

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**  
**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**



**Β' ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**  
**ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΠΑΙΔΩΝ ΑΘΗΝΩΝ «Π. & Α. ΚΥΡΙΑΚΟΥ»**

*Διευθύντρια: Καθηγήτρια Μ. Τσολιά*

**Συσχέτιση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων  
με παράγοντες προφλεγμονώδους διεργασίας  
σε παιδιά με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1**

**ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ Α. ΤΣΟΥΒΑΛΑΣ**

ΠΑΙΔΙΑΤΡΟΣ

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

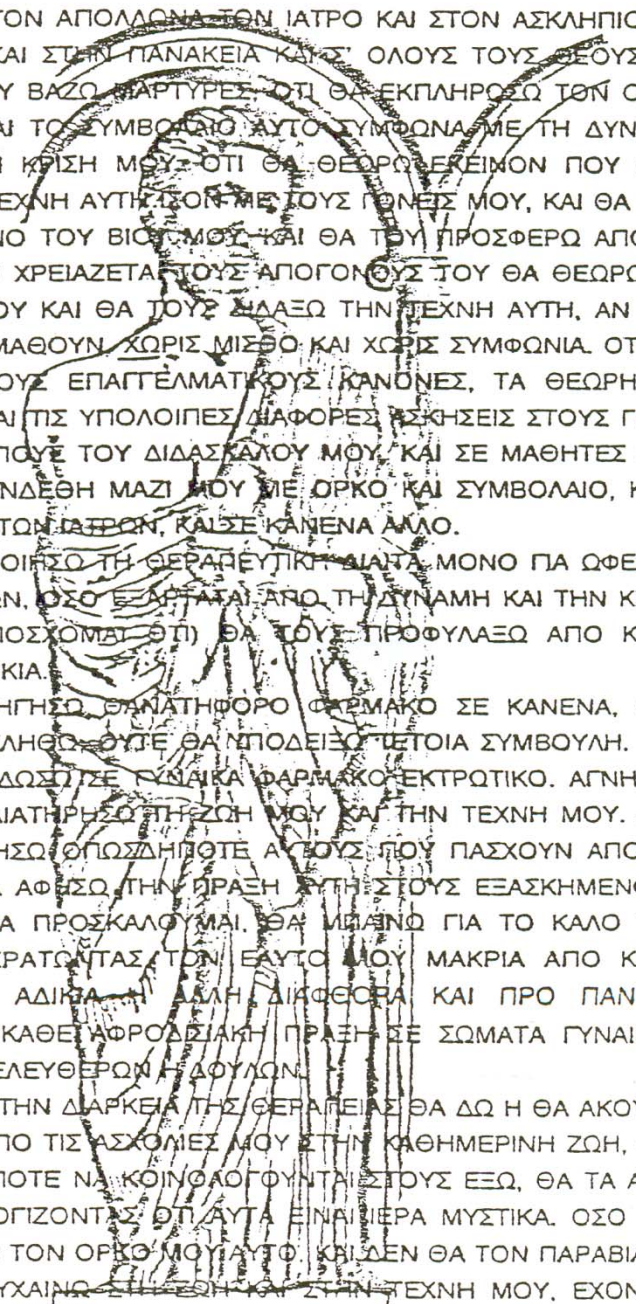
**ΑΘΗΝΑ 2014**

ΕΘΝΙΚΟΝ & ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΑΘΗΝΩΝ



ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

## ΙΠΠΟΚΡΑΤΙΚΟΣ ΟΡΚΟΣ ΜΕΤΑΦΡΑΣΗ



ΟΡΚΙΖΟΜΑΙ ΣΤΟΝ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΤΟΝ ΙΑΤΡΟ ΚΑΙ ΣΤΟΝ ΑΣΚΛΗΠΙΟ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΠΑΝΑΚΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤ' ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΘΕΟΥΣ ΚΑΙ ΤΙΣ ΘΕΕΣ, ΠΟΥ ΒΑΖΩ ΜΑΡΤΥΡΕΣ, ΟΤΙ ΘΑ ΕΚΠΛΗΡΩΣΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ ΚΑΙ ΤΟ ΣΥΜΒΟΛΑΙΟ ΑΥΤΟ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ, ΟΤΙ ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΕΚΕΙΜΟΝ ΠΟΥ ΜΟΥ ΔΙΔΑΞΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΑΥΤΗ, ΤΟΝ ΜΕ ΤΟΥΣ ΓΟΝΕΙΣ ΜΟΥ, ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΝ ΚΑΝΩ ΚΟΙΝΩΝΟ ΤΟΥ ΒΙΟΥ ΜΟΥ, ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΥ ΠΡΟΣΦΕΡΩ ΑΠΟ ΤΑ ΔΙΚΑ ΜΟΥ ΟΤΙ ΧΡΕΙΑΖΕΤΑΙ ΤΟΥΣ ΑΠΟΓΟΝΟΥΣ ΤΟΥ ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΩΣ ΑΔΕΛΦΟΥΣ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΥΣ ΔΙΔΑΞΩ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΑΥΤΗ, ΑΝ ΕΠΙΘΥΜΟΥΝ ΝΑ ΜΑΘΟΥΝ, ΧΩΡΙΣ ΜΙΣΘΟ ΚΑΙ ΧΩΡΙΣ ΣΥΜΦΩΝΙΑ, ΟΤΙ ΘΑ ΜΕΤΑΔΩΣΩ ΤΟΥΣ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΟΥΣ ΚΑΝΟΝΕΣ, ΤΑ ΘΕΩΡΗΤΙΚΑ ΜΑΘΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΤΙΣ ΥΠΟΛΟΙΠΕΣ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΑΣΚΗΣΕΙΣ ΣΤΟΥΣ ΠΙΟΥΣ ΜΟΥ, ΣΤΟΥΣ ΠΙΟΥΣ ΤΟΥ ΔΙΔΑΣΚΑΛΟΥ ΜΟΥ, ΚΑΙ ΣΕ ΜΑΘΗΤΕΣ ΠΟΥ ΘΑ ΕΧΟΥΝ ΣΥΝΔΕΘΗ ΜΑΖΙ ΜΟΥ ΜΕ ΟΡΚΟ ΚΑΙ ΣΥΜΒΟΛΑΙΟ, ΚΑΤΑ ΤΗ ΣΥΝΗΘΕΙΑ ΤΩΝ ΙΑΤΡΩΝ, ΚΑΙ ΣΕ ΚΑΝΕΝΑ ΑΛΛΟ.

ΘΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΩ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΔΙΑΤΑ ΜΟΝΟ ΓΙΑ ΩΦΕΛΕΙΑ ΤΩΝ ΑΡΡΩΣΤΩΝ, ΟΣΟ ΕΞΑΡΤΑΤΑΙ ΑΠΟ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ, ΚΑΙ (ΥΠΟΣΧΟΜΑΙ ΟΤΙ) ΘΑ ΤΟΥΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΩ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΒΛΑΒΗ ΚΑΙ ΑΔΙΚΙΑ.

ΔΕΝ ΘΑ ΧΟΡΗΓΗΣΩ ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΣΕ ΚΑΝΕΝΑ, ΟΣΟ ΚΑΙ ΑΝ ΠΑΡΑΚΛΗΣΩ, ΟΥΤΕ ΘΑ ΑΠΟΔΕΙΞΩ ΤΕΤΟΙΑ ΣΥΜΒΟΥΛΗ. ΕΠΙΣΗΣ ΔΕΝ ΘΑ ΔΩΣΩ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΟ ΕΚΤΡΩΤΙΚΟ. ΑΓΝΗ ΚΑΙ ΚΑΘΑΡΗ ΘΑ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΤΗΤΟΣΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ. ΔΕΝ ΘΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΗΣΩ ΟΠΟΙΩΝΗΘΕ ΑΓΕΟΥΣ ΠΟΥ ΠΑΣΧΟΥΝ ΑΠΟ ΠΕΤΡΑ, ΑΛΛΑ ΘΑ ΑΦΗΣΩ ΤΗΝ ΠΡΑΞΗ ΑΥΤΗ ΣΤΟΥΣ ΕΞΑΣΚΗΜΕΝΟΥΣ. ΣΕ ΟΣΑ ΣΠΙΤΙΑ ΠΡΟΣΚΑΛΟΥΜΑΙ, ΘΑ ΜΕΙΛΝΩ ΓΙΑ ΤΟ ΚΑΛΟ ΤΩΝ ΑΡΡΩΣΤΩΝ, ΚΡΑΤΩΝΤΑΣ ΤΟΝ ΕΑΥΤΟ ΜΟΥ ΜΑΚΡΙΑ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΘΕΛΗΜΑΤΙΚΗ ΑΔΙΚΙΑ, Η ΑΛΛΗ ΔΙΚΑΙΟΣΥΝΑ ΚΑΙ ΠΡΟ ΠΑΝΤΩΝ ΜΑΚΡΙΑ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΑΦΡΟΔΙΣΙΑΚΗ ΠΡΑΞΗ ΣΕ ΣΩΜΑΤΑ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ Η ΔΟΥΛΩΝ.

ΟΣΑ ΔΕ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΘΑ ΔΩ Η ΘΑ ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΠΕΡΑ ΑΠΟ ΤΙΣ ΑΣΧΟΜΕΣ ΜΟΥ ΣΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΖΩΗ, ΟΣΑ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΠΟΤΕ ΝΑ ΚΟΙΝΟΛΟΓΟΥΝΤΑΙ ΣΤΟΥΣ ΕΞΩ, ΘΑ ΤΑ ΑΠΟΣΙΩΠΩ, ΥΠΟΛΟΓΙΖΟΝΤΑΣ ΟΤΙ ΑΥΤΑ ΕΙΝΑΙ ΠΕΡΑ ΜΥΣΤΙΚΑ. ΟΣΟ ΛΟΙΠΟΝ ΘΑ ΤΗΡΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ, ΚΑΙ ΔΕΝ ΘΑ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΙΑΣΩ, ΕΙΘΕ ΝΑ ΠΕΤΥΧΑΙΝΩ ΣΤΗΤΕΡΗΝ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ, ΕΧΟΝΤΑΣ ΚΑΛΟ ΟΝΟΜΑ ΠΑΝΤΟΤΕ ΑΝΑΜΕΣΤΑΙ ΣΤΟΥΣ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ. ΕΑΝ ΟΜΩΣ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΩ ΚΑΙ ΤΙΝΩ ΕΠΙΟΡΚΟΣ, ΝΑ ΤΙΑΘΩ ΤΑ ΑΝΤΙΘΕΤΑ.

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**Β' ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΠΑΙΔΩΝ ΑΘΗΝΩΝ «Π. & Α. ΚΥΡΙΑΚΟΥ»**

**ΔΙΕΥΘΥΝΤΕΣ: Καθηγητής Α.ΚΩΝΣΤΑΝΤΟΠΟΥΛΟΣ (2003-2007)**

**Καθηγητής Δ. ΚΑΦΕΤΖΗΣ (2007-2011)**

**Καθηγήτρια Χ. ΤΖΟΥΜΑΚΑ-ΜΠΑΚΟΥΛΑ (2011-2013)**

**Καθηγήτρια Μ. ΤΣΟΛΙΑ (2013-2014)**

**ΘΕΜΑ:**

**«Συσχέτιση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων**

**με παράγοντες προφλεγμονώδους διεργασίας**

**σε παιδιά με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1»**

**Υποψήφιος διδάκτωρ:**

**ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ Α. ΤΣΟΥΒΑΛΑΣ**

**ΠΑΙΔΙΑΤΡΟΣ**

**Επιστημονικός υπεύθυνος:**

**ΚΥΡΙΑΚΗ-ΑΘΗΝΑ ΚΑΡΑΒΑΝΑΚΗ**

**ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΡΙΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ**

**Β' ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΠΑΙΔΩΝ «Π. & Α. ΚΥΡΙΑΚΟΥ»**

Αριθμός Πρωτοκόλλου: 2684/08.11.2006

Αθήνα: 06/07/2006

**ΑΘΗΝΑ 2014**

### **Μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής:**

**Κυριακή-Αθηνά Καραβανάκη:** Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής και Σακχαρώδη Διαβήτη, Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

**Αναστάσιος Παπαδημητρίου:** Αναπληρωτής Καθηγητής Παιδιατρικής και Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας, Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

**Χριστίνα Κανακά-Gantenbein:** Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας και Σακχαρώδη Διαβήτη, Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

### **Μέλη της επταμελούς εξεταστικής επιτροπής:**

**Δημήτριος Γουργιώτης:** Καθηγητής Κλινικής Βιοχημείας, Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

**Κυριακή-Αθηνά Καραβανάκη:** Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής και Σακχαρώδη Διαβήτη, Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

**Αναστάσιος Παπαδημητρίου:** Αναπληρωτής Καθηγητής Παιδιατρικής και Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας, Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

**Χριστίνα Κανακά-Gantenbein:** Καθηγήτρια Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας και Σακχαρώδη Διαβήτη, Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

**Μαρία Τσολιά:** Καθηγήτρια Παιδιατρικής - Λοιμωξιολογίας, Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

**Αναστασία Γαρούφη:** Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής, Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

**Ειρήνη Λαμπρινουδάκη:** Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ενδοκρινολογίας, Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Ημερομηνία κατάθεσης της διδακτορικής διατριβής: 15/7/2014

«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής υπό της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλοί την αποδοχή των γνωμών του συγγραφέως». Νόμος 5343/1932, άρθρον 202, παράγραφος 2.

*Στην οικογένειά μου*

## **Ευχαριστίες**

*Αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω θερμά όλους όσους με βοήθησαν να ολοκληρώσω αυτό το πόνημα:*

*Την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής και Σακχαρώδη Διαβήτη του Πανεπιστημίου Αθηνών κ. Κυριακή-Αθηνά Καραβανάκη για τη σημαντική συμβολή της στο σχεδιασμό, την εκτέλεση, τη συγγραφή και ολοκλήρωση της μελέτης, για την καθοριστική βοήθεια που μου προσέφερε καθ' όλη τη διάρκεια και σε όλα τα επίπεδα αξιολόγησης της παρούσας μελέτης, καθώς και για την τιμή που μου έκανε να είναι επιβλέπον μέλος της διδακτορικής μου διατριβής.*

*Τον Αναπληρωτή Καθηγητή Παιδιατρικής και Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών κ. Αναστάσιο Παπαδημητρίου και την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας και Σακχαρώδη Διαβήτη του Πανεπιστημίου Αθηνών κ. Χριστίνα Κανακά-Gantenbein για την εμπιστοσύνη τους για την ολοκλήρωση της παρούσας μελέτης και για την τιμή που μου έκαναν να είναι μέλη της διδακτορικής μου διατριβής.*

*Την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ενδοκρινολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών κ. Ειρήνη Λαμπρινουδάκη για την υποστήριξη, το ενδιαφέρον και τη γόνιμη συνεργασία της σε σημαντικά στάδια της παρούσας μελέτης.*

*Τον Ομότιμο Καθηγητή Παιδιατρικής - Λοιμωξιολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών κ. Δημήτριο Καφετζή για την εμπιστοσύνη με την οποία με περιέβαλε από την πρώτη στιγμή που ανάλαβε τη διεύθυνση της Β' Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, καθώς και για τη στήριξη και το συνεχές ενδιαφέρον του σε όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της διδακτορικής μου διατριβής.*

*Τον Καθηγητή Κλινικής Βιοχημείας του Πανεπιστημίου Αθηνών κ. Δημήτριο Γουργιώτη για τις πολύτιμες συμβουλές του και το ενδιαφέρον του από τα πρώτα βήματα της επιστημονικής μου δραστηριότητας.*

*Τη Διευθύντρια του Ακτινολογικού Τμήματος του Νοσοκομείου Παίδων Αθηνών «Π. & Α. Κυριακού» κ. Μαρίνα Βακάκη για την ακούραστη συνδρομή της όσον αφορά τον υπερηχογραφική έλεγχο των ατόμων της μελέτης.*

*Τη Διευθύντρια του Ορμονολογικού Τμήματος του Νοσοκομείου Παίδων Αθηνών «Π. & Α. Κυριακού» κ. Ασπασία Φωτεινού για τη βοήθεια της στη διεκπεραίωση εργαστηριακού μέρους της μελέτης.*

*Διευθύντρια του Βιοχημικού Τμήματος του Νοσοκομείου Παίδων Αθηνών «Π. & Α. Κυριακού» κ. Ειρήνη Παρασκάκη για τη βοήθεια που μου προσέφερε στη διεκπεραίωση εργαστηριακού μέρους της μελέτης.*

*Την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πειραματικής Φυσιολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών κ. Έλλη Κάμπερ, με την οποία είχα την ευτυχία να συνεργασθώ στα πρώτα μου βήματα στον τομέα της έρευνας.*

*Αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω ιδιαίτερα την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής του Πανεπιστημίου Αθηνών κ. Χριστίνα Καραγιάννη, με την οποία είχα την ευτυχία να συνεργασθώ από τα πρώτα βήματα της επιστημονικής μου δραστηριότητας, να με καθοδηγήσει σε όλα τα στάδια της μελέτης και να συμβάλει στη φάση της συγγραφής της διατριβής.*

*Νιώθω την ανάγκη να ευχαριστήσω αμέριστα τη σύζυγό μου, Πανεπιστημιακή Υπότροφο της Β' Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών κ. Αρετή Αυγουλέα για την επιστημονική της βοήθεια και την συμπαράσταση που μου προσέφερε σε όλη τη διάρκεια της διδακτορικής μου διατριβής, χωρίς την οποία δε θα είχε ολοκληρωθεί αισίως αυτή η προσπάθεια.*

*Θα ήταν παράλειψή μου να μην ευχαριστήσω τους συνεργάτες του Διαβητολογικού Εξωτερικού Ιατρείου της Β' Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών του Νοσοκομείου Παίδων «Π. & Α. Κυριακού» για την άριστη συνεργασία τους, τόσο στο κλινικό, όσο και στο ερευνητικό πεδίο, καθώς και για τη δημιουργία φιλικού περιβάλλοντος, απαραίτητου για την υποδοχή και φροντίδα των μικρών ασθενών.*



*Τέλος, στα παιδιά και στα μέλη των οικογενειών τους, που πήραν μέρος στην παρούσα μελέτη, εκφράζω τη βαθιά ευγνωμοσύνη μου.*

<b>A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....</b>	<b>12</b>
<b>ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....</b>	<b>13</b>
<b>ΑΓΓΛΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....</b>	<b>15</b>
<b>1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....</b>	<b>17</b>
<b>2. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ.....</b>	<b>19</b>
2.1 Διαγνωστικά κριτήρια.....	19
2.2 Τύποι Σακχαρώδη Διαβήτη.....	20
<b>3. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 1 (ΣΔ1).....</b>	<b>23</b>
3.1 Εισαγωγή και επιδημιολογικά στοιχεία.....	23
3.2 Αιτιοπαθογένεια του ΣΔ1.....	25
3.3 Γενετική του ΣΔ1.....	28
3.4 Ο ρόλος των περιβαλλοντικών παραγόντων στην παθογένεια του ΣΔ1.....	28
3.5 Επιπλοκές του ΣΔ1.....	30
3.5.1 Οξείες επιπλοκές.....	30
α) Διαβητική κετοξέωση.....	30
β) Υπογλυκαιμία.....	31
3.5.2 Χρόνιες αγγειακές επιπλοκές.....	31
α) Διαβητική μικροαγγειοπάθεια.....	32
α.1 Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια.....	32
α.2 Διαβητική νεφροπάθεια.....	32
α.3 Διαβητική νευροπάθεια.....	33
β) Διαβητική μακροαγγειοπάθεια.....	34
γ) Άλλες επιπλοκές.....	35
<b>4. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 1 (ΣΔ1) ΚΑΙ ΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ.....</b>	<b>37</b>
4.1 Εισαγωγή.....	37
4.2 Διαβητική μακροαγγειοπάθεια και δυσλειτουργία του ενδοθηλίου.....	38
4.2.1 Ανατομία αγγειακού τοιχώματος.....	38
4.2.2 Παθογενετικοί μηχανισμοί διαβητικής μακροαγγειοπάθειας.....	40
4.2.3 Παθολογική φυσιολογία αθηρωματικής νόσου – μακροαγγειοπάθειας.....	47
4.2.4 Παθολογική φυσιολογία ενδοθηλιακής βλάβης στη διαβητική μακροαγγειοπάθεια.....	49
4.2.5 Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση διαβητικής μακροαγγειοπάθειας.....	50
4.2.6 Αντιμετώπιση μικρο- και μακροαγγειοπάθειας σε ασθενείς με ΣΔ1.....	52
4.3 Εργαστηριακοί μέθοδοι εκτίμησης της ενδοθηλιακής βλάβης....	53
4.3.1 Μέτρησης της ροής στη βραχιόνιο αρτηρία.....	53
4.3.2 Ψηφιακή τονομετρία παλμικού πλάτους και ψηφιακή θερμική παρακολούθηση της αγγειακής λειτουργίας.....	55
4.3.3 Μέτρηση παλμικής ταχύτητας του αρτηριακού κύματος.....	55
4.3.4 Πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων αρτηριών.....	56
4.5 Βιοχημικοί δείκτες ενδοθηλιακής βλάβης.....	62
4.6 Οστεοπροτεγερίνη (osteoprotegerin-OPG) και RANKL (Receptor Activator of Nuclear factor-κB Ligand).....	65
4.7 OPG-RANKL, αθηρωμάτωση και καρδιαγγειακή νόσος.....	67

4.8 OPG-RANKL και δυσλειτουργία του ενδοθηλίου των αγγείων στο σακχαρώδη διαβήτη.....69

---

**Β. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....73**

1. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΝΤΜΗΣΕΩΝ.....	74
2. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	75
3. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	78
4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	86
5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	99
6. ΠΙΝΑΚΕΣ.....	115
7. ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΑ.....	129

**Γ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....141**

**Δ. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....157**

1. ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ.....	158
2. ΕΓΓΡΑΦΟ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ .....	168

## **A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (ΣΔ1) είναι ένας γενικά αποδεκτός αθηρογόνος παράγοντας. Το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων αποτελεί πρώιμο δείκτη ενδοθηλιακής βλάβης σε ασθενείς με ΣΔ1. Όμως, υπάρχουν περιορισμένες σχετικές μελέτες σε παιδιά και εφήβους με αντιφατικά αποτελέσματα. Επίσης, οι βιοχημικοί δείκτες του συστήματος OPG/RANKL, που εμπλέκονται στον οστικό μεταβολισμό, έχουν περιορισμένα μελετηθεί και ως δείκτες ενδοθηλιακής βλάβης σε ενήλικες με ΣΔ με ικανοποιητικά αποτελέσματα, ενώ δεν υπάρχει σχετική μελέτη σε παιδιά και εφήβους με ΣΔ1.

**Σκοπός:** Σκοπός της μελέτης μας ήταν να υπολογίσουμε το πάχος του έσω - μέσου χιτώνα των καρωτίδων (CIMT) παιδιών και εφήβων με ΣΔ1 σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες, με αντιστοιχία ως προς το φύλο, την ηλικία και τον BMI. Επίσης, σκοπός μας ήταν να εκτιμήσουμε την αξία των βιοχημικών δεικτών OPG/RANKL ως πρώιμων δεικτών ενδοθηλιακής βλάβης σε παιδιά και εφήβους με ΣΔ1 και υγιείς συνομήλικους μάρτυρες.

**Υλικά και Μέθοδοι:** Συμπεριελήφθησαν στη μελέτη μας 56 παιδιά και έφηβοι με ΣΔ1 που παρακολουθούνται στο Διαβητολογικό Ιατρείο της Β' Παιδιατρικής Πανεπιστημιακής Κλινικής του Νοσοκομείου Παίδων «Π. & Α. Κυριακού» και 28 υγιείς μάρτυρες. Οι ασθενείς και μάρτυρες της μελέτης μας υποβλήθηκαν σε υπερηχογραφική μέτρηση του CIMT, καθώς και σε ανθρωπομετρικές και εργαστηριακές μετρήσεις, που συμπεριελάμβαναν καθιερωμένους βιοχημικούς καρδιαγγειακούς δείκτες, καθώς και τις παραμέτρους OPG, RANKL.

**Αποτελέσματα:** Οι ανθρωπομετρικές, εργαστηριακές μετρήσεις, καθώς και οι τιμές του CIMT, δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ διαβητικών ασθενών και μαρτύρων. Όμως, οι ασθενείς με μακράς διάρκειας διαβήτη ( $\geq 7.4$  years) παρουσίασαν μία τάση για υψηλότερες CIMT μετρήσεις (CIMT=0.50 vs 0.45 mm,  $p=0.086$ ) συγκριτικά με τα υπόλοιπους διαβητικούς ασθενείς της μελέτης. Επίσης, οι ασθενείς με μικρολευκωματινουρία είχαν σημαντικά μεγαλύτερο CIMT συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς μικρολευκωματινουρία (CIMT= 0.49 vs 0.44 mm,  $p=0.035$ ) αντίστοιχα. Το CIMT παρουσίαζε σημαντική αρνητική συσχέτιση με την OPG ( $r=-0.90$ ,  $p=0.036$ ) και τον παράγοντα sRANKL ( $r=-$

0.92,  $p=0.024$ ), μόνο στην ομάδα των παιδιών με ΣΔ1 και μικρολευκωματινουρία, αλλά όχι στο σύνολο των διαβητικών ασθενών. Το BMI ήταν ο μόνος παράγοντας που είχε ανεξάρτητη στατιστικά σημαντική συσχέτιση με το CIMT ( $\beta=0.418$ ,  $p=0.027$  σε όλα τα άτομα της μελέτης μας,  $\beta=0.604$ ,  $p=0.013$  στους διαβητικούς ασθενείς) και η OPG ( $\beta=-0.335$ ,  $p=0.002$  σε όλα τα άτομα,  $\beta=-0.360$ ,  $p=0.007$  στους διαβητικούς ασθενείς). Ο παράγοντας RANKL δε συσχετίσθηκε με καμία παράμετρο στο σύνολο των ασθενών μας, ενώ στην ομάδα ασθενών με μακρά διάρκεια διαβήτη συσχετίσθηκε με τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων ( $r=0.56$ ,  $p=0.037$ ). Από τα μοντέλα μονοπαραγοντικής γραμμικής παλινδρόμησης του CIMT σε σχέση με διάφορους παράγοντες φαίνεται ότι σημαντικός παράγοντας συσχέτισης είναι το BMI των παιδιών με ΣΔ1 ( $\beta \pm SE$ :  $0.008 \pm 0.003$ ,  $p=0.01$ ), καθώς και η ύπαρξη μικρολευκωματινουρίας ( $\beta \pm SE$ :  $0.049 \pm 0.021$ ,  $p=0.03$ ).

**Συμπεράσματα:** Τα εργαστηριακά και υπερηχογραφικά ευρήματα δείχνουν την απουσία υποκλινικής αθηρωμάτωσης στα παιδιά και εφήβους με ΣΔ1 της μελέτης μας, με εξαίρεση την ομάδα με μακρά διάρκεια νόσου ή με μικρολευκωματινουρία. Οι παράγοντες OPG και RANKL ήταν επηρεασμένοι στις ομάδες με μικρολευκωματινουρία ή αυξημένο σωματικό βάρος ή μακρά διάρκεια νόσου, δηλαδή σε παιδιά και εφήβους με ΣΔ1 που ενδεχομένως έχουν ήδη εκδηλώσεις αθηρωμάτωσης. Το σωματικό βάρος σώματος ήταν η μόνη παράμετρος που συσχετιζόταν σημαντικά με το CIMT και τα επίπεδα OPG στους ασθενείς με ΣΔ1 της μελέτης μας, γεγονός που υποδηλώνει τη συμβολή του αυξημένου σωματικού βάρους στην εμφάνιση ενδοθηλιακής βλάβης νωρίς στην πορεία του νεανικού διαβήτη.

## ΑΓΓΛΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Introduction:** Type 1 diabetes (T1D) is a generally accepted atherogenic risk factor. Carotid intima media thickness (CIMT) is considered as an early marker of subclinical atherosclerosis in patients with T1D. However, there are limited relevant studies in children and adolescents with T1D, with conflicting results. Moreover, factors OPG/RANKL, which are markers of bone turnover, have been successfully evaluated as surrogate biomarkers of early cardiovascular disease, in limited studies on adult patients with T1D or T2D, while there is no relative previous study in childhood diabetes.

**Aims:** We aimed to assess carotid intima - media thickness (CIMT) in T1D children and adolescents, in comparison with controls matched for gender, age and BMI. We also aimed to evaluate biomarkers of the OPG/RANKL system as early markers of endothelial dysfunction in T1D youngsters and in healthy controls.

**Materials and Methods:** The study included 56 children and adolescents with T1D attending the Diabetic Clinic of the 2<sup>nd</sup> Department of Paediatrics, “P.& A. Kyriakou” Children’s Hospital and 28 age, sex and BMI matched healthy controls. The study population was submitted to sonographic assessment of CIMT and also to anthropometric and laboratory measurements, including serum OPG, sRANKL and CIMT, as well as traditional biochemical cardiometabolic parameters.

**Results:** Anthropometric, laboratory, and CIMT measurements were not different between youngsters with T1D and matched controls. However, patients with long diabetes duration (>7.4 years) had a trend towards higher CIMT measurements than the rest of the diabetic group (CIMT=0.50 vs 0.45 mm,  $p=0.086$ ). Moreover, patients with microalbuminuria had significantly higher CIMT measurements than the normoalbuminuric diabetic patients (CIMT= 0.49 vs 0.44 mm,  $p=0.035$ ) respectively. In the microalbuminuric group, but not in the total diabetic group, CIMT was significantly negatively correlated with OPG ( $r=-0.90$ ,  $p=0.036$ ) and sRANKL factors ( $r=-0.92$ ,  $p=0.024$ ). BMI was the only factor significantly and independently associated with CIMT ( $\beta=0.418$ ,  $p=0.027$  for all subjects;  $\beta=0.604$ ,  $p=0.013$  for diabetic patients) and with serum OPG ( $\beta=-0.335$ ,  $p=0.002$  for all subjects;  $\beta=-0.360$ ,

p=0.007 for diabetic patients). sRANKL was not related to any factor in the total T1D group, while in the group with long diabetes duration it was associated with triglyceride levels ( $r= 0.56$ ,  $p=0.037$ ). From the linear regression models it was found that CIMT in T1DM patients was predominantly associated with BMI ( $\text{beta}\pm\text{SE}$ :  $0.008\pm 0.003$ ,  $p=0.01$ ), as well as with the presence of microalbuminuria ( $\text{beta}\pm\text{SE}$ :  $0.049\pm 0.021$ ,  $p=0.03$ ).

**Conclusions:** Laboratory and sonographic findings indicate the absence of subclinical atherosclerosis in the T1D children and adolescents of our study, with the exception of patients with long diabetes duration or microalbuminuria. Factors OPG and RANKL were impaired only in the groups of T1D patients with long diabetes duration or increased BMI or microalbuminuria, who had also impaired CIMT. Body weight was the only factor, that was significantly correlated with CIMT and circulating OPG levels in young patients with T1D, which is suggestive of its contribution to the development of endothelial dysfunction early in the course of childhood diabetes.



## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ), παρόλη τη μεγάλη έρευνα που διεξάγεται στον τομέα αυτό, εξακολουθεί να αποτελεί ένα σημαντικό παγκόσμιο πρόβλημα υγείας. Είναι μια κοινή μεταβολική διαταραχή που προσβάλλει όλες τις ηλικίες και χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία, ως αποτέλεσμα διαταραχής στην έκκριση της ινσουλίνης ή τη δράση της ή και στα δύο αυτά χαρακτηριστικά. Διακρίνεται κυρίως σε ΣΔ τύπου 1 και ΣΔ τύπου 2. Ο ΣΔ τύπου 1 οφείλεται σε καταστροφή των β-κυττάρων των νησιδίων του Langerhans του παγκρέατος, κυρίως λόγω αυτοάνοσου μηχανισμού, με αποτέλεσμα μειωμένη έκκριση ινσουλίνης. Ο ΣΔ τύπου 2 είναι η συνηθέστερη μορφή (90-95% όλων των περιπτώσεων ΣΔ) και οφείλεται σε αντίσταση στην ινσουλίνη με παράλληλα με διαταραχή στην έκκριση ινσουλίνης.<sup>1</sup>

Σήμερα, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (World Health Organization: WHO), πάνω από 180 εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως υπολογίζεται ότι έχουν ΣΔ και προβλέπεται να ξεπεράσουν τον διπλάσιο αριθμό μέχρι το 2030<sup>1</sup>. Πρέπει επίσης να τονιστεί ότι η αυξανόμενη επίπτωση της παχυσαρκίας στα παιδιά και τους εφήβους έχει συνδεθεί με μια σημαντική αύξηση στον αριθμό των περιπτώσεων ΣΔ τύπου 2 ακόμη και σ' αυτές τις μικρές ηλικιακές ομάδες<sup>1-2</sup>.

Η μεγαλύτερη ανησυχία για τον ΣΔ είναι οι μακροχρόνιες επιπλοκές, στις οποίες οφείλεται η μεγάλη νοσηρότητα και θνητότητα που παρουσιάζει αυτή η ασθένεια. Μέσα στο 2005, έχει υπολογιστεί ότι 1,1 εκατομμύρια άνθρωποι απεβίωσαν από τη νόσο αυτή και αν ληφθούν υπόψη οι θάνατοι, στους οποίους ο ΣΔ είναι ένας σημαντικός παράγοντας, αλλά συνήθως δεν υπολογίζεται ως αιτία θανάτου, όπως π.χ. στην καρδιακή νόσο ή τη νεφρική ανεπάρκεια, ο αριθμός φτάνει τα 2,9 εκατομμύρια το χρόνο<sup>2</sup>. Ο WHO υπολογίζει ότι οι θάνατοι από ΣΔ θα αυξηθούν κατά 50% μέσα στα επόμενα 10 χρόνια, αν δε σημειωθεί άμεση και αποτελεσματική προσπάθεια στην πρόληψη και την αντιμετώπισή του. Η καρδιαγγειακή νόσος είναι υπεύθυνη για το μεγαλύτερο ποσοστό θνησιμότητας. Οι ενήλικες με ΣΔ έχουν 2-4 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να υποστούν καρδιαγγειακά συμβάντα συγκριτικά με τους μη-διαβητικούς<sup>1</sup>.

Τέλος, η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια<sup>3</sup> είναι μια από τις κυριότερες αιτίες τύφλωσης παγκοσμίως και η διαβητική νεφροπάθεια<sup>4</sup> αποτελεί μια από τις κυριότερες αιτίες νεφρικής νόσου τελικού σταδίου στον δυτικό κόσμο.

Για όλους τους παραπάνω λόγους, η έγκαιρη διάγνωση της ενδοθηλιακής βλάβης που αποτελεί τη βάση της παθογένειας των μακροχρόνιων επιπλοκών του ΣΔ, ακόμα και από την παιδική και εφηβική ηλικία είναι σημαντική για την πρόληψη και την αναστολή της εξέλιξής τους.

## 2. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

### 2.1 Διαγνωστικά κριτήρια

Η κύρια βιοχημική διαταραχή που χαρακτηρίζει το διαβήτη είναι η υπεργλυκαιμία. Η ομάδα μελέτης του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας πρότεινε το 1985 τα διαγνωστικά κριτήρια του διαβήτη, τα οποία βασίζονται στη μέτρηση των επιπέδων της γλυκόζης νηστείας, καθώς και 2 ώρες μετά τη λήψη από το στόμα 1,75 gr/Kg γλυκόζης<sup>5</sup>. Τα κριτήρια αυτά τροποποιήθηκαν από την Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρία το 1995<sup>6</sup>.

Σύμφωνα με τις νέες προτάσεις, η διάγνωση του διαβήτη γίνεται όταν πληρούνται ένα από τα παρακάτω τρία κριτήρια:

1. Πολυουρία, πολυδιψία, απώλεια βάρους και συγκέντρωση γλυκόζης πλάσματος  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol/L) σε τυχαία μέτρηση  
ή
2. Συγκέντρωση γλυκόζης πλάσματος νηστείας  $\geq 126$  mg/dl (7 mmol/L)  
ή
3. Συγκέντρωση γλυκόζης πλάσματος  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol/L) 2 ώρες μετά από τη λήψη 1,75 gr/kg γλυκόζης.

Όσον αφορά τα παραπάνω κριτήρια, τυχαία θεωρείται η μέτρηση της γλυκόζης οποιαδήποτε ώρα, ασχέτως από το χρόνο λήψης του τελευταίου γεύματος και ότι για την εκτέλεση της δοκιμασίας ανοχής της γλυκόζης στα παιδιά χορηγούνται 1,75 gr/kg γλυκόζης, με μέγιστη ποσότητα τα 75 gr.

Στην κλινική πράξη, ένας σημαντικός αριθμός παιδιών παρουσιάζει τιμές γλυκόζης μεγαλύτερες από τα θεωρούμενα φυσιολογικά όρια, χωρίς όμως να εκδηλώνουν τη νόσο. Η διεθνής επιτροπή ειδικών (International Study Group of Diabetes, ISPAD 2001) πρότεινε την εξής ταξινόμηση για τη διαγνωστική κατάταξη των ατόμων αυτών:

1. Η φυσιολογική συγκέντρωση της γλυκόζης νηστείας του πλάσματος είναι  $<100$  mg/dl

2. Συγκέντρωση γλυκόζης πλάσματος νηστείας  $\geq 100$  mg/dl, αλλά  $\leq 126$  mg/dl χαρακτηρίζεται ως διαταραχή της γλυκόζης νηστείας
3. Συγκέντρωση γλυκόζης πλάσματος νηστείας  $\geq 126$  mg/dl κάνει πιθανή τη διάγνωση του διαβήτη και χρειάζεται παραπέρα έρευνα για να τεκμηριωθεί.

Η δοκιμασία ανοχής γλυκόζης μετά από χορήγηση 1,75gr/kg γλυκόζης από του στόματος αξιολογείται ως εξής:

1. Φυσιολογική ανοχή γλυκόζης θεωρείται η ανεύρεση στις 2 ώρες συγκέντρωσης γλυκόζης  $< 140$  mg/dl
2. Η ανεύρεση στις 2 ώρες συγκέντρωσης γλυκόζης  $\geq 140$  mg/dl, αλλά  $< 200$  mg/dl θεωρείται διαταραχή στην ανοχή της γλυκόζης
3. Η ανεύρεση στις 2 ώρες συγκέντρωσης γλυκόζης  $\geq 200$  mg/dl χαρακτηρίζει την παθολογική ανοχή στη γλυκόζη και τεκμηριώνει τη διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη.

## 2.2 Τύποι Σακχαρώδη Διαβήτη

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης αποτελεί μια ετερογενή ομάδα παθήσεων, που έχουν ως κοινό χαρακτηριστικό τη διαταραχή του μεταβολισμού όχι μόνο των υδατανθράκων, αλλά και των πρωτεϊνών και λιπών, λόγω ανεπαρκούς έκκρισης ή δράσης της ινσουλίνης.

Κατά καιρούς έχουν προταθεί διάφοροι τρόποι ταξινόμησης του σακχαρώδη διαβήτη. Η πιο πρόσφατη ταξινόμηση έγινε το 1995 από την Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρία και βασίζεται στην αιτιολογία του διαβήτη και όχι στη θεραπεία του ασθενή με ή χωρίς την ινσουλίνη.

Ο **Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1 (ΣΔ1)** προσβάλλει συνήθως άτομα μικρής ηλικίας, κυρίως παιδιά και εφήβους, αλλά και νέους ενήλικες έως 35 ετών και οφείλεται στην καταστροφή των  $\beta$  κυττάρων του παγκρέατος με αυτοάνοσους μηχανισμούς. Στην αιτιοπαθογένεια της μορφής αυτής του διαβήτη συμβάλλουν γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες. Η ταχύτητα καταστροφής των  $\beta$ -κυττάρων ποικίλλει, αλλά φαίνεται ότι είναι μεγαλύτερη στα βρέφη και στα παιδιά. Η κλινική συμπτωματολογία οφείλεται στην

ανεπαρκή ποσότητα της παραγόμενης ινσουλίνης. Οι ασθενείς έχουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης κετοξέωσης στην πρωτοδιάγνωση ή και μετά, κατά τη διάρκεια της πορείας της νόσου, λόγω της ανεπαρκούς έκκρισης ινσουλίνης. Η εξωγενής χορήγηση ινσουλίνης είναι ζωτικής σημασίας για την επιβίωση των ασθενών<sup>7</sup>.

Ο **Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2)** χαρακτηρίζεται από αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης, από σχετική ανεπάρκεια στην έκκριση της ινσουλίνης και από αυξημένη παραγωγή και απελευθέρωση γλυκόζης από το ήπαρ. Οι πάσχοντες συνήθως δε χρειάζονται εξωγενή χορήγηση ινσουλίνης για την επιβίωση τους, τουλάχιστον στα αρχικά στάδια της νόσου. Ο ΣΔ2 προσβάλλει το 2-3% των ατόμων της λευκής φυλής. Αποτελεί ένα από τα πιο συχνά γενετικά νοσήματα, αλλά δεν έχει εξακριβωθεί ακόμα εάν η γενετική προδιάθεση καθορίζεται από ένα ή περισσότερα γονίδια. Σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την εκδήλωσή του είναι η παχυσαρκία και πιο συγκεκριμένα η σπλαχνική εναπόθεση λίπους (>90% των ασθενών είναι παχύσαρκοι). Η έναρξη της νόσου είναι ήπια και λιγότερο από το 10-20% των ασθενών εκδηλώνουν κετοξέωση. Οι ασθενείς με ΣΔ2 εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο μακροαγγειακών και μικροαγγειακών επιπλοκών<sup>8</sup>.

Ο **Διαβήτης τύπου MODY (Maturity-onset Diabetes of the Young)** προσβάλλει άτομα ηλικίας μικρότερης των 25 ετών. Οφείλεται σε μεταλλάξεις γονιδίων και κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα. Χαρακτηρίζεται από δυσλειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος αναφορικά με την έκκριση ινσουλίνης, ενώ δεν έχει διαπιστωθεί καμία διαταραχή στη δράση της ινσουλίνης στους περιφερικούς ιστούς. Εμφανίζει ήπια έναρξη και δεν απαιτεί συνήθως θεραπεία με ινσουλίνη. Η προτεινόμενη θεραπεία για τον ΣΔ τύπου MODY είναι οι χορήγηση σουλφονουριδίων.

Ο **Σακχαρώδης Διαβήτης της κύησης** αποτελεί αυτόνομη ομάδα και ορίζεται ως η ποικίλου βαθμού παθολογική ανοχή της γλυκόζης, που εμφανίζεται ή γίνεται για πρώτη φορά αντιληπτή στη διάρκεια της κύησης<sup>9</sup>. Είναι ένα ετερογενές σύνδρομο που επιπλέκει το 2-3% των κυήσεων, με επακόλουθο την πρόκληση σοβαρών περιγεννητικών προβλημάτων για τα έμβρυα ή τα νεογνά. Η αιτιοπαθογένεια δεν έχει διευκρινισθεί, αλλά

ενοχοποιείται η σχετική έλλειψη ινσουλίνης σε συνδυασμό με μία ή περισσότερες διαταραχές ενδοκυτταρίως, στο επίπεδο μετά τον υποδοχέα ινσουλίνης. Πολλές από τις γυναίκες με διαβήτη της κύησης γίνονται ευγλυκαιμικές μετά τον τοκετό, αλλά έχουν αυξημένο τον κίνδυνο για εμφάνιση ΣΔ τύπου 2<sup>10</sup>.

Οι όροι “*Διαταραχή στην ανοχή της γλυκόζης*” και “*Διαταραχή της γλυκόζης νηστείας*” χαρακτηρίζουν ένα ενδιάμεσο στάδιο μεταξύ της φυσιολογικής ομοιόστασης της γλυκόζης και του ΣΔ. Δεν αποτελούν ειδικές κλινικές κατηγορίες, εκτός από τις περιπτώσεις εγκύων γυναικών, αλλά είναι παράγοντες κινδύνου μελλοντικής εμφάνισης διαβήτη και καρδιαγγειακών επιπλοκών<sup>10</sup>.

### 3. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 1 (ΣΔ1)

#### 3.1 Εισαγωγή και επιδημιολογικά στοιχεία

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 είναι ένα πολυπαραγοντικό, αυτοάνοσο, οργανοειδικό νόσημα, που οφείλεται στην εκλεκτική καταστροφή των ινσουλινοπαραγωγών β-κυττάρων του παγκρέατος. Αποτελεί την κύρια μορφή διαβήτη της παιδικής και εφηβικής ηλικίας, αλλά δεν είναι σπάνια η εκδήλωση του και σε νέους ενήλικες. Τα κλασικά συμπτώματα του διαβήτη είναι η πολυουρία, η πολυδιψία και η απώλεια βάρους. Τα τελευταία χρόνια υπάρχει σημαντική ευαισθητοποίηση παιδιάτρων και γονέων, με συνέπεια να επιτυγχάνεται η έγκαιρη διάγνωση της νόσου. Εν τούτοις, η εκδήλωση διαβητικής κετοξέωσης κατά την εκδήλωση της νόσου και μετέπειτα στη χρόνια αντιμετώπιση της, παρότι έχει μειωθεί, εξακολουθεί να είναι ένα σημαντικό αίτιο νοσηρότητας και θνητότητας<sup>11</sup>.

Το κυριότερο πρόβλημα των μικρών ασθενών με ΣΔ1 σήμερα είναι οι πολλαπλές καθημερινές ενέσεις ινσουλίνης και οι διαιτητικοί περιορισμοί, καθώς και ο κίνδυνος αγγειακών επιπλοκών στο μέλλον. Τα παραπάνω προβλήματα υποβαθμίζουν την ποιότητα ζωής των ασθενών και καθιστούν δυσχερή τη συμμόρφωση τους στις θεραπευτικές οδηγίες. Η διαβητική νεφροπάθεια, η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, η διαβητική νευροπάθεια και η αθηρωμάτωση είναι δυνατό να επηρεάσουν το προσδόκιμο επιβίωσης και να αποτελέσουν αίτια αυξημένης νοσηρότητας<sup>12</sup>. Επιπλέον, οι ασθενείς με ΣΔ1 παρουσιάζουν σε μεγάλο ποσοστό σημαντικά ψυχολογικά προβλήματα, λόγω της χρονιότητας της νόσου και των περιορισμών που επιβάλλει η θεραπευτική της αντιμετώπιση<sup>13-14</sup>.

Ο ΣΔ 1 αποτελεί τη συχνότερη ενδοκρινολογική-μεταβολική πάθηση της παιδικής ηλικίας. Η συχνότητα του για τη λευκή φυλή υπολογίζεται σε 1:350 παιδιά και η ετήσια επίπτωση σε 12-15 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών. Η έναρξη του ΣΔ1 εμφανίζει έξαρση στην ηλικία των 5-7 ετών, που συμπίπτει με την έναρξη του σχολείου και κατ'εξοχήν στην εφηβική ηλικία, ιδίως μεταξύ των 10-14 ετών<sup>15</sup>.

Η επίπτωση του ΣΔ1 εμφανίζει σημαντικές διαφορές μεταξύ των διαφόρων χωρών, αλλά και μέσα στην ίδια χώρα. Η μεγαλύτερη επίπτωση παρατηρείται στις Σκανδιναβικές χώρες και ιδίως στη Φινλανδία, ενώ η μικρότερη στην Ιαπωνία. Στη Φινλανδία η επίπτωση της νόσου είναι 40/100.000 άτομα ανά έτος, ενώ στην Ιαπωνία 2,5/100.000 άτομα ανά έτος<sup>16</sup>. Η επίπτωση του ΣΔ1 στην Ευρώπη σήμερα έχει αυξηθεί κατά 2-3 φορές συγκριτικά με τις δεκαετίες του 1950 και του 1960<sup>17</sup>. Στις χώρες της Ευρώπης και τις ΗΠΑ η συχνότητα του τα τελευταία χρόνια αυξάνεται ραγδαία με ετήσιο ρυθμό 3-5%<sup>18</sup>. Στην Ελλάδα, η συχνότητα εμφάνισης του ΣΔ1 έχει προσδιορισθεί σε 6,25/100.000 ανά έτος<sup>19</sup>.

Διαφορές της επίπτωσης του ΣΔ1 παρατηρούνται και σε διαφορετικές περιοχές της Ελλάδας. Η μελέτη EURODIAB δείχνει σημαντική διαφορά της επίπτωσης του ΣΔ1, μεταξύ της Αττικής και της Βορείου Ελλάδας, κατά την περίοδο 1989-1990, με 9,3 και 4,6 περιπτώσεις/100.000/έτος αντίστοιχα<sup>20</sup>. Επίσης, από τη μελέτη των Dacou-Voutetakis C, Karavanaki K, et al<sup>19</sup> το 1992 διαπιστώθηκε υψηλότερη επίπτωση ΣΔ1 σε παιδιά και εφήβους στην περιοχή Αθήνας και Πειραιά (10,0 περιπτώσεις/100.000 παιδιά/έτος) συγκριτικά με τις αστικές (7,48/100.000/έτος), ημιαστικές περιοχές (5,36/100.000/έτος) και τις αγροτικές περιοχές (5,36/100.000/έτος)<sup>19</sup>. Η επίπτωση στην περιοχή της Αττικής είναι από τις μεγαλύτερες της Μεσογείου, με εξαίρεση τη Σαρδηνία και την Ισπανία, περιοχές στις οποίες η επίπτωση του ΣΔ1 είναι 31 περιπτώσεις/100.000/έτος και 10,2 περιπτώσεις/100.000/έτος αντίστοιχα. Οι παραπάνω γεωγραφικές διαφορές στην επίπτωση του ΣΔ1 μπορούν να ερμηνευθούν από το διαφορετικό γενετικό υπόστρωμα των διαφόρων πληθυσμών, σε συνδυασμό με τους ιδιαίτερους περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως η διατροφή και ο τρόπος ζωής, η συχνότητα των ιογενών λοιμώξεων, λόγω συγχρωτισμού (Υπόθεση της Υγιεινής) κ.α. που επικρατούν στις διάφορες γεωγραφικές περιοχές.

Οι εποχιακές διαφορές στην εμφάνιση του ΣΔ1 είναι ένα ακόμη ενδιαφέρον επιδημιολογικό στοιχείο, που παρατηρείται τόσο στο Βόρειο, όσο και στο Νότιο ημισφαίριο. Η εκδήλωση νέων περιπτώσεων ΣΔ1 είναι πιο συχνή το φθινόπωρο και το χειμώνα, εποχές κατά τις οποίες είναι αυξημένες οι ιογενείς λοιμώξεις στον πληθυσμό και ιδίως στην παιδική ηλικία<sup>21</sup>.



### 3.2 Αιτιοπαθογένεια του ΣΔ1

Ο ΣΔ1 είναι μια πολυπαραγοντική νόσος που οφείλεται στην καταστροφή των ινσουλινοπαραγωγών β-κυττάρων των νησιδίων του παγκρέατος με αυτοάνοσους μηχανισμούς<sup>22</sup>. Στην ανάπτυξη των ανοσολογικών μηχανισμών που οδηγούν στην καταστροφή των β-κυττάρων στους ασθενείς με ΣΔ1 συμμετέχουν γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες. Ειδικότερα, έχει βρεθεί ότι η επίθεση του ανοσοποιητικού συστήματος στα β-κύτταρα του παγκρέατος φαίνεται ότι γίνεται κάτω από την επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων σε άτομα με γενετική προδιάθεση.

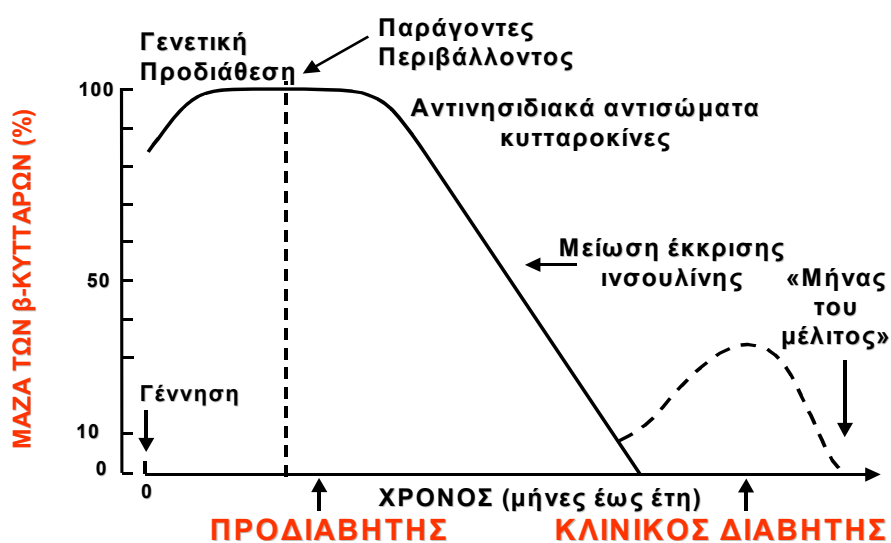
Η αυτοάνοση απάντηση του οργανισμού που οδηγεί στην καταστροφή των β-κυττάρων των νησιδίων του Langerhans του παγκρέατος χωρίζεται σε 4 κύριες φάσεις<sup>23-24</sup>, που περιλαμβάνουν την περιβαλλοντική προσβολή, την συμμετοχή T-κυττάρων, τη διαφοροποίηση των T-κυττάρων και τέλος την καταστροφή β-κυττάρων.

Οι ανοσολογικές διεργασίες που οδηγούν στην καταστροφή των β-κυττάρων διαρκούν για μεγάλο χρονικό διάστημα πριν από την εμφάνιση των κλινικών συμπτωμάτων του διαβήτη<sup>25</sup>. Η χρονική περίοδος η οποία μεσολαβεί από την έναρξη της αυτοάνοσης καταστροφής των β-κυττάρων μέχρι την έναρξη των συμπτωμάτων του διαβήτη και την κλινική εκδήλωση της νόσου χαρακτηρίζεται ως *προδιαβητική περίοδος ή προδιαβήτης*. Κατά τη διάρκεια της προδιαβητικής περιόδου ο αριθμός των β-κυττάρων μειώνεται προοδευτικά με την πάροδο του χρόνου. Για να εκδηλωθούν συμπτώματα πρέπει να έχει καταστραφεί το 80-90% των β-κυττάρων. Το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί από την έναρξη της ανοσολογικής επίθεσης στα β-κύτταρα μέχρι την κλινική εκδήλωση του ΣΔ1 ποικίλει από άτομο σε άτομο και διαρκεί από 6 μήνες μέχρι και 10 έτη. Ταχύτατη καταστροφή των β-κυττάρων και κλινική εκδήλωση της νόσου σε μικρό διάστημα κατά κανόνα συμβαίνει σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 5 ετών. Σε παιδιά μεγαλύτερης ηλικίας η προσβολή των β-κυττάρων συνήθως εξελίσσεται αργά και διαρκεί πολλά χρόνια<sup>26</sup>.

Ο προδιαβήτης διακρίνεται σε πέντε επί μέρους στάδια: το πρώτο στάδιο χαρακτηρίζεται απλώς από τη γενετική προδιάθεση. Στο δεύτερο

στάδιο ένας ή πολλοί εξωγενείς βλαπτικοί παράγοντας διεγείρουν την αυτοανοσοποίηση, ενώ στο τρίτο στάδιο αναπτύσσεται ενεργός αυτοανοσία και αρχίζει η ανίχνευση των αντιησιδιακών αντισωμάτων. Η έκκριση ινσουλίνης αρχίζει να επηρεάζεται στο τέταρτο στάδιο, οπότε χάνεται η πρώτη φάση έκκρισης στην ενδοφλέβια φόρτιση με γλυκόζη, ενώ στο πέμπτο στάδιο εκδηλώνεται πλέον κλινικός διαβήτης<sup>26-28</sup>.

## ΦΥΣΙΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΟΥ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 1



Μετά τη διάγνωση του ΣΔ1 και την έναρξη της ινσουλινοθεραπείας συνεχίζεται η αυτοάνοση επίθεση εναντίον των β-κυττάρων μέχρι την πλήρη καταστροφή τους. Η περίοδος αυτή ονομάζεται «περίοδος του μέλιτος» και διαρκεί 1-2 έτη μετά τη διάγνωση της νόσου. Κατά την περίοδο αυτή οι ημερήσιες ανάγκες του παιδιού σε εξωγενή χορήγηση ινσουλίνης είναι μειωμένες (~0,5 IU/Kg/24ωρο), λόγω της παράλληλης ενδογενούς έκκρισης ινσουλίνης.

Ο προδιαβήτης παρουσιάζει ιδιαίτερα μεγάλη κλινική σημασία γιατί παρέχει τη δυνατότητα για έγκαιρη ανίχνευση των αντιησιδιακών αντισωμάτων. Ο προσδιορισμός των αντιησιδιακών αντισωμάτων φαίνεται να αποτελεί έναν αξιόπιστο δείκτη της προοδευτικής καταστροφής των β-κυττάρων και της μελλοντικής εμφάνισης της νόσου. Η τελειοποίηση των δοκιμασιών διάγνωσης του προδιαβήτη θα δώσει τη δυνατότητα στο μέλλον

να γίνεται προληπτικός έλεγχος στις ομάδες υψηλού κινδύνου, όπως είναι οι συγγενείς α' βαθμού του πάσχοντος, με στόχο την πρόληψη της εμφάνισης της νόσου.

Ιδιαίτερα σημαντική είναι η πρόοδος που έχει συντελεσθεί τα τελευταία χρόνια στη μελέτη των μηχανισμών της αυτοανοσίας στα άτομα με ΣΔ1. Η εφαρμογή νέων ανοσοενζυμικών τεχνικών, καθώς και μεθόδων ανοσοφθορισμού μεγαλύτερης ευαισθησίας και ειδικότητας, επιτρέπει την έγκαιρη ανίχνευση των αυτοαντισωμάτων έναντι των παγκρεατικών κυττάρων και άλλων οργάνων, όπως είναι ο θυρεοειδής αδένας, ο γαστρικός και εντερικός βλεννογόνος, που οδηγεί στη δημιουργία συνοδών αυτοάνοσων νοσημάτων. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί ο έγκαιρος προσδιορισμός των αυτοαντισωμάτων έναντι του εντερικού βλεννογόνου σε παιδιά με ΣΔ1, που οδηγεί στην έγκαιρη διάγνωση της κοιλιοκάκης με βιοψία λεπτού εντέρου και την αποφυγή των επιπλοκών της νόσου (αναστολή της αύξησης, σημαντικές υπογλυκαιμίες). Άλλα συνοδά αυτοάνοσα νοσήματα που εμφανίζουν οι ασθενείς με ΣΔ1 είναι η αυτοάνοση θυρεοειδοπάθεια, η αυτοάνοση γαστρίτιδα και η νόσος του Addison.

Τα τελευταία χρόνια ερευνάται η πρόωπη αναγνώριση της προσβολής των β-κυττάρων πριν από την ολοκληρωτική καταστροφή τους και η πιθανή θεραπευτική παρέμβαση στην προδιαβητική περίοδο, για την πρόληψη της εκδήλωσης της νόσου (πρωτογενής παρέμβαση). Επίσης, γίνονται προσπάθειες από διάφορες ερευνητικές ομάδες για τη διατήρηση των υπολειπόμενων β-κυττάρων, μετά τη διάγνωση του ΣΔ1 (δευτερογενής παρέμβαση), με τη δημιουργία των «εμβολίων του διαβήτη». Δυστυχώς προς το παρόν, καμία από τις παρεμβάσεις αυτές - πρόληψης ή αναχαίτισης της εξέλιξης της νόσου - δεν είναι επιτυχής.

Η πρόοδος που έχει επιτευχθεί πρόσφατα στην κατανόηση της παθογένειας του ΣΔ1 έχει ανοίξει νέους ορίζοντες για την πιο αποτελεσματική αντιμετώπιση της νόσου. Τα τελευταία χρόνια γίνεται προσπάθεια ανεύρεσης οριστικής θεραπείας της νόσου με έρευνα προς τις εξής κατευθύνσεις: 1. Μεταμόσχευση νησιδίων παγκρέατος χωρίς ανοσοκαταστολή, 2. Μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων, 3. Το τεχνητό πάγκρεας, το οποίο φαίνεται

ότι αποτελεί την πλέον εξελιγμένη από τις θεραπείες του ΣΔ1, που αναμένεται να τεθεί σε ευρεία χρήση στο προσεχές μέλλον.

### **3.3. Γενετική του ΣΔ1**

Ο ΣΔ1 δε θεωρείται κληρονομικό νόσημα, αφού δεν έχει διαπιστωθεί ότι μεταβιβάζεται με κάποιον από τους γνωστούς τύπους κληρονομικότητας. Οικογενειακές μελέτες έχουν δείξει όμως ότι υπάρχει αυξημένος επιπολασμός στους συγγενείς πρώτου βαθμού (6%), σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό (0,4%)<sup>7</sup>. Παράλληλα, μελέτες έχουν δείξει ότι το φύλο του γονέα που πάσχει από ΣΔ1 επηρεάζει τον κίνδυνο εκδήλωσης ΣΔ1 στα παιδιά. Έτσι, τα παιδιά μητέρων που πάσχουν από ΣΔ1 θα αναπτύξουν ΣΔ1 σε ποσοστό 2-3%, ενώ, εάν ο πατέρας έχει ΣΔ1, το ποσοστό αυτό τριπλασιάζεται<sup>29</sup>. Οι παρατηρήσεις αυτές υποδηλώνουν ότι κάποια κοινά γονίδια συμμετέχουν στην παθογένεια της νόσου σε συνέργεια με εξωγενείς παράγοντες. Ο βαθμός συμμετοχής και η αλληλεπίδραση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων δεν έχουν διευκρινισθεί, αλλά επικρατεί η άποψη ότι κληρονομείται η προδιάθεση ή η αντίσταση προς τη νόσο. Γονίδια που προδιαθέτουν σε ΣΔ1 είναι τα HLA-DRB1\*0301, HLA-DRB1\*0401, HLA-DQB1\*0302, HLA-DQA1\*0301, HLA-DQA1\*0501, ενώ γονίδια που προστατεύουν από την εμφάνιση του είναι τα HLA-DRB1\*0403, HLA-DQB1\*0602, HLA-DQA1\*0102<sup>30-34</sup>.

### **3.4 Ο ρόλος των περιβαλλοντικών παραγόντων στην παθογένεια του ΣΔ1**

Εκτός από τη γενετική προδιάθεση στην εκδήλωση του ΣΔ1, συμβάλλουν και περιβαλλοντικοί παράγοντες. Η σημασία των περιβαλλοντικών παραγόντων είναι σημαντική στην εκδήλωση του ΣΔ1 και αυτό φαίνεται από μελέτες σε μονοζυγωτικούς διδύμους, οι οποίες έδειξαν ότι εάν ένας μονοζυγωτικός δίδυμος εμφανίσει ΣΔ1, ο δίδυμος αδερφός του έχει πιθανότητα να νοσήσει μόνο 35-50%<sup>35</sup>. Επίσης, τη συμβολή των περιβαλλοντικών παραγόντων στην παθογένεια του ΣΔ1 ενισχύει το γεγονός

της διαφορετικής γεωγραφικής, εποχιακής και χρονικής επίπτωσης της νόσου.

Οι ιοί φαίνεται ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια του ΣΔ1. Οι ιοί που ενοχοποιούνται κυρίως είναι ο ιός της ερυθράς, ο ιός της παρωτίτιδας, ο CMV (κυτταρομεγαλοϊός) και οι εντεροϊοί, όπως ο coxsackie B3 και ο coxsackie B4<sup>36-39</sup>

Οι εποχιακοί παράγοντες φαίνεται επίσης ότι μπορεί να παίζουν ρόλο στην εκδήλωση ΣΔ1. Πράγματι νέες περιπτώσεις ΣΔ1 στα παιδιά διαγιγνώσκονται, κυρίως κατά τους φθινοπωρινούς και χειμερινούς μήνες, πιθανώς λόγω αυξημένης επίπτωσης ιογενών λοιμώξεων<sup>40-41</sup>.

Με την εμφάνιση ΣΔ1 έχουν επίσης συσχετισθεί διατροφικοί παράγοντες, όπως είναι η πρόωμη έκθεση στη βρεφική ηλικία σε πρωτεΐνες του γάλακτος της αγελάδας. Σε μελέτες που έχουν γίνει σε πειραματόζωα έχει δειχθεί ότι πιθανόν οφείλεται σε μοριακό μιμητισμό ενός πεπτιδίου 17 αμινοξέων που υπάρχει στο γάλα της αγελάδας, της αλβουμίνης του βόειου ορού (Bovine Serum Albumin - BSA) με το αντιγόνο 69 που εντοπίζεται στα κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος<sup>42-43</sup>. Γι' αυτό έχει υποστηριχθεί από πολλούς ερευνητές ότι το μητρικό γάλα προστατεύει τα βρέφη από την εκδήλωση ΣΔ1. Παιδιά που έχουν θηλάσει για διάστημα μικρότερο των 6 μηνών εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο να εκδηλώσουν ΣΔ1 στη μετέπειτα ζωή τους<sup>44</sup>.

Αντιθέτως, έχουν θεωρηθεί ως προστατευτικοί παράγοντες οι βιταμίνες D, C, E, το νικοτιναμίδιο και ο ψευδάργυρος, οι οποίοι έχουν αντιοξειδωτική δράση<sup>45</sup>. Τέλος, έχει ενοχοποιηθεί για την παθογένεια του ΣΔ1 η χρήση γλουτένης προ της ηλικίας των 3 μηνών<sup>46</sup>.

Πολλοί άλλοι παράγοντες έχουν προταθεί ως εκλυτικοί ή προστατευτικοί για την εκδήλωση ΣΔ1, χωρίς όμως ο ρόλος τους να έχει διασαφηνισθεί πλήρως. Ένας από αυτούς είναι το φύλο, καθώς παρατηρείται ότι από τους συγγενείς πρώτου βαθμού ατόμων με ΣΔ1, οι άρρενες εμφανίζουν μεγαλύτερη συχνότητα ανίχνευσης αντινησιδιακών

αντισωμάτων<sup>47</sup>. Το χρόνιο άγχος και τα σοβαρά συμβάντα της ζωής πιθανολογείται επίσης ότι συμβάλλουν στην εμφάνιση της νόσου<sup>48, 49</sup>.

### **3.5 Επιπλοκές του ΣΔ1**

Η πιθανότητα ανάπτυξης επιπλοκών σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη μειώνεται όσο καλύτερα ρυθμίζονται οι τιμές του σακχάρου στο αίμα. Μια σειρά παραγόντων, όπως το κάπνισμα, τα αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης, η παχυσαρκία, η αρτηριακή υπέρταση και η καθιστική ζωή, επιταχύνουν την ανάπτυξη επιπλοκών. Οι επιπλοκές του σακχαρώδους διαβήτη διακρίνονται σε **οξείες και χρόνιες**.

Αν και ο κίνδυνος θανάτου από **οξείες επιπλοκές** (υπογλυκαιμία, κετοξέωση και μη-κετωτικό κώμα) έχει μειωθεί σημαντικά τελευταία, η πλειοψηφία των ασθενών με ΣΔ υποφέρουν από αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα από τις μακροχρόνιες επιπλοκές. Αυτές περιλαμβάνουν έναν αριθμό παθολογικών μεταβολών στα μικρά και τα μεγάλα αγγεία, στα κρανιακά και τα περιφερικά νεύρα, στο δέρμα, τους οφθαλμούς και τους νεφρούς.

#### **3.5.1 Οξείες επιπλοκές**

##### **α) Διαβητική κετοξέωση**

Η διαβητική κετοξέωση είναι μια επικίνδυνη επιπλοκή, θεωρείται επείγουσα κατάσταση και απαιτεί την άμεση διακομιδή του ασθενούς στο νοσοκομείο. Εμφανίζεται κατά τη διάγνωση στο 50-60% των ασθενών με ΣΔ1 και στο 10% ασθενών με ΣΔ2, αλλά μπορεί να εμφανισθεί και κατά την πορεία της νόσου. Ο ασθενής εμφανίζει σημεία σοβαρής αφυδάτωσης (>10%), αναπνοή Kussmaul (βαθείς, παρατεταμένες και συνοδευόμενες από αναστεναγμό αναπνοές) και απόπνοια ακετόνης. Συχνά, τα σημεία αυτά συνοδεύονται από διάχυτο κοιλιακό άλγος. Το επίπεδο συνείδησης δεν επηρεάζεται αρχικά, στη συνέχεια όμως μπορεί να εμφανιστούν σταδιακά πτώση του επιπέδου συνείδησης, υπνηλία, λήθαργος και τελικά κώμα. Σε

σοβαρότερες περιπτώσεις παρατηρούνται υπόταση και κυκλοφορική καταπληξία (shock). Με την κατάλληλη και έγκαιρη θεραπεία, η διαβητική κετοξέωση αποτελεί κατάσταση πλήρως αναστρέψιμη.

### **β) Υπογλυκαιμία**

Αποτελεί ουσιαστικά επιπλοκή της θεραπείας του σακχαρώδους διαβήτη. Μπορεί να προκληθεί από λανθασμένη δοσολογία κατά τη χορήγηση ινσουλίνης (αυξημένη δόση), έντονη σωματική άσκηση ή μειωμένη λήψη τροφής και ιδιαίτερα υδατανθράκων ή και από συνδυασμό των ανωτέρω. Ο ασθενής εμφανίζει ευερεθιστότητα και αυξημένη εφίδρωση, ενώ μπορεί να προκληθούν διαταραχές του επιπέδου συνείδησης, απώλεια συνείδησης, σπασμοί ή/και κώμα. Απαιτείται άμεση πρόσληψη γλυκόζης από το στόμα (γλυκά, ζαχαρούχα αναψυκτικά κλπ) ή, σε περίπτωση που ο ασθενής είναι αναισθητός, ενδομυϊκή χορήγηση γλυκαγόνης ή ενδοφλέβια χορήγηση γλυκόζης.

### **3.5.2 Χρόνιες αγγειακές επιπλοκές**

Οι κύριες μακροχρόνιες επιπτώσεις της χρόνιας υπεργλυκαιμίας στον ΣΔ οδηγούν σε μικροαγγειακές και μακροαγγειακές επιπλοκές. Οι *μικροαγγειακές* επιπλοκές αφορούν σε βλάβες σε μικρά αγγεία, όπως στον αμφιβληστροειδή, τα νεφρικά σπειράματα και τα περιφερικά νεύρα, οδηγώντας σε τύφλωση, τελικού σταδίου νεφρική νόσο και ποικίλες νευροπάθειες. Οι *μακροαγγειακές* επιπλοκές αφορούν βλάβες στα μεγάλα αγγεία, που τροφοδοτούν την καρδιά, τον εγκέφαλο και τα κάτω άκρα, οδηγώντας σε έμφραγμα μυοκαρδίου, εγκεφαλικά επεισόδια και ακρωτηριασμούς κάτω άκρων. Τα ποσοστά εμφάνισης μικροαγγειακών και μακροαγγειακών επιπλοκών στους ασθενείς με ΣΔ καθιστούν επιτακτική την ανάγκη πρόληψης ή και θεραπείας των επιπλοκών αυτών στο άμεσο μέλλον.

## **α) Διαβητική μικροαγγειοπάθεια**

Η διαβητική μικροαγγειοπάθεια είναι προσβολή των τριχοειδών και προ-τριχοειδών αγγείων, που με τη σειρά της προκαλεί:

### **α.1 Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια**

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί τη συχνότερη αιτία τύφλωσης στο Δυτικό κόσμο. Στον ΣΔ1, το 13% των ασθενών μετά από 5 χρόνια και το 90% μετά από 10-15 χρόνια διάρκειας διαβήτη παρουσιάζουν αμφιβληστροειδοπάθεια. Η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια διακρίνεται στα εξής 2 στάδια, αρχικά σε μη παραγωγική (non-proliferative) και αργότερα σε παραγωγική (proliferative). Στη μη παραγωγική μορφή ανευρίσκονται μικροανευρύσματα, αιμορραγίες, μαλακά και σκληρά εξιδρώματα και μικροαγγειακές ανωμαλίες εντός του αμφιβληστροειδή. Δεν απειλεί την όραση, είναι αναστρέψιμη και μπορεί να παραμείνει στάσιμη για χρόνια ή να εξελιχθεί.

Η παραγωγική μορφή χαρακτηρίζεται από οίδημα της οπτικής θηλής (σπάνιο στα παιδιά), σχηματισμό νέων και εύθραυστων αγγείων (νεοαγγείωση), βαμβακώδη εξιδρώματα, περιοχές ισχαιμίας, αιμορραγίες αμφιβληστροειδούς/υαλοειδούς και αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς με συνακόλουθα προβλήματα όρασης.

Παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια<sup>1</sup> αναπτύσσεται στο 25% των ασθενών με ΣΔ1 μετά τα 15 χρόνια νόσου και στο 25% ασθενών με ΣΔ2 με διάρκεια διαβήτη (>/25 χρόνια). Είναι χαρακτηριστικό ότι ασθενείς με ΣΔ2 με <5 έτη διάρκειας διαβήτη παρουσιάζουν παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια σε ποσοστό 2%. Συνεπώς, η προχωρημένη μορφή διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας αναπτύσσεται και στους δύο τύπους ΣΔ, αλλά έχει μια ελαφρά υψηλότερη επίπτωση στα άτομα με ΣΔ1<sup>3</sup>.

### **α.2 Διαβητική νεφροπάθεια**

Αποτελεί προσβολή των νεφρών με βλάβες του σπειράματος, των αγγείων και του διάμεσου ιστού που μπορεί να οδηγήσουν σε νεφρική



ανεπάρκεια. Στον ΣΔ οι νεφροί είναι κυρίαρχοι στόχοι και η νεφρική ανεπάρκεια είναι η δεύτερη, μετά το έμφραγμα μυοκαρδίου, αιτία θανάτου. Η διαβητική νεφροπάθεια (ΔΝ) διακρίνεται στην (α). αρχόμενη ΔΝ (incipient nephropathy), που χαρακτηρίζεται από την παρουσία μικρολευκωματινουρίας (20-200 μgr/μιν ή 30-300 mg/24ωρο) σε 2 ή 3 συνεχόμενες συλλογές ούρων 24ωρου και (β). εγκατεστημένη ΔΝ (overt nephropathy), που χαρακτηρίζεται από την απέκκριση μικρολευκωματίνης σε επίπεδα >300 mg/24ωρο και την παρουσία υπέρτασης. Η αρχόμενη ΔΝ είναι αναστρέψιμη, ενώ η εγκατεστημένη ΔΝ είναι μη αναστρέψιμη και χαρακτηρίζεται από προοδευτική μείωση της νεφρικής λειτουργίας, οδηγώντας στη νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Η μικροαγγειακή αυτή επιπλοκή οφείλεται στην αυξημένη σπειραματική τριχοειδική ροή, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και την ενδοθηλιακή βλάβη. Αυτά οδηγούν σε αυξημένη διαπερατότητα των μακρομορίων στο σπείραμα. Ακολουθούν η μεσαγγειακή επέκταση και η διάμεση σκλήρυνση, οδηγώντας σε σπειραματική σκλήρυνση. Περιγράφονται τρεις τύποι βλάβης:(1) σπειραματικές βλάβες, (2) νεφρικές αγγειακές βλάβες, κυρίως αρτηριοσκλήρυνση και (3) πυελονεφρίτιδα, συμπεριλαμβανομένης της νεκρωτικής θηλίτιδας<sup>4</sup>.

### **α.3 Διαβητική νευροπάθεια**

Η διαβητική νευροπάθεια μπορεί να παρουσιαστεί με τη μορφή ποικίλων κλινικών συνδρόμων, προσβάλλοντας το κεντρικό νευρικό σύστημα, τα περιφερικά αισθητικοκινητικά νεύρα και το αυτόνομο νευρικό σύστημα. Διακρίνεται σε περιφερική και αυτόνομη νευροπάθεια. Η περιφερική νευροπάθεια με τη σειρά της διακρίνεται σε (α).περιφερική συμμετρική νευροπάθεια, (β).εστιακή και πολυεστιακή ασύμμετρη νευροπάθεια και είναι μονο- ή πολυνευροπάθεια. Ανάλογα με την προσβολή αισθητικών ή κινητικών νεύρων, διακρίνεται σε συμμετρική αισθητική ή αισθητικοκινητική νευροπάθεια. Η αυτόνομη νευροπάθεια διακρίνεται στην παρουσία βλάβης του συμπαθητικού ή του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος.

Η περιφερική νευροπάθεια είναι μια ετερογενής κατάσταση που σχετίζεται με την παθολογία των νεύρων. Οι ασθενείς μπορεί να

αναπτύξουν οποιοδήποτε συνδυασμό από τις προαναφερθείσες βλάβες. Έτσι, οι αισθητικοκινητικές διαταραχές συχνά συνυπάρχουν με αυτόνομη νευροπάθεια. Σε ασθενείς με συμμετρική αισθητική ή αισθητικοκινητική νευροπάθεια, το κυρίαρχο παθολογικό εύρημα είναι η αξονική νευροπάθεια. Όπως και με άλλες χρόνιες αξονικές νευροπάθειες, υπάρχει συχνά τμηματική απομυελίνωση. Υπάρχει μια σχετική απώλεια των μικρών εμμύελων ινών και των αμύελων ινών, αλλά και οι μεγάλες ίνες προσβάλλονται επίσης. Τα ενδονευρικά αρτηριόλια παρουσιάζουν πάχυνση, υαλινοποίηση και έντονα θετική PAS χρώση στα τοιχώματα τους και εκτεταμένο επαναδιπλασιασμό της βασικής μεμβράνης<sup>50</sup>.

Η επίπτωση της περιφερικής νευροπάθειας στους ασθενείς με ΣΔ εξαρτάται από τη διάρκεια του διαβήτη, έτσι ώστε μετά από 25 χρόνια ΣΔ σχεδόν το 100% των ασθενών έχει ηλεκτροφυσιολογικές ανωμαλίες αγωγιμότητας και μέχρι 50% έχουν κλινική περιφερική νευροπάθεια. Στην παιδική και εφηβική ηλικία έχουμε κυρίως υποκλινική νευροπάθεια (ασυμπτωματική), ενώ είναι σπάνια η εκδήλωση κλινικών συμπτωμάτων.

Η περιφερική νευροπάθεια μπορεί να εκδηλωθεί κλινικά στα παιδιά με αιμωδίες κάτω άκρων, κράμπες και στη συνέχεια με πόνο και υπαισθησία. Η αυτόνομη νευροπάθεια στα παιδιά μπορεί να εκδηλωθεί με ταχυκαρδία ηρεμίας και διαταραχή της προσαρμογής της κόρης του οφθαλμού στο σκοτάδι. Αργότερα στην ενήλικη ζωή εκδηλώνονται ορθοστατική υπόταση, γαστροπάρεση, δυσλειτουργία κύστης, στυτική δυσλειτουργία, παράταση του διαστήματος Q-T στο ΗΚΓ και αιφνίδιος θάνατος.

## **β) Διαβητική μακροαγγειοπάθεια**

Όσον αφορά στις μακροαγγειακές επιπλοκές, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία αποτελεί ένα σημαντικό πρώιμο γεγονός στη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης, συμβάλλοντας στη δημιουργία της αθηρωματικής πλάκας, αλλά και την εξέλιξή της. Η παθογένεια της αθηρωμάτωσης επομένως ξεκινάει με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και πιο συγκεκριμένα τη διαταραχή της ισορροπίας ανάμεσα στους προερχόμενους από το ενδοθήλιο αγγειοδιασταλτικούς και αγγειοσυσπαστικούς παράγοντες<sup>51</sup>. Η ενδοθηλιακή

δυσλειτουργία φαίνεται να οφείλεται στην υπεργλυκαιμία, αλλά και στην αντίσταση στην ινσουλίνη, ιδίως σε ασθενείς με ΣΔ2.

Συνεπώς, στους ασθενείς με ΣΔ παρατηρείται εμφάνιση αθηρωμάτωσης νωρίτερα και σοβαρότερης μορφής από ότι σε μη διαβητικούς. Οι εκδηλώσεις της μακροαγγειοπάθειας οφείλονται κυρίως σε προσβολή των στεφανιαίων αγγείων, των αρτηριών των κάτω άκρων, καθώς και των καρωτίδων και των αρτηριών του εγκεφάλου. Προσβάλλονται αρτηρίες μεσαίου και μεγάλου μεγέθους. Η εμφάνιση της αθηρωμάτωσης παρατηρείται σε ασθενείς με ΣΔ1, αλλά και με ΣΔ2 σε όλο το φάσμα της νόσου, από δύσκολα ρυθμιζόμενους ινσουλινοεξαρτώμενους ασθενείς, έως ασθενείς με ήπια υπεργλυκαιμία που δεν χρειάζονται ινσουλίνη. Οι μακροαγγειοπαθητικές επιπλοκές του διαβήτη αποτελούν το κυριότερο αίτιο νοσηρότητας από τη νόσο. Στους ασθενείς με ΣΔ2, οι αθηρωματικές βλάβες των αγγείων αποτελούν την κυριότερη αιτία θανάτου. Η θνητότητα και η νοσηρότητα από τη μακροαγγειοπάθεια είναι 2 έως 4 φορές μεγαλύτερη στους διαβητικούς ασθενείς. Από τους ενήλικες διαβητικούς, περίπου 75-80% πεθαίνουν τελικά από εκδηλώσεις που αποδίδονται στη μακροαγγειοπάθεια. Οι μηχανισμοί της επιταχυνόμενης αθηρωμάτωσης στα άτομα αυτά δεν είναι απόλυτα γνωστοί και διευκρινισμένοι. Επίσης, οι διαβητικοί ασθενείς εμφανίζουν περιφερική αρτηριακή νόσο μία 10ετία νωρίτερα από ότι οι μη διαβητικοί.

Στις εκδηλώσεις της διαβητικής μακροαγγειοπάθειας περιλαμβάνονται τα εξής:

- Η *Στεφανιαία νόσος*, που μπορεί να οδηγήσει σε στηθάγχη ή οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου
- Τα *Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια*, κυρίως ισχαιμικού τύπου
- Η *Περιφερική αγγειακή νόσος*

#### **γ) Άλλες επιπλοκές**

- Ευπάθεια σε λοιμώξεις
- *Περιοδοντίτιδα*

- Οι υπερλιπιδαιμίες, τα ξανθώματα και ξανθελάσματα και η λιπώδης διήθηση του ήπατος, που απαντάται ιδιαίτερα σε ασθενείς με παχυσαρκία ή ΣΔ2

## 4. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 1 (ΣΔ1) ΚΑΙ ΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

### 4.1 Εισαγωγή

Η αθηρωμάτωση αποτελεί μία χρόνια εξελισσόμενη φλεγμονώδη διαδικασία, η έναρξη της οποίας εκδηλώνεται με την εναπόθεση λιπιδίων στον έσω χιτώνα των αρτηριών που οδηγούν στη δημιουργία αθηρωματικής πλάκας, η οποία μπορεί να αποσταθεροποιηθεί και να οδηγηθεί σε ρήξη, οδηγώντας σε θρομβωτικά επεισόδια<sup>52</sup>. Πρώιμες ενδείξεις αθηρωμάτωσης μπορεί να είναι ήδη εγκατεστημένες σε παιδιά και εφήβους<sup>53-55</sup>, κυρίως στα άτομα με παράγοντες κινδύνου, όπως η παρουσία οικογενειακού ιστορικού πρώιμων καρδιακών επεισοδίων, η καθιστική ζωή, το κάπνισμα, η δυσλιπιδαιμία, η υπέρταση, η παχυσαρκία και ιδιαίτερα σε παιδιά με ΣΔ1<sup>56-57</sup>. Συνήθως, τόσο η υποκλινική, όσο και η κλινική αθηρωματική νόσος έχουν πρωιμότερη εμφάνιση σε ασθενείς με ΣΔ1 σε σχέση με μη διαβητικά άτομα, με αθηρωματικές βλάβες μεγαλύτερης έκτασης και βαρύτητας<sup>54, 56, 58</sup>. Εκτός από τη βλαπτική επίδραση της χρόνιας υπογλυκαιμίας, οι ασθενείς με ΣΔ1 έχουν επιπλέον και όλους τους άλλους γνωστούς μεταβολικούς παράγοντες κινδύνου<sup>56, 58</sup>, ενώ τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης οδηγούν σε επιπρόσθετο κίνδυνο εκδήλωσης μικροαγγειακών βλαβών<sup>54, 59</sup>.

Τα καρδιαγγειακά επεισόδια είναι η αιτία του ενός τρίτου των θανάτων από κάθε αιτιολογία παγκοσμίως<sup>52, 60</sup>, ενώ, τα τελευταία χρόνια, η καρδιαγγειακή νόσος έχει εξελιχθεί σε πρωταρχική αιτία θανάτου στα νεαρά άτομα με ΣΔ1, αφού μπορεί να είναι πιο συχνό αίτιο θανάτου, ακόμη και από τη διαβητική νεφροπάθεια<sup>54</sup>. Με δεδομένη τη βαρύτητα και την επιδείνωση της αθηρωμάτωσης με την πάροδο της ηλικίας, τη δυνατότητα πρόσβασης σε νέες τεχνικές προληπτικού ελέγχου και την οικονομική επιβάρυνση που επιφέρει η συμπτωματική καρδιαγγειακή νόσος<sup>56</sup>, είναι πιο αναγκαίο να θεωρήσουμε ότι η πρωτογενής πρόληψη και η πρώιμη διάγνωση της αθηρωμάτωσης είναι πιο σημαντικές από τη δευτεροπαθή αντιμετώπιση των συμπτωματικών πλέον ασθενών. Τα μη επεμβατικά διαγνωστικά μέσα που μπορούν να ανακαλύψουν τα υποκλινικά σημάδια της αθηρωματικής νόσου είναι κυρίως οι απεικονιστικές μέθοδοι, ενώ οι βιοχημικοί δείκτες ακόμα μελετούνται ως προς την κλινική τους εφαρμογή και αξία.

Παρόλο που η αθηρωμάτωση και η καρδιαγγειακή νόσος είναι πεδίο έρευνας σε όλες τις ηλικίες, οι περισσότερες μελέτες έως σήμερα αφορούν ενήλικες, ενώ οι μελέτες σε παιδιά και εφήβους είναι περιορισμένες, πιθανότερα λόγω του μικρού αριθμού καρδιαγγειακών επεισοδίων στη νεαρή ηλικία. Επίσης, οι μέθοδοι για την αξιολόγηση του κινδύνου στην νεαρή ηλικία είναι λιγότερο επαρκείς<sup>60</sup> και οι διαγνωστικοί και θεραπευτικοί αλγόριθμοι για τα παιδιά και τους εφήβους δεν έχουν οριστικά θεσπιστεί<sup>54, 61</sup>. Είναι λίγες οι μελέτες που έχουν εκτιμήσει την υποκλινική αθηρωμάτωση και τους δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου σε νεαρά άτομα με ΣΔ1 και τα αποτελέσματά τους είναι αντικρουόμενα<sup>55, 61-62</sup>.

Μέσα σε αυτό το πλαίσιο, στην παρούσα μελέτη έγινε προσπάθεια να εκτιμηθεί και να διερευνηθεί η υποκλινική αθηρωμάτωση και η συσχέτισή της με τους δείκτες του συστήματος OPG-sRANKL, καθώς και με υπερηχογραφικούς δείκτες αθηρωμάτωσης και ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά σε παιδιά και εφήβους με ΣΔ1, συγκριτικά με μη διαβητικούς μάρτυρες.

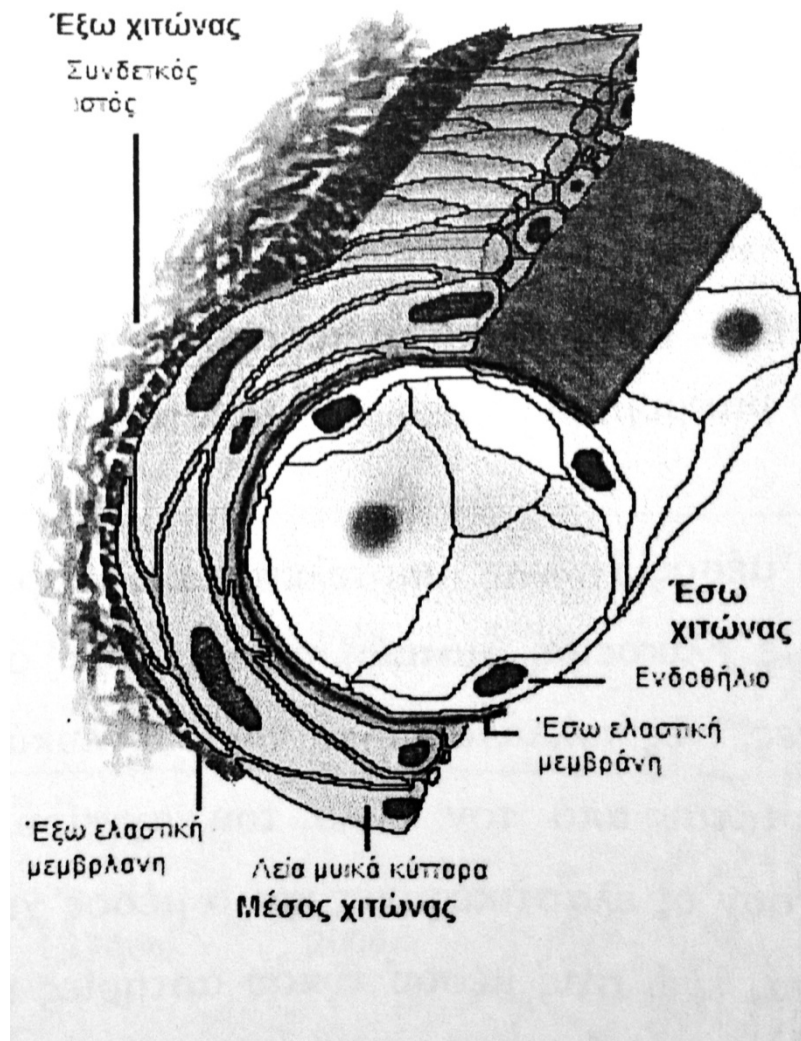
## **4.2. Διαβητική μακροαγγειοπάθεια και δυσλειτουργία του ενδοθηλίου**

### **4.2.1. Ανατομία αγγειακού τοιχώματος**

Το τοίχωμα της καρωτίδας αρτηρίας αποτελείται από τρεις ανατομικά διακριτές στοιβάδες: τον έσω, το μέσο και τον έξω χιτώνα, οι οποίοι χωρίζονται από δύο λεπτές ελαστικές μεμβράνες, την έσω και την έξω (σχήμα 1).

Ο έσω χιτώνας αποτελείται από στοιβάδα ενδοθηλιακών κυττάρων που επενδύουν την εσωτερική επιφάνεια του αγγείου. Τα κύτταρα εφάπτονται σε βασικό υμένα και ανανεώνονται σε ποσοστό 1% την ημέρα. Κάτω από το ενδοθήλιο υπάρχει μία υποενδοθηλιακή στοιβάδα που αποτελείται από χαλαρό συνδετικό ιστό και μπορεί να περιέχει και λεία μυϊκά κύτταρα. Τόσο οι ίνες του συνδετικού ιστού, όσο και τα λεία μυϊκά κύτταρα, τείνουν να διαταχθούν κατά τον επιμήκη άξονα. Η έσω ελαστική μεμβράνη αποτελεί το διαχωριστικό στοιχείο μεταξύ του έσω και του μέσου χιτώνα. Η μεμβράνη

αυτή παρουσιάζει χάσματα, τα οποία επιτρέπουν τη διόδο μακρομοριακών ουσιών από το αίμα στους ιστούς<sup>63</sup>.



**Σχήμα 1. Ανατομία αγγειακού τοιχώματος**

Ο μέσος χιτώνας αποτελείται από στοιβάδες λείων μυϊκών κυττάρων με ελικοειδή διάταξη, μεταξύ των οποίων παρεμβάλλονται ελαστικές ίνες, ίνες κολλαγόνου και πρωτεογλυκάνες, η ποσότητα των οποίων εξαρτάται από τον τύπο του αγγείου. Στις ελαστικές αρτηρίες προεξάρχουν οι ελαστικές ίνες και ο μέσος χιτώνας αποτελεί τον παχύτερο χιτώνα, ενώ στις μέσου τύπου αρτηρίες και τα αρτηρίδια είναι πολύ περισσότερες οι μυϊκές ίνες. Είναι σημαντικό να

αναφερθεί ότι δεν υπάρχουν ινοβλάστες και ότι οι ίνες παράγονται από τα λεία μυϊκά κύτταρα<sup>63</sup>. Ο μέσος χιτώνας χωρίζεται από τον έξω με την έξω ελαστική μεμβράνη.

Ο έξω χιτώνας αποτελείται από συνδετικό ιστό, κυρίως ίνες κολλαγόνου τύπου I και ελαστικές ίνες. Οι ίνες είναι προσανατολισμένες κατά τον επιμήκη άξονα. Οι ίνες κολλαγόνου εμποδίζουν την υπερβολική διάταση του τοιχώματος κατά τη συστολή. Τα κύτταρα στο τοίχωμα αυτό είναι ινοβλάστες και μακροφάγα. Αυτή η στοιβάδα βρίσκεται σε συνέχεια με τον περιβάλλοντα ιστό του οργάνου που αιματώνει το αγγείο και αιματώνεται από τα αιμοφόρα αγγεία των αγγείων (vasovasorum) και νευρώνεται από τις συμπαθητικές νευρικές απολήξεις.

#### **4.2.2. Παθογενετικοί μηχανισμοί διαβητικής μακροαγγειοπάθειας**

Στα άτομα με διαβήτη, η χρόνια υπεργλυκαιμία οδηγεί συνήθως σε μία χρόνια χαμηλού βαθμού φλεγμονώδη αντίδραση, δυσλειτουργία του ενδοθηλίου των αγγείων, υπερπηκτικότητα, δυσλιπιδαιμία ή/και αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης<sup>64</sup>. Οι κύριοι παθογενετικοί μηχανισμοί, οι οποίοι φαίνεται να συμβάλλουν στην παθογένεια της αγγειακής βλάβης στους ασθενείς με διαβήτη είναι:

1. Οξειδωτικό stress και βλάβη των αγγείων λόγω της αυξημένης παραγωγής ελευθέρων ριζών οξυγόνου<sup>64</sup>.
2. Αυξημένη παραγωγή προϊόντων γλυκοζυλίωσης<sup>65</sup>.
3. Ενεργοποίηση ενός ή και περισσοτέρων ισοενζύμων της Πρωτεϊνικής Κινάσης C (PKC)<sup>66</sup>.
4. Ενεργοποίηση της αναγωγάσης της αλδόζης και κατ' επέκταση ενεργοποίηση της οδού των πολυολών και μετατροπή της γλυκόζης σε σορβιτόλη και φρουκτόζη<sup>64-66</sup>.

**Η γένεση μεγάλων ποσοτήτων ελευθέρων ριζών οξυγόνου** που προκαλείται από την υπεργλυκαιμία έχει ως αποτέλεσμα τη βλάβη των κυττάρων<sup>67</sup>. Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου δεσμεύουν το μονοξειδίο του αζώτου



(NO), σχηματίζοντας τοξικά ιόντα περοξυνιτρίτη και ελαττώνουν τη βιοδιαθεσιμότητα του νιτρικού οξειδίου, το οποίο προέρχεται από το ενδοθήλιο των αγγείων<sup>67</sup>. Με αυτόν τον τρόπο μειώνεται η διαστολή του αγγείου που προκαλείται από το ενδοθήλιο, ενεργοποιούνται παράλληλα τα αιμοπετάλια και αυξάνεται ο πολλαπλασιασμός και η μετανάστευση των λείων μυϊκών ινών των αγγείων. Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου είναι επίσης δυνατόν να προκαλέσουν οξείδωση και εναπόθεση των μορίων της LDL-χοληστερόλης στο τοίχωμα των αγγείων<sup>68</sup>.

**Η μη-ενζυματική γλυκοζυλίωση** διαφόρων πρωτεϊνών και λιποπρωτεϊνών στο τοίχωμα των αγγείων είναι φυσιολογικό φαινόμενο που οφείλεται στην αυξημένη σύνδεση της γλυκόζης με τις ουσίες αυτές. Στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη, η γλυκοζυλίωση αυτή συμβαίνει σε μεγαλύτερο βαθμό, λόγω της χρόνιας υπογλυκαιμίας και της πτωχής γλυκαιμικής ρύθμισης. Ο ρόλος των **προχωρημένων τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης (Advanced Glycation End products – AGEs)** στην εμφάνιση και εξέλιξη των επιπλοκών του διαβήτη φαίνεται να είναι σημαντικός. Η σύνδεση των AGEs με τους αντίστοιχους υποδοχείς αυξάνει την αθηροσκλήρωση προάγοντας την απορρόφηση των LDL σωματιδίων και την οξείδωση τους και τη δημιουργία αφρωδών κυττάρων. Η συσσώρευση λιπιδίων και λιποπρωτεϊνών στο αγγειακό τοίχωμα, γεγονός που προκαλεί το σχηματισμό λιπωδών γραμμώσεων είναι ένα σημαντικό πρώτο βήμα στη δημιουργία προχωρημένων αθηρωματικών βλαβών. Η προχωρημένη γλυκοζυλίωση λιποπρωτεϊνών, κυρίως της LDL, είναι μια παθολογική διεργασία, η οποία σημειώνεται ταυτόχρονα με την οξείδωση της LDL. Η αλλοίωση καταλήγει στη μειωμένη αναγνώρισή της από τον υποδοχέα της φυσιολογικής LDL, με αποτέλεσμα την καθυστέρηση της κάθαρσης, την αύξηση των επιπέδων LDL στον ορό και πιθανά την αυξημένη πρόσληψη οξειδωμένης LDL από υποδοχείς παγιδευτές στα μακροφάγα και στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων. Τα AGEs που εναποτίθενται στα αγγειακά τοιχώματα μπορούν να αλληλεπιδρούν με το προερχόμενο από το ενδοθήλιο NO, που καταλήγει σε αδρανοποίηση της προκαλούμενης από το NO χάλαση των λείων μυϊκών ινών<sup>69</sup>. Η αύξηση των AGEs αυξάνει και τους αντίστοιχους υποδοχείς και προκαλεί την **ενεργοποίηση του πυρηνικού παράγοντα-κβ και του**

**ενεργοποιητή πρωτεΐνης-1.** Η τελευταία στη συνέχεια τροποποιεί την έκφραση γονιδίων και οδηγεί στην παραγωγή ουσιών που προάγουν την αθηρωμάτωση, όπως μόρια προσκόλλησης των λευκοκυττάρων στο αγγειακό τοίχωμα, πρωτεΐνες που έλκουν χημικά τα μονοκύτταρα και άλλους παράγοντες που προάγουν τη φλεγμονώδη αντίδραση<sup>70</sup>.

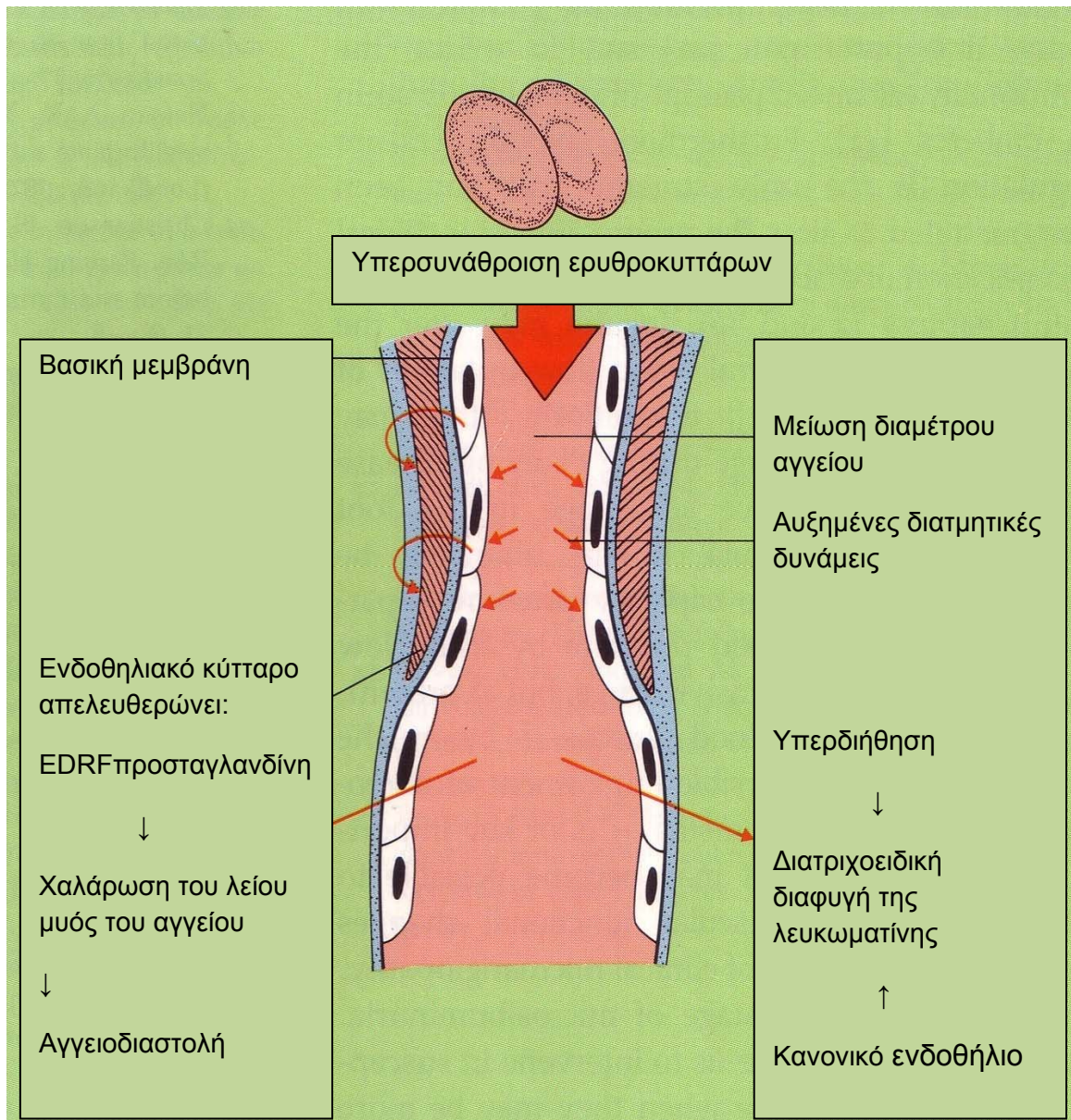
Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει αναπτυχθεί τα τελευταία χρόνια για τον ρόλο της **ενεργοποίησης της PKC (Protein Kinase C) λόγω της υπεργλυκαιμίας.** Η τελευταία αποτελεί ως γνωστόν παράγοντα διαταραχής των αγγείων και του ενδοθηλίου τους<sup>67</sup>. Η γλυκόζη μεταφέρεται εντός των κυττάρων των αγγείων και μεταβολίζεται κυρίως μέσω της γλυκολυτικής οδού, ενώ ένα μικρό μέρος αυτής (<5%) μεταβολίζεται μέσω της οδού των πολυολών μετά από την **ενεργοποίηση της αναγωγάσης της αλδόζης.** Η ενεργοποίηση αυτής της οδού έχει ως συνέπεια τη δέσμευση της διακυλγλυκερόλης και ενεργοποίηση της PKC, μίας ομάδας που αποτελείται από 12 ισόμορφες. Η ενεργοποίηση μιας ή και περισσότερων ισόμορφων, ειδικά της PKC-β και της PKC-δ, οδηγεί σε μία σειρά αντιδράσεων με τελικό αποτέλεσμα τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των αγγειακών κυττάρων, διαταραχές στον μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων στο αγγειακό τοίχωμα, έκφραση γονιδίων που προάγουν τις αθηρωματικές βλάβες, μείωση της αγγειοδιαστολής που γίνεται μέσω του NO και αύξηση της διαπερατότητας του ενδοθηλίου των αγγείων<sup>71</sup>.

Κεντρικό ρόλο στην παθογένεια της διαβητικής μικροαγγειοπάθειας φαίνεται ότι διαδραματίζει η αντίσταση στην ινσουλίνη, που χαρακτηρίζει τους ασθενείς με ΣΔ2, αλλά και τους παχύσαρκους ασθενείς με ΣΔ1. Η αντίσταση στην ινσουλίνη συνοδεύεται από μια κατάσταση ήπιας φλεγμονής, που πυροδοτείται, αλλά και συντηρείται από διάφορες κυτταροκίνες. Αυτές παράγονται από τα λιποκύτταρα, αλλά και από κύτταρα που συμμετέχουν στην παθογένεια της αθηρωματικής βλάβης, όπως είναι τα μονοκύτταρα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα λεία μυϊκά κύτταρα. Η ύπαρξη εξάλλου οξειδωτικού stress, λόγω της υπογλυκαιμίας και των αυξημένων ελεύθερων λιπαρών οξέων συμβάλλει στη φλεγμονή, τόσο ευοδώνοντας την παραγωγή πολλών μεσολαβητών, όσο και με την οξείδωση της LDL χοληστερόλης<sup>72</sup>.

Μετά την έκθεση των αγγειακών ιστών στη χρόνια υπεργλυκαιμία στα διαβητικά άτομα, οι αλλαγές στη δομή και τη λειτουργία των κυττάρων οδηγούν σε αύξηση της ενδοθηλιακής διαπερατότητας, διαφυγή λευκωματίνης διά μέσου του τοιχώματος των τριχοειδών, ενεργοποίηση των φλεγμονωδών κυττάρων και παθολογική έκφραση αγγειακών και νευροτροφικών παραγόντων. Επιπρόσθετα, εξαιτίας της επικοινωνίας ανάμεσα στα διαφορετικά σηματοδοτικά μονοπάτια, η υπεργλυκαιμία προάγει την αύξηση της τριχοειδικής πίεσης, την υποξία και/ή την αύξηση της δραστηριότητας του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης<sup>73</sup>. Αυτές οι αλλαγές οδηγούν σε ειδική για κάθε ιστό αγγειακή βλάβη. Στα αγγεία του αμφιβληστροειδή, για παράδειγμα, μια από τις πρωιμότερες και πιο ειδικές αλλαγές είναι ο θάνατος των περικυττάρων (αμφιβληστροειδικά συσπαστικά κύτταρα), οδηγώντας σε πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων και σχηματισμό μικροανευρυσμάτων. Οι αλλαγές στην αγγειακή αιμοδυναμική και την αυτο-ρύθμιση έχουν ως αποτέλεσμα αρχικά την αυξημένη αιματική ροή στον αμφιβληστροειδή, τη φλεβική αγγειοδιαστολή και ενδοαμφιβληστροειδικές μικροαγγειακές ανωμαλίες.

#### α. Αρχόμενη διαβητική μικροαγγειοπάθεια (εικόνα 1α):

Διάφοροι βιοχημικοί και αιμοδυναμικοί μηχανισμοί συμμετέχουν στα πρώτα στάδια της διαβητικής μικροαγγειοπάθειας. Αρχικά, μειώνεται η αντίσταση στα προτριχοειδή αρτηρίδια, αυξάνοντας τη ροή σε αυτά. Παράλληλα, τα ερυθρά αιμοσφαίρια, που παρουσιάζουν υπεργλοιότητα, λόγω της παρουσίας του διαβήτη, συσσωρεύονται στο στενωμένο αυλό των αγγείων, αυξάνοντας την πίεση στο ενδοθήλιο των τριχοειδών. Αυτό οδηγεί σε αυξημένη δίοδο λευκωματίνης, διά μέσου του τοιχώματος των τριχοειδών. Εκτός από την αιμοδυναμική μεταβολή, παρουσιάζεται και αλλαγή του φορτίου των πόρων της βασικής μεμβράνης, που περαιτέρω διευκολύνει την δίοδο της λευκωματίνης, διά μέσου του ενδοθηλίου των τριχοειδών. Η αυξημένη πίεση στο τοίχωμα των τριχοειδών οδηγεί στην απελευθέρωση αγγειοδιασταλτικών ουσιών, όπως το νιτρικό οξύ (NO) και την προστακυκλίνη, καθώς και στην υπερπαραγωγή συστατικών της βασικής μεμβράνης των τριχοειδών. Έτσι, η βασική μεμβράνη των αγγείων γίνεται προοδευτικά παχύτερη, ενώ τα αγγεία οδηγούνται σε αγγειοδιαστολή.

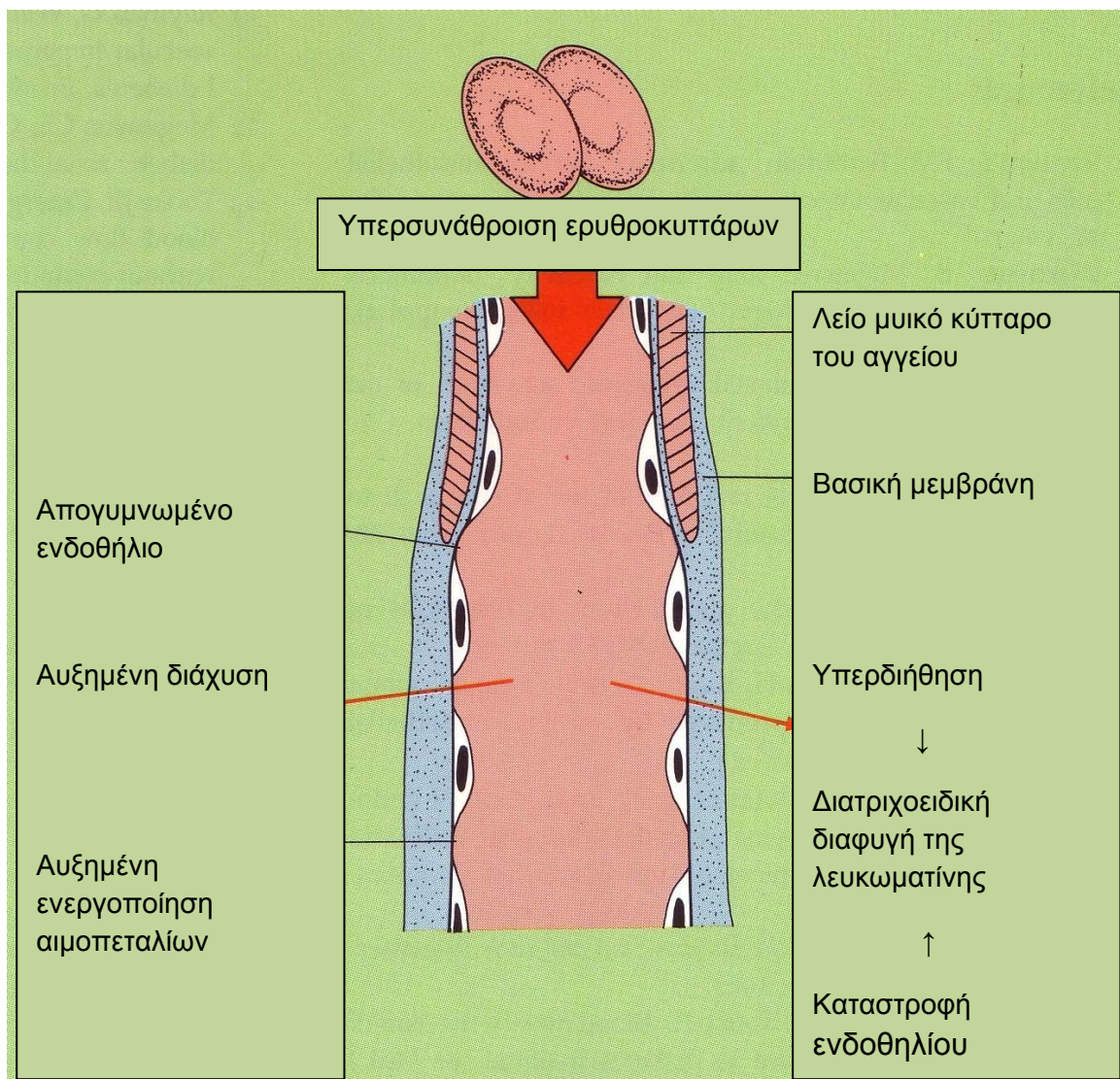


**Εικόνα 1α. Αρχόμενη διαβητική μικροαγγειοπάθεια**

**β. Εγκατεστημένη διαβητική μικροαγγειοπάθεια (εικόνα 1β):**

Στα προχωρημένα στάδια διαβητικής μικροαγγειοπάθειας, η βασική μεμβράνη του τοιχώματος των αγγείων έχει παχυνθεί και υποστεί σκλήρυνση (arterial stiffness), γεγονός που περιορίζει την μέγιστη αγγειοδιαστολή. Το ενδοθήλιο συρρικνώνεται, αφήνοντας εκτεθειμένη την υποενδοθηλιακή στιβάδα, γεγονός που επιτρέπει την συσσώρευση των αιμοπεταλίων στα σημεία αυτά και τη δημιουργία θρόμβων και, στη συνέχεια, αθηρωματικής πλάκας. Η λύση της

συνεχείας του ενδοθηλίου διευκολύνει την περαιτέρω διαφυγή λευκωματίνης, διά μέσου του τοιχώματος των αγγείων, ενώ η βασική μεμβράνη παχιάνει περισσότερο και χάνει την ελαστικότητά της. Λόγω της μειωμένης ελαστικότητας των αγγείων, εμποδίζεται η αυτορρύθμιση της αντίστασης στα προτριχοειδή αρτηρίδια, η οποία ρυθμίζει τον τόνο του τοιχώματος των αγγείων, με συνέπεια την μείωση της ροής του αίματος στα διάφορα όργανα και ιστούς.



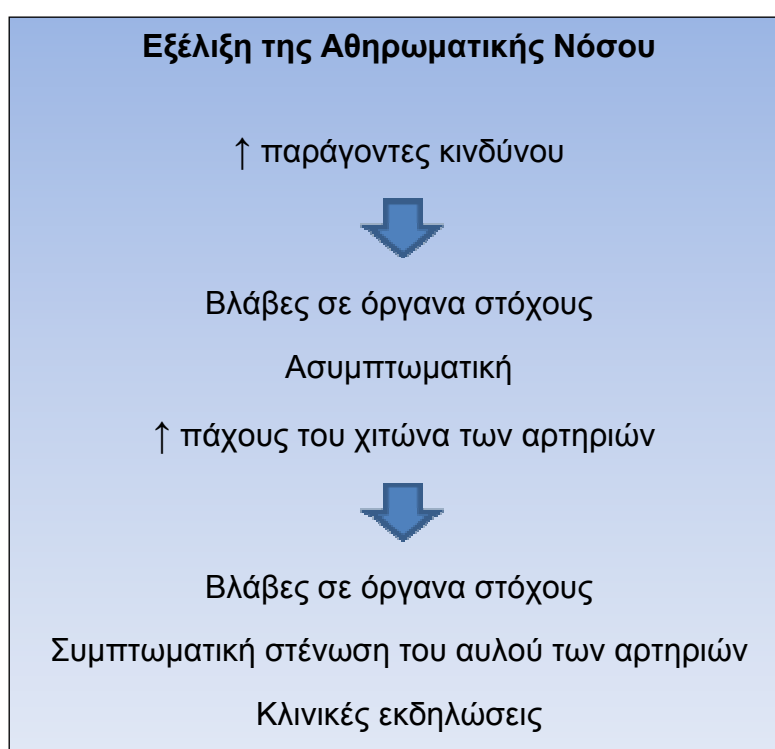
**Εικόνα 1β.Εγκατεστημένη διαβητική μικροαγγειοπάθεια.**

## Αναστρεψιμότητα των αρτηριακών βλαβών σε παιδιά και εφήβους με ΣΔ1

Το θέμα της αναστρεψιμότητας των αρτηριακών βλαβών αποτέλεσε αντικείμενο μελετών σε παιδιά και ενήλικες. Σε υπέρτασικούς ενήλικες παρατηρήθηκε μείωση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων αρτηριών (carotid intima-media thickness - CIMT), μετά από χορήγηση αντιυπερτασικής θεραπείας<sup>74</sup>. Σε παιδιά με οικογενή υπερχοληστερολαιμία παρατηρήθηκε επίσης μείωση του καρωτιδικού CIMT, μετά από χορήγηση στατίνης. Ο χρόνος έναρξης της υπολιπιδαιμικής αγωγής ήταν σημαντικός προγνωστικός δείκτης της μείωσης του CIMT<sup>75</sup>. Σε μια παρεμβατική μελέτη, δίαιτας 6 εβδομάδων, σε 35 παχύσαρκους εφήβους, ηλικίας 12-18 ετών, μελετήθηκαν οι αλλαγές στις ανθρωπομετρικές παραμέτρους, στις μετρήσεις στην αντίσταση στην ινσουλίνη, στη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (C-reactive protein - CRP) και στην οξειδωμένη μορφή της χαμηλής πυκνότητας χοληστερόλης (low density lipoprotein - LDL), σε σχέση με τις αλλαγές στο CIMT των καρωτίδων αρτηριών και την διατασιμότητα της βραχιονίου αρτηρίας (Flow Mediated Dilatation - FMD)<sup>76</sup>. Στο τέλος της μελέτης ο Δείκτης Μάζας Σώματος (Body Mass Index - BMI), η περίμετρος της μέσης και το ποσό του σωματικού λίπους ήταν ελαττωμένα, αλλά οι συμμετέχοντες στη μελέτη παρέμεναν υπέρβαροι. Παρατηρήθηκε βελτίωση στην ενδοθηλιακή λειτουργία και στο πάχος του CIMT, το οποίο όμως δεν έφτασε σε επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας, οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι οι βλάβες στο ενδοθήλιο των αγγείων είναι αναστρέψιμες σε πρώιμα στάδια, μετά από απώλεια βάρους και σωματική άσκηση. Τα αποτελέσματα των ανωτέρω μελετών, υπογραμμίζουν τη σημασία της έγκαιρης θεραπευτικής αντιμετώπισης των πρώιμων βλαβών της αθηροσκλήρωσης, γιατί ο παρατεταμένος χρόνος έκθεσης σε μεταβολικούς και αιμοδυναμικούς παράγοντες είναι πιθανό να οδηγήσει σε μη αναστρέψιμες αρτηριακές βλάβες. Επίσης, είναι απαραίτητη η έγκαιρη αναγνώριση της ενδοθηλιακής βλάβης σε όλες τις ομάδες των ασθενών με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο (παχυσαρκία, υπέρταση, υπερλιπιδαιμία), αλλά ιδιαίτερα σε παιδιά και εφήβους με ΣΔ1, για την έγκαιρη πρόληψη των καρδιαγγειακών βλαβών και των υπολοίπων επιπλοκών του ΣΔ1.

#### 4.2.3. Παθολογική φυσιολογία αθηρωματικής νόσου - μακροαγγειοπάθειας

Η αθηρωμάτωση αποτελεί το παθολογικό υπόστρωμα των καρδιαγγειακών νοσημάτων<sup>63</sup>. Είναι πάθηση κυρίως των μεγάλων αγγείων, η οποία χαρακτηρίζεται από διάχυτη πάχυνση και σκλήρυνση του έσω και του μέσου χιτώνα του αρτηριακού τοιχώματος, από εκφυλιστικές αλλοιώσεις του αρτηριακού τοιχώματος και από μια σειρά διεργασιών που οδηγούν προοδευτικά σε σκλήρυνση των αγγείων, με πιθανά επακόλουθα την ρήξη αυτών, λόγω μειωμένης ελαστικότητας και τη δημιουργία θρόμβων αίματος με συνέπεια τη θρόμβωση ή την εμβολή. Για πολλά χρόνια η αθηροσκλήρωση θεωρείτο ότι ήταν μια εκφυλιστική νόσος που οφειλόταν στη γήρανση των αρτηριών. Ωστόσο, είναι πλέον γνωστό ότι ξεκινά στην παιδική και εφηβική ηλικία και εξελίσσεται αργά με την πάροδο των χρόνων, χωρίς να προκαλεί κλινικά σημεία μέχρι την προχωρημένη ηλικία(Σχήμα 2).



Σχήμα 2. Εξέλιξη της αθηρωματικής νόσου

Η αθηρωμάτωση εμφανίζεται σχεδόν σε όλο τον πληθυσμό, αλλά ο βαθμός των αλλοιώσεων διαφέρει μεταξύ των διαφόρων ατόμων, με συνέπεια τη διαφορετική επίπτωση της νόσου. Η αθηρωμάτωση είναι νόσος κυρίως του έσω χιτώνα. Υπάρχουν δύο θεωρίες για την παθογένεση της αθηρωμάτωσης. Η πρώτη θεωρία υποστηρίζει ότι το αιμοδυναμικό φορτίο, που ασκείται στο τοίχωμα των αρτηριών, είναι το πιο σημαντικό γεγονός για την έναρξη της αθηρωματικής διαδικασίας. Στη δεύτερη θεωρία, τα λιπίδια, οι ρίζες οξυγόνου και οι διαμεσολαβητές της φλεγμονής προκαλούν την αρχική βλάβη στο αρτηριακό τοίχωμα.

Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία	ΣΤΑΔΙΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΤΗΣ ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗΣ	Πρώιμη εμφάνιση	Κύριος μηχανισμός αύξησης	Κλινική εμφάνιση	
<b>Αρχική βλάβη</b> - ιστολογικώς «φυσιολογική» - διήθηση μακροφάγων - απομονωμένα αφρώδη κύτταρα		δεύτερη δεκαετία	αύξηση κυρίως μέσω εναπόθεσης λιπιδίων	κλινικά σιωπηλή	
<b>Λιπώδης γράμμωση</b> κυρίως ενδοκυττάρια συσσώρευση λιπιδίων		<b>Ενδιάμεση βλάβη</b> - ενδοκυττάρια συσσώρευση λιπιδίων - μικρή εξωκυττάρια εναπόθεση λιπιδίων			<b>Αθήρωμα</b> - ενδοκυττάρια συσσώρευση λιπιδίων - πυρήνας εξωκυττάρικων λιπιδίων
<b>Ινοαθήρωμα</b> - Απλοί ή πολλαπλοί πυρήνες λιπιδίων - Ινώδη/ασβεστώδη στρώματα		<b>Επιπλεγμένη βλάβη</b> - ελάττωμα επιφανείας - αιμάτωμα-αιμορραγία - θρόμβωση	τρίτη δεκαετία	αύξηση λείου μυός και κολλαγόνου	κλινικά σιωπηλή ή φανερή
		τέταρτη και πέμπτη δεκαετία	θρόμβωση και/ή αιμάτωμα		

Εικόνα 2. Στάδια εμφάνισης αθηρωμάτωσης



Οι αθηρωματικές αλλαγές στο αγγειακό τοίχωμα διακρίνονται σε έξι στάδια. Τα στάδια I και II περιλαμβάνουν αλλαγές, όπως η πάχυνση του μέσου χιτώνα και η αφρώδης μετατροπή των κυττάρων σε μακροφάγα με συσσώρευση χοληστερόλης. Στο στάδιο III δημιουργείται το προαθήρωμα με συσσώρευση εξωκυττάρων λιπιδίων και στο στάδιο IV και V, ο σχηματισμός της αθηρωματικής πλάκας. Τελικά, κατά το στάδιο VI, εμφανίζονται κατά τόπους στενώσεις και πλάκες, με αποτέλεσμα θρομβώσεις και αιμορραγίες (Εικόνα 2).

Η διαβητική μακροαγγειοπάθεια εκφράζει την εμφάνιση αθηρωμάτωσης σε πρωιμότερο χρόνο και σε σοβαρότερη μορφή σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη, απ' ό,τι σε μη διαβητικούς. Ο όρος «διαβητική μακροαγγειοπάθεια» χρησιμοποιείται ως συνώνυμο της κοινής αθηρωμάτωσης. Σε αντίθεση με άλλες επιπλοκές, η μακροαγγειοπάθεια δεν αποτελεί ειδική εκδήλωση του διαβήτη. Εντούτοις, η εμφάνιση διαφόρων αθηρωματικών εκδηλώσεων τείνει να είναι συχνότερη και πρωιμότερη και η εξέλιξη της ταχύτερη στα διαβητικά σε σχέση προς τα μη διαβητικά άτομα.

#### **4.2.4. Παθολογική φυσιολογία ενδοθηλιακής βλάβης στη διαβητική μακροαγγειοπάθεια**

Η δυσλειτουργία του αγγειακού ενδοθηλίου θεωρείται ως ένας σημαντικός παράγοντας στην παθογένεια της μακροαγγειοπάθειας, αλλά και της μικροαγγειοπάθειας. Γι' αυτό και η ενδοθηλιακή λειτουργία έχει κερδίσει αυξανόμενο ενδιαφέρον στη μελέτη της αγγειακής νόσου την τελευταία δεκαετία<sup>77-78</sup>. Το ενδοθήλιο είναι ο βιολογικά ενεργός εσωτερικός χιτώνας των αγγείων, ο οποίος αποτελεί μια σημαντική περιοχή για τον έλεγχο των αγγείων και των λειτουργιών διαφόρων οργάνων<sup>79</sup>. Ρυθμίζει ενεργά τον τόνο των αγγείων και την αγγειακή διαπερατότητα, την ισορροπία ανάμεσα στην πήξη και την ινωδόλυση, τη σύνθεση των συστατικών της υπενδοθηλιακής θεμέλιας ουσίας, την προσκόλληση και την εξαγγείωση λευκοκυττάρων και τη φλεγμονώδη δραστηριότητα στο αγγειακό τοίχωμα. Επίσης, επηρεάζει τη λειτουργία κι άλλων κυττάρων, όπως των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων, των αιμοπεταλίων, των λευκοκυττάρων, των

περικυττάρων του αμφιβληστροειδή, των νεφρικών μεσαγγειακών κυττάρων και των μακροφάγων των μεγάλων αρτηριών.

Είναι γνωστό ότι κάθε είδους τραυματισμός στο ενδοθήλιο μπορεί να προκαλέσει ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου μπορεί να θεωρηθεί παρούσα όταν οι ιδιότητες του, είτε στη βασική κατάσταση είτε μετά από ερεθισμό, έχουν μεταβληθεί έτσι, ώστε να αναστέλλεται η διατήρηση της λειτουργίας ενός οργάνου. Τέτοιες μεταβολές δε συμβαίνουν απαραίτητα ταυτόχρονα. Επιπλέον, αυτές μπορεί να διαφέρουν ανάλογα με τη φύση του τραυματισμού και μπορεί να εξαρτώνται από τις εσωτερικές ιδιότητες του ενδοθηλίου.

#### 4.2.5. Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση διαβητικής μακροαγγειοπάθειας

Οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της διαβητικής μακροαγγειοπάθειας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη συμπίπτουν με τους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καρωτιδικής αθηροσκλήρωσης στο γενικό πληθυσμό<sup>80-83</sup> (Σχήμα 3).

<b>ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΚΑΡΩΤΙΔΙΚΗ ΑΘΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟ</b>	
<b><u>Με δυνατότητα πρόληψης</u></b>	<b><u>Χωρίς δυνατότητα πρόληψης</u></b>
Αρτηριακή υπέρταση	Ιστορικό οικογενειακό καρωτιδικής νόσου
Δυσλιπιδαιμία	Ηλικία
Σακχαρώδης διαβήτης	Φύλο
Παχυσαρκία	
Έλλειψη σωματικής άσκησης	
Κάπνισμα	
Κατάχρηση αλκοόλ	

**Σχήμα 3. Παράγοντες κινδύνου για καρωτιδική αθηρωματική νόσο**

Η μακροαγγειοπάθεια αποτελεί ένα πολυπαραγοντικό φαινόμενο, στο οποίο ενέχονται αναμφισβήτητα οι κλασικοί παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο, όπως το κάπνισμα, η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, αλλά και άλλοι παράγοντες, όπως οι αιμοπεταλιακές διαταραχές, η μειωμένη ινωδολύση, τα αυξημένα επίπεδα πηκτικών παραγόντων και ινωδογόνου, η ύπαρξη αντίστασης στην ινσουλίνη, η κεντρική (ανδρικού τύπου) κατανομή του σωματικού λίπους, η ύπαρξη αυτόνομης νευροπάθειας, αλλά και η χρόνια υπεργλυκαιμία. Στα παιδιά και στους εφήβους με ΣΔ1, προστίθενται επιπλέον προδιαθεσικοί παράγοντες για την εμφάνιση και εξέλιξη της διαβητικής μακροαγγειοπάθειας, όπως η μακρά διάρκεια διαβήτη, η μικρή ηλικία έναρξης της νόσου, η πτωχή γλυκαιμική ρύθμιση και η εφηβική ηλικία.

Από μακροχρόνιες επιδημιολογικές μελέτες έχει υποδειχθεί ότι η παχυσαρκία, οι διαταραχές των λιπιδίων και η υπέρταση εμφανίζονται πολύ συχνότερα στους ασθενείς με διαβήτη, σε σχέση με τα φυσιολογικά άτομα. Η συνύπαρξη παχυσαρκίας, δυσλιπιδαιμίας και αρτηριακής πίεσης επιταχύνουν την εμφάνιση και επιτείνουν την εξέλιξη της μακροαγγειοπάθειας. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν επιπλέον δείξει ότι η υπερινσουλιαιμία συσχετίζεται θετικά με την εμφάνιση της στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς με ΣΔ2. Η διάγνωση του διαβήτη θα πρέπει να συνεπάγεται προσεκτικό έλεγχο για άλλους παράγοντες κινδύνου για αθηροσκληρωτική αγγειακή νόσο και, αν κρίνεται αναγκαίο, την έναρξη επιθετικών προληπτικών μέτρων<sup>84</sup>.

Αξίζει να σημειωθεί ότι η άριστη διαβητική ρύθμιση αποδεικνύεται επαρκής για τον έλεγχο της διαβητικής μικροαγγειοπάθειας. Αντίθετα, η επίδραση της ευγλυκαιμίας στη μείωση της μακροαγγειοπάθειας είναι περιορισμένη, όπως φάνηκε και από τη μελέτη σε ενήλικες UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)<sup>85</sup>. Ενώ η υπεργλυκαιμία είναι ο κύριος παράγοντας κινδύνου για τη διαβητική μικροαγγειοπάθεια, υπάρχουν πολλές διχογνωμίες σε ότι αφορά το ποσοστό της συμβολής της στην εμφάνιση της μακροαγγειοπάθειας. Παρόλα αυτά, επιδημιολογικά δεδομένα συνδέουν αναμφίβολα, τόσο την υπεργλυκαιμία νηστείας, όσο και τη μεταγευματική υπεργλυκαιμία, με τη μακροαγγειοπάθεια.

Όσον αφορά στις συστάσεις για τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου, πολλές επιστημονικές εταιρείες, τόσο στην Ευρώπη, όσο και στις ΗΠΑ, έχουν ορίσει κατευθυντήριες οδηγίες για τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη. Οι πιο πρόσφατες έγιναν το έτος 2003 από τη συνεργασία 7 ευρωπαϊκών επιστημονικών εταιρειών (διαβητολογικές, καρδιολογικές, αθηρωμάτωσης).

#### **4.2.6. Αντιμετώπιση μικρο- και μακροαγγειοπάθειας σε ασθενείς με ΣΔ1**

Οι στόχοι ελέγχου **στους ενήλικες** με σακχαρώδη διαβήτη είναι αυστηροί:

- i. HbA<sub>1c</sub> < 6.1% (Σύμφωνα με την Αμερικανική Ενδοκρινολογική Εταιρεία, αρκεί < 6.5%, ενώ σύμφωνα με την Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία είναι ικανοποιητική αν είναι < 7%).
- ii. Αρτηριακή Πίεση < 130/80 mmHg
- iii. LDL-χοληστερόλη < 100 mg/dl
- iv. Non-HDL χοληστερόλη (Ολική – HDL χοληστερόλη) < 130 mg/dl
- v. HDL χοληστερόλη > 40 mg/dl για άνδρες και > 50 mg/dl για γυναίκες

Αντίθετα, οι γλυκαιμικοί στόχοι **για τα παιδιά και τους εφήβους με ΣΔ1** είναι πιο χαλαροί, λόγω αυξημένου κινδύνου υπογλυκαιμίας και δυσκολίας στη συμμόρφωσή τους στη θεραπεία. Σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες α. της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας (ADA)<sup>86</sup> και β. του ISPAD (International study group of childhood diabetes)<sup>87</sup>, οι γλυκαιμικοί στόχοι για παιδιά και εφήβους με ΣΔ1 είναι:

##### HbA<sub>1c</sub>:

- παιδιά < 5 ετών: 7.5%
- παιδιά 5.1-12 ετών: 7%

- εφήβους (12-18 ετών): 7.5%
- ενήλικες >18 ετών: 7%

Στη νηπιακή ηλικία και την εφηβεία έχει ορισθεί υψηλότερο γλυκαιμικό όριο, σε σχέση με τους ενήλικες, γιατί στα βρέφη και νήπια δεν είναι εύκολη η αντίληψη της υπογλυκαιμίας. Ιδιαίτερα στα παιδιά <5 ετών, η εκδήλωση σοβαρής υπογλυκαιμίας μπορεί να προκαλέσει σημαντικές βλάβες στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο. Πράγματι, σε διαβητικά παιδιά που παρουσίαζαν συχνά επεισόδια σοβαρής υπογλυκαιμίας, συγκριτικά με τους υγιείς συνομηλίκους τους<sup>88-89</sup>, ιδίως κατά τα πρώτα 6 χρόνια ζωής, αναφέρεται η εμφάνιση ψυχοκινητικών διαταραχών<sup>70</sup>, μαθησιακών διαταραχών και διαταραχών του λόγου, χαμηλότερο IQ, πρόβλημα στην επίλυση μαθηματικών προβλημάτων, καθώς και μείωση του όγκου της φαιάς ουσίας (ιππόκαμπος, θάλαμοι, κροταφικοί και μετωπιαίοι λοβοί)<sup>88</sup>. Επίσης, αργότερα στην εφηβεία, η γλυκαιμική ρύθμιση είναι δύσκολη, αφενός λόγω της αντίστασης στην ινσουλίνη που προκαλείται από τα υψηλά επίπεδα αυξητικής ορμόνης και οιστρογόνων, καθώς και από την φυσιολογική απροθυμία του εφήβου να υπακούει σε κανόνες, ώστε να επιτύχει την άριστη διαβητική ρύθμιση<sup>90</sup>. Για τους λόγους αυτούς, οι μικρές διακυμάνσεις του σακχάρου αίματος σε ασθενείς με όσο το δυνατό καλύτερη διαβητική ρύθμιση είναι ο κύριος στόχος για την πρόληψη των μακροχρόνιων επιπλοκών του ΣΔ1, αλλά παράλληλα και τη σωστή ανάπτυξη του παιδικού εγκεφάλου και των δυνατοτήτων του.

### **4.3. Εργαστηριακοί μέθοδοι εκτίμησης της ενδοθηλιακής βλάβης**

#### **4.3.1. Μέτρηση της ροής στη βραχιόνιο αρτηρία μετά από αγγειοδιαστολή με τη χρήση υπερήχων (Flow Mediated Dilatation - FMD)**

Το αγγειακό ενδοθήλιο είναι υπεύθυνο για την παραγωγή πολλών παραγόντων, από τους οποίους το μονοξείδιο του αζώτου (NO) είναι ο πιο ευρέως μελετημένος. Το NO έχει πολλές «αρτηριο-προστατευτικές» δράσεις, συμπεριλαμβανομένης της συντήρησης του αγγειακού τόνου, της ρύθμισης της αγγειακής διαπερατότητας, της αναστολής και της προσκόλλησης των αιμοπεταλίων και ακόμη της συσσωμάτωσης και της πρόληψης του

πολλαπλασιασμού των λείων μυϊκών κυττάρων<sup>91</sup>. Η βιοδιαθεσιμότητα του NO επηρεάζεται σημαντικά από παραδοσιακούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, καθώς και από άλλους παράγοντες, οδηγώντας σε αναντιστοιχία μεταξύ χάλασης και σύσπασης των αγγείων και στη συνέχεια σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία<sup>91</sup>. Για το λόγο αυτό η μέτρηση του NO αποτελεί δείκτη αρχόμενης ενδοθηλιακής βλάβης. Επειδή το stress είναι ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες που διεγείρουν τη σύνθεση και απελευθέρωση του NO, η μέθοδος που χρησιμοποιείται στα παιδιά είναι η μέτρηση της ροής στη βραχιόνια αρτηρία μετά αγγειοδιαστολή με τη χρήση υπερήχων<sup>92</sup>. Η FMD είναι μέθοδος μη επεμβατική, εύκολη στην εκτέλεση και με καλή επαναληψιμότητα. Βασίζεται στη μέτρηση με υπερήχους της αλλαγής στην αρτηριακή διάμετρο σχετικά επιφανειακών αρτηριών, όπως η βραχιόνιος, η κερκιδική ή η μηριαία αρτηρία, μετά από ισχαιμική περίδεση. Η αγγειοδιαστολή συγκρίνεται με εκείνη που προκαλείται από φάρμακα που προκαλούν την παραγωγή NO, όπως η νιτρογλυκερίνη, που καλείται «ανεξάρτητη του ενδοθηλίου». Η αγγειοδιαστολή αξιολογείται με τη μέτρηση της αρτηριακής διαμέτρου με υπερηχογράφημα υψηλής ευκρίνειας, ενώ τελευταίως χρησιμοποιούνται τεχνικές Laser-Doppler. Η μέγιστη FMD δείχνει ότι υπάρχει ευρεία διακύμανση, ακόμη και σε υγιή άτομα, αλλά συσχετίζεται στενά με τη βιοδιαθεσιμότητα του NO. Η ενδοθηλιακή λειτουργία, όπως μετρήθηκε με την FMD, δεν φαίνεται να αλλάζει σημαντικά κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας σε φυσιολογικά, υγιή, μη-παχύσαρκα παιδιά<sup>93</sup>. Είναι ενδιαφέρον όμως ότι η FMD έχει βρεθεί παθολογική σε νεαρά παιδιά με παράγοντες κινδύνου αθηρωμάτωσης, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης<sup>105</sup>. Επίσης, οι Jarvisalo και συνεργάτες αναφέρουν σε μία μελέτη τους ότι η FMD είναι μειωμένη σε παιδιά και εφήβους με ΣΔ1, συγκριτικά με συνομηλικούς τους μη διαβητικούς μάρτυρες. Ακόμη, σε πολλαπλή λογιστική παλινδρόμηση, η FMD παρουσίαζε υψηλή συσχέτιση με την παρουσία αυξημένης CIMT και με υψηλά επίπεδα LDL χοληστερόλης σε διαβητικά παιδιά και εφήβους. Το μειονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι το γεγονός ότι απαιτεί έμπειρους χειριστές και ακριβό εξοπλισμό και ότι είναι ευαίσθητη σε έναν αριθμό παραγόντων που μπορούν να επηρεάσουν την αγγειακή λειτουργία.

#### **4.3.2.Ψηφιακή τονομετρία παλμικού πλάτους (digital pulse amplitude tonometry - PAT)<sup>94</sup> και Ψηφιακή θερμική παρακολούθηση της αγγειακής λειτουργίας (digital thermal monitoring of vascular function - DTM)**

Πρόσφατα, έχουν αναπτυχθεί δύο εναλλακτικές μέθοδοι που είναι λιγότερο εξαρτημένες από το χειριστή, η ψηφιακή τονομετρία παλμικού πλάτους (digital pulse amplitude tonometry - PAT)<sup>94</sup> και η ψηφιακή θερμική παρακολούθηση της αγγειακής λειτουργίας (digital thermal monitoring of vascular function - DTM)<sup>95</sup>. Και οι δύο ανωτέρω μέθοδοι έχουν παρουσιάσει συσχέτιση με πιο καθιερωμένες μετρήσεις ενδοθηλιακής λειτουργίας, με καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου και δείκτες αθηροσκλήρωσης. Μέχρι στιγμής μελέτες που χρησιμοποιούν τη μέθοδο PAT έχουν δείξει ότι υπάρχει διαταραγμένη ενδοθηλιακή λειτουργία<sup>96</sup> σε περιφερικές αρτηρίες παιδιών και εφήβων με ΣΔ1.

#### **4.3.3.Μέτρηση παλμικής ταχύτητας του αρτηριακού κύματος (Pulse Wave Velocity - PWV)**

Η αρτηριακή ανελαστικότητα (stiffness) ή ο αντίθετός της όρος «αρτηριακή ενδοτικότητα» (compliance), είναι ένα μέτρο της αγγειακής ελαστικής συμπεριφοράς. Αλλαγές στην αρτηριακή ευενδότητα μπορεί να αντανakλούν, τόσο στην ανατομική, όσο και στη λειτουργική καλή υγεία του αρτηριακού αγγειακού συστήματος. Η αρτηριακή ενδοτικότητα αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας την παλμική ταχύτητα του αρτηριακού κύματος<sup>97</sup>. Στα παιδιά η αρτηριακή ενδοτικότητα αυξάνεται γραμμικά από την ηλικία 5-20 ετών, χωρίς διαφορές μεταξύ των φύλων<sup>98</sup>. Ωστόσο, ο Αχείμαστος και συνεργάτες απέδειξαν ότι η PWV αυξάνεται με την ηλικία, μόνο στα αγόρια<sup>99</sup>. Τα στοιχεία αυτά υποδηλώνουν ότι υπάρχουν μεγάλες διαφορές στην αρτηριακή ενδοτικότητα μεταξύ των δύο φύλων, που ενδεχομένως οφείλονται σε ορμόνες του φύλου.

Επίσης, σε μία μελέτη έχει ερευνηθεί η συσχέτιση μεταξύ αρτηριακής ενδοτικότητας και υπέρτασης σε παιδιά και εφήβους και αναφέρεται ότι οι υπέρτασικοί έφηβοι είχαν σημαντικά μεγαλύτερη CIMT και χαμηλότερες ελαστικές ιδιότητες, όπως η διατασιμότητα της κρωτιδικής αρτηρίας και η PWV<sup>100</sup>.

Όσον αφορά τα παιδιά και τους εφήβους με ΣΔ1, αν και υπάρχουν λίγες μελέτες με αντιφατικά αποτελέσματα αναφορικά με την αρτηριακή ενδοτικότητα, οι περισσότερες καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι τα παιδιά με ΣΔ1 παρουσιάζουν αυξημένη PWV<sup>101</sup>, συγκριτικά με τα μη διαβητικά συνομήλικά τους. Επιπλέον, σε εφήβους και νεαρούς ενήλικες με ΣΔ2 αποδείχθηκε ότι η αρτηριακή ενδοτικότητα ήταν σημαντικά μειωμένη σε σύγκριση με μη διαβητικούς λεπτούς συνομηλικούς τους, αλλά δεν διέφερε σημαντικά από αυτή των παχύσαρκων συνομηλικών τους. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι η αρτηριακή ενδοτικότητα είναι επίσης μειωμένη σε νεαρούς ασθενείς με ΣΔ2<sup>102</sup>.

#### **4.3.4. Πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων αρτηριών**

Το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων αρτηριών (carotid intima media thickness - CIMT) είναι ένας γνωστός δείκτης<sup>72,81,92</sup> υποκλινικής αθηρωμάτωσης, με καλή επαναληψιμότητα και θεωρείται ότι αντανακλά την παρουσία πρώιμης αθηρωμάτωσης. Το IMT των αρτηριών αυξάνεται φυσιολογικά σαν αντίδραση στο αιμοδυναμικό φορτίο, όταν υπάρξει αύξηση της αρτηριακής πίεσης και παρατηρείται ήδη από την εμβρυική ηλικία<sup>103</sup>. Από την παιδική ακόμα ηλικία, έως και την ενήλικη ζωή, το CIMT αυξάνεται προοδευτικά και συσχετίζεται με την αύξηση της αρτηριακής πίεσης ανάλογα με την ηλικία<sup>104</sup>. Αξιοσημείωτο είναι ότι το CIMT συσχετίζεται με τις τιμές της αρτηριακής πίεσης, ακόμα και εντός των φυσιολογικών ορίων. Το εύρος της φυσιολογικής προσαρμογής, δηλαδή της φυσιολογικής αύξησης του CIMT σε απάντηση στην αύξηση της διαμέτρου του αυλού των αρτηριών, λόγω της αύξησης της αρτηριακής πίεσης, καθώς και της παθολογικής απάντησης στο αιμοδυναμικό φορτίο, καθορίζεται από μεταβολικούς και γενετικούς παράγοντες.

Η μέτρηση του καρωτιδικού CIMT σε φαινομενικά υγιή παιδιά και εφήβους έχει αποκτήσει τα τελευταία χρόνια ιδιαίτερο ερευνητικό και κλινικό ενδιαφέρον, καθώς παρέχει ενδείξεις ότι πρώιμες βλάβες των αρτηριών μπορεί να υπάρχουν ήδη στην ηλικιακή αυτή ομάδα. Η διακύμανση του CIMT κατά την παιδική ηλικία είναι υπό συζήτηση, αφού μερικές μελέτες έδειξαν



αύξηση του CIMT με την ηλικία<sup>104</sup>, ενώ σε άλλες δε διαπιστώθηκε καμία αλλαγή<sup>105</sup>.

Επιπλέον, υπάρχουν αντικρουόμενες αναφορές σχετικά με την επίδραση της παχυσαρκίας στο IMT στην παιδική ηλικία, με ορισμένους ερευνητές να επιβεβαιώνουν την αύξηση του CIMT σε παχύσαρκα ή υπέρβαρα παιδιά και εφήβους, συγκριτικά με τους συνομηλικούς τους μάρτυρες φυσιολογικού BMI, ενώ άλλοι ερευνητές δεν αναφέρουν καμία επίδραση<sup>93, 106</sup>. Επιπλέον, το CIMT έχει βρεθεί υψηλότερο σε παχύσαρκα παιδιά με μεταβολικό σύνδρομο σε σύγκριση με εκείνα χωρίς αυτό το σύνδρομο<sup>107</sup>. Ακόμη, αρκετές μελέτες, στις οποίες διερευνήθηκε η συσχέτιση μεταξύ του CIMT και των παραδοσιακών καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, αλλά τα αποτελέσματα ήταν αντιφατικά. Όμως, το CIMT έχει βρεθεί αυξημένο σε παιδιά και τους εφήβους με υπερχολεστερολαιμία ή υπέρταση<sup>53, 61,101</sup>. Επιπλέον, σε παιδιά με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία αναφέρεται από την πλειοψηφία των μελετών ότι το CIMT ήταν σημαντικά μεγαλύτερη συγκριτικά με τους μάρτυρες<sup>108</sup>. Μερικές μελέτες σε παιδιά με δυσλιπιδαιμία διαφοροποιούν τα αποτελέσματά τους ανάλογα με την ηλικία, αναφέροντας σημαντικές διαφορές μόνο σε παιδιά >10 ετών<sup>109</sup>.

Όσον αφορά την επίδραση του ΣΔ1 στο ενδοθήλιο, προηγούμενες μελέτες για στο CIMT διαβητικών παιδιών και εφήβων έχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα ως προς την ύπαρξη ή την απουσία πρώιμων αθηρωματικών βλαβών<sup>53, 110-112</sup>. Ειδικότερα, ο Yamasaki και συνεργάτες<sup>113</sup> παρατήρησαν μη σημαντικές διαφορές στο CIMT σε διαβητικά παιδιά ηλικίας 4-9 ετών, ενώ σε εφήβους 10-19 ετών με ΣΔ1 παρατηρήθηκε σημαντικά αυξημένο CIMT συγκριτικά με τους συνομηλικούς τους μη-διαβητικούς μάρτυρες. Επίσης, οι Glowinska-Olszewska B και συνεργάτες<sup>114</sup> αναφέρουν ότι σε παιδιά και τους εφήβους με ΣΔ1 παρατηρήθηκαν σημαντικά υψηλότερες CIMT στην ομάδα με αμφιβληστροειδοπάθεια, συγκριτικά με την ομάδα χωρίς επιπλοκές, ανεξάρτητα από τον BMI, την παρουσία υπέρτασης και τη διάρκεια του διαβήτη.

Το CIMT συσχετίζεται επίσης με τον ΣΔ2 και τη δυσλιπιδαιμία. Η υπόθεση αυτή υποστηρίζεται από πρόσφατες παιδιατρικές μελέτες. Για

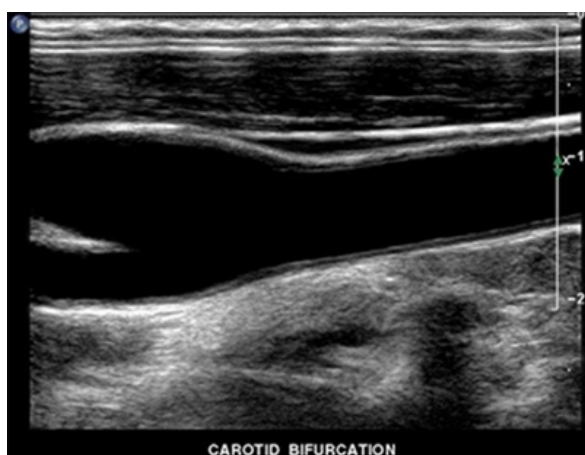
παράδειγμα, ο Urbina και συνεργάτες έδειξαν ότι το CIMT των καρωτίδων ήταν υψηλότερο σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες με ΣΔ2 σε σύγκριση με λεπτούς ή παχύσαρκους συνομηλίκους<sup>102</sup>. Επίσης, ενήλικες ασθενείς με ΣΔ2 ή διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη έχουν αυξημένο CIMT<sup>115</sup>.

Επίσης, το CIMT έχει συσχετισθεί με αγγειακούς παράγοντες κινδύνου, βάσει της σοβαρότητας και της έκτασης της στεφανιαίας νόσου και έχει θεωρηθεί ότι είναι σημαντικός προγνωστικός δείκτης για την εμφάνιση καρδιαγγειακών επεισοδίων και αθηρωμάτωσης των στεφανιαίων<sup>116,105, 106</sup>.

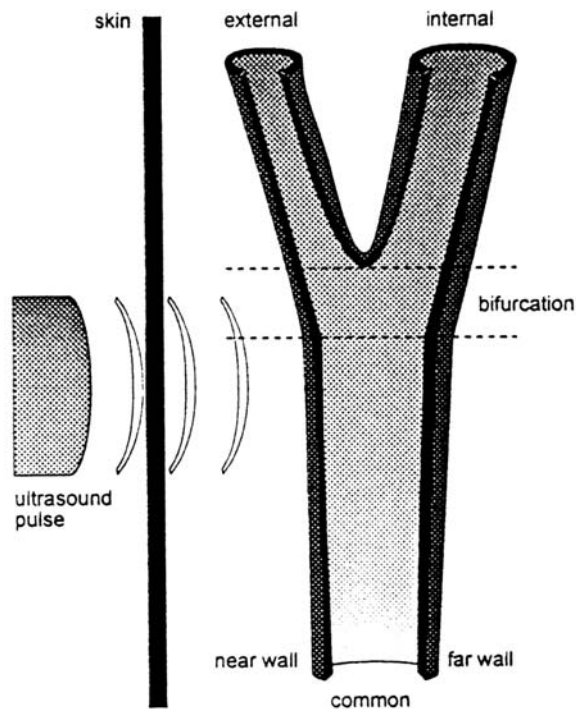
#### Υπερηχογραφική μέτρηση του έσω-μέσου χιτώνα του τοιχώματος των καρωτίδων

Η υπερηχογραφία B-mode θεωρείται σήμερα μια κοινώς αποδεκτή, μη επεμβατική, ασφαλής και οικονομική μέθοδος για τη μέτρηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων αρτηριών και αποτελεί έναν μη επεμβατικό τρόπο ανίχνευσης πρώιμων δομικών και λειτουργικών αθηρωματικών αλλαγών του αρτηριακού τοιχώματος.

Στην δύο διαστάσεων εικόνα της καρωτίδας αρτηρίας, η οποία λαμβάνεται με υπερηχογραφία B-mode, μπορούν να διαχωριστούν σαφώς οι χιτώνες (έσω-μέσος-έξω) της καρωτίδας αρτηρίας. Οι τρεις χιτώνες του τοιχώματος παρουσιάζονται ως μία ηχογενής, μία υπόηχη και στη συνέχεια άλλη μία ηχογενής ζώνη<sup>117</sup> (Σχήμα 4α και 4β).



**Σχήμα 4α. Υπερηχογραφική εικόνα καρωτίδων**



**Σχήμα 4β. Σχηματικά, η υπερηχογραφική εικόνα των καρωτίδων**

Για τον υπολογισμό του CIMT χρησιμοποιείται η ανώτερη γραμμή περιχαράκωσης των ηχογενών ζωνών (leading edge)<sup>118</sup>. Στο άπω τοίχωμα, το μεσοδιάστημα μεταξύ του αίματος και του έσω χιτώνα δημιουργεί το οδηγό άκρο της πρώτης ηχογενούς ζώνης. Το οδηγό άκρο της δεύτερης ηχογενούς ζώνης σε αυτό το τοίχωμα πιθανώς αντανακλά στο μεσοδιάστημα μεταξύ έξω και μέσου χιτώνα. Για συνδυασμένες μετρήσεις του CIMT στο άπω τοίχωμα έχει βρεθεί ότι υπάρχει συμφωνία μεταξύ ιστολογικών και υπερηχογραφικών ευρημάτων<sup>119</sup>. Αντίθετα, μετρήσεις στο εγγύς τοίχωμα δεν εμφανίζουν καλή συσχέτιση με τα ιστολογικά ευρήματα και υποεκτιμούν την πραγματική ιστοπαθολογία του τοιχώματος. Ο έξω χιτώνας των αρτηριών είναι φυσιολογικά περισσότερο ηχογενής σε σχέση με τον έσω. Γι' αυτό το λόγο, στο εγγύς τοίχωμα κάθε σημαντική ηχογενής περιοχή από τον έσω-μέσο χιτώνα χάνεται στην ηχώ, που δημιουργείται από τα κατώτερα μέρη του έξω χιτώνα.

Διάφορες μέθοδοι έχουν χρησιμοποιηθεί σε κλινικές μελέτες για τη μέτρηση του CIMT. Οι περισσότεροι ερευνητές χρησιμοποιούν για τον καθορισμό του CIMT μόνο το άπω τοίχωμα, ενώ άλλοι χρησιμοποιούν το εγγύς τοίχωμα ή και

συνδυασμό του άπω και του εγγύς τοιχώματος<sup>120-122</sup>. Οι υπερηχογραφικές μελέτες του CIMT στο εγγύς τοίχωμα αντιστοιχούν μόνο στο 80% των ιστολογικών μετρήσεων.

Μία μετανάλυση 1947 μετρήσεων στις καρωτίδες αρτηρίες, έδειξε διαφορά της τάξης του 0,02mm, μεταξύ των εγγύς και των άπω μετρήσεων του CIMT<sup>123</sup>. Ωστόσο, δεν διαπιστώθηκαν διαφορές στην προοδευτική αύξηση που παρατηρείται με την ηλικία μεταξύ των δύο τοιχωμάτων. Στις περισσότερες μελέτες έχει χρησιμοποιηθεί για τις μετρήσεις του CIMT η κοινή καρωτίδα, ενώ η έσω καρωτίδα έχει χρησιμοποιηθεί σπανιότερα<sup>124</sup>. Το άπω τέλος της κοινής καρωτίδας αρτηρίας συνήθως καθορίζεται ως η αρχή της διαστολής του καρωτιδικού βολβού, με εξαφάνιση της παράλληλης στερεοδιάταξης του εγγύς και του άπω τοιχώματος της κοινής καρωτίδας αρτηρίας. Η έσω καρωτίδα καθορίζεται ως το τμήμα πίσω από την άκρη της διαχωριζόμενης ροής. Καλής ποιότητας εικόνες από την κοινή καρωτίδα μπορούν να επιτευχθούν σχεδόν σε όλους τους ασθενείς, γιατί βρίσκεται σχετικά κοντά, παράλληλα με το δέρμα. Αντίθετα, κατά την εξέταση της έσω καρωτίδας μπορεί να υπάρχει μεγαλύτερος αριθμός «χαμένων» εικόνων<sup>125</sup>. Στη μελέτη Asymptomatic Carotid Artery Progression Study το τοίχωμα της κοινής καρωτίδας ήταν ορατό στο 99% των περιπτώσεων, ενώ της έσω καρωτίδας στο 88%<sup>126</sup>. Παρόλα αυτά, αθηρωματικές αλλοιώσεις παρατηρούνται συχνότερα στην έσω καρωτίδα, ενώ στην κοινή εμφανίζονται πολύ αργότερα<sup>127</sup>. Η μέση τιμή δώδεκα μετρήσεων CIMT σε διαφορετικά σημεία (έσω καρωτίδα, βολβός, έξω καρωτίδα, κοινή καρωτίδα, δεξιάς και αριστεράς πλευράς) έχει βρεθεί ότι βοηθούν στη διάγνωση της στεφανιαίας αθηρωμάτωσης, ακριβέστερα από ότι κάθε μέτρηση ξεχωριστά<sup>128</sup>. Οι υπερηχογραφικές μετρήσεις είναι δυνατό να γίνουν σε περισσότερες από μία κατευθύνσεις προσπέλασης του αγγείου (προσθιοπλάγια / πλάγια / οπισθοπλάγια), δίνοντας καλύτερη απεικόνιση της πραγματικότητας σε περιπτώσεις έκκεντρης πάχυνσης του τοιχώματος των καρωτίδων αρτηριών<sup>129</sup>. Το πάχος των αθηρωματικών πλακών συμπεριλαμβάνεται στη μέτρηση του CIMT από μερικούς ερευνητές, σπάνια δεν μετράται καθόλου ή συνήθως αναλύεται χωριστά<sup>80</sup>. Η αξιολόγηση της εικόνας συνήθως γίνεται οπτικά από τον υπερηχογραφοειστή. Εναλλακτικά, μπορεί να γίνει με

αυτοματοποιημένη υπολογιστική μέθοδο (computerized edge tracking method) ή να υπολογισθεί αυτόματα από το λογισμικό του μηχανήματος<sup>130</sup>. Όσον αφορά στην επαναληψιμότητα των μετρήσεων σε διάφορες μελέτες, αναφέρεται ότι η μεταβλητότητα των μετρήσεων του παρατηρητή κυμαινόταν από  $0.02 \pm 0.02$  mm έως και  $0.66 \pm 1.13$  mm<sup>131</sup>. Η επαναληψιμότητα των μετρήσεων ήταν χαμηλότερη στην έσω καρωτίδα συγκριτικά με την κοινή. Η μεταβλητότητα των μετρήσεων και το πιθανό λάθος ήταν μικρότερο όταν γινόταν μέτρηση του μέσου CIMT, σε σύγκριση με το μέγιστο CIMT και όταν οι μετρήσεις γίνονταν σε περισσότερες από μία κατευθύνσεις. Τέλος, οι μετρήσεις είχαν μεγαλύτερη επαναληψιμότητα, όταν χρησιμοποιούνταν αυτόματη μέθοδος υπολογισμού του CIMT. Η Αμερικανική, καθώς και η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπερηχογραφίας έχουν εκδώσει κατευθυντήριες οδηγίες για τη μέτρηση του CIMT<sup>132-133</sup>. Σύμφωνα με αυτές, η πρότυπος συσκευή μέτρησης περιλαμβάνει ένα υψηλής ευκρίνειας B-mode υπερηχογραφικό σύστημα, το οποίο λειτουργεί με γραμμικό υπερηχογραφικό μετατροπέα-ηχοβολέα σε συχνότητες  $\geq 7$  MHz. Κατάλληλο βάθος για την καλύτερη ευκρίνεια της εικόνας είναι μεταξύ 30-40mm. Ο ρυθμός εναλλαγής της εικόνας ιδανικά πρέπει να είναι 25 Hz ( $>15$ Hz), ενώ η ενίσχυσή της είναι επιβεβλημένη, για να ληφθούν οι πιο ποιοτικές εικόνες. Οι εικόνες πρέπει να είναι ρυθμισμένες, ώστε να λαμβάνεται συμμετρική φωτεινότητα, τόσο από το εγγύς, όσο και από το άπω τοίχωμα της καρωτίδας αρτηρίας. Τα τμήματα του καρωτιδικού τοιχώματος πρέπει να καθορίζονται σε μία επιμήκη τομή του αγγείου, αυστηρώς κάθετα στην υπερηχογραφική δέσμη, με τα δύο τοιχώματα να εμφανίζονται καθαρά, έτσι ώστε να είναι δυνατές οι μετρήσεις της διαμέτρου του αγγείου. Συνιστάται η παράλληλη τοποθέτηση ηχοβολέα, γιατί προσφέρει την καλύτερη δυνατή υπερηχογραφική εικόνα στο μέσο πεδίο, στο οποίο η ανάλυση είναι γνωστό ότι είναι καλύτερη από το κοντινό ή το μακρινό πεδίο. Συνιστάται επίσης η οριζόντια τοποθέτηση της εικόνας του αγγείου στην οθόνη του μηχανήματος, ώστε να αποκτηθούν οι καταλληλότερες αντιθέσεις μεταξύ του αίματος και των αγγειακών δομών στη μεγαλύτερη δυνατή επιμήκη εικόνα. Ο εντοπισμός του τέλους της κοινής καρωτίδας είναι απαραίτητος για τις μετρήσεις. Το CIMT είναι προτιμότερο να μετράται στο άπω τοίχωμα, γιατί οι τιμές του στο εγγύς τοίχωμα εξαρτώνται κατά πολύ από τις ρυθμίσεις ευκρίνειας του μηχανήματος και είναι λιγότερο αξιόπιστες. Εάν

παρόλα αυτά γίνουν μετρήσεις στο εγγύς τοίχωμα, αυτές πρέπει να μετρούνται και να αναλύονται χωριστά από τις μετρήσεις του άπω τοιχώματος. Η μέτρηση πρέπει να γίνεται κατά μήκος, σε 10 mm αγγειακού τοιχώματος τουλάχιστον, σε περιοχή εκτός αθηρωματικής πλάκας και είναι απαραίτητη μια υψηλής ευκρίνειας εικόνα για μία σειρά από επαναλήψιμες μετρήσεις. Λόγω της στροφής του αγγείου, η μέτρηση του CIMT είναι δυνατό να πραγματοποιηθεί σε μία μικρότερη περιοχή του αγγείου, ειδικά στον καρωτιδικό βολβό ή στην έσω καρωτίδα. Οι μέσες τιμές του CIMT είναι προτιμότερες από τις μέγιστες τιμές του, γιατί είναι λιγότερο πιθανό να υπάρχουν λανθασμένα υψηλές τιμές. Είναι γενικά αποδεκτό να μετράται μία μέση τιμή μεταξύ των δεξιών και αριστερών αρτηριών, παρόλο που είναι γνωστό ότι οι αριστερές αρτηρίες εμφανίζουν μεγαλύτερες τιμές.

#### **4.5. Βιοχημικοί δείκτες ενδοθηλιακής βλάβης**

Πρόσφατα προστέθηκαν και άλλοι βιοχημικοί δείκτες αγγειακής ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, που έχουν συσχετισθεί με το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων και διαφωτίζουν το ρόλο πιθανών μηχανισμών στην παθογένεια των πρώιμων αγγειακών βλαβών της αθηροσκλήρωσης σε παιδιά και εφήβους μεΣΔ1, όπως οι αντιποκίνες, η υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (high sensitivity C – reactive protein, hs-CRP) και η ομοκυστεΐνη. Επίσης, βιοχημικοί δείκτες βλάβης και ενεργοποίησης των ενδοθηλιακών κυττάρων, όπως μόρια κυτταρικής προσκόλλησης (cellular adhesion molecules - ICAM-1, VCAM-1), έχουν χρησιμοποιηθεί ως πιθανοί δείκτες ενδοθηλιακής υγείας στην παιδική παχυσαρκία. Τα επίπεδα των μορίων αυτών στο πλάσμα αυξάνονται σε παχύσαρκα παιδιά<sup>134</sup>. Επιπλέον, η παρουσία των κλασσικών μεταβολικών παραγόντων κινδύνου, που σχετίζονται με την παχυσαρκία, όπως αυξημένες συγκεντρώσεις της ολικής χοληστερόλης ή της οξειδωμένης LDL-C και της CRP, έχει συσχετισθεί αντιστρόφως ανάλογα με την παρουσία διαταραγμένης λειτουργίας του ενδοθηλίου σε παιδιά. Παρομοίως, η αυξημένη αρτηριακή πίεση κατά τη διάρκεια της εφηβείας φαίνεται ότι αποτελεί προγνωστικό δείκτη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στην ενήλικη ζωή. Μια προοπτική μελέτη σε Φιλανδούς

ενήλικες έδειξε ότι η συστολική αρτηριακή πίεση, που μετρήθηκε σε αγόρια ηλικίας 12-18 ετών, συσχετίστηκε αρνητικά με τις τιμές FMD που παρουσίαζαν τα άτομα αυτά στην ενήλικη ζωή σε ηλικίες 24-39 ετών.

Ο Meyer και συνεργάτες μελέτησαν δείκτες αγγειακής ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, όπως τον παράγοντα von Willebrand, την E-σελεκτίνη, την θρομβομοδουλίνη, σε 32 παχύσαρκα παιδιά, σε σύγκριση με 20 υγιείς μάρτυρες<sup>135</sup>. Σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, τα παχύσαρκα παιδιά είχαν διαταραγμένη αγγειοδιαστολή. Οι συγκεντρώσεις της E-σελεκτίνης και της θρομβομοδουλίνης ήταν σημαντικά αυξημένες στα παχύσαρκα παιδιά σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, αλλά δεν βρέθηκαν διαφορές ως προς τον παράγοντα von Willebrand. Η E-σελεκτίνη και η θρομβομοδουλίνη, σχετίζονταν με έναν αριθμό από προδιαθεσικούς παράγοντες, όπως η βαρύτητα της παχυσαρκίας, η υπέρταση, το ινωδογόνο και άλλα. Το αγγειακό ενδοθήλιο είναι ο στόχος της αρρυθμιστής γλυκαιμίας των παιδιών με ΣΔ1. Έχει βρεθεί σε μελέτες διαταραχή του ενδοθηλίου των αγγείων και παράλληλη αύξηση του παράγοντα von Willebrand, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, σε ασθενείς με συστηματικό ερυθματώδη λύκο<sup>136</sup>. Σε μία άλλη μελέτη, σε ομάδα ασθενών με ΣΔ1 βρέθηκαν αυξημένα επίπεδα παράγοντα von Willebrand σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες<sup>137</sup>. Ακόμη, σε μία μελέτη σε παιδιά με ΣΔ1 βρέθηκαν αυξημένα επίπεδα του παράγοντα von Willebrand και της θρομβομοδουλίνης, σε σχέση με φυσιολογικά άτομα ίδιας ηλικίας και φύλου<sup>138</sup>. Αυξημένα επίπεδα γλυκόζης μπορεί να προκαλέσουν αγγειακές βλάβες και τραυματισμό των ενδοθηλιακών κυττάρων. Δείκτες αγγειακής βλάβης, όπως ο παράγοντας von Willebrand και η θρομβομοδουλίνη, έχουν μελετηθεί σε ενήλικες διαβητικούς ασθενείς. Σε μία μελέτη που μετρήθηκαν αυτοί οι δείκτες σε ασθενείς με ΣΔ2, τόσο ο παράγοντας von Willebrand, όσο και η θρομβομοδουλίνη, ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότεροι στους διαβητικούς ασθενείς που παρουσίαζαν αμφιβληστροειδοπάθεια, σε σχέση με ασθενείς που δεν παρουσίαζαν<sup>139</sup>.

Ο Beauvoys και συνεργάτες έδειξαν ότι τα επίπεδα αντιπυνεκτίνης σε παχύσαρκα παιδιά είχαν αρνητική συσχέτιση με τον δείκτη μάζας σώματος και το CIMT<sup>140</sup>. Τα αποτελέσματα αυτά συνάδουν και με άλλες μελέτες<sup>141-142</sup>. Μία

ομάδα μελέτησε τον ρόλο της αντιπονεκτίνης στην εμφάνιση και την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης σε παχύσαρκους εφήβους και νεαρούς ενήλικες σε σύγκριση με 100 εθελοντές, παρόμοιας ηλικίας<sup>143</sup>. Τα επίπεδα της αντιπονεκτίνης συσχετίζονταν αρνητικά με τον πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων, ακόμα και μετά από διόρθωση για άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Οι φλεγμονώδης κυτταροκίνες έχει φανεί ότι αυξάνονται σε συστηματικές φλεγμονώδεις παθήσεις, όπως η αθηρωμάτωση και ο σακχαρώδης διαβήτης, αλλά και στην παχυσαρκία και στις παθολογίες που μπορεί να σχετίζονται με αυτή. Σε μία μελέτη, τα επίπεδα του MCP-1 και της IL-8 συσχετίζονταν με παραμέτρους παχυσαρκίας, όπως τον BMI και την υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (high density lipoprotein - HDL)<sup>144</sup>. Σε μία άλλη μελέτη, τα επίπεδα της αντιπονεκτίνης ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα στα παχύσαρκα διαβητικά παιδιά, σε σχέση με τα μη παχύσαρκα υγιή και τα επίπεδα της E-σελεκτίνης ήταν υψηλότερα στα παχύσαρκα διαβητικά, σε σχέση με τα μη παχύσαρκα υγιή<sup>145</sup>. Σε μία άλλη πρόσφατη μελέτη σε άντρες με ΣΔ2 παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα αντιπονεκτίνης<sup>146</sup>.

Μελέτες σε παιδιά έδειξαν ότι ποικίλες μεταβολικές διαταραχές συσχετίζονται με πρώιμη αθηροσκλήρωση. Ο Megnien και συνεργάτες διαπίστωσαν αυξημένο πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων σε παιδιά με ομοκυστινουρία<sup>147</sup>. Υπάρχει βιβλιογραφικά υποψία ότι συσχετίζεται η καρδιαγγειακή νόσος με την ομοκυστεϊναιμία<sup>148</sup>. Οι περισσότερες από τις μελέτες σε ασθενείς με ΣΔ1 παρουσιάζουν θετική συσχέτιση ανάμεσα στην ομοκυστεϊναιμία και τη νεφροπάθεια<sup>149</sup>, αλλά όχι με την αμφηβληστροειδοπάθεια<sup>150</sup>. Σε ασθενείς με ΣΔ1 και κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου βρέθηκαν αυξημένα επίπεδα ομοκυστεϊνης, αλλά δε βρέθηκε να υπάρχει ανεξάρτητη συσχέτιση<sup>150</sup>.



#### **4.6 Οστεοπροτεγερίνη (osteoprotegerin - OPG) και Ενεργοποιητής του υποδοχέα του δεσμώτη του πυρηνικού παράγοντα-κΒ (Receptor Activator of Nuclear factor-κB Ligand - RANKL).**

Η Οστεοπροτεγερίνη είναι μέλος της υπερ-οικογένειας του παράγοντα νέκρωσης των όγκων TNF και πρώτο-ανακαλύφθηκε στα οστά<sup>11</sup>. Λειτουργεί ως ισχυρός αντι-οστεοαπορροφητικός παράγοντας και ασκεί την δράση της μετά από συνένωση-εξουδετέρωση του δεσμώτη της (ligand), δηλαδή, του NF-κΒ παράγοντα RANKL. Ο RANKL είναι μία κυτταροκίνη με ισχυρή οστεοκλαστική δραστηριότητα<sup>12</sup>. Η OPG και ο RANKL είναι διαμεσολαβητές του συστήματος OPG/RANKL.

Στον οστίτη ιστό, η OPG προάγει την παραγωγή οστού, αντίθετα ο RANKL την απορρόφησή του. Έτσι, ο παράγοντας RANKL συσχετίζεται με την οστεοκλαστογένεση και την οστική απορρόφηση, ενώ η OPG αναστέλλει τις δράσεις του RANKL.

Η OPG εκτός από τα οστά, βρίσκεται επίσης και σε άλλους ιστούς μεσεγγυματικής προέλευσης. Μελέτες in vitro έδειξαν ότι η OPG εκφράζεται στα λεία μυϊκά κύτταρα<sup>13, 25</sup> δρώντας ως παράγοντας επιβίωσης των ενδοθηλιακών κυττάρων<sup>151</sup>. Η OPG εκφράζεται από τα κύτταρα του ενδοθηλίου των αγγείων και τα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων κάτω από φυσιολογικές συνθήκες. Αντίθετα, ο RANKL εκφράζεται κυρίως στις αθηρωματικές βλάβες και στις περιοχές που παρουσιάζουν επασβεστώσεις, ενώ η παραγωγή του είναι μικρή σε υγιή αγγεία<sup>152</sup>.

Η συγκέντρωση της OPG στον οστίτη ιστό του ισχίου και στην αορτή είναι παρόμοια, αλλά όμως πέντε φορές μεγαλύτερη από αυτή του πλάσματος<sup>5</sup>. Η OPG και ο RANKL αποτελούν σημαντικούς ρυθμιστές του μεταβολισμού των μεταλλικών στοιχείων, τόσο στο οστό, όσο και στα αγγεία<sup>6</sup>. Η αγγειακή ασβέστωση έχει υψηλή συσχέτιση με την ρήξη της πλάκας, μίας διαδικασίας που εμπλέκει κυτταρική απάντηση κυτταροκινών του οστικού μεταβολισμού. Μέσα σε αυτό το πλαίσιο, μόρια που ρυθμίζουν τον οστικό μεταβολισμό, συμπεριλαμβανομένου του RANK και RANKL, όπως και του αναστολέα του RANKL, δηλαδή την OPG, συνεχώς μελετούνται περισσότερο ως δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου<sup>152</sup>.

Τελευταία μελετάται η σχέση ανάμεσα στον οστικό μεταβολισμό και την αγγειακή ασβέστωση. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, στον οστίτη ιστό, η OPG προάγει την παραγωγή οστού, ενώ ο RANKL προάγει την απορρόφηση του οστού. Αντίθετα, στα αγγεία, ο RANKL προάγει τη ασβέστωση της αθηρωματικής πλάκας, ενώ η OPG ασκεί προστατευτικό ρόλο<sup>6</sup>. Η λειτουργία της OPG στο αρτηριακό τοίχωμα δεν είναι γνωστή, αλλά υπάρχουν ενδείξεις ότι μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο στην ενδοθηλιακή βλάβη των αγγείων και στη δημιουργία της αθηρωματικής πλάκας. Τόσο πειραματικές<sup>153</sup>, όσο και κλινικές μελέτες<sup>154</sup>, έχουν δείξει ότι η OPG είναι παρούσα στο αρτηριακό τοίχωμα<sup>155</sup>. Έτσι, η παρουσία ανεπάρκειας OPG σε knock-out ποντίκια συσχετίσθηκε με την πρόωρη δημιουργία οστεοπόρωσης και αρτηριακής επασβέστωσης<sup>153</sup>. Ο παράγοντας RANKL δεν έχει βρεθεί στο αγγειακό επιθήλιο υπό φυσιολογικές συνθήκες, αλλά έχει ανιχνευθεί στις αθηρωματικές πλάκες<sup>156</sup>.

Τα τελευταία χρόνια, η αθηρωμάτωση θεωρείται ότι αποτελεί συστηματική φλεγμονώδη νόσος, στην οποία εμπλέκονται κύτταρα των αγγείων και του ανοσολογικού συστήματος. Η OPG πιθανολογείται ότι συμβάλλει στην αθηρωματική διαδικασία, αφού ενδεχομένως προάγει ενδοθηλιακή βλάβη, μέσω αντιφλεγμονώδους διεργασίας<sup>152</sup>.

Επίσης, η OPG εμπλέκεται σε διάφορες φλεγμονώδεις διεργασίες και επίσης συνδέεται με το σακχαρώδη διαβήτη, τα ισχαιμικά επεισόδια του μυοκαρδίου, το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και την αριστερή κοιλιακή δυσλειτουργία της καρδιάς<sup>157</sup>.

Ασθενείς με ΣΔ1 φαίνεται ότι βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο να παρουσιάσουν μειωμένη οστική μάζα<sup>158</sup>, καθώς και οστεοπόρωση, βάσει κάποιων μελετών<sup>159-160</sup>. Οι ασθενείς αυτοί έχουν επίσης μειωμένη ευενδότητα αρτηριών και επιταχυνόμενη αθηρωμάτωση, που συνεπάγεται αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα<sup>161</sup>. Επίσης, αυξημένα επίπεδα OPG έχουν συσχετισθεί με στεφανιαία νόσο σε μη διαβητικούς ασθενείς<sup>156, 162</sup>. Αυξημένα επίπεδα OPG έχουν συσχετισθεί με την παρουσία αθηρωμάτωσης, εγκεφαλικών επεισοδίων και με θνησιμότητα από αγγειακές βλάβες<sup>163-164</sup>. Τα υψηλά επίπεδα OPG στον ορό συσχετίζονται με υποκλινική αθηρωμάτωση<sup>165-</sup>

<sup>166</sup> και με συνολική καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα<sup>167</sup>. Τα επίπεδα της OPG έχουν βρεθεί αυξημένα σε ασθενείς με διαβήτη, με πτωχή διαβητική ρύθμιση<sup>168-169</sup>, αλλά και σε παχύσαρκα μη διαβητικά άτομα<sup>170</sup>. Τα επίπεδα της OPG έχει αναφερθεί ότι επηρεάζονται από την ηλικία, τις ορμόνες του φύλου, τον διαβήτη, καθώς και από την παρουσία και έκταση της καρδιαγγειακής νόσου. Σε μία μελέτη στον ΣΔ2, υπήρχε ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα της OPG και την αγγειοπάθεια<sup>171-172</sup>. Επιπλέον, οι Galluzzi και Chiarelli και συνεργάτες αναφέρουν ότι παιδιά με ΣΔ1 στην προ-εφηβεία παρουσίαζαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα επίπεδα OPG, συγκριτικά με τους συνομηλικούς τους υγιείς μάρτυρες<sup>173</sup>. Επίσης, σε πολυπαραγοντική ανάλυση παρατηρήθηκε ότι ανάμεσα στους άλλους μελετηθέντες παράγοντες (ηλικία, διάρκεια ΣΔ1, φυσική δραστηριότητα, ημερησία πρόσληψη Ca, HbA1c), η HbA1c ήταν ο σημαντικότερος προγνωστικός δείκτης της OPG. Αξίζει να σημειωθεί ότι η μελέτη αυτή αποτελεί τη μοναδική έως σήμερα μελέτη της OPG σε παιδιά και εφήβους με ΣΔ1 και ότι είχε στόχο τη μελέτη του οστικού μεταβολισμού και όχι τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου. Πράγματι, υπάρχει πολύ περιορισμένος αριθμός μελετών σε ενήλικες με ΣΔ1 ή ΣΔ2 αναφορικά με τη χρήση της OPG ως δείκτη δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου, οι οποίες δείχνουν μία συσχέτιση του OPG με το βαθμό της δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου<sup>168, 174-176</sup>. Δεν υπάρχει όμως καμία μελέτη σε παιδιά και εφήβους με ΣΔ1, που να συσχετίζει την OPG με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.

#### **4.7 OPG-RANKL, αθηρωμάτωση και καρδιαγγειακή νόσος**

Η OPG είναι ένας σημαντικός ρυθμιστικός παράγοντας στην διαδικασία της οστικής ανακατασκευής (bone remodeling) και τα επίπεδα της OPG παρουσιάζουν συσχέτιση με την αρτηριακή και οστική νόσο<sup>177</sup>. Η OPG μπορεί να εμπλέκεται στην αρτηριακή ασβέστωση<sup>178</sup> και έχει φανεί ότι είναι παρούσα σε ασθενείς με μειωμένη αρτηριακή ενδοτικότητα<sup>163</sup>. Δεδομένα από την Dallas Heart Study έδειξαν ότι η OPG συσχετίζεται με την επασβέστωση των αθηρωματικών πλακών του τοιχώματος των στεφανιαίων αγγείων και την μειωμένη αρτηριακή ενδοτικότητα στο γενικό πληθυσμό<sup>163</sup>. Ακόμη, η OPG έχει βρεθεί ότι ευνοεί το περιεχόμενο του στρώματος της πλάκας<sup>179</sup>.

Κλινικές μελέτες δείχνουν ότι τα επίπεδα της OPG αυξάνονται σε συνάρτηση με τη ανελαστικότητα των αγγείων (arterial stiffness), τη στεφανιαία νόσο, τα εγκεφαλικά επεισόδια και τα μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα<sup>152</sup>. Άλλες μελέτες δείχνουν ότι η OPG επάγεται από την αθηρωμάτωση και μπορεί να ρυθμίζεται αυξητικά ως ατελής απάντηση της αγγειακής βλάβης, πιθανόν περιορίζοντας την αγγειακή ασβέστωση<sup>180</sup>.

Υψηλά επίπεδα OPG στο πλάσμα έχουν συσχετισθεί με αθηρωμάτωση των στεφανιαίων αγγείων<sup>181-182</sup>. Ο Kiechl και η ομάδα του έδειξαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της OPG και των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, συμπεριλαμβανομένου του διαβήτη<sup>164</sup>. Αξιοσημείωτο είναι ότι η OPG αποδείχτηκε ότι αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για τον δεκαετή κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου και αγγειακής θνησιμότητας<sup>164</sup>. Σε μία άλλη μελέτη παρατηρήθηκε ότι η OPG αποτελεί έναν πολλά υποσχόμενο δείκτη αθηρωμάτωσης<sup>183</sup>. Ο Browner και η ομάδα του διαπίστωσαν ότι τα επίπεδα της OPG συσχετίζονταν με την καρδιαγγειακή θνησιμότητα σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες<sup>177</sup>. Επίσης, δύο διατμητικές (cross-sectional) μελέτες ασθενών που υπεβλήθησαν σε στεφανιογραφία έδειξαν θετική συσχέτιση των επιπέδων της OPG με την παρουσία προχωρημένης καρδιαγγειακής νόσου<sup>156, 162</sup>. Ο Ueland και η ομάδα του αναφέρουν ότι η OPG αποτελεί έναν νέο δείκτη της καρδιαγγειακής θνησιμότητας και των κλινικών επεισοδίων ασθενών με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου<sup>184</sup>. Ο Crisafulli και η ομάδα του μελέτησαν τα επίπεδα της OPG και του RANKL σε ασθενείς με ανάρπωση του διαστήματος ST στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και βρήκαν υψηλά επίπεδα της OPG<sup>185</sup>. Μία πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι τα υψηλά επίπεδα της OPG αποτελούν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα σε ασθενείς με ενδιάμεσου τύπου στεφανιαίες βλάβες<sup>186</sup>. Επιπλέον, η OPG μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην μακρά πρόβλεψη της θνησιμότητας σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο επεισόδιο<sup>187</sup>. Επιπροσθέτως, αποτελεί προγνωστικό δείκτη της θνησιμότητας σε ασθενείς με ισχαιμικού τύπου αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο<sup>188</sup>. Σε ασθενείς με σταθερή στηθάγχη, τα υψηλά επίπεδα της OPG συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας από όλα τα αίτια, από θνησιμότητα, λόγω καρδιαγγειακής νόσου και έμφραγμα του μυοκαρδίου<sup>189</sup>.

Αναδρομικές μελέτες έδειξαν διάφορες συσχετίσεις μεταξύ των επιπέδων της OPG και της επίπτωσης ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και του εγκεφαλικού θανάτου<sup>167, 177, 190</sup>, ενώ οι περισσότερες προοπτικές μελέτες έδειξαν ότι η OPG μπορεί να προβλέψει τα καρδιαγγειακά επεισόδια και τη θνησιμότητα<sup>164, 177, 182, 190-191</sup>. Σε μία πολύ πρόσφατη μελέτη ο Zagura και η ομάδα του διαπίστωσαν ανεξάρτητη συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα της OPG και του κερκιδικού και του αορτικού σφυγμικού κύματος σε ασθενείς με περιφερικού τύπου αρτηριακή νόσο και σε υγιείς μάρτυρες και υποθέτουν ότι ο αναστολέας ασβέστωσης OPG μπορεί να επηρεάζει την σκληρότητα της αορτής στην αθηρωμάτωση και σε κλινικά υγιή άτομα<sup>192</sup>.

#### **4.8. OPG-RANKL και δυσλειτουργία του ενδοθηλίου των αγγείων στο σακχαρώδη διαβήτη**

Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου των αγγείων και το αυξημένο CIMT αποτελούν προδιαθεσικούς παράγοντες της κλινικά διαγνωσμένης αθηρωμάτωσης<sup>193</sup>. Είναι γνωστό ότι ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για πρόωμη ανάπτυξη της επιταχυνόμενης αθηρωμάτωσης και της μικροαγγειοπάθειας<sup>194</sup>. Οι αγγειακές επιπλοκές του διαβήτη δεν είναι κλινικά εμφανείς στα διαβητικά παιδιά. Παρόλα αυτά, σε νεαρά άτομα με σακχαρώδη διαβήτη έχει διαπιστωθεί υποκλινική αγγειακή συμμετοχή υπό την μορφή της διαταραγμένης λειτουργίας του ενδοθηλίου των αγγείων και αυξημένου CIMT<sup>195</sup>.

Ο Olesen και η ομάδα του παρατήρησαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα OPG στις αρτηρίες διαβητικών ασθενών, συγκριτικά με τους μη διαβητικούς<sup>5</sup>. Σε μία μελέτη παρατηρήθηκαν υψηλότερα επίπεδα OPG σε διαβητικά άτομα, σε σχέση με τα μη διαβητικά, παρόλο που οι απόλυτες διαφορές ήταν μικρές<sup>177</sup>. Μία πρόσφατη μελέτη μελέτησε 166 άτομα με ΣΔ2 και βρήκε ότι τα επίπεδα της OPG συσχετίζονταν με την ηλικία, τη διαβητική ρύθμιση και την παρουσία μικρολευκωματινουρίας<sup>196</sup>. Ο Rasmussen και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι τα επίπεδα της OPG συσχετίζονταν με τη διαβητική ρύθμιση και την καρδιαγγειακή νόσο σε ασθενείς με ΣΔ1<sup>168</sup>. Ο Grauslund και οι συνεργάτες του μελέτησαν το ρόλο της OPG ως μη

επεμβατικού δείκτη μικρο- και μακροαγγειακών επιπλοκών σε ασθενείς με μακρά διάρκεια ΣΔ1 και βρήκαν συσχέτιση των επιπέδων της με την παρουσία διαβητικής νεφροπάθειας<sup>197</sup>.

Έχει αποδειχθεί ότι η παρουσία αθηρωματικής πλάκας στα στεφανιαία αγγεία συσχετίζεται με αυξημένα επίπεδα OPG σε υγιή άτομα<sup>164</sup>. Επιπλέον, το αυξημένο CIMT έχει συσχετισθεί με τα επίπεδα της OPG σε υγιή άτομα<sup>198</sup>. Σε μία πολύ πρόσφατη μελέτη, τα αυξημένα επίπεδα της OPG συσχετίσθηκαν με την στεφανιαία νόσο και με την περιφερική αγγειακή νόσο σε ασθενείς με ΣΔ2<sup>199</sup>. Ο Ishiyama και η ομάδα του βρήκαν ότι το CIMT συσχετιζόταν θετικά με τα επίπεδα της OPG σε ασθενείς με ΣΔ2<sup>200</sup>. Ο Shin και η ομάδα του απέδειξαν ότι τα αυξημένα επίπεδα της OPG είχαν σημαντική συσχέτιση με την δυσλειτουργία του ενδοθηλίου ασθενών με ΣΔ2<sup>201</sup>. Η OPG φαίνεται ότι λειτουργεί ως σημαντικός ρυθμιστής στην πρόοδο της αγγειακής δυσλειτουργίας των ατόμων με διαβήτη<sup>202</sup>. Μία πρόσφατη μελέτη σε διαβητικούς ασθενείς δείχνει ότι η OPG μπορεί να αποτελεί δείκτη του διαβήτη, της δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου και του καρδιαγγειακού κινδύνου<sup>174</sup>. Ο Avignon και η ομάδα του ερεύνησαν τα επίπεδα της OPG και των σημείων της ισχαιμίας του μυοκαρδίου κατά την διενέργεια σπινθηρογραφήματος του μυοκαρδίου σε ασθενείς με ΣΔ1 και ΣΔ2<sup>203</sup>. Άλλες μελέτες έδειξαν αυξημένο CIMT σε γυναίκες με προηγούμενο ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη κύησης<sup>204-205</sup>.

Όσον αφορά τους εφήβους με ΣΔ1, η μέση τιμή του CIMT ήταν υψηλότερη συγκριτικά με τους μάρτυρες<sup>206</sup>. Ο Xiang και η ομάδα του έδειξαν ότι τα επίπεδα της OPG ήταν αυξημένα σε άτομα με πρωτοδιάγνωστο ΣΔ1 και είχαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την λειτουργία του ενδοθηλίου των αγγείων<sup>175</sup>. Ο Singh και η ομάδα του έδειξαν ότι η λειτουργία του ενδοθηλίου, μετρούμενη με την υπερηχογραφική μελέτη της διατασιμότητας της βραχιονίου αρτηρίας, ήταν διαταραγμένη στα παιδιά με ΣΔ1 κατά την πρώτη δεκαετία από την διάγνωση του διαβήτη και προηγούνταν της αύξησης CIMT<sup>112</sup>. Επιπλέον, μία άλλη μελέτη έδειξε ότι η διαταραγμένη FMD αποτελεί συχνή εκδήλωση στα παιδιά με ΣΔ1 και ότι συσχετίζεται με αυξημένο πάχος του τοιχώματος της καρωτίδας, θεωρώντας έτσι ότι η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου στα διαβητικά παιδιά μπορεί να τα προδιαθέτει στην εγκατάσταση

της πρώιμης αθηρωμάτωσης<sup>111</sup>. Άλλες μελέτες έδειξαν διαταραγμένη ενδοθηλιακή αρτηριακή αγγειοδιαστολή στο ΣΔ1<sup>111, 207-209</sup>. Όμως, δεν υπάρχει σε παιδιά και εφήβους με ΣΔ1 μελέτη αναφορικά με το ρόλο της OPG σαν δείκτη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Συνεπώς, χρειάζονται περαιτέρω μελέτες πάνω στη σημασία της OPG και του παράγοντα RANKL σαν δείκτες ενδοθηλιακής βλάβης σε παιδιά και εφήβους με ΣΔ1 και τη συσχέτισή τους με το CIMT, καθώς και με άλλους βιοχημικούς δείκτες αθηρωμάτωσης. Η μελέτη της OPG στους ασθενείς αυτούς είναι ιδιαίτερα σημαντική, διότι στην νεαρή αυτή ηλικία οι άλλοι δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως η υπέρταση, η υπερλιπιδαιμία, το κάπνισμα, συνήθως απουσιάζουν.

Συμπερασματικά, στην ανωτέρω αναφερθείσα ανασκόπηση της βιβλιογραφίας αναλύθηκε ο ρόλος του OPG/RANKL και του CIMT, ως πρώιμοι δείκτες ενδοθηλιακής βλάβης. Δεδομένης της υψηλής καρδιαγγειακής θνησιμότητας στους διαβητικούς ασθενείς, μη επεμβατικές μέθοδοι για τον προσδιορισμό και την παρακολούθηση των αγγειακών βλαβών, όπως το CIMT και νεώτεροι βιοχημικοί δείκτες, όπως οι OPG/RANKL, μπορεί να αποτελέσουν χρήσιμα εργαλεία στην κλινική πράξη, για την πρώιμη διάγνωση της υποκλινικής αθηρωμάτωσης. Επίσης, ο προσδιορισμός των δεικτών αυτών μπορεί να συμβάλλει στην οργάνωση στρατηγικών με σκοπό τη μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων και την πρόληψη της έναρξης και εξέλιξης της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας σε πρώιμο στάδιο, σε ομάδες υψηλού κινδύνου, όπως σε παιδιά και εφήβους με ΣΔ1. Οι μελέτες που έχουν γίνει έως σήμερα, αναφορικά με τους παράγοντες OPG/RANKL ως δείκτες αθηρωμάτωσης σε ενήλικες είναι περιορισμένες. Όμως, σε παιδιά και εφήβους με ΣΔ1, υπάρχει μία μόνο μελέτη αναφορικά με τη συσχέτιση των OPG/RANKL οστικού μεταβολισμού και όχι ως ενδοθηλιακής βλάβης.

Για τους λόγους αυτούς, σχεδιάστηκε και πραγματοποιήθηκε η παρούσα μελέτη, προκειμένου να διερευνηθεί η σχέση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων αρτηριών με παράγοντες φλεγμονώδους διεργασίας σε παιδιά με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, με απώτερο σκοπό την έγκαιρη διάγνωση και πιθανόν πρόληψη της διαβητικής αθηρωμάτωσης στο μέλλον.





## **Β. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## 1. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΝΤΜΗΣΕΩΝ

πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων αρτηριών (carotid intima-media thickness - CIMT); ενεργοποιητής του υποδοχέα του πυρηνικού παράγοντα-κΒ (Receptor Activator of Nuclear factor-κΒ - RANK); ενεργοποιητής του υποδοχέα του δεσμώτη του πυρηνικού παράγοντα-κΒ (receptor Activator of Nuclear factor-κΒ Ligand - RANKL); οστεοπροτεγερίνη (osteoprotegerin - OPG); Δείκτης Μάζας Σώματος (Body Mass Index - BMI); C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (C-reactive protein - CRP); ολική χοληστερόλη (total cholesterol - Tchol); χαμηλής πυκνότητας χοληστερόλη (low density lipoprotein - LDL); τριγλυκερίδια (triglycerides - TG); υψηλής πυκνότητας χοληστερόλη (high density lipoprotein - HDL); απολιποπρωτεΐνη A1 (apolipoprotein A1 - ApoA1); απολιποπρωτεΐνη B (apolipoprotein B - ApoB); εκτιμώμενο ποσοστό νεφρικής κάθαρσης (estimated glomerular filtration - eGFR); διατασιμότητα της βραχιονίου αρτηρίας (Flow Mediated Dilatation - FMD); εκτιμώμενο ποσοστό νεφρικής κάθαρσης (estimated glomerular filtration - eGFR); λιποπρωτεΐνη (a) (lipoprotein (a) - Lp(a))

## 2. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αθηρωμάτωση αποτελεί μία χρόνια εξελισσόμενη φλεγμονώδη διαδικασία. Ξεκινάει με εναπόθεση λιπιδίων στον έσω χιτώνα των αρτηριών που οδηγούν στη δημιουργία αθηρωματικής πλάκας, η οποία μπορεί να αποσταθεροποιηθεί και να κάνει ρήξη, οδηγώντας σε θρομβωτικά επεισόδια<sup>52</sup>. Πρώιμα σημάδια αθηρωμάτωσης ήδη είναι εγκατεστημένα σε παιδιά και εφήβους<sup>53-55</sup>, με έμφαση στα άτομα με παράγοντες κινδύνου, όπως το οικογενειακό ιστορικό των πρώιμων καρδιακών επεισοδίων, η καθιστική ζωή, το κάπνισμα, η δυσλιπιδαιμία, η υπέρταση, η παχυσαρκία και ο διαβήτης<sup>56-57</sup>. Τυπικά, εξίσου η υποκλινική και η κλινική αθηρωματική νόσος έχουν πρωιμότερη εμφάνιση σε ασθενείς με διάγνωση διαβήτη τύπου 1, με αθηρωματικές βλάβες μεγαλύτερης έκτασης και βαρύτητας<sup>54, 56, 58</sup>. Εκτός από πρόβλημα της ρύθμισης της γλυκαιμίας, οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 έχουν και όλους τους άλλους παραδοσιακούς καρδιο-μεταβολικούς παράγοντες κινδύνου<sup>56, 58</sup>, ενώ τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης φέρνουν επιπλέον κίνδυνο εγκατάστασης μικροαγγειακών βλαβών<sup>54, 59</sup>.

Τα καρδιαγγειακά επεισόδια είναι η αιτία του ενός τρίτου των θανάτων από κάθε αιτιολογία παγκοσμίως<sup>52, 60</sup>, ενώ, επί των ημερών μας, η καρδιαγγειακή νόσος έχει επίσης γίνει πρωταρχική αιτία θανάτου ανάμεσα στα νεαρά άτομα με διαβήτη τύπου 1, αφού ξεπερνάει και τη διαβητική νεφροπάθεια<sup>54</sup>. Δεδομένης της βαρύτητας και της εξακολούθησης της αθηρωμάτωσης ανά τα έτη, της δυνατότητας πρόσβασης σε νέες τεχνικές προληπτικού ελέγχου και της οικονομικής επιβάρυνσης που επιφέρει η συμπτωματική καρδιαγγειακή νόσος<sup>56</sup>, είναι σώφρον να θεωρήσουμε ότι, η πρωτογενής πρόληψη και η πρώιμη διάγνωση της αθηρωμάτωσης είναι πιο σημαντικές από τη δευτερεύουσα αντιμετώπιση των συμπτωματικών πλέον ασθενών. Τα μη επεμβατικά διαγνωστικά μέσα που μπορούν να ανακαλύψουν τα υποκλινικά σημάδια της αθηρωματικής νόσου είναι κυρίως οι απεικονιστικές μέθοδοι, ενώ οι βιοχημικοί δείκτες ακόμα μελετούνται ως προς την κλινική τους εφαρμογή και αξία.

Όσον αφορά στην απεικόνιση, η υπερηχογραφική μέτρηση της CIMT έχει ευρέως χρησιμοποιηθεί σαν μέθοδος προληπτικού ελέγχου της μη-συμπτωματικής αθηρωματικής βλάβης και της πλάκας<sup>52, 61</sup>. Στα παιδιά και

τους εφήβους το CIMT έχει βρεθεί αυξημένο σε ασθενείς με υπερχολεστερολαιμία, υπέρταση και παχυσαρκία<sup>53, 61</sup>. Παρόλα αυτά, προηγούμενες μελέτες στο CIMT παιδιών και εφήβων με ΣΔ1 έχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα ως προς την ύπαρξη ή την απουσία πρώιμων αθηρωματικών βλαβών<sup>53, 110</sup>.

Η αγγειακή ασβέστωση έχει υψηλή συσχέτιση με την ρήξη της πλάκας, μίας διαδικασίας που εμπλέκει κυτταρική απάντηση κυτταροκινών του οστικού μεταβολισμού. Μέσα σε αυτό το πλαίσιο, μόρια που ρυθμίζουν τον οστικό μεταβολισμό, συμπεριλαμβανομένου του RANK και RANKL, όπως και του αναστολέα του RANKL, την OPG, συνεχώς μελετούνται περισσότερο ως δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου<sup>152</sup>. Η OPG και ο RANKL είναι διαμεσολαβητές του συστήματος OPG/RANK/RANKL και μέρος της υπερ-οικογένειας του παράγοντα νέκρωσης των όγκων TNF. Τελευταία, μελετάται η σχέση ανάμεσα στον οστικό μεταβολισμό και την αγγειακή επασβεστωση. Τα επίπεδα της OPG έχει μελετηθεί ότι επηρεάζονται από την ηλικία, τις φυλετικές ορμόνες, τον διαβήτη και από την παρουσία και έκταση της καρδιαγγειακής νόσου και έχει θεωρηθεί ένας πιθανός ρόλος της OPG στην αθηρωματική διαδικασία. Αυτός ο ρόλος θα μπορούσε να είναι να προάγει ή ίσως να καταστέλλει μέσω αντιφλεγμονώδους διεργασίας<sup>152</sup>. Ο RANKL συσχετίζεται με την οστεοκλαστογένεση και την οστική απορρόφηση, ενώ η OPG αναστέλλει τις δράσεις του RANK. Η OPG εκφράζεται από τα κύτταρα του ενδοθηλίου των αγγείων και τα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων κάτω από φυσιολογικές συνθήκες. Αντίθετα, ο RANKL εκφράζεται κυρίως στις αθηρωματικές βλάβες και στις περιοχές που έχουν ασβεστώσεις, ενώ η παραγωγή του είναι μικρή σε υγιή αγγεία<sup>152</sup>. Υπάρχουν λιγοστές μόνο μελέτες στη χρήση της OPG ως δείκτη δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου σε ενήλικες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 ή 2, οι οποίες όμως δείχνουν μία συσχέτιση του OPG με τον βαθμό της δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου<sup>168, 174-176</sup>, ενώ υπάρχει μία μόνο προηγούμενη μελέτη στην OPG σε παιδιά και εφήβους με ΣΔ1, που τη συσχετίζει μόνο με τον οστικό μεταβολισμό τους<sup>173</sup> και όχι με τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου.

Παρόλο που η αθηρωμάτωση και η καρδιαγγειακή νόσος είναι πεδίο έρευνας σε όλες τις ηλικίες, η μεγαλύτερη αντιπροσώπευση στις μελέτες είναι

αυτή των ενηλίκων, σε σχέση με αυτή των παιδιών και των εφήβων, ίσως λόγω του μικρού αριθμού καρδιαγγειακών επεισοδίων στη νεαρή ηλικία. Επιπλέον, τα εργαλεία για την αξιολόγηση του κινδύνου στην νεαρή ηλικία είναι λιγότερο επαρκή<sup>60</sup> και οι διαγνωστικοί και θεραπευτικοί αλγόριθμοι για τα παιδιά και τους εφήβους δεν έχουν σταθερά θεσπιστεί<sup>54, 61</sup>. Μόνο λίγες μελέτες έχουν εκτιμήσει την υποκλινική αθηρωμάτωση και τους δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου σε νεαρά άτομα με ΣΔ1 και τα αποτελέσματά τους είναι αντικρουόμενα<sup>55, 61-62</sup>. Μέσα σε αυτό το πλαίσιο, μέσω αυτής της μελέτης προσπαθήσαμε να εκτιμήσουμε την υποκλινική αθηρωμάτωση και τους δείκτες του συστήματος OPG/RANK/RANKL, σε σχέση με τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά και τις εργαστηριακές μετρήσεις σε παιδιά και εφήβους με ΣΔ1, σε σχέση με μη διαβητικούς μάρτυρες.

### 3. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

#### ΣΚΟΠΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

1. Μελέτη του πάχους του τοιχώματος των καρωτίδων (CIMT) σε παιδιά και εφήβους με ΣΔ1 και σύγκριση με εκείνο των συνομηλίκων τους μη-διαβητικών μαρτύρων.
2. Μελέτη των παραμέτρων που συσχετίζονται με το CIMT σε διαβητικά παιδιά και μάρτυρες χωριστά (δημογραφικοί παράμετροι, παράμετροι σχετιζόμενοι με το διαβήτη και την δυσλιπιδαιμία).
3. Μελέτη του CIMT σε υπο-ομάδες ασθενών (α).με μακρά διάρκεια νόσου και (β).με πτωχή διαβητική ρύθμιση.
4. Μελέτη των παραγόντων OPG/RANKL σε παιδιά και εφήβους με ΣΔ1 και σύγκριση με εκείνους των συνομηλίκων τους μη-διαβητικών μαρτύρων.
5. Μελέτη των παραμέτρων που συσχετίζονται με τους OPG/RANKL σε διαβητικά παιδιά και μάρτυρες χωριστά (δημογραφικοί παράμετροι, παράμετροι σχετιζόμενοι με το διαβήτη και τη δυσλιπιδαιμία).
6. Μελέτη των OPG/RANKL σε υπο-ομάδες ασθενών (α).με μακρά διάρκεια νόσου και (β).με πτωχή διαβητική ρύθμιση.
7. Καθορισμός της σημαντικότητας των παραμέτρων που επηρεάζουν το CIMT και τους OPG/RANKL (α).στο σύνολο των μελετηθέντων ασθενών και (β).στους διαβητικούς ασθενείς.
8. Η σημασία των παραγόντων OPG/RANKL ως πρώιμων δεικτών ενδοθηλιακής βλάβης.

## ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

### **Άτομα**

Μελετήσαμε 56 παιδιά και έφηβους Ελληνικής καταγωγής με ΣΔ1 και 28 υγιείς μάρτυρες ως προς την ηλικία, το γένος και το δείκτη μάζας σώματος (Body Mass Index - BMI) (2 ασθενείς : 1 μάρτυρας). Τα κριτήρια ένταξης για τα διαβητικά παιδιά ήταν η ηλικία  $\leq 18$  έτη, η διάρκεια του διαβήτη  $\geq 2$  έτη, η φυσιολογική αρτηριακή πίεση (συστολική και διαστολική), καθώς και η απουσία άλλων χρόνιων παθήσεων, εκτός από την παρουσία συνοδών αυτοανόσων νοσημάτων (αυτοάνοση θυρεοειδοπάθεια, κοιλιοκάκη, αυτοάνοση γαστρίτιδα) και τις επιπλοκές του ΣΔ1 (μικρολευκωματινουρία). Κανένα από τα διαβητικά παιδιά δε λάμβανε άλλη χρόνια θεραπεία, εκτός από την ινσουλίνη, θυροξίνη (σε περίπτωση υποθυρεοειδισμού λόγω αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας) ή αναστολέα μετατρεπτικού ενζύμου, σε περίπτωση μικρολευκωματινουρίας. Οι ασθενείς συλλέχθηκαν από το Διαβητολογικό εξωτερικό ιατρείο της Β΄ Πανεπιστημιακής Παιδιατρικής Κλινικής, του Νοσοκομείου Παίδων Αθηνών «Π. & Α. Κυριακού». Τα παιδιά της ομάδας ελέγχου συλλέχθηκαν από παιδιά του προσωπικού του νοσοκομείου μετά από πρόσκληση των γονιών τους. Η μελέτη εγκρίθηκε από το Συμβούλιο Ηθικής και Δεοντολογίας του Νοσοκομείου Παίδων Αθηνών «Π. & Α. Κυριακού» και όλοι οι γονείς έδωσαν την γραπτή συγκατάθεσή τους.

Όσοι έλαβαν μέρος στη μελέτη εξετάστηκαν αυθημερόν. Αρχικά ελήφθησαν πληροφορίες που αφορούσαν στο ιατρικό ιστορικό και την εκτίμηση των καρδιαγγειακών κινδύνων. Το βάρος μετρήθηκε στην ίδια ηλεκτρονική ζυγαριά και το ύψος βάση του μέτρου σε όρθια θέση. Ο BMI μετρήθηκε με τον τύπο: βάρος (kg) / ύψος<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>). Η αρτηριακή πίεση μετρήθηκε εις τριπλούν και καταγράφηκε ο μέσος όρος για κάθε ασθενή. Τιμές συστολικές και διαστολικής πίεσης κάτω από την 90<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση για την ηλικία και το φύλο θεωρήθηκαν ως φυσιολογικές. Έγινε λήψη φλεβικού αίματος από το βραχίονα, μετά από νυκτερινή νηστεία 8 ωρών και στη συνέχεια φυγοκέντρηση του αίματος μέσα σε μία ώρα και αποθήκευση του ορού στους -80°C. Τα παιδιά και οι έφηβοι με ΣΔ1 έκαναν συλλογή δείγματος

ούρων 24ωρου, όπου μετρήθηκε η μικρολευκωματίνη. Τέλος, οι ασθενείς εξετάσθηκαν και με υπερηχογράφημα καρωτίδων.

### ***Μέτρηση αρτηριακής πίεσης***

Η αρτηριακή πίεση μετρήθηκε τρεις φορές, με μεσοδιαστήματα ενός λεπτού, με ηλεκτρονικό σφυγμομανόμετρο (General Electric, CareScapeV100, Dinamap Technology). Πριν από τη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης, οι συμμετέχοντες στη μελέτη παρέμεναν καθιστοί σε ηρεμία για πέντε λεπτά, ενώ κατά τη διάρκεια των μετρήσεων ήταν καθιστοί, με υποστήριξη στην πλάτη, έχοντας τα πόδια στο πάτωμα και το χέρι τους τοποθετημένο αναπαυτικά στο ύψος της καρδιάς. Για την ακριβή μέτρηση της αρτηριακής πίεσης, χρησιμοποιήθηκε το κατάλληλο μέγεθος περιχειρίδας, ανάλογα με την ηλικία και το μέγεθος του βραχίονα του συμμετέχοντα. Οι συστολικές και οι διαστολικές τιμές καθορίστηκαν από την πρώτη και την πέμπτη φάση των ήχων Korotkoff. Η αρτηριακή πίεση υπολογίστηκε ως η μέση τιμή των τριών μετρήσεων. Οι τιμές της συστολικής και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης συγκρίθηκαν με τις φυσιολογικές τιμές της αρτηριακής πίεσης του κάθε συμμετέχοντα στη μελέτη, για την ηλικία, το φύλο και το ύψος του. Η υπέρταση ορίστηκε η αρτηριακή πίεση  $\geq 95^{\text{η}}$  ΕΘ για την ηλικία, το φύλο και το ύψος. Η προϋπέρταση ορίστηκε ως αρτηριακή πίεση  $\geq 90^{\text{η}}$  ΕΘ και  $< 95^{\text{η}}$  ΕΘ για την ηλικία, το φύλο και το ύψος, ή  $> 120/80$  mmHg. Η φυσιολογική αρτηριακή πίεση ορίστηκε ως η αρτηριακή πίεση  $< 90^{\text{η}}$  ΕΘ.

### ***Εργαστηριακές μετρήσεις***

Το σάκχαρο αίματος μετρήθηκε βάσει ενζυματικής μεθόδου, με τον αναλυτή Biochemical INTEGRA 800 Analyzer (ROCHE). Ο ίδιος αναλυτής χρησιμοποιήθηκε για να μετρηθούν: η CRP (χρησιμοποιώντας ενισχυμένη με σωματίδια ανοσοθολοσιμετρική μέθοδο), η Κρεατινίνη (χρησιμοποιώντας την κινητική μέθοδο Jaffé), η Ουρία (με κινητικό τεστ με ουρεάση και γλουταμική δευδρογενάση). Ολική χοληστερόλη (total cholesterol - Tchol), LDL χοληστερόλη, τριγλυκερίδια (triglycerides - TG) και HDL-χοληστερόλη



μετρήθηκαν με ενζυματική χρωματομετρική μέθοδο, ενώ η Απολιποπρωτεΐνη A1 (ApoA1) και η Απολιποπρωτεΐνη B (ApoB) μετρήθηκαν με ανοσονεφελομετρική μέθοδο (immunonephelometric BNII method), όλες στον ίδιο αναλυτή που προαναφέραμε. Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) μετρήθηκε με τον αναλυτή DCA. Τα φυσιολογικά όρια της HbA1c στο εργαστήριό μας ήταν 4.4%- 6.2%. Η μέτρηση των ερυθρών αιμοσφαιρίων έγινε με την μέθοδο της φθορίζουσας κυτταρομετρίας (SysmexXT1800iAnalyzer).

Το εκτιμώμενο ποσοστό νεφρικής κάθαρσης (estimated glomerular filtration - eGFR) μετρήθηκε βάση του παρακάτω τύπου: για τα παιδιά < 13 έτη και τα κορίτσια 13-18 ετών:  $eGFR = 0.55 \times \text{ύψος (cm)} / \text{κρεατινίνη (mg/dl)}$ , για τα αγόρια 13-18 ετών:  $eGFR = 0.70 \times \text{ύψος (cm)} / \text{κρεατινίνη (mg/dl)}$ . Ο τύπος για τους διαβητικούς άντρες είναι:  $eGFR = (186 \times \text{κρεατινίνη}) - (1.154 \times \text{ηλικία}) - 0.203$  και για τις διαβητικές γυναίκες:  $GFR = (186 \times \text{κρεατινίνη}) - (1.154 \times \text{ηλικία}) - 0.742$ .

Η συστατίνη C (cystatin C) μετρήθηκε βάσει ανοσοθολοσιμετρικής μεθόδου, με τον αναλυτή Biochemical INTEGRA 800 Analyzer (ROCHE).

Η Οστεοπροτεγερίνη μετρήθηκε με ένα αντιδραστήριο (kit) του εμπορίου (BioVendor-Laboratori Medicina a.s.), χρησιμοποιώντας την τεχνική BioVendor Human Osteoprotegerin ELISA. Στην τεχνική αυτή, οι σταθερές, οι έλεγχοι ποιότητας και τα δείγματα επώαστηκαν στις κυψέλες της μικροπλάκας, οι οποίες ήταν προ-επικαλυμμένες με μονοκλωνικό αντίσωμα αντι-ανθρώπινης οστεοπροτεγερίνης. Μετά από 60 λεπτά επώασης και πλύσης, ένα πολυκλωνικό αντίσωμα αντι-ανθρώπινης οστεοπροτεγερίνης επισημασμένο με βιοτίνη, προστέθηκε και επώαστηκε για 60 λεπτά με την ληφθείσα με τον ανωτέρω τρόπο οστεοπροτεγερίνης. Μετά από άλλη μία έκπλυση, προστέθηκε στρεπταβιδίνη. Μετά από 30 λεπτά επώασης και το τελευταίο στάδιο πλύσης, το υπόλοιπο προϊόν σύζευξης αφέθηκε να αντιδράσει με το διάλυμα υποστρώματος (TMB). Η αντίδραση σταμάτησε με προσθήκη διαλύματος οξέος και η απορρόφηση του προκύπτοντος κίτρινου προϊόντος μετρήθηκε. Μια σταθερή καμπύλη κατασκευάστηκε με γραφική παράσταση των τιμών απορρόφησης έναντι των συγκεντρώσεων των

σταθερών. Οι συγκεντρώσεις των δειγμάτων των ασθενών προσδιορίστηκαν με τη χρήση αυτού του σταθεράς καμπύλης. Η μεταβλητότητα του δείκτη intra-assay coefficient κατά την ανάλυση ήταν 4.5% και του inter-assay ήταν 7.8%.

Ο ολικός παράγοντας RANKL (Total) του ορού μετρήθηκε με το αντιδραστήριο (kit) του εμπορίου (BioVendor - Laboratorni Medicina a.s.), βάσει της τεχνικής BioVendor Human RANKL (Total) ELISA. Στην τεχνική αυτή, οι σταθερές, οι έλεγχοι ποιότητας και τα δείγματα επώαστηκαν στις κυψέλες της μικροπλάκας, οι οποίες ήταν προ-επικαλυμμένες με μονοκλωνικό αντίσωμα αντι-ανθρώπινου RANKL. Μετά από 16-20 ώρες επώασης και πλύσης, ένα πολυκλωνικό αντίσωμα αντι-ανθρώπινου RANKL επισημασμένου με βιοτίνη, προστέθηκε και επώαστηκε για 60 λεπτά με την ληφθέντα με τον ανωτέρω τρόπο RANKL. Μετά από άλλη μία έκπλυση, προστέθηκε στρεπταβιδίνη. Μετά από 60 λεπτά επώασης και το τελευταίο στάδιο πλύσης, το υπόλοιπο προϊόν σύζευξης αφέθηκε να αντιδράσει με το διάλυμα υποστρώματος (TMB). Η αντίδραση σταμάτησε με προσθήκη διαλύματος οξέος και η απορρόφηση του προκύπτοντος κίτρινου προϊόντος μετρήθηκε. Μια σταθερή καμπύλη κατασκευάστηκε με γραφική παράσταση των τιμών απορρόφησης έναντι των συγκεντρώσεων των σταθερών. Οι συγκεντρώσεις των δειγμάτων των ασθενών προσδιορίστηκαν με τη χρήση αυτού του σταθεράς καμπύλης. Η μεταβλητότητα του δείκτη intra-assay coefficient κατά την ανάλυση ήταν 8.8% και του inter-assay 11%.

Όσον αφορά τη μέτρηση της μικρολευκωματίνης, για την έναρξη της συλλογής ούρων ημέρας (8:00πμ-11:00μμ), τα πρώτα πρωινά ούρα της συλλογής δεν συμπεριελήφθησαν, αλλά η συλλογή ημέρας άρχισε από τη δεύτερη ούρηση έως και τα ούρα πριν από τη βραδινή κατάκλιση. Στο δεύτερο δοχείο συλλέχτηκαν τα ούρα νυκτός (11:00μμ-8:00π), δηλαδή τα ούρα κατά τη διάρκεια της βραδινής κατάκλισης, συμπεριλαμβανομένων και αυτών της πρώτης πρωινής ούρησης της επόμενης ημέρας. Το δείγμα των ούρων συλλογής 24ώρου, ημερήσιας ή ολονύκτιας ούρησης, ογκομετρήθηκε σε ογκομετρικό κύλινδρο και καταγράφηκε ο όγκος των ούρων σε mL. Ογκομέτρηση σε δείγματα μίας ούρησης δεν έγινε. Από το συνολικό δείγμα των ούρων χρησιμοποιήθηκε μικρό μόνο μέρος, το οποίο φυγοκεντρήθηκε σε φυγόκεντρο σε ταχύτητα 3000 στροφές/λεπτό και χρόνο 10 λεπτά. Σκοπός

της φυγοκέντρωσης ήταν η καθίζηση ερυθρών αιμοσφαιρίων, πυοσφαιρίων, επιθηλιακών κυττάρων, μικροοργανισμών, βλέννας, αλάτων ή άλλων στοιχείων που ενδέχεται να υπάρχουν στο δείγμα και σε τέτοια περίπτωση παρεμβαίνουν στη μέτρηση.

Η μέτρηση των επιπέδων μικρολευκωματίνης στα ούρα έγινε σε βιοχημικό αναλυτή COBASINTEGRA 800 της εταιρείας ROCHEDIAGNOSTICS με ανοσοθολοσιμετρία. Χρησιμοποιήθηκε ειδικός αντιορός κουνελιού έναντι της ανθρώπινης μικρολευκωματίνης. Το φως διαπερνά μέσω ενός φίλτρου που δημιουργεί δέσμη φωτός μήκους κύματος 340 nm, η οποία διαπερνά διαμέσου μίας κυβέττας που περιέχει το δείγμα. Τα μόρια της μικρολευκωματίνης συνδέθηκαν με τα αντισώματα του αντιορού και δημιουργήθηκε ίζημα από τα ανοσοσύμπλοκα μέσα στην κυβέττα του δείγματος. Η απορρόφηση του φωτός από το ίζημα μετρήθηκε με φωτόμετρο και ήταν ανάλογη της συγκέντρωσης της μικρολευκωματίνης στο δείγμα. Το αποτέλεσμα εκφράσθηκε σε mg/dL. Η μέθοδος έχει κατώτερο όριο ανίχνευσης 0,653 mg/dL και γραμμικότητα έως 200 mg/dL. Το δείγμα μετρήθηκε αυτούσιο εάν η συγκέντρωση της μικρολευκωματίνης ήταν έως 200 mg/dL. Στην περίπτωση που η συγκέντρωση της ουσίας ήταν μεγαλύτερη από 200 mg/dL, τότε ο βιοχημικός αναλυτής ήταν προγραμματισμένος να πραγματοποιεί αραιώση του δείγματος, να προσδιορίζει τη συγκέντρωση του ουσίας στο αραιωμένο δείγμα, να την πολλαπλασιάζει με τον συντελεστή αραιώσης και να καταλήγει στο τελικό αποτέλεσμα. Εάν η συγκέντρωση της ουσίας ήταν ακόμη μεγαλύτερη και δεν επαρκούσε ο μέγιστος συντελεστής αραιώσης (1:20), με τον οποίο ο αναλυτής πραγματοποίησε αραιώσεις μόνος του, ήταν πια στο χέρι του χειριστή να εκτελέσει την αραιώση του δείγματος χρησιμοποιώντας αυτόματη πιπέττα και ως αραιωτικό αποσταγμένο νερό. Σημαντικό ήταν στο τελικό αποτέλεσμα να έχει ληφθεί υπόψη ο συντελεστής αραιώσης.

### ***Υπερηχογραφική μελέτη***

Τα B-mode υπερηχογραφήματα των καρωτίδων έγιναν με το μηχάνημα υπερήχων Logiq 7 GE και κεφαλή linear (12 MHz linear transducer). Η δεξιά

και η αριστερή κοινή καρωτίδα ελέγχθηκαν στο ύψος του τραχήλου. Απεικονίστηκε μία επιμήκης διατομή της κοινής καρωτίδας, ένα εκατοστό πλησίον του καρωτιδικού βολβού. Ελήφθησαν έξι μετρήσεις του έσω - μέσου χιτώνα του τοιχώματος της κοινής καρωτίδας από το άπω τοίχωμα (CIMT far wall) κάθε αρτηρίας (δεξιά αριστερά), σε διάστημα 5 χιλιοστών, αρχίζοντας τις μετρήσεις 1 εκατοστό εγγύτερα του καρωτιδικού βολβού και μετακινούμενοι κεντρικότερα. Η αναφερόμενη CIMT για κάθε αρτηρία ήταν το άθροισμα των 6 αυτών μετρήσεων, διαιρούμενο δια 6. Η συνολική μέτρηση (combined CIMT) είναι το άθροισμα των μετρήσεων των δύο (δεξιά και αριστερή) αρτηριών. Όλα τα υπερηχογραφήματα έγιναν από τον ίδιο εξεταστή, ο οποίος δε γνώριζε τα κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης.

### **Στατιστική ανάλυση των δεδομένων**

Η ανάλυση των δεδομένων έγινε με την έκδοση (SPSS 19, Chicago, IL, USA). Όλες οι παράμετροι ελέγχθηκαν ως προς την παρουσία κανονικής ή μη κανονικής κατανομής με τη χρήση της δοκιμασίας Kolmogorov Smirnov. Χρησιμοποιήθηκαν παραμετρικές ή μη παραμετρικές μέθοδοι στατιστικής ανάλυσης, ανάλογα με την παρουσία ή όχι κανονικής κατανομής σε κάθε παράμετρο. Οι μέσες τιμές των δημογραφικών, ανθρωπομετρικών και ορολογικών παραμέτρων, όπως και των OPG, sRANKL και CIMT συγκρίθηκαν μεταξύ διαβητικών ασθενών και μαρτύρων. Οι συγκρίσεις έγιναν με ανάλυση της μεταβλητότητας (ANOVA) και μη-παραμετρικά τεστ (e.g. Mann-Whitney U), ανάλογα. Οι ασθενείς και οι μάρτυρες κατατάχθηκαν ανάλογα με τον BMI σε (α). κανονικού σωματικού βάρους, (β). υπέρβαρους και (γ). παχύσαρκους. Η κατάταξη έγινε με βάση τις καμπύλες BMI από τους Χιώτης Δ, Δάκου-Βουτετάκη Α και Χρούσος Γ και συνεργάτες, που έχουν τροποποιηθεί ανάλογα με τις διεθνείς καμπύλες του Cole και συνεργατών. Το επίπεδο 75% για την διάρκεια του διαβήτη ήταν 7.4 έτη. Οι ασθενείς με ΣΔ1 χωρίστηκαν σε υποομάδες ανάλογα με την μακρά ή μικρή/μεσαία διάρκεια του διαβήτη ( $\geq 7.4$  έτη ή  $< 7.4$  έτη) και τον πτωχό, μέτριο ή άριστο γλυκαιμικό έλεγχο ( $HbA1c < 7.5\%$ ,  $HbA1c: 7.6-9\%$ ,  $HbA1c \geq 9.1\%$  or  $HbA1c < 9\%$ ), καθώς επίσης και ανάλογα με τον BMI, με σκοπό τη μέτρηση των διαφορών στα

επίπεδα CIMT, OPG ή RANKL αυτών των διαφορετικών υποομάδων των ασθενών. Αναφορικά με τη διαβάθμιση της ποιότητας του γλυκαιμικού ελέγχου, τα όρια που χρησιμοποιήθηκαν είναι εκείνα που συνιστώνται από το International Study Group of Diabetes: (α).άριστη διαβητική ρύθμιση: HbA1c  $\leq 7.5\%$ , (β). Μέτρια: HbA1c: 7.6-9.0%) και(γ). Πτωχή ρύθμιση: HbA1c  $\geq 9.1\%$ . Αναφορικά με την κατάταξη σε νορμοβαρείς, υπέρβαρους και παχύσαρκους, σε ασθενείς και μάρτυρες ορίσθηκαν οι εκατοστιαίες θέσεις του BMI, με βάση τις καμπύλες του BMI για τον Ελληνικό Πληθυσμό, προσαρμοσμένες στα διεθνή πρότυπα. Με βάση την ανωτέρω κατάταξη, οι ασθενείς και οι μάρτυρες χωρίσθηκαν σε δύο υποομάδες: (α).νορμοβαρείς και (β).υπέρβαροι ή παχύσαρκοι. Οι συσχετίσεις που είχαν μία μεταβλητή εξετάσθηκαν με απλή συσχέτιση για τις συνεχείς μεταβλητές, χρησιμοποιώντας την μέθοδο Spearman. Επιπλέον, από τον πληθυσμό των μαρτύρων υπολογίσαμε το 95% διάστημα εμπιστοσύνης του πάχους τοιχώματος καρωτίδων (95% CIMT  $\geq 0.525$  mm), βάσει του οποίου ορίσθηκαν τα ανώτερα όρια του φυσιολογικού για την παράμετρο αυτή (δηλαδή  $\geq 0.525$  mm). Όσον αφορά την ανάλυση πολλαπλών μεταβλητών, πολλαπλή γραμμική ανάλυση έγινε για να ελεγχθούν οι παράγοντες που επιδρούν στα CIMT, OPG, και RANKL, αρχικά συμπεριλαμβάνοντας τους πιθανούς και τους γνωστούς συσχετικούς παράγοντες, ανάλογα και επιτρέποντας την προσθήκη άλλων (σημαντικών) ανεξάρτητων παραγόντων. Αρχικά, όλο το δείγμα της μελέτης (διαβητικά άτομα και μάρτυρες) εξετάσθηκε χρησιμοποιώντας μοντέλα παλινδρόμησης, με την ηλικία, το φύλο και την παρουσία ΣΔ1 ως πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, ενώ το CIMT επίσης εξετάσθηκε κρατώντας την OPG ως έναν συμπληρωματικό κατεξοχήν συγχυτικό παράγοντα. Για να μπορέσουμε να διαλευκάνουμε αν οι συσχετίσεις είναι διαφορετικές για τους νεαρούς ασθενείς με ΣΔ1, αυτοί εξετάσθηκαν ξεχωριστά σε παρόμοια μοντέλα παλινδρόμησης, συμπληρωματικά διορθωμένα για τα έτη του διαβήτη και την HbA1c, ως κατ' εξοχήν πιθανό συγχυτικό παράγοντα. Τα τελευταία δεν προστέθηκαν στην μελέτη, για να μην γίνουμε φειδωλοί. Η στατιστική σημαντικότητα τοποθετήθηκε στο στατιστικό επίπεδο  $\leq 0.05$ .

## 4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### 1. Χαρακτηριστικά του πληθυσμού.

Τα διαβητικά παιδιά και οι μάρτυρες στην μελέτη μας είχαν παρόμοια δημογραφικά και ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά. Η σύγκριση (matching), θεωρήθηκε επιτυχής (Πίνακας 1). Η HbA1c, η γλυκόζη νηστείας και η ουρία (αλλά όχι η e-GFR) ήταν υψηλότερες στους διαβητικούς, συγκριτικά με τους μάρτυρες. Όλες οι άλλες μετρήσεις, συμπεριλαμβανομένων των OPG, RANKL και του CIMT, ήταν παρόμοιες ανάμεσα στους ασθενείς και τους μάρτυρες (Πίνακας 1).

### 2. Συσχετίσεις

Η ανάλυση βάσει μίας μεταβλητής (Univariate analysis) που αφορούσε σε παιδιά και εφήβους με ΣΔ1, έδειξε ότι η OPG παρουσίαζε αρνητική συσχέτιση με την ηλικία και τον BMI, ενώ το CIMT παρουσίαζε θετική συσχέτιση του με την ηλικία και το BMI (Πίνακας 2).

Χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Pearson correlations (πίνακας 3α) διαπιστώθηκε ότι στο σύνολο των διαβητικών παιδιών οι παράγοντες LIMT, RIMT, CIMT συσχετιζόνταν θετικά με τον BMI και οριακά σημαντικά με το επίπεδο των τριγλυκεριδίων ( $p=0.072$ ,  $p=0.093$ ). Όμως, δεν παρουσίαζαν συσχέτιση με την ηλικία, τη διάρκεια νόσου, το υπόλοιπο λιπιδαιμικό προφίλ και τους παράγοντες OPG και RANKL.

Επίσης, ο παράγοντας OPG συσχετιζόνταν αρνητικά με τον BMI ( $p=0.007$ ) και με την ηλικία (οριακά σημαντική συσχέτιση,  $p=0.079$ ) και τα επίπεδα του παράγοντα Lp(a) (λιποπρωτεΐνη (a) – lipoprotein (a) – Lp(a)) ( $p=0.035$ ). Όμως, δεν παρουσίαζε συσχέτιση με τη διάρκεια διαβήτη, τη διαβητική ρύθμιση, το υπόλοιπο λιπιδαιμικό προφίλ και το πάχος τοιχώματος καρωτίδων.

Ο παράγοντας RANKL συσχετιζόνταν αρνητικά με την ηλικία ( $p=0.051$ ), αλλά όχι με τον BMI, τη διαβητική ρύθμιση, τη διάρκεια νόσου, την eGFR, καθώς επίσης και με τους λιπιδαιμικούς δείκτες. Οι παράγοντες OPG

και RANKL δε συσχετίζονταν σημαντικά μεταξύ τους, ούτε στην ομάδα των διαβητικών, ούτε των μαρτύρων.

Στον πίνακα 3 αναφέρονται οι συσχετίσεις των παραμέτρων ενδοθηλιακής βλάβης των μαρτύρων. Παρατηρούμε ότι το CIMT συσχετιζόταν αρνητικά σημαντικά μόνο με την λιποπρωτεΐνη ApoB ( $p=0.044$ ). Η OPG παρουσίαζε αρνητική οριακά σημαντική συσχέτιση με τον BMI ( $p=0.093$ ) και σημαντικά με τον Lp(a) ( $p=0.027$ ), όπως και στους διαβητικούς ασθενείς. Επίσης, συσχετιζόταν οριακά σημαντικά με τις λιποπρωτεΐνες ApoA1 και ApoB ( $p=0.097$ ). Τέλος, ο παράγοντας RANKL συσχετιζόταν οριακά σημαντικά στους μάρτυρες με τον ApoA1 ( $p=0.067$ ), αλλά όχι στους διαβητικούς.

### **3. Ανάλυση υποομάδων:**

#### **3α. Ανάλυση ανάλογα με τη διάρκεια του ΣΔ1**

Στη συνέχεια υπολογίσαμε το επίπεδο 75% (percentiles) για τη διάρκεια του διαβήτη σε ασθενείς με ΣΔ1 (δηλ. 7.4 έτη). Ως εκ τούτου, οι ασθενείς με ΣΔ1 διαιρέθηκαν σε δύο υποομάδες ανάλογα με την παρουσία **μακράς ή μικρής/μέτριας διάρκειας διαβήτη** ( $\geq 7.4$  έτη ή  $< 7.4$  έτη). Όταν συγκρίναμε τις δύο ανωτέρω υποομάδες ασθενών (πίνακας 4), διαπιστώσαμε ότι οι ασθενείς με διαβήτη μακράς διάρκειας ( $\geq 7.4$  έτη) είχαν οριακά μεγαλύτερη ηλικία (16.6 vs 14.8 έτη,  $p=0.076$ ), σημαντικά μεγαλύτερο BMI (22.57 ως 20.34kg/m<sup>2</sup>,  $p=0.044$ ), σημαντικά υψηλότερα επίπεδα τριγλυκεριδίων (93.7 vs 64.6mg/dl,  $p=0.025$ ), καθώς και οριακά χαμηλότερα επίπεδα HDL (55.4 ως 60.39mg/dl,  $p=0.069$ ). Επιπλέον, οι ασθενείς με μακρά διάρκεια διαβήτη είχαν οριακά μεγαλύτερο πάχος τοιχώματος καρωτίδων ( $0.506 \pm 0.058$ mm vs  $0.453 \pm 0.041$ mm,  $p=0.086$ ), συγκριτικά με τους υπόλοιπους διαβητικούς ασθενείς. Όμως, δε διέφεραν ως προς την ποιότητα του γλυκαιμικού ελέγχου (HbA1c: 8.55 vs 7.83%,  $p=0.255$ ) και τις υπόλοιπες παραμέτρους του λιπιδαιμικού προφίλ. Επίσης, δε διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά όσον αφορά στα επίπεδα της OPG ή του RANKL, ανάμεσα στις δύο υποομάδες των ασθενών (OPG= $2.74 \pm 0.58$  vs  $2.82 \pm 0.87$ pmol/L,  $p=0.746$ , RANKL= $288.64 \pm 183.83$  vs  $308.56 \pm 237.71$ pmol/L,  $p=0.777$ ).

Όμως, στην ομάδα με μακρά διάρκεια διαβήτη, ο RANKL παρουσίαζε θετική συσχέτιση με τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων ( $r=0.562$ ,  $p=0.037$ ) και οριακά σημαντική συσχέτιση με τα επίπεδα της Lp(a) ( $r=0.49$ ,  $p=0.072$ ). Επίσης, ο CIMT παρουσίαζε οριακά σημαντική συσχέτιση με την ηλικία των ασθενών ( $r=0.99$ ,  $p=0.070$ ) και τον BMI ( $r=0.993$ ,  $p=0.074$ ). Οι συσχετίσεις ήταν οριακά σημαντικές, λόγω του μικρού αριθμού των ασθενών. Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις της OPG ή του CIMT με την HbA1c, τη διάρκεια του διαβήτη ή το λιπιδαιμικό προφίλ.

Στο διάγραμμα 1 διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με ΣΔ1 και μικρή/μέτρια διάρκεια νόσου είχαν παρόμοιο CIMT που αλληλοεπικαλυπτόταν με εκείνο των μαρτύρων (αλλά με μεγαλύτερη διακύμανση). Αντίθετα, οι ασθενείς με μακρά διάρκεια νόσου είχαν μεγαλύτερο CMT και από τις δύο ομάδες, χωρίς αλληλοεπικάλυψη των τιμών.

Στα διαγράμματα 2 και 3 παρατηρείται ότι τα επίπεδα της οστεοπροτεγερίνης και του παράγοντα RANKL αντίστοιχα, δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ των διαφόρων υποομάδων διαβητικών, ανάλογα με τη διάρκεια ΣΔ1 και μαρτύρων.

### **3β. Ανάλυση ανάλογα με την ποιότητα του γλυκαιμικού ελέγχου.**

Στη συνέχεια διαχωρίσαμε το διαβητικό πληθυσμό σε 3 υποομάδες ανάλογα με τα επίπεδα της HbA1c, με βάση τα κριτήρια της κατάταξης της ποιότητας της διαβητικής ρύθμισης που θέσπισε ο International Study Group of Diabetes (ISPAD), ως εξής: Ομάδα α (άριστη ρύθμιση): HbA1c  $\leq 7.5\%$ , ομάδα β (μέτρια ρύθμιση): HbA1c: 7.6-9%, ομάδα γ (πτωχή ρύθμιση): HbA1c  $\geq 9.15\%$ .

Όταν συγκρίναμε τους ασθενείς με πτωχό γλυκαιμικό έλεγχο, με εκείνους με άριστο γλυκαιμικό έλεγχο (HbA1c  $\geq 9.1\%$  vs HbA1c  $\leq 7.5\%$ ), δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τα επίπεδα του CIMT, OPG και του RANKL μεταξύ των δύο υποομάδων. Όμως, στην ομάδα με πτωχό γλυκαιμικό έλεγχο τα επίπεδα της λιποπρωτεΐνης ApoA1 ήταν οριακά υψηλότερα (163.43 vs 152.74 mg/dl,  $p=0.083$ ) και η συστατίνη C σημαντικά χαμηλότερη από εκείνη της ομάδας με άριστο έλεγχο (0.50 vs 0.63 mg/dl,  $p=0.022$ ).



Επίσης, στο διάγραμμα 4 διαπιστώνεται το πάχος τοιχώματος καρωτίδων δε διέφερε σημαντικά μεταξύ διαβητικών με διαφορετικά επίπεδα HbA1c ή μαρτύρων. Όμως, οι ασθενείς με μέτρια διαβητική ρύθμιση είχαν μεγάλη διακύμανση των τιμών CIMT. Αντίθετα, οι ασθενείς με πτωχή ρύθμιση είχαν χαμηλότερη CIMT από τους υπόλοιπους διαβητικούς ασθενείς και τους μάρτυρες (πιθανόν λόγω του μικρού αριθμού μετρήσεων στην υποομάδα αυτή).

### **3γ. Ανάλυση ανάλογα με τον BMI.**

Κατόπιν υπολογίσαμε τις εκατοστιαίες θέσεις του BMI για διαβητικούς και μάρτυρες, και με βάση αυτές τους διακρίναμε σε (α).νορμοβαρείς, (β).υπέρβαρους και παχύσαρκους. Από τους 51 ασθενείς της μελέτης μας 47 (92.2%) ήταν νορμοβαρείς και 4 (7.8%) ήταν υπέρβαροι ή παχύσαρκοι, ενώ από τους μάρτυρες οι 23 (92%) ήταν νορμοβαρείς και 2 (8%) ήταν υπέρβαροι/παχύσαρκοι.

Συγκρίνοντας στην ομάδα των διαβητικών (α).τους νορμοβαρείς με (β).τους υπέρβαρους ή παχύσαρκους (πίνακας 6) διαπιστώθηκε ότι οι υπέρβαροι/παχύσαρκοι είχαν υψηλότερα επίπεδα τριγλυκεριδίων (136.5 vs 68.51 mg/dl,  $p=0.002$ ) και επίσης μεγαλύτερη ηλικία (17.4 vs 15.0 έτη), καθώς και πτωχότερη διαβητική ρύθμιση (HbA1c: 8.5 vs 7.9%), που όμως δεν έφθασαν σε στατιστική σημαντικότητα. Επίσης, οι δύο ομάδες ασθενών δε διέφεραν ως προς τη διάρκεια διαβήτη και τους υπόλοιπους παράγοντες του λιπιδαιμικού προφίλ. Το πάχος τοιχώματος καρωτίδων ήταν μεγαλύτερο στην ομάδα των υπέρβαρων/παχύσαρκων, αλλά η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική (0.50 vs 0,.43 mm,  $p=0.250$ ). Ο παράγοντας OPG επίσης δε διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων, ενώ ο παράγοντας RANKL ήταν σημαντικά χαμηλότερος στην ομάδα των παχύσαρκων διαβητικών ασθενών (196.2 vs 308.13 pmol/L,  $p=0.032$ ).

Στο διάγραμμα 5 παρατηρείται ότι το πάχος τοιχώματος καρωτίδων δε διέφερε σημαντικά μεταξύ διαβητικών και μαρτύρων με φυσιολογικό BMI. Όμως οι υπέρβαροι/ παχύσαρκοι ασθενείς με ΣΔ1 και οι υπέρβαροι/παχύσαρκοι μάρτυρες είχαν σημαντικά μεγαλύτερο CIMT από

τους υπόλοιπους διαβητικούς ασθενείς και μάρτυρες με κανονικό ΒΣ (χωρίς αλληλοεπικάλυψη των ομάδων).

Στο διάγραμμα 6 παρατηρείται ότι τα επίπεδα της οστεοπροτεγερίνης δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ των διαφόρων υποομάδων διαβητικών ή μαρτύρων ανάλογα με το BMI.

Τέλος, στο διάγραμμα 7 παρατηρείται ότι τα επίπεδα του παράγοντα RANKL δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ των υπέρβαρων/παχύσαρκων ή νορμοβαρών διαβητικών. Όμως, οι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι μάρτυρες είχαν υψηλότερη τιμή RANKL από τις άλλες υποομάδες (με αλληλεπικάλυψη).

### **3δ. Ανάλυση ανάλογα με την παρουσία/απουσία μικρολευκωματινουρίας**

#### **A. Σύγκριση υποομάδων**

Στη συνέχεια διαχωρίσαμε τους διαβητικούς ασθενείς της μελέτης μας σε δύο άλλες υποομάδες, ανάλογα με την παρουσία ή απουσία μικρολευκωματινουρίας. Διαπιστώσαμε ότι 17/51 ασθενείς (33.3%) είχαν διαλείπουσα ή επίμονη μικρολευκωματινουρία. Οι ασθενείς αυτοί, σε σύγκριση με τους υπόλοιπους διαβητικούς ασθενείς (πίνακας 7) είχαν οριακά μεγαλύτερη ηλικία (16.9 vs 14.6 έτη,  $p=0.069$ ), σημαντικά μεγαλύτερη διάρκεια διαβήτη (6.7 vs 5.0 έτη,  $p=0.049$ ), ενώ δε διέφεραν σημαντικά από τους λοιπούς ασθενείς ως προς το γλυκαιμικό έλεγχο, το λιπιδαιμικό προφίλ και ως προς τα επίπεδα της συστατίνης C. Οι μικρολευκωματινουργικοί ασθενείς είχαν σημαντικά μεγαλύτερο πάχος τοιχώματος καρωτίδων στη αριστερή καρωτίδα αρτηρία (0.50 vs 0.44 mm,  $p=0.012$ ), καθώς και σημαντικά μεγαλύτερη μέση τιμή των δύο καρωτίδων αρτηριών (0.49 vs 0.44 mm,  $p=0.035$ ), ενώ η διαφορά ως προς το πάχος τοιχώματος της δεξιά καρωτίδας αρτηρίας δεν έφθασε σε στατιστική σημαντικότητα. Επίσης, δε διέφεραν σημαντικά οι δύο ομάδες ως προς την τιμή των παραμέτρων OPG και RANKL.

## **B. Συσχετίσεις παραμέτρων OPG, RANKL, CIMT σε διαβητικούς ασθενείς με μικρολευκωματινουρία**

Παρατηρήθηκε στον πίνακα 8 ότι στα διαβητικά παιδιά με μικρολευκωματινουρία οι παράγοντες OPG, RANKL, παρουσίαζαν στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση με το πάχος τοιχώματος καρωτίδων (CIMT, LIMT, RIMT). Αντίθετα, όπως φαίνεται στον πίνακα 3, στο σύνολο των διαβητικών παιδιών οι παράγοντες OPG και RANKL δεν παρουσίαζαν σημαντική συσχέτιση με το πάχος τοιχώματος καρωτίδων.

Επιπλέον παρατηρήθηκε στον πίνακα 8 ότι στα διαβητικά παιδιά με μικρολευκωματινουρία οι παράγοντες OPG, RANKL, CIMT, LIMT, RIMT δεν παρουσίαζαν συσχέτιση με την διαβητική ρύθμιση, τη διάρκεια νόσου, την eGFR και τους λιπιδαιμικούς δείκτες. Μόνο ο παράγοντας RANKL συσχετιζόταν αρνητικά με την LDL λιποπρωτεΐνη (οριακά στατιστικά σημαντική συσχέτιση,  $p=0.069$ ), με την ηλικία ( $p=0.003$ ) και με τον BMI ( $p=0.012$ ).

### **3ε. Ορισμός ομάδος διαβητικών παιδιών με παθολογικό πάχος τοιχώματος καρωτίδων.**

Από τον πληθυσμό των μαρτύρων υπολογίσαμε το 95% διάστημα εμπιστοσύνης του πάχους τοιχώματος καρωτίδων (95% CI  $\geq 0.525$  mm), βάσει του οποίου ορίστηκαν τα ανώτερα όρια του φυσιολογικού (δηλαδή  $\geq 0.525$  mm). Με βάση τα όρια αυτά διαπιστώθηκε ότι 3 διαβητικοί έφηβοι είχαν παθολογικό πάχος τοιχώματος καρωτίδων, που ήταν οι ακόλουθοι: (α) ένα κορίτσι 15 χρόνων με μακρά διάρκεια νόσου 10.5 έτη, άριστη διαβητική ρύθμιση (HbA1c:6.3%) και φυσιολογικό BMI (22.4 kg/m<sup>2</sup>), (β) ένα αγόρι 17 χρόνων με μακρά διάρκεια διαβήτη 8.9 έτη, φυσιολογικό BMI (22.7 kg/m<sup>2</sup>), μέτρια διαβητική ρύθμιση (HbA1c:7.9-9.2) και (γ) ένα αγόρι 18 χρόνων με μέτρια διάρκεια διαβήτη 4.8 έτη, μέτρια διαβητική ρύθμιση (HbA1c:7.7-8.5%), που ήταν υπέρβαρο (BMI=25.3 kg/m<sup>2</sup>). Και οι τρεις ασθενείς είχαν φυσιολογικό λιπιδαιμικό προφίλ, αλλά είχαν μικρολευκωματινουρία, οι δύο από αυτούς επίμονη (και βρίσκονται υπό αγωγή με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου) και ο τρίτος παρουσιάζει διαλείπουσα μικρολευκωματινουρία και υπέρταση.

#### 4. Μοντέλα μονοπαραγοντικής γραμμικής παλινδρόμησης της οστεοπροτεγερίνης

##### A. ΣΤΟ ΣΥΝΟΛΟ ΤΩΝ ΠΑΙΔΙΩΝ

<b>Μοντέλα μονοπαραγοντικής γραμμικής παλινδρόμησης της οστεοπροτεγερίνης ως ανεξάρτητης μεταβλητής στο συνολικό δείγμα του πληθυσμού της μελέτης</b>		
<b><u>εξαρτημένες μεταβλητές</u></b>	<b><u>R<sup>2</sup></u></b>	<b><u>p value</u></b>
ηλικία	0.06	0.79
διάρκεια διαβήτη	0.0033	0.61
HbA1c	0.0003	0.89
<b>BMI</b>	<b>0.11</b>	<b>0.002</b>
μικρολευκωματινουρία	0.026	0.16

Από τα μοντέλα μονοπαραγοντικής γραμμικής παλινδρόμησης της οστεοπροτεγερίνης σε σχέση με διάφορους παράγοντες φαίνεται ότι σημαντικός παράγοντας συσχέτισης είναι το BMI των παιδιών (beta±SE - 0.06±0.02), δηλαδή για κάθε μονάδα αύξησης του BMI η OPG μειώνεται κατά 0.06 μονάδες.

<b>Μοντέλα μονοπαραγοντικής γραμμικής παλινδρόμησης του RANKL ως ανεξάρτητης μεταβλητής στο συνολικό δείγμα του πληθυσμού της μελέτης</b>		
<b><u>εξαρτημένες μεταβλητές</u></b>	<b><u>R<sup>2</sup></u></b>	<b><u>p value</u></b>
ηλικία	<b>0.08</b>	<b>0.04</b>
διάρκεια διαβήτη	0.01	0.36
HbA1c	0.0035	0.66
BMI	0.02	0.17
μικρολευκωματινουρία	0.01	0.36

Από τα μοντέλα μονοπαραγοντικής γραμμικής παλινδρόμησης του RANKL σε σχέση με διάφορους παράγοντες φαίνεται ότι σημαντικός παράγοντας συσχέτισης είναι η ηλικία των παιδιών ( $\text{beta} \pm \text{SE} -16.84 \pm 8.05$ ), δηλαδή για κάθε μονάδα αύξησης της ηλικίας ο RANKL μειώνεται κατά 16.8 μονάδες.

<b>Μοντέλα μονοπαραγοντικής γραμμικής παλινδρόμησης του CIMT ως ανεξάρτητης μεταβλητής στο συνολικό δείγμα του πληθυσμού της μελέτης</b>		
<b><u>εξαρτημένες μεταβλητές</u></b>	<b><u>R<sup>2</sup></u></b>	<b><u>p value</u></b>
ηλικία	0.01	0.67
διάρκεια διαβήτη	0.0098	0.63
HbA1c	0.058	0.36
<b>BMI</b>	<b>0.26</b>	<b>0.007</b>
μικρολευκωματινουρία	0.03	0.36

Από τα μοντέλα μονοπαραγοντικής γραμμικής παλινδρόμησης του CIMT σε σχέση με διάφορους παράγοντες φαίνεται ότι σημαντικός παράγοντας συσχέτισης είναι το BMI των παιδιών ( $\text{beta} \pm \text{SE} 0.006 \pm 0.002$ ), δηλαδή για κάθε μονάδα αύξησης του BMI η CIMT αυξάνεται κατά 0.006 μονάδες.

## **B. ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΔΙΑΒΗΤΗ**

<b>Μοντέλα μονοπαραγοντικής γραμμικής παλινδρόμησης της οστεοπροτεγερίνης ως ανεξάρτητης μεταβλητής στα παιδιά με διαβήτη</b>		
<b><u>εξαρτημένες μεταβλητές</u></b>	<b><u>R<sup>2</sup></u></b>	<b><u>p value</u></b>
ηλικία	0.06	0.07
διάρκεια διαβήτη	0.002	0.74
HbA1c	0.0003	0.89
<b>BMI</b>	<b>0.13</b>	<b>0.006</b>
μικρολευκωματινουρία	0.01	0.38

Από τα μοντέλα μονοπαραγοντικής γραμμικής παλινδρόμησης της οστεοπροτεγερίνης σε σχέση με διάφορους παράγοντες φαίνεται ότι σημαντικός παράγοντας συσχέτισης είναι το BMI των παιδιών με ΣΔ1 (beta±SE -0.05±0.02), ήτοι για κάθε μονάδα αύξησης του BMI η OPG μειώνεται κατά 0.05 μονάδες.

<b>Μοντέλα μονοπαραγοντικής γραμμικής παλινδρόμησης του RANKL ως ανεξάρτητης μεταβλητής στα παιδιά με διαβήτη</b>		
<b><u>εξαρτημένες μεταβλητές</u></b>	<b><u>R<sup>2</sup></u></b>	<b><u>p value</u></b>
ηλικία	<b>0.08</b>	<b>0.04</b>
διάρκεια διαβήτη	0.001	0.77
HbA1c	0.003	0.66
BMI	0.03	0.15
μικρολευκωματινουρία	0.03	0.19

Από τα μοντέλα μονοπαραγοντικής γραμμικής παλινδρόμησης του RANKL σε σχέση με διάφορους παράγοντες φαίνεται ότι σημαντικός παράγοντας συσχέτισης είναι η ηλικία των παιδιών με ΣΔ1 (beta±SE -16.84±8.05), ήτοι για κάθε μονάδα αύξησης της ηλικίας ο RANKL μειώνεται κατά 16.8 μονάδες.

<b>Μοντέλα μονοπαραγοντικής γραμμικής παλινδρόμησης του CIMT ως ανεξάρτητης μεταβλητής στα παιδιά με διαβήτη</b>		
<b><u>εξαρτημένες μεταβλητές</u></b>	<b><u>R<sup>2</sup></u></b>	<b><u>p value</u></b>
ηλικία	0.01	0.67
διάρκεια διαβήτη	0.21	0.07
HbA1c	0.05	0.36
<b>BMI</b>	<b>0.36</b>	<b>0.01</b>
<b>microalbuminuria</b>	<b>0.29</b>	<b>0.03</b>

Από τα μοντέλα μονοπαραγοντικής γραμμικής παλινδρόμησης του CIMT σε σχέση με διάφορους παράγοντες φαίνεται ότι σημαντικός παράγοντας συσχέτισης είναι το BMI των παιδιών με ΣΔ1 ( $\beta \pm SE$   $0.008 \pm 0.003$ ,  $p=0.01$ ), ήτοι για κάθε μονάδα αύξησης του BMI η CIMT αυξάνεται κατά 0.008 μονάδες, καθώς και η ύπαρξη μικρολευκωματινουρίας ( $\beta \pm SE$   $0.049 \pm 0.021$ ,  $p=0.03$ ), ήτοι η ύπαρξη μικρολευκωματινουρίας αυξάνει την CIMT κατά 0.049 μονάδες.

#### **5. Ανάλυση με τη μέθοδο της βήμα προς βήμα γραμμικής παλινδρόμησης**

Τέλος, εφαρμόσαμε τη μέθοδο της βήμα προς βήμα γραμμικής παλινδρόμησης στο σύνολο των παιδιών και εφήβων της μελέτης μας (διαβητικών και μαρτύρων) με εξαρτημένες μεταβλητές την OPG και τον CIMT, και ανεξάρτητες μεταβλητές τον BMI, την ηλικία, το γένος και την παρουσία διαβήτη (πίνακας 9). Διαπιστώθηκε ότι ο BMI ήταν η μόνη μεταβλητή που είχε σημαντική (αρνητική) συσχέτιση με την OPG ( $\beta$   $-0.335$ ,  $p=0.002$ ), και επίσης ήταν η μόνη μεταβλητή με σημαντική (θετική) συσχέτιση με το CIMT ( $\beta$   $0.418$ ,  $p=0.027$ ). Πρέπει να σημειωθεί ότι ο OPG ορίστηκε εξ αρχής ως συγχυτικός παράγοντας για το CIMT.

Στη συνέχεια εξετάσαμε ξεχωριστά τους διαβητικούς ασθενείς με τη μέθοδο βήμα προς βήμα γραμμικής παλινδρόμησης, μελετώντας τη σημασία διάφορων μεταβλητών όπως ο BMI, η ηλικία, το γένος, η χρονική διάρκεια του διαβήτη και η HbA1c στον OPG και στο CIMT. Διαπιστώσαμε ότι ο BMI ήταν η μόνη μεταβλητή που συσχετιζόταν σημαντικά (αρνητικά) με τα επίπεδα του OPG ( $\beta$   $-0.360$ ,  $p=0.007$ ), και επίσης η μοναδική μεταβλητή που παρουσίαζε μία στατιστικά σημαντική θετική επίδραση στο CIMT ( $\beta$   $0.604$ ,  $p=0.013$ ). Σημειωτέον ότι τα επίπεδα του OPG είχαν συμπεριληφθεί εξ αρχής στο στατιστικό μοντέλο του CIMT (Πίνακας 9).

Τα επίπεδα του RANKL δεν παρουσίασαν καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση με κανένα μελετηθέντα παράγοντα με την μέθοδο της βήμα προς βήμα γραμμικής παλινδρόμησης.

#### 4.5 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

1. Διαπιστώθηκε στη μελέτη μας ότι στο σύνολο των διαβητικών παιδιών το πάχος του έσω-μέσου τοιχώματος των καρωτίδων αρτηριών (carotid intima media thickness - CIMT) συσχετιζόνταν θετικά με τον δείκτη μάζας σώματος (Body Mass Index – BMI) και οριακά σημαντικά με το επίπεδο των τριγλυκεριδίων. Όμως, δεν παρουσίαζαν συσχέτιση με την ηλικία, τη διάρκεια νόσου, το υπόλοιπο λιπιδαιμικό προφίλ και την οστεοπροτεγερίνη (osteoprotegerin - OPG) και τον ενεργοποιητή του υποδοχέα του δεσμώτη του πυρηνικού παράγοντα-κΒ (receptor Activator of Nuclear factor-κB Ligand - RANKL). Στους μάρτυρες, το CIMT συσχετιζόνταν αρνητικά μόνο με τη λιποπρωτεΐνη ApoB.

2. Ο παράγοντας OPG στους διαβητικούς ασθενείς συσχετιζόταν αρνητικά με τον BMI και οριακά σημαντικά με την ηλικία, ενώ δεν παρουσίαζε συσχέτιση με τη διάρκεια διαβήτη, τη διαβητική ρύθμιση, το λιπιδαιμικό προφίλ και το πάχος τοιχώματος καρωτίδων. Στους μάρτυρες η OPG συσχετιζόταν οριακά σημαντικά αρνητικά με τον BMI και τους παράγοντες ApoA1, ApoB και Lp(a).

3. Επίσης, ο παράγοντας RANKL στους διαβητικούς ασθενείς συσχετιζόταν αρνητικά με την ηλικία, αλλά όχι με τον BMI, τη διαβητική ρύθμιση, τη διάρκεια νόσου, το eGFR και με τους λιπιδαιμικούς δείκτες. Στους μάρτυρες ο RANKL συσχετιζόταν οριακά σημαντικά μόνο με τον παράγοντα ApoA1.

4. Διακρίνοντας τους ασθενείς σε δύο υποομάδες, ανάλογα με τη διάρκεια του ΣΔ1, οι ασθενείς με μακρά διάρκεια διαβήτη ( $\geq 7.4$  έτη) είχαν οριακά μεγαλύτερο πάχος τοιχώματος καρωτίδων συγκριτικά με τους υπόλοιπους διαβητικούς ασθενείς. Όμως, δε διέφεραν ως προς την ποιότητα του γλυκαιμικού ελέγχου και τις παραμέτρους του λιπιδαιμικού προφίλ. Επίσης, δε διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά όσον αφορά στα επίπεδα του OPG ή του RANKL, ανάμεσα στις δύο υποομάδες των ασθενών.

5. Στην ομάδα με μακρά διάρκεια διαβήτη, ο RANKL παρουσίαζε θετική συσχέτιση με τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων και οριακά σημαντική συσχέτιση με τα επίπεδα της Lp(a). Επίσης, το CIMT παρουσίαζε οριακά σημαντική συσχέτιση με την ηλικία των ασθενών. Όμως, οι παράμετροι OPG και CIMT δεν παρουσίαζαν συσχέτιση με την HbA1c, τη διάρκεια του διαβήτη ή το λιπιδαιμικό προφίλ.



6. Στη συνέχεια, διαχωρίσαμε τους διαβητικούς ασθενείς σε τρεις υποομάδες, ανάλογα με τα επίπεδα της HbA1c. Όταν συγκρίναμε τους ασθενείς με πτωχό γλυκαιμικό έλεγχο (HbA1c  $\geq$ 9.1%), με εκείνους με άριστο γλυκαιμικό έλεγχο (HbA1c  $\leq$ 7.5%), δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τα επίπεδα του CIMT, OPG και του RANKL, μεταξύ των δύο υποομάδων. Όμως, οι ασθενείς με πτωχό γλυκαιμικό έλεγχο είχαν οριακά υψηλότερη ApoA1 και σημαντικά χαμηλότερη συστατίνη C, από εκείνους της ομάδας με άριστο έλεγχο.

7. Στη συνέχεια, διακρίναμε τους ασθενείς σε δύο υποομάδες (α). νορμοβαρείς και (β). υπέρβαρους και παχύσαρκους, ανάλογα με τις εκατοστιαίες θέσεις του BMI. Συγκρίνοντας τις δύο αυτές υποομάδες ασθενών, διαπιστώθηκε ότι οι υπέρβαροι/παχύσαρκοι είχαν υψηλότερα επίπεδα τριγλυκεριδίων, χωρίς σημαντικές διαφορές ως προς την ηλικία, διάρκεια νόσου και διαβητική ρύθμιση.

8. Το CIMT ήταν μεγαλύτερο στην ομάδα των υπέρβαρων/παχύσαρκων, αλλά η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Επίσης, ο παράγοντας OPG δε διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων νορμοβαρών και υπέρβαρων/παχύσαρκων, ενώ ο παράγοντας RANKL ήταν σημαντικά χαμηλότερος στην ομάδα των παχύσαρκων διαβητικών ασθενών.

9. Επίσης, διακρίναμε τους διαβητικούς ασθενείς σε άλλες δύο υποομάδες, ανάλογα με την παρουσία/απουσία μικρολευκωματινουργίας. Οι μικρολευκωματινουργικοί ασθενείς είχαν σημαντικά μεγαλύτερο πάχος τοιχώματος καρωτίδων, ενώ δε διέφεραν σημαντικά από τους υπόλοιπους διαβητικούς ασθενείς ως προς την τιμή των παραμέτρων OPG και RANKL.

10. Στη συνέχεια διαπιστώσαμε ότι στους διαβητικούς ασθενείς με μικρολευκωματινουργία οι παράγοντες OPG και RANKL, παρουσίαζαν στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση με το πάχος τοιχώματος καρωτίδων. Αντίθετα, στο σύνολο των διαβητικών ασθενών οι παράγοντες OPG και RANKL δεν παρουσίαζαν σημαντική συσχέτιση με το πάχος τοιχώματος καρωτίδων. Είναι αξιοσημείωτο ότι οι μόνοι ασθενείς, στους οποίους οι παράγοντες OPG και sRANKL συσχετίζονταν σημαντικά με το πάχος τοιχώματος καρωτίδων, ήταν οι ασθενείς με μικρολευκωματινουργία.

11. Όσον αφορά τις φυσιολογικές τιμές του CIMT τις υπολογίσαμε από τις μετρήσεις του CIMT των μαρτύρων. Διαπιστώσαμε ότι 3 διαβητικοί ασθενείς

είχαν παθολογικό CIMT και συγκεκριμένα ότι αυτοί ήταν έφηβοι με μέτρια ή μακρά διάρκεια νόσου, μέτριο γλυκαιμικό έλεγχο και είχαν όλοι μικρολευκωματινουργία.

12. Από τα στατιστικά μοντέλα μονοπαραγοντικής γραμμικής παλινδρόμησης για την οστεοπροτεγερίνη, σε σχέση με διάφορους παράγοντες, φαίνεται ότι σημαντικός παράγοντας συσχέτισης είναι το BMI των παιδιών με ΣΔ1, ενώ για τον RANKL είναι η ηλικία των παιδιών με ΣΔ1. Σημαντικός παράγοντας συσχέτισης για το CIMT είναι το BMI των παιδιών με ΣΔ1, καθώς και η ύπαρξη μικρολευκωματινουργίας.

13. Για το σύνολο των παιδιών της μελέτης, από τα μοντέλα μονοπαραγοντικής γραμμικής παλινδρόμησης για την οστεοπροτεγερίνης, σε σχέση με διάφορους παράγοντες, φαίνεται ότι σημαντικός παράγοντας συσχέτισης είναι το BMI των παιδιών, ενώ για τον RANKL είναι η ηλικία των παιδιών. Όσον αφορά το CIMT σε σχέση με διάφορους παράγοντες φαίνεται ότι σημαντικός παράγοντας συσχέτισης είναι το BMI των παιδιών.

14. Τέλος εφαρμόσαμε τη μέθοδο της βήμα προς βήμα γραμμικής παλινδρόμησης για την αξιολόγηση διαφόρων μεταβλητών στην OPG (BMI, ηλικία, το φύλο και την παρουσία διαβήτη) για το σύνολο του πληθυσμού της μελέτης. Διαπιστώθηκε ότι ο BMI ήταν η μόνη από τις ανωτέρω μεταβλητές που παρουσίαζε σημαντική (αρνητική) συσχέτιση με την OPG, και επίσης ο BMI ήταν η μόνη παράμετρος με θετική συσχέτιση με τον CIMT. Πρέπει να σημειωθεί ότι η OPG ορίστηκε εξ αρχής ως συγχυτικός παράγοντας για το CIMT.

15. Τα ίδια αποτελέσματα διαπιστώθηκαν εφαρμόζοντας τη βήμα προς βήμα γραμμική παλινδρόμηση μόνο για την ομάδα των διαβητικών ασθενών, βάζοντας στο στατιστικό μοντέλο ως ανεξάρτητες μεταβλητές τον BMI, την ηλικία, το φύλο, τη χρονική διάρκεια του διαβήτη και την HbA1c. Διαπιστώσαμε ότι ο BMI ήταν η μόνη μεταβλητή που επηρέαζε σημαντικά (αρνητικά) τα επίπεδα της OPG και ότι ο BMI ήταν επίσης η μοναδική μεταβλητή που παρουσίαζε μία στατιστικά σημαντική θετική επίδραση στο CIMT. Τα επίπεδα του RANKL δεν παρουσίασαν καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση με κανένα μελετηθέντα παράγοντα με την μέθοδο της βήμα προς βήμα γραμμικής παλινδρόμησης.

## 5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη διερευνήθηκαν παιδιά και έφηβοι με ΣΔ1 και συγκρίθηκαν με υγιείς μάρτυρες ανάλογης ηλικίας και φύλου, ως προς την παρουσία υποκλινικής αθηρωμάτωσης, με τον προσδιορισμό του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων αρτηριών (carotid intima-media thickness - CIMT και τα επίπεδα γνωστών δεικτών καρδιαγγειακής βλάβης. Παράλληλα, μελετήθηκαν οι δείκτες οστεοπροτεγερίνη (osteoprotegerin - OPG) και ενεργοποιητής του υποδοχέα του δεσμώτη του πυρηνικού παράγοντα-κΒ (receptor Activator of Nuclear factor-κB Ligand - RANKL), ως πρώιμοι δείκτες ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας σε παιδιά και εφήβους με ΣΔ1 συγκριτικά με μάρτυρες, καθώς και σε διάφορες υποομάδες ασθενών με ΣΔ1 και αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Τα αποτελέσματα της μελέτης μας έδειξαν ότι στο σύνολό τους τα διαβητικά παιδιά δε διέφεραν από τους μάρτυρες ως προς τους υπερηχογραφικούς και εργαστηριακούς δείκτες ενδοθηλιακής λειτουργίας, διέφεραν όμως σε ορισμένες υποομάδες ασθενών, τις οποίες στη συνέχεια θα αναλύσουμε. Είναι γεγονός ότι στα παιδιά και στους εφήβους με ΣΔ1 είναι περιορισμένες οι μελέτες, με αντικρουόμενα αποτελέσματα ως προς τις μετρήσεις του CIMT ως δείκτη υποκλινικής αθηρωμάτωσης, ενώ δεν υπάρχει προηγούμενη μελέτη για τα επίπεδα του OPG και του RANKL ως δείκτες ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας.

Όσον αφορά το CIMT, έχει βρεθεί αυξημένο στην παιδική ηλικία σε ορισμένες ομάδες ασθενών, όπως σε παιδιά με μεταβολικό σύνδρομο, το οποίο θεωρείται ότι προδιαθέτει σε εμφάνιση ΣΔ2<sup>210</sup>. Αξιόσημείωτο όμως είναι ότι σε μία άλλη πρόσφατη μελέτη βρέθηκε στατιστικά σημαντικά υψηλότερο CIMT στα υπέρβαρα και παχύσαρκα παιδιά με ΣΔ1, σε σχέση με τα λεπτά με ΣΔ1 και τους μάρτυρες<sup>211</sup>. Τέλος, στη μελέτη των Lamotte και συνεργατών αναφέρεται αυξημένο CIMT σε διάφορες ομάδες παιδιών με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως η δυσλιπιδαιμία, η υπέρταση, η παχυσαρκία, η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.

Σε παιδιά και εφήβους με ΣΔ1, προηγούμενες μελέτες αναφορικά με το CIMT έχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα .

Σε μία πρόσφατη μελέτη στα παιδιά με ΣΔ1 βρέθηκε αυξημένο CIMT και μειωμένη διατασιμότητα της αορτής, συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες<sup>212</sup>.

Αντίθετα, σε μία αναδρομική μελέτη το CIMT δεν είχε διαφορά ανάμεσα στα παιδιά με διαβήτη και τους υγιείς μάρτυρες<sup>213</sup>. Σε μία άλλη μελέτη, σε έναν ισπανικό πληθυσμό, βρέθηκε στατιστικά σημαντικά υψηλότερο CIMT στους ασθενείς με ΣΔ1<sup>214</sup>, από εκείνο των μαρτύρων.

Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι 8 από τις 9 προηγούμενες μελέτες στα παιδιά και τους εφήβους με ΣΔ1 έδειξαν ότι το CIMT ήταν αυξημένο συγκριτικά με αυτό των υγιών μαρτύρων, ενώ η μία μελέτη δεν παρουσίαζε στατιστικά σημαντικές διαφορές<sup>108</sup>. Ειδικότερα, στις μελέτες των Rodriguez και συνεργατών<sup>214</sup>, Eltayeb και συνεργατών<sup>215</sup>, Jarvisalo και συνεργατών<sup>111</sup> και Pozza και συνεργατών<sup>55</sup> βρέθηκε μεγαλύτερο CIMT σε διαβητικά παιδιά συγκριτικά με τους μάρτυρες, σε αντίθεση με τη δική μας μελέτη. Σε όλες όμως αυτές τις μελέτες, οι ασθενείς είχαν παρόμοια διάρκεια νόσου αλλά ο γλυκαιμικός τους έλεγχος ήταν πτωχότερος (μέση HbA1c: 8,6-9,0%), συγκριτικά με τη μέση τιμή της HbA1c στη μελέτη μας, που ήταν 8,0%. Αντίθετα, ο Babar και συνεργάτες<sup>213</sup>, που μελέτησαν το CIMT σε παιδιά προεφηβικής ηλικίας, με ίδια διάρκεια ΣΔ1 και HbA1c με τη μελέτη μας, δε βρήκαν σημαντική διαφορά του CIMT μεταξύ διαβητικών παιδιών και μαρτύρων.

Αναφορικά με τη συσχέτιση του CIMT με διάφορες παραμέτρους, στην παρούσα μελέτη το CIMT δε συσχετιζόταν σημαντικά με την ηλικία, ούτε στους διαβητικούς ασθενείς, ούτε στους μάρτυρες. Σε μία πρόσφατη μελέτη των Bayir και συνεργατών, που βρέθηκε στατιστικά σημαντικά υψηλότερο CIMT στους ασθενείς με ΣΔ1 συγκριτικά με τους μάρτυρες, δεν διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση με την ηλικία των ασθενών, όπως βρέθηκε και στη δική μας μελέτη<sup>216</sup>. Φυσιολογικά, το CIMT αυξάνεται ανάλογα με την πρόοδο της ηλικίας. Στη μελέτη μας, η απουσία της σημαντικής συσχέτισης του CIMT με την ηλικία μπορεί να αποδοθεί στο στενό εύρος ηλικιών των δύο ομάδων (ασθενών και μαρτύρων).

Στη μελέτη μας δε βρήκαμε συσχέτιση του CIMT με την ποιότητα του γλυκαιμικού ελέγχου. Επίσης, όταν συγκρίναμε τους ασθενείς με πτωχό γλυκαιμικό έλεγχο (HbA1c $\geq$ 9.1%), με εκείνους με άριστο γλυκαιμικό έλεγχο (HbA1c  $\leq$ 7.5%), δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τα επίπεδα του CIMT. Τόσο το CIMT, όσο και το FMD, ως δείκτες ενδοθηλιακής

βλάβης, έχουν βρεθεί αυξημένα σε νεαρά παιδιά με παράγοντες κινδύνου αθηρωμάτωσης, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης<sup>53, 111-112</sup>. Σε μία άλλη μελέτη, όπου τα διαβητικά παιδιά παρουσίαζαν αυξημένο CIMT και μειωμένο FMD, συγκριτικά με τους μάρτυρες, τέθηκε το συμπέρασμα ότι η αγγειακή δυσλειτουργία μπορεί να αρχίζει νωρίς στον παιδικό διαβήτη και, επιπρόσθετα, αυτές οι βλάβες ενδεχομένως επιταχύνονται όταν ο γλυκαιμικός έλεγχος είναι πτωχός<sup>215</sup>. Η απουσία της συσχέτισης του CIMT με την ποιότητα του γλυκαιμικού ελέγχου στη μελέτη μας ίσως οφείλεται στο μικρό εύρος τιμών της HbA1c, λόγω της καλής διαβητικής ρύθμισης της πλειοψηφίας των ασθενών μας.

Στη μελέτη μας, οι ασθενείς με μακρά διάρκεια νόσου (>7,4 έτη) είχαν οριακά αυξημένο CIMT συγκριτικά με εκείνους με μικρότερη διάρκεια νόσου. Επίσης, ο Pozza και συνεργάτες επανεκτίμησαν 250 παιδιά και εφήβους με ΣΔ1, τέσσερα χρόνια μετά την αρχική μέτρηση και διαπίστωσαν αύξηση του CIMT, ανάλογα με την αύξηση της διάρκειας του διαβήτη. Το γεγονός αυτό επιβεβαιώνει την βλαπτική επίδραση της μακροχρόνιας υπεργλυκαιμίας στο ενδοθήλιο των ασθενών με διαβήτη.

Ένα άλλο σημαντικό εύρημα της μελέτης μας ήταν ότι το CIMT συσχετιζόταν οριακά σημαντικά με το επίπεδο των τριγλυκεριδίων, ενώ δεν παρουσίαζε συσχέτιση με το υπόλοιπο λιπιδαιμικό προφίλ. Στους μάρτυρες το CIMT συσχετιζόταν αρνητικά μόνο με τη λιποπρωτεΐνη ApoB. Στη μεταανάλυση των Lamotte και συνεργατών ( ), όπου μελετήθηκαν 65 μελέτες αναφορικά με το CIMT σε διάφορες ομάδες παιδιών (όπως παιδιά με ΣΔ1, υπερλιπιδαιμία, υπέρταση, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια) διαπιστώθηκε ότι σε 10 από τις 11 μελέτες παιδιών με δυσλιπιδαιμία υπήρχε αυξημένο CIMT, άρα συμπεραίνουμε πως η δυσλιπιδαιμία παίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση ενδοθηλιακής βλάβης στα παιδιά. Δυστυχώς, δεν υπάρχουν μελέτες σε παιδιά με ΣΔ1 και δυσλιπιδαιμία. Σε προηγούμενες μελέτες σε διαβητικά παιδιά, εφήβους, καθώς και σε διαβητικούς ενήλικες με ΣΔ1, το CIMT συνδέθηκε με πολλούς παράγοντες συμπεριλαμβανομένης της υπερχολεστερολαιμίας, της υπέρτασης και της παχυσαρκίας<sup>53, 61</sup> και διαπιστώθηκε ότι υπάρχουν αγγειακές διαταραχές στα παιδιά αυτά συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες.. Σε μία μελέτη, τα διαβητικά παιδιά παρουσίαζαν αυξημένο CIMT και

χαμηλότερο FMD, αλλά και υψηλότερη LDL χοληστερόλη, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου<sup>111</sup>. Όμοια, σε μία άλλη μελέτη, το CIMT ήταν υψηλότερο στα παιδιά με ΣΔ1 και παράλληλα παρουσίαζε ισχυρή συσχέτιση με την ολική χοληστερόλη<sup>217</sup>. Συνεπώς φαίνεται ότι εκτός της υπεργλυκαιμίας και άλλοι παράγοντες, όπως η υπερχοληστερολαιμία συμβάλλουν στη φυσιοπαθολογία της ενδοθηλιακής βλάβης και επαυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης της αθηροσκλήρυνσης.

Επιπλέον, διαπιστώθηκε στη μελέτη μας ότι στο σύνολο των διαβητικών παιδιών το CIMT συσχετιζόταν θετικά με τον BMI. Στη συνέχεια, διακρίναμε τους ασθενείς σε δύο υποομάδες (α).νορμοβαρείς και (β).υπέρβαρους και παχύσαρκους, ανάλογα με τις εκατοστιαίες θέσεις του BMI. Το πάχος του τοιχώματος των καρωτίδων ήταν μεγαλύτερο στην ομάδα των υπέρβαρων/παχύσαρκων, συγκριτικά με τα υπόλοιπα νορμοβαρή διαβητικά παιδιά, αλλά η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική, ίσως λόγω του μικρού αριθμού των υπέρβαρων ή παχύσαρκων παιδιών (4/51). Στην παρούσα μελέτη, τόσο στους διαβητικούς, όσο και στους μάρτυρες, το BMI ήταν η μόνη παράμετρος που συσχετιζόταν με το CIMT, ακόμα και μετά από διόρθωση για πολλαπλούς συγχυτικούς παράγοντες. Παρόμοια, σε προηγούμενες μελέτες το BMI, ο λιπώδης ιστός και η παχυσαρκία συνδέονταν με υποκλινική αθηρωμάτωση σε παιδιά και εφήβους με ΣΔ1, όπως αποτυπώθηκε από τη μέτρηση του CIMT<sup>52, 61, 104, 218-219</sup>. Η παιδική παχυσαρκία αποτελεί μία αυξανόμενη επιδημία<sup>220</sup>, η οποία έχει συμβάλει στον αυξανόμενο αριθμό παθήσεων που σχετίζονται με αυτήν σε νεαρότερη ηλικία, όπως το μεταβολικό σύνδρομο, συμβάλλοντας στην έναρξη και εγκατάσταση καρδιαγγειακών βλαβών<sup>56-57</sup>. Η πιθανότητα ανάπτυξης επιπλοκών, λόγω του σακχαρώδους διαβήτη, μειώνεται με την άριστη διαβητική ρύθμιση. Η παχυσαρκία, λόγω της συνοδού αντίστασης στην ινσουλίνη, αποτελεί έναν από τους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακές βλάβες και μεταβολικό σύνδρομο, όπως το κάπνισμα, τα αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης, η αρτηριακή υπέρταση και η καθιστική ζωή. Επιπλέον, η ταυτόχρονη συνύπαρξη ΣΔ1 και αντίστασης στην ινσουλίνη (λόγω παχυσαρκίας), αποτελεί μία νέα νοσολογική οντότητα, που ονομάζεται «διπλός διαβήτης» (“double diabetes”)<sup>221</sup>, περιστασιακά εμφανιζόμενος σε παχύσαρκα διαβητικά

άτομα με ΣΔ1, η οποία δείχνει να αυξάνει περαιτέρω τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Επιπλέον, πρόσφατα, μία Τούρκικη ομάδα παρατήρησε ότι παχύσαρκοι έφηβοι με ΣΔ1 παρουσίαζαν CIMT στατιστικά σημαντικά υψηλότερο, συγκριτικά με τους λεπτούς έφηβους και την ομάδα ελέγχου<sup>211</sup>. Δεδομένης της φαινομενικής συσχέτισης ανάμεσα στο BMI και τις υπερηχογραφικές μετρήσεις του CIMT στα νεαρά άτομα, γεγονός που υποστηρίζεται και από τη δική μας μελέτη, η μέτρηση του CIMT σε ασυμπτωματικούς, υπέρβαρους ή παχύσαρκους διαβητικούς εφήβους με ΣΔ1 αναμένεται να έχει κλινική ένδειξη. Η απουσία επίτευξης στατιστικής σημαντικότητας στη σύγκριση του CIMT, μεταξύ υπέρβαρων και παχύσαρκων ασθενών με ΣΔ1 της μελέτης μας, πιθανότατα οφείλεται στο μικρό αριθμό υπέρβαρων και παχύσαρκων (N=4), συγκριτικά με τους νορμοβαρείς ασθενείς (N=47).

Στη συνέχεια στη μελέτη μας, διακρίναμε τους διαβητικούς ασθενείς σε άλλες δύο υποομάδες, ανάλογα με την παρουσία/απουσία μικρολευκωματινουρίας. Οι μικρολευκωματινουρικοί ασθενείς είχαν σημαντικά μεγαλύτερο πάχος τοιχώματος καρωτίδων, συγκριτικά με τους μη λευκωματινουρικούς διαβητικούς ασθενείς. Δεν υπάρχουν διευκρινιστικές βιβλιογραφικές αναφορές από προηγούμενες μελέτες σε διαβητικά παιδιά και εφήβους, ούτε μελέτες που να συσχετίζουν σε ενήλικες με ΣΔ1 τη μικρολευκωματινουρία με το πάχος του τοιχώματος των καρωτίδων. Με βάση τα ανωτέρω αποτελέσματά της μελέτης μας, είναι πιθανό ότι ασθενείς με αρχόμενη διαβητική νεφροπάθεια, της οποίας πρώιμος δείκτης είναι η μικρολευκωματινουρία, να έχουν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, όπως αυτή εκφράζεται με το αυξημένο πάχος τοιχώματος των καρωτίδων.

Επιπλέον, στη μελέτη μας συγκρίνοντας το CIMT μεταξύ του συνόλου των διαβητικών παιδιών και εφήβων με εκείνο των μαρτύρων, δε βρήκαμε σημαντική διαφορά. Όμως διαπιστώσαμε ότι 3 διαβητικοί ασθενείς είχαν παθολογικό CIMT. Οι ασθενείς αυτοί ήταν έφηβοι με μέτρια ή μακρά διάρκεια νόσου, μέτριο γλυκαιμικό έλεγχο, φυσιολογικό λιπιδαιμικό προφίλ, αλλά είχαν όλοι μικρολευκωματινουρία. Δεν υπάρχουν έως σήμερα στη διεθνή βιβλιογραφία μελέτες αναφορικά με το CIMT παιδιών και εφήβων με ΣΔ1 και τη μικρολευκωματινουρία. Όμως, είναι χαρακτηριστικό ότι όλοι οι ασθενείς μας

με αυξημένο CIMT της μελέτης μας είχαν παραμέτρους που συνέβαλαν στην εμφάνιση ενδοθηλιακής βλάβης, όπως η μέτρια διαβητική ρύθμιση, η μακρά διάρκεια διαβήτη και η παρουσία επιπλοκών του ΣΔ1. Σε νέους ενήλικες ηλικίας 19 ως 35 ετών οι Jin SM και συνεργάτες αναφέρουν μειωμένο FMD, αλλά φυσιολογικό CIMT στην ομάδα ασθενών με μικροαγγειακές επιπλοκές του διαβήτη, όπως η νεφροπάθεια, η αμφιβληστροειδοπάθεια, ή η διαβητική νευροπάθεια, γεγονός που υποδηλώνει τη σημασία της ενδοθηλιακής βλάβης ως ενωρίς στάδιο στην παθογένεια της αθηρωματικής διαδικασίας και των επιπλοκών του ΣΔ1.

Στη συνέχεια, θα αναφερθούμε στους βιοχημικούς δείκτες ενδοθηλιακής βλάβης, όπως η OPG και ο RANKL και τη συσχέτισή τους με διάφορες παραμέτρους. Η OPG είναι παράγοντας ρύθμισης των οστεοκλαστών, καθώς και διαφόρων ανοσολογικών λειτουργιών και παίζει σημαντικό ρόλο στον οστικό μεταβολισμό. Παράλληλα, αποτελεί προστατευτικό παράγοντα του ενδοθηλίου των αγγείων. Είναι όμως γεγονός ότι ο ρόλος της OPG στη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου των αγγείων σε άτομα με ΣΔ1 δεν είναι επαρκώς μελετημένος. Στη μελέτη μας, τα επίπεδα του OPG και του RANKL δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ διαβητικών ασθενών και μαρτύρων, ενώ συσχετιζόνταν αρνητικά με την ηλικία σε παιδιά και εφήβους. Το αποτέλεσμα αυτό προέκυψε από την ανάλυση με μία μεταβλητή. Αντίθετα, σε άλλες μελέτες τα επίπεδα της OPG συσχετίστηκαν με την ηλικία, δείχνοντας γενικά μία θετική τάση για την ενήλικη ζωή<sup>164, 168, 170, 222-224</sup>, ενώ σε άλλες μελέτες σε παιδιά και ενήλικες<sup>173, 175, 225-226</sup> παρουσιάστηκαν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Παρόλα αυτά, μία πρόσφατη μελέτη που εξέταζε τη συσχέτιση των επιπέδων της OPG και του CIMT σε ενήλικες, παρουσίαζε θετική συσχέτιση μόνο σε γηραιότερους ενήλικες, δείχνοντας έτσι μία επίδραση της ηλικίας<sup>224</sup>. Οι συγγραφείς υποθέτουν ότι, στη νεαρότερη ηλικία, η φλεγμονώδης αντίδραση στην αθηρογένεση ίσως να παραμένει κάτω από αυστηρότερο, πιο πολύπλοκο έλεγχο. Ο παράγοντας RANKL δεν έχει βρεθεί στο αγγειακό ενδοθήλιο σε φυσιολογικές συνθήκες, αλλά ίσως να εμφανίζεται εκεί όπου υπάρχει σκλήρυνση των αγγείων, διότι συσχετίζεται με την επασβεστώση της αθηρωματικής πλάκας<sup>156</sup>. Στα διαβητικά παιδιά και εφήβους, όπου η διαδικασία της αθηρωμάτωσης δεν είναι προχωρημένη,



είναι λογικό να μην υπάρχει διαφορά των παραμέτρων αυτών, μεταξύ διαβητικών ασθενών και μαρτύρων. Επίσης, ο παράγοντας RANKL στους ασθενείς της μελέτης μας συσχετιζόνταν αρνητικά με την ηλικία.

Είναι ενδιαφέρον ότι στα διαβητικά παιδιά και στους έφηβους της μελέτης μας οι παράγοντες OPG και RANKL δεν παρουσίαζαν συσχέτιση με τη διάρκεια του ΣΔ1. Σε άλλες μελέτες, τα επίπεδα της OPG έδειξαν ότι είναι σημαντικά αυξημένα σε νεαρούς ενήλικες ασθενείς με ΣΔ1 ή διαβήτη τύπου 2<sup>168, 174-175</sup>. Σε μία άλλη μελέτη αναφέρονται σημαντικά αυξημένα επίπεδα OPG σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη κύησης<sup>176</sup>. Στη μοναδική προηγούμενη μελέτη σε εφήβους και νέους ενήλικες με ΣΔ1, αναφορικά με την OPG σαν δείκτη ενδοθηλιακής βλάβης, ο Xiang και συνεργάτες μελέτησαν μεταβολές της OPG του ορού, πριν και μετά από έναρξη της ινσουλινοθεραπείας, σε ασθενείς με ΣΔ1, ηλικίας 9-29 ετών και μετά από διάστημα 6 μηνών. Το αποτέλεσμα ήταν ότι τα επίπεδα της OPG του ορού ήταν αυξημένα σε πρωτοδιάγνωστο ΣΔ1 και συσχετιζόνταν στατιστικά σημαντικά με την λειτουργία του ενδοθηλίου των αγγείων<sup>175</sup>. Είναι ενδιαφέρον ότι, μετά από 6 μήνες ινσουλινοθεραπείας, οι τιμές της OPG μεταβλήθηκαν σε απόλυτη συσχέτιση με την ποιότητα του γλυκαιμικού ελέγχου και τις τιμές της FMD. Άρα, στη μελέτη αυτή η διάρκεια του ΣΔ1 δεν ήταν τόσο σημαντική για τις τιμές της OPG, όσο η ποιότητα της διαβητικής ρύθμισης. Βέβαια, η ανωτέρω μελέτη αναφέρεται σε ασθενείς με σύντομο διάστημα νόσου (6 μήνες μετά τη διάγνωση).

Στους ασθενείς με ΣΔ1 της μελέτης μας οι παράγοντες OPG και RANKL δεν παρουσίαζαν συσχέτιση με την ποιότητα του γλυκαιμικού ελέγχου. Όταν συγκρίναμε την ομάδα με πτωχό γλυκαιμικό έλεγχο με εκείνους με άριστο γλυκαιμικό έλεγχο, δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τα επίπεδα του OPG και RANKL. Η μελέτη μας, σε αντίθεση με εκείνη των Xiang και συνεργατών, που περιελάμβανε ασθενείς με πρωτοδιάγνωστο ΣΔ1, αναφέρεται σε ασθενείς μας με μακρά διάρκεια διαβήτη ( $5.4 \pm 2.8$  έτη) και συνεπώς μακρά επίδραση της υπεργλυκαιμίας στο ενδοθήλιο των αγγείων. Πρέπει να σημειωθεί ότι σε παιδιά και εφήβους με ΣΔ1 δεν υπάρχουν προηγούμενες μελέτες για τα επίπεδα του RANKL και της OPG ως δείκτη δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου, ενώ υπάρχει μόνο μία μελέτη για τα

επίπεδα της OPG ως δείκτη οστικού μεταβολισμού<sup>173</sup>. Στη μελέτη λοιπόν αυτή ο Galluzzi και συνεργάτες αναζήτησαν τη συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα της OPG προεφηβικών παιδιών με ΣΔ1 και την κατάσταση της οστικής μάζας, την οποία υπολόγισαν μέσω μέτρησης της οστικής πυκνότητας στην πτέρνα, με υπερήχους. Τα προεφηβικά παιδιά με ΣΔ1 παρουσίαζαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα επίπεδα OPG, συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες, όπως ήδη αναφέραμε, ενώ τα επίπεδα της OPG συσχετίζονταν στατιστικά σημαντικά, τόσο με την οστική πυκνότητα στην πτέρνα, όσο και με τις τιμές της HbA1c<sup>173</sup>. Αντίθετα, στην παρούσα μελέτη δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα επίπεδα της OPG και του RANKL των διαβητικών παιδιών και των μαρτύρων. Αυτή η διαφορά των αποτελεσμάτων μας από τη μελέτη των Galluzzi και συνεργατών αποδίδεται στον καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο των ασθενών μας και το μικρότερο εύρος τιμών της HbA1c, από τους ασθενείς της μελέτης των Galluzzi και συνεργατών.

Ο παράγοντας OPG στα διαβητικά παιδιά της μελέτης μας συσχετίζονταν αρνητικά με τα επίπεδα του παράγοντα Lp(a), ενώ δεν παρουσίαζε σημαντική συσχέτιση με το υπόλοιπο λιπιδαιμικό προφίλ. Επίσης, ο RANKL στα διαβητικά παιδιά της μελέτης μας συσχετίζονταν αρνητικά με το λιπιδαιμικό προφίλ. Από μακροχρόνιες επιδημιολογικές μελέτες έχει υποδειχθεί ότι η παχυσαρκία, οι διαταραχές των λιπιδίων και η υπέρταση εμφανίζονται πολύ συχνότερα στους ασθενείς με διαβήτη, απ' ό,τι σε φυσιολογικά άτομα. Η συνύπαρξη παχυσαρκίας, δυσλιπιδαιμίας (με υψηλές τιμές LDL και χαμηλές HDL χοληστερόλης και υπερτριγλυκεριδαιμίας) και υψηλής αρτηριακής πίεσης επιταχύνουν την εμφάνιση και επιτείνουν την εξέλιξη της μακροαγγειοπάθειας, ιδιαίτερα δε η LDL συμβάλει στη δημιουργία της αθηρωματικής πλάκας. Σε ορισμένες μελέτες τα επίπεδα της OPG συσχετίστηκαν με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και την υποκλινική αθηρωματική νόσο<sup>152, 164, 168, 175, 227</sup>, παρουσιάζοντας θετική συσχέτιση με το CIMT<sup>228</sup>. Υψηλά επίπεδα OPG στο πλάσμα έχουν συσχετισθεί με αθηρωμάτωση των στεφανιαίων αγγείων<sup>181-182</sup>. Ο Kiechl και συνεργάτες έδειξαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της OPG και των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, συμπεριλαμβανομένου του διαβήτη<sup>164</sup>. Αξιοσημείωτο είναι ότι η OPG αποδείχτηκε ότι αποτελεί ανεξάρτητο

παράγοντα κινδύνου για το δεκαετή κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου και αγγειακής θνησιμότητας<sup>164</sup>. Σε μία άλλη μεγάλη μελέτη παρατηρήθηκε ότι η OPG αποτελεί έναν πολύ καλά υποσχόμενο δείκτη αθηρωμάτωσης<sup>183</sup>. Ο Browner και η ομάδα του απέδειξαν ότι τα επίπεδα της OPG συσχετίζονται με την καρδιαγγειακή θνησιμότητα σε μία μεγάλη μελέτη διατασιμότητας της αόρτης μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών<sup>177</sup>. Δύο διατμητικές μελέτες ασθενών που υποβλήθηκαν σε στεφανιογραφία έδειξαν σημαντική συσχέτιση των επιπέδων της OPG και της προχωρημένης καρδιαγγειακής νόσου<sup>156, 162</sup>. Ο Ueland και η ομάδα του έδειξαν ότι η OPG αποτελεί έναν καινούργιο δείκτη της καρδιαγγειακής θνησιμότητας και των κλινικών επεισοδίων ασθενών με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου<sup>184</sup>. Ο Crisafulli και συνεργάτες μελέτησαν τα επίπεδα της OPG και του RANKL σε ασθενείς με ανάρπασση του διαστήματος ST στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και βρήκαν υψηλά επίπεδα της OPG<sup>185</sup>. Μία πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι τα υψηλά επίπεδα της OPG αποτελούν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα σε ασθενείς με ενδιάμεσου τύπου στεφανιαίες βλάβες<sup>186</sup>. Η OPG μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην μακροχρόνια πρόβλεψη της θνησιμότητας σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο επεισόδιο<sup>187</sup>. Επιπροσθέτως, μπορεί να αποτελέσει προγνωστικό δείκτη θνησιμότητας σε ασθενείς με ισχαιμικού τύπου αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο<sup>188</sup>. Σε ασθενείς με σταθερή στηθάγχη, τα υψηλά επίπεδα της OPG συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας από όλα τα αίτια, όπως λόγω καρδιαγγειακής νόσου και εμφράγματος του μυοκαρδίου<sup>189</sup>. Αναδρομικές μελέτες έδειξαν διάφορες συσχετίσεις μεταξύ των επιπέδων της OPG και της επίπτωσης ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και εγκεφαλικού θανάτου<sup>167, 177, 190</sup>, ενώ οι περισσότερες προοπτικές μελέτες έδειξαν ότι η OPG μπορεί να αποτελέσει προγνωστικό δείκτη καρδιαγγειακών επεισοδίων και θνησιμότητας<sup>164, 177, 182, 190-191</sup>. Σε μία πολύ πρόσφατη μελέτη ο Zagura και συνεργάτες βρήκαν ανεξάρτητη συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα της OPG και της ταχύτητας του κερκιδικού και του αορτικού σφυγμικού κύματος (PWV), ως δείκτη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με περιφερικού τύπου αρτηριακή νόσο και σε υγιείς μάρτυρες και θεώρησαν ότι ο αναστολέας ασβέστωσης OPG μπορεί να επηρεάζει την σκληρότητα της αορτής στην αθηρωμάτωση σε κλινικά υγιή άτομα<sup>192</sup>.

Κατά τα τελευταία έτη, η αθηρωμάτωση έχει θεωρηθεί συστηματική φλεγμονώδης νόσος, που εμπλέκει το ενδοθήλιο των αγγείων και το ανοσολογικό σύστημα. Η OPG εμπλέκεται σε διάφορες φλεγμονώδεις διεργασίες και επίσης συνδέεται με τον σακχαρώδη διαβήτη, την ισχαιμία, το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και τη δυσλειτουργία των αριστερών καρδιακών κοιλοτήτων<sup>157</sup>. Μία μελέτη διατασιμότητας της αορτής έδειξε τη συσχέτιση ανάμεσα στον παράγοντα RANKL και τον κίνδυνο των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, αλλά δε διαπιστώθηκε συσχέτιση του RANKL με το CIMT, υπονοώντας την ύπαρξη διαφορετικού μονοπατιού για την εγκατάσταση της αγγειακής βλάβης<sup>229</sup>. Οι συγγραφείς υπέθεσαν ότι επίσης ότι ο RANKL συσχετιζόταν με την παρουσία ασταθών πλακών, αλλά όχι με την αθηρωματική διαδικασία γενικά, ή ότι η αύξηση του RANKL απλά ακολουθείται από φλεγμονή των πλακών. Επιπλέον, είναι δυνατόν τα επίπεδα ορού του RANKL να μην συνδέονται ισχυρά με την έκφραση του RANKL στους ιστούς. Τα επίπεδα της OPG, εντούτοις, δείχνουν να αντανακλούν καλύτερα τη δραστηριότητα του συστήματος OPG/RANKL<sup>229</sup>. Αφού οι ειδικές μετρήσεις του παράγοντα RANKL στους ιστούς δεν είναι ακόμα διαθέσιμες, τα επίπεδα ορού του RANKL δεν μπορούν να προταθούν ακόμα ως βιοχημικός δείκτης αθηρωματικής αγγειακής βλάβης.

Στη δική μας μελέτη, στα διαβητικά παιδιά ο παράγοντας OPG συσχετιζόταν αρνητικά με το BMI, ενώ ο RANKL δεν παρουσίασε σημαντική συσχέτιση με τον BMI, έπειτα από την ανάλυση με μία μεταβλητή. Οι περισσότερες μελέτες δείχνουν μία ουδέτερη δράση του BMI στα επίπεδα της OPG<sup>170, 175, 222, 225-226</sup>, ενώ άλλες πρόσφατες μελέτες<sup>223, 230</sup>, συμπεριλαμβανομένης μίας που έχει διενεργηθεί σε παιδιά<sup>231</sup>, έδειξαν αρνητική συσχέτιση. Είναι πιθανό ότι η παρουσία υπέρβαρου ή παχυσαρκίας συνοδεύεται από την έλλειψη φυσικής δραστηριότητας, γεγονός που επηρεάζει αρνητικά τον οστικό μεταβολισμό και την παραγωγή OPG<sup>230</sup>. Είναι επίσης πιθανό το γεγονός ότι, δεδομένης της μειωμένης σωματικής δραστηριότητας, το «υπέρβαρο» από μόνο του συσχετίζεται με χαμηλή οστική μάζα στη νεαρή ηλικία, περιορίζοντας την αναμενόμενη απάντηση του οστού στις μηχανικές δυνάμεις<sup>231</sup>, προκαλώντας αδύναμη οστεοκλαστική δραστηριότητα και χαμηλότερα επίπεδα OPG<sup>230</sup>. Επίσης, η παχυσαρκία

προάγει μειωμένη παραγωγή OPG από τους οστεοβλάστες διαμέσου ορμονικών μονοπατιών και ίσως διαμέσου δράσεων της λεπτίνης<sup>231</sup>. Οι παραπάνω υποθέσεις είναι σε συμφωνία με τα ευρήματά μας, όσον αφορά στην αρνητική συσχέτιση μεταξύ επιπέδων OPG και BMI νεαρών ατόμων, ακόμα και μετά από κατάλληλες διορθώσεις ως προς τους συγχυτικούς παράγοντες, οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι οι διαταραχές στον οστικό μεταβολισμό είναι ο πιθανός υποκείμενος μηχανισμός.

Εξάλλου έχει βρεθεί ότι η OPG και ο παράγοντας RANKL που είναι υπεύθυνοι για την οστεογένεση και την επιμετάλλωση των οστών, φαίνεται να παίζουν ένα σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της αθηρωμάτωσης. Η πτωχή διαβητική ρύθμιση που παρατηρείται στους παχύσαρκους ασθενείς με ΣΔ1, λόγω αντίστασης στην ινσουλίνη, καθώς και η συνήθως συνυπάρχουσα με την παχυσαρκία υπερλιπιδαιμία, συμβάλλουν στην επιδείνωση της αθηροσκλήρωσης. Οι ανωτέρω υποθέσεις εξηγούν τη σημαντική συσχέτιση της OPG με το σωματικό βάρος στα παιδιά και εφήβους με ΣΔ1 της μελέτης μας.

Επιπλέον, στη μελέτη μας διακρίναμε τους διαβητικούς ασθενείς σε άλλες δύο υποομάδες, ανάλογα με την απουσία ή την παρουσία μικρολευκωματινουρίας. Οι μικρολευκωματινουργικοί ασθενείς δε διέφεραν σημαντικά από τους υπόλοιπους διαβητικούς ασθενείς ως προς την τιμή των OPG και RANKL. Όμως στους διαβητικούς ασθενείς με μικρολευκωματινουρία οι παράγοντες OPG και RANKL παρουσίαζαν στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση με το CIMT. Είναι αξιοσημείωτο ότι οι μόνοι ασθενείς, στους οποίους οι παράγοντες OPG και RANKL συσχετίζονταν σημαντικά με το CIMT, ήταν οι ασθενείς με μικρολευκωματινουρία. Επίσης, από τα μοντέλα μονοπαραγοντικής γραμμικής παλινδρόμησης για τα παιδιά και εφήβους με ΣΔ1 της μελέτης μας, αναφορικά με το CIMT, βρήκαμε ότι από τους διάφορους παράγοντες που επηρεάζουν το CIMT στη μελέτη μας, το BMI καθώς και η ύπαρξη μικρολευκωματινουρίας είναι οι δύο σημαντικότεροι. Άρα λοιπόν στη μελέτη μας, οι παράγοντες OPG και RANKL δεν παρουσίαζαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με το CIMT στο σύνολο των διαβητικών παιδιών, αλλά μόνο στην ομάδα με μικρολευκωματινουρία, δηλαδή στην ομάδα παιδιών που παρουσίαζαν ήδη μία επιπλοκή του ΣΔ1. Επιπλέον, οι ασθενείς αυτοί ήταν οι μόνοι με σημαντικά μεγαλύτερο CIMT, συγκριτικά με

τους υπόλοιπους ασθενείς. Επειδή οι παράγοντες OPG και RANKL είναι δείκτες παρουσίας αθηρωματικής πλάκας και επασβέστωσης αυτής, δε θα μπορούσαν να συσχετίζονται με το CIMT νωρίς στην πορεία της νόσου, παρά μόνο στην ομάδα παιδιών και εφήβων με επιπλοκές του ΣΔ1 που έχει αρχόμενη μικροαγγειοπάθεια. Επιπλέον, παρατηρήθηκε ότι στα διαβητικά παιδιά με μικρολευκωματινουργία οι παράγοντες OPG, RANKL, CIMT, LIMT, RIMT δεν παρουσίαζαν συσχέτιση με την διαβητική ρύθμιση, τη διάρκεια νόσου, το eGFR και τους λιπιδαιμικούς δείκτες. Μόνο ο παράγοντας RANKL συσχετιζόταν αρνητικά με την LDL λιποπρωτεΐνη (οριακά στατιστικά σημαντική συσχέτιση,  $p=0.069$ ), με την ηλικία ( $p=0.003$ ) και με τον BMI ( $p=0.012$ ). Άρα λοιπόν, σε παιδιά με ΣΔ1 και μικροαγγειακές επιπλοκές, η δημιουργία της αθηρωματικής πλάκας εξαρτάται κυρίως από την παρουσία υπερλιπιδαιμίας (και ιδιαίτερα της αυξημένης LDL) και αυξημένου βάρους σώματος. Δηλαδή, από μόνος του ο ΣΔ1 σε διαβητικούς εφήβους δεν είναι αρκετός για τη δημιουργία αθηρωμάτωσης, αλλά πρέπει να υπάρχει επιπρόσθετος επιβαρυντικός παράγοντας, όπως το αυξημένο σωματικό βάρος, η υπερλιπιδαιμία, η μακρά διάρκεια νόσου ή η ύπαρξη μίας επιπλοκής του ΣΔ1. Σε συμφωνία με τα αποτελέσματα της μελέτης μας, μία πρόσφατη μελέτη σε 166 άτομα με ΣΔ2 βρήκε ότι τα επίπεδα της OPG συσχετιζόνταν με την ηλικία, τη διαβητική ρύθμιση και την παρουσία μικρολευκωματινουργίας<sup>196</sup>. Επίσης, ο Grauslund και οι συνεργάτες του μελέτησαν το ρόλο της OPG ως μη επεμβατικού δείκτη μικρο- και μακροαγγειακών επιπλοκών σε ασθενείς με μακρά διάρκεια ΣΔ1 και βρήκαν συσχέτιση των επιπέδων της με την παρουσία διαβητικής νεφροπάθειας<sup>197</sup>. Ίσως σε μελλοντικές παρόμοιες μελέτες της διεθνούς βιβλιογραφίας σε μεγαλύτερους πληθυσμούς παιδιών και εφήβων με ΣΔ1 να υπάρξουν δεδομένα που να επιβεβαιώσουν τα αποτελέσματά μας.

## ΓΕΝΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Είναι γνωστό ότι η μέτρηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα της καρωτίδας είναι ένας δομικός μη επεμβατικός δείκτης της πρώιμης αθηρωμάτωσης, που σχετίζεται με αγγειακούς παράγοντες κινδύνου και αποτελεί προγνωστικό δείκτη καρδιαγγειακών επεισοδίων<sup>116</sup>. Έχει παρατηρηθεί ότι το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων αρτηριών (carotid intima-media thickness - CIMT) συσχετίζεται με την αθηρωμάτωση των στεφανιαίων αγγείων<sup>232</sup>. Το CIMT είναι ένα γνωστός δείκτης μελλοντικών αγγειακών βλαβών<sup>233</sup>. Υπάρχουν αρκετές ενδείξεις βιβλιογραφικά ότι η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου των αγγείων και το αυξημένο CIMT είναι πρόδρομοι της κλινικής εμφάνισης της αθηρωμάτωσης. Μελέτες έχουν δείξει ότι ασθενείς με ΣΔ1 και ΣΔ2 έχουν αυξημένο CIMT. Στην παρούσα μελέτη σε παιδιά και εφήβους με ΣΔ1 και σε συνομηλικούς τους υγιείς μάρτυρες, η πιθανή έναρξη υποκλινικής αθηρωμάτωσης από τη νεαρή ηλικία εκτιμήθηκε με τις μετρήσεις του CIMT και συσχετίστηκε με ανθρωπομετρικές και εργαστηριακές μετρήσεις στον ορό των επιπέδων της Οστεοπροτεγερίνη (osteoprotegerin - OPG) και του ενεργοποιητή του υποδοχέα του δεσμώτη του πυρηνικού παράγοντα-κΒ (receptor Activator of Nuclear factor-κB Ligand - RANKL). Στη μελέτη μας διαπιστώθηκε ότι στο σύνολο των ασθενών, οι τιμές του CIMT δε διέφεραν από εκείνες των μαρτύρων. Αφού τα επίπεδα του CIMT ήταν ενδεικτικά υψηλότερα μόνο σε ορισμένες ομάδες ασθενών, όπως σε εκείνες με μακρά διάρκεια διαβήτη, ή τους υπέρβαρους/παχύσαρκους, ή σε εκείνους με μικρολευκωματινουρία, συνοψίζουμε ότι τα παραπάνω ευρήματα ήταν ενδεικτικά απουσίας αθηρωμάτωσης στο σύνολο των διαβητικών παιδιών σε αυτά τα πρώιμα στάδια της νόσου. Μάλιστα, αυξημένα επίπεδα CIMT παρατηρούνται μόνο σε ασθενείς με επιβαρυντικούς παράγοντες, όπως παχυσαρκία, μακρά διάρκεια διαβήτη, καθώς και σε εκείνους με μικρολευκωματινουρία. Είναι γεγονός ότι στα παιδιά και στους εφήβους με ΣΔ1 υπάρχουν περιορισμένες μελέτες, με αντικρουόμενα αποτελέσματα, όσον αφορά στις μετρήσεις του CIMT ως δείκτη υποκλινικής αθηρωμάτωσης. Όμως, οι μελέτες σε παιδιά και εφήβους με ΣΔ1 που παρουσίαζαν αυξημένο CIMT, συγκριτικά με τους μάρτυρες περιελάμβαναν όλες ασθενείς με πτωχότερο γλυκαιμικό έλεγχο από εκείνο των ασθενών της μελέτης μας. Επίσης, δεν υπάρχει προηγούμενη μελέτη για τα επίπεδα της OPG και του

RANKL, ως δεικτών δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου των αγγείων, σε παιδιά και εφήβους με ΣΔ1. Όμως, οι παράμετροι OPG και RANKL έχουν βρεθεί αυξημένοι σε ενήλικες ασθενείς με ΣΔ1 και καρδιαγγειακή νόσο, όπως έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και περιφερικού τύπου αρτηριακή νόσο και επομένως αποτελούν και δείκτες μακροαγγειοπάθειας.

Η OPG και ο RANKL είναι μόρια που συνδέονται με τον οστικό μεταβολισμό<sup>152, 234</sup>, αλλά επιπλέον έχουν θεωρηθεί και δείκτες δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου των αγγείων και αθηρωματικών βλαβών<sup>152</sup>. Η OPG βρίσκεται επίσης και σε άλλους ιστούς και μελέτες έχουν δείξει ότι εκφράζεται στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων. Ο RANKL δεν έχει βρεθεί να εκφράζεται στα αγγεία κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, αλλά ίσως να εκφράζεται στις ασβεστοποιημένες περιοχές των αθηρωματικών πλακών. Η OPG εμπλέκεται σε διάφορες φλεγμονώδεις διεργασίες και επίσης στο σακχαρώδη διαβήτη. Αυξημένα επίπεδα OPG έχουν βρεθεί σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και σε αυτούς που παρουσιάζουν πτωχή διαβητική ρύθμιση. Επιπλέον, παιδιά με ΣΔ1 στην προ-εφηβική ηλικία παρουσιάζουν σημαντικά αυξημένα επίπεδα της OPG. Το CIMT έχει συσχετισθεί θετικά με τα επίπεδα της OPG σε έναν πληθυσμό μίας μελέτης με ασθενείς που παρουσίαζαν ΣΔ2. Στη μελέτη μας, τα επίπεδα του OPG δε συσχετίστηκαν με το CIMT στους νεαρούς ασθενείς με ΣΔ1, παρά μόνο στην ομάδα παιδιών με μικρολευκωματινουρία, δηλαδή σε μία ομάδα ασθενών με αρχόμενη μικροαγγειοπάθεια, στην οποία ενδεχομένως υπάρχουν ασβεστοποιημένες αθηρωματικές πλάκες, στη διαδικασία παραγωγής των οποίων ενδεχομένως εμπλέκεται το σύστημα OPG/RANKL.

Ένα άλλο σημαντικό εύρημα της μελέτης μας ήταν ότι το βάρος σώματος (και ιδιαίτερα ο BMI) ήταν η μόνη παράμετρος που συσχετιζόταν σημαντικά με το CIMT και τα επίπεδα OPG, που υποδηλώνει τη σημασία του στην εμφάνιση ενδοθηλιακής βλάβης νωρίς στην πορεία του νεανικού διαβήτη. Αντίθετα, ο παράγοντας RANKL δε φάνηκε να συσχετίζεται με το σωματικό βάρος ούτε στους διαβητικούς, ούτε και στους μάρτυρες, παρά μόνο στην ομάδα των ασθενών με μικρολευκωματινουρία. Συνεπώς, φαίνεται ότι ο παράγοντας RANKL παρεμβαίνει στη δημιουργία της αθηρωματικής πλάκας σε πιο προχωρημένο στάδιο, όταν υπάρχουν ήδη επιπλοκές του ΣΔ1,



Ανάμεσα στα πλεονεκτήματα της μελέτης μας είναι το γεγονός ότι οι υπερηχογραφικές μετρήσεις αφορούσαν 6 διαφορετικά σημεία (3 σε κάθε πλευρά) των καρωτιδικών αρτηριών. Έχει βρεθεί ότι πολλαπλές μετρήσεις στα άπω τοιχώματα των καρωτιδικών αρτηριών είναι πιο ακριβείς όσον αφορά στη μέτρηση του πάχους του έσω μέσου χιτώνα των καρωτίδων στη νεαρή ηλικία<sup>61</sup>. Επιπλέον, όλες οι υπερηχογραφικές μετρήσεις έγιναν από τον ίδιο χειριστή και το ίδιο μηχάνημα, εξαλείφοντας έτσι την ετερογένεια των αποτελεσμάτων που πιθανόν να προέκυπτε από την παρουσία και άλλου παρατηρητή. Ένα άλλο πλεονέκτημα της μελέτης μας είναι ότι έγιναν πολλές εργαστηριακές μετρήσεις ταυτόχρονα, συμπεριλαμβανομένων και των OPG και RANKL και συσχετίστηκαν με το CIMT, όσον αφορά την πιθανή εμφάνιση αθηρωμάτωσης σε παιδιά και εφήβους με ΣΔ1.

Ανάμεσα στους περιορισμούς της μελέτης μας, συμπεριλαμβάνονται η διατμητική φύση της και ο σχετικά περιορισμένος αριθμός ασθενών, που μειώνουν τον βαθμό σημαντικότητας των ευρημάτων μας. Το γεγονός ότι οι μάρτυρες συνοδεύονταν ή συσχετιζόνταν με το προσωπικό του νοσοκομείου, αποτελεί παράγοντα που ενδεχομένως επηρεάζει τα αποτελέσματα της μελέτης μας, λόγω του ίσως πιο υγιεινού τρόπου ζωής των μαρτύρων ως προς τους καρδιαγγειακούς κινδύνους. Το γεγονός ότι όλοι οι νέοι ήταν σε χαμηλή έκθεση ως προς τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου περιόριζε τη μεταβλητότητα και την αγγειακή βλάβη. Άλλος ένας περιορισμός της μελέτης μας ήταν το γεγονός ότι το CIMT μετριόταν μόνο στο τοίχωμα της καρωτίδας και όχι της αορτής, που αποτελεί περιοχή επιρρεπή στην εμφάνιση αθηρωμάτωσης στους νέους<sup>61</sup>. Επίσης, η έλλειψη μετρήσεων παραμέτρων του οστικού μεταβολισμού, για την περαιτέρω κατανόηση της πηγής προέλευσης των επιπέδων του OPG και του RANKL, είναι ένας επιπρόσθετος περιορισμός, δεδομένου ότι ο οστικός μεταβολισμός είναι επηρεασμένος σε παιδιά και εφήβους με ΣΔ1<sup>173</sup>.

Συμπερασματικά, τα υπερηχογραφικά και εργαστηριακά ευρήματα στα παιδιά και τους εφήβους με ΣΔ1 τη μελέτης μας δείχνουν την απουσία υποκλινικής αθηρωμάτωσης στο σύνολο του διαβητικού πληθυσμού στο πρώιμο στάδιο αυτής της νόσου. Όμως, εξαίρεση αποτελούν ορισμένες υποομάδες διαβητικών ασθενών, όπως εκείνοι με μακρά διάρκεια νόσου, οι

υπέρβαροι ή παχύσαρκοι, καθώς και οι ασθενείς που έχουν ήδη παθολογικούς δείκτες αρχόμενων επιπλοκών του ΣΔ1, όπως η μικρολευκωματινουρία. Οι ασθενείς αυτοί παρουσίαζαν αυξημένο πάχος τοιχώματος καρωτίδων, συγκριτικά με τον υπόλοιπο διαβητικό πληθυσμό. Επίσης, οι ασθενείς αυτοί, με ήδη αρχόμενη μικροαγγειοπάθεια, ήταν η μόνη ομάδα στην οποία το CIMT συσχετιζόταν με τους παράγοντες OPG και RANKL. Το σωματικό βάρος δείχνει να συσχετίζεται με την έναρξη αθηρωμάτωσης, δηλαδή το αυξημένο CIMT, νωρίς στην πορεία της νόσου πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν εκτιμάται ο καρδιαγγειακός κίνδυνος στους νέους με σακχαρώδη διαβήτη. Το βάρος σώματος δείχνει επίσης να συσχετίζεται με τα επίπεδα της OPG σε νεαρές ηλικίες.

Τα αποτελέσματα της μελέτης, όσον αφορά την πρόληψη των επιπλοκών του ΣΔ1 σε παιδιά και εφήβους, δείχνουν ότι η υγιεινή διατροφή και άσκηση, η αποφυγή της παχυσαρκίας και της υπερλιπιδαιμίας και η άριστη διαβητική ρύθμιση μπορούν να συμβάλουν στην πρόληψη και καθυστέρηση εξέλιξης των επιπλοκών του ΣΔ1. Επίσης, θα μπορούσαν να αποτελέσουν έναυσμα για μελλοντικές μελέτες, σε μεγαλύτερους πληθυσμούς, με πιθανώς ακόμα πιο ενθαρρυντικά αποτελέσματα.

## 6. ΠΙΝΑΚΕΣ

Πίνακας 1. Περιγραφή, δημογραφικών, ανθρωπομετρικών και βιοχημικών παραμέτρων, καθώς και υπερηχογραφικών ευρημάτων σε παιδιά και εφήβους ανάλογα με την ομάδα.

Παράμετροι *	ΔΤ1 (N=56)	Μάρτυρες (N=28)
	Μέσος όρος [ή N] (SDor %)	Μέσος όρος [ή N] (SD ή %)
<b>Αγόρια</b>	[30] (53.4%)	[15] (53.5%)
<b>ηλικία (έτη)</b>	12.0 (2.7)	12.1 (3.3)
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	20.1 (3.8)	19.6 (3.4)
<b>HbA1c (%)</b>	8.02 (1.52)**	4.12 (0.93)
<b>Γλυκόζη (mg/dL)</b>	143.4 (84.1)**	81.9 (10.3)
<b>Διάρκεια διαβήτη (έτη)</b>	5.42 (2.87)	--
<b>Ουρία (mg/dL)</b>	29.65 (8.17)*	24.00 (4.16)
<b>Κρεατινίνη (mg/dL)</b>	0.70 (0.15)	0.62 (0.17)
<b>e-GFR (mL/min)</b>	132.1 (23.1)	136.3 (14.4)
<b>CRP (mg/dL)</b>	0.84 (1.27)	0.46 (0.52)
<b>Tchol (mg/dL)</b>	160.6 (20.1)	157.4 (25.0)
<b>TG (mg/dL)</b>	72.00 (4.52)	57.69 (17.03)
<b>HDL-C (mg/dL)</b>	59.13 (10.02)	59.54 (6.97)
<b>LDL-C (mg/dL)</b>	90.91 (20.86)	90.46 (24.65)
<b>ΑποΑ1 (mg/dL)</b>	154.8 (18.3)	149.2 (16.0)
<b>ΑποΒ (mg/dL)</b>	65.33 (12.47)	64.54 (14.25)
<b>WBC (cells/<math>\mu</math>L)</b>	6,775 (1,592)	6,323 (1,538)

<b>PLT (cells/<math>\mu</math>L)</b>	242,927 (45,795)	251,615 (85,612)
<b>OPG (pmol/L)</b>	2.80 (0.80)	2.66 (0.60)
<b>RANKL (pmol/L)</b>	303.5 (223.77)	354.9 (259.4)
<b>RcIMT (mm)</b>	0.44 (0.06)	0.46 (0.05)
<b>LcIMT (mm)</b>	0.46 (0.05)	0.47 (0.05)
<b>CcIMT (mm)</b>	0.45 (0.05)	0.47 (0.05)

---

**\*p-value<0.05, \*\*p-value<0.01**

BMI = Body Mass Index; e-GFR = Estimated Glomerular Filtration Rate; Tchol = total cholesterol; TG = triglycerides; HDL-C = high density lipoprotein cholesterol; LDL-C = Low Density Lipoprotein cholesterol; ApoA1 = Apolipoprotein A1; ApoB = Apolipoprotein B; WBC = white blood cells; PLT = platelets; OPG = osteoprotegerin; RANKL = serum receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand; (R/L/C) CIMT = (Right/Left/Combined) carotid intima-media thickness

**Πίνακας 2. Συσχετίσεις στο σύνολο των παιδιών με διαβήτη παραμέτρων ενδοθηλιακής βλάβης και βιοχημικών ή δημογραφικών παραμέτρων (Pearson correlations)**

	LIMT		RIMT		CIMT		OPG		sRANKL	
	r	p	r	P	r	p	r	p	r	p
Ηλικία	0.18	0.495	0.04	0.872	0.11	0.671	<b>-0.25</b>	<b>0.079</b>	<b>-0.28</b>	<b>0.051</b>
Διάρκεια νόσου	0.38	0.137	0.37	0.151	0.40	0.121	-0.21	0.116	-0.10	0.468
HbA1c	-0.13	0.621	-0.30	0.244	-0.24	0.244	0.01	0.897	0.05	0.668
BMI	<b>0.58</b>	<b>0.017</b>	<b>0.55</b>	<b>0.025</b>	<b>0.60</b>	<b>0.013</b>	<b>-0.36</b>	<b>0.007</b>	-0.19	0.159
Cholest	0.08	0.748	0.21	0.429	0.16	0.546	0.14	0.297	0.01	0.95
HDL	0.01	0.996	0.24	0.357	0.14	0.604	0.12	0.366	0.02	0.881
LDL	-0.06	0.825	-0.09	0.724	-0.08	0.758	0.12	0.371	-0.01	0.936
Τριγλυκ.	0.35	0.182	<b>0.46</b>	<b>0.072</b>	<b>0.43</b>	<b>0.093</b>	0.02	0.869	0.07	0.568
ApoA1	0.16	0.538	0.13	0.631	0.15	0.566	0.17	0.197	0.01	0.904
ApoB	0.13	0.628	0.14	0.595	0.14	0.590	0.15	0.252	-0.01	0.948
Lp(a)	-0.07	0.788	-0.03	0.896	-0.05	0.837	<b>-0.28</b>	<b>0.035</b>	-0.09	0.504
LIMT	-	-	-	-	-	-	-0.31	0.236	-0.10	0.688
RIMT	-	-	-	-	-	-	-0.30	0.255	-0.18	0.486
CIMT	-	-	-	-	-	-	-0.32	0.219	-0.16	0.554
OPG	-0.31	0.236	-0.30	0.255	-0.32	0.219	-	-	0.17	0.203
RANKL	-0.10	0.688	-0.18	0.486	-0.16	0.554	0.17	0.203	-	-
eGFR	0.37	0.149	0.23	0.392	0.31	0.234	-0.04	0.745	-0.06	0.64

Πίνακας 3. Συσχετίσεις στο σύνολο των μαρτύρων παραμέτρων ενδοθηλιακής βλάβης και βιοχημικών ή δημογραφικών παραμέτρων (Pearson correlations)

	LIMT		RIMT		CIMT		OPG		sRANKL	
	r	p	r	P	r	p	r	p	r	p
BMI	0.44	0.194	0.30	0.395	0.41	0.234	<b>-0.34</b>	<b>0.093</b>	-0.03	0.879
Cholest	-0.48	0.158	-0.37	0.286	-0.47	0.170	0.39	0.177	-0.45	0.118
HDL	0.01	0.961	-0.30	0.387	-0.14	0.689	-0.10	0.724	-0.28	0.354
LDL	-0.44	0.196	-0.20	0.562	-0.36	0.299	0.38	0.198	-0.45	0.123
Τριγλυκ.	-0.12	0.722	-0.11	0.748	-0.13	0.711	-0.08	0.772	-0.05	0.850
ApoA1	0.16	0.651	-0.24	0.487	-0.03	0.934	<b>0.48</b>	<b>0.097</b>	<b>-0.52</b>	<b>0.067</b>
ApoB	<b>-0.64</b>	<b>0.044</b>	-0.51	0.130	<b>-0.63</b>	<b>0.048</b>	<b>0.48</b>	<b>0.097</b>	-0.16	0.529
Lp(a)	-0.25	0.484	-0.21	0.548	-0.25	0.476	<b>0.60</b>	<b>0.027</b>	-0.19	0.529
LIMT	-	-	-	-	-	-	-0.38	0.276	-0.45	0.186
RIMT	-	-	-	-	-	-	-0.30	0.395	-0.22	0.542
CIMT	-	-	-	-	-	-	-0.37	0.285	-0.37	0.283
OPG	-0.38	0.276	-0.30	0.395	-0.37	0.285	-	-	-0.19	0.529
RANKL	-0.45	0.186	-0.22	0.542	-0.37	0.283	-0.19	0.529	-	-

**Πίνακας 4.**

ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΣΔ1 ΩΣ ΠΡΟΣ ΔΕΙΚΤΕΣ ΠΡΩΙΜΗΣ  
ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΝΟΣΟΥ

	Διάρκεια <7.4 έτη N=41	Διάρκεια >7.4 έτη N=14	p
<b>Ηλικία (έτη)</b>	14.83±4.26	16.6±2.42	<b>0.076</b>
<b>Διάρκεια νόσου (έτη)</b>	4.068±1.54	9.39±2.03	<b>0.001</b>
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	20.34 ± 3.82	22.57 ± 3.26	<b>0.044</b>
<b>HbA1c (%)</b>	7.83 ± 1.23	8.55 ± 2.13	<b>0.255</b>
Χοληστερίνη (mg/dl)	160.66 ± 21.14	160.29 ± 32.30	0.968
<b>Τριγλυκερίδια(mg/dl)</b>	64.59±30.46	93.71±63.03	<b>0.025</b>
<b>HDL (mg/dl)</b>	60.39 ± 10.48	55.43 ± 7.71	<b>0.069</b>
LDL(mg/dl)	90.85 ± 19.8	91.07 ± 24.5	0.973
ΑποΑ1(mg/dl)	154.43 ± 18.89	155.86 ± 17.24	0.804
ΑποΒ(mg/dl)	64.8 ± 11.1	66.86 ± 16.14	0.600
OPG (pmol/L)	2.82 ± 0.87	2.74±0.58	0.746
RANKL (pmol/L)	308.56±237.71	288.64±183.83	0.777
<b>RIMT (mm)</b>	0.426±0.053	0.486 ± 0.041	<b>0.094</b>
<b>LIMT (mm)</b>	0.453 ± 0.041	0.506 ± 0.058	<b>0.086</b>
<b>CIMT (mm)</b>	0.44 ± 0.044	0.49 ± 0.049	<b>0.072</b>
CRP (mg/dl)	0.88 ± 1.43	0.71 ± 0.61	0.682
Cystatin-c	0.59 ± 0.11	0.60 ± 0.16	0.851



**Πίνακας 5.**

**ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΣΔ1 ΩΣ ΠΡΟΣ ΔΕΙΚΤΕΣ ΠΡΩΙΜΗΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΕΙΑΣ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗΝ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ**

	Αριστη ρύθμιση HbA1c<7.5% N=22	Πτωχή ρύθμιση HbA1c>/9.15% N=14	P
Ηλικία (έτη)	14.68±4.31	15.3±4.1	0.651
Διάρκεια νόσου (έτη)	4.8±2.9	5.67±2.14	0.366
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	20.36± 3.37	21.53 ± 4.89	0.369
<b>HbA1c (%)</b>	6.89 ± 0.43	10.17 ± 1.14	<b>0.001</b>
Χοληστερίνη (mg/dl)	159.8 ± 22.6	167.86 ± 24.0	0.292
Τριγλυκερίδια(mg/dl)	72.82 ±39.36	87.3 ± 59.3	0.351
HDL (mg/dl)	59.21 ± 9.54	61.43 ± 12.09	0.521
LDL(mg/dl)	89.57 ± 19.7	93.64 ± 25.29	0.569
<b>ApoA1(mg/dl)</b>	152.74 ± 18.18	163.43 ± 18.4	<b>0.083</b>
ApoB(mg/dl)	65.22 ± 9.2	70.21 ± 17.36	0.234
OPG (pmol/L)	2.85 ± 0.84	2.83 ±0.81	0.937
RANKL (pmol/L)	288.46 ± 352.29	196.181 ± 284.777	0.399
RIMT (mm)	0.46 ±0.051	0.41 ± 0.037	0.257
LIMT (mm)	0.46 ± 0.054	0.44 ± 0.04	0.557
CIMT (mm)	0.46 ± 0.052	0.43 ± 0.027	0.363
CRP (mg/dl)	1.04 ± 1.66	0.57 ± 0.64	0.323
<b>Cystatin-c(mg/dl)</b>	0.63 ± 0.098	0.50 ± 0.10	<b>0.022</b>

**Πίνακας 6.****ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΣΔ1 ΩΣ ΠΡΟΣ ΔΕΙΚΤΕΣ ΠΡΩΙΜΗΣ  
ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟΝ ΔΕΙΚΤΗ ΜΑΖΑΣ  
ΣΩΜΑΤΟΣ (t-test)**

	Κανονικό ΒΣ N=47	Υπέρβαρα και παχύσαρκα παιδιά N=4	P
Ηλικία (έτη)	15.00±4.01	17.42±3.7	0.289
Διάρκεια νόσου (έτη)	5.3±3.03	5.8±2.3	0.757
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	19.8±2.52	29.74±3.56	<b>0.001</b>
HbA1c (%)	7.94±1.4	8.52±2.87	0.474
Χοληστερίνη (mg/dl)	160.0± 22.4	177.5±32.86	0.155
<b>Τριγλυκερίδια (mg/dl)</b>	68.51±35.12	136.5±84.24	<b>0.002</b>
HDL (mg/dl)	59.26±10.53	59.75±8.26	0.928
LDL(mg/dl)	90.96±19.10	95.25±40.72	0.698
ApoA1(mg/dl)	154.65± 17.99	165.0±23.42	0.286
ApoB(mg/dl)	64.52 ± 9.9	71.25±26.58	0.276
OPG (pmol/L)	2.83 ± 0.83	2.56±0.51	0.525
<b>RANKL (pmol/L)</b>	308.13±238.49	196.25±62.65	<b>0.032</b>
RIMT (mm)	0.43±0.055	0.50 ± 0.037	0.250
LIMT (mm)	0.45 ± 0.046	0.50 ± 0.04	0.384
CIMT (mm)	0.44± 0.048	0.50± 0.027	0.277
CRP (mg/dl)	1.04 ± 1.66	0.57 ± 0.64	0.323
Cystatin-c	0.89±1.35	0.75± 0.50	0.835

**Πίνακας 7.**

ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΣΔ1 ΩΣ ΠΡΟΣ ΔΕΙΚΤΕΣ ΠΡΩΙΜΗΣ  
ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗΝ  
ΠΑΡΟΥΣΙΑ/ΑΠΟΥΣΙΑ **ΜΙΚΡΟΛΕΥΚΩΜΑΤΙΝΟΥΡΙΑΣ (t-test)**

	Διαβητικοί χωρίς μικρολευκωματινουρία N=34	Διαβητικοί με μικρολευκωματινουρία N=17	P
Ηλικία (έτη)	14.6±3.6	16.9±4.2	<b>0.069</b>
<b>Διάρκεια νόσου (έτη)</b>	5.02 ± 2.47	6.72 ± 2.83	<b>0.049</b>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	20.45±2.94	22.16±3.89	0.112
HbA1c (%)	8.15±1.4	8.02±1.99	0.796
Χοληστερίνη (mg/dl)	162.47± 23.9	169.23±20.66	0.374
Τριγλυκερίδια(mg/dl)	71.06±39.20	76.85±48.41	0.674
HDL (mg/dl)	58.5±9.6	61.62±12.9	0.373
LDL(mg/dl)	93.79±17.9	96.0±20.42	0.719
ΑποΑ1(mg/dl)	154.97± 18.3	151.85±19.73	0.613
ΑποΒ(mg/dl)	66.0 ±13.5	67.69±10.41	0.687
OPG (pmol/L)	2.92 ± 0.86	2.69±0.60	0.387
RANKL (pmol/L)	301.47 ± 208.917	398.92 ± 275.645	0.198
RIMT (mm)	0.43±0.033	0.47 ± 0.064	0.139
<b>LIMT (mm)</b>	0.44 ± 0.032	0.50 ± 0.047	<b>0.012</b>
<b>CIMT (mm)</b>	0.44± 0.028	0.49± 0.054	<b>0.035</b>
CRP (mg/dl)	0.94 ± 1.53	0.77 ± 0.72	0.702
Cystatin-c	0.58±0.11	0.65± 0.15	0.287

Πίνακας 8.

Συσχετίσεις σε παιδιά με διαβήτη και μικρολευκωματινουρία  
 παραμέτρων ενδοθηλιακής βλάβης και βιοχημικών ή δημογραφικών  
 παραμέτρων (Pearson correlations)

	LIMT		RIMT		CIMT		OPG		sRANKL	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Ηλικία	0.46	0.771	0.61	0.270	0.56	0.324	-0.17	0.574	<b>-0.74</b>	<b>0.003</b>
Διάρκεια νόσου	0.76	0.132	0.74	0.148	0.77	0.126	0.01	0.973	-0.33	0.265
HbA1c	-0.09	0.877	-0.51	0.376	-0.34	0.569	0.28	0.387	0.06	0.82
BMI	0.70	0.181	<b>0.84</b>	<b>0.075</b>	0.80	0.101	-0.45	0.123	<b>-0.67</b>	<b>0.012</b>
Cholest	-0.12	0.84	0.07	0.901	-0.08	0.99	-0.12	0.679	-0.23	0.440
HDL	0.18	0.77	0.11	0.850	0.14	0.812	-0.44	0.124	0.23	0.555
LDL	-0.24	0.696	-0.17	0.770	-0.21	0.735	0.01	0.951	<b>-0.51</b>	<b>0.069</b>
Τριγλυκ.	0.27	0.649	0.48	0.408	0.40	0.496	0.03	0.918	-0.36	0.221
LIMT	-	-	-	-	-	-	<b>-0.88</b>	<b>0.044</b>	<b>-0.88</b>	<b>0.043</b>
RIMT	-	-	-	-	-	-	<b>-0.87</b>	<b>0.055</b>	<b>-0.91</b>	<b>0.03</b>
CIMT	-	-	-	-	-	-	<b>-0.90</b>	<b>0.036</b>	<b>-0.92</b>	<b>0.024</b>
OPG	<b>-0.88</b>	<b>0.044</b>	<b>-0.87</b>	<b>0.055</b>	<b>-0.90</b>	<b>0.036</b>	-	-	-	-
RANKL	<b>-0.88</b>	<b>0.043</b>	<b>-0.91</b>	<b>0.03</b>	<b>-0.92</b>	<b>0.024</b>	-	-	-	-
eGFR	-0.09	0.877	0.15	0.801	0.11	0.850	0.12	0.687	-0.23	0.43

**Πίνακας 9. Γραμμική ανάλυση βήμα προς βήμα** με την OPG και το CIMT ως εξαρτημένες μεταβλητές, προσαρμόζοντας για τα ανθρωπομετρικά και τα βιοχημικά χαρακτηριστικά και την κατάσταση του διαβήτη.

Εξαρτημένες μεταβλητές	Ανεξάρτητες μεταβλητές	Μοντέλο R <sup>2</sup>	Στάνταρ β (μέση δράση σε εξαρτημένες μεταβλητές ανά μονάδα αύξηση των ανεξάρτητων)	p-value
<b>ΣΔ 1 + Μάρτυρες * (N=84)</b>				
<b>OPG (pmol/L)</b>		<b>0.112</b>		<b>0.002</b>
	BMI		-0.335	<b>0.002</b>
	ΣΔ1		0.150	0.167
	Αγόρια (vs κορίτσια)		0.087	0.432
	ηλικία		-0.104	0.457
<b>CIMT (mm)</b>		<b>0.175</b>		<b>0.027</b>
	BMI		0.418	<b>0.027</b>
	ΣΔ1		-0.196	0.282
	Αγόρια(vs κορίτσια)		-0.192	0.319
	ηλικία		0.162	0.544
	OPG		0.047	0.819

<b>ΣΔ1** (N=56)</b>		
<b>OPG (pmol/L)</b>	<b>0.130</b>	<b>0.007</b>
BMI	-0.360	<b>0.007</b>
ηλικία	-0.122	0.457
αγόρια (vs κορίτσια)	0.115	0.395
έτη διαβήτη	-0.048	0.725
HbA1c	0.072	0.586
<b>CIMT (mm)</b>	<b>0.365</b>	<b>0.013</b>
BMI	0.604	<b>0.013</b>
ηλικία	-0.373	0.321
αγόρια (vs κορίτσια)	-0.127	0.615
έτη διαβήτη	0.238	0.281
HbA1c	-0.169	-0.450
OPG	0.120	0.687

DM = diabetes mellitus; BMI = Body Mass Index; OPG = osteoprotegerin; CIMT = (combined) carotid intima-media thickness

\*age, gender, presence of type1 diabetes mellitus *a priori* entered in the model; BMI entered through the stepwise procedure; OPG *a priori* entered when examining CIMT

\*\*age, gender, years of diabetes and HbA1c *a priori* entered in the model; BMI entered through

---

the stepwise procedure; OPG *a priori* entered when examining cIMT;

---

**Πίνακας 10:** Μελέτες με αυξημένα επίπεδα OPG και/η υπερηχογραφικών δεικτών σε διαβητικούς ασθενείς

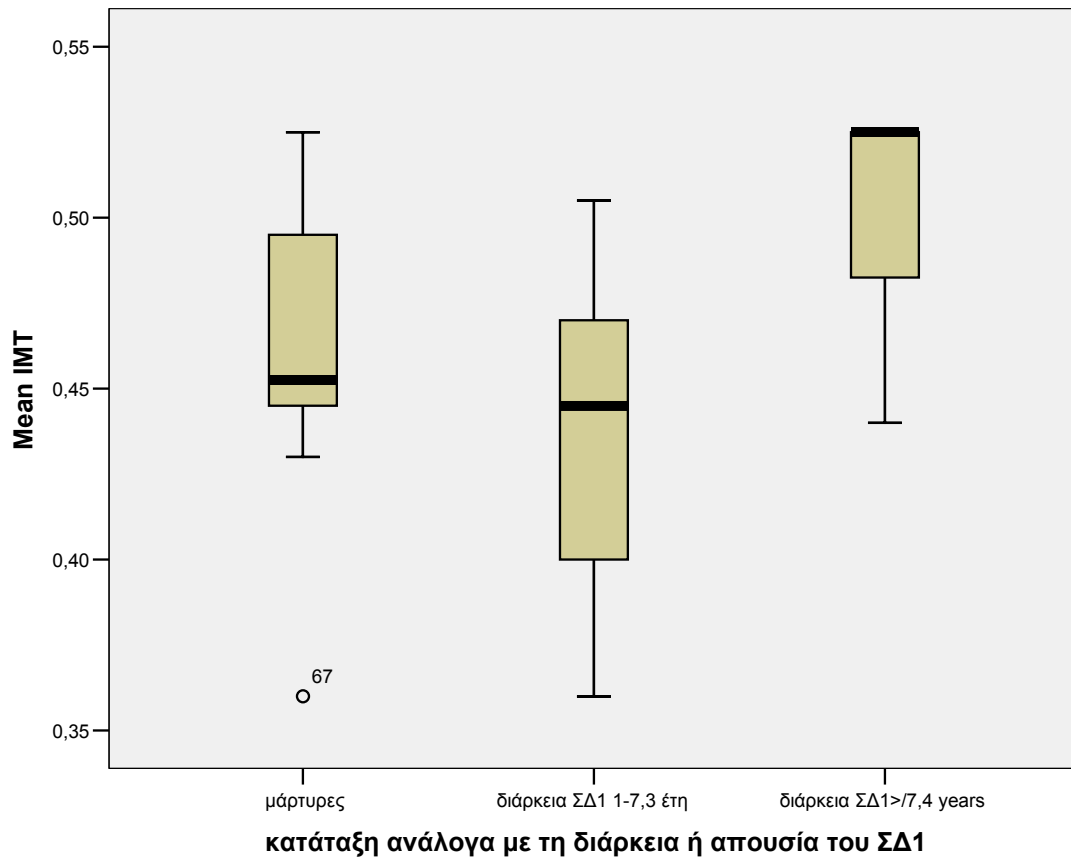
<b>Συγγραφέας/έτος</b>	<b>ΣΔ 1/ΣΔ2/ΣΔ Κύησης</b>	<b>OPG/U.I</b>
Rasmussen LM, 2005 (1)	Review-Type 1/Type 2	OPG↑
Olesen P, 2005 (6)	21 Type 1/Type 2	OPG↑
Rasmussen LM, 2006 (23)	400 Type 1	OPG↑
Jarvisalo MJ, 2004 (33)	45 Type 1	FMD↑/ CIMT ↑
Singh TP, 2003 (35)	31 Type 1	CIMT ↑
Browner WS, 2001 (38)	35 Type 2	OPG↑
Jarvisalo MJ, 2002 (56)	50 Type 1	CIMT ↑
Altinova AE, 2011 (57)	166 Type 2	OPG↑
Grauslund J, 2010 (58)	200 Type 1	OPG↑
Lundby-Christensen L, 2010 (60)	30 Type 2	CIMT ↑
Poulsen MK, 2011 (61)	735 Type 2	OPG↑/ CIMT ↑
Ishiyama M, 2009 (62)	168 Type 2	OPG↑/ CIMT ↑
Shin JY, 2006 (63)	104 Type 2	OPG↑
Terekeci HM, 2009 (64)	42 Type 2	OPG↑
Blazquez-Medela AM, 2012 (65)	52 Type 2	OPG↑
Avignon A, 2007 (66)	465 Type 1/Type 2	OPG↑
Bo S, 2007 (67)	82 pΣΔK	CIMT ↑
Xiang AH, 2008 (68)	61 pΣΔK	CIMT ↑
Tarim E, 2006 (69)	30 pΣΔK	CIMT ↑
Abdelghaffar S, 2006 (70)	40 Type 1	CIMT ↑
Xiang GD, 2007 (71)	22 Type 1	OPG↑



## 7. ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΑ

## Διάγραμμα 1.

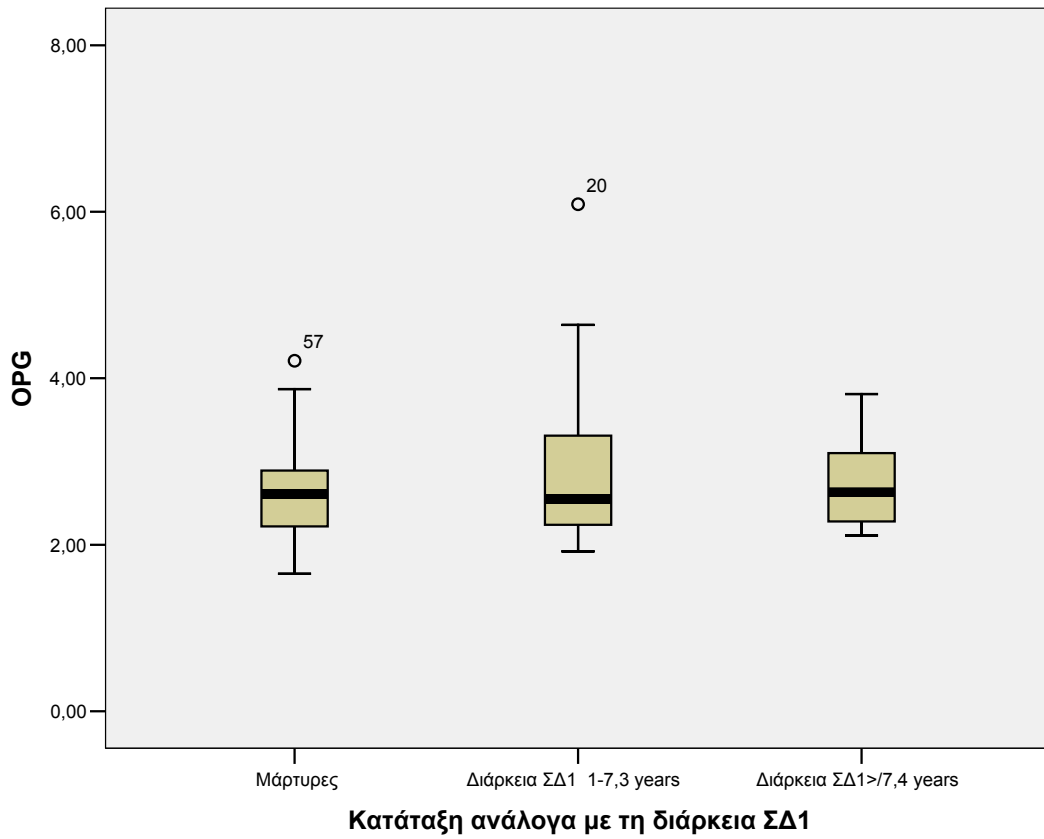
ΠΑΧΟΣ ΤΟΙΧΩΜΑΤΟΣ ΚΑΡΩΤΙΔΩΝ ΣΕ ΜΑΡΤΥΡΕΣ ΚΑΙ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ  
ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΟΥ ΣΔ1



**Διάγραμμα 1:** Παρατηρείται ότι οι ασθενείς με ΣΔ1 και μικρή/μέτρια διάρκεια νόσου είχαν παρόμοιο CIMT, που αλληλοεπικαλυπτόταν με εκείνο των μαρτύρων (αλλά με μεγαλύτερη διακύμανση), ενώ οι ασθενείς με μακρά διάρκεια νόσου είχαν μεγαλύτερο CIMT και από τις δύο ομάδες, χωρίς αλληλοεπικάλυψη των τιμών.

## Διάγραμμα 2.

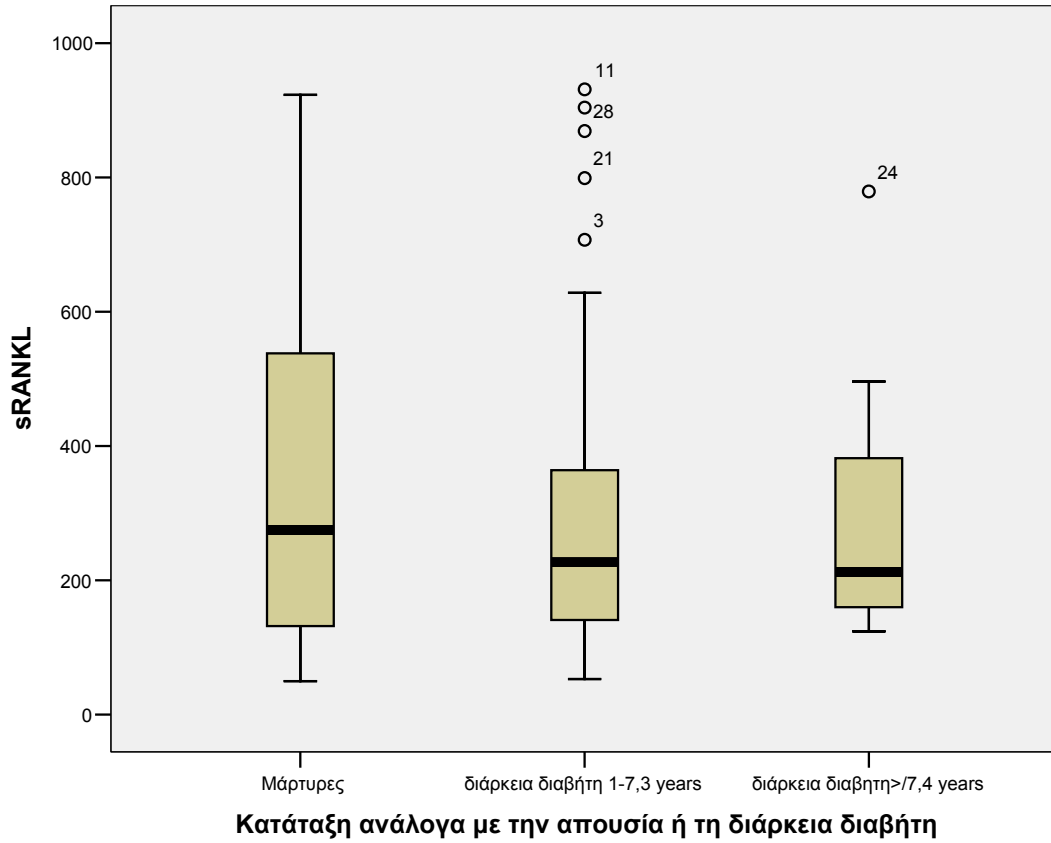
ΕΠΙΠΕΔΑ ΟΣΤΕΟΠΡΟΤΕΓΕΡΙΝΗΣ ΣΕ ΜΑΡΤΥΡΕΣ ΚΑΙ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ  
ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΟΥ ΔΙΑΒΗΤΗ



**Διάγραμμα 2:** Παρατηρείται ότι τα επίπεδα της οστεοπροτεγερίνης δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ διαβητικών μακράς ή μικρής διάρκειας ΣΔ1 και μαρτύρων.

### Διάγραμμα 3.

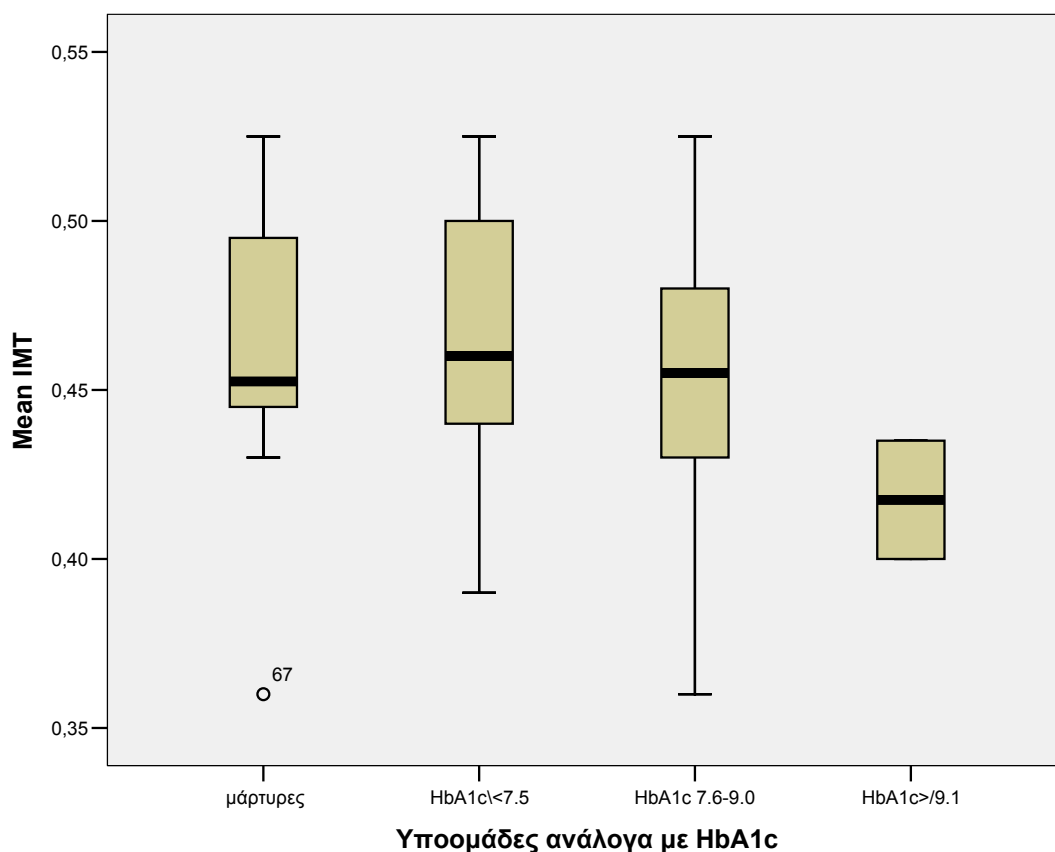
#### ΕΠΙΠΕΔΑ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ RANKLΣΕ ΜΑΡΤΥΡΕΣ ΚΑΙ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΟΥ ΔΙΑΒΗΤΗ



**Διάγραμμα 3:** Παρατηρείται ότι τα επίπεδα του παράγοντα RANKL δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ διαβητικών μακράς ή μικρής διάρκειας ΣΔ1 και μαρτύρων.

#### Διάγραμμα 4.

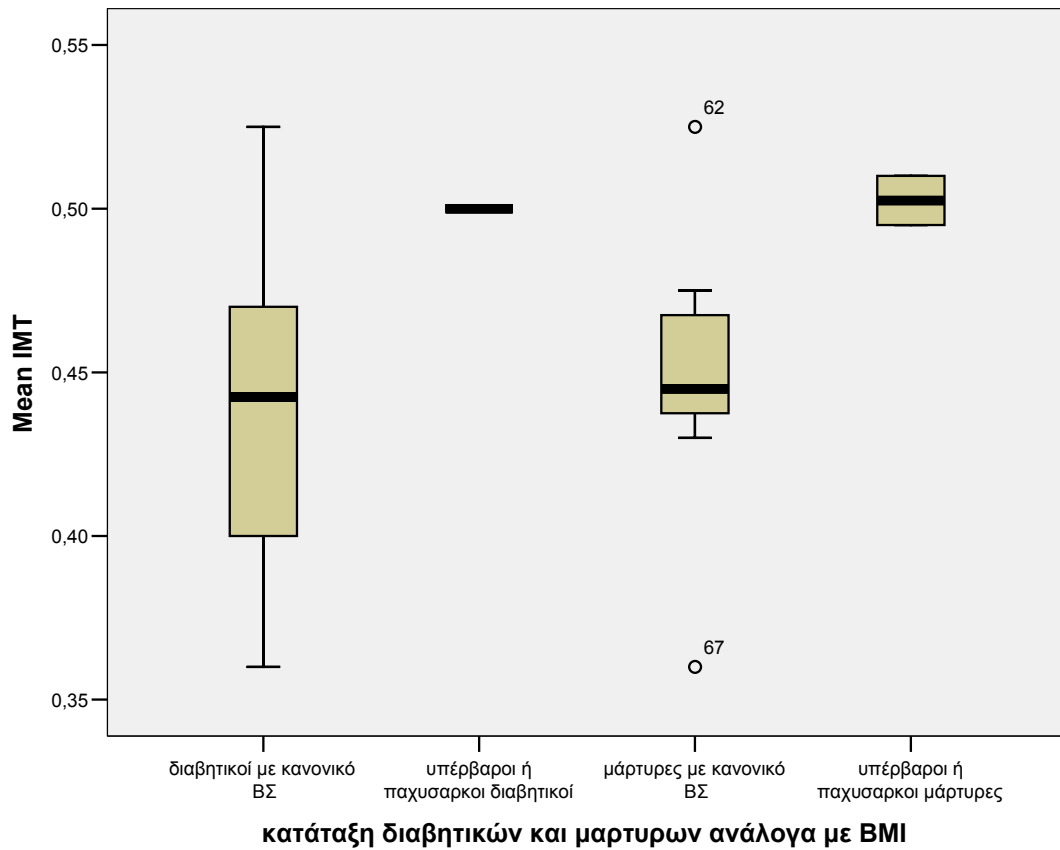
### ΠΑΧΟΣ ΤΟΙΧΩΜΑΤΟΣ ΚΑΡΩΤΙΔΩΝ ΣΕ ΜΑΡΤΥΡΕΣ ΚΑΙ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΗΣ HbA1C



**Διάγραμμα 4:** Παρατηρείται ότι το πάχος τοιχώματος καρωτίδων δε διέφερε σημαντικά μεταξύ διαβητικών με διαφορετικά επίπεδα HbA1c ή μαρτύρων. Όμως, οι ασθενείς με μέτρια διαβητική ρύθμιση είχαν μεγάλη διακύμανση των τιμών CIMT και οι ασθενείς με πτωχή ρύθμιση είχαν χαμηλότερη CIMT από τους υπόλοιπους διαβητικούς ασθενείς και τους μάρτυρες (πιθανόν λόγω του μικρού αριθμού ασθενών στην υποομάδα αυτή).

### Διάγραμμα 5.

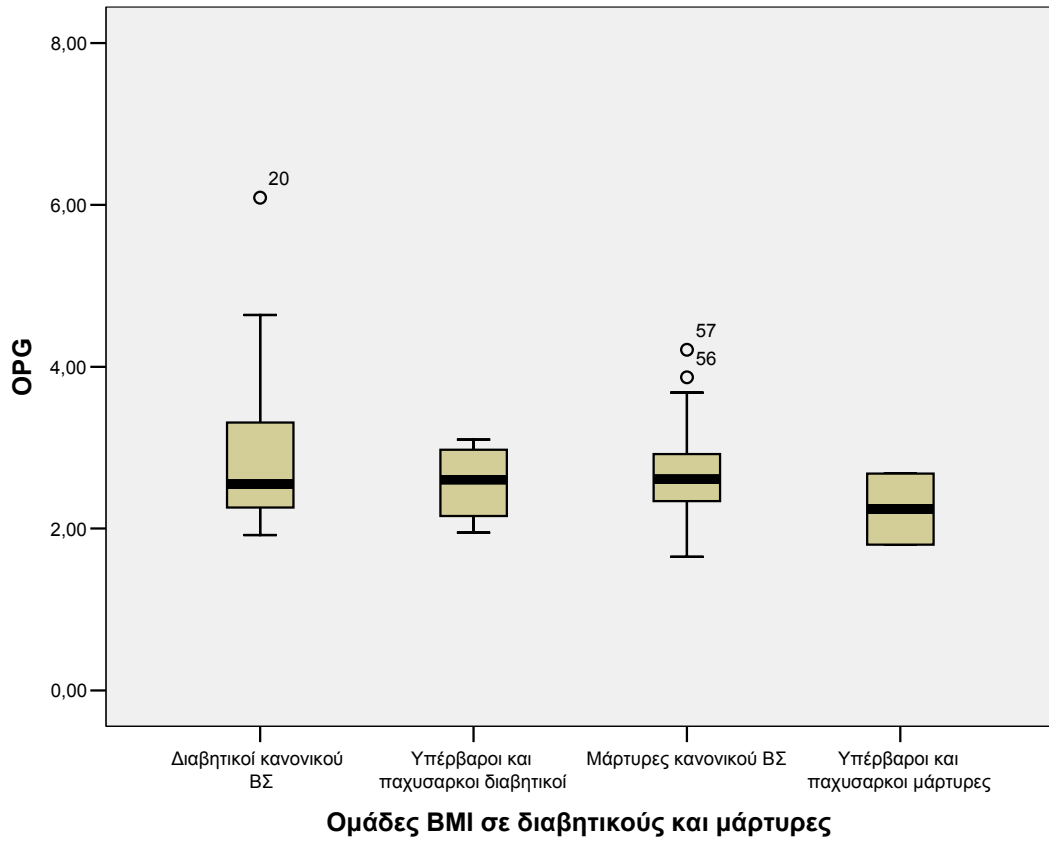
#### ΠΑΧΟΣ ΤΟΙΧΩΜΑΤΟΣ ΚΑΡΩΤΙΔΩΝ ΣΕ ΜΑΡΤΥΡΕΣ ΚΑΙ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟΝ **BMI**



**Διάγραμμα 5:** Παρατηρείται ότι το πάχος τοιχώματος καρωτίδων δε διέφερε σημαντικά μεταξύ διαβητικών και μαρτύρων με φυσιολογικό BMI. Όμως οι υπέρβαροι ή παχυσαρκοί ασθενείς με ΣΔ1 ή μάρτυρες είχαν σημαντικά μεγαλύτερο CIMT από τους υπόλοιπους διαβητικούς ασθενείς και μάρτυρες (χωρίς αλληλεπικάλυψη των ομάδων).

## Διάγραμμα 6.

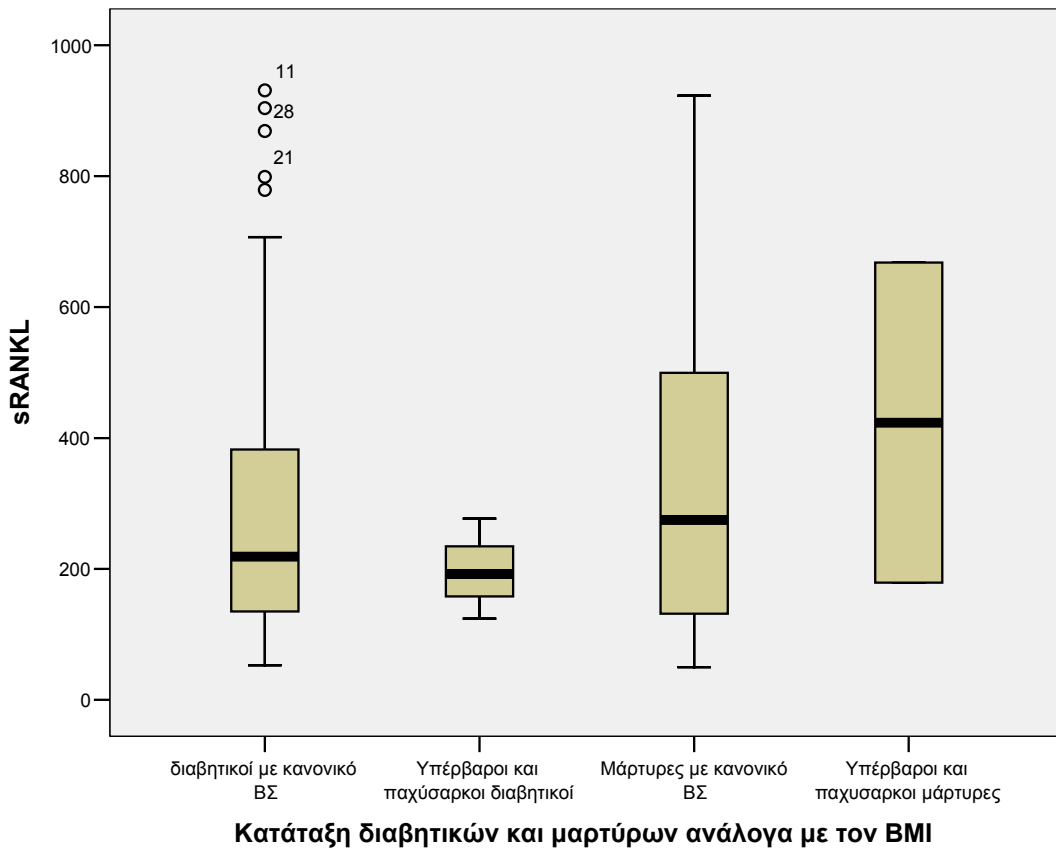
ΕΠΙΠΕΔΑ ΟΣΤΕΟΠΡΟΤΕΓΕΡΙΝΗΣ ΣΕ ΜΑΡΤΥΡΕΣ ΚΑΙ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ  
ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟΝ **BMI**



**Διάγραμμα 6:** Παρατηρείται ότι τα επίπεδα της οστεοπροτεγερίνης δε δέχονται σημαντικές μεταβολές μεταξύ των διαφόρων ομάδων διαβητικών ή μαρτύρων ανάλογα με το BMI.

## Διάγραμμα 7.

### ΕΠΙΠΕΔΑ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ RANKLΣΕ ΜΑΡΤΥΡΕΣ ΚΑΙ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟΝ **BMI**

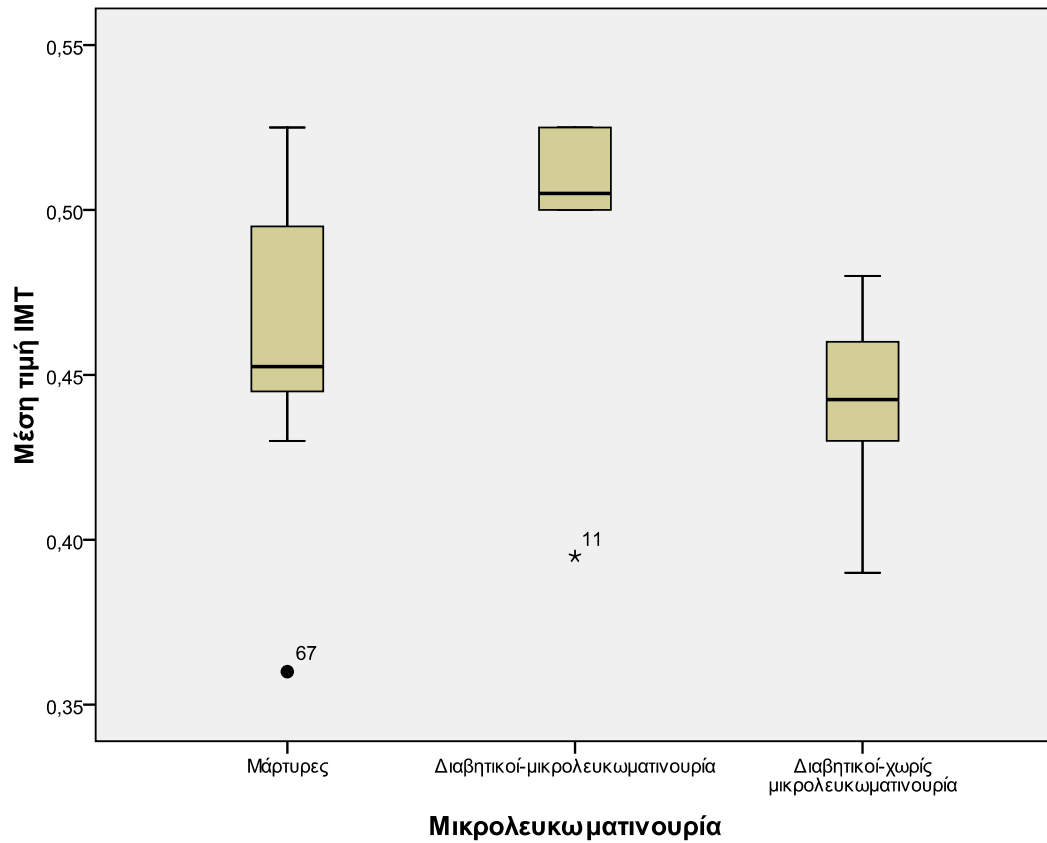


**Διάγραμμα 7:** Παρατηρείται ότι τα επίπεδα του παράγοντα RANKL δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ των υπέρβαρων/παχύσαρκων ή νορμοβαρών διαβητικών. Όμως οι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι μάρτυρες είχαν υψηλότερη τιμή RANKL από τις άλλες υποομάδες (με αλληλεπικάλυψη).



## Διάγραμμα 8.

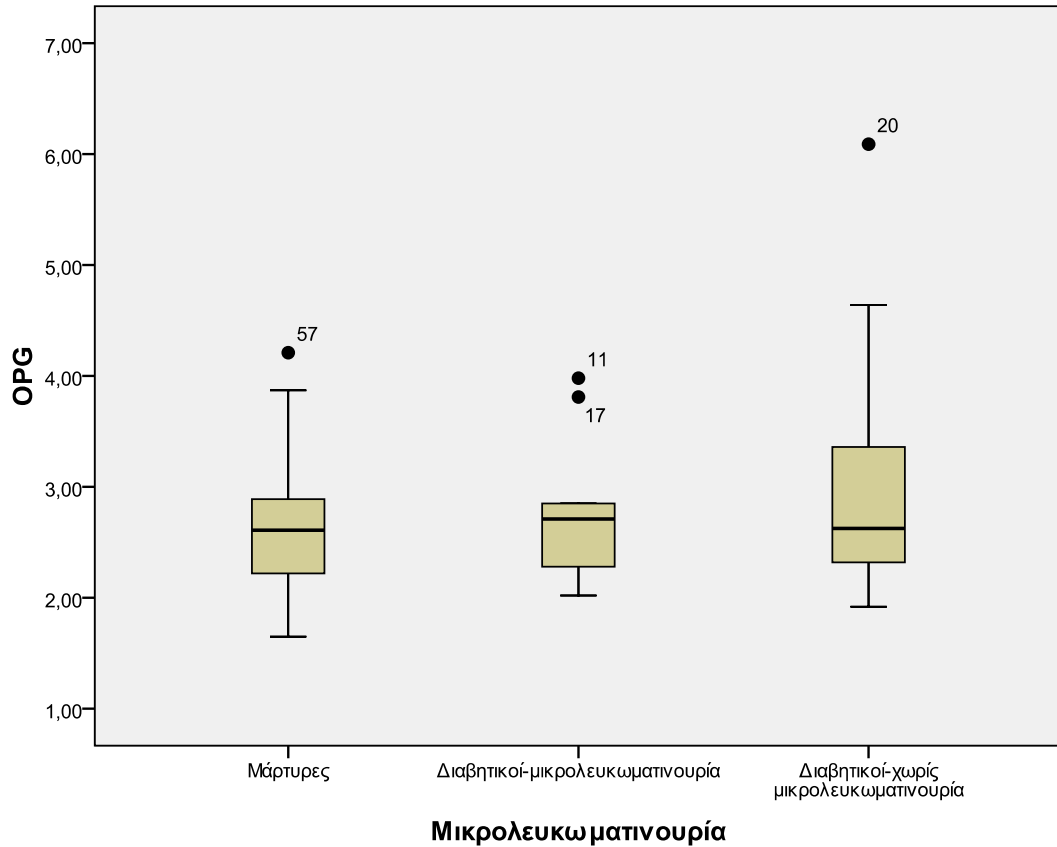
### ΣΙΜΤΑΝΑΛΟΓΑ ΣΕ ΜΑΡΤΥΡΕΣ ΚΑΙ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΙΑ Ή ΟΧΙ ΜΙΚΡΟΛΕΥΚΩΜΑΤΙΝΟΥΡΙΑΣ



**Διάγραμμα 8:** Παρατηρείται ότι το πάχος τοιχώματος καρωτίδων ήταν σημαντικά μεγαλύτερο στην ομάδα των διαβητικών ασθενών με μικρολευκωματινουρία συγκριτικά με εκείνους χωρίς μικρολευκωματινουρία και με τους μάρτυρες (χωρίς αλληλεπικάλυψη των ομάδων).

### Διάγραμμα 9.

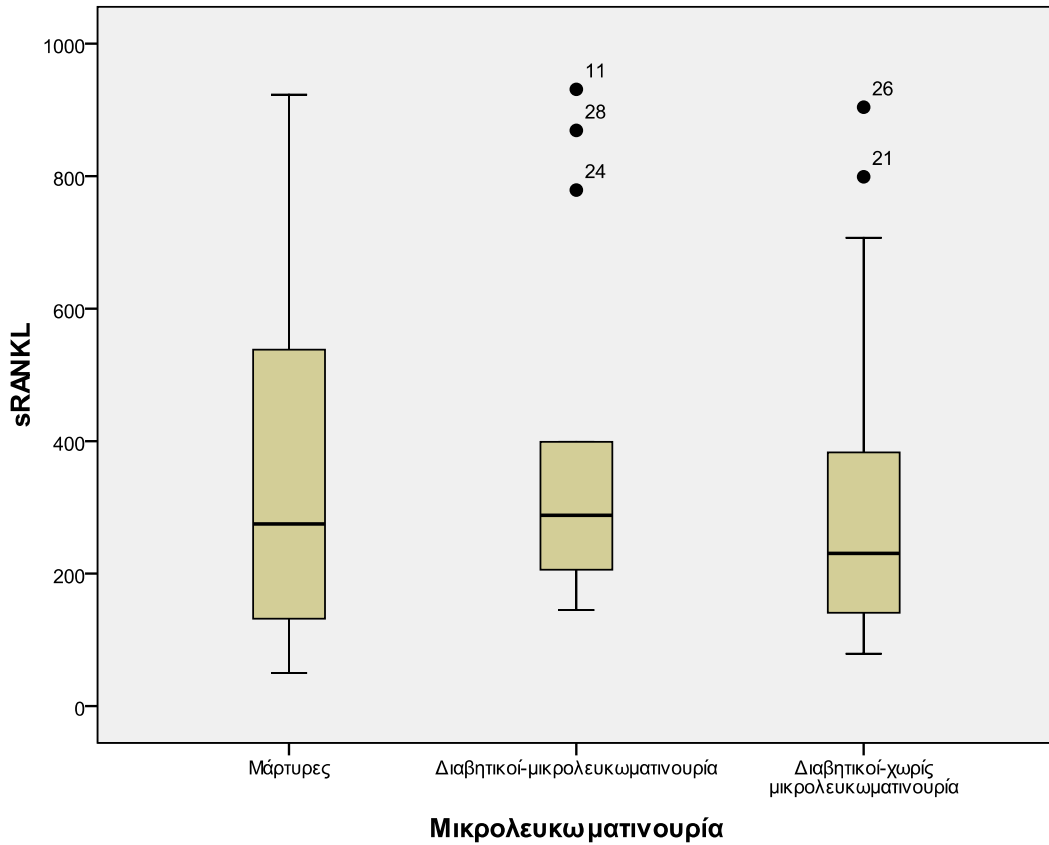
ΕΠΙΠΕΔΑ ΟΣΤΕΟΠΡΟΤΕΓΕΡΙΝΗΣ ΣΕ ΜΑΡΤΥΡΕΣ ΚΑΙ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ  
ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΙΑ Ή ΟΧΙ ΜΙΚΡΟΛΕΥΚΩΜΑΤΙΝΟΥΡΙΑΣ



**Διάγραμμα 9:** Παρατηρείται ότι τα επίπεδα της οστεοπροτεγερίνης δε δέχονται σημαντικά μεταβολές μεταξύ των διαφόρων ομάδων διαβητικών ή μαρτύρων ανάλογα με την παρουσία/απουσία μικρολευκωματούριας.

### Διάγραμμα 10.

ΕΠΙΠΕΔΑ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ RANKL ΣΕ ΜΑΡΤΥΡΕΣ ΚΑΙ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ  
ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΙΑ Ή ΟΧΙ ΜΙΚΡΟΛΕΥΚΩΜΑΤΙΝΟΥΡΙΑΣ



**Διάγραμμα 10:** Παρατηρείται ότι τα επίπεδα του RANKL δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ των διαφόρων ομάδων διαβητικών ή μαρτύρων, ανάλογα με την παρουσία / απουσία μικρολευκωματινουρίας.



## **Γ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Schalkwijk CG, Stehouwer CD. Vascular complications in diabetes mellitus: the role of endothelial dysfunction. *Clin Sci (Lond)*. 2005 Aug;109(2):143-59.
2. Haffner SM. Relationship of metabolic risk factors and development of cardiovascular disease and diabetes. *Obesity (Silver Spring)*. 2006 Jun;14 Suppl 3:121S-7S.
3. Yam JC, Kwok AK. Update on the treatment of diabetic retinopathy. *Hong Kong Med J*. 2007 Feb;13(1):46-60.
4. Lehmann R, Schleicher ED. Molecular mechanism of diabetic nephropathy. *Clin Chim Acta*. 2000 Jul;297(1-2):135-44.
5. Olesen P, Ledet T, Rasmussen LM. Arterial osteoprotegerin: increased amounts in diabetes and modifiable synthesis from vascular smooth muscle cells by insulin and TNF-alpha. *Diabetologia*. 2005 Mar;48(3):561-8.
6. Collin-Osdoby P. Regulation of vascular calcification by osteoclast regulatory factors RANKL and osteoprotegerin. *Circ Res*. 2004 Nov 26;95(11):1046-57.
7. Daneman D. Islet cell transplantation and other new technologies for treating type 1 diabetes: a paediatric view. *Horm Res*. 2002;57 Suppl 1:54-9.
8. Lean ME, Powrie JK, Anderson AS, Garthwaite PH. Obesity, weight loss and prognosis in type 2 diabetes. *Diabet Med*. 1990 Mar-Apr;7(3):228-33.
9. Beard RW, Capel K. A better environment for women in labour. *Lancet*. 1985 Nov 9;2(8463):1059.
10. Buschard K, Buch I, Molsted-Pedersen L, Hougaard P, Kuhl C. Increased incidence of true type I diabetes acquired during pregnancy. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987 Jan 31;294(6567):275-9.
11. Rasmussen LM, Ledet T. Osteoprotegerin and diabetic macroangiopathy. *Horm Metab Res*. 2005 Apr;37 Suppl 1:90-4.
12. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Luthy R, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell*. 1997 Apr 18;89(2):309-19.
13. Fu M, Zhang J, Lin Yg Y, Zhu X, Willson TM, Chen YE. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma inhibits osteoprotegerin gene expression in human aortic smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002 Jun 14;294(3):597-601.
14. Karavanaki K, Tsoka E, Liacopoulou M, Karayianni C, Petrou V, Pippidou E, et al. Psychological stress as a factor potentially contributing to the pathogenesis of Type 1 diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest*. 2008 May;31(5):406-15.
15. Laakso M, Pyorala K. Age of onset and type of diabetes. *Diabetes Care*. 1985 Mar-Apr;8(2):114-7.
16. Tuomilehto J, Rewers M, Reunanen A, Lounamaa P, Lounamaa R, Tuomilehto-Wolf E, et al. Increasing trend in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in childhood in Finland. Analysis of age, calendar time and birth cohort effects during 1965 to 1984. *Diabetologia*. 1991 Apr;34(4):282-7.
17. LaPorte RE, Tajima N, Akerblom HK, Berlin N, Brosseau J, Christy M, et al. Geographic differences in the risk of insulin-dependent diabetes

- mellitus: the importance of registries. *Diabetes Care*. 1985 Sep-Oct;8 Suppl 1:101-7.
18. Gatling W, Hill RD. The long-term care of non-insulin-dependent diabetes. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*. 1988 May;2(2):507-26.
  19. Dacou-Voutetakis C, Karavanaki K, Tsoka-Gennatas H. National data on the epidemiology of IDDM in Greece. Cases diagnosed in 1992. Hellenic Epidemiology Study Group. *Diabetes Care*. 1995 Apr;18(4):552-4.
  20. Green A, Gale EA, Patterson CC. Incidence of childhood-onset insulin-dependent diabetes mellitus: the EURODIAB ACE Study. *Lancet*. 1992 Apr 11;339(8798):905-9.
  21. Krolewski AS, Warram JH, Rand LI, Kahn CR. Epidemiologic approach to the etiology of type I diabetes mellitus and its complications. *N Engl J Med*. 1987 Nov 26;317(22):1390-8.
  22. Castano L, Eisenbarth GS. Type-I diabetes: a chronic autoimmune disease of human, mouse, and rat. *Annu Rev Immunol*. 1990;8:647-79.
  23. Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1994 Nov 24;331(21):1428-36.
  24. Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet*. 2001 Jul 21;358(9277):221-9.
  25. Zhang J, Fu M, Myles D, Zhu X, Du J, Cao X, et al. PDGF induces osteoprotegerin expression in vascular smooth muscle cells by multiple signal pathways. *FEBS Lett*. 2002 Jun 19;521(1-3):180-4.
  26. Knip M. Natural course of preclinical type 1 diabetes. *Horm Res*. 2002;57 Suppl 1:6-11.
  27. Mrena S, Savola K, Kulmala P, Akerblom HK, Knip M. Staging of preclinical type 1 diabetes in siblings of affected children. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Pediatrics*. 1999 Oct;104(4 Pt 1):925-30.
  28. Schatz D, Krischer J, Horne G, Riley W, Spillar R, Silverstein J, et al. Islet cell antibodies predict insulin-dependent diabetes in United States school age children as powerfully as in unaffected relatives. *J Clin Invest*. 1994 Jun;93(6):2403-7.
  29. Hamalainen AM, Knip M. Autoimmunity and familial risk of type 1 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2002 Aug;2(4):347-53.
  30. Zamani M, Cassiman JJ. Reevaluation of the importance of polymorphic HLA class II alleles and amino acids in the susceptibility of individuals of different populations to type I diabetes. *Am J Med Genet*. 1998 Mar 5;76(2):183-94.
  31. Velho G, Froguel P. Genetic, metabolic and clinical characteristics of maturity onset diabetes of the young. *Eur J Endocrinol*. 1998 Mar;138(3):233-9.
  32. Mimbacas A, Perez-Bravo F, Santos JL, Pisciotto C, Grignola R, Javiel G, et al. The association between HLA DQ genetic polymorphism and type 1 diabetes in a case-parent study conducted in an admixed population. *Eur J Epidemiol*. 2004;19(10):931-4.
  33. Galgani A, Petrone A, Spoleitini M, Hodge A, Del Buono ML, Locatelli M, et al. HLA class II typing in newborns reveals a low frequency of the DRB1\*04 allele and a high frequency of DRB1\*11 allele in three regions of continental Italy. *Hum Immunol*. 2004 Apr;65(4):366-72.
  34. Schlosser M, Wassmuth R, Strebelow M, Rjasanowski I, Ziegler M. Multiple and high-titer single autoantibodies in schoolchildren reflecting the

genetic predisposition for type 1 diabetes. *Ann N Y Acad Sci.* 2003 Nov;1005:98-108.

35. Olmos P, A'Hern R, Heaton DA, Millward BA, Risley D, Pyke DA, et al. The significance of the concordance rate for type 1 (insulin-dependent) diabetes in identical twins. *Diabetologia.* 1988 Oct;31(10):747-50.

36. Craig ME, Howard NJ, Silink M, Rawlinson WD. Reduced frequency of HLA DRB1\*03-DQB1\*02 in children with type 1 diabetes associated with enterovirus RNA. *J Infect Dis.* 2003 May 15;187(10):1562-70.

37. Sadeharju K, Hamalainen AM, Knip M, Lonrot M, Koskela P, Virtanen SM, et al. Enterovirus infections as a risk factor for type I diabetes: virus analyses in a dietary intervention trial. *Clin Exp Immunol.* 2003 May;132(2):271-7.

38. Montgomery SM, Ehlin AG, Ekblom A, Wakefield AJ. Pertussis infection in childhood and subsequent type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2002 Dec;19(12):986-93.

39. Altobelli E, Petrocelli R, Verrotti A, Valenti M. Infections and risk of type I diabetes in childhood: a population-based case-control study. *Eur J Epidemiol.* 2003;18(5):425-30.

40. Weets I, Kaufman L, Van der Auwera B, Crenier L, Rooman RP, De Block C, et al. Seasonality in clinical onset of type 1 diabetes in Belgian patients above the age of 10 is restricted to HLA-DQ2/DQ8-negative males, which explains the male to female excess in incidence. *Diabetologia.* 2004 Apr;47(4):614-21.

41. Thorsdottir I, Ramel A. Dietary intake of 10- to 16-year-old children and adolescents in central and northern Europe and association with the incidence of type 1 diabetes. *Ann Nutr Metab.* 2003;47(6):267-75.

42. Neyestani TR, Djalali M, Pezeshki M, Siassi F, Eshraghian MR, Rajab A, et al. Serum antibodies to the major proteins found in cow's milk of Iranian patients with Type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Nutr Metab.* 2004 Apr;17(2):76-83.

43. Perez-Bravo F, Oyarzun A, Carrasco E, Albala C, Dorman JS, Santos JL. Duration of breast feeding and bovine serum albumin antibody levels in type 1 diabetes: a case-control study. *Pediatr Diabetes.* 2003 Dec;4(4):157-61.

44. Borch-Johnsen K, Joner G, Mandrup-Poulsen T, Christy M, Zachau-Christiansen B, Kastrup K, et al. Relation between breast-feeding and incidence rates of insulin-dependent diabetes mellitus. A hypothesis. *Lancet.* 1984 Nov 10;2(8411):1083-6.

45. Virtanen SM, Knip M. Nutritional risk predictors of beta cell autoimmunity and type 1 diabetes at a young age. *Am J Clin Nutr.* 2003 Dec;78(6):1053-67.

46. Ziegler AG, Schmid S, Huber D, Hummel M, Bonifacio E. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. *JAMA.* 2003 Oct 1;290(13):1721-8.

47. Krischer JP, Cuthbertson DD, Greenbaum C. Male sex increases the risk of autoimmunity but not type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2004 Aug;27(8):1985-90.

48. Sepa A, Frodi A, Ludvigsson J. Mothers' attachment insecurity and diabetes-related autoantibodies in their infants. *Ann N Y Acad Sci.* 2004 Dec;1037:110-3.

49. Karavanaki K, Kazianis G, Konstantopoulos I, Tsouvalas E, Karayianni C. Early signs of left ventricular dysfunction in adolescents with type 1 diabetes mellitus: the importance of impaired circadian modulation of blood pressure and heart rate. *J Endocrinol Invest*. 2008 Apr;31(4):289-96.
50. Sawa A, Khan AA, Hester LD, Snyder SH. Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase: nuclear translocation participates in neuronal and nonneuronal cell death. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997 Oct 14;94(21):11669-74.
51. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature*. 2000 Sep 14;407(6801):233-41.
52. Shah PK. Screening asymptomatic subjects for subclinical atherosclerosis: can we, does it matter, and should we? *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jul 6;56(2):98-105.
53. Jarvisalo MJ, Jartti L, Nanto-Salonen K, Irjala K, Ronnema T, Hartiala JJ, et al. Increased aortic intima-media thickness: a marker of preclinical atherosclerosis in high-risk children. *Circulation*. 2001 Dec 11;104(24):2943-7.
54. Dahl-Jorgensen K, Larsen JR, Hanssen KF. Atherosclerosis in childhood and adolescent type 1 diabetes: early disease, early treatment? *Diabetologia*. 2005 Aug;48(8):1445-53.
55. Dalla Pozza R, Bechtold S, Bonfig W, Putzker S, Kozlik-Feldmann R, Netz H, et al. Age of onset of type 1 diabetes in children and carotid intima medial thickness. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Jun;92(6):2053-7.
56. McVeigh GE, Gibson W, Hamilton PK. Cardiovascular risk in the young type 1 diabetes population with a low 10-year, but high lifetime risk of cardiovascular disease. *Diabetes Obes Metab*. 2013 Mar;15(3):198-203.
57. Berenson GS. Childhood risk factors predict adult risk associated with subclinical cardiovascular disease. The Bogalusa Heart Study. *Am J Cardiol*. 2002 Nov 21;90(10C):3L-7L.
58. Margeirsdottir HD, Stensaeth KH, Larsen JR, Brunborg C, Dahl-Jorgensen K. Early signs of atherosclerosis in diabetic children on intensive insulin treatment: a population-based study. *Diabetes Care*. 2010 Sep;33(9):2043-8.
59. Krishnan S, Short KR. Prevalence and significance of cardiometabolic risk factors in children with type 1 diabetes. *J Cardiometab Syndr*. 2009 Winter;4(1):50-6.
60. Erbel R, Budoff M. Improvement of cardiovascular risk prediction using coronary imaging: subclinical atherosclerosis: the memory of lifetime risk factor exposure. *Eur Heart J*. 2012 May;33(10):1201-13.
61. 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 Nov;54(5):919-50.
62. Bild DE, Bluemke DA, Burke GL, Detrano R, Diez Roux AV, Folsom AR, et al. Multi-ethnic study of atherosclerosis: objectives and design. *Am J Epidemiol*. 2002 Nov 1;156(9):871-81.
63. Kavey RE, Daniels SR, Lauer RM, Atkins DL, Hayman LL, Taubert K. American Heart Association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *Circulation*. 2003 Mar 25;107(11):1562-6.



64. Baynes JW, Thorpe SR. Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. *Diabetes*. 1999 Jan;48(1):1-9.
65. Schmidt AM, Yan SD, Wautier JL, Stern D. Activation of receptor for advanced glycation end products: a mechanism for chronic vascular dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis. *Circ Res*. 1999 Mar 19;84(5):489-97.
66. Idris I, Gray S, Donnelly R. Protein kinase C activation: isozyme-specific effects on metabolism and cardiovascular complications in diabetes. *Diabetologia*. 2001 Jun;44(6):659-73.
67. Hennes MM, O'Shaughnessy IM, Kelly TM, LaBelle P, Egan BM, Kissebah AH. Insulin-resistant lipolysis in abdominally obese hypertensive individuals. Role of the renin-angiotensin system. *Hypertension*. 1996 Jul;28(1):120-6.
68. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA*. 2002 May 15;287(19):2570-81.
69. Wautier MP, Chappey O, Corda S, Stern DM, Schmidt AM, Wautier JL. Activation of NADPH oxidase by AGE links oxidant stress to altered gene expression via RAGE. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001 May;280(5):E685-94.
70. Rosen P, Nawroth PP, King G, Moller W, Tritschler HJ, Packer L. The role of oxidative stress in the onset and progression of diabetes and its complications: a summary of a Congress Series sponsored by UNESCO-MCBN, the American Diabetes Association and the German Diabetes Society. *Diabetes Metab Res Rev*. 2001 May-Jun;17(3):189-212.
71. Ishii H, Jirousek MR, Koya D, Takagi C, Xia P, Clermont A, et al. Amelioration of vascular dysfunctions in diabetic rats by an oral PKC beta inhibitor. *Science*. 1996 May 3;272(5262):728-31.
72. Srivastava SK, Ramana KV, Bhatnagar A. Role of aldose reductase and oxidative damage in diabetes and the consequent potential for therapeutic options. *Endocr Rev*. 2005 May;26(3):380-92.
73. Cooper ME. Pathogenesis, prevention, and treatment of diabetic nephropathy. *Lancet*. 1998 Jul 18;352(9123):213-9.
74. Zanchetti A, Rosei EA, Dal Palu C, Leonetti G, Magnani B, Pessina A. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. *J Hypertens*. 1998 Nov;16(11):1667-76.
75. Rodenburg J, Vissers MN, Wiegman A, van Trotsenburg AS, van der Graaf A, de Groot E, et al. Statin treatment in children with familial hypercholesterolemia: the younger, the better. *Circulation*. 2007 Aug 7;116(6):664-8.
76. Kelishadi R, Hashemi M, Mohammadifard N, Asgary S, Khavarian N. Association of changes in oxidative and proinflammatory states with changes in vascular function after a lifestyle modification trial among obese children. *Clin Chem*. 2008 Jan;54(1):147-53.
77. De Caterina R. Endothelial dysfunctions: common denominators in vascular disease. *Curr Opin Lipidol*. 2000 Feb;11(1):9-23.

78. Stehouwer CD, Lambert J, Donker AJ, van Hinsbergh VW. Endothelial dysfunction and pathogenesis of diabetic angiopathy. *Cardiovasc Res.* 1997 Apr;34(1):55-68.
79. Cines DB, Pollak ES, Buck CA, Loscalzo J, Zimmerman GA, McEver RP, et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood.* 1998 May 15;91(10):3527-61.
80. Berglund GL. Ultrasound in clinical trials of atherosclerosis. Introduction. *J Intern Med.* 1994 Nov;236(5):551-3.
81. Salonen R, Salonen JT. Determinants of carotid intima-media thickness: a population-based ultrasonography study in eastern Finnish men. *J Intern Med.* 1991 Mar;229(3):225-31.
82. Bonithon-Kopp C, Scarabin PY, Taquet A, Touboul PJ, Malmejac A, Guize L. Risk factors for early carotid atherosclerosis in middle-aged French women. *Arterioscler Thromb.* 1991 Jul-Aug;11(4):966-72.
83. Grobbee DE, Bots ML. Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *J Intern Med.* 1994 Nov;236(5):567-73.
84. Cheng ZJ, Vapaatalo H, Mervaala E. Angiotensin II and vascular inflammation. *Med Sci Monit.* 2005 Jun;11(6):RA194-205.
85. Kerner W. The UK Prospective Diabetes Study. *Lancet.* 1998 Dec 12;352(9144):1934.
86. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care.* 2013 May;36(5):1384-95.
87. Rewers M, Pihoker C, Donaghue K, Hanas R, Swift P, Klingensmith GJ. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2009 Sep;10 Suppl 12:71-81.
88. Northam EA, Rankins D, Lin A, Wellard RM, Pell GS, Finch SJ, et al. Central nervous system function in youth with type 1 diabetes 12 years after disease onset. *Diabetes Care.* 2009 Mar;32(3):445-50.
89. Asvold BO, Sand T, Hestad K, Bjorgaas MR. Cognitive function in type 1 diabetic adults with early exposure to severe hypoglycemia: a 16-year follow-up study. *Diabetes Care.* 2010 Sep;33(9):1945-7.
90. Nishimura A, Kobayashi K, Yagasaki H, Saito T, Nagamine K, Mitsui Y, et al. Role of counterregulatory hormones for glucose metabolism in children and adolescents with type 1 diabetes. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2011 Oct;20(4):73-80.
91. Aggoun Y, Bonnet D, Sidi D, Girardet JP, Brucker E, Polak M, et al. Arterial mechanical changes in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000 Sep;20(9):2070-5.
92. Raitakari OT, Celermajer DS. Flow-mediated dilatation. *Br J Clin Pharmacol.* 2000 Nov;50(5):397-404.
93. Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, Varille V, Guy-Grand B, Sidi D, et al. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *Lancet.* 2001 Oct 27;358(9291):1400-4.
94. Hamburg NM, Benjamin EJ. Assessment of endothelial function using digital pulse amplitude tonometry. *Trends Cardiovasc Med.* 2009 Jan;19(1):6-11.

95. Gul KM, Ahmadi N, Wang Z, Jamieson C, Nasir K, Metcalfe R, et al. Digital thermal monitoring of vascular function: a novel tool to improve cardiovascular risk assessment. *Vasc Med*. 2009 May;14(2):143-8.
96. Haller MJ, Stein J, Shuster J, Theriaque D, Silverstein J, Schatz DA, et al. Peripheral artery tonometry demonstrates altered endothelial function in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2007 Aug;8(4):193-8.
97. Davies JI, Struthers AD. Pulse wave analysis and pulse wave velocity: a critical review of their strengths and weaknesses. *J Hypertens*. 2003 Mar;21(3):463-72.
98. Cheung YF, Brogan PA, Pilla CB, Dillon MJ, Redington AN. Arterial distensibility in children and teenagers: normal evolution and the effect of childhood vasculitis. *Arch Dis Child*. 2002 Oct;87(4):348-51.
99. Ahimastos AA, Formosa M, Dart AM, Kingwell BA. Gender differences in large artery stiffness pre- and post puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Nov;88(11):5375-80.
100. Gil TY, Sung CY, Shim SS, Hong YM. Intima-media thickness and pulse wave velocity in hypertensive adolescents. *J Korean Med Sci*. 2008 Feb;23(1):35-40.
101. Haller MJ, Samyn M, Nichols WW, Brusko T, Wasserfall C, Schwartz RF, et al. Radial artery tonometry demonstrates arterial stiffness in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2004 Dec;27(12):2911-7.
102. Urbina EM, Kimball TR, McCoy CE, Khoury PR, Daniels SR, Dolan LM. Youth with obesity and obesity-related type 2 diabetes mellitus demonstrate abnormalities in carotid structure and function. *Circulation*. 2009 Jun 9;119(22):2913-9.
103. Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Increased common carotid intima-media thickness. Adaptive response or a reflection of atherosclerosis? Findings from the Rotterdam Study. *Stroke*. 1997 Dec;28(12):2442-7.
104. 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 Sep;23(9):1707-15.
105. 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 Nov;16(11):1593-602.
106. Zhu W, Huang X, He J, Li M, Neubauer H. Arterial intima-media thickening and endothelial dysfunction in obese Chinese children. *Eur J Pediatr*. 2005 Jun;164(6):337-44.
107. Iannuzzi A, Licenziati MR, Acampora C, Renis M, Agrusta M, Romano L, et al. Carotid artery stiffness in obese children with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 2006 Feb 15;97(4):528-31.
108. Lamotte C, Iliescu C, Libersa C, Gottrand F. Increased intima-media thickness of the carotid artery in childhood: a systematic review of observational studies. *Eur J Pediatr*. 2011 Jun;170(6):719-29.
109. Krebs A, Schmidt-Trucksass A, Alt J, Doerfer J, Krebs K, Winkler K, et al. Synergistic effects of elevated systolic blood pressure and hypercholesterolemia on carotid intima-media thickness in children and adolescents. *Pediatr Cardiol*. 2009 Nov;30(8):1131-6.

110. Yavuz T, Akcay A, Omeroglu RE, Bundak R, Sukur M. Ultrasonic evaluation of early atherosclerosis in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002 Sep-Oct;15(8):1131-6.
111. Jarvisalo MJ, Raitakari M, Toikka JO, Putto-Laurila A, Rontu R, Laine S, et al. Endothelial dysfunction and increased arterial intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Circulation.* 2004 Apr 13;109(14):1750-5.
112. Singh TP, Groehn H, Kazmers A. Vascular function and carotid intimal-medial thickness in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Feb 19;41(4):661-5.
113. Yamasaki Y, Kawamori R, Matsushima H, Nishizawa H, Kodama M, Kajimoto Y, et al. Atherosclerosis in carotid artery of young IDDM patients monitored by ultrasound high-resolution B-mode imaging. *Diabetes.* 1994 May;43(5):634-9.
114. Glowinska-Olszewska B, Tolwinska J, Urban M. Relationship between endothelial dysfunction, carotid artery intima media thickness and circulating markers of vascular inflammation in obese hypertensive children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007 Oct;20(10):1125-36.
115. Brohall G, Oden A, Fagerberg B. Carotid artery intima-media thickness in patients with Type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance: a systematic review. *Diabet Med.* 2006 Jun;23(6):609-16.
116. Lane HA, Smith JC, Davies JS. Noninvasive assessment of preclinical atherosclerosis. *Vasc Health Risk Manag.* 2006;2(1):19-30.
117. Kanters SD, Algra A, van Leeuwen MS, Banga JD. Reproducibility of in vivo carotid intima-media thickness measurements: a review. *Stroke.* 1997 Mar;28(3):665-71.
118. 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 Dec;74(6):1399-406.
119. Wong M, Edelstein J, Wollman J, Bond MG. Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall. Verification of intima-media thickness. *Arterioscler Thromb.* 1993 Apr;13(4):482-6.
120. Riley WA, Barnes RW, Applegate WB, Dempsey R, Hartwell T, Davis VG, et al. Reproducibility of noninvasive ultrasonic measurement of carotid atherosclerosis. The Asymptomatic Carotid Artery Plaque Study. *Stroke.* 1992 Aug;23(8):1062-8.
121. Pauciullo P, Iannuzzi A, Sartorio R, Irace C, Covetti G, Di Costanzo A, et al. Increased intima-media thickness of the common carotid artery in hypercholesterolemic children. *Arterioscler Thromb.* 1994 Jul;14(7):1075-9.
122. Blankenhorn DH, Selzer RH, Crawford DW, Barth JD, Liu CR, Liu CH, et al. Beneficial effects of colestipol-niacin therapy on the common carotid artery. Two- and four-year reduction of intima-media thickness measured by ultrasound. *Circulation.* 1993 Jul;88(1):20-8.
123. Furberg CD, Byington RP, Craven TE. Lessons learned from clinical trials with ultrasound end-points. *J Intern Med.* 1994 Nov;236(5):575-80.
124. Salonen JT, Salonen R. Risk factors for carotid and femoral atherosclerosis in hypercholesterolaemic men. *J Intern Med.* 1994 Nov;236(5):561-6.
125. Wikstrand J, Wendelhag I. Methodological considerations of ultrasound investigation of intima-media thickness and lumen diameter. *J Intern Med.* 1994 Nov;236(5):555-9.

126. Espeland MA, Craven TE, Riley WA, Corson J, Romont A, Furberg CD. Reliability of longitudinal ultrasonographic measurements of carotid intimal-medial thicknesses. Asymptomatic Carotid Artery Progression Study Research Group. *Stroke*. 1996 Mar;27(3):480-5.
127. Solberg LA, Eggen DA. Localization and sequence of development of atherosclerotic lesions in the carotid and vertebral arteries. *Circulation*. 1971 May;43(5):711-24.
128. Crouse JR, 3rd, Craven TE, Hagaman AP, Bond MG. Association of coronary disease with segment-specific intimal-medial thickening of the extracranial carotid artery. *Circulation*. 1995 Sep 1;92(5):1141-7.
129. Baldassarre D, Werba JP, Tremoli E, Poli A, Pazzucconi F, Sirtori CR. Common carotid intima-media thickness measurement. A method to improve accuracy and precision. *Stroke*. 1994 Aug;25(8):1588-92.
130. Selzer RH, Hodis HN, Kwong-Fu H, Mack WJ, Lee PL, Liu CR, et al. Evaluation of computerized edge tracking for quantifying intima-media thickness of the common carotid artery from B-mode ultrasound images. *Atherosclerosis*. 1994 Nov;111(1):1-11.
131. O'Leary DH, Polak JF, Wolfson SK, Jr., Bond MG, Bommer W, Sheth S, et al. Use of sonography to evaluate carotid atherosclerosis in the elderly. The Cardiovascular Health Study. CHS Collaborative Research Group. *Stroke*. 1991 Sep;22(9):1155-63.
132. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis*. 2007;23(1):75-80.
133. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008 Feb;21(2):93-111; quiz 89-90.
134. Glowinska B, Urban M, Peczynska J, Florys B. Soluble adhesion molecules (sICAM-1, sVCAM-1) and selectins (sE selectin, sP selectin, sL selectin) levels in children and adolescents with obesity, hypertension, and diabetes. *Metabolism*. 2005 Aug;54(8):1020-6.
135. 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 May;117(5):1560-7.
136. Ferro D, Pittoni V, Quintarelli C, Basili S, Saliola M, Caroselli C, et al. Coexistence of anti-phospholipid antibodies and endothelial perturbation in systemic lupus erythematosus patients with ongoing prothrombotic state. *Circulation*. 1997 Mar 18;95(6):1425-32.
137. Romano M, Pomilio M, Vigneri S, Falco A, Chiesa PL, Chiarelli F, et al. Endothelial perturbation in children and adolescents with type 1 diabetes: association with markers of the inflammatory reaction. *Diabetes Care*. 2001 Sep;24(9):1674-8.

138. 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(1):21-4.
139. Hirano T, Ookubo K, Kashiwazaki K, Tajima H, Yoshino G, Adachi M. Vascular endothelial markers, von Willebrand factor and thrombomodulin index, are specifically elevated in type 2 diabetic patients with nephropathy: comparison of primary renal disease. *Clin Chim Acta*. 2000 Sep;299(1-2):65-75.
140. Beauloye V, Zech F, Tran HT, Clapuyt P, Maes M, Brichard SM. Determinants of early atherosclerosis in obese children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Aug;92(8):3025-32.
141. 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 Jul;112(7):378-82.
142. Jarvisalo MJ, Harmoinen A, Hakanen M, Paakkunainen U, Viikari J, Hartiala J, et al. Elevated serum C-reactive protein levels and early arterial changes in healthy children. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002 Aug 1;22(8):1323-8.
143. Pilz S, Horejsi R, Moller R, Almer G, Scharnagl H, Stojakovic T, et al. Early atherosclerosis in obese juveniles is associated with low serum levels of adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Aug;90(8):4792-6.
144. Kim CS, Park HS, Kawada T, Kim JH, Lim D, Hubbard NE, et al. Circulating levels of MCP-1 and IL-8 are elevated in human obese subjects and associated with obesity-related parameters. *Int J Obes (Lond)*. 2006 Sep;30(9):1347-55.
145. El-Mesallamy HO, Hamdy NM, Ibrahim SM. Adiponectin and pro-inflammatory cytokines in obese diabetic boys. *Indian Pediatr*. 2011 Oct;48(10):815-6.
146. Su SC, Pei D, Hsieh CH, Hsiao FC, Wu CZ, Hung YJ. Circulating pro-inflammatory cytokines and adiponectin in young men with type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 2011 Jun;48(2):113-9.
147. Megnien JL, Gariépy J, Saudubray JM, Nuoffer JM, Denarie N, Levenson J, et al. Evidence of carotid artery wall hypertrophy in homozygous homocystinuria. *Circulation*. 1998 Nov 24;98(21):2276-81.
148. Henry RM, Kostense PJ, Bos G, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, et al. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: The Hoorn Study. *Kidney Int*. 2002 Oct;62(4):1402-7.
149. Vaccaro O, Perna AF, Mancini FP, Iovine C, Cuomo V, Sacco M, et al. Plasma homocysteine and microvascular complications in type 1 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2000 Dec;10(6):297-304.
150. Neugebauer S, Tarnow L, Stehouwer C, Teerlink T, Baba T, Watanabe T, et al. Total plasma homocysteine is associated with hypertension in Type I diabetic patients. *Diabetologia*. 2002 Sep;45(9):1315-24.
151. Malyankar UM, Scatena M, Suchland KL, Yun TJ, Clark EA, Giachelli CM. Osteoprotegerin is an alpha vbeta 3-induced, NF-kappa B-dependent survival factor for endothelial cells. *J Biol Chem*. 2000 Jul 14;275(28):20959-62.
152. Van Campenhout A, Golledge J. Osteoprotegerin, vascular calcification and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2009 Jun;204(2):321-9.

153. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, Morony S, Tarpley J, Capparelli C, et al. osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev.* 1998 May 1;12(9):1260-8.
154. Tyson KL, Reynolds JL, McNair R, Zhang Q, Weissberg PL, Shanahan CM. Osteo/chondrocytic transcription factors and their target genes exhibit distinct patterns of expression in human arterial calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003 Mar 1;23(3):489-94.
155. Dhore CR, Cleutjens JP, Lutgens E, Cleutjens KB, Geusens PP, Kitslaar PJ, et al. Differential expression of bone matrix regulatory proteins in human atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001 Dec;21(12):1998-2003.
156. Schoppet M, Sattler AM, Schaefer JR, Herzum M, Maisch B, Hofbauer LC. Increased osteoprotegerin serum levels in men with coronary artery disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Mar;88(3):1024-8.
157. Venuraju SM, Yerramasu A, Corder R, Lahiri A. Osteoprotegerin as a predictor of coronary artery disease and cardiovascular mortality and morbidity. *J Am Coll Cardiol.* 2010 May 11;55(19):2049-61.
158. Carnevale V, Romagnoli E, D'Erasmus E. Skeletal involvement in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev.* 2004 May-Jun;20(3):196-204.
159. Valerio G, del Puente A, Esposito-del Puente A, Buono P, Mozzillo E, Franzese A. The lumbar bone mineral density is affected by long-term poor metabolic control in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Horm Res.* 2002;58(6):266-72.
160. Heap J, Murray MA, Miller SC, Jalili T, Moyer-Mileur LJ. Alterations in bone characteristics associated with glycemic control in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr.* 2004 Jan;144(1):56-62.
161. Chen NX, Moe SM. Arterial calcification in diabetes. *Curr Diab Rep.* 2003 Feb;3(1):28-32.
162. Jono S, Ikari Y, Shioi A, Mori K, Miki T, Hara K, et al. Serum osteoprotegerin levels are associated with the presence and severity of coronary artery disease. *Circulation.* 2002 Sep 3;106(10):1192-4.
163. Abedin M, Omland T, Ueland T, Khera A, Aukrust P, Murphy SA, et al. Relation of osteoprotegerin to coronary calcium and aortic plaque (from the Dallas Heart Study). *Am J Cardiol.* 2007 Feb 15;99(4):513-8.
164. Kiechl S, Schett G, Wenning G, Redlich K, Oberhollenzer M, Mayr A, et al. Osteoprotegerin is a risk factor for progressive atherosclerosis and cardiovascular disease. *Circulation.* 2004 May 11;109(18):2175-80.
165. Ali Z, Ellington AA, Mosley TH, Jr., Kullo IJ. Association of serum osteoprotegerin with ankle-brachial index and urine albumin: creatinine ratio in African-Americans and non-Hispanic whites. *Atherosclerosis.* 2009 Oct;206(2):575-80.
166. Shargorodsky M, Boaz M, Luckish A, Matas Z, Gavish D, Mashavi M. Osteoprotegerin as an independent marker of subclinical atherosclerosis in osteoporotic postmenopausal women. *Atherosclerosis.* 2009 Jun;204(2):608-11.
167. Nybo M, Rasmussen LM. The capability of plasma osteoprotegerin as a predictor of cardiovascular disease: a systematic literature review. *Eur J Endocrinol.* 2008 Nov;159(5):603-8.

168. Rasmussen LM, Tarnow L, Hansen TK, Parving HH, Flyvbjerg A. Plasma osteoprotegerin levels are associated with glycaemic status, systolic blood pressure, kidney function and cardiovascular morbidity in type 1 diabetic patients. *Eur J Endocrinol*. 2006 Jan;154(1):75-81.
169. Nabipour I, Kalantarhormozi M, Larijani B, Assadi M, Sanjdideh Z. Osteoprotegerin in relation to type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Metabolism*. 2010 May;59(5):742-7.
170. Gannage-Yared MH, Yaghi C, Habre B, Khalife S, Noun R, Germanos-Haddad M, et al. Osteoprotegerin in relation to body weight, lipid parameters insulin sensitivity, adipocytokines, and C-reactive protein in obese and non-obese young individuals: results from both cross-sectional and interventional study. *Eur J Endocrinol*. 2008 Mar;158(3):353-9.
171. Avignon A, Sultan A, Piot C, Elaerts S, Cristol JP, Dupuy AM. Osteoprotegerin is associated with silent coronary artery disease in high-risk but asymptomatic type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2005 Sep;28(9):2176-80.
172. Xiang GD, Xu L, Zhao LS, Yue L, Hou J. The relationship between plasma osteoprotegerin and endothelium-dependent arterial dilation in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2006 Jul;55(7):2126-31.
173. Galluzzi F, Stagi S, Salti R, Toni S, Piscitelli E, Simonini G, et al. Osteoprotegerin serum levels in children with type 1 diabetes: a potential modulating role in bone status. *Eur J Endocrinol*. 2005 Dec;153(6):879-85.
174. Blazquez-Medela AM, Garcia-Ortiz L, Gomez-Marcos MA, Recio-Rodriguez JI, Sanchez-Rodriguez A, Lopez-Novoa JM, et al. Osteoprotegerin is associated with cardiovascular risk in hypertension and/or diabetes. *Eur J Clin Invest*. 2012 May;42(5):548-56.
175. Xiang GD, Sun HL, Zhao LS. Changes of osteoprotegerin before and after insulin therapy in type 1 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007 May;76(2):199-206.
176. Akinci B, Demir T, Celtik A, Baris M, Yener S, Ozcan MA, et al. Serum osteoprotegerin is associated with carotid intima media thickness in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008 Nov;82(2):172-8.
177. Browner WS, Lui LY, Cummings SR. Associations of serum osteoprotegerin levels with diabetes, stroke, bone density, fractures, and mortality in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Feb;86(2):631-7.
178. Flyvbjerg A. Diabetic angiopathy, the complement system and the tumor necrosis factor superfamily. *Nat Rev Endocrinol*. 2010 Feb;6(2):94-101.
179. Ovchinnikova O, Gylfe A, Bailey L, Nordstrom A, Rudling M, Jung C, et al. Osteoprotegerin promotes fibrous cap formation in atherosclerotic lesions of ApoE-deficient mice--brief report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009 Oct;29(10):1478-80.
180. Morony S, Tintut Y, Zhang Z, Cattley RC, Van G, Dwyer D, et al. Osteoprotegerin inhibits vascular calcification without affecting atherosclerosis in *Idlr*(-/-) mice. *Circulation*. 2008 Jan 22;117(3):411-20.
181. Breland UM, Hollan I, Saatvedt K, Almdahl SM, Damas JK, Yndestad A, et al. Inflammatory markers in patients with coronary artery disease with and without inflammatory rheumatic disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Jun;49(6):1118-27.



182. Lieb W, Gona P, Larson MG, Massaro JM, Lipinska I, Keaney JF, Jr., et al. Biomarkers of the osteoprotegerin pathway: clinical correlates, subclinical disease, incident cardiovascular disease, and mortality. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010 Sep;30(9):1849-54.
183. Mogelvang R, Pedersen SH, Flyvbjerg A, Bjerre M, Iversen AZ, Galatius S, et al. Comparison of osteoprotegerin to traditional atherosclerotic risk factors and high-sensitivity C-reactive protein for diagnosis of atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 2012 Feb 15;109(4):515-20.
184. Ueland T, Jemtland R, Godang K, Kjekshus J, Hognestad A, Omland T, et al. Prognostic value of osteoprotegerin in heart failure after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Nov 16;44(10):1970-6.
185. Crisafulli A, Micari A, Altavilla D, Saporito F, Sardella A, Passaniti M, et al. Serum levels of osteoprotegerin and RANKL in patients with ST elevation acute myocardial infarction. *Clin Sci (Lond).* 2005 Oct;109(4):389-95.
186. Yang Q, Lu S, Chen Y, Song X, Jin Z, Yuan F, et al. Plasma osteoprotegerin levels and long-term prognosis in patients with intermediate coronary artery lesions. *Clin Cardiol.* 2011 Jul;34(7):447-53.
187. Hofbauer LC, Schoppet M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA.* 2004 Jul 28;292(4):490-5.
188. Jensen JK, Ueland T, Atar D, Gullestad L, Mickley H, Aukrust P, et al. Osteoprotegerin concentrations and prognosis in acute ischaemic stroke. *J Intern Med.* 2010 Apr;267(4):410-7.
189. Pedersen ER, Ueland T, Seifert R, Aukrust P, Schartum-Hansen H, Ebbing M, et al. Serum osteoprotegerin levels and long-term prognosis in patients with stable angina pectoris. *Atherosclerosis.* 2010 Oct;212(2):644-9.
190. Ueland T, Wilson SG, Amirul Islam FM, Mullin B, Devine A, Bollerslev J, et al. A cohort study of the effects of serum osteoprotegerin and osteoprotegerin gene polymorphisms on cardiovascular mortality in elderly women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009 Dec;71(6):828-33.
191. Semb AG, Ueland T, Aukrust P, Wareham NJ, Luben R, Gullestad L, et al. Osteoprotegerin and soluble receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and risk for coronary events: a nested case-control approach in the prospective EPIC-Norfolk population study 1993-2003. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009 Jun;29(6):975-80.
192. Zagura M, Serg M, Kampus P, Zilmer M, Zilmer K, Eha J, et al. Association of osteoprotegerin with aortic stiffness in patients with symptomatic peripheral artery disease and in healthy subjects. *Am J Hypertens.* 2010 Jun;23(6):586-91.
193. Davis PH, Dawson JD, Riley WA, Lauer RM. Carotid intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age: The Muscatine Study. *Circulation.* 2001 Dec 4;104(23):2815-9.
194. Nathan DM. Long-term complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993 Jun 10;328(23):1676-85.
195. Jarvisalo MJ, Putto-Laurila A, Jartti L, Lehtimäki T, Solakivi T, Ronnema T, et al. Carotid artery intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Diabetes.* 2002 Feb;51(2):493-8.
196. Altinova AE, Toruner F, Akturk M, Bukan N, Yetkin I, Cakir N, et al. Relationship between serum osteoprotegerin, glycemic control, renal function

and markers of atherosclerosis in type 2 diabetes. *Scand J Clin Lab Invest.* 2011 Jul;71(4):340-3.

197. Grauslund J, Rasmussen LM, Green A, Sjolie AK. Does osteoprotegerin relate to micro- and macrovascular complications in long-term type 1 diabetes? *Scand J Clin Lab Invest.* 2010 Apr 19;70(3):188-93.

198. Golledge J, McCann M, Mangan S, Lam A, Karan M. Osteoprotegerin and osteopontin are expressed at high concentrations within symptomatic carotid atherosclerosis. *Stroke.* 2004 Jul;35(7):1636-41.

199. Poulsen MK, Nybo M, Dahl J, Hosbond S, Poulsen TS, Johansen A, et al. Plasma osteoprotegerin is related to carotid and peripheral arterial disease, but not to myocardial ischemia in type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2011;10:76.

200. Ishiyama M, Suzuki E, Katsuda J, Murase H, Tajima Y, Horikawa Y, et al. Associations of coronary artery calcification and carotid intima-media thickness with plasma concentrations of vascular calcification inhibitors in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009 Aug;85(2):189-96.

201. Shin JY, Shin YG, Chung CH. Elevated serum osteoprotegerin levels are associated with vascular endothelial dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2006 Jul;29(7):1664-6.

202. Terekeci HM, Senol MG, Top C, Sahan B, Celik S, Sayan O, et al. Plasma osteoprotegerin concentrations in type 2 diabetic patients and its association with neuropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2009 Mar;117(3):119-23.

203. Avignon A, Sultan A, Piot C, Mariano-Goulart D, Thuan Dit Dieudonne JF, Cristol JP, et al. Osteoprotegerin: a novel independent marker for silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic patients. *Diabetes Care.* 2007 Nov;30(11):2934-9.

204. Bo S, Valpreda S, Menato G, Bardelli C, Botto C, Gambino R, et al. Should we consider gestational diabetes a vascular risk factor? *Atherosclerosis.* 2007 Oct;194(2):e72-9.

205. Xiang AH, Hodis HN, Kawakubo M, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, et al. Effect of pioglitazone on progression of subclinical atherosclerosis in non-diabetic premenopausal Hispanic women with prior gestational diabetes. *Atherosclerosis.* 2008 Jul;199(1):207-14.

206. Abdelghaffar S, El Amir M, El Hadidi A, El Mougi F. Carotid intima-media thickness: an index for subclinical atherosclerosis in type 1 diabetes. *J Trop Pediatr.* 2006 Feb;52(1):39-45.

207. Chan NN, Vallance P, Colhoun HM. Nitric oxide and vascular responses in Type I diabetes. *Diabetologia.* 2000 Feb;43(2):137-47.

208. Donaghue KC, Robinson J, McCredie R, Fung A, Silink M, Celermajer DS. Large vessel dysfunction in diabetic adolescents and its relationship to small vessel complications. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1997 Nov-Dec;10(6):593-8.

209. Wiltshire EJ, Gent R, Hirte C, Pena A, Thomas DW, Couper JJ. Endothelial dysfunction relates to folate status in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes.* 2002 Jul;51(7):2282-6.

210. Civilibal M, Duru NS, Eleveli M. Subclinical atherosclerosis and ambulatory blood pressure in children with metabolic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2014 Jun 7.

211. Erkocoglu M, Ozon ZA, Gocmen R, Alikasifoglu A, Gonc N, Kandemir N. Carotid intima media thickness in adolescents with increased risk for atherosclerosis. *Turk J Pediatr.* 2013 Sep-Oct;55(5):510-8.
212. Ciftel M, Ertug H, Parlak M, Akcurin G, Kardelen F. Investigation of endothelial dysfunction and arterial stiffness in children with type 1 diabetes mellitus and the association with diastolic dysfunction. *Diab Vasc Dis Res.* 2014 Jan;11(1):19-25.
213. Babar GS, Zidan H, Widlansky ME, Das E, Hoffmann RG, Daoud M, et al. Impaired endothelial function in preadolescent children with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2011 Mar;34(3):681-5.
214. Rabago Rodriguez R, Gomez-Diaz RA, Tanus Haj J, Avelar Garnica FJ, Ramirez Soriano E, Nishimura Meguro E, et al. Carotid intima-media thickness in pediatric type 1 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2007 Oct;30(10):2599-602.
215. Eltayeb AA, Ahmad FA, Sayed DM, Osama AM. Subclinical Vascular Endothelial Dysfunctions and Myocardial Changes With Type 1 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. *Pediatr Cardiol.* 2014 Mar 5.
216. Bayir O, Korkmaz HA, Dizdarer C, Mese T, Tavli V. Carotid artery intima-media thickness in pediatric type 1 diabetic patients. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2014 May 26.
217. Stankovic SM, Zivic SR, Saranac L, Cvetkovic V, Pesic M, Vasic K, et al. Determinants of atherosclerosis in children and adolescents with diabetes type 1. *Endokrynol Pol.* 2012;63(6):414-9.
218. Dawson JD, Sonka M, Blecha MB, Lin W, Davis PH. Risk factors associated with aortic and carotid intima-media thickness in adolescents and young adults: the Muscatine Offspring Study. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Jun 16;53(24):2273-9.
219. Freedman DS, Patel DA, Srinivasan SR, Chen W, Tang R, Bond MG, et al. The contribution of childhood obesity to adult carotid intima-media thickness: the Bogalusa Heart Study. *Int J Obes (Lond).* 2008 May;32(5):749-56.
220. Orsi CM, Hale DE, Lynch JL. Pediatric obesity epidemiology. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2011 Feb;18(1):14-22.
221. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and complication risk in type 1 diabetes: "double diabetes" in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care.* 2007 Mar;30(3):707-12.
222. Oh ES, Rhee EJ, Oh KW, Lee WY, Baek KH, Yoon KH, et al. Circulating osteoprotegerin levels are associated with age, waist-to-hip ratio, serum total cholesterol, and low-density lipoprotein cholesterol levels in healthy Korean women. *Metabolism.* 2005 Jan;54(1):49-54.
223. Vik A, Mathiesen EB, Johnsen SH, Brox J, Wilsgaard T, Njolstad I, et al. Serum osteoprotegerin, sRANKL and carotid plaque formation and growth in a general population--the Tromso study. *J Thromb Haemost.* 2010 May;8(5):898-905.
224. Vik A, Mathiesen EB, Brox J, Wilsgaard T, Njolstad I, Jorgensen L, et al. Relation between serum osteoprotegerin and carotid intima media thickness in a general population - the Tromso Study. *J Thromb Haemost.* 2010 Oct;8(10):2133-9.

225. Wasilewska A, Rybi-Szuminska AA, Zoch-Zwierz W. Serum osteoprotegrin (OPG) and receptor activator of nuclear factor kappaB (RANKL) in healthy children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2009 Dec;22(12):1099-104.
226. Buzi F, Maccarinelli G, Guaragni B, Ruggeri F, Radetti G, Meini A, et al. Serum osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factors kB (RANKL) concentrations in normal children and in children with pubertal precocity, Turner's syndrome and rheumatoid arthritis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004 Jan;60(1):87-91.
227. Kim SM, Lee J, Ryu OH, Lee KW, Kim HY, Seo JA, et al. Serum osteoprotegerin levels are associated with inflammation and pulse wave velocity. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005 Nov;63(5):594-8.
228. Siepi D, Marchesi S, Vaudo G, Lupattelli G, Bagaglia F, Pirro M, et al. Preclinical vascular damage in white postmenopausal women: the relevance of osteoprotegerin. *Metabolism.* 2008 Mar;57(3):321-5.
229. Kiechl S, Schett G, Schwaiger J, Seppi K, Eder P, Egger G, et al. Soluble receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand and risk for cardiovascular disease. *Circulation.* 2007 Jul 24;116(4):385-91.
230. Holecki M, Zahorska-Markiewicz B, Janowska J, Nieszporek T, Wojaczynska-Stanek K, Zak-Golab A, et al. The influence of weight loss on serum osteoprotegerin concentration in obese perimenopausal women. *Obesity (Silver Spring).* 2007 Aug;15(8):1925-9.
231. Dimitri P, Wales JK, Bishop N. Adipokines, bone-derived factors and bone turnover in obese children; evidence for altered fat-bone signalling resulting in reduced bone mass. *Bone.* 2011 Feb;48(2):189-96.
232. Mack WJ, LaBree L, Liu C, Selzer RH, Hodis HN. Correlations between measures of atherosclerosis change using carotid ultrasonography and coronary angiography. *Atherosclerosis.* 2000 Jun;150(2):371-9.
233. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation.* 1997 Sep 2;96(5):1432-7.
234. Findlay DM, Atkins GJ. Relationship between serum RANKL and RANKL in bone. *Osteoporos Int.* 2011 Oct;22(10):2597-602.

## Δ. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

## 1. ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

## ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

### ΑΤΟΜΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ : Τσουβαλάς Εμμανουήλ  
ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΙΚΙΑΣ : Φειδιππίδου 6, ΤΚ:11526, Αθήνα  
ΤΗΛΕΦΩΝΑ : 2110147616, 6947726779  
ΕΤΟΣ ΓΕΝΝΗΣΕΩΣ : 1971  
ΤΟΠΟΣ ΓΕΝΝΗΣΕΩΣ : Αθήνα  
ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ : Έγγαμος με ένα παιδί

### ΤΙΤΛΟΙ ΣΠΟΥΔΩΝ

- 1990-1991: Ελληνογαλλική Σχολή “Ο Άγιος Παύλος”: Απολυτήριο Γενικού Λυκείου.
- **22/07/1999 Πτυχίο Ιατρικής από το Δεύτερο Πανεπιστήμιο της Νάπολης, Ιταλίας** (SECONDA UNIVERSITA DEGLI STUDI DI NAPOLI – FACOLTA DI MEDICINA E CHIRURGIA – NAPOLI – ITALIA). **Βαθμός πτυχίου:** 101/110, αναγόμενος στην Ελληνική βαθμολογική κλίμακα σε οκτώ και ενενήντα επτά εκατοστά (8,97) «ΑΡΙΣΤΑ».
- 08/09/2000: Αναγνώριση του πτυχίου Ιατρικής από το ΔΙ.Κ.Α.Τ.Σ.Α.  
26/07/2000: Χορήγηση άδειας άσκησης του Ιατρικού επαγγέλματος .
- 11/07/2000: Αναγνώριση τίτλου σπουδών από το Ιταλικό Υπουργείο Υγείας.
- 30/06/2000: Λήψη άδειας άσκησης στην Ιταλία (βαθμολογία 27/30).

### ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

ΑΓΓΛΙΚΑ : First Certificate In English, University of Cambridge.

ΓΑΛΛΙΚΑ: Certificat de langue française.

Certificat de langue et civilisation française.

ΙΤΑΛΙΚΑ : Seconda Università di Napoli (S.U.N.), Primo Policlinico,  
Facoltà di Medicina e Chirurgia .

### **ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ**

- Από 01-12-1999 έως 31-12-1999: Εργασία στο Εργαστήριο Βιοπαθολογίας του 417 Ν.Ι.Μ.Τ.Σ ως άμισθος ασκούμενος Ιατρός.
- Από 01-10-1999 έως 30-11-1999: Εργασία στην Γ` Παθολογική Κλινική του 417 Ν.Ι.Μ.Τ.Σ ως άμισθος ασκούμενος Ιατρός.
- Από 01-01-2000 έως 15-01-2000: Εργασία στο Παιδιατρικό Τμήμα του 417 Ν.Ι.Μ.Τ.Σ ως άμισθος ασκούμενος Ιατρός.
- Από 16-01-2000 έως 31-01-2000: Εργασία στην Γυναικολογική Κλινική του 417 Ν.Ι.Μ.Τ.Σ ως άμισθος ασκούμενος Ιατρός.
- Από 01-02-2000 έως 28-02-2000: Εργασία στην Α` Χειρουργική Κλινική του 417 Ν.Ι.Μ.Τ.Σ ως άμισθος ασκούμενος Ιατρός.
- Από 01-03-2000 έως 31-03-2000: Εργασία στο Σ.Α.Β Τ.Μ.Υ Αλεξάνδρας ως άμισθος ασκούμενος Ιατρός.
- Από 30-08-2000 έως 29-11-2000: Υποχρεωτική Τρίμηνη Εκπαίδευση στο Γενικό Νομαρχιακό Νοσοκομείο Καρδίτσας.
- Από 18-12-2000 έως 17-12-2001: Θητεία στο άγονο Περιφερειακό Ιατρείο Λουτροπηγής Ν. Καρδίτσας.
- Από 01-06-2001 έως 15-10-2001: Μερική εξυπηρέτηση για την ιατρική κάλυψη των Λουτρών Σμοκόβου Καρδίτσας, μέσα στο πλαίσιο της θητείας του Περιφερειακού Ιατρείου.
- Από 22-04-2002 έως 21-08-2003: Ειδικότητα Παθολογίας για δεκαπέντε (15) μήνες στο Ναυτικό Νοσοκομείο Σαλαμίνας (Ν.Ν.Σ.).
- Από 02-10-2003 έως 06-02-2006: Πραγματοποίηση εφημεριών παθολογικού τομέα στο Ευγενίδειο Θεραπευτήριο Α.Ε.



- Από 06-02-2006 έως 09-11-2009: Ειδικότητα Παιδιατρικής στη Β' Παιδιατρική Πανεπιστημιακή Κλινική του Νοσοκομείου Παίδων Αθηνών 'Π. & Α. Κυριακού'
- Από 02-02-2010 έως σήμερα: Παιδίατρος στην εταιρεία «SOS ΙΑΤΡΟΙ Α. Ε.».
- Από 12-02-2010 έως 30-08-2013: Επιμελητής Παιδιατρικής Κλινικής στο «ΙΑΤΡΙΚΟ ΑΘΗΝΩΝ Ε. Α. Ε.».
- Από το 12-06-2010 έως σήμερα: Παιδίατρος θαλάμου νεογνών στο Νοσοκομείο «ΓΑΙΑ Ε. Α. Ε.».

### **ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ - ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΑ ΜΑΘΗΜΑΤΑ**

- Μάρτιος 1996: Σεμινάριο Πρώτων Βοηθειών: 'Verso Non Dove' στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο FEDERICO II, Napoli-Italia.
- 12/12/1997: Συνέδριο για τον αυτοέλεγχο του Σακχαρώδη Διαβήτη (Convegno su Autocontrollo e Diabete Mellito, presso Hotel Royal, Seconda Università di Napoli, S.U.N.) Napoli-Italia.
- 15/11/1997: Εθνική συνάντηση της Ένωσης για την μελέτη των κληρονομικών καρκίνων του εντέρου, Πανεπιστήμιο Νάπολης Federico II, Ιταλία (Riunione nazionale del Gruppo di studio dei tumori ereditari del colon-retto, presso Hotel delle Terme di Agnano. Università di Napoli: Federico II).
- 13-05-2000: Συνάντηση Γαστρεντερολογίας – Πανεπιστημιακή έδρα Γαστρεντερολογίας. Δευτέρου Πανεπιστημίου Νάπολης, Ιταλία (Incontri di Gastroenterologia presso Hotel Magestic. Cattedra di Gastroenterologia, Direttore: R.Carratù – Napoli – Italia).
- 18-6-2000: Σεμινάριο Επείγουσας και Εντατικής Παιδιατρικής που έγινε στο Νοσοκομείο Παίδων Αθηνών «Π.& Α. Κυριακού».
- 20-22/10/2000: 14<sup>ο</sup> Διαπανεπιστημιακό Ιατρικό Συμπόσιο που οργάνωσε το Ιατρικό Τμήμα του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

- 13/06/2001: Συνάντηση Γαστρεντερολογίας - Πανεπιστημιακή έδρα Γαστρεντερολογίας Δεύτερου Πανεπιστημίου Νάπολης, Ιταλία (Incontri di Gastroenterologia presso aula di convegno della Villa Comunale. Cattedra di Gastroenterologia. Direttore: R.Carratù – Napoli –Italia).
- 29-11-2001 έως 01-12-2001: Μετεκπαιδευτικά Μαθήματα Ρευματολογίας (13η σειρά, διάρκειας 15 ωρών), στο αμφιθέατρο του 401 Γ.Σ.Ν.Α.
- 28-30/11/2003: 23<sup>ο</sup> Σεμινάριο Βασικής και Εξειδικευμένης Καρδιοπνευμονικής Αναζωογόνησης (ALS), σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του Ευρωπαϊκού Συμβουλίου Αναζωογόνησης (E.R.C.), στο Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών (N.N.A.).

#### **ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ – ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

- 1994-1995: Εργασία στο τμήμα Βιοχημείας και Μοριακής Βιολογίας του Δεύτερου Πανεπιστημίου της Νάπολης Ιταλίας (S.U.N): Δομή και λειτουργία των πρωτεϊνών.
- 1997-1999: Εργασία και έρευνα στη Γαστρεντερολογική Κλινική, τμήμα ενδοσκοπήσεων του Δεύτερου Πανεπιστημίου της Νάπολης Ιταλίας (S.U.N), για τη διεκπεραίωση της ερευνητικής εργασίας: Το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (Helicobacter Pylori).
- 28/07/1999: Εξέταση Ιατρικής και Χειρουργικής Σχολής στο Δεύτερο Πανεπιστήμιο της Νάπολης Ιταλίας (S.U.N) στην πτυχιακή ερευνητική εργασία με τίτλο: Το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (Helicobacter Pylori).
- 2006-σήμερα: Ερευνητικό Πρωτόκολλο: «Συσχέτιση του πάχους του μέσου χιτώνα των καρωτίδων με παράγοντες προφλεγμονώδους διεργασίας σε παιδιά με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1». Β' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών του Νοσοκομείου Παίδων «Π. & Α. Κυριακού» και Τμήμα Πειραματικής Φυσιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών (ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ).

## ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

1. Osteoprotegerin, Soluble Receptor Activator of Nuclear Factor- $\kappa$  B Ligand, and Subclinical Atherosclerosis in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. Lambrinouadaki I, **Tsouvalas E**, Vakaki M, Kaparos G, Stamatelopoulos K, Augoulea A, Pliatsika P, Alexandrou A, Creatsa M, Karavanaki K. Int J Endocrinol. 2013;2013:102120.
2. Plasma high sensitivity C-reactive protein and its relationship with cytokine levels in children with newly diagnosed type 1 diabetes and ketoacidosis. Karavanaki K, Kakleas K, Georga S, Bartzeliotou A, Mavropoulos G, **Tsouvalas M**, Vogiatzi A, Papassotiriou I, Karayianni C. Clin Biochem. 2012 Nov;45(16-17):1383-8.
3. Extracellular matrix-associated (GAGs, CTGF), angiogenic (VEGF) and inflammatory factors (MCP-1, CD40, IFN- $\gamma$ ) in type 1 diabetes mellitus nephropathy. Ellina O, Chatzigeorgiou A, Kouyanou S, Lymberi M, Mylona-Karagianni C, **Tsouvalas E**, Kamper EF. Clin Chem Lab Med. 2012 Jan;50(1):167-74.
4. Cytokine response to diabetic ketoacidosis (DKA) in children with type 1 diabetes (T1DM). Karavanaki K, Karanika E, Georga S, Bartzeliotou A, **Tsouvalas M**, Konstantopoulos I, Fotinou A, Papassotiriou I, Karayianni C. Endocr J. 2011;58(12):1045-53.
5. The pattern of inflammatory/anti-inflammatory cytokines and chemokines in type 1 diabetic patients over time. Chatzigeorgiou A, Harokopos V, Mylona-Karagianni C, **Tsouvalas E**, Aidinis V, Kamper EF. Ann Med. 2010 Sep;42(6):426-38.
6. CD40 expression and its association with low-grade inflammation in a Greek population of type 1 diabetic juveniles: evidence for differences in CD40 mRNA isoforms expressed by peripheral blood mononuclear cells. Chatzigeorgiou AE, Lembessis PE, Mylona-Karagianni CF, **Tsouvalas EA**, Diamanti-Kandarakis E, Kamper EF. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2010 Jan;118(1):38-46.

7. Early signs of left ventricular dysfunction in adolescents with type 1 diabetes mellitus: the importance of impaired circadian modulation of blood pressure and heart rate. Karavanaki K, Kazianis G, Konstantopoulos I, **Tsouvalas E**, Karayianni C. J Endocrinol Invest. 2008 Apr;31(4):289-96.

**ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΠΕΡΙΛΗΠΤΙΚΗ ΜΟΡΦΗ  
ΔΗΜΟΣΙΕΥΜΕΝΕΣ ΣΕ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ ΜΕ IMPACT FACTOR**

1. K. Karavanaki, G.Kazianis, I.Konstantopoulos, **E.Tsouvalas**, Christina Karayianni. Impaired diurnal blood pressure and heart rate variation and their relationship with left-ventricular function in adolescents with type 1 diabetes mellitus. Pediatrics 2008;121;S104-S105.
2. A. Chatzigeorgiou, P. Lembessis, A. Nezos, C. Mylona-Karagianni, **E. Tsouvalas** and E. Kamper. Pre- and post-translational study of the CD40 system in children with type 1 diabetes mellitus (T1DM): evidence for differences in CD40 mRNA isoforms expressed by peripheral blood mononuclear cells (PBMCS). 33th FEBS Congress and 11th IUBMB Conference, June 28 – July 3, 2008, Athens, Greece. The Febs Journal, June 2008;275;S1:145.
3. O. Ellina, A. Chatzigeorgiou, C. Mylona-Karagianni, **E. Tsouvalas**, M. Lyberi and E. Kamper. Plasma and urine CTGF and glycosaminoglycans levels in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM). A possible link to diabetic nephropathy. 33th FEBS Congress and 11th IUBMB Conference, June 28 – July 3, 2008, Athens, Greece. The Febs Journal, June 2008;275;S1:236.
4. G. Tsolas, M. Tsolia, I. Koutsumbari, E. Ekonomou, G. Liapi-Adamidou, E. Demetriou, **E. Tsouvalas**, D. Kafetzis. Spontaneous hemothorax in a 14-year-old patient with hereditary multiple exostoses. 3rd Europediatrics Congress, June 14-17, 2008, Istanbul, Turkey. Acta Paediatrica 2008, 97 (Suppl. 459).

5. T. Tsoukatou, G. Tsolas, E. Demetriou, **E. Tsouvalas**, H. Dana, D. Kafetzis. Partial albinism (piebaldism) – a case report. 3rd Europediatrics Congress, June 14-17, 2008, Istanbul, Turkey. Acta Paediatrica 2008, 97 (Suppl. 459).
6. K. Karavanaki, A. Bartzeliotou, S. Georga, **M. Tsouvalas**, I. Konstantopoulos, I. Papassotiriou, c. Karayianni. Cytokine response to diabetic ketoacidosis (DKA) in children with type 1 diabetes (T1DM). 46th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE), June 27-30, 2007, Helsinki, Finland. Horm Res 2007;68(suppl.1):83.

#### **ΕΛΛΗΝΙΚΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ**

- Γ. Τσόλας, **E. Τσουβαλάς**. Σύγχρονη φαρμακευτική αντιμετώπιση των δυσλιπιδαιμιών σε παιδιά και εφήβους. Παιδιατρική Βορείου Ελλάδος 2009, 21; 2: 111-125.

#### **ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ**

- A. Chatzigeorgiou, V. Harokopos, K. Klafatakis, **E. Tsouvalas**, C. Mylona-Karagianni, V. Aidinis, E. Kamper. The pattern of circulating cytokines, chemokines and CD40 as an important tool for evaluating T1DM patients inflammatory state. 2nd International Conference on Advanced Technologies & Treatment for Diabetes, February 25-28, 2009, Athens, Greece.

#### **ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ**

- M. Λουράκη, K. Καραβανάκη, M. Κατσαλούλη, **E. Τσουβαλάς**, Π. Καρανίκα, A. Παπαθανασίου, Χρ. Καραγιάννη. Η επίπτωση παθολογικής περιφερικής αισθητικότητας σε παιδιά και εφήβους με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1. 47ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, Ιούνιος 19-21, 2009, Χανιά.
- Σ. Γεώργα, K. Καραβανάκη, **E. Τσουβαλάς**, A. Μπαρτζελιώτου, H. Κωνσταντόπουλος, I. Παπασωτηρίου, Χρ. Καραγιάννη. Η αντιφλεγμονώδης

κυτοκίνη IL-10 κατά την διαβητική κετοξέωση (ΔΚΟ) σε παιδιά με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (Τ1ΣΔ) και η πιθανή συσχέτισή της με την παθογένεια των οξέων επιπλοκών. 46ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, Ιούνιος 13-15, 2008, Κέρκυρα.

Κ. Καραβανάκη, Σ. Γεώργα, Α. Μπαρτζελιώτου, Γ. Μαυρόπουλος, **Ε. Τσουβαλάς**, Η. Κωνσταντόπουλος, Α. Βογιατζή, Ι. Παπασωτηρίου, Χρ. Καραγιάννη. Διακυμάνσεις της HS-CRP σε παιδιά με πρωτοδιάγνωστο διαβήτη τύπου 1 (ΣΔ1) και κετοξέωση: συσχέτιση με το σύνδρομο της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης (SIRS). 46ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, Ιούνιος 13-15, 2008, Κέρκυρα.

**Ε.Τσουβαλάς**, Π. Κουκουτσάκης, Α. Σκαρδούτσου. Συγγενής σύφιλη. Περιγραφή περίπτωσης. 46ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, Ιούνιος 13-15, 2008, Κέρκυρα.

Α. Σκαρδούτσου, Π. Κουκουτσάκης, **Ε. Τσουβαλάς**. Υπερεκπληξία: ένα ιάσιμο νόσημα. Περιγραφή περίπτωσης. 46ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, Ιούνιος 13-15, 2008, Κέρκυρα.

Κ. Καραβανάκη, Γ. Καζιάνης, **Ε. Τσουβαλάς**, Η. Κωνσταντόπουλος, Χρ. Καραγιάννη. Διαταραχή της κirkάδιας μεταβολής της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) και του καρδιακού ρυθμού (ΚΡ) και η επίδρασή τους στη λειτουργία της αριστερής κοιλίας σε εφήβους με σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι (ΣΔΙ). 45ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, Μάιος 25-27, 2007, Σιθωνία Χαλκιδικής.

Κ. Καραβανάκη, Γ. Καζιάνης, **Ε. Τσουβαλάς**, Κ. Κακλέας, Χριστίνα Καραγιάννη. Η απουσία πτώσης της αρτηριακής πίεσης κατά τη νύκτα και η συσχέτισή της με τη λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος και με το διάστημα QT σε εφήβους με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 χωρίς μικρολευκωματινουρία. 10ο Πανελλήνιο Διαβητολογικό Συνέδριο, 28 Φεβρουαρίου - 4 Μαρτίου 2007, Αθήνα.

**Ε. Τσουβαλάς**, Α. Γαρούφη, Ε. Κεφαλάκης, Ι. Π. Παναγιώτου, Θ. Αναστασίου, Ε. Ψαρρά, Ο. Βουγιούκα. Σύνδρομο ενεργοποίησης

μακροφάγων σε παιδιά με συστηματική μορφή νεανικής ρευματοειδούς αρθρίτιδας. 44ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, Ιούνιος 9-11, 2006, Ρόδος.

Μ. Κωστάκη, Ε. Γεωργούλη, Α. Οικονόμου, **Ε. Τσουβαλάς**, Φ. Δούρου, Τρ. Σδόγγου, Μ. Ηλία. Ηωσινοφιλική γαστρεντεροπάθεια. Περιγραφή δύο περιπτώσεων. 44ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, Ιούνιος 9-11, 2006, Ρόδος.

Κ. Γκόλτσιου, Α. Νάνου, **Ε. Τσουβαλάς**, Ι. Τάσιος, Β. Παπαευαγγέλου, Φ. Σαξώνη-Παπαγεωργίου. Περιγραφή περίπτωσης αταξίας-τηλαγγειεκτασίας με αυξημένη IgM. 43ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, Ιούνιος 17-19, 2005, Κως.

#### **ΟΜΙΛΙΕΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ**

1ο Μετεκπαιδευτικό Φροντιστήριο: Δυσλιπιδαιμίες σε παιδιά και εφήβους. Β' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, 14 Φεβρουαρίου 2009, Νοσοκομείο Παίδων «Π. & Α. Κυριακού», Αθήνα.

## **2. ΕΓΓΡΑΦΟ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ**