

## RELAÇÃO ENTRE ESPESSURA DA ARTÉRIA CARÓTIDA, VITAMINA D, PERFIL GLICÊMICO E ANTROPOMETRIA

### **Ricardo José Tofano**

Médico Cardiologista na Associação Beneficente Hospital Universitário (ABHU); Mestrando no Programa de Pós-Graduação em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação – Unimar, Marília (SP), Brasil.

### **Lidiane Aparecida Vila Pires**

Discente do curso de Medicina da Universidade de Marília (UNIMAR), Marília (SP) Brasil.

### **Letícia Maria Pescinni Salzedas**

Discente do curso de Medicina da Universidade de Marília (UNIMAR), Marília (SP) Brasil.

### **Karina Quesada**

Mestre em Nutrição pela Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP), Docente do curso de graduação em Medicina e Nutrição na UNIMAR, Marília (SP), Brasil.

### **Claudia Rucco Penteadó Detregiach**

Doutora em Nutrição pela Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP), Docente do curso de graduação em Medicina e Nutrição, UNIMAR; Membro permanente do Programa de Pós-Graduação em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação – Unimar, Marília (SP), Brasil.

### **Marcelo Dib Bechara**

Doutor em Genética pela Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP), Docente do curso de graduação em Medicina, UNIMAR, Marília (SP) Brasil.

### **Sandra Maria Barbalho**

Doutora em Ciências pela Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), Docente do curso de graduação em Medicina, UNIMAR; Membro permanente do Programa de Pós-Graduação em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação – Unimar, Marília (SP), Brasil.

### **Autor correspondente:**

Dra. Sandra Maria Barbalho  
smbarbalho@gmail.com

**RESUMO:** O objetivo foi avaliar se a espessura íntima carotídea está associada à vitamina D, perfil glicêmico e antropométrico. Foram coletados dados pessoais, antropométricos, bioquímicos e laudo de ultrassonografia carotídea, o qual foi utilizado a fim de avaliar o espessamento em milímetros e constatar ou não placas ateroscleróticas. As variáveis estudadas foram tratadas com o coeficiente de correlação de Pearson, ANOVA e Kruskal-Wallis. A média do IMC dos 51 pacientes foi de  $29,47 \pm 6,39$  kg/m<sup>2</sup>. A espessura carotídea foi  $\geq 1$  mm em 54,90%. Quanto à vitamina D, 41,18% apresentaram hipovitaminose. A correlação da espessura carotídea com dados antropométricos, glicemia de jejum e HbA1c foi diretamente proporcional e inversamente com os valores de vitamina D, embora sem diferença significativa. As variáveis estudadas não puderam ser associadas com diferença significativa à espessura da camada média intimal da carótida nesta amostra.

**PALAVRAS-CHAVE:** Antropometria; Carótida; Glicemia; Vitamina D.

### RELATIONSHIP BETWEEN CAROTID ARTERY THICKNESS, VITAMIN D, GLYCEMIC PROFILE AND ANTHROPOMETRY

**ABSTRACT:** The aim of this study was to evaluate the association of carotid intima thickness with vitamin D, glycemia and anthropometry. Personal, anthropometric and biochemical data, and carotid ultrasound report (to check thickening in millimeters and for the presence of atherosclerotic plaques) were collected. The variables studied were treated with Pearson's correlation coefficient, ANOVA and Kruskal-Wallis. The mean BMI of the 51 patients was  $29.47 \pm 6.39$  kg/m<sup>2</sup>. The carotid thickness was  $\geq 1$  mm in 54.90%. Regarding vitamin D, 41.18% had hypovitaminosis. The carotid thickness was directly proportionally correlated with anthropometric data, fasting blood glucose and HbA1c, and inversely correlated with vitamin D values, although without significant difference. The studied variables were not significantly associated with carotid intima thickness in this sample.

**KEY WORDS:** Anthropometry; Carotid; Glycemia; Vitamin D.

Recebido em: 26/08/2019

Aceito em: 05/04/2020

## INTRODUÇÃO

A espessura íntima-média da parede carotídea é um marcador não invasivo de aterosclerose subclínica. Esse marcador tem sido amplamente utilizado como um método de triagem para lesões ateroscleróticas e placas não assintomáticas. O aumento da espessura íntima-média da parede carotídea foi associado a fatores de risco para doenças cardiovasculares. Tem também se correlacionado com a extensão da doença arterial coronariana em adultos e pode prever eventos cardiovasculares futuros.<sup>1</sup>

Crescente corpo de evidências aponta para a correlação entre o status de vitamina D e doenças cardiovasculares. Uma estreita ligação entre a deficiência de vitamina D e aterosclerose de carótida foi encontrada em uma revisão sistemática e meta-análise recente, sugerindo que pacientes com hipovitaminose D podem ter requisitos extras para medidas preventivas e terapêuticas contra aterosclerose precoce, reduzindo assim o risco de doença cardiovascular em longo prazo.<sup>2</sup> Adicionalmente, estudos populacionais brasileiros demonstram que a prevalência da hipovitaminose D no nosso país é elevada.<sup>3,4</sup>

Sabe-se também que pacientes com doença coronariana coexistente e *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2) apresentam alto risco de eventos cardiovasculares, e que a desregulação do controle do metabolismo da glicose está associada à aterosclerose carotídea em pacientes com doença coronariana.<sup>5</sup>

Segundo um estudo feito em países de baixa e média renda, os principais fatores consistentemente associados com maior espessura carotídea são a idade, o sexo masculino, a pressão arterial sistólica (PAS), IMC e LDL-C.<sup>6</sup>

Contudo, a associação entre a média da espessura carotídea com essas variáveis ainda é contraditória na literatura, deste modo, o objetivo do estudo foi avaliar se a espessura da íntima da carótida está associada com os níveis de vitamina D, perfil de controle glicêmico e antropométrico em pacientes adultos e idosos.

## METODOLOGIA

O estudo teve início somente após a autorização da instituição concedente e apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Marília/SP sob o parecer nº 1.957.920 em 09/03/2017 de acordo com os requerimentos éticos e legais para pesquisa com seres humanos, conforme estabelece o Conselho Nacional de Saúde.

O delineamento do estudo foi caracterizado como primário, analítico, de interferência observacional, e período transversal, sendo de centro único.

O estudo foi desenvolvido a partir de levantamento de dados em prontuários de pacientes atendidos em uma clínica particular de cardiologia na cidade de Marília/SP. Foi obtida a autorização do médico responsável pelo atendimento desses pacientes para a análise dos prontuários. Além dos dados pessoais de identificação (nome, sexo e idade) foram coletadas informações sobre diagnóstico prévio de doenças ou condições clínicas, presença de tabagismo e consumo de bebida alcoólica.

Foram também coletados os dados antropométricos (peso, estatura, circunferência da cintura e circunferência do pescoço), pressão arterial, exames de controle glicêmicos (glicemia de jejum, hemoglobina glicada e insulina), níveis séricos de vitamina D e o laudo de ultrassom de carótida dos pacientes atendidos no período de julho de 2018 a maio de 2019. Foram incluídos no estudo pacientes adultos e idosos que tinham registrados nos prontuários os dados citados anteriormente, sendo observado um intervalo máximo de três meses entre os exames (US carótida, vitamina D sérica, dados glicêmicos e a coleta dos dados antropométricos). As medidas antropométricas que constam em prontuário foram aferidas e registradas por profissionais treinados de acordo com as técnicas preconizadas.<sup>7,8</sup> Com o peso e a estatura foi calculado o Índice de Massa Corporal (IMC). Também foi considerada a medida da circunferência abdominal (CA) e circunferência do pescoço (CP).

Os laudos de ultrassom de carótida foram utilizados a fim de avaliar o espessamento em milímetros e constatar a presença ou ausência de placas ateroscleróticas,

que por sua vez permitem classificar a gravidade do comprometimento cardiovascular para posteriormente realizar a associação com as variáveis antropométricas, níveis séricos de vitamina D e os exames de controle glicêmicos.

Nas últimas diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia<sup>9</sup>, o aumento da espessura íntima-média carotídea acima de 1,0 mm é considerado um dos fatores agravantes que reclassificam os indivíduos em grupo de risco intermediário para alto risco. Desta forma, para classificação da espessura da carótida da amostra foi utilizado valor de referência de 1,0mm.

A vitamina D foi classificada segundo a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia<sup>3</sup> cuja referência são níveis de vitamina D acima de 20 ng/mL para população saudável (até 60 anos) e para pacientes idosos, os valores recomendados são entre 30 e 60 ng/mL e acima de 100 ng/mL já é considerado risco de toxicidade e hipercalcemia.

O tratamento estatístico dos dados quantitativos foi realizado com apoio do programa BioEstat 5.0. Os dados foram apresentados em tabelas de frequência ou média  $\pm$  desvio padrão e mediana. Para a associação das variáveis estudadas foram utilizados testes apropriados, dentre eles, o coeficiente de correlação de Pearson, ANOVA (1 critério) e Kruskal-Wallis, dependendo da variância dos dados a serem analisados. A probabilidade de significância considerada foi de 5% ( $p < 0,05$ ) para as operações efetuadas.

## RESULTADOS

Dentre os 51 prontuários dos pacientes analisados, foram encontrados 50,98% pacientes do sexo masculino e 49,02% do sexo feminino, cuja média da idade foi de  $60,59 \pm 9,94$  anos (mínima de 29 anos e máxima de 84 anos).

Entre esse total, 54,90% dos pacientes apresentaram a presença de placas ateromatosas na ultrassonografia de carótida, sendo 17 (60,71%) pacientes do sexo masculino e 11 (39,29%) pacientes do sexo feminino, com diferença significativa entre os gêneros ( $p = 0,002$ ).

Ao se comparar esses pacientes que apresentavam placas ateromatosas nas carótidas com pacientes sem placas, notou-se que a média da idade foi superior em pacientes com aterosclerose ( $62,32 \pm 7,87$  anos pacientes com placas e  $58,48 \pm 11,89$  anos em pacientes sem placas). Evidenciou-se ainda, maior prevalência de pacientes previamente diagnosticados com Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e maior porcentagem de tabagistas nos que apresentavam aterosclerose (Tabela 1).

**Tabela 1.** Comparação entre os dois grupos apresentados com os fatores de risco associados a doenças cardiovasculares

	Pacientes c/ Aterosclerose		Pacientes s/ Aterosclerose	
	n alterado (28)	%	n alterado (23)	%
<b>Diabetes Mellitus tipo 2</b>	6	21.43%	8	34.78%
<b>Hipertensão Arterial Sistêmica</b>	24	85.71%	16	69.57%
<b>Etilistas</b>	8	28.57%	8	34.78%
<b>Tabagistas</b>	11	39.29%	4	17.39%

Entre os pacientes que apresentavam placas de ateroma, foi notado que 60,71% possuíam um déficit relativo de vitamina D, ao passo que 47,83% dos pacientes que não apresentavam aterosclerose na ultrassonografia de carótida também tinham déficit desta vitamina, porém sem diferença significativa. (Tabela 2).

**Tabela 2.** Comparação das variáveis antropométricas, bioquímicas e pressão arterial sistólica entre os pacientes com aterosclerose e sem aterosclerose

	Pacientes com Aterosclerose					Pacientes sem Aterosclerose					p-valor
	Média	DP	Mediana	n alterado	%	Média	DP	Mediana	n alterado	%	
<b>IMC</b>	29.65	7.60	28.85	20	71.43%	29.25	4.66	29	20	86.96%	0,5411*
<b>CA</b>	103.05	16.45	101	17	60.71%	100.26	15.45	102.5	15	53.57%	0,5453*
<b>CP</b>	39.82	3.86	40	26	92.86%	38.23	4.91	38	16	57.14%	0,2013*
<b>Glicemia</b>	102.25	17.51	97.5	11	39.29%	112.78	41.29	105	15	65.22%	0,3582**
<b>HbA1c</b>	6.19	1.94	5.6	11	39.29%	5.67	0.75	5.3	5	21.74%	0,2256**
<b>Insulina</b>	18.93	24.60	11.29	17	60.71%	11.47	5.62	11.1	13	56.52%	0.6771**
<b>VIT D</b>	27.32	9.53	27	14	50.00%	31.56	13.49	32	7	30.43%	0,1920*
<b>PAS</b>	129,82	16,13	127,5	14	50.00%	135,0	19,71	135,0	14	60.87%	0,3078*

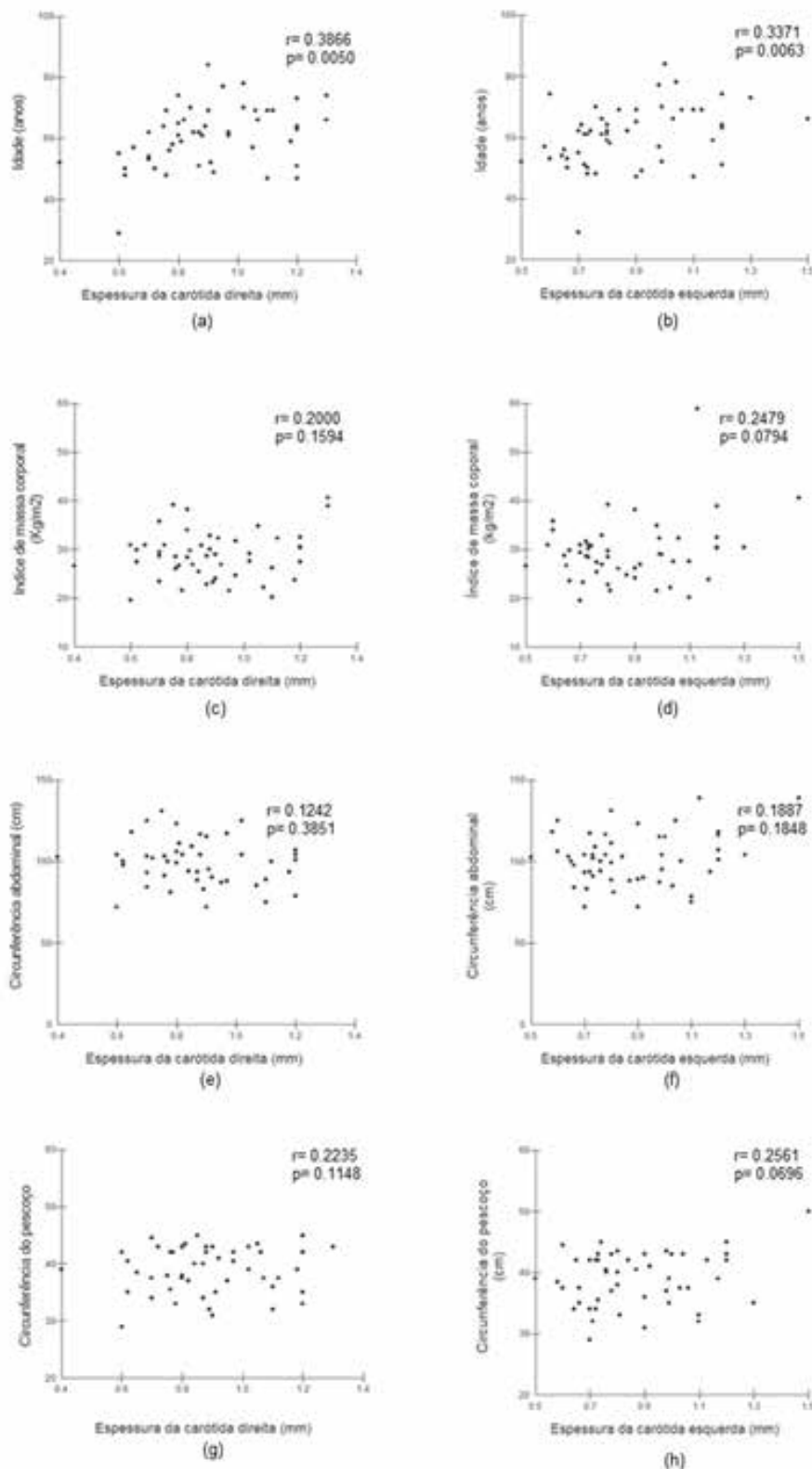
\*ANOVA (1 critério). \*\*Kruskal-Wallis. DP: Desvio Padrão.

IMC: Índice de Massa Corporal. CA: Circunferência Abdominal. CP: Circunferência do Pescoço. HbA1c: Hemoglobina Glicada. VIT D: Vitamina D. PAS: Pressão Arterial Sistólica.

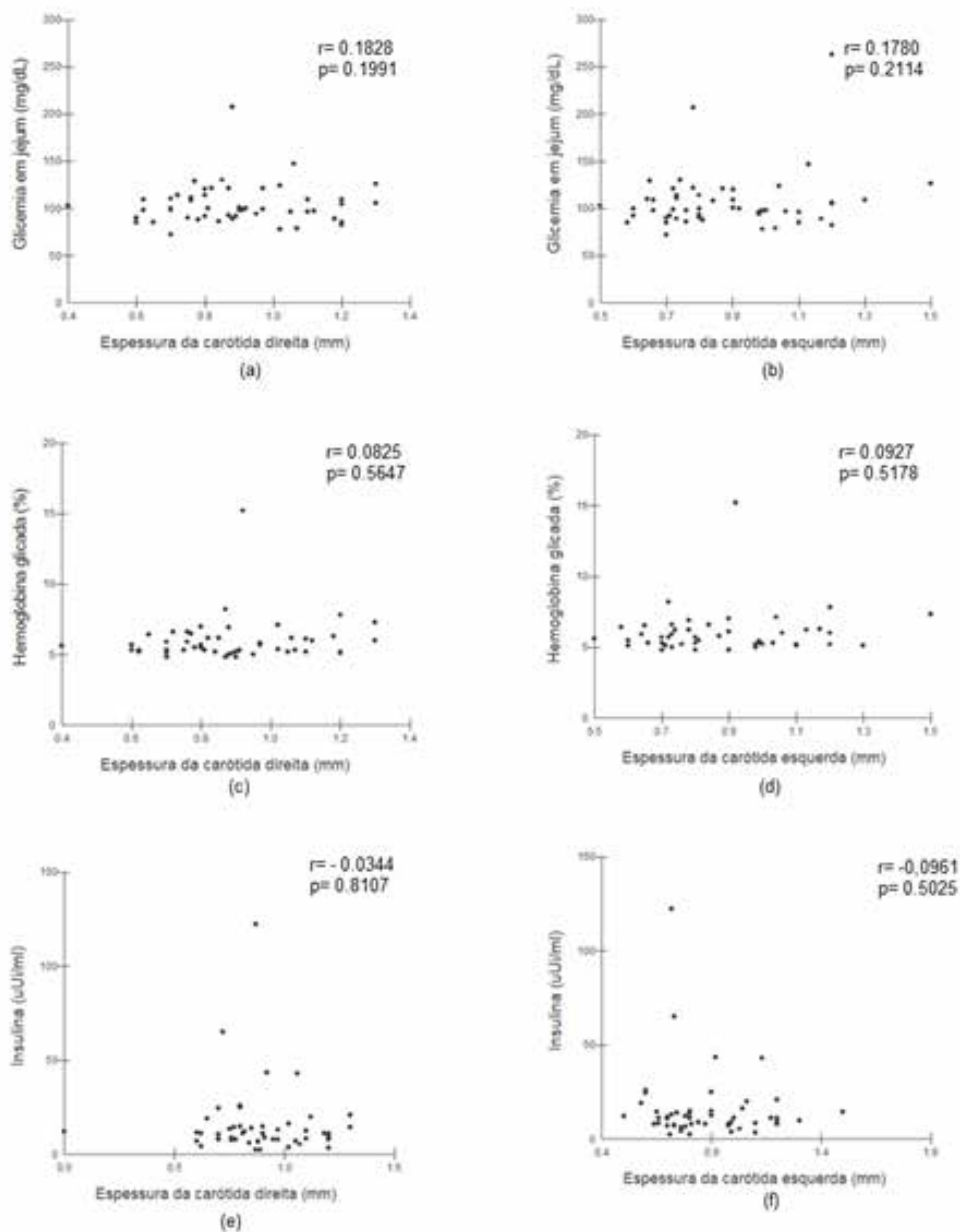
Ao realizar a correlação entre as espessuras das carótidas direita e esquerda com a idade foram observados resultados significativos ( $p < 0.05$ ) diretamente proporcionais indicando que, com o aumento da idade, há o aumento da espessura de ambas as carótidas. E quando associado a espessura da carótida direita e esquerda com os dados antropométricos (índice de massa corporal, circunferência abdominal e circunferência de pescoço) notou-se relação diretamente proporcional, porém sem diferença significativa (Figura 1).

Na correlação entre a espessura da carótida direita e esquerda com os exames de perfil glicêmico (glicemia de jejum, hemoglobina glicada e insulina), os resultados obtidos na associação com insulina foram inversamente proporcionais, porém sem diferença significativa. Já os níveis de HbA1c e glicemia em jejum foram diretamente proporcionais a da espessura da carótida, embora também sem diferença significativa (Figura 2).

Também foi analisada a correlação das carótidas com níveis séricos de vitamina D o qual apresentou valor inversamente proporcional, sem diferença significativa ( $r = -0.1200$  e  $p = 0.4015$ ); e, ao correlacionar com a pressão arterial sistólica encontraram-se valores diretamente proporcionais ( $r = 0.2439$  e  $p = 0.0845$ )



**Figura 1.** Correlação entre a idade e parâmetros antropométricos com a espessura da carótida direita e esquerda. (a) Idade e espessura da carótida direita. (b) Idade e espessura da carótida esquerda. (c) Índice de massa corporal e espessura da carótida direita. (d) Índice de massa corporal e espessura da carótida esquerda. (e) Circunferência abdominal e espessura da carótida direita. (f) Circunferência abdominal e espessura da carótida esquerda. (g) Circunferência do pescoço e espessura da carótida direita. (h) Circunferência do pescoço e espessura da carótida esquerda.



**Figura 2.** Correlação entre a perfil glicêmico e a espessura da carótida direita e esquerda. (a) Glicemia em jejum e espessura da carótida direita. (b) Glicemia em jejum e espessura da carótida esquerda. (c) Hemoglobina glicada e espessura da carótida direita. (d) Hemoglobina glicada e espessura da carótida esquerda. (e) Insulina e espessura da carótida direita. (f) Insulina e espessura da carótida esquerda.

## DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo mostraram que houve maior número de pacientes que apresentavam placas de aterosclerose com deficiência relativa de vitamina D em comparação aos pacientes que não possuíam essa comorbidade. Ademais, ao correlacionar a vitamina D com a espessura das carótidas obtiveram-se valores inversamente proporcionais, porém sem diferença significativa ( $p > 0,05$ ). Estudos populacionais brasileiros demonstram que a prevalência da hipovitaminose D no nosso país é elevada.<sup>10</sup> No entanto, a associação entre a espessura da carótida média direita / esquerda com essa variável ainda é contraditória na literatura.

Diferentemente dos nossos resultados, Chen et al<sup>2</sup> revelaram, em uma meta-análise, estreita ligação entre hipovitaminose D e aterosclerose carotídea, independentes de fatores de risco convencionais. De uma perspectiva clínica, os seus resultados sugeriram que baixos níveis de vitamina D séricos devem ser reconhecidos como um possível fator de risco para doenças cardiovasculares ateroscleróticas. Curiosamente, um estudo de coorte com pacientes soropositivos do Canadá notou também menor nível basal de vitamina D associada à maior progressão de doença vascular, quando avaliada a espessura da camada íntima-média da carótida.<sup>11</sup> E, apesar de resultados inconsistentes, a meta-análise de um estudo prospectivo de mortalidade por doenças cardiovasculares sugere uma associação inversamente linear entre vitamina D e risco de desenvolver doença cardiovascular com um limiar de 25(OH) inferior a 60 nmol/L.<sup>12</sup>

Askarian et al<sup>13</sup> encontraram uma correlação negativa entre os níveis de vitamina D e espessura carotídea média direita / esquerda em pacientes que faziam hemodiálise ( $r = -0,096 / p = 0,508$ ,  $r = -0,008 / p = 0,953$ , respectivamente), porém, também não encontraram diferença significativa. Da mesma forma, Lee et al<sup>14</sup> não encontraram associação entre hipovitaminose D e índices de aterosclerose em pacientes coreanos.

Em outro estudo, com diferença significativa, foi demonstrado que o risco absoluto de presença de placas carotídeas foi de 37,0% em 1889 pacientes com deficiência de vitamina D e 23,7% em 2.883 pacientes

controles.<sup>15</sup>

Wang et al<sup>16</sup>, além de sugerirem que a diminuição dos níveis séricos de vitamina D demonstrou tendência em aumentar a espessura íntima-média carotídea e placas da carótida, mostraram ainda que os pacientes do grupo que possuíam placa carotídea eram mais velhos, apresentavam maior PAS e maiores níveis de HbA1c. De forma similar, em nosso estudo o grupo com aterosclerose carotídea era de indivíduos mais velhos (média de idade de  $62,32 \pm 7,87$  anos) e apresentaram maiores níveis de HbA1c ( $p > 0,05$ ). Porém, mostrou-se inverso, ao analisar a pressão arterial sistólica ( $p > 0,05$ ). Um estudo realizado por Shui et al<sup>17</sup> evidenciaram que a espessura média-intimal carotídea é diretamente proporcional aos valores de glicemia em jejum (com  $p < 0,001$ ). Nossos dados também mostram que os valores da glicemia em jejum foram diretamente proporcionais à espessura da carótida, embora sem diferença significativa, conforme observado na Figura 2. Os pacientes com aterosclerose carotídea possuem média maior de valores de glicemia em jejum ao comparar com pacientes sem aterosclerose, embora também sem diferença significativa (tabela 2).

Dash et al<sup>18</sup>, em seu estudo que compara pacientes com histórico familiar e sem histórico familiar de *diabetes mellitus* mostrou aumento da resistência à insulina e do aumento da espessura carotídea nos pacientes com histórico familiar de *diabetes mellitus*, embora sem diferença significativa. Ao relacionarem níveis séricos de glicemia, hemoglobina glicada e IMC com a espessura da carótida, os pesquisadores obtiveram valores diretamente proporcionais e com diferença significativa. Nosso estudo, ao correlacionar tais dados, embora também tenham sido diretamente proporcionais, não mostraram diferença significativa para nenhuma das variáveis citadas.

No presente estudo observou-se que pacientes do sexo masculino possuem maior chance de apresentarem placas ateromatosas nas carótidas do que as mulheres, com diferença significativa ( $p = 0,002$ ). Outro estudo, realizado na África, constatou a mesma afirmativa, também com diferença significativa.<sup>6</sup>

Quanto à correlação dos dados antropométricos com a espessura das carótidas, nosso

estudo mostrou que o IMC, circunferência abdominal e do pescoço foram diretamente proporcionais a espessura das carótidas direita e esquerda, embora sem diferença significativa para nenhuma das variáveis, conforme Figura 1. Eickemberg et al<sup>19</sup>, evidenciaram que a circunferência abdominal foi o indicador mais fortemente associado à espessura carotídea. Jin et al<sup>20</sup> também encontraram associação entre os índices de obesidade e espessura íntima-média carotídea em trabalhadores de escritório da Coreia. Winckler et al<sup>21</sup> encontraram uma associação positiva entre a espessura carotídea íntima-média, porém sem diferença significativa, quando ajustada para sexo, idade, IMC, tabagismo, pressão arterial sistólica, colesterol total e HbA1c, sendo que a idade e a pressão arterial sistólica foram significativamente associadas à espessura da carótida.

## CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo sugerem uma associação positiva entre a espessura da carótida com os dados antropométricos (IMC, circunferência abdominal e circunferência do pescoço), glicemia de jejum, HbA1c e pressão arterial. Para as variáveis vitamina D e insulina houve associação negativa. No entanto, a associação não foi significativa para nenhuma das variáveis. Houve associação positiva significativa apenas ao relacionar a espessura carotídea com a idade dos participantes e com o sexo masculino.

Uma limitação deste estudo foi o número pequeno de pacientes abordados. Em uma população maior, talvez tais dados correlacionados pudessem se apresentar de forma diferente. A alta prevalência de doença cardiovascular, que está associada a maior mortalidade em indivíduos com alterações nas variáveis antropométricas, glicêmicas e concentrações séricas de vitamina D avaliadas em nosso estudo podem ser requisitos adicionais para medidas preventivas e terapêuticas contra a aterosclerose carotídea precoce.

## REFERÊNCIAS

1. Wang P, Xu YY, Lv TT, Guan SY, Li XM, Li XP, et al. Subclinical Atherosclerosis in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Angiology*. 2019 Feb;70(2):141-159.
2. Chen F, Liu T, Xu L, Zhang L, Zhou X. Association of Serum Vitamin D Level and Carotid Atherosclerosis A Systematic Review and Meta-analysis. *J Ultrasound Med*. 2018 Jun;37(6):1293-1303.
3. Ferreira CES, Maeda SS, Batista MC, Lazaretti-Castro M, Vasconcellos LS, Madeira M, et al. Posicionamento Oficial da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) – Intervalos de Referência da Vitamina D - 25(OH) D. 2018.
4. Khosravi ZS, M Kafeshani, Tavasoli P, Zadeh AH, Entezari MH. Effect of Vitamin D supplementation on weight loss, glycemic indices, and lipid profile in obese and overweight women: A clinical trial study. *International Journal of Preventive Medicine*. 2018; 9(1): 63.
5. Brauna C, Vieira RFFA, Kuhl AM, Melhen ARF, Benemann GD, Schiessel DL et al. Análise da efetividade de estratégia nutricional em mulheres com síndrome metabólica. *Saúde e Pesqui*. 2019 maio-ago; 12(2): 241-251
6. Nonterah EA, Boua PR, Klipstein-Grobusch K, Asiki G, Micklesfield LK, Agongo G, et al. Classical Cardiovascular Risk Factors and HIV are Associated With Carotid Intima-Media Thickness in Adults From Sub-Saharan Africa: Findings From H3Africa AWI-Gen Study. *J Am Heart Assoc*. 2019 Jul 16;8(14):e011506. doi: 10.1161/JAHA.118.011506. Epub 2019 Jul 13.
7. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Abridged Edition. 1988.
8. Gibson R.S. Principles of nutritional assessment. 2<sup>o</sup> Edition, Oxford University Press, 2005.
9. Freire CMV, Alcantara ML, Santos SN, Amaral SI, Veloso O, Porto CLL, et al. Recomendação para a



- Quantificação pelo Ultrassom da Doença Aterosclerótica das Artérias Carótidas e Vertebrais: Grupo de Trabalho do Departamento de Imagem Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia – DIC – SBC. *Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc.* 2015 Abril; 28(nº especial):e1- e64.
10. Ferreira D, de Bragança AC, Volpini RA, Shimizu MHM, Gois PHF, Girardi ACC, et al. Vitamin D deficiency is a potential risk factor for lipid Amphotericin B nephrotoxicity. *PLoS Negl Trop Dis.* 2019 Jul 11;13(7).
  11. Huff H, Merchant AT, Lonn E, Pullenayegum E, Smaill F, Smieja M. Vitamin D and progression of carotid intima-media thickness in HIV-positive Canadians. *HIV Med.* 2018 Feb;19(2):143-151.
  12. Wang L, Song Y, Manson JE, Pilz S, März W, Michaëlsson K, et al. Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012 Nov;5(6):819-29.
  13. Askarian F, Ghorbanihaghjo A, Argani H, Sanajou D, Nasehi N, Askarian R, et al. Soluble Tumor Necrosis Factor Like Weak Inducer of Apoptosis and Vitamin D in Hemodialysis Patients: Relation to Carotid Intima-Media Thickness. *Indian J Clin Biochem.* 2018 Jul;33(3):297-303.
  14. Lee YH, Kweon SS, Choi JS, Nam HS, Park KS, Choi SW, et al. Association of serum vitamin D and parathyroid hormone with subclinical atherosclerotic phenotypes: The Dong-gu Study. *PLoS One.* 2017 Oct 31;12(10):e0186421.
  15. Lupoli R, Vaccaro A, Ambrosino P, Poggio P, Amato M, Di Minno MN. Impact of Vitamin D deficiency on subclinical carotid atherosclerosis a pooled analysis of cohort studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 May 9.
  16. Wang Y, Zhang H. Serum 25-Hydroxyvitamin D<sub>3</sub> Levels Are Associated with Carotid Intima-Media Thickness and Carotid Atherosclerotic Plaque in Type 2 Diabetic Patients. *J Diabetes Res.* 2017;2017:3510275.
  17. Shui W, Zhang YQ, Zhang YF, Zhang Q, Zhao M, Xi B. Association of abnormal metabolic indices and its clustering with carotid intima-media thickness in childhood. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* 2019 Jul 6;53(7):692-695.
  18. Dash DK, Choudhury AK, Singh M, Mangaraj S, Mohanty BK, Baliarsinha AK. Effect of parental history of diabetes on markers of inflammation, insulin resistance and atherosclerosis in first degree relatives of patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr.* 2018 May;12(3):285-289.
  19. Eickemberg M, Amorim LDAF, Almeida MDCC, Aquino EML, Fonseca MJMD, Santos IS, et al. Indicators of Abdominal Adiposity and Carotid Intima-Media Thickness: Results from the Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brazil). *Arq Bras Cardiol.* 2019 Mar;112(3):220-227.
  20. Jin Y, Kim D, Cho J, Lee I, Choi K, Kang H. Association between Obesity and Carotid Intima-Media Thickness in Korean Office Workers: The Mediating Effect of Physical Activity. *Biomed Res Int.* 2018 Aug 1; 2018:4285038.
  21. Winckler K, Tarnow L, Lundby-Christensen L, Almdal TP, Wiinberg N, Eiken P, et al. Vitamin D, carotid intima-media thickness and bone structure in patients with type 2 diabetes. *Endocr Connect.* 2015; 4:128–135.