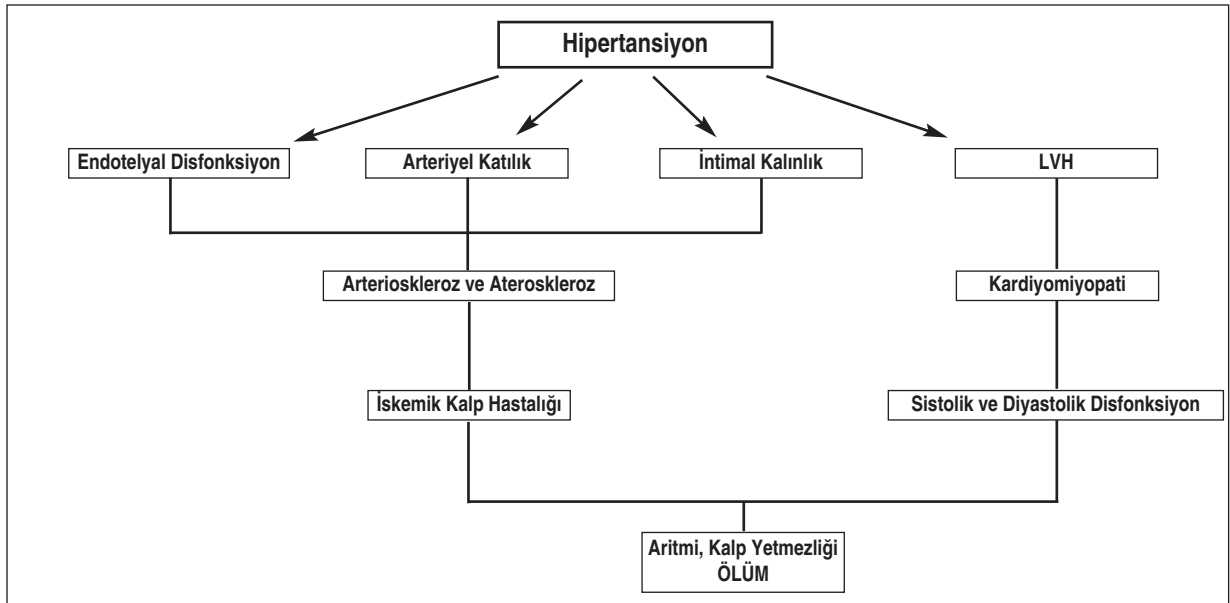
HT'nin genetik temeli poligenik olup, pek çok fizyopatolojik mekanizmalar ile ilişkilidir.<sup>11</sup> Bununla birlikte tek gen defektleri ile HT ilişkisinin varlığı gösterilmiştir.<sup>12</sup> Yemek yeme alışkanlıkları ve yaşam şekli araştırıldığında yüksek sistolik kan basıncı ile beden kitle indeksi (BKİ), karbonhidrat alımı ve sedanter yaşam ilişkili bulunmuştur.<sup>13</sup>

Gençlerde obezitenin yaygınlaşması ile çocukluk döneminde primer HT sıklığı da giderek artış göstermektedir.

Kan basıncı yüksekliği olan hastanın değerlendirilmesinde hipertansiyonun varlığı doğrulandıktan sonra; nedeninin belirlenmesi, eşlik eden hastalık varlığının araştırılması ve hedef oran hasarının belirlenerek, tedavi yaklaşımı değerlendirilir.

Ağır ve tedavisiz HT olan olguların %75'inde en az bir hedef organ hasarı saptanmaktadır.<sup>14</sup> HT'nin tedavi kararında ve hastalığın prognozunda önemli bir faktör olan hedef organ hasarının non invaziv ve sensitif göstergesi gereklidir. Özellikle kardiyovasküler sistemde gelişen hasar, hastalığın mortalitesini arttırmaktadır (Şekil 1).<sup>15</sup> Bu açıdan bakıldığında özellikle kardiyovasküler sistem taraması hastalar için önem taşır.

Bu yazıda, çocukluk çağında primer HT'ye eşlik eden ve hastalığın prognozunu önemli öl-



ŞEKİL 1: Hipertansiyonun kardiyovasküler sisteme etkisi.

çüde etkileyen kardiyovasküler değişiklikler ve bunların değerlendirme yöntemleri anlatılacaktır.

## ARTERİOSKLEROZ

Arterioskleroz, büyük ve orta boy elastik arterlerde difüz kalınlaşma ve katılık olarak tanımlanmaktadır. Damar duvarının hem intima hem de media tabakasında oluşan patolojik değişiklikler, arter duvar kalınlığında artışa neden olur.<sup>16</sup> Ateroskleroz ise arteriosklerozisin bir formu olup, büyük ve orta boy arterlerin intima tabakasında fokal lezyonlar ile karakterizedir. Kardiyovasküler hasarda temel patoloji, arteriosklerozis gelişimidir. HT, hem arterioskleroz hem de ateroskleroz için modifiye edilebilir önemli bir risk faktörüdür. HT nedeniyle arter duvarında oluşan hemodinamik hasar ve inflamatuvar yanıtın artışı bu patolojilerin oluşumuna neden olur.<sup>17-19</sup>

Aterosklerozun mikroskop altında görülen ilk aşaması “yağ çizgileri” oluşumudur. Bunlar endotel altında bulunan içi lipid dolu hücre topluluklarıdır. Arter damarlarında hücrelerin ve değişime uğramış lipoprotein birikmesine paralel olarak arter yapısı değişime uğrar. Bunu izleyen yangı arterin *intima* tabakasında aterom plaklarının oluşumuna yol açar. Bu plaklar aşırı yağ, hücreler, kollajen ve elastinden oluşur. İntima tabakasındaki düz kas hücrelerinde biriken lipoprotein partikülleri oksidasyona uğrayarak lokal sitokin salgısını (VCAM-1 gibi) uyarır. Sitokinler ile uyarılmış ve miktarı artmış olan makrofajlar lipoprotein moleküllerini fagosite ederek “köpük hücre” lere dönüşür. Aktive makrofajlar tarafından üretilen büyüme faktörleri, düz kas hücrelerinin subendotelial alana göç etmelerini ve proliferasyonunu uyarır. Proliferasyonu artan düz kas hücreleri ekstraseküler matriksi oluşturur, bu madde büyümekte olan aterosklerotik plağın içindeki matriksin de çoğalmasına ve plağın büyümesine katkıda bulunur. Zamanla aterosklerotik plakta fibröz doku artar ve ateromun hemen yanındaki düz kas hücrelerinde programlı hücre ölümü (apoptoz) ile mikroskobik kalsifikasyonlar başlar. Zaman içinde bu hücreler ölünce kas tabakası ile ateromun dış kısımları arasında kalsiyum birikimleri meydana gelir.<sup>20</sup>

Ateroskleroz ve arteriosklerozun 1950 yılına kadar sadece erişkinlerde görüldüğü düşünülmekteydi. İlk olarak Kore Savaşı’nda genç erkeklerde koroner arterlerde aterosklerotik lezyonların saptanması bu görüşü değiştirmiştir.<sup>21</sup> İlerleyen dönemlerde yapılan çalışmalarda, çocuk ve ergenlerde artmış kan basıncı ile koroner arter kalsifikasyonu arasında ilişki gösterilmiştir.<sup>22</sup>

## ARTERİYEL KATILIK

Arteriyel katılık, genel popülasyonda ve hipertansif hastalarda kardiyovasküler komplikasyonların ve hipertansiyona bağlı hedef organ hasarının güçlü bir belirteçidir.

Arteriyel katılık (stiffnes), damar duvarındaki elastik doku kaybına bağlı olarak gelişen kan akımındaki sürekliliğin azalmasıdır. Arter duvarında oluşan hasar (ateroskleroz ve veya arterioskleroz), arteriyel duvardaki elastin kollajen oranının azalmasına ve arteriyel katılığın (stiffness) artmasına neden olur.<sup>23</sup> Arteriyel kompliance ise arteriyel duvarın genişleyebilme yeteneğidir. Arterin yapısal değişiklikleri arteriyel kompliance azalması ve distensibilite kaybı arteriyel “stiffnes” ölçümü ile gösterilmektedir.

Geliştirilen non invaziv yöntemler ile arteriyel katılığın ölçümü, HT ilişkili erken arteriyel hasarı göstermek için önemlidir. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda HT izleminde, subklinik hedef organ hasarını ve stroke ve miyokard infarktüsü riskini belirlemede arteriyel katılık ölçümü kullanılmaktadır.<sup>24-27</sup> Arteriyel katılığı ölçmeye yarayan tekniklerin çocuklar üzerindeki kullanımı oldukça sınırlıdır. Arteriyel katılığı ölçmek için kullanılan parametrelerden biri arttırma (augmentasyon) indeksidir.<sup>28</sup> Arteriyel katılık ölçümü için üç farklı non invaziv yöntem mevcuttur. 1) arteriyel basınç dalga formlarının analizi, 2) sistolik basınç ile oluşan arterin uzunluklarındaki değişiklik, 3) nabız dalga hızı [pulse-wave velocity (PWV)]’nın ölçümü.

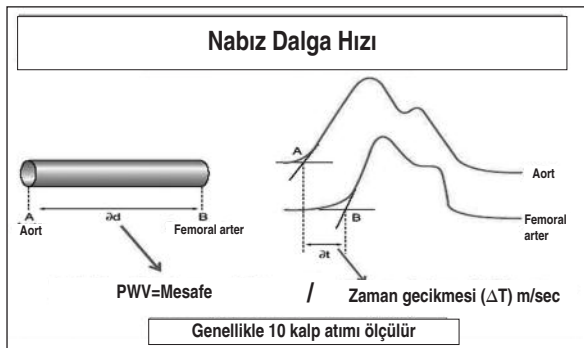
## Nabız Dalga Hızı Ölçümü:

İlk kez Bramwell ve Hill tarafından kardiyovasküler hasarı göstermek için tanımlanmıştır.<sup>29</sup> Yılmaz ve ark. tarafından yapılan çalışmada erişkin hasta-

larda nabız dalga hızı ile aterosklerozun yaygınlığı ve mevcudiyeti arasındaki ilişki ortaya koyulmuştur.<sup>30</sup> Kardiyak sistol sonucu oluşan basınç dalgası, damarların dallarına ayrıldığı noktalarda damar duvar özelliklerine bağlı olarak geriye doğru hareket eden dalga formu oluşturur. Bu dalganın hızı, arteriyel sistemin farklı iki noktasındaki kan basıncı eğrileri arasındaki gecikmeden hesaplanır. Nabız dalgasının daha sert olan arterlerde daha hızlı yol alacağı temel prensibine dayalıdır. Sol ventrikül kontraksiyonu sonrası elastikiyeti azalmış arterden kalbe hızlı dönen nabız dalgası artmış dalga refleksiyonu (augmentasyon basıncı) ile sonuçlanır. Bu etkinin sayısal değerlendirmesi augmentasyon indeksinin hesaplanması yoluyla yapılmaktadır (Augmentasyon basıncı/Nabız basıncı).

PWV ölçümü, arteriyel "stiffness"ı değerlendirmede en iyi yöntem olarak karşımıza çıkar (Şekil 2). Çeşitli yöntemler ile PWV ölçümü yapılabilmektedir: basınç ölçerler, Doppler ultrason, tonometri, manyetik rezonans görüntüleme ve osilometrik basınç ölçer.

Yapılan çalışmalarda, hipertansif hastalarda ve normotansif kontrol grubunda aort nabız dalga basıncı ile yaş arasında güçlü bağlantı olduğu ve hipertansif hastaların nabız dalga basınçlarının normal kişilerinkinin 15 yıl sonraki değerine denk olduğu gösterilmiştir.<sup>31</sup> Çocukluk döneminde az sayıda PWV değerlendirmesi yapılmıştır. Bu çalışmalarda alınan gruplar, Tip 1 Diabetes mellitus, nörofibromatozis, Kawasaki hastalığı, poliarteritis nodoza gruplarında yapılmıştır.<sup>32-34</sup> Çocukluk çağındaki normal PWV değerleri kullanılan tekniğe



ŞEKİL 2: Nabız dalga hızı mekanizmasının şematik görünümü.

bağlı olmakla birlikte ortalama 6-10 m/s arasında değişmektedir.<sup>31</sup>

## ENDOTELYAL DİSFONKSİYON

Sağlıklı bireylerde endotelden salgılanan NO ile vazodilatasyon olmaktadır. Çeşitli nedenlerle gelişen endotel hasarı sonrası damar düz kas hücrelerinde hipertrofi ve endotel ilişkili vazodilatasyonda hasar gerçekleşir. HT'nin damar hastalığı gelişimi ve ilerlemesini sağlamada önemli bir mekanizmayı temsil ettiği düşünülmektedir. HT'nin yarattığı hemodinamik stres sonucu NO salınımında azalma, endotelin 1 artışı ve ACE artışı gerçekleşir. Bunların sonucunda vazodilatasyonda azalma, vazokonstrüksiyon ve vasküler büyüme faktörlerinde artış oluşur. Oluşan vasküler remodeling ve vasküler dirençte artış HT'yi ağırlaştırarak bir kısır döngü yaratır.

Endotel disfonksiyonu makrovasküler hasar yaparak, miyokard infarktüsü ve arteriyel katılık artışına yol açar. Oluşan mikrovasküler hasar ise miyokard fonksiyonunda azalmaya neden olur.<sup>31</sup>

## Endotel Foksiyonunun Değerlendirilmesi

Brakial arterde akım ilişkili dilatasyon (FMD) ölçümü ile olmaktadır. Bu değerlendirmenin ana prensibi, konstrüksiyon ve relaksasyon fazında brakial arterde oluşan çap artışını ölçmeye dayanmaktadır.

## KAROTİS İNTİMA-MEDİA KALINLIĞI

HT, arteriyel duvarda patolojik yeniden yapılanma oluşturarak hem intima hem de media tabakasında orantısız kalınlaşmaya yol açar. Erken aterosklerozisin ilk bulgusudur. Yapılan çalışmalarda karotis intima-media kalınlığı (cIMT) artışının kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>31</sup> HT'li erişkinlerde cIMT ile HT ilişkili bulunmuştur.<sup>35</sup> Hipertansif çocuklarda ise cIMT sağlıklı kontrollerden yüksek bulunmuştur.<sup>36</sup>

Karotis IMT arteriyel hasarın ve hipertansif hastalarda KVH değerlendirmesi için erken göstergedir. B-mod ultrason ile cIMT değerlendirilmesi kardiyovasküler olaylar için bağımsız bir risk belirleyicidir. Kardiyovasküler riskin belirlenmesinde Amerika Kalp Birliği'nin önerdiği tek invaziv olmayan yöntemdir.

Sağlıklı çocuklarda IMT, antropometrik, hemodinamik ve biyokimyasal faktörlerden etkilenmektedir. Adolesanlarda yüksek olduğu, boy ve BKİ ile ve SKB ve NB ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Özellikle sigara içen adolesanlarda ve üst solunum yolu enfeksiyonu halinde cIMT'nin arttığı gösterilmiştir. Yüksek akut faz yanıtı ile özellikle sensitif CRP ile korele bulunmuştur.<sup>16</sup> Sağlıklı çocuklarda normal cIMT değeri yaş gruplarına göre değişkenlik göstermekte olup, ortalama  $0,39 \pm 0,04$  olarak belirlenmiştir.<sup>37</sup> Sorof ve ark. tarafından yapılan çalışmada, primer HT'li çocuklarda karotis IMT ve femoral IMT değerleri sağlıklı gruba göre yüksek bulunmuştur.<sup>36</sup> Yine aynı çalışmada obez çocuklarda özellikle erkeklerde cIMT değerleri yüksek bulunmuştur.<sup>36</sup>

Sekonder nedenlerle ortaya çıkan HT'de özellikle KBH olan hastalarda GFR, hastalık süresi, lipid profili, Ca/P, fosfat bağlayıcı tedaviler cIMT değerleri arasında bağlantı bulunmuştur.<sup>16</sup>

#### Karotis İntima-Media Kalınlığının Değerlendirilmesi

B mode ve yüksek çözünürlüklü ultrasonografi ile ölçüm yapılmalıdır. Aynı hasta için 3-6 noktadan ölçüm yapılarak tüm sonuçların ortalama değeri alınmalıdır.

#### SOL VENTRİKÜL HİPERTROFİSİ

Artmış sistolik kan basıncı ve buna bağlı artış gösteren nabız basıncı, periferik dirençte artışa ve arteriyel katılık artışına yol açmaktadır. Damar direncinde ortaya çıkan artış sol ventrikül iş yükünü önemli ölçüde artırarak, kardiyak hipertrofiye yol

açar. Basınç ilişkili konsantrik HT hem miyosit çapında artış hem de sarkomer sayısındaki artışı nedeniyle oluşur. Artan sol ventrikül kitlesi sonucu, LV kavitesinde azalma gerçekleşir.

Daniels ve ark. tarafından yapılan çalışmada, primer hipertansiyonlu hastaların %60'unda sol ventrikül hipertrofisi saptanmıştır.<sup>38</sup> Bu hastaların %10'nunda konsantrik remodeling, %18'inde konsantrik hipertrofi, %32'sinde ise eksantrik hipertrofi saptanmıştır. Oluşan konsantrik remodeling de mortalite için düşük, eksantrik hipertrofi için orta risk söz konusudur. Ancak periferik vasküler dirençte artış ve output azalması sonucu oluşan konsantrik hipertrofi koroner kan akımında azalma, diyastolik disfonksiyon oluşturarak yüksek olarak mortalite riski taşır.

Yapılan çalışmalarda LVH prevalansı kullanılan yöntemler nedeniyle değişkenlik gösterir ve %10-38 olarak bildirilmiştir.<sup>38,39</sup> En sık kabul edilen hesaplama yöntemi *Devereux Formülü'dür*. LV kitle indeksi (LVM/boy) > 51 g/m<sup>2,7</sup> patolojik olarak değerlendirilmektedir.

Sonuç olarak HT, kardiyovasküler hastalıkların morbiditesinde tedavi edilebilir bir nedendir. Günümüzde çocukluk çağında obezitenin giderek yaygınlaşması ile HT ve buna bağlı olarak ortaya çıkan kardiyovasküler hastalıklar önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. HT'li hasta izleminde erken dönemde kardiyovasküler değişikliklerin saptanması hastalık morbiditesini ve mortalitesini azaltacaktır.

## KAYNAKLAR

- Bartosh SM, Aronson AJ. Childhood hypertension. An update on etiology, diagnosis, and treatment. *Pediatr Clin North Am* 1999; 46(2):235-52.
- Fixler DE, Laird WP, Fitzgerald V, Stead S, Adams R. Hypertension screening in schools: results of the Dallas study. *Pediatrics* 1979;63(1):32-6.
- Lauer RM, Connor WE, Leaverton PE, Reiter MA, Clarke WR. Coronary heart disease risk factors in school children: the Muscatine study. *J Pediatr* 1975;86(5):697-706.
- Silverberg DS, Nostrand CV, Juchli B, Smith ES, Dorsser EV. Screening for hypertension in a high school population. *Can Med Assoc J* 1975;113(2):103-8.
- Sorof JM, Lai D, Turner J, Poffenbarger T, Portman RJ. Overweight, ethnicity, and the prevalence of hypertension in school-aged children. *Pediatrics* 2004;113(3 Pt 1):475-82.
- DiPietro A, Kees-Folts D, DesHarnais S, Camacho F, Wassner SJ. Primary hypertension at a single center: treatment, time to control, and extended follow-up. *Pediatr Nephrol* 2009;24(12):2421-8.
- Din-Dzietham R, Liu Y, Bielo MV, Shamsa F. High blood pressure trends in children and adolescents in national surveys, 1963 to 2002. *Circulation* 2007;116(13):1488-96.
- Amin RS, Carroll JL, Jeffries JL, Grone C, Bean JA, Chini B, et al. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure in children with sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(8):950-6.
- Amin R, Somers VK, McConnell K, Willging P, Myer C, Sherman M, et al. Activity-adjusted 24-hour ambulatory blood pressure and cardiac remodeling in children with sleep disordered breathing. *Hypertension* 2008;51(1): 84-91.

10. Akiş N, Pala K, Meriç-Utku A, Seyithan B, Sarandöl E, Aytekin H. Hypertension in children (12-14 years)--a case-control study in Bursa, Turkey. *Turk J Pediatr* 2009;51(5):437-43.
11. McCrindle BW. Assessment and management of hypertension in children and adolescents. *Nat Rev Cardiol* 2010;7(3):155-63.
12. Ingelfinger JR. The molecular basis of pediatric hypertension. *Pediatr Clin North Am* 2006;53(5):1011-28, x-xi.
13. Sugiyama T, Xie D, Graham-Maar RC, Inoue K, Kobayashi Y, Stettler N. Dietary and lifestyle factors associated with blood pressure among U.S. adolescents. *J Adolesc Health* 2007;40(2):166-72.
14. Daniels SR. Cardiovascular sequelae of childhood hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15(2 Pt 2):61S-63S.
15. McTigue K, Kuller L. Cardiovascular risk factors, mortality, and overweight. *JAMA* 2008;299(11):1260-1; author reply 1261.
16. Litwin M, Niemirska A. Intima-media thickness measurements in children with cardiovascular risk factors. *Pediatr Nephrol* 2009;24(4):707-19.
17. Sorof JM, Alexandrov AV, Cardwell G, Portman RJ. Carotid artery intimal-medial thickness and left ventricular hypertrophy in children with elevated blood pressure. *Pediatrics* 2003;111(1):61-6.
18. 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.
19. Aggoun Y, Farpour-Lambert NJ, Marchand LM, Golay E, Maggio AB, Beghetti M. Impaired endothelial and smooth muscle functions and arterial stiffness appear before puberty in obese children and are associated with elevated ambulatory blood pressure. *Eur Heart J* 2008;29(6):792-9.
20. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankovic R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987;316(22):1371-5.
21. Virmani R, Robinowitz M, Geer JC, Breslin PP, Beyer JC, McAllister HA. Coronary artery atherosclerosis revisited in Korean war combat casualties. *Arch Pathol Lab Med* 1987; 111(10):972-6.
22. Mahoney LT, Burns TL, Stanford W, Thompson BH, Witt JD, Rost CA, et al. Coronary risk factors measured in childhood and young adult life are associated with coronary artery calcification in young adults: the Muscatine Study. *J Am Coll Cardiol* 1996;27(2):277-84.
23. Hirai T, Sasayama S, Kawasaki T, Yagi S. Stiffness of systemic arteries in patients with myocardial infarction. A noninvasive method to predict severity of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1989;80(1):78-86.
24. López-Beltrán EA, Blackshear PL, Finkelstein SM, Cohn JN. Non-invasive studies of peripheral vascular compliance using a non-occluding photoplethysmographic method. *Med Biol Eng Comput* 1998;36(6):748-53.
25. Giannattasio C, Mangoni AA, Failla M, Stella ML, Carugo S, Bombelli M, et al. Combined effects of hypertension and hypercholesterolemia on radial artery function. *Hypertension* 1997;29(2):583-6.
26. Liao D, Arnett DK, Tyroler HA, Riley WA, Chambless LE, Szklo M, et al. Arterial stiffness and the development of hypertension. The ARIC study. *Hypertension* 1999;34(2):201-6.
27. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002;106(16):2085-90.
28. Stamatelopoulou K, Karatzi K, Sidossis LS. Noninvasive methods for assessing early markers of atherosclerosis: the role of body composition and nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009;12(5):467-73.
29. Bramwell JC, Hill AV. The velocity of the pulse wave in man. *Proc R Soc Lond (Biol)* 1922; 93(652):298-306.
30. Yılmaz H, Çil H, Demir İ, Basarıcı İ. [A predictor of presence and extent of coronary artery disease: aortic pulse wave velocity]. *Turkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci* 2007; 19(2): 128-34.
31. Urbina EM, Williams RV, Alpert BS, Collins RT, Daniels SR, Hayman L, et al. 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.
32. Stella A, Gessaroli M, Cifelli BI, Salardi S, Reggiani A, Cacciari E, et al. Elastic modulus in young diabetic patients (ultrasound measurements of pulse wave velocity). *Angiology* 1984;35(11):729-34.
33. Tedesco MA, Di Salvo G, Ratti G, Natale F, Calabrese E, Grassia C, et al. Arterial distensibility and ambulatory blood pressure monitoring in young patients with neurofibromatosis type 1. *Am J Hypertens* 2001;14(6 Pt 1):559-66.
34. Cheung YF, Yung TC, Tam SC, Ho MH, Chau AK. Novel and traditional cardiovascular risk factors in children after Kawasaki disease: implications for premature atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(1):120-4.
35. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991;11(5):1245-9.
36. Sorof JM, Alexandrov AV, Garami Z, Turner JL, Grafe RE, Lai D, et al. Carotid ultrasonography for detection of vascular abnormalities in hypertensive children. *Pediatr Nephrol* 2003; 18(10):1020-4.
37. Litwin M, Wühl E, Jourdan C, Trelewicz J, Niemirska A, Fahr K, et al. Altered morphologic properties of large arteries in children with chronic renal failure and after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(5): 1494-500.
38. Daniels SR, Loggie JM, Khoury P, Kimball TR. Left ventricular geometry and severe left ventricular hypertrophy in children and adolescents with essential hypertension. *Circulation* 1998;97(19):1907-11.
39. Sorof JM, Cardwell G, Franco K, Portman RJ. Ambulatory blood pressure and left ventricular mass index in hypertensive children. *Hypertension* 2002;39(4):903-8.