



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΤΟΜΕΑΣ ΥΓΕΙΑΣ ΜΗΤΕΡΑΣ-ΠΑΙΔΙΟΥ

Α' ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΕΘΝΙΚΟΥ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΥ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

Γ.Ν. ΠΑΙΔΩΝ «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

Διευθύντρια: Καθηγήτρια Χριστίνα Κανακά-Gantenbein

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

«ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΚΑΙ ΒΛΑΒΗ ΤΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΥ ΣΕ

ΠΑΙΔΙΑ ΠΟΥ ΓΕΝΝΗΘΗΚΑΝ ΠΡΟΩΡΑ»

ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ ΜΑΡΚΟΠΟΥΛΟΥ

ΙΑΤΡΟΣ

ΑΘΗΝΑ

2021



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΥΓΕΙΑΣ ΜΗΤΕΡΑΣ-ΠΑΙΔΙΟΥ

Α' ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΕΘΝΙΚΟΥ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΥ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ
Γ.Ν. ΠΑΙΔΩΝ «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»
Διευθύντρια: Καθηγήτρια Χριστίνα Κανακά-Gantenbein

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
«ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΚΑΙ ΒΛΑΒΗ ΤΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΥ ΣΕ
ΠΑΙΔΙΑ ΠΟΥ ΓΕΝΝΗΘΗΚΑΝ ΠΡΟΩΡΑ»

ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ ΜΑΡΚΟΠΟΥΛΟΥ
ΙΑΤΡΟΣ

ΑΘΗΝΑ
2021

Ημερομηνία αιτήσεως διδακτορικής διατριβής: 29/06/2015

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 30/09/2015

Αντικατάσταση μέλους Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: Στις 25/05/2018 πραγματοποιήθηκε αντικατάσταση του μέλους της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής, κ. Ελένης Παπανικολάου, Λέκτορα Γονιδιακής Θεραπείας/Γονιδιακής Μεταφοράς, Εργαστήριο Βιολογίας Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, από τον κ. Εμμανουήλ Ζουμάκη, Επίκουρο Καθηγητή Μοριακής Βιοχημείας, Α' Παιδιατρική Κλινική Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, βάσει του άρθρου 5 του ΦΕΚ 1502/Τ. Β'2-5-2018.

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

1. **Σουλτάνα Σιαγανίδου (Επιβλέπον μέλος ΔΕΠ)**, Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Νεογνολογίας, Α' Παιδιατρική Κλινική, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
2. **Εμμανουήλ Ζουμάκης**, Επίκουρος Καθηγητής Μοριακής Βιοχημείας, Α' Παιδιατρική Κλινική, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
3. **Γεώργιος Χρούσος**, Ομότιμος Καθηγητής Παιδιατρικής και Ενδοκρινολογίας, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Ημερομηνία ορισμού θέματος διδακτορικής διατριβής: 13/11/2015

Ημερομηνία κατάθεσης διδακτορικής διατριβής: 16/06/2021

Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής: Καθηγητής Πέτρος Π. Σφηκάκης

Ημερομηνία ορισμού Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής: 30/06/2021

Ημερομηνία υποστήριξης διδακτορικής διατριβής: 16/07/2021

Μέλη Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής:

1. **Σουλτάνα Σιαχανίδου (Επιβλέπον μέλος ΔΕΠ)**, Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Νεογνολογίας, Α' Παιδιατρική Κλινική, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ
2. **Γεώργιος Χρούσος**, Ομότιμος Καθηγητής Παιδιατρικής και Ενδοκρινολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ
3. **Χριστίνα Κανακά-Gantenbein**, Καθηγήτρια Παιδιατρικής – Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας, Διευθύντρια Α' Παιδιατρικής Κλινικής, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο Παίδων «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»
4. **Ευαγγελία Χαρμανδάρη**, MD, MSc, PhD, MRCP(UK), CCST(UK), Καθηγήτρια Παιδιατρικής – Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ
5. **Φλώρα Μπακοπούλου**, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής – Εφηβικής Ιατρικής, Α' Παιδιατρική Κλινική, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ
6. **Εμμανουήλ Ζουμάκης**, Επίκουρος Καθηγητής Μοριακής Βιοχημείας, Α' Παιδιατρική Κλινική, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ
7. **Ελένη Παπανικολάου**, Λέκτορας Γονιδιακής Θεραπείας/Γονιδιακής Μεταφοράς, Εργαστήριο Βιολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

«Το έργο συγχρηματοδοτείται από την Ελλάδα και την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) μέσω του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Ανάπτυξη Ανθρώπινου Δυναμικού, Εκπαίδευση και Διά Βίου Μάθηση», στο πλαίσιο της Πράξης «Ενίσχυση του ανθρώπινου ερευνητικού δυναμικού μέσω της υλοποίησης διδακτορικής έρευνας» (MIS-5000432), που υλοποιεί το Ίδρυμα Κρατικών Υποτροφιών (ΙΚΥ)»



Επιχειρησιακό Πρόγραμμα
Ανάπτυξη Ανθρώπινου Δυναμικού,
Εκπαίδευση και Διά Βίου Μάθηση
Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης



«This research is co-financed by Greece and the European Union (European Social Fund- ESF) through the Operational Programme «Human Resources Development, Education and Lifelong Learning» in the context of the project “Strengthening Human Resources Research Potential via Doctorate Research” (MIS-5000432), implemented by the State Scholarships Foundation (IKY)»



Operational Programme
Human Resources Development,
Education and Lifelong Learning
Co-financed by Greece and the European Union



ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟΣ ΟΡΚΟΣ ΚΕΙΜΕΝΟ

ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ. ΗΓΗΣΙΣΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ. ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΣΙΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΑΥΤΟΥ ΑΔΕΛΦΕΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΣΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ, ΗΝ ΧΡΗΣΙΩΣΙ ΜΑΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΣ ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΞΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣ ΤΕ ΚΑΙ ΟΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ ΙΗΤΡΙΚΩ ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ. ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΟΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗΝ ΕΙΡΞΕΙΝ. ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ. ΟΥΔΕ ΥΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΩΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙΝ ΠΡΗΒΙΟΙΣ ΤΗΣΔΕ. ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΙΩ, ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΑΠ' ΟΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΕΙΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ. Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ Η ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ. ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ, ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΕΟΝΤΙ, ΤΑΛΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟΣ ΟΡΚΟΣ ΜΕΤΑΦΡΑΣΗ

ΟΡΚΙΖΟΜΑΙ ΣΤΟΝ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΤΟΝ ΙΑΤΡΟ ΚΑΙ ΣΤΟΝ ΑΣΚΛΗΠΙΟ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΠΑΝΑΚΕΙΑ ΚΑΙ Σ' 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 ΕΚΕΙΝΟΝ ΠΟΥ ΜΟΥ ΔΙΔΑΞΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΑΥΤΗ ΊΣΟΝ 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 ΓΙΟΥΣ ΜΟΥ, ΣΤΟΥΣ ΓΙΟΥΣ 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 ΔΙΑΙΤΑ 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 ΧΩΡΗΓΗΣΩ ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΣΕ ΚΑΝΕΝΑ, ΟΣΟ ΚΑΙ ΑΝ ΠΑΡΑΚΛΗΘΩ, ΟΥΤΕ ΘΑ ΥΠΟΔΕΙΣΩ ΤΕΤΟΙΑ ΣΥΜΒΟΥΛΗ, ΕΠΙΣΗΣ ΔΕΝ ΘΑ ΔΩΣΩ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΟ ΕΚΤΡΩΤΙΚΟ, ΑΓΝΗ ΚΑΙ ΚΑΘΑΡΗ ΘΑ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΤΗ ΖΩΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ, ΔΕΝ ΘΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΗΣΩ ΟΠΩΣΔΗΠΟΤΕ ΑΥΤΟΥΣ ΠΟΥ ΠΑΣΧΟΥΝ ΑΠΟ ΠΕΤΡΑ, ΑΛΛΑ ΘΑ ΑΦΗΣΩ ΤΗΝ ΠΡΑΞΗ ΑΥΤΗ ΣΤΟΥΣ ΕΞΑΣΚΗΜΕΝΟΥΣ, ΣΕ ΟΣΑ ΣΠΙΤΙΑ ΠΡΟΣΚΑΛΟΥΜΑΙ, ΘΑ ΜΠΑΙΝΩ ΓΙΑ ΤΟ ΚΑΛΟ ΤΩΝ ΑΡΡΩΣΤΩΝ, ΚΡΑΤΩΝΤΑΣ ΤΟΝ ΕΑΥΤΟ ΜΟΥ ΜΑΚΡΙΑ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΘΕΛΗΜΑΤΙΚΗ ΑΔΙΚΙΑ, Η ΑΛΛΗ ΔΙΑΦΘΟΡΑ 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 ΑΣΧΟΛΙΕΣ ΜΟΥ ΣΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΖΩΗ, ΟΣΑ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΠΟΤΕ ΝΑ ΚΟΙΝΩΛΟΓΟΥΝΤΑΙ ΣΤΟΥΣ ΕΞΩ, ΘΑ ΤΑ ΑΠΟΣΙΩΠΩ, ΥΠΟΛΟΓΙΖΟΝΤΑΣ ΟΤΙ ΑΥΤΑ ΕΙΝΑΙ ΊΕΡΑ ΜΥΣΤΙΚΑ, ΟΣΟ ΛΟΙΠΟΝ ΘΑ ΤΗΡΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ, ΚΑΙ ΔΕΝ ΘΑ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΙΑΣΩ, ΕΙΘΕ ΝΑ ΠΕΤΥΧΑΙΝΩ ΣΤΗ ΖΩΗ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ, ΕΧΟΝΤΑΣ ΚΑΛΟ ΟΝΟΜΑ ΠΑΝΤΟΤΕ, ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΟΥΣ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ ΕΑΝ ΟΜΩΣ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΩ ΚΑΙ ΓΙΝΩ ΕΠΙΟΡΚΟΣ, ΝΑ ΠΑΘΩ ΤΑ ΑΝΤΙΘΕΤΑ.

«Η έγκριση της Διδακτορικής Διατριβής υπό της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών
δεν υποδηλοί αποδοχή των γνώμων του συγγραφέως»

Κανονισμός Πανεπιστημίου Αθηνών, άρθρο 2002, Παρ. 2, Νόμος 5343/32

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Προσωπικά Στοιχεία

Όνομα: Παναγιώτα

Επώνυμο: Μαρκοπούλου

Ημερομηνία γέννησης: 13/07/1990

Διεύθυνση ηλεκτρονικού ταχυδρομείου (e-mail): panmarkopoulou@hotmail.com

Εκπαίδευση

- **Πτυχίο Ιατρικής, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Βαθμός «ΑΡΙΣΤΑ» (9.08/10, σειρά κατάταξης: 7^η μεταξύ 181 φοιτητών) (Σεπτέμβριος 2008 – Αύγουστος 2014)**
- **Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «Κλινική Παιδιατρική και Νοσηλευτική-Έρευνα», Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Βαθμός «ΑΡΙΣΤΑ» (9.88/10, σειρά κατάταξης: 1^η μεταξύ 127 φοιτητών) (Οκτώβριος 2014 - Δεκέμβριος 2017)**
- **Υποψήφια Διδάκτωρ, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, με θέμα «Καρδιαγγειακός κίνδυνος και βλάβη του ενδοθηλίου σε παιδιά που γεννήθηκαν πρόωρα» (30/09/2015 έως σήμερα)**

Κλινική εμπειρία

- **Άσκηση Ειδικότητας Παιδιατρικής, Α' Πανεπιστημιακή Παιδιατρική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία» (18/10/2019 έως σήμερα)**
- **Ιατρός υπηρεσίας υπαίθρου, Κέντρο Υγείας Σαλαμίνας-Πλοίο (25/07/2018 έως 24/06/2019)**
- **Άσκηση Ειδικότητας Παιδιατρικής, Γενικό Νοσοκομείο Τρίπολης «Η Ευαγγελίστρια» (01/12/2015 έως 01/02/2017)**

Ξένες γλώσσες

- **Αγγλικά:** Certificate of Proficiency in English (Επίπεδο C2) (University of Cambridge), Certificate of Proficiency in English (Επίπεδο C2) (University of Michigan)
- **Γαλλικά:** Niveau B1 du Cadre européen commun de référence pour les langues (DELF)

Δημοσιεύσεις σχετιζόμενες με τη Διδακτορική Διατριβή

1. **Markopoulou P**, Papanikolaou E, Analytis A, Zoumakis E, Siahnidou T., “Preterm Birth as a Risk Factor for Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease in Adult Life: A Systematic Review and Meta-Analysis.”. *J Pediatr* 2019; 210: 69-80.
2. **Markopoulou P**, Papanikolaou E, Loukopoulou S, Galina P, Mantzou A, Siahnidou T. Increased circulating endothelial progenitor cells (EPCs) in prepubertal children born prematurely: a possible link between prematurity and cardiovascular risk. *Pediatr Res* 2020, Oct 10. Epub ahead of print. PMID: 33038874.
3. **Markopoulou P**, Papanikolaou E, Loukopoulou S, Galina P, Papassotiriou I, Siahnidou T. Elevated circulating endothelial microparticles (EMPs) in prepubertal children born preterm. *Accepted for publication in the Pediatric Research Journal*

Συμμετοχή σε συνέδρια

- **Συμμετοχές σε ελληνικά συνέδρια:** 13 ελεύθερες ανακοινώσεις, 6 αναρτημένες ανακοινώσεις
- **Συμμετοχές σε διεθνή συνέδρια:** 2 ελεύθερες ανακοινώσεις, 3 αναρτημένες ανακοινώσεις

Βραβεία - Διακρίσεις

- **Best Abstract Award** by the American Association for Clinical Chemistry's (AACC's) Pediatric Maternal Fetal Medicine division for the poster entitled "Elevated Circulating Endothelial Microparticles in Prepubertal Children Born Prematurely: Further Evidence of the Cross-Talk between Prematurity and Atherosclerosis". **P. Markopoulou**, E. Papanikolaou, S. Loukopoulou, P. Galina, I. Papassotiriou, T. Siahaniidou. Virtual AACC Annual Scientific Meeting, 2020
- **Καλύτερη Προφορική Ανακοίνωση** στο 13^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικού Κολλεγίου Παιδιάτρων (Σεπτέμβριος 2019), για την εργασία με τίτλο «Ενδοθηλιακά μικροσωματίδια (EMPs) και αρχέγονα ενδοθηλιακά κύτταρα (EPCs) σε παιδιά προεφηβικής ηλικίας γεννημένα πρόωρα – Συσχέτιση με δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου», και συγγραφείς **Π. Μαρκοπούλου**, Ε. Παπανικολάου, Π. Γαλήνα, Σ. Λουκοπούλου, Τ. Σιαχανίδου.
- **Χορέμιο Έπαθλο 2018** στο 56^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο (Μάιος 2018), για την εργασία με τίτλο «Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και καρδιαγγειακός κίνδυνος σε παιδιά προεφηβικής ηλικίας γεννημένα πρόωρα», και συγγραφείς **Π. Μαρκοπούλου**, Π. Γαλήνα, Σ. Λουκοπούλου, Ε. Παπανικολάου, Τ. Σιαχανίδου.
- **Καλύτερη Αναρτημένη Ανακοίνωση** στο 7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεογνολογίας (Μάιος 2018), για την εργασία με τίτλο «Συσχετίσεις μεταξύ αιμοστατικών/νωδολυτικών παραγόντων και δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου σε παιδιά προεφηβικής ηλικίας γεννημένα πρόωρα», και συγγραφείς **Π. Μαρκοπούλου**, Α. Μάντζου, Ι. Παπασωτηρίου, Ε. Πλατοκούκη, Τ. Σιαχανίδου.
- **Καλύτερη Προφορική Ανακοίνωση** στο 7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεογνολογίας (Μάιος 2018), για την εργασία με τίτλο «Ενδοθηλιακά μικροσωματίδια (EMPs) και δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου σε παιδιά προεφηβικής ηλικίας γεννημένα πρόωρα», και συγγραφείς **Π. Μαρκοπούλου**, Π. Γαλήνα, Σ. Λουκοπούλου, Ι. Παπασωτηρίου, Ε. Παπανικολάου, Τ. Σιαχανίδου.
- **Υποτροφία Διδακτορικών Σπουδών** μέσω του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Ανάπτυξη Ανθρώπινου Δυναμικού, Εκπαίδευση και Διά Βίου Μάθηση», στο πλαίσιο της Πράξης «Ενίσχυση του ανθρώπινου ερευνητικού δυναμικού μέσω της υλοποίησης

διδασκαλικής έρευνας» (MIS-5000432), που υλοποιεί το Ίδρυμα Κρατικών Υποτροφιών (ΙΚΥ)

- **Υποτροφία Μεταπτυχιακών Σπουδών** από το Κοινωφελές Ίδρυμα «Αλέξανδρος Σ. Ωνάσης»
- **Υποτροφία Αριστείας** για το ακαδημαϊκό έτος 2011-2012 από το Ίδρυμα Κρατικών Υποτροφιών (ΙΚΥ)
- **Υποτροφία Αριστείας Προπτυχιακών Σπουδών** από το Ίδρυμα “Dolphin Capital Foundation” και το Ίδρυμα “Nikolaos G. Papadimitriou”

Συμμετοχή σε σεμινάρια

- **Advanced Paediatric Life Support Certification (APLS)**, Advanced Life Support Group (ALSG) (Μάιος 2017)
- **Neonatal Life Support Certification (NLS)**, European Resuscitation Council (ERC) (Νοέμβριος 2016), **Θέση Instructor** (Νοέμβριος 2018 έως σήμερα)

Συμμετοχή σε κλινικές μελέτες

Co-Investigator στην κλινική μελέτη με τίτλο: *“A single blind, randomised, multi-centre, active controlled, trial to evaluate safety, tolerability, pharmacokinetics and efficacy of ceftazidime and avibactam compared with cefepime in children from 3 months to less than 18 years of age with complicated urinary tract infections (cUTIs)”*, Pfizer, PRA Health Sciences (Φεβρουάριος 2015-Δεκέμβριος 2017)

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ	9
ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΩΝ.....	23
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	33
ABSTRACT	36
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΠΡΟΩΡΟΤΗΤΑ	40
1.1 Ορισμός πρόωρου τοκετού	40
1.2 Επιδημιολογικά δεδομένα που αφορούν τον πρόωρο τοκετό	42
1.3 Αιτιοπαθογένεια πρόωρου τοκετού.....	49
1.4 Παράγοντες κινδύνου για πρόωρο τοκετό	55
1.4.1 Χαρακτηριστικά της μητέρας ή/και του εμβρύου.....	55
1.4.2 Γυναικολογικό/μαιευτικό ιστορικό της μητέρας	57
1.4.3 Επιπλοκές της κύησης	59
1.5 Επιπλοκές πρόωρου τοκετού	62
1.5.1 Επιπλοκές από το αναπνευστικό σύστημα	63
1.5.2 Επιπλοκές από το γαστρεντερικό σύστημα	64
1.5.3 Επιπλοκές από το κεντρικό νευρικό σύστημα - Νευροαναπτυξιακές διαταραχές.....	65
1.5.4 Επιπλοκές από το καρδιαγγειακό σύστημα	67
1.5.5 Επιπλοκές από άλλα συστήματα.....	67
1.5.6 Επίδραση πρόωρου τοκετού στην ποιότητα ζωής, στην οικογένεια και στο σύστημα υγείας.....	68
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Η ΠΡΟΩΡΟΤΗΤΑ ΩΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟ ΚΑΙ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ.....	69
2.1 Εισαγωγή – Η θεωρία της «αναπτυξιακής προέλευσης της υγείας και των νοσημάτων».....	69
2.2 Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί συσχέτισης πρόωρου τοκετού και καρδιαγγειακής νόσου.....	71
2.2.1 Ενδοκυττάριο οξειδωτικό στρες, μειωμένη παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου (NO) και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία	71
2.2.2 Φλεγμονή	72
2.2.3 Ο επιταχυνόμενος ρυθμός αύξησης (catch-up growth) και ο ρόλος της διατροφής.....	73
2.2.4 Ο ρόλος του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΡΑΑ)	74

2.2.5 Γενετική – Επιγενετική	74
2.2.6 Διαταραχή του εντερικού μικροβιώματος (gut microbiome)	75
2.3 Συσχέτιση της προωρότητας με δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου και συνιστώσες ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας.....	77
2.3.1 Συσχέτιση της προωρότητας με τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης.....	77
2.3.2 Συσχέτιση της προωρότητας με διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη και αντίσταση στην ινσουλίνη	80
2.3.3 Συσχέτιση της προωρότητας με διαταραχές του λιπιδαιμικού προφίλ	81
2.3.4 Συσχέτιση της προωρότητας με την παχυσαρκία	83
2.3.5 Συσχέτιση της προωρότητας με διαταραχές πήξης.....	84
2.3.6 Συσχέτιση της προωρότητας με τον καρδιαγγειακό φαινότυπο	85
2.3.7 Συσχέτιση της προωρότητας με την ενδοθηλιακή λειτουργία.....	86
2.4 Αποτελεί η προωρότητα παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στη μετέπειτα ζωή;	87
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΑ ΜΙΚΡΟΣΩΜΑΤΙΔΙΑ (ENDOTHELIAL MICROPARTICLES - EMPs)	91
3.1 Μικροσωματίδια (microparticles – MPs)	91
3.1.1 Ορισμός μικροσωματιδίων – Ιστορική αναδρομή	91
3.1.2 Σχηματισμός μικροσωματιδίων	92
3.1.3 Σύγκριση μικροσωματιδίων με εξωσώματα και αποπτωτικά σωμάτια	93
3.1.4 Λειτουργία και είδη μικροσωματιδίων.....	94
3.2 Ενδοθηλιακά μικροσωματίδια (endothelial microparticles – EMPs)	97
3.2.1 Ορισμός και χαρακτηριστικά ενδοθηλιακών μικροσωματιδίων.....	97
3.2.2 Σχηματισμός και απελευθέρωση ενδοθηλιακών μικροσωματιδίων	97
3.2.3 Φαινότυποι ενδοθηλιακών μικροσωματιδίων (EMPs phenotypes)	98
3.2.3.1 CD62E(+) EMPs.....	99
3.2.3.2 CD144(+) EMPs.....	99
3.2.3.3 CD31(+) EMPs.....	99
3.2.3.4 CD105(+) EMPs.....	100
3.2.3.5 CD54(+) EMPs.....	100
3.2.3.6 CD146(+) EMPs.....	101

3.2.3.7 CD51(+) EMPs.....	101
3.2.3.8 CD106(+) EMPs.....	101
3.2.4 Απομόνωση ενδοθηλιακών μικροσωματιδίων (EMPs isolation)	103
3.3 Ενδοθηλιακά μικροσωματίδια και ο ρόλος τους στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και στη διαδικασία της αθηρωμάτωσης.....	104
3.4 Ενδοθηλιακά μικροσωματίδια και συσχέτιση τους με νοσήματα «φθοράς» στους ενήλικες	108
3.5 Ενδοθηλιακά μικροσωματίδια και συσχέτιση τους με την νοσηρότητα παιδιών και εφήβων	116
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΑ ΠΡΟΓΟΝΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ (ENDOTHELIAL PROGENITOR CELLS - EPCs)	121
4.1 Ορισμός και χαρακτηριστικά ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων	121
4.2 Προέλευση και τύποι ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων	121
4.3 Απομόνωση ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων (EPCs isolation).....	124
4.4 Ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα και ο ρόλος τους στη λειτουργία του ενδοθηλίου και την νεοαγγειογένεση (neovascularization)	126
4.5 Ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα και συσχέτιση τους με την καρδιαγγειακή νόσο και άλλα νοσήματα «φθοράς» στους ενήλικες.....	128
4.6 Ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα και συσχέτιση τους με την νοσηρότητα παιδιών και εφήβων	131
4.7 Συσχέτιση ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων με τον πρόωρο τοκετό και τις επιπλοκές του	133
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	142
5.1 Σκοπός της μελέτης.....	142
5.2 Υλικό και μέθοδοι.....	143
5.2.1 Σχεδιασμός και πληθυσμός της μελέτης	143
5.2.2 Λήψη ατομικού και οικογενειακού ιστορικού.....	144
5.2.2.1 Λήψη περιγεννητικού ιστορικού και ιστορικού κατά την νοσηλεία στη Μονάδα Νεογνών.....	144
5.2.2.2 Λήψη ατομικού ιστορικού πέραν της περιγεννητικής/νεογνικής περιόδου.....	146

5.2.2.3 Λήψη οικογενειακού ιστορικού.....	146
5.2.3 Καταγραφή αθλητικής δραστηριότητας.....	146
5.2.4 Καταγραφή διατροφικών συνηθειών.....	146
5.2.5 Κλινική εξέταση – Καταγραφή σωματομετρικών χαρακτηριστικών	147
5.2.6 Καταγραφή αρτηριακής πίεσης	148
5.2.7 Μέτρηση αιματολογικών και βιοχημικών δεικτών.....	149
5.2.8 Έλεγχος παραμέτρων πήξης.....	150
5.2.9 Μελέτη υπερηχογραφικών δεικτών ενδοθηλιακής λειτουργίας.....	150
5.2.9.1 Υπερηχογραφική μέτρηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των κοινών καρωτίδων (cIMT) και της κοιλιακής αορτής (aIMT).....	150
5.2.9.2 Υπερηχογραφική μέτρηση της ενδοθηλιο-εξαρτώμενης αγγειοδιαστολής (FMD) της βραχιονίου αρτηρίας	153
5.2.10 Υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη.....	156
5.2.11 Μελέτη κυτταρικών δεικτών ενδοθηλιακής λειτουργίας.....	156
5.2.11.1 Κυτταρομετρική ανάλυση των ενδοθηλιακών μικροσωματιδίων (EMPs).....	157
5.2.11.2 Κυτταρομετρική ανάλυση των ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων (EPCs).....	159
5.3 Δεοντολογία της μελέτης.....	162
5.4 Στατιστική ανάλυση	162
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	163
6.1 Περιγραφική ανάλυση και σύγκριση των χαρακτηριστικών του ατομικού και οικογενειακού ιστορικού μεταξύ προώρων και τελειομήνων.....	163
6.1.1 Περιγραφική ανάλυση και σύγκριση των χαρακτηριστικών του περιγεννητικού/νεογνικού ιστορικού μεταξύ προώρων και τελειομήνων	164
6.1.2 Περιγραφική ανάλυση και σύγκριση των χαρακτηριστικών του ατομικού ιστορικού πέραν της περιγεννητικής/νεογνικής περιόδου του πληθυσμού της μελέτης	168
6.1.3 Περιγραφική ανάλυση και σύγκριση των χαρακτηριστικών του οικογενειακού ιστορικού του πληθυσμού της μελέτης	169
6.2 Περιγραφική ανάλυση και σύγκριση αθλητικής δραστηριότητας και διατροφικών συνηθειών μεταξύ προώρων και τελειομήνων.....	171

6.3 Περιγραφική ανάλυση και σύγκριση σωματομετρικών χαρακτηριστικών μεταξύ προώρων και τελειομήνων.....	172
6.4 Περιγραφική ανάλυση και σύγκριση τιμών αρτηριακής πίεσης μεταξύ προώρων και τελειομήνων.....	174
6.5 Περιγραφική ανάλυση και σύγκριση τιμών αιματολογικών παραμέτρων και βιοχημικών δεικτών μεταξύ προώρων και τελειομήνων.....	176
6.6 Περιγραφική ανάλυση και σύγκριση παραμέτρων πήξης μεταξύ προώρων και τελειομήνων	180
6.7 Περιγραφική ανάλυση και σύγκριση υπερηχογραφικών δεικτών ενδοθηλιακής λειτουργίας μεταξύ προώρων και τελειομήνων.....	182
6.7.1 Περιγραφική ανάλυση και σύγκριση υπερηχογραφικής μέτρησης του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των κοινών καρωτίδων (cIMT) και της κοιλιακής αορτής (aIMT) μεταξύ προώρων και τελειομήνων.....	182
6.7.2 Περιγραφική ανάλυση και σύγκριση υπερηχογραφικής μέτρησης της ενδοθηλιο-εξαρτώμενης αγγειοδιαστολής (FMD) της βραχιονίου αρτηρίας μεταξύ προώρων και τελειομήνων.....	184
6.8 Περιγραφική ανάλυση και σύγκριση παραμέτρων υπερηχοκαρδιογραφικής μελέτης μεταξύ προώρων και τελειομήνων	186
6.9 Περιγραφική ανάλυση και σύγκριση κυτταρικών δεικτών ενδοθηλιακής λειτουργίας μεταξύ προώρων και τελειομήνων	190
6.9.1 Περιγραφική ανάλυση και σύγκριση κυτταρομετρικής ανάλυσης των ενδοθηλιακών μικροσωματιδίων (EMPs) μεταξύ προώρων και τελειομήνων.....	190
6.9.2 Περιγραφική ανάλυση και σύγκριση κυτταρομετρικής ανάλυσης των ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων (EPCs) μεταξύ προώρων και τελειομήνων	195
6.10 Συσχετίσεις μεταξύ κυτταρικών δεικτών ενδοθηλιακής λειτουργίας και χαρακτηριστικών του ατομικού και οικογενειακού ιστορικού στον πληθυσμό της μελέτης	199
6.10.1 Συσχετίσεις μεταξύ ενδοθηλιακών μικροσωματιδίων (EMPs) και των χαρακτηριστικών του περιγεννητικού/νεογνικού ιστορικού στον πληθυσμό της μελέτης	199

6.10.2	Συσχετίσεις μεταξύ ενδοθηλιακών μικροσωματιδίων (EMPs) και των χαρακτηριστικών του ατομικού ιστορικού πέραν της περιγεννητικής/νεογνικής περιόδου στον πληθυσμό της μελέτης.....	203
6.10.3	Συσχετίσεις μεταξύ ενδοθηλιακών μικροσωματιδίων (EMPs) και των χαρακτηριστικών του οικογενειακού ιστορικού στον πληθυσμό της μελέτης.....	203
6.10.4	Συσχετίσεις μεταξύ ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων (EPCs) και των χαρακτηριστικών του περιγεννητικού/νεογνικού ιστορικού στον πληθυσμό της μελέτης	205
6.10.5	Συσχετίσεις μεταξύ ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων (EPCs) και των χαρακτηριστικών του ατομικού ιστορικού πέραν της περιγεννητικής/νεογνικής περιόδου στον πληθυσμό της μελέτης.....	208
6.10.6	Συσχετίσεις μεταξύ ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων (EPCs) και των χαρακτηριστικών του οικογενειακού ιστορικού στον πληθυσμό της μελέτης.....	208
6.11	Συσχετίσεις μεταξύ κυτταρικών δεικτών ενδοθηλιακής λειτουργίας και αθλητικής δραστηριότητας και διατροφικών συνηθειών στον πληθυσμό της μελέτης	210
6.11.1	Συσχετίσεις μεταξύ ενδοθηλιακών μικροσωματιδίων (EMPs) και αθλητικής δραστηριότητας και διατροφικών συνηθειών στον πληθυσμό της μελέτης.....	210
6.11.2	Συσχετίσεις μεταξύ ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων (EPCs) και αθλητικής δραστηριότητας και διατροφικών συνηθειών στον πληθυσμό της μελέτης.....	210
6.12	Συσχετίσεις μεταξύ κυτταρικών δεικτών ενδοθηλιακής λειτουργίας και σωματομετρικών χαρακτηριστικών στον πληθυσμό της μελέτης	210
6.12.1	Συσχετίσεις μεταξύ ενδοθηλιακών μικροσωματιδίων (EMPs) και σωματομετρικών χαρακτηριστικών στον πληθυσμό της μελέτης.....	210
6.12.2	Συσχετίσεις μεταξύ ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων (EPCs) και σωματομετρικών χαρακτηριστικών στον πληθυσμό της μελέτης	211
6.13	Συσχετίσεις μεταξύ κυτταρικών δεικτών ενδοθηλιακής λειτουργίας και τιμών αρτηριακής πίεσης στον πληθυσμό της μελέτης	211
6.13.1	Συσχετίσεις μεταξύ ενδοθηλιακών μικροσωματιδίων (EMPs) και τιμών αρτηριακής πίεσης στον πληθυσμό της μελέτης.....	211
6.13.2	Συσχετίσεις μεταξύ ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων (EPCs) και τιμών αρτηριακής πίεσης στον πληθυσμό της μελέτης.....	213

6.14	Συσχετίσεις μεταξύ κυτταρικών δεικτών ενδοθηλιακής λειτουργίας και τιμών αιματολογικών παραμέτρων και βιοχημικών δεικτών στον πληθυσμό της μελέτης.....	214
6.14.1	Συσχετίσεις μεταξύ ενδοθηλιακών μικροσωματιδίων (EMPs) και τιμών αιματολογικών παραμέτρων και βιοχημικών δεικτών στον πληθυσμό της μελέτης.....	214
6.14.2	Συσχετίσεις μεταξύ ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων (EPCs) και τιμών αιματολογικών παραμέτρων και βιοχημικών δεικτών στον πληθυσμό της μελέτης.....	216
6.15	Συσχετίσεις μεταξύ κυτταρικών δεικτών ενδοθηλιακής λειτουργίας και παραμέτρων πήξης στον πληθυσμό της μελέτης.....	219
6.15.1	Συσχετίσεις μεταξύ ενδοθηλιακών μικροσωματιδίων (EMPs) και παραμέτρων πήξης στον πληθυσμό της μελέτης.....	219
6.15.2	Συσχετίσεις μεταξύ ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων (EPCs) και παραμέτρων πήξης στον πληθυσμό της μελέτης.....	220
6.16	Συσχετίσεις μεταξύ κυτταρικών δεικτών ενδοθηλιακής λειτουργίας και υπερηχογραφικών δεικτών ενδοθηλιακής λειτουργίας στον πληθυσμό της μελέτης.....	222
6.16.1	Συσχετίσεις μεταξύ ενδοθηλιακών μικροσωματιδίων (EMPs) και υπερηχογραφικών δεικτών ενδοθηλιακής λειτουργίας στον πληθυσμό της μελέτης.....	222
6.16.2	Συσχετίσεις μεταξύ ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων (EPCs) και υπερηχογραφικών δεικτών ενδοθηλιακής λειτουργίας στον πληθυσμό της μελέτης.....	223
6.17	Συσχετίσεις μεταξύ κυτταρικών δεικτών ενδοθηλιακής λειτουργίας και παραμέτρων υπερηχοκαρδιογραφικής μελέτης στον πληθυσμό της μελέτης.....	225
6.17.1	Συσχετίσεις μεταξύ ενδοθηλιακών μικροσωματιδίων (EMPs) και παραμέτρων υπερηχοκαρδιογραφικής μελέτης στον πληθυσμό της μελέτης.....	225
6.17.2	Συσχετίσεις μεταξύ ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων (EPCs) και παραμέτρων υπερηχοκαρδιογραφικής μελέτης στον πληθυσμό της μελέτης.....	227
6.18	Συσχετίσεις των ενδοθηλιακών μικροσωματιδίων (EMPs) με τη μέθοδο της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης (multiple regression analysis).....	229
6.18.1	Συσχετίσεις των CD62E(+) ενδοθηλιακών μικροσωματιδίων (EMPs) με τη μέθοδο της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης (multiple regression analysis).....	229
6.18.2	Συσχετίσεις των CD144(+) ενδοθηλιακών μικροσωματιδίων (EMPs) με τη μέθοδο της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης (multiple regression analysis).....	230

6.18.3	Συσχετίσεις των CD31(+)/CD42b(-) ενδοθηλιακών μικροσωματιδίων (EMPs) με τη μέθοδο της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης (multiple regression analysis)	232
6.19	Συσχετίσεις των ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων (EPCs) με τη μέθοδο της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης (multiple regression analysis).....	234
6.19.1	Συσχετίσεις των CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων (EPCs) με τη μέθοδο της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης (multiple regression analysis)	234
6.19.2	Συσχετίσεις των CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων (EPCs) με τη μέθοδο της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης (multiple regression analysis)	236
6.20	Συσχετίσεις των δεικτών ενδοθηλιακής λειτουργίας με τη μέθοδο της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης (multiple regression analysis).....	238
6.21	Σύγκριση και συσχετίσεις των κυτταρικών δεικτών ενδοθηλιακής λειτουργίας και λοιπών παραμέτρων της μελέτης μεταξύ πρόωρων AGA και τελειόμηνων AGA.....	242
	ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	245
	ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	260
	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	262

ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΩΝ

ΑΕΕ	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
ΑΥ	Αρτηριακή υπέρταση
ΒΓ	Βάρος γέννησης
γGT	γ-γλουταμυλ-τρανσφεράση
ΔΑΠ	Διαστολική αρτηριακή πίεση
ΔΕΠΥ	Διαταραχή ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητας
ΕΘ	Εκατοστιαία θέση
ΕΛΣΤΑΤ	Ελληνική Στατιστική Αρχή
ΕΧΒΓ	Εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης
ΗΠΑ	Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής
ΚΝΣ	Κεντρικό νευρικό σύστημα
MENN	Μονάδα εντατικής νοσηλείας νεογνών
ΜΣ	Μικροσωματίδια
ΝΕΚ	Νεκρωτική εντεροκολίτιδα
ΟΕΜ	Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου
ΟΛΛ	Οξεία λεμφογενής λευχαιμία
ΠΤ	Πρόωρος τοκετός
ΠΥ	Πνευμονική υπέρταση
ΠΧΒΓ	Πολύ χαμηλού βάρους γέννησης
ΡΑΑ	Ρενίνη-αγγειοτενσίνη-αλδοστερόνη
ΣΑΑΥ	Σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο
ΣΑΠ	Συστολική αρτηριακή πίεση
ΣΔ κύησης	Σακχαρώδης διαβήτης κύησης
ΣΔ τύπου Ι	Σακχαρώδης διαβήτης τύπου Ι
ΣΔ τύπου ΙΙ	Σακχαρώδης διαβήτης τύπου ΙΙ
ΣΕΛ	Συστηματικός ερυθματώδης λύκος
ΣΝ	Στεφανιαία νόσος
ΤΕΡ	Τελευταία έμμηνος ρύση
ΥΒΓ	Υψηλού βάρους γέννησης
ΥΥΕ	Υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια

ΧΑΠ	Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια
ΧΒΓ	Χαμηλού βάρους γέννησης
ΧΝΝ	Χρόνια νεφρική νόσος
ACTH	Φλοιοεπινεφριδιοτρόπος ορμόνη
AD	Νόσος Alzheimer
AGA	Φυσιολογικό για την ηλικία κύησης (appropriate for gestational age)
aIMT	Πάχος έσω-μέσου χιτώνα κοιλιακής αορτής (abdominal aorta intima-media thickness)
ALP	Αλκαλική φωσφατάση
APCs	Αντιγόνο-παρουσιαστικά κύτταρα (antigen presenting cells)
ApoA1	Απολιποπρωτεΐνη A-1
ApoB	Απολιποπρωτεΐνη B
aPTT	Χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης
ARDS	Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας
AT1R	Τύπου I υποδοχέας της αγγειοτενσίνης II
AV	Ανεξίνη-V (Annexin-V)
BMECs	Ενδοθηλιακά κύτταρα προερχόμενα από τον μυελό των οστών (bone marrow-derived endothelial cells)
BMI	Δείκτης μάζας σώματος (body mass index)
BPD	Βρογχοπνευμονική δυσπλασία (bronchopulmonary dysplasia)
CI	Διάστημα αξιοπιστίας (confidence interval)
cIMT	Πάχος έσω-μέσου χιτώνα κοινών καρωτίδων (common carotid intima-media thickness)
CIN	Τραχηλική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (cervical intraepithelial neoplasia)
cm	Εκατοστά (centimeter)
COX-2	Κυκλοοξυγενάση-2 (cyclooxygenase-2)
CPAP	Συνεχής θετική πίεση στους αεραγωγούς (continuous positive airway pressure)
CRH	Εκλυτική ορμόνη της κορτικοτροπίνης
CRP	C-αντιδρώσα πρωτεΐνη
DBP	Diastolic blood pressure
DHEA	Δεϋδροεπιανδροστερόνη
DOHaD	Θεωρία της αναπτυξιακής προέλευσης της υγείας και των νοσημάτων

	(developmental origins of health and disease)
DXA	Διπλή φωτονιακή απορροφησιομέτρηση (dual-energy x-ray absorptiometry)
ECFCs	Endothelial colony forming cells
EFT	Λιπώδης ιστός του επικαρδίου (Epicardial fat thickness)
EMPs	Ενδοθηλιακά μικροσωματίδια (endothelial microparticles)
eNOS	Ενδοθηλιακή συνθάση του μονοξειδίου του αζώτου
eEPCs	Early-endothelial progenitor cells (early-EPCs)
EF	Κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας
EPCs	Ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα (endothelial progenitor cells)
EPO	Ερυθροποιητίνη
FMD	Ενδοθηλιο-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή της βραχιονίου αρτηρίας (flow-mediated dilation)
FMF	Οικογενής μεσογειακός πυρετός
FOAD	Θεωρία της εμβρυικής προέλευσης των νοσημάτων φθοράς της ενήλικης ζωής (fetal origin of adult disease)
FRS	Framingham risk score
FSC	Πρόσθια σκέδαση (forward scatter)
FVD	Λειτουργική μικροαγγειακή πυκνότητα (functional vessel density)
G-CSF	Αυξητικός παράγοντας των κοκκιοκυττάρων
GM-CSF	Αυξητικός παράγοντας των κοκκιοκυττάρων-μονοκυττάρων
HbA1c	Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη
HDL	Υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (high density lipoprotein)
HIF-1	Hypoxia-inducible factor 1
HIV	Ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (human immunodeficiency virus)
HMGB1	High-mobility group box 1
HOMA-IR	Δείκτης ομοιόστασης για την αντίσταση στην ινσουλίνη (Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance)
hs-CRP	C-αντιδρώσα πρωτεΐνη υψηλής ευαισθησίας
HSCs	Hematopoietic stem cells
HSP	Πορφύρα Henoch-Scholein
ICAM-1	Διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης-1 (Intercellular cell adhesion molecule-1)

ICC	Intraclass correlation coefficient
IGF-1	Ινσουλινομιμητικός αυξητικός παράγοντας-1 (insulin-like growth factor-I)
IGFBP-1	Δεσμευτική πρωτεΐνη-1 του ινσουλινομιμητικού αυξητικού παράγοντα (insulin-like growth factor binding protein-1)
iNOS	Επαγόμενη συνθάση του NO (inducible nitric oxide synthase)
IUGR	Ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης (intrauterine growth restriction)
IVF	Εξωσωματική γονιμοποίηση (in vitro fertilization)
IVH	Ενδοκοιλιακή αιμορραγία (intraventricular hemorrhage)
IVSd	Τελοδιαστολικό πάχος του μεσοκοιλιακού διαφράγματος
KD	Νόσος Kawasaki
LDL	Χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (low density lipoprotein)
IEPCs	late-endothelial progenitor cells (late-EPCs)
LGA	Μεγάλο για την ηλικία κύησης (large for gestational age)
LMPs	Λεμφοκυτταρικά μικροσωματίδια (lymphocyte derived microparticles)
lncRNAs	Μακρά μη κωδικοποιούντα RNAs (long non-coding RNAs)
Lp(a)	Λιποπρωτεΐνη α
LVIDd	Τελοδιαστολική εσωτερική διάμετρος αριστερής κοιλίας
LVIDs	Τελοσυστολική εσωτερική διάμετρος αριστερής κοιλίας
LVM	Μάζα της αριστερής κοιλίας
LVMi	Δείκτης μάζας της αριστερής κοιλίας
LVPWd	Τελοδιαστολικό πάχος του οπίσθιου τοιχώματος της αριστερής κοιλίας
MAPKs	Mitogen-activated protein kinases
MCAM	Μόριο προσκόλλησης κυττάρων μελανώματος (melanoma cell adhesion molecule)
MCV	Μέσος όγκος ερυθρών
Mean	Μέση τιμή
Median	Διάμεσος
miRNA	MicroRNA
MMP-9	Μεταλλοπρωτεϊνάση-9
MMPs	Μονοκυτταρικά μικροσωματίδια (monocyte microparticles)
MPs	Μικροσωματίδια (microparticles)
MPV	Μέσος όγκος αιμοπεταλίων

MRI	Τομογραφία μαγνητικού συντονισμού (magnetic resonance imaging)
MRS	Φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού (magnetic resonance spectroscopy)
MSCs	Αρχέγονα μεσεγχυματικά κύτταρα (mesenchymal stem cells)
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
NAFLD	Μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (Non alcoholic fatty liver disease)
NF-κB	Πυρηνικός παράγοντας-ελαφρας-αλύσου-ενισχυτής ενεργοποιημένων B κυττάρων (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells)
NK cells	Κύτταρα φυσικοί φονείς (natural killer cells)
NMPs	Ουδετεροφιλικά μικροσωματίδια (neutrophil microparticles)
NO	Μονοξείδιο του αζώτου
OR	Λόγος σχετικών πιθανοτήτων (odds ratio)
oxLDL	Οξειδωμένη LDL
PAI-1	Αναστολέας του ενεργοποιητή πλασμινογόνου-1 (plasminogen activator inhibitor-1)
PARs	Predictive adaptive responses
PAT	Περιφερική αρτηριακή τονομετρία (peripheral arterial tonometry)
PBMCs	Περιφερικά μονοπύρηνια κύτταρα (peripheral blood mononuclear cells)
PCOS	Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (polycystic ovarian syndrome)
PDA	Ανοικτός αρτηριακός πόρος (patent ductus arteriosus)
PECAM-1	Μόριο προσκόλλησης αιμοπεταλίων-ενδοθηλιακών κυττάρων-1 (platelet endothelial cell adhesion molecule-1)
PFA-100	Αναλυτής λειτουργικότητας αιμοπεταλίων (platelet function analyzer 100)
PMPs	Αιμοπεταλιακά μικροσωματίδια (platelet microparticles)
PPP	Πλάσμα φτωχό σε αιμοπετάλια (platelet-poor plasma)
PPROM	Preterm premature rupture of the membranes
PT	Χρόνος προθρομβίνης
PVL	Περικοιλιακή λευκομαλάκυνση (periventricular leukomalacia)
PWV	Ανάλυση παλμικού κύματος (pulse wave velocity)
Range	Εύρος
Rcof	Συμπαράγοντας ριστοσεΐνης

RDS	Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας (respiratory distress syndrome)
RHI	Δείκτης αντιδραστικής υπεραιμίας (reactive hyperemia index)
RMPs	Ερυθροκυτταρικά μικροσωματίδια (red cell microparticles)
ROP	Αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας (retinopathy of prematurity)
ROS	Δραστικές μορφές οξυγόνου (reactive oxygen species)
RWT	Σχετικό πάχος των τοιχωμάτων (relative wall thickness)
SBP	Systolic blood pressure
SCF	Stem cell factor
SD	Σταθερή απόκλιση (standard deviation)
SDF-1	Προερχόμενος από το στρώμα παράγοντα-1
sENG	Διαλυτή ενδογλίνη (soluble endoglin)
SF	Κλάσμα βράχυνσης αριστερής κοιλίας
sFlt-1	Διαλυτή ομοιάζουσα με το fms τυροσινική κινάση-1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1)
SGA	Μικρό για την ηλικία κύησης (small for gestational age)
SGOT	Οξαλοξική τρανσαμινάση
SGPT	Πυροσταφιλική τρανσαμινάση
SIDS	Σύνδρομο αιφνίδιου θανάτου βρέφους (sudden infant death syndrome)
SIRT1	Sirtuin 1
SMMPs	Λεία μυϊκά μικροσωματίδια (smooth muscle microparticles)
SSC	Πλάγια σκέδαση (side scatter)
TC	Ολική χοληστερόλη
TF	Ιστικός παράγοντας (tissue factor)
TG	Τριγλυκερίδια
TGF-β	Transforming growth factor beta
TMPs	Θυμοκυτταρικά μικροσωματίδια (thymocytes microparticles)
TNF-a	Παράγοντας νέκρωσης όγκων α (tumor necrosis factor-a)
TPN	Ολική παρεντερική σίτιση (total parenteral nutrition)
VCAM-1	Vascular cell adhesion protein-1
VEGF	Αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (vascular endothelial growth factor)
VEGFR-2	Υποδοχέας του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (vascular endothelial growth factor receptor-2)

VLDL	Πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (very low density lipoprotein)
vs.	έναντι (versus)
VSMC	Αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα (vascular smooth muscle cells)
vWFAg	Αντιγόνο του παράγοντα von Willebrand
WHO	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (World Health Organization)
WHR	Λόγος περιμέτρου μέσης προς ισχίων (waist-to-hip-ratio)

ΠΡΟΛΟΓΟΣ - ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η καρδιαγγειακή νόσος και το μεταβολικό σύνδρομο αποτελούν σημαντικό πρόβλημα της δημόσιας υγείας. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι η προωρότητα αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου στη μετέπειτα ζωή, ενώ παραμένει υπό διερεύνηση εάν η προωρότητα σχετίζεται με σημεία ενδεικτικά ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, απαραίτητο και πρωταρχικό στάδιο αθηρωμάτωσης, είναι δυνητικά αναστρέψιμη, καθιστώντας επιτακτική την ανάγκη πρόωμης αναγνώρισής της με στόχο τη θεραπευτική παρέμβαση. Αξιόπιστος πρόωμος δείκτης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας είναι τα ενδοθηλιακά μικροσωματίδια (EMPs), μεμβρανικά κυστίδια μικρής διαμέτρου που αποβάλλονται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Επιπλέον, σημαντικός είναι ο ρόλος των ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων (EPCs) στην αναγέννηση των κυττάρων του ενδοθηλίου των αγγείων. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση του ρόλου των κυκλοφορούντων EMPs και EPCs ως δείκτες ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας σε παιδιά που γεννήθηκαν πρόωρα συγκριτικά με παιδιά αντίστοιχης ηλικίας και φύλου γεννημένα ύστερα από τελειόμηνη κύηση, και η αναζήτηση συσχέτισης με δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου. Τούτο αποτελεί την πρωτοτυπία της συγκεκριμένης μελέτης και αναμένεται ότι θα αποσαφηνίσει εάν υπάρχει ανάγκη δημιουργίας ενός αλγορίθμου πρόληψης ή/και εφαρμογής προγράμματος έγκαιρης και τακτικής παρακολούθησης των προώρων, ή ορισμένων ομάδων αυτών, καθώς και σχεδιασμού παρεμβάσεων που ξεκινούν, ενδεχομένως, νωρίς από την παιδική ηλικία.

Η παρούσα Διδακτορική Διατριβή εκπονήθηκε στην Α' Παιδιατρική Κλινική της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, η οποία εδράζεται στο Γενικό Νοσοκομείο Παιδών «Η Αγία Σοφία». Το υλικό της μελέτης προήλθε από το τακτικό ιατρείο διαχρονικής παρακολούθησης (follow-up) νεογνών που νοσηλεύτηκαν στη Μονάδα Νεογνών της Α' Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών.

Με την περάτωση της παρούσας Διδακτορικής Διατριβής, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα μου, Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Νεογνολογίας, κ. Τάνια Σιαχανίδου, στην οποία ανήκει η ιδέα της παρούσας μελέτης, για την εμπιστοσύνη της, την πολύτιμη βοήθεια και καθοδήγησή της στην πραγματοποίηση αυτής, καθώς και για όλες τις υποδείξεις και συμβουλές της καθ' όλη τη διάρκεια των διδακτορικών μου σπουδών.

Επίσης, είμαι ιδιαίτερα ευγνώμων στα υπόλοιπα μέλη της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής, τον Επίκουρο Καθηγητή Μοριακής Βιοχημείας, κ. Εμμανουήλ Ζουμάκη και τον Ομότιμο Καθηγητή Παιδιατρικής και Ενδοκρινολογίας, κ. Γεώργιο Χρούσο, για την υποστήριξη τους.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την ακτινοδιαγνώστη, Επιμελήτρια Α' του Ακτινολογικού Τμήματος του Γενικού Νοσοκομείου Παίδων «Η Αγία Σοφία», κ. Παρασκευή Γαλήνα, για τη σημαντική συμβολή της στη μελέτη των υπερηχογραφικών δεικτών ενδοθηλιακής λειτουργίας στον πληθυσμό της μελέτης, καθώς και την παιδίατρο-νεογνολόγο-παιδοκαρδιολόγο, Διευθύντρια ΕΣΥ της Καρδιολογικής Κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Παίδων «Η Αγία Σοφία», κ. Σοφία Λουκοπούλου, για την υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη των συμμετεχόντων παιδιών στην παρούσα μελέτη.

Οφείλω να ευχαριστήσω ιδιαίτερος τη Λέκτορα Γονιδιακής Θεραπείας/Γονιδιακής Μεταφοράς, κ. Ελένη Παπανικολάου, για την πολύτιμη βοήθεια και καθοδήγηση της στη μελέτη των κυτταρικών δεικτών ενδοθηλιακής λειτουργίας, η οποία πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Βιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Παράλληλα, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τη Μονάδα Αιμορραγικών Διαθέσεων και Κέντρο Αιμορροφιλικών Παιδιών του Γενικού Νοσοκομείου Παίδων «Η Αγία Σοφία» για την άριστη συνεργασία και εξαιρετική συμβολή της στη μελέτη των παραμέτρων πήξης του πληθυσμού της παρούσας μελέτης.

Επιπροσθέτως, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά το Βιοχημικό Εργαστήριο του Γενικού Νοσοκομείου Παίδων «Η Αγία Σοφία», καθώς και το Εργαστήριο Κλινικής και Μεταφραστικής Έρευνας στην Ενδοκρινολογία του Πανεπιστημίου Αθηνών στο Χωρέμιο Ερευνητικό Εργαστήριο της Α' Παιδιατρικής Κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Παίδων «Η Αγία Σοφία» για την υποστήριξη τους στην εκπόνηση της παρούσας Διδακτορικής Διατριβής.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την οικογένεια μου, τους γονείς μου, Ιωάννη και Κωνσταντίνα, και τον σύζυγο μου, Σπύρο, για την αμέριστη αγάπη και στήριξη τους σε κάθε μου προσπάθεια.

ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΚΑΙ ΒΛΑΒΗ ΤΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΥ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΠΟΥ ΓΕΝΝΗΘΗΚΑΝ ΠΡΩΩΡΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Υπολογίζεται ότι 11%, περίπου, των ζώντων νεογνών, παγκοσμίως, έχει γεννηθεί πρόωρα (<37 εβδομάδες κύησης). Αρκετές μελέτες έχουν δείξει τη δυσμενή επίδραση της προωρότητας στην καρδιαγγειακή υγεία, ωστόσο, δεν έχουν ακόμη αποσαφηνιστεί οι πιθανοί μηχανισμοί με τους οποίους η προωρότητα αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου, καθώς και η συσχέτιση της με την εμφάνιση ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στη μετέπειτα ζωή. Τα ενδοθηλιακά μικροσωματίδια (EMPs) και τα ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα (EPCs) αποτελούν αξιόπιστο, πρώιμο δείκτη ενδοθηλιακής βλάβης. Τα κυκλοφορούντα EMPs είναι μικρού μεγέθους μεμβρανικά κυστίδια, τα οποία αποβάλλονται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, κατά την ενεργοποίηση, απόπτωση ή τραυματισμό τους. Τα κυκλοφορούντα EPCs προέρχονται από τον μυελό των οστών, πολλαπλασιάζονται και διαφοροποιούνται σε ώριμα ενδοθηλιακά κύτταρα, και διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην νεοαγγειογένεση και επιδιόρθωση του αγγειακού ενδοθηλίου. Τα κυκλοφορούντα EMPs και EPCs δεν έχουν μελετηθεί, έως τώρα, σε παιδιά προεφηβικής ηλικίας γεννημένα πρόωρα.

Σκοπός: Σκοπός της μελέτης είναι η μέτρηση των EMPs και EPCs σε παιδιά προεφηβικής ηλικίας γεννημένα πρόωρα και η διερεύνηση πιθανής συσχέτισής τους με δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου και παραμέτρους ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας.

Υλικό και Μέθοδοι: Πρόκειται για συγχρονική μελέτη, όπου μελετήθηκαν 136 παιδιά προεφηβικής ηλικίας, από τα οποία τα 63 ήταν γεννημένα πρόωρα και τα 73 ήταν γεννημένα ύστερα από τελειόμηνη κύηση, ως μάρτυρες. Τα κυκλοφορούντα CD62E(+), CD144(+) και CD31(+)/CD42b(-) EMPs, καθώς και τα κυκλοφορούντα CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) και CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs προσδιορίστηκαν με κυτταρομετρία ροής και έγινε σύγκριση αυτών μεταξύ προώρων και τελειομήνων. Καταγράφηκαν τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά, όπως ο δείκτης μάζας σώματος (BMI), ο λόγος περιμέτρου μέσης προς ισχίων (WHR) και η περίμετρος τραχήλου, η συστολική (ΣΑΠ) και η διαστολική (ΔΑΠ) αρτηριακή πίεση, αιματολογικές και βιοχημικές παράμετροι, όπως γενική αίματος, γλυκόζη, ινσουλίνη, HOMA-IR και λιπίδια ορού, καθώς και αιμοστατικοί/ινωδολυτικοί παράμετροι, όπως

ινωδογόνο, vWF Ag, παράγοντες VIII και IX, πρωτεΐνες C και S, πλασμινογόνο, και PAI-1. Μελετήθηκε, επίσης, η αδρή λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων μέσω του χρόνου σύγκλεισης με τη χρήση κολλαγόνου/επινεφρίνης από αναλυτή λειτουργικότητας αιμοπεταλίων PFA-100. Επιπροσθέτως, πραγματοποιήθηκε υπερηχογραφική μέτρηση του πάχους έσω-μέσου χιτώνα των κοινών καρωτίδων (cIMT) και κοιλιακής αορτής (aIMT), υπερηχογραφική μέτρηση της ενδοθηλιο-εξαρτώμενης αγγειοδιαστολής (FMD) της βραχιονίου αρτηρίας, καθώς και υπερηχογράφημα καρδιάς.

Αποτελέσματα: Τα κυκλοφορούντα CD62E(+), CD144(+) και CD31(+)/CD42b(-) EMPs, καθώς και τα κυκλοφορούντα CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) και CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs βρέθηκαν υψηλότερα στα πρόωρα συγκριτικά με τα τελειόμηνα ($p=0.01$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$ και $p<0.001$, αντίστοιχα). Η προεκλαμψία της μητέρας κατά την κύηση βρέθηκε ότι σχετίζεται με αυξημένα CD62E(+) και CD144(+) EMPs στον συνολικό πληθυσμό της μελέτης, καθώς και με αυξημένα CD144(+) EMPs στον πληθυσμό των προώρων. Ο ΣΔ κύησης συσχετίστηκε με σημαντικά χαμηλότερα CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) και CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs τόσο στον συνολικό πληθυσμό της μελέτης, όσο και στον πληθυσμό των προώρων. Επιπροσθέτως, διαπιστώθηκε ότι η προωρότητα σχετίζεται με μεγαλύτερη περίμετρο μέσης, μεγαλύτερο λόγο περιμέτρου μέσης προς ισχίων και περίμετρο τραχήλου, υψηλότερα επίπεδα συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης, υψηλότερα επίπεδα ουρικού οξέος, χαμηλότερα επίπεδα πρωτεΐνης S, υψηλότερα επίπεδα PAI-1 και παρατεταμένο χρόνο σύγκλεισης αιμοπεταλίων, όπως μετρήθηκε με αναλυτή PFA-100. Τα παιδιά προεφηβικής ηλικίας που γεννήθηκαν πρόωρα είχαν, επίσης, μεγαλύτερο cIMT και aIMT, χαμηλότερη μέγιστη ταχύτητα ροής της βραχιονίου αρτηρίας κατά τη φάση της υπεραιμίας, και υψηλότερες τιμές μέσης πίεσης και ταχύτητας στην πνευμονική αρτηρία συγκριτικά με τα τελειόμηνα. Τα κυκλοφορούντα EMPs και EPCs συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου και αιμοστατικές/ινωδολυτικές παραμέτρους τόσο στον συνολικό πληθυσμό της μελέτης, όσο και στον πληθυσμό των προώρων. Ο πρόωρος τοκετός αναγνωρίστηκε ως ανεξάρτητος καθοριστής όλων των υποπληθυσμών των EMPs και EPCs που μελετήθηκαν.

Συμπεράσματα: Τα κυκλοφορούντα CD62E(+), CD144(+) και CD31(+)/CD42b(-) ενδοθηλιακά μικροσωματίδια (EMPs), και τα κυκλοφορούντα CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) και CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα (EPCs) είναι υψηλότερα σε

παιδιά προεφηβικής ηλικίας γεννημένα πρόωρα συγκριτικά με τα τελειόμηνα, υποδηλώνοντας πιθανή συσχέτιση της προωρότητας με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Η προεκλαμψία της μητέρας κατά την κύηση σχετίζεται με αύξηση των EMPs και ο ΣΔ κύησης σχετίζεται με μείωση των EPCs. Περαιτέρω μελέτη απαιτείται για την ανάδειξη των EMPs και EPCs ως συμπληρωματικών δεικτών μη επεμβατικής αξιολόγησης της λειτουργίας του ενδοθηλίου και έγκαιρης ανίχνευσης των πρόωρων υψηλού κινδύνου.

CARDIOVASCULAR RISK AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PREPUBERTAL CHILDREN BORN PREMATURELY

ABSTRACT

Introduction: Approximately, 11% of live born neonates, worldwide, has been born prematurely (<37 weeks of gestational age). Mounting evidence supports the adverse effect of prematurity on cardiovascular health; however, the underlying mechanisms connecting prematurity with the later onset of cardiovascular disease or explaining the association between preterm birth and endothelial dysfunction in later life are not fully understood. Endothelial microparticles (EMPs) and endothelial progenitor cells (EPCs) act as reliable, early biomarkers of endothelial damage. Circulating EMPs are described as small membrane vesicles, released from endothelial cells in response to stimuli such as inflammatory activation, apoptosis or injury. Circulating EPCs are bone marrow derived cells that proliferate and differentiate into mature endothelial cells, and they have critical roles in neovascularization and vascular repair. To the best of our knowledge, no studies have investigated circulating EMPs and EPCs in prepubertal children born prematurely.

Aim: The aim of this study is to evaluate circulating EMPs and EPCs levels in prepubertal children born prematurely, and to assess possible associations of EMPs and EPCs with cardiovascular risk factors and endothelial function parameters in our study population.

Materials and Methods: This cross-sectional study enrolled 136 prepubertal children; 63 preterm and 73 born at term, as controls. Circulating CD62E(+), CD144(+) and CD31(+)/CD42b(-) EMPs, as well as circulating CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) and CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs were measured by flow cytometry in preterm-born children compared to controls. Anthropometric measurements, such as body mass index (BMI), waist-to-hip ratio (WHR) and neck circumference, systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure, hematological and biochemical parameters including complete blood count, glucose, insulin, HOMA-IR and lipid profile, as well as hemostatic/fibrinolytic parameters, such as fibrinogen, vWFAg, factors VIII and IX, proteins C and S, plasminogen and PAI-1, were evaluated. The platelet function was also evaluated by measuring the closure time using the collagen/epinephrine cartridge assessed by the platelet function analyzer 100 (PFA-100). In

addition, common carotid (cIMT) and abdominal aortic (aIMT) intima-media thickness, endothelium-dependent flow-mediated dilation (FMD) of the brachial artery, and echocardiographic parameters, were assessed.

Results: Circulating CD62E(+), CD144(+) and CD31(+)/CD42b(-) EMPs, as well as circulating CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) and CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs were significantly higher in preterm-born children compared to controls ($p=0.01$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$ and $p<0.001$, respectively). Maternal preeclampsia was associated with increased CD62E(+) and CD144(+) EMPs in the total study population, as well as with increased CD144(+) EMPs in the preterm-born group. Maternal gestational diabetes was associated with significantly decreased CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) and CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs in the total study population, as well as in the preterm-born group. Moreover, prematurity was associated with higher waist circumference, higher WHR and neck circumference, higher SBP and DBP, higher uric acid levels, lower levels of protein S, higher PAI-1 levels, and prolonged closure time using the collagen/epinephrine cartridge assessed by the PFA-100. Prepubertal children born prematurely had also higher cIMT and aIMT, lower peak velocity of the brachial artery, as well as higher mean pressure and velocity of pulmonary artery compared to controls. Circulating EMPs and EPCs correlated independently with cardiovascular risk factors and hemostatic/fibrinolytic parameters in the total study population, as well as in the preterm-born group. Preterm birth was recognized as an independent predictor of each EMP and EPC subpopulation studied.

Conclusion: Circulating CD62E(+), CD144(+) and CD31(+)/CD42b(-) endothelial microparticles EMPs, as well as circulating CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) and CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim endothelial progenitor cells (EPCs), are increased in prepubertal preterm-born children in comparison with peers born full-term, suggesting a possible correlation between prematurity and endothelial dysfunction. Maternal preeclampsia is associated with an increase in EMPs, while maternal gestational diabetes is associated with a decrease in EPCs. Whether EMPs and EPCs could act, in clinical practice, as a complementary tool for non-invasive evaluation of endothelium in preterm-born children, as well as for early detection of high-risk preterm-born individuals require further investigation.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΠΡΟΩΡΟΤΗΤΑ

1.1 Ορισμός πρόωρου τοκετού

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (World Health Organization - WHO), ως πρόωρος τοκετός (ΠΤ) ορίζεται κάθε τοκετός που λαμβάνει χώρα πριν τη συμπλήρωση 37 εβδομάδων κύησης ή σε λιγότερες από 259 ημέρες από την πρώτη ημέρα της τελευταίας εμμήνου ρύσεως της μητέρας (ΤΕΡ) (1). Ο ΠΤ ταξινομείται περαιτέρω στις παρακάτω κατηγορίες, βάσει της διάρκειας κύησης (2) (Εικόνα 1):

- Εξαιρετικά ΠΤ (διάρκεια κύησης <28 εβδομάδων)
- Πολύ ΠΤ (διάρκεια κύησης 28 έως <32 εβδομάδες)
- Μετρίως ή όψιμος ΠΤ (διάρκεια κύησης 32 έως <37 εβδομάδες)

Ο τελειόμηνος τοκετός λαμβάνει χώρα με διάρκεια κύησης μεταξύ 37 συμπληρωμένων εβδομάδων έως και μικρότερης των 42 συμπληρωμένων εβδομάδων ή με διάρκεια κύησης 259 έως 293 ημερών, ενώ η παρατασιακή κύηση έχει διάρκεια μεγαλύτερη των 42 συμπληρωμένων εβδομάδων ή μεγαλύτερη των 294 ημερών (1) (Εικόνα 1).



Εικόνα 1- Ορισμός και κατηγορίες πρόωρου τοκετού (ΠΤ), τελειόμηνης και παρατασιακής κύησης. Δεδομένα από Blencowe H, et al. (3)

Ιστορικά, ο ΠΤ καθοριζόταν από ένα συνδυασμό παραγόντων που περιελάμβαναν τη φυσική εξέταση του νεογνού, το ιστορικό της κύησης καθώς και κοινωνικο-οικονομικούς παράγοντες (4), ενώ ένας από τους πλέον πρώιμους ορισμούς του ΠΤ βασιζόταν στο βάρος γέννησης (ΒΓ), χαρακτηρίζοντας ως πρόωρα τα νεογνά με ΒΓ μικρότερο των 2300γρ. ή 2500γρ.

Συγκεκριμένα, το 1948, στην Παγκόσμια Συνέλευση Υγείας, ο ΠΤ ορίστηκε ως ο τοκετός με ΒΓ του νεογνού μικρότερο ή ίσο των 2500γρ. (4) Με κριτήριο το ΒΓ, τα νεογνά διακρίνονται στις εξής κατηγορίες (5):

- Εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης (ΕΧΒΓ) (ΒΓ < 1000γρ.)
- Πολύ χαμηλού βάρους γέννησης (ΠΧΒΓ) (ΒΓ < 1500γρ.)
- Χαμηλού βάρους γέννησης (ΧΒΓ) (ΒΓ < 2500γρ.)
- Φυσιολογικού βάρους γέννησης (ΦΒΓ) (ΒΓ 2500-4000γρ.)
- Υψηλού βάρους γέννησης (ΥΒΓ) (ΒΓ > 4000γρ.)

Το ΒΓ χρησιμοποιήθηκε αρχικά ως μοναδικό κριτήριο ορισμού του ΠΤ, καθώς είναι αντικειμενικό και μετράται εύκολα. Ωστόσο, φαίνεται να σχετίζεται με πληθώρα παραμέτρων πέραν της διάρκειας κύησης. Συγκεκριμένα, το χαμηλό βάρος γέννησης ενός νεογνού είναι απότοκο του ΠΤ ή της ενδομήτριας καθυστέρησης της αύξησης (intrauterine growth restriction – IUGR) ή και των δύο. Ο όρος χαμηλό βάρος γέννησης εστιάζει μόνο σε απόλυτη τιμή του βάρους του νεογνού μικρότερη των 2500γρ. κατά τη γέννηση, ανεξάρτητα από τη διάρκεια κύησης. Στο σημείο αυτό θα πρέπει να αναφέρουμε τρεις βασικούς ορισμούς που συσχετίζουν το βάρος γέννησης με την ηλικία κύησης, και αντανακλούν την εμβρυική ανάπτυξη (6):

- Μικρό για την ηλικία κύησης (small for gestational age - SGA) είναι το νεογνό με βάρος γέννησης μικρότερο από τη 10^η εκατοστιαία θέση για την ηλικία κύησης.
- Φυσιολογικό για την ηλικία κύησης (appropriate for gestational age - AGA) είναι το νεογνό με βάρος γέννησης μεταξύ 10^{ης} και 90^{ης} εκατοστιαίας θέσης για την ηλικία κύησης.
- Μεγάλο για την ηλικία κύησης (large for gestational age - LGA) είναι το νεογνό με βάρος γέννησης μεγαλύτερο από την 90^η εκατοστιαία θέση για την ηλικία κύησης.

Ωστόσο, ο ορισμός του ΠΤ, όπως αυτός περιγράφεται από τον WHO, είναι αυτός που είναι ο πλέον ευρέως αποδεκτός και χρησιμοποιείται παγκοσμίως (1).

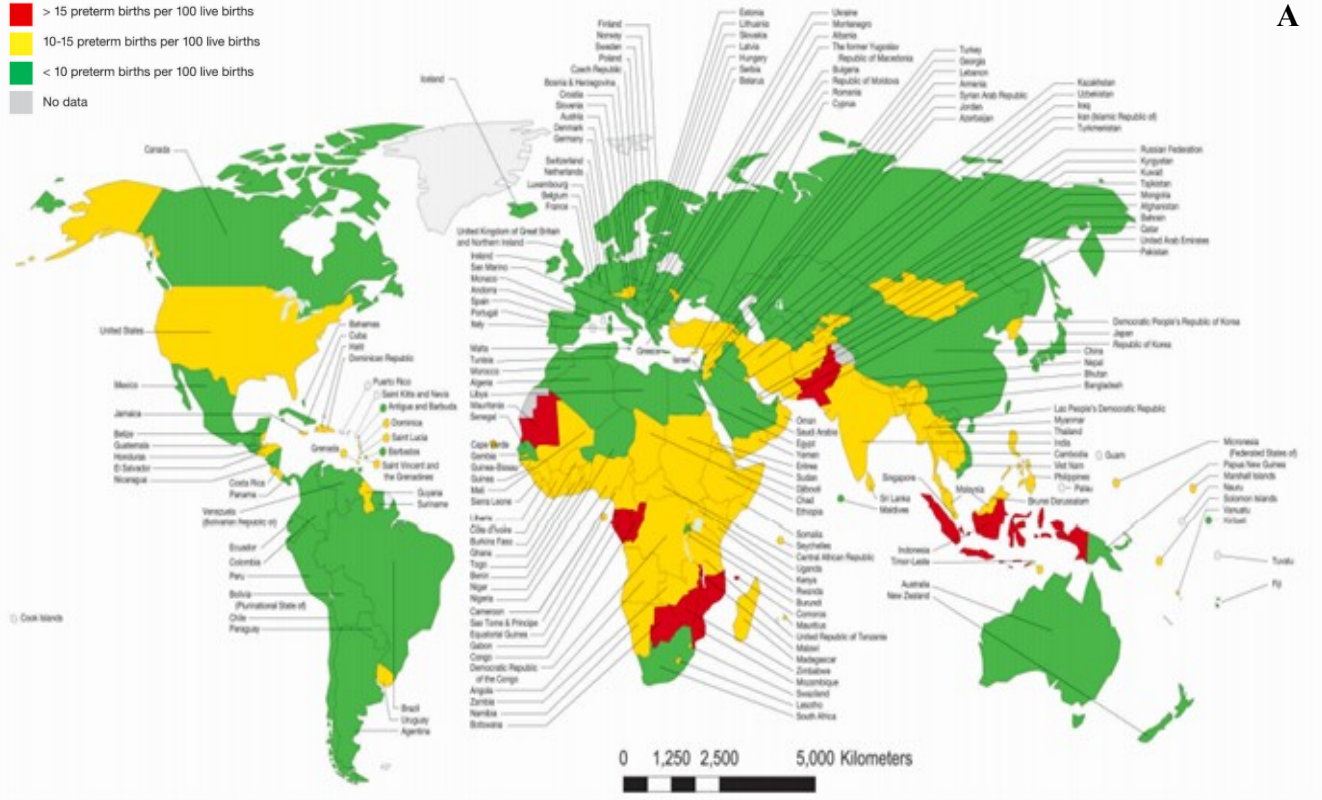
1.2 Επιδημιολογικά δεδομένα που αφορούν τον πρόωρο τοκετό

Υπολογίζεται ότι 11%, περίπου, των ζώντων νεογνών παγκοσμίως έχει γεννηθεί πρόωρα (πριν συμπληρωθούν 37 εβδομάδες κύησης), ενώ 14.9 εκατομμύρια νεογνά (1 για κάθε 9 που γεννιούνται ζωντανά και υγιή) γεννιούνται πρόωρα κάθε χρόνο (7,8). Κάνοντας μία σύντομη ιστορική αναδρομή, η συχνότητα του ΠΤ παγκοσμίως έχει αυξηθεί από 9.8% το 2000 σε 11.1% το 2010 (9,10). Συγκεκριμένα, για το έτος 2010, στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ), η συχνότητα του ΠΤ ήταν 12-13%, ενώ σε αρκετές ευρωπαϊκές αλλά και άλλες ανεπτυγμένες χώρες ήταν περίπου 5-9%. Τα υψηλότερα ποσοστά ΠΤ σημειώθηκαν στη Βραζιλία, στις ΗΠΑ, στην Ινδία και στην Νιγηρία, με το 60% των πρόωρων τοκετών να λαμβάνει χώρα στην Αφρική και στην Νότια Ασία (7). Συγκεκριμένα, σύμφωνα με τον WHO, οι 15 χώρες στις οποίες καταγράφηκαν τα 2/3 των πρόωρων τοκετών παγκοσμίως για το έτος 2010 είναι οι εξής: Ινδία, Κίνα, Νιγηρία, Πακιστάν, Ινδονησία, ΗΠΑ, Μπαγκλαντές, Φιλιππίνες, Κονγκό, Βραζιλία, Αιθιοπία, Τανζανία, Ουγκάντα, Σουδάν και Κένυα (2) (Εικόνα 2Α). Η χώρα μας, στην ανωτέρω κατάταξη, καταλαμβάνει την 162^η θέση, με το ποσοστό των πρόωρων τοκετών για το έτος 2010 να φτάνει το 6.6% (2) (Εικόνα 2Α).

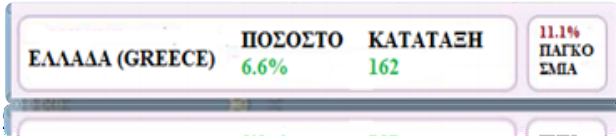
Ακολούθως, πρόσφατη μελέτη που αφορούσε το έτος 2014 έδειξε ότι το ποσοστό του ΠΤ σε παγκόσμια κλίμακα εκτιμάται να είναι 10.6%, με το υψηλότερο ποσοστό να σημειώνεται στη Βόρεια Αφρική (13.4%) και το χαμηλότερο στην Ευρώπη (8.7%) (Εικόνα 2B) (10). Αντίστοιχα, στην Ινδία, στην Κίνα, στην Νιγηρία, στο Μπαγκλαντές και στην Ινδονησία σημειώθηκε το υψηλότερο ποσοστό πρόωρων γεννήσεων, ίσο με 6.6 εκατομμύρια (44.6% του συνόλου των πρόωρων γεννήσεων) για το έτος 2014.

Preterm birth rate, year 2010

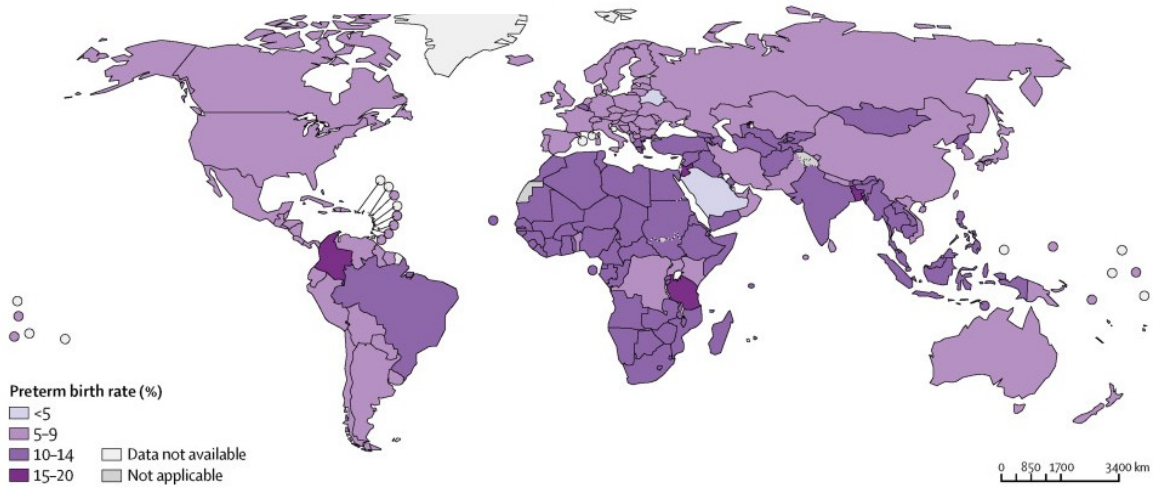
- > 15 preterm births per 100 live births
- 10-15 preterm births per 100 live births
- < 10 preterm births per 100 live births
- No data



A

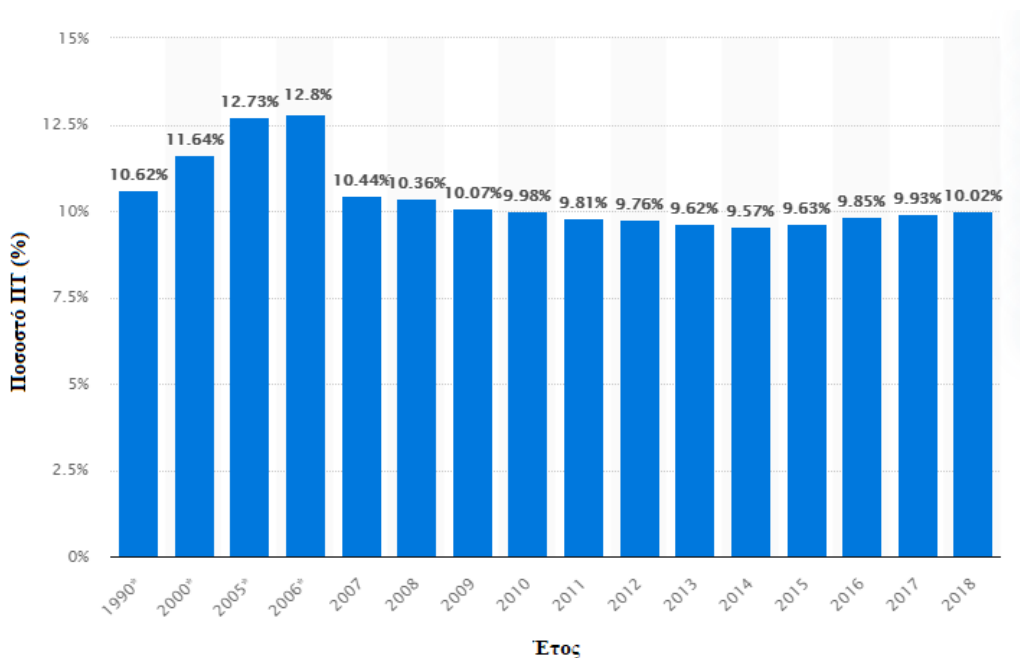


B



Εικόνα 2 – Συχνότητα πρόωρου τοκετού (ΠΤ) παγκοσμίως το έτος 2010 (A) και το έτος 2014 (B). Δεδομένα από Howson CP, et al. (WHO) και Chawanpaiboon S, et al. (2,10)

Τις τελευταίες δεκαετίες του 20^{ου} αιώνα παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της επίπτωσης του ΠΤ, τόσο στις ΗΠΑ, όπου η συχνότητα του αυξήθηκε από 9.5% το 1981 σε 12.8% το 2006 (Εικόνα 3), όσο και σε άλλες χώρες σε παγκόσμια κλίμακα (11). Συνδυασμός παραγόντων φαίνεται να οδήγησε στην παραπάνω μεταβολή, όπως η αύξηση της ηλικίας των μητέρων, η συχνότερη εφαρμογή μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (in vitro fertilization – IVF), η αύξηση των πολύδυμων κύσεων, καθώς και η συχνότερη πρόκληση ΠΤ (φυσιολογικού ή με καισαρική τομή) για ιατρικούς λόγους που αφορούν το έμβryo ή/και τη μητέρα (υπέρταση κύησης ή προεκλαμψία, IUGR, κ.ά.) (11). Οι παραπάνω παράγοντες σε συνδυασμό με τη σημαντική βελτίωση της περιγεννητικής φροντίδας και την ανάπτυξη των Μονάδων Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (MENN) οδήγησε σε αύξηση του ποσοστού επιβίωσης των πρόωρων νεογνών, καθώς και σε μετέπειτα αύξηση του πληθυσμού τόσο των παιδιών και εφήβων, όσο και των ενηλίκων που γεννήθηκαν πρόωρα (10,11).



Εικόνα 3 – Ποσοστό πρόωρου τοκετού (ΠΤ) στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (ΗΠΑ) το χρονικό διάστημα 1990-2018. Δεδομένα από Statista 2021 (13).

Μελετώντας τη συχνότητα του ΠΤ με βάση τη διάρκεια κύησης, διαπιστώνεται η αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της διάρκειας κύησης και του κινδύνου νεογνικής θνητότητας και νοσηρότητας. Επιδημιολογική μελέτη που πραγματοποιήθηκε στις ΗΠΑ το 2013, έδειξε ότι

νεογνά που γεννιούνται εξαιρετικά πρόωρα (διάρκεια κύησης <28 εβδομάδων), πολύ πρόωρα (διάρκεια κύησης 28 έως <32 εβδομάδες), και μετρίως πρόωρα (διάρκεια κύησης 32 έως <34 εβδομάδες), αν και αποτελούν τα μικρότερα ποσοστά γεννήσεων (0.7%, 1.2% και 1.5% του συνόλου των γεννήσεων, αντίστοιχα), εμφανίζουν τον υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών σχετιζόμενων με την προωρότητα (14). Αντίθετα, τα όψιμα πρόωρα (διάρκεια κύησης 34 έως <37 εβδομάδες) αποτελούν το μεγαλύτερο ποσοστό ΠΤ (8% του συνόλου των γεννήσεων), αλλά με σχετικά χαμηλό ποσοστό νεογνικής θνητότητας και νοσηρότητας (14). Στην Εικόνα 4 απεικονίζεται η κατανομή των πρόωρων τοκετών στις ΗΠΑ το 2013.

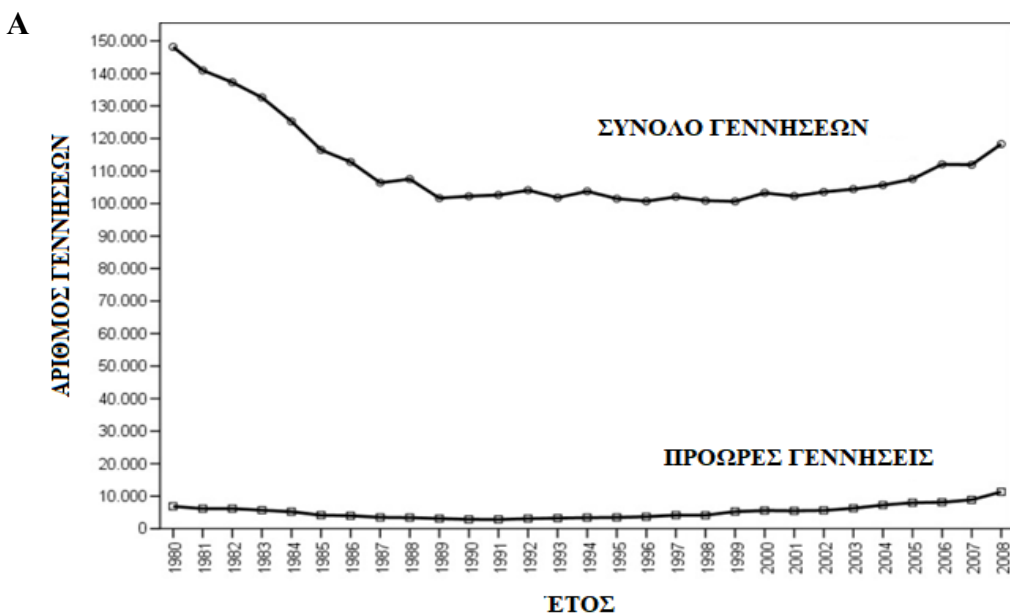


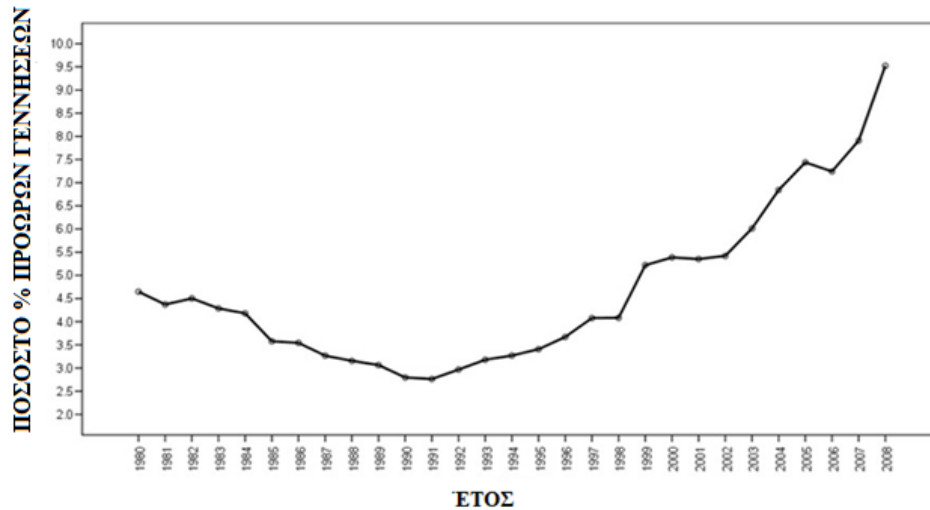
Εικόνα 4 - Κατανομή πρόωρου τοκετού (ΠΤ) στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (ΗΠΑ) το 2013. Δεδομένα από Frey H, et al. (11)

Επιδημιολογικά δεδομένα που αφορούν τον ΠΤ στη χώρα μας, δείχνουν αύξηση της συχνότητας της προωρότητας τα τελευταία χρόνια (ποσοστό έως 10% περίπου των γεννήσεων) (15). Συγκεκριμένα, σύμφωνα με δεδομένα που αφορούν τις γεννήσεις στην Ελλάδα το χρονικό διάστημα 1980-2008, όπως αυτά προέκυψαν από την Ελληνική Στατιστική Αρχή (ΕΛΣΤΑΤ), από το σύνολο των 3.218.463 γεννήσεων που μελετήθηκαν, σημειώθηκαν 151.594 πρόωρες γεννήσεις (4.7% του συνόλου των γεννήσεων). Όσον αφορά τους νεογνικούς θανάτους το

ανωτέρω χρονικό διάστημα, 12.369 από αυτούς αφορούσαν πρόωρα νεογνά, ενώ 8.463 αφορούσαν νεογνά που γεννήθηκαν ύστερα από τελειόμηνη κύηση (15). Όπως φαίνεται στην Εικόνα 5Α, τη δεκαετία 1980-1990, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του αριθμού των γεννήσεων στη χώρα μας, ενώ από το 2000 και ύστερα σημειώθηκε σταδιακή αύξηση. Σχετικά με τις πρόωρες γεννήσεις (Εικόνα 5Α και Β), αρχικά διαπιστώθηκε σταδιακή μείωση και στην αρχή της δεκαετίας του 1990 σημειώθηκε ο χαμηλότερος αριθμός πρόωρων γεννήσεων στη χώρα μας για το χρονικό διάστημα 1980-2008 (2.77% επί του συνόλου των γεννήσεων το έτος 1991). Εν συνεχεία, σημειώθηκε αυξανόμενος ρυθμός πρόωρων γεννήσεων, ο οποίος επιταχύνθηκε σημαντικά τα τελευταία χρόνια (Εικόνα 5Β). Μάλιστα, το 2008 το ποσοστό των πρόωρων γεννήσεων έφτασε το 9.62% επί του συνόλου των γεννήσεων στη χώρα μας (Εικόνα 5Β).

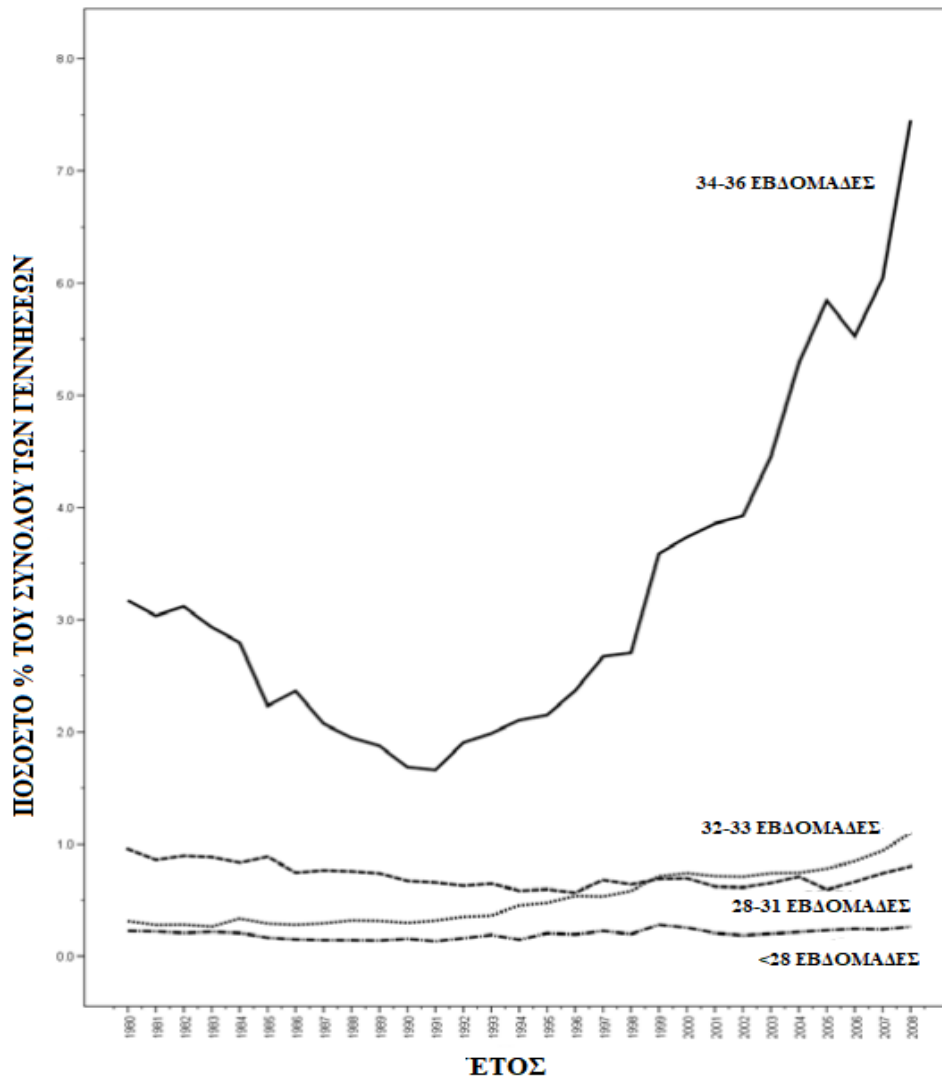
Αντίστοιχες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στη χώρα μας τα επόμενα έτη ανέδειξαν περαιτέρω αύξηση του ΠΤ. Συγκεκριμένα, το 2010 σημειώθηκαν 12.831 πρόωρες γεννήσεις (11.2% επί του συνόλου των γεννήσεων), ενώ το ποσοστό του ΠΤ σχεδόν διπλασιάστηκε το χρονικό διάστημα 2003-2010 (16). Μάλιστα, σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα, όπως αυτά προέκυψαν από την ΕΛΣΤΑΤ, για το έτος 2019 σημειώθηκαν 83.763 γεννήσεις ζώντων νεογνών, από τις οποίες οι 9.951 ήταν πρόωρες γεννήσεις (11.9% επί του συνόλου των γεννήσεων) (17).



B

Εικόνα 5 – Σύνολο γεννήσεων και πρόωρες γεννήσεις (Α), και ποσοστό πρόωρων γεννήσεων (Β) στην Ελλάδα, ανά έτος, το χρονικό διάστημα 1980-2008. Δεδομένα από Baroutis G, et al. (15)

Εξετάζοντας προσεκτικά τον αριθμό των πρόωρων γεννήσεων στη χώρα μας το χρονικό διάστημα 1980-2008, διαπιστώνεται σημαντική αύξηση των μεγαλύτερης ηλικίας κύησης πρόωρων νεογνών ή όψιμων προώρων (34^{+1} έως 36^{+6} εβδομάδων κύησης) (late preterm). Για τη συγκεκριμένη ομάδα πρόωρων γεννήσεων, το ποσοστό επί του συνόλου των γεννήσεων έφτασε έως 7.45% το 2008, έναντι του 1.66% που σημειώθηκε το 1991 (Εικόνα 6). Για τις υπόλοιπες ομάδες πρόωρων γεννήσεων, το ποσοστό τους έναντι του συνόλου των γεννήσεων παρέμεινε σταθερό, πέραν μίας μικρής αύξησης του ποσοστού των μετρίως πρόωρων νεογνών (Εικόνα 6). Επιπρόσθετα, σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα της ΕΛΣΤΑΤ, για το έτος 2019, τα ποσοστά των πρόωρων γεννήσεων με διάρκεια κύησης 28^{+1} έως 31^{+6} εβδομάδες, 32^{+1} έως 35^{+6} εβδομάδες και 36^{+1} έως 36^{+6} εβδομάδες ήταν 0.9%, 5.2% και 5.5% επί του συνόλου των γεννήσεων, αντίστοιχα (17).



Εικόνα 6 – Ποσοστό κατηγοριών πρόωρου τοκετού (ΠΤ), βάσει της διάρκειας κύησης, επί του συνόλου των γεννήσεων στην Ελλάδα, ανά έτος, το χρονικό διάστημα 1980-2008. Δεδομένα από Baroutis G, et al. (15)

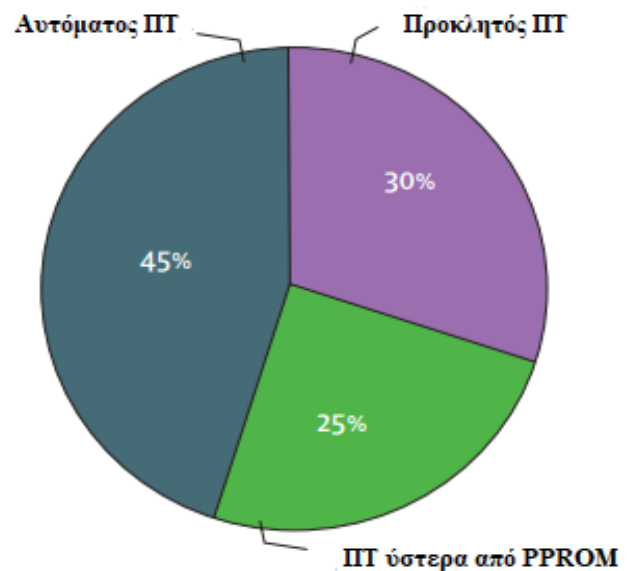
1.3 Αιτιοπαθογένεια πρόωρου τοκετού

Ο πρόωρος τοκετός χαρακτηρίζεται ως μια πολυπαραγοντική κατάσταση και, βάσει της αιτιοπαθογένειας του, διακρίνεται στις εξής κατηγορίες:

- Προκλητός πρόωρος τοκετός (προκλητός ΠΤ)
- Αυτόματος πρόωρος τοκετός (αυτόματος ΠΤ - spontaneous preterm labour)
- Πρόωρος τοκετός ύστερα από πρόωρη ρήξη των υμένων (preterm premature rupture of the membranes – PPROM)

Ο προκλητός ΠΤ είναι ο τοκετός που διενεργείται είτε φυσιολογικά είτε με τη διενέργεια καισαρικής τομής εξαιτίας ενδείξεων που αφορούν τη μητέρα ή/και το έμβρυο. Το είδος αυτό του ΠΤ σχετίζεται με παθολογικές καταστάσεις, όπως η υπέρταση κύησης, η προεκλαμψία, ο σακχαρώδης διαβήτης κύησης (ΣΔ κύησης), η πρόωρη αποκόλληση του πλακούντα, κ.ά. (8) Ο αυτόματος ΠΤ φαίνεται να συσχετίζεται με την πολύδυμη κύηση, τις αιμορραγίες του δεύτερου τριμήνου και το ιστορικό προηγούμενων αυτόματων πρόωρων τοκετών. Ο πρόωρος τοκετός ύστερα από πρόωρη ρήξη των υμένων (ΠΤ ύστερα από PPROM) είναι συνήθως άγνωστης αιτιολογίας, αλλά ως εκλυτικός παράγοντας έχει αναγνωριστεί πιθανή ενδομήτρια λοίμωξη (18).

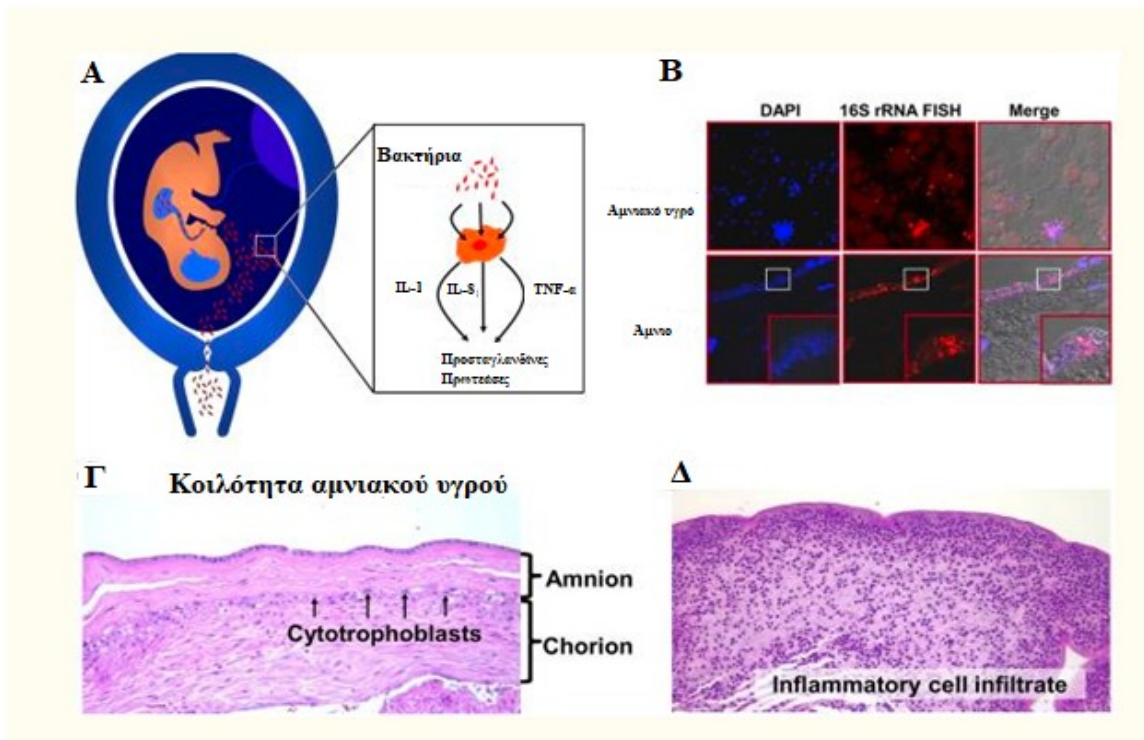
Υπολογίζεται πως το 30-35% των πρόωρων τοκετών αφορούν τον προκλητό ΠΤ, το 40-45% είναι επακόλουθο αυτόματου ΠΤ και τέλος, το 25-30% αυτών είναι επακόλουθο PPROM (Εικόνα 7) (8). Η εθνικότητα φαίνεται να συμβάλλει σημαντικά στην αιτιοπαθογένεια του ΠΤ. Ο αυτόματος ΠΤ σχετίζεται περισσότερο με τη λευκή φυλή, ενώ στη μαύρη φυλή ο ΠΤ ύστερα από PPROM είναι συχνότερος (19). Τα τελευταία χρόνια παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση των πρόωρων τοκετών που διενεργούνται κατόπιν ιατρικής ένδειξης και οφείλονται σε παράγοντες



Εικόνα 7 – Κατηγορίες πρόωρου τοκετού (ΠΤ) βάσει της αιτιοπαθογένειας του. Δεδομένα από Martin JA, et al.(14)

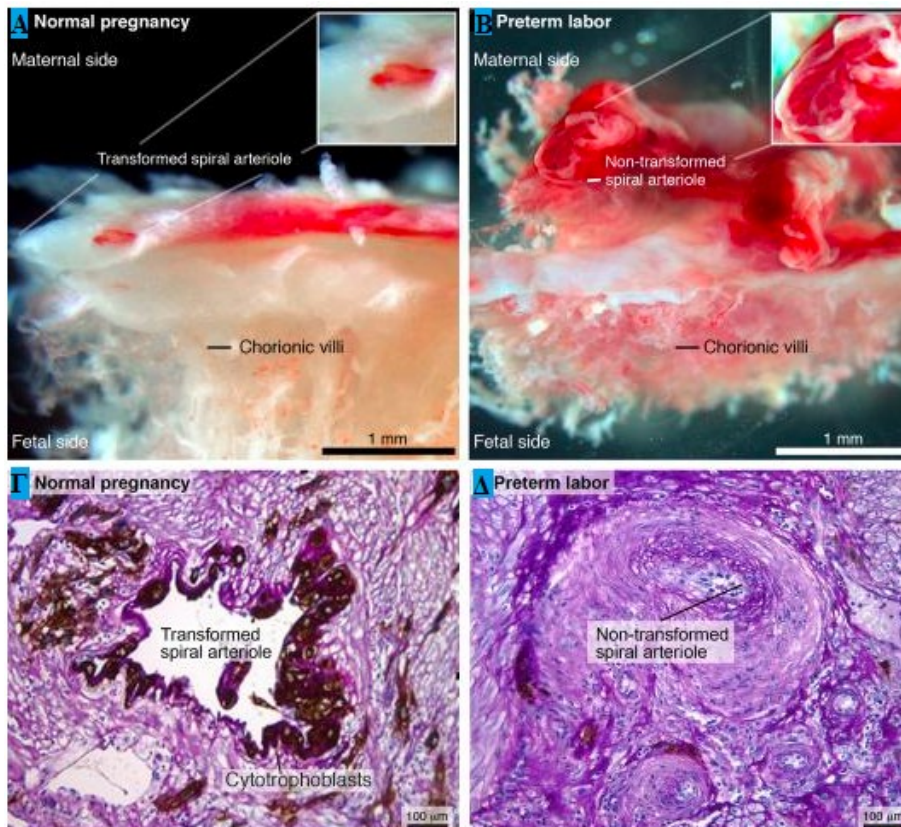
που αφορούν είτε τη μητέρα είτε το έμβρυο. Στην αύξηση αυτή συνέβαλαν η αύξηση των πολύδυμων κύσεων, καθώς και η συχνότερη εφαρμογή μεθόδων IVF (8).

Η παθοφυσιολογία του ΠΤ δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητή, ωστόσο ο ΠΤ αποτελεί μία πρόιμη ιδιοπαθή ενεργοποίηση της διαδικασίας του τοκετού ως επακόλουθο μίας σειράς παθολογικών γεγονότων (8). Όπως προαναφέρθηκε, η ενδομήτρια βακτηριακή λοίμωξη ενδέχεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αιτοπαθογένεια του ΠΤ, μέσω της διαδικασίας της φλεγμονής. Μικροοργανισμοί της κατώτερης γεννητικής οδού εισέρχονται στην κοιλότητα του αμνιακού υγρού και προάγουν την παραγωγή κυτταροκινών (IL-8, IL-1, CCL-2, IL-β, TNF-α), προσταγλανδινών και πρωτεασών, τα οποία με τη σειρά τους πυροδοτούν την έναρξη σύσπασης του μυομητρίου, τη ρήξη των μεμβρανών και συνεπώς, τη διαδικασία του τοκετού (20).



Εικόνα 8 – Μηχανισμοί πρόκλησης ΠΤ μέσω ενδομήτριας βακτηριακής λοίμωξης. Βακτήρια της κατώτερης γεννητικής οδού εισέρχονται στην κοιλότητα του αμνιακού υγρού, προάγουν την παραγωγή κυτταροκινών (IL-8, IL-1, TNF-α, κ.ά.), προσταγλανδινών και πρωτεασών, τα οποία πυροδοτούν τη σύσπαση του μυομητρίου και τη ρήξη των μεμβρανών (Α). Αμνιακό υγρό που περιέχει βακτήρια από αμνιοπαρακέντηση ασθενούς με πρόωρο τοκετό (ΠΤ) (χρώση με DAPI και FISH) (Β). Χοριοαμνιοτικές μεμβράνες χωρίς σημεία φλεγμονής – διακρίνεται το άμνιο (amnion) και το χόριο (chorion) (Γ). Χοριοαμνιοτικές μεμβράνες ασθενούς με λοίμωξη της κοιλότητας του αμνιακού υγρού και διήθηση από φλεγμονώδη κύτταρα (inflammatory cell infiltrate) (Δ). Δεδομένα από Romero R, et al. (20)

Στην αιτιοπαθογένεια τόσο του αυτόματου ΠΤ, όσο και του ΠΤ ύστερα από PPROM, εμπλέκεται η κοιλική αιμορραγία, η οποία σχετίζεται με διαταραχή της αγγείωσης του φθαρτού της μήτρας. Η θρομβίνη που παράγεται, ως συνέπεια της αιμορραγίας του φθαρτού, μπορεί να πυροδοτήσει τη σύσπαση του μυομητρίου, καθώς και την καταστροφή εξωκυττάριου υλικού στις χοριοαμνιοτικές μεμβράνες, προδιαθέτοντας στην ρήξη τους (20). Ταυτόχρονα, μπορεί να ενεργοποιήσει διάφορες πρωτεάσες και μεταλλοπρωτεϊνάσες, οι οποίες δρώντας στην επιφάνεια των εμβρυϊκών μεμβρανών δημιουργούν ενένδοτα σημεία που προδιαθέτουν σε PPROM (21). Επιπρόσθετα, σε ομάδα γυναικών που γέννησαν πρόωρα διαπιστώθηκαν σημαντικές αγγειακές βλάβες του πλακούντα, συμπεριλαμβανομένης της αδυναμίας μετατροπής των μητριαίων σπειροειδών αρτηριών (αγγεία μικρής διαμέτρου και υψηλών αντιστάσεων) σε αγγεία μεγάλης διαμέτρου και χαμηλών αντιστάσεων, με σκοπό την τροφοδότηση του πλακούντα, διαδικασία που φυσιολογικά λαμβάνει χώρα στην κύηση. Η αδυναμία της ανωτέρω αγγειακής μετατροπής οδηγεί σε υποάρδευση του πλακούντα και σε μετέπειτα πλακουντιακή ανεπάρκεια, πυροδοτώντας, ενδεχομένως, ΠΤ (Εικόνα 9).



Εικόνα 9 – Πρόκληση πρόωρου τοκετού (ΠΤ) μέσω αδυναμίας μετατροπής των μητριαίων σπειροειδών αρτηριών σε αγγεία μεγάλης διαμέτρου και χαμηλών αντιστάσεων. Μία σπειροειδής αρτηρία κατά την ανώτερο μετατροπή (Α). Σπειροειδής αρτηρία που απέτυχε να μετατραπεί, σε ασθενή με αυτόματο ΠΤ (Β). Ιστολογική τομή (χρώση PAS) μετατροπής της σπειροειδούς αρτηρίας σε φυσιολογική κύηση, όπου διακρίνονται οι κυτταροτροφοβλάστες θετικοί για κυτοκερατίνη-7 (Γ). Αδυναμία φυσιολογικής

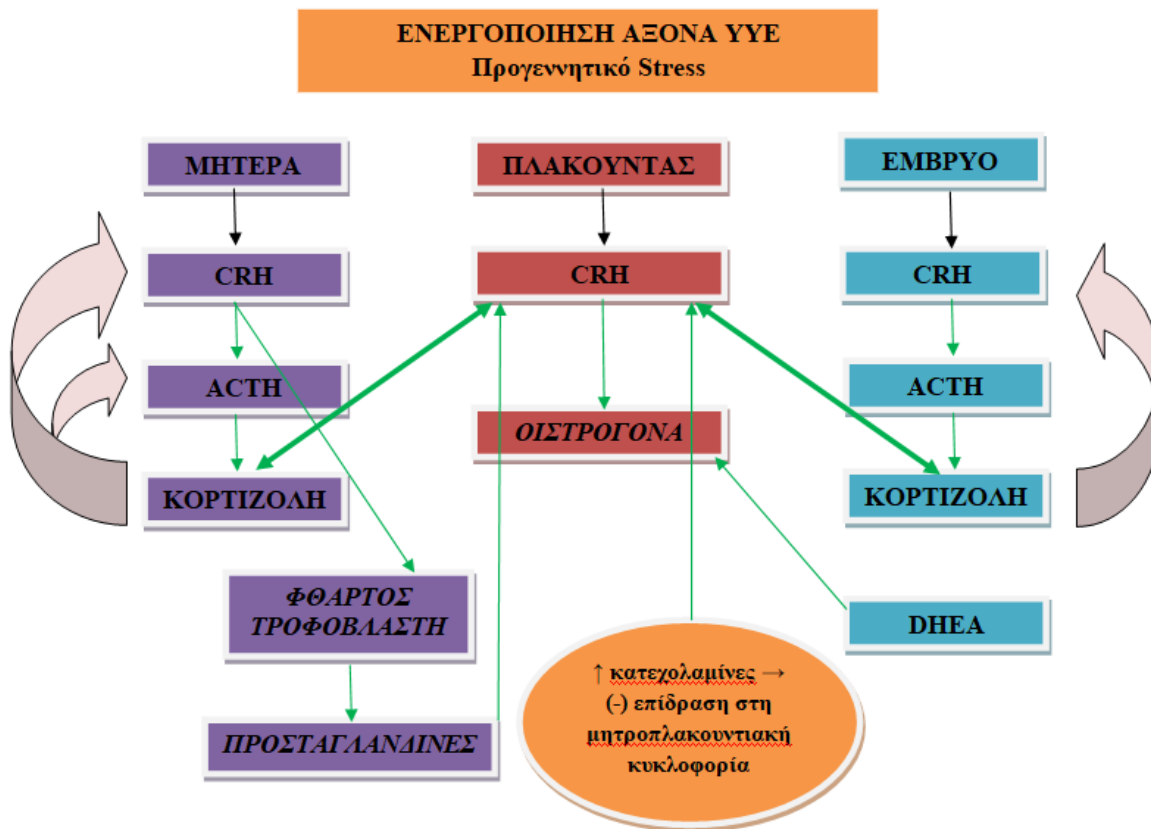
αγγειακής μετατροπής της σπειροειδούς αρτηρίας σε ασθενή με ΠΤ, όπου διακρίνεται ο στενός αγγειακός αυλός και η απουσία κυτταροτροφοβλαστών στον μυϊκό χιτώνα (Δ). Δεδομένα από Romero R, et al. (20)

Η παθολογική διάταξη της μήτρας, όπως συμβαίνει σε περίπτωση πολυύδραμνίου ή πολύδυμης κύησης, έχει συσχετισθεί με τον αυτόματο ΠΤ. Η υπερβολική διάταξη των ινών του μυομητρίου, αλλά και των εμβρυϊκών μεμβρανών, οδηγεί σε παραγωγή προσταγλανδινών (E2 και F2a), σε σχηματισμό διακυτταρικών συνάψεων (gap junctions) μεταξύ των μυϊκών ινών, σε παραγωγή υποδοχέων ωκυτοκίνης, ιντερλευκίνης-8 (IL-8) και κολλαγενασών, οι οποίες μπορεί να δημιουργήσουν ένα ευένδοτο σημείο στις εμβρυϊκές μεμβράνες, καταλήγοντας έτσι σε πρόωρη ρήξη των εμβρυϊκών υμένων (21).

Επιπρόσθετα, η πρόωμη ενεργοποίηση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (YYE) του εμβρύου ή/και, λιγότερο συχνά, της μητέρας, από καταστάσεις στρες, όπως διαταραχή της αιμάτωσης του πλακούντα, προεκλαμψία, σωματικό ή ψυχολογικό στρες της μητέρας, φαίνεται να εμπλέκεται στην αιτιοπαθογένεια του ΠΤ. Οι ανωτέρω καταστάσεις σχετίζονται με αυξημένη παραγωγή της εκλυτικής ορμόνης της κορτικοτροπίνης (CRH) (22,23). Οι άξονες YYE της μητέρας και του εμβρύου επικοινωνούν τόσο μεταξύ τους, όσο και με τον πλακούντα, ο οποίος παράγει επίσης CRH. Η έκκριση CRH από τη μητέρα έχει ως αποτέλεσμα αφ' ενός την έκκριση κορτιζόλης, η οποία δρα στον πλακούντα και διεγείρει την περαιτέρω έκκριση CRH από αυτόν (θετική βιοανάδραση/positive feedback, σε αντίθεση με τον υποθάλαμο, όπου το αντίστοιχο κύκλωμα έχει αρνητικό χαρακτήρα), και αφετέρου, την άμεση δράση της ίδιας της CRH στον φθαρτό και στα τροφοβλαστικά κύτταρα, που έχει ως αποτέλεσμα τη σύνθεση και την έκκριση προσταγλανδινών τοπικά. Οι προσταγλανδίνες που παράγονται, τα αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης της μητέρας, από το μέσο της κύησης και ύστερα, σε συνδυασμό με την έναρξη λειτουργίας του άξονα YYE του εμβρύου διεγείρουν τον πλακούντα προς παραγωγή περισσότερης CRH, δημιουργώντας έτσι ένα δεύτερο κύκλωμα θετικής βιοανάδρασης, το οποίο έχει, τελικά, ως αποτέλεσμα την ολοένα και μεγαλύτερη αύξηση των επιπέδων τόσο της CRH, όσο και των προσταγλανδινών.

Επιπρόσθετα, τα αυξημένα επίπεδα CRH φαίνεται να πυροδοτούν τον ΠΤ, καθώς επιδρούν άμεσα στις μυϊκές ίνες της μήτρας ενεργοποιώντας τη σύσπαση τους. Ταυτόχρονα, καταστάσεις που σχετίζονται με προγεννητικό στρες προάγουν την απελευθέρωση κατεχολαμινών, οι οποίες έχουν αρνητική επίδραση στη μητροπλακουντιακή κυκλοφορία, προκαλώντας αγγειοσύσπαση των μητροπλακουντιακών αγγείων, ενώ διεγείρουν τον πλακούντα προς παραγωγή περισσότερης CRH (22). Επιπλέον, ο πλακούντας παράγει το ένζυμο 11β-υδροξυστεροειδική αφυδρογονάση τύπου 2 (11β-HSD2), το οποίο περιορίζει την έκθεση του εμβρύου στα κορτικοστεροειδή της μητέρας, μετατρέποντας τη μητρική ενεργό κορτιζόλη στην αδρανή κορτιζόνη (23). Το στρες της μητέρας επηρεάζει τη λειτουργία του παραπάνω ενζύμου, αυξάνοντας τον κίνδυνο για ΠΤ, υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη και προεκλαμψία (23).

Εκτός από την αυξημένη έκκριση της πλακουντιακής CRH, η ενεργοποίηση του άξονα ΥΥΕ του εμβρύου από στρεσογόνες καταστάσεις, οδηγεί σε αυξημένη σύνθεση δεϋδροεπιανδροστερόνης (DHEA) από τα επινεφρίδια του εμβρύου. Η DHEA με τη σειρά της ενεργοποιείται στο ήπαρ του εμβρύου και τα προϊόντα μεταβολισμού της στον πλακούντα είναι η οιστρόνη, η οιστριόλη και η οιστραδιόλη. Η σύνδεση αυτών των αυξημένων επιπέδων οιστρογόνων με τους α-οιστρογονικούς υποδοχείς (ER-α) προάγει την αύξηση των υποδοχέων ωκυτοκίνης, την αύξηση των διακυτταρικών συνδέσμων στα κύτταρα του μυομητρίου, την ενίσχυση της δράσης των προσταγλανδινών, αλλά και την παραγωγή ενζύμων που είναι υπεύθυνα για τη σύσπαση των μυϊκών ινών της μήτρας (όπως η κινάση ελαφράς αλύσου της μυοσίνης, η καλμοδουλίνη, κ.ά.), διαδικασίες που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία του ΠΤ (21). Η πρόωμη ενεργοποίηση του άξονα ΥΥΕ του εμβρύου ή/και της μητέρας και η συμμετοχή αυτών στην αιτιοπαθογένεια του ΠΤ συνοψίζονται στην εικόνα 10.



Εικόνα 10 - Σχηματική αναπαράσταση της παθοφυσιολογικής αλυσίδας που μπορεί να καταλήξει σε πρόωρο τοκετό (ΠΤ) μετά από ενεργοποίηση του άξονα υποθάλαμος - υπόφυση – επινεφρίδια (ΥΥΕ). Τα πράσινα βέλη υποδηλώνουν τα κυκλώματα θετικής βιοανάδρασης (*positive feedback*) και τα κόκκινα βέλη τα κυκλώματα αρνητικής βιοανάδρασης (*negative feedback*) (22,23).

1.4 Παράγοντες κινδύνου για πρόωρο τοκετό

Ο καθορισμός των παραγόντων κινδύνου για ΠΤ είναι κριτικής σημασίας, καθώς επιτρέπει τον εντοπισμό υποψήφιων μητέρων σε κίνδυνο και εφαρμογή θεραπευτικών παρεμβάσεων ή υπό μελέτη παρεμβάσεων στην ομάδα αυτή. Επιπρόσθετα, η ταυτοποίηση παραγόντων κινδύνου για ΠΤ πιθανότατα βοηθά στη διερεύνηση των πιθανών μηχανισμών που οδηγούν στην προωρότητα. Στους παράγοντες κινδύνου που αυξάνουν την πιθανότητα ΠΤ περιλαμβάνονται χαρακτηριστικά της μητέρας ή του εμβρύου/νεογνού, το γυναικολογικό/μυαιευτικό ιστορικό της μητέρας ή/και επιπλοκές της κύησης, και περιγράφονται αναλυτικά στις παρακάτω υποενότητες.

1.4.1 Χαρακτηριστικά της μητέρας ή/και του εμβρύου

Από τα χαρακτηριστικά της μητέρας τα οποία φαίνεται να επηρεάζουν σημαντικά τη συχνότητα του ΠΤ, είναι η εθνικότητα της. Η μη λατινόφωνη μαύρη φυλή της μητέρας φαίνεται να έχει τρεις έως τέσσερις φορές υψηλότερο κίνδυνο για ΠΤ στις ΗΠΑ συγκριτικά με άλλες φυλές ή εθνικότητες (11,24), ενώ σχετική μετα-ανάλυση έδειξε ότι ο κίνδυνος ΠΤ είναι χαμηλότερος εάν και οι δύο γονείς ανήκουν στη λευκή φυλή, και σταδιακά αυξάνεται εάν ο ένας ή/και οι δύο γονείς ανήκουν στη μαύρη φυλή (25). Συγκεκριμένα, όταν και οι δύο γονείς ανήκουν στη λευκή φυλή, ο λόγος σχετικών πιθανοτήτων (odds ratio/OR) για ΠΤ είναι 1.0, όταν ο πατέρας ανήκει στη λευκή και η μητέρα στη μαύρη φυλή ο OR είναι 1.17, και όταν και οι δύο γονείς ανήκουν στη μαύρη φυλή ο OR είναι 1.78 (25). Η επίδραση της εθνικότητας στον κίνδυνο ΠΤ πιθανώς σχετίζεται με συνδυασμό γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων (κοινωνικοί, εκπαιδευτικοί, οικονομικοί, κ.ά.) (11).

Οι γενετικοί παράγοντες που φαίνεται να εμπλέκονται είναι πολυμορφισμοί γονιδίων που σχετίζονται με τη φυσική ανοσία (26–28), ενώ η φυλή/εθνικότητα της μητέρας διαφοροποιεί το μικροβίωμα και την επίδραση των μικροβίων του κόλπου στην πρόκληση του ΠΤ. Πιθανός μηχανισμός είναι η διαμόρφωση προφλεγμονώδους αντίδρασης έναντι είτε φυσιολογικής είτε διαφορετικής χλωρίδας του κόλπου, η οποία προκαλεί αυτόματο ΠΤ ή ΠΤ ύστερα από PPROM (29). Σχετικά με τους γενετικούς πολυμορφισμούς που εμπλέκονται στη διάρκεια της κύησης καθώς και στον κίνδυνο ΠΤ, μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Ευρώπη έδειξε ότι παραλλαγές στους EBF1, EEFSEC, AGTR2, WNT4, ADCY5, και RAP2C επιτόπους της

μητέρας σχετίζονται με τη διάρκεια κύησης, ενώ παραλλαγές στους EBF1, EEFSEC, και AGTR2 σχετίζονται με ΠΤ (30). Ωστόσο, επιγενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες φαίνεται να παίζουν πιο σημαντικό ρόλο στη συχνότητα ΠΤ από το γονότυπο της μητέρας. Τέλος, αυξημένη συχνότητα ΠΤ εμφανίζεται σε μητέρες που έχουν οι ίδιες γεννηθεί πρόωρα ή σε μητέρες με συγγενή πρώτου βαθμού που έχει γεννηθεί πρόωρα (31).

Ο κίνδυνος ΠΤ αυξάνεται στις έφηβες ή νεαρές ενήλικες μητέρες, καθώς και στις μητέρες προχωρημένης ηλικίας. Φυσιολογική ανωριμότητα και κοινωνικο-οικονομικοί παράγοντες φαίνεται να αυξάνουν τη συχνότητα ΠΤ στις έφηβες μητέρες, ενώ μετα-ανάλυση έδειξε ότι έφηβες μητέρες κατά την πρώτη τους εγκυμοσύνη έχουν τον υψηλότερο κίνδυνο ΠΤ μεταξύ μητέρων όλων των ηλικιών και ανεξάρτητα από τη σειρά κύησης (OR 1.52, 95% CI 1.40-1.66) (32).

Χρόνια νοσήματα της μητέρας, όπως συστηματικός ερυθματώδης λύκος (ΣΕΛ), σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (polycystic ovary syndrome - PCOS), αρτηριακή υπέρταση, νεφρική ανεπάρκεια, σακχαρώδης διαβήτης τύπου I και II (ΣΔ τύπου I και II), επιληψία, διπολική διαταραχή, αναιμία, καθώς επίσης και το στρες ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο ΠΤ (33–37). Συγκεκριμένα, μητέρες που βιώνουν υψηλά επίπεδα ψυχολογικού ή κοινωνικού στρες έχουν περίπου διπλάσιο κίνδυνο ΠΤ, μετά από εξομοίωση των επιδράσεων κοινωνικο-οικονομικών, ιατρικών και συμπεριφορικών παραγόντων (38). Εκτός από την πρόωμη ενεργοποίηση του άξονα ΥΥΕ, όπως προαναφέρθηκε, πιθανός αιτιοπαθογενετικός μηχανισμός φαίνεται πως είναι η αύξηση και άλλων φλεγμονωδών δεικτών, όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), καθώς και η ενεργοποίηση μονοπατιών συστηματικής φλεγμονής (39). Επιπρόσθετα, μητέρες με χαμηλό μορφωτικό επίπεδο ή/και με χαμηλό κοινωνικο-οικονομικό υπόβαθρο φαίνεται, επίσης, να έχουν αυξημένο κίνδυνο ΠΤ (40), όπως επίσης, οι μητέρες θύματα ενδοοικογενειακής βίας (41).

Συμπτώματα κατάθλιψης της μητέρας σημειώνονται στο 35% των κυήσεων, ενώ διάγνωση κατάθλιψης κατά την εγκυμοσύνη τίθεται σε 16% των υποψήφιων μητέρων (8). Αρκετές μελέτες έχουν συσχετίσει την κατάθλιψη με τον κίνδυνο ΠΤ, και μάλιστα η συσχέτιση αυτή φαίνεται να είναι ανεξάρτητη από την επίδραση του αλκοόλ ή του καπνίσματος που συχνά συνυπάρχουν με το καταθλιπτικό συναίσθημα (8). Πιθανοί παθογενετικοί μηχανισμοί που μπορούν να εξηγήσουν την αιτιολογική σχέση της κατάθλιψης με τον ΠΤ είναι η μειωμένη δραστηριότητα των κυττάρων φυσικών φονέων (natural killer - NK cells), η αύξηση των

επιπέδων της μητρικής κορτιζόλης, η ενεργοποίηση του άξονα ΥΥΕ και η αυξημένη παραγωγή CRH, καθώς και οι υψηλότερες συγκεντρώσεις προφλεγμονωδών κυτταροκινών και των υποδοχέων τους (42,43).

Το κάπνισμα και η χρήση αλκοόλ κατά τη διάρκεια της κύησης αυξάνει τον κίνδυνο για ΠΤ, όπως και η χρήση εξαρτησιογόνων ουσιών (κοκαΐνη, κάνναβη, κ.ά.) (44–46). Η νικοτίνη και το μονοξείδιο του άνθρακα που περιέχονται στον καπνό θεωρούνται ισχυρά αγγειοσυσπαστικά και προκαλούν καταστροφή του πλακούντα και διαταραχή της μητροπλακουντιακής κυκλοφορίας, αυξάνοντας τον κίνδυνο για υπολειπόμενη εμβρυική ανάπτυξη και για ΠΤ (8). Επιπρόσθετα, μητέρες παχύσαρκες ή με κοντό ανάστημα έχουν αυξημένο κίνδυνο ΠΤ (47–49), ενώ η περιοδοντική νόσος ή τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D φαίνεται να δρουν επιβαρυντικά στη συχνότητα ΠΤ (50,51). Εξαιρετικά χαμηλός δείκτης μάζας σώματος (body mass index - BMI) της μητέρας προ εγκυμοσύνης φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αυτόματου ΠΤ, ενώ υποψήφιες μητέρες με χαμηλές συγκεντρώσεις σιδήρου, φυλλικού οξέος ή/και ψευδαργύρου έχουν υψηλότερα ποσοστά ΠΤ συγκριτικά με υποψήφιες μητέρες με φυσιολογικά επίπεδα αυτών κατά την εγκυμοσύνη (8). Τέλος, μητέρες με ιστορικό γέννησης βρέφους το οποίο απεβίωσε λόγω συνδρόμου αιφνίδιου θανάτου βρέφους (sudden infant death syndrome - SIDS) έχουν αυξημένο κίνδυνο ΠΤ (52).

Συγγενείς ανωμαλίες του εμβρύου ή/και υπολειπόμενη ανάπτυξη αυτού αυξάνουν τον κίνδυνο ΠΤ (53,54), ενώ το αρρεν φύλο του εμβρύου φαίνεται, επίσης, να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ΠΤ (55).

1.4.2 Γυναικολογικό/μαιευτικό ιστορικό της μητέρας

Προηγούμενος αυτόματος ΠΤ αποτελεί μείζονα παράγοντα κινδύνου για ΠΤ σε επόμενη κύηση, είναι δε ενδιαφέρον ότι ο πρόωρος τοκετός συχνά συμβαίνει στην ίδια εβδομάδα κύησης (56–58). Μάλιστα, οι μητέρες της παραπάνω κατηγορίας με τον υψηλότερο κίνδυνο είναι εκείνες στις οποίες δεν μεσολάβησε τελειόμηνη κύηση μεταξύ του προηγούμενου ΠΤ και της τρέχουσας κύησης, καθώς και εκείνες με ιστορικό πολλαπλών αυτόματων πρόωρων τοκετών. Συγκεκριμένα, μελέτες έχουν δείξει ότι ο κίνδυνος ΠΤ είναι 15-30% μετά από έναν προηγούμενο αυτόματο ΠΤ (Πίνακας 1), και είναι ακόμα υψηλότερος μετά από δύο αυτόματους πρόωρους τοκετούς (59–61). Επιπρόσθετα, σε μητέρες με ιστορικό αυτόματου ΠΤ σε ηλικία κύησης 23-28 εβδομάδων, ο κίνδυνος αυτόματου ΠΤ σε ηλικία κύησης ≤ 28 εβδομάδων σε

επόμενη κύηση είναι περίπου 5%, ενώ ο αντίστοιχος κίνδυνος σε μητέρες χωρίς ιστορικό αυτόματου ΠΤ είναι 0.2% (Πίνακας 1) (62). Η χορήγηση προγεστερόνης σε μητέρες με κύηση ενός εμβρύου και ιστορικό αυτόματου ΠΤ μειώνει τον κίνδυνο για ΠΤ κατά 30% (63).

Πίνακας 1 – Κίνδυνος πρόωρου τοκετού (ΠΤ) σε γυναίκες με ιστορικό ΠΤ σε προηγούμενη κύηση. Δεδομένα από Mercer BM, et al. (62)

	Κίνδυνος ΠΤ σε επόμενη κύηση (%)	Κίνδυνος ΠΤ ≤28 εβδομάδων κύησης σε επόμενη κύηση (%)
Χωρίς ιστορικό ΠΤ	9	0.23
Ιστορικό ΠΤ	22	
Ιστορικό ΠΤ σε 23-27 εβδομάδες κύησης		5
Ιστορικό ΠΤ σε 28-34 εβδομάδες κύησης		3
Ιστορικό ΠΤ σε 35-36 εβδομάδες κύησης		1

Πέραν του ιστορικού αυτόματου ΠΤ, ιστορικό προηγούμενου προκλητού ΠΤ αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ΠΤ σε επόμενη κύηση. Πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η συχνότητα ΠΤ σε επόμενη κύηση είναι 23% σε μητέρες με προηγούμενο προκλητό ΠΤ, και 31.6% σε μητέρες με προηγούμενο αυτόματο ΠΤ (60). Μητέρες με προηγούμενο προκλητό ΠΤ έχουν περίπου 9 φορές υψηλότερο κίνδυνο για επίσης προκλητό ΠΤ σε επόμενη κύηση, καθώς και περίπου 3 φορές υψηλότερο κίνδυνο για αυτόματο ΠΤ.

Στους παράγοντες κινδύνου για ΠΤ που σχετίζονται με το γυναικολογικό/μυαιευτικό ιστορικό της μητέρας, εντάσσεται και το ιστορικό αποβολής εμβρύου. Οι μητέρες αυτές φαίνεται να έχουν μια μικρή αλλά στατιστικά σημαντική αύξηση της συχνότητας ΠΤ σε επόμενη κύηση, συγκριτικά με μητέρες με αντίστοιχο ελεύθερο ιστορικό αποβολής εμβρύου (64). Επιπρόσθετα, αν και γυναίκες με τραχηλική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (cervical intraepithelial neoplasia - CIN) έχουν αυξημένο κίνδυνο ΠΤ, οι θεραπευτικές παρεμβάσεις αντιμετώπισης της CIN (κωνοειδής εκτομή με νυστέρι, αφαίρεση ζώνης μετάπλασης τραχήλου με αγκύλη και με τη βοήθεια ηλεκτρικού ρεύματος) φαίνεται να πολλαπλασιάζουν τον ανωτέρω κίνδυνο, ιδίως αν πραγματοποιούνται κατά τη διάρκεια της κύησης (65,66).

Τέλος, η σειρά κύησης πιθανώς επηρεάζει τον κίνδυνο ΠΤ, με μητέρες σε προχωρημένη σειρά κύησης να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο (55,67), ενώ ο κίνδυνος ΠΤ σχεδόν

διπλασιάζεται σε περιπτώσεις εγκυμοσύνης με μεσοδιάστημα μικρότερο των 6 μηνών από την αμέσως προηγούμενη κύηση (8).

1.4.3 Επιπλοκές της κύησης

Οι πολύδυμες κύσεις διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο ΠΤ συγκριτικά με τις κύσεις ενός εμβρύου (68). Συγκεκριμένα, οι πολύδυμες κύσεις αποτελούν το 17% των πρόωρων τοκετών με διάρκεια κύησης <37 εβδομάδων και το 23% των πρόωρων τοκετών με διάρκεια κύησης <32 εβδομάδων (69). Η IVF αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για ΠΤ (70,71), ανεξάρτητα από το εάν η κύηση είναι πολύδυμη ή όχι. Ο κίνδυνος πιθανώς οφείλεται στους παράγοντες υπογονιμότητας της μητέρας ή/και στη διαδικασία μέσω της οποίας επιτυγχάνεται η IVF. Συνεπώς, η αύξηση της συχνότητας εφαρμογής μεθόδων IVF οδήγησε σε αύξηση των πολύδυμων κύσεων, και μετέπειτα αύξηση της συχνότητας του ΠΤ.

Ο ΠΤ έχει, επίσης, συσχετισθεί με λοιμώξεις κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, όπως βακτηριακή κολπίτιδα, λοίμωξη από *Chlamydia trachomatis*, χοριοαμνιονίτιδα, λοιμώξεις ουροποιητικού συστήματος, ελονοσία, ηπατίτιδα C, σύφιλη ή λοίμωξη από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (human immunodeficiency virus - HIV) (72–79).

Άλλες επιπλοκές της κύησης που σχετίζονται με ΠΤ είναι η προεκλαμψία (70), ο ΣΔ κύησης (49), και η κολπική αιμορραγία στους πρώτους μήνες της κύησης (80). Κυήσεις με αιμορραγία πρώτου τριμήνου σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ΠΤ ύστερα από PPROM (OR 1.18, 95% CI 1.01-1.37), καθώς και με ΠΤ με διάρκεια κύησης <34 εβδομάδων (80). Επιπρόσθετα, διαταραχές της μήτρας ή του πλακούντα, όπως η αποκόλληση πλακούντα, η πλακουντιακή ανεπάρκεια, ο επιπωματικός πλακούντας, το πολυϋδράμνιο, οι συγγενείς ή επίκτητες ανωμαλίες της μήτρας, όπως τα λειομυώματα μήτρας, σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ΠΤ (81–87).

Τέλος, μικρό μήκος τραχήλου, όπως αυτό εκτιμάται με το διακολπικό υπερηχογράφημα, και ιδιαίτερα μήκος μικρότερο ή ίσο με 25mm, σχετίζεται με ΠΤ, ενώ όσο μικρότερο το μήκος του τραχήλου τόσο μεγαλύτερος ο κίνδυνος για ΠΤ (88,89).

Οι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα ΠΤ περιγράφονται συνοπτικά στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2 – Παράγοντες κινδύνου για πρόωρο τοκετό (ΠΤ).

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΠΟΥ ΑΦΟΡΟΥΝ ΤΗ ΜΗΤΕΡΑ
Οικογενειακό ιστορικό ΠΤ
Χαμηλό κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο
Χαμηλό μορφωτικό επίπεδο
Ηλικία μητέρας (αρκετά νεαρή ή προχωρημένη ηλικία)
Γενετικοί παράγοντες
Εθνικότητα μητέρας (μη λατινόφωνη μαύρη φυλή)
Στρες
Παχυσαρκία ή κοντό ανάστημα
Κατάθλιψη
Χρόνιες παθήσεις (ΣΕΛ, PCOS, κ.ά.)
Κάπνισμα, αλκοόλ, εξαρτησιογόνες ουσίες
Χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D, σιδήρου, φυλλικού οξέος, ψευδαργύρου
ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΠΟΥ ΑΦΟΡΟΥΝ ΤΟ ΕΜΒΡΥΟ
Συγγενείς ανωμαλίες
Υπολειπόμενη εμβρυική ανάπτυξη
Άρρεν φύλο
ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΟ/ΜΑΙΕΥΤΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΜΗΤΕΡΑΣ
Ιστορικό αυτόματου ή προκλητού ΠΤ
Ιστορικό αποβολής εμβρύου
Ιστορικό θανάτου νεογνού
Τραχηλική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (CIN)
Προχωρημένη σειρά κύησης
Σύντομο χρονικό διάστημα μεταξύ κυήσεων
ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ
Διαταραχές του πλακούντα (αποκόλληση πλακούντα, πλακουντιακή ανεπάρκεια, επιπωματικός

πλακούντας, κ.ά.)
Διαταραχές της μήτρας (συγγενείς ανωμαλίες, λειομτώματα, κ.ά.)
Προεκλαμψία
Σακχαρώδης διαβήτης κύησης
Κολπική αιμορραγία
Υποβοηθούμενη αναπαραγωγή (IVF)
Πολύδυμη κύηση
Μικρό μήκος τραχήλου
Ολιγοϋδράμνιο/Πολυϋδράμνιο
Λοιμώξεις (βακτηριακή κολπίτιδα, Chlamydia trachomatis, λοιμώξεις ουροποιητικού, HIV, κ.ά)

1.5 Επιπλοκές πρόωρου τοκετού

Η προωρότητα αποτελεί τη συχνότερη αιτία νεογνικού θανάτου παγκοσμίως, καθώς ευθύνεται για το 30% των ετήσιων νεογνικών θανάτων, ο οποίος ανέρχεται σε 3.1 εκατομμύρια νεογνά σε παγκόσμια κλίμακα (90), ενώ ταυτόχρονα αποτελεί τη δεύτερη σε συχνότητα αιτία θανάτου παιδιών ηλικίας μικρότερης των 5 ετών παγκοσμίως (7). Η θνητότητα κατά την νεογνική ηλικία μειώνεται σημαντικά με την αύξηση της διάρκειας κύησης, από 175 θανάτους ανά 1000 ζώσες γεννήσεις νεογνών με διάρκεια κύησης <32 εβδομάδων, σε 2.4 θανάτους ανά 1000 ζώσες γεννήσεις νεογνών με διάρκεια κύησης 37-41 εβδομάδες (91). Εξετάζοντας τη θνητότητα μεμονωμένα στον πληθυσμό των προώρων, αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι οι νεογνικοί θάνατοι μειώνονται σημαντικά για κάθε επιπλέον εβδομάδα που προστίθεται στη διάρκεια κύησης. Σε μεγάλη πληθυσμιακή μελέτη που πραγματοποιήθηκε στις ΗΠΑ, για το 2017, η θνητότητα των προώρων κατά την νεογνική ηλικία ήταν 188 θάνατοι ανά 1000 ζώσες γεννήσεις νεογνών με διάρκεια κύησης <32 εβδομάδων, 21 θάνατοι ανά 1000 ζώσες γεννήσεις νεογνών με διάρκεια κύησης 32-33 εβδομάδες, και 8.5 θάνατοι ανά 1000 ζώσες γεννήσεις νεογνών με διάρκεια κύησης 34-36 εβδομάδες (92). Νεογνά με διάρκεια κύησης μικρότερη ή ίση των 28 εβδομάδων (και ιδιαίτερα τα μικρότερα των 26 εβδομάδων) έχουν την υψηλότερη θνητότητα, η οποία μπορεί να φτάσει το 50%. Παρ' όλα αυτά, τα τελευταία έτη, έχει σημειωθεί αύξηση της επιβίωσης των νεογνών με διάρκεια κύησης <26 εβδομάδες (93).

Επιπρόσθετα, τα νεογνά που επιβιώνουν ύστερα από ΠΤ, έχουν υψηλότερα ποσοστά νοσηρότητας, τόσο βραχυπρόθεσμα, κατά την νεογνική και βρεφική ηλικία, όσο και μακροπρόθεσμα, κατά την προσχολική και σχολική ηλικία και την ενήλικη ζωή, συγκριτικά με νεογνά που γεννήθηκαν ύστερα από τελειόμηνη κύηση. Οι επιπλοκές που εμφανίζουν τα πρόωρα σχετίζονται με την ανατομική και λειτουργική ανωριμότητα των οργάνων/συστημάτων, καθώς και με τις θεραπευτικές παρεμβάσεις που λαμβάνουν χώρα στις ΜΕΝΝ. Τις τελευταίες δεκαετίες, η σημαντική βελτίωση της περιγεννητικής φροντίδας, η ανάπτυξη των ΜΕΝΝ σε συνδυασμό με την αυξημένη επίπτωση του ΠΤ, όπως αναφέρθηκε στις προηγούμενες ενότητες, έχουν οδηγήσει στην αύξηση της επιβίωσης των πρόωρων νεογνών, ιδιαίτερα των εξαιρετικά πρόωρων και πολύ πρόωρων νεογνών, καθώς και στη μετέπειτα αύξηση του πληθυσμού παιδιών και εφήβων, καθώς και του ενήλικου πληθυσμού που έχουν γεννηθεί πρόωρα (94,95).

1.5.1 Επιπλοκές από το αναπνευστικό σύστημα

Η προωρότητα σχετίζεται με βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες επιπλοκές από το αναπνευστικό σύστημα, όπως είναι το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας του νεογνού (neonatal respiratory distress syndrome), οι άπνοιες της προωρότητας, η βρογχοπνευμονική δυσπλασία (bronchopulmonary dysplasia - BPD), οι λοιμώξεις αναπνευστικού, κ.ά.

Ο ΠΤ σε συνδυασμό με τη φλεγμονή, την υπεροξία και το βαρότραυμα απότοκο του μηχανικού αερισμού μπορεί να διακόψει τη φυσιολογική ανάπτυξη των πνευμόνων και την εξέλιξη των πνευμονικών κυψελίδων, εξηγώντας με τον τρόπο αυτό τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό πρόκλησης της «χρόνιας πνευμονικής νόσου» της προωρότητας ή αλλιώς της βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας (BPD). Έχουν δοθεί αρκετοί ορισμοί για την BPD, με την εκδοχή που χρησιμοποιείται ευρύτατα να είναι η ανάγκη χορήγησης συμπληρωματικού οξυγόνου στην ηλικία των 36 εβδομάδων από την ΤΕΡ (96). Μολονότι οι νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις που εφαρμόζονται στις ΜΕΝΝ, όπως η χορήγηση επιφανειοδραστικού παράγοντα, η χορήγηση κορτικοστεροειδών και ο μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός, βελτιώνουν σημαντικά την επιβίωση των πρόωρων νεογνών, η επίπτωση της BPD δεν φαίνεται να αλλάζει σημαντικά τις τελευταίες δύο δεκαετίες (Πίνακας 3) (97).

Πίνακας 3 – Επίπτωση βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας (BPD) (%) ανάλογα με τη διάρκεια κύησης. Δεδομένα από Glass H, et al. (98)

	23 εβδομάδες κύησης	26 εβδομάδες κύησης	28 εβδομάδες κύησης
Ήπια BPD (%)	26	35	16
Μέτρια BPD (%)	35	26	15
Σοβαρή BPD (%)	39	17	8

Ανεξάρτητα από τη διάγνωση ή όχι της BPD, παιδιά που έχουν γεννηθεί πρόωρα εμφανίζουν διαταραχές της πνευμονικής λειτουργίας, όπως απόφραξη και υψηλές αντιστάσεις των αεραγωγών, καθώς και βρογχική υπεραντιδραστικότητα (97). Επιπρόσθετα, στον πληθυσμό των πρόωρων, το πνευμονικό παρέγχυμα παρουσιάζει συχνά παθολογικά απεικονιστικά ευρήματα, ενώ είναι πολύ συχνή η επίσκεψη βρεφών ή παιδιών που έχουν γεννηθεί πρόωρα σε ιατρείο ή νοσοκομείο λόγω έντονης συμπτωματολογίας από το αναπνευστικό σύστημα. Συγκεκριμένα, ένα στα τρία νεογνά που γεννιούνται με διάρκεια κύησης <32 εβδομάδες, θα

νοσηλευθεί λόγω αναπνευστικού προβλήματος, κυρίως λόγω λοιμώξεων, στα πρώτα δύο χρόνια της ζωής του. Επιπλέον, ο πληθυσμός των προώρων έχει τριπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης βρογχόσπασμου στη σχολική ηλικία συγκριτικά με τα τελειόμηνα (99). Συνεπώς, στον πληθυσμό των προώρων, θα πρέπει να εφαρμοσθούν νέα θεραπευτικά πρωτόκολλα ή μηχανισμοί πρόληψης στοχεύοντας στις μακροπρόθεσμες επιπλοκές της προωρότητας στο αναπνευστικό σύστημα.

1.5.2 Επιπλοκές από το γαστρεντερικό σύστημα

Η ανωριμότητα του πεπτικού σωλήνα των προώρων σχετίζεται με μειωμένη κινητικότητα αυτού, με δυσκολία στην εντερική σίτιση, καθώς και με σοβαρές επιπλοκές, όπως είναι η νεκρωτική εντεροκολίτιδα (NEK). Συγκεκριμένα, η αδυναμία θηλασμού, η οποία είναι συχνή επιπλοκή της προωρότητας, και ο ανώριμος γαστρεντερικός σωλήνας καθιστά δύσκολη την πέψη και συχνά απαιτείται η χορήγηση ολικής παρεντερικής σίτισης (total parenteral nutrition – TPN), η οποία, ωστόσο, σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών, όπως η λοίμωξη, η ατροφία του εντερικού βλεννογόνου, η χολόσταση, η ηπατική ανεπάρκεια και η θρόμβωση (100). Είναι χαρακτηριστικό ότι τα πρόωρα βρέφη παρουσιάζουν καθυστέρηση της αύξησης, εξαιτίας τόσο της μειωμένης απορρόφησης από τον γαστρεντερικό σωλήνα, όσο και των αυξημένων θερμιδικών αναγκών τους.

Η NEK θεωρείται η πιο σοβαρή επιπλοκή της προωρότητας από το γαστρεντερικό σύστημα, και μπορεί να εξελιχθεί ταχύτατα από έναν ήπιο μετεωρισμό της κοιλίας και άρνηση λήψης τροφής σε σηπτικό σοκ, νέκρωση εντέρου και σε θάνατο. Η επίπτωση της NEK ποικίλει μεταξύ των μελετών και είναι δύσκολος ο προσδιορισμός της. Στις ΗΠΑ, η συχνότητα της υπολογίζεται σε 1-3 περιπτώσεις ανά 1000 ζώσες γεννήσεις νεογνών (93). Το 90% των περιπτώσεων NEK αφορά νεογνά πολύ χαμηλού βάρους γέννησης (ΒΓ<1500γρ.) γεννημένα με διάρκεια κύησης <32 εβδομάδων, ενώ η επίπτωση της αυξάνεται όσο μειώνεται η διάρκεια κύησης. Η επίπτωση της NEK στα πρόωρα παγκοσμίως κυμαίνεται μεταξύ 2-7.5%, όπως αυτή εκτιμάται σε ικανό αριθμό MENN (101,102). Η θνητότητα της NEK κυμαίνεται από 15-30% και σχετίζεται επίσης αντίστροφα με τη διάρκεια κύησης και το ΒΓ, ενώ η νοσηρότητα της περιλαμβάνει εντερικές στενώσεις και συμφύσεις, καθώς και το σύνδρομο βραχέος εντέρου (100,103). Η αιτιοπαθογένεια της NEK είναι ακόμη άγνωστη. Ωστόσο, ο κύριος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση της NEK είναι η προωρότητα, η οποία σχετίζεται με την

ανωριμότητα και μειωμένη κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα, την αιμοδυναμική αστάθεια και τη μειωμένη ανοσιακή επάρκεια (100).

1.5.3 Επιπλοκές από το κεντρικό νευρικό σύστημα - Νευροαναπτυξιακές διαταραχές

Ο ΠΤ έχει βρεθεί να συσχετίζεται με επιπλοκές από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), όπως η ενδοκοιλιακή αιμορραγία (intraventricular hemorrhage - IVH), η περικοιλιακή λευκομαλάκυνση (periventricular leukomalacia - PVL) και άλλες διαταραχές της λευκής ουσίας. Οι ανωτέρω επιπλοκές εμφανίζονται σε ποσοστό 20-25% των νεογνών με πολύ χαμηλό βάρος γέννησης, ενώ 25% των πρόωρων νεογνών με σοβαρού βαθμού IVH (IVH βαθμού III-IV) αναπτύσσει μεθαιμορραγικό υδροκέφαλο (91). Επιπρόσθετα, η αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας (retinopathy of prematurity - ROP), αποτελεί συχνή επιπλοκή της προωρότητας και οφείλεται στην ανώμαλη ανάπτυξη της αγγείωσης του αμφιβληστροειδούς χιτώνα των προώρων. Μάλιστα, 50% των προώρων με σοβαρή ROP και χωρίς δυνατότητα θεραπευτικής παρέμβασης καταλήγουν σε τύφλωση (91).

Ο ΠΤ σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο νευροαναπτυξιακών διαταραχών, ο οποίος αυξάνεται όσο μικρότερη είναι η διάρκεια κύησης και το ΒΓ. Επιπρόσθετα, ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος στα πρόωρα με τη μεγαλύτερη νοσηρότητα κατά την νεογνική περίοδο, όπως IVH, PVL, λοίμωξη/σήψη, BPD, NEK, κ.ά. Οι νευροαναπτυξιακές διαταραχές των προώρων αποδίδονται στη δυσμενή επίδραση βλαπτικών παραγόντων στην ανάπτυξη και ωρίμανση του εγκεφάλου, πριν, κατά τη διάρκεια ή μετά τον τοκετό, όπως λοίμωξη, υποξία, στρες, κ.ά. Οι νευροαναπτυξιακές διαταραχές που σχετίζονται με τον ΠΤ είναι οι εξής:

- Διαταραχές αντίληψης (ήπιες έως σοβαρές, όπως η νοητική υστέρηση)
- Διαταραχές κινητικότητας (ήπιες έως σοβαρές, όπως η εγκεφαλική παράλυση)
- Διαταραχές όρασης ή/και ακοής (τύφλωση, αμφοτερόπλευρη ή ετερόπλευρη κώφωση, διαθλαστικές ανωμαλίες, στραβισμός, βαρηκοΐα αγωγιμότητας)
- Διαταραχές συμπεριφοράς

Έχει βρεθεί ότι το 35-50% των παιδιών σχολικής ηλικίας που έχουν γεννηθεί πρόωρα με διάρκεια κύησης <32 εβδομάδων εμφανίζουν μία ή περισσότερες από τις ανωτέρω διαταραχές, οι οποίες συνήθως παραμένουν και στην ενήλικη ζωή, και αυτός είναι και ο λόγος για τον οποίο τα προγράμματα διαχρονικής παρακολούθησης των προώρων (follow-up) εστιάζουν στην

νευροαναπτυξιακή εξέλιξη τους (104). Μάλιστα, υπογραμμίζεται ότι 45% των παιδιών με εγκεφαλική παράλυση, 35% των παιδιών με διαταραχές όρασης και 25% των παιδιών με αναπτυξιακές διαταραχές ή διαταραχές ακοής έχουν γεννηθεί πρόωρα.

Οι σοβαρές νευροαναπτυξιακές διαταραχές που σχετίζονται με την προωρότητα είναι η σοβαρή διαταραχή της αντίληψης (νοητική υστέρηση), η εγκεφαλική παράλυση και οι σοβαρές νευροαισθητήριες διαταραχές (τύφλωση ή/και κώφωση). Η διαταραχή της αντίληψης είναι η συχνότερη νευροαναπτυξιακή διαταραχή των προώρων. Πρόσφατες μετα-αναλύσεις έχουν δείξει ότι τα πολύ πρόωρα ή/και πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά έχουν νοητικό πηλίκο (IQ score) χαμηλότερο κατά 10.9 έως 13.9 μονάδες σε ηλικιακό εύρος 5-20 ετών, συγκριτικά με άτομα αντίστοιχης ηλικίας που έχουν γεννηθεί ύστερα από τελειόμηνη κύηση (105). Μάλιστα, η σημαντική αυτή διαφορά του νοητικού πηλίκου ανάμεσα σε πρόωρα και τελειόμηνα φαίνεται να παραμένει προϊούσης της ηλικίας, με πολύ μικρή και στατιστικά μη σημαντική μείωση της διαφοράς κατά 0.5 μονάδες ανά έτος ηλικίας. Η εγκεφαλική παράλυση είναι μη προϊούσα διαταραχή της κινητικότητας και σχετίζεται σε σημαντικό βαθμό με τον ΠΤ. Η συχνότητα της στα πρόωρα διαφέρει μεταξύ των μελετών, με τη σπαστική διπληγία να είναι η συχνότερη μορφή της στον πληθυσμό των προώρων (50% των περιπτώσεων εγκεφαλικής παράλυσης). Η PVL, η σοβαρή IVH και το άρρεν φύλο θεωρούνται ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση εγκεφαλικής παράλυσης (98). Τέλος, σοβαρές (τύφλωση ή αμφοτερόπλευρη κώφωση) ή ήπιες (διαθλαστικές ανωμαλίες, στραβισμός, ετερόπλευρη κώφωση, βαρηκοΐα αγωγιμότητας) νευροαισθητήριες διαταραχές σχετίζονται με τον ΠΤ και επηρεάζουν την ανάπτυξη του λόγου, την αντίληψη και τη μάθηση.

Οι ήπιες νευροαναπτυξιακές διαταραχές που εμφανίζουν τα πρόωρα περιλαμβάνουν τις ήπιες κινητικές διαταραχές, τις ήπιες διαταραχές της αντίληψης, τα μαθησιακά προβλήματα και τις διαταραχές της συμπεριφοράς. Αρχικά, οι ήπιες κινητικές διαταραχές περιλαμβάνουν διαταραχές του μυϊκού τόνου, διαταραχές της βάδισης, της ισορροπίας και του συντονισμού, καθώς και διαταραχές στη λεπτή κινητικότητα και στην οπτικοκινητική δεξιότητα. Οι ανωτέρω κινητικές διαταραχές που σχετίζονται με την προωρότητα και δεν περιλαμβάνουν την εγκεφαλική παράλυση περιγράφονται ως αναπτυξιακές διαταραχές του συντονισμού των κινήσεων (developmental coordination disorders) (105). Οι ήπιες διαταραχές της αντίληψης που εμφανίζουν τα πρόωρα αφορούν την λεκτική ικανότητα, την οπτική αντίληψη και τις διαταραχές μνήμης, οι οποίες έχουν συχνά επιπτώσεις στην σχολική ή/και ακαδημαϊκή επίδοση αυτών.

Τέλος, στη σχολική ηλικία, η προωρότητα σχετίζεται συχνά με έναν συγκεκριμένο φαινότυπο συμπεριφοράς, που περιλαμβάνει διαταραχές της συγκέντρωσης, διαταραχές συναισθήματος και δυσκολία στην κοινωνική αλληλεπίδραση (105). Μάλιστα, μετα-αναλύσεις έχουν δείξει ότι ο ΠΤ σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο διαταραχής ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ), κατάθλιψης, αγχωδών διαταραχών, καθώς και διαταραχών αυτιστικού φάσματος (105,106). Ωστόσο, στις διαταραχές συμπεριφοράς που εμφανίζουν τα πρόωρα φαίνεται να μην συμπεριλαμβάνονται η παραβατική ή η επιθετική συμπεριφορά (105).

1.5.4 Επιπλοκές από το καρδιαγγειακό σύστημα

Βραχυπρόθεσμες επιπλοκές της προωρότητας στο καρδιαγγειακό σύστημα είναι οι διαταραχές του ρυθμού, ο ανοικτός αρτηριακός πόρος (patent ductus arteriosus - PDA), η υπογκαιμία, κ.ά. Μακροπρόθεσμα, ο ΠΤ φαίνεται να σχετίζεται με υψηλότερες τιμές αρτηριακής πίεσης κατά τη σχολική ηλικία και την ενήλικη ζωή, καθώς και με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αρτηριακής υπέρτασης (104). Επιπρόσθετα, η προωρότητα ενδεχομένως επηρεάζει τη λειτουργικότητα των αγγείων, τις αγγειακές αντιστάσεις και την ενδοθηλιακή λειτουργία, ενώ φαίνεται να σχετίζεται με έναν μοναδικό καρδιαγγειακό φαινότυπο (107). Η επίδραση της προωρότητας στο καρδιαγγειακό σύστημα, στον καρδιαγγειακό κίνδυνο και στη λειτουργία του ενδοθελίου θα συζητηθεί εκτενώς στο Κεφάλαιο 2.

1.5.5 Επιπλοκές από άλλα συστήματα

Η προωρότητα σχετίζεται με ανωριμότητα του ανοσοποιητικού συστήματος και με μεγαλύτερη έκθεση σε θεραπευτικές παρεμβάσεις (μηχανικός αερισμός, ενδαγγειακοί καθετήρες, κ.ά.), αυξάνοντας έτσι την επιρρέπεια των προώρων σε λοιμώξεις. Μάλιστα, η επίπτωση της πρώιμης νεογνικής σήψης (early-onset sepsis) είναι 10 φορές μεγαλύτερη στα νεογνά πολύ χαμηλού βάρους γέννησης συγκριτικά με τα νεογνά με φυσιολογικό βάρος γέννησης (108).

Μακροπρόθεσμη επιπλοκή της προωρότητας αποτελεί η επίδραση της στην νεφρική λειτουργία. Συγκεκριμένα, μελέτες έχουν δείξει ότι οξεία νεφρική βλάβη κατά την νεογνική ηλικία σε νεογνά γεννημένα πρόωρα ή νεογνά με IUGR σχετίζεται με μικρότερο μέγεθος νεφρών και χαμηλότερο ρυθμό σπειραματικής διήθησης κατά τη σχολική ηλικία (104). Επιπρόσθετα, ο ΠΤ φαίνεται να σχετίζεται με διαταραχές του μεταβολισμού, όπως παχυσαρκία,

αντίσταση στην ινσουλίνη και διαταραχές των λιπιδίων (104), οι οποίες θα συζητηθούν εκτενώς στο Κεφάλαιο 2. Τέλος, ο ΠΤ σχετίζεται με διαταραχές από την αιμοποίηση με συχνότερη επιπλοκή την αναιμία της προωρότητας, ενώ άλλες επιπλοκές περιλαμβάνουν την έμμεση και άμεση υπερχοληρυθριναιμία, και την οστεοπενία της προωρότητας.

1.5.6 Επίδραση πρόωρου τοκετού στην ποιότητα ζωής, στην οικογένεια και στο σύστημα υγείας

Ο υψηλός επιπολασμός των ανωτέρω επιπλοκών της προωρότητας καθιστά τα άτομα που έχουν γεννηθεί πρόωρα να βιώνουν σημαντικές διαφορές ως προς την ποιότητα ζωής, σχετιζόμενη με την υγεία και την εργασία, η οποία είναι σημαντικά χαμηλότερη συγκριτικά με άτομα ίδιας ηλικίας γεννημένα ύστερα από τελειόμηνη κύηση (91). Επιπρόσθετα, η υψηλή νοσηρότητα των προώρων, ιδιαίτερα οι νευροαναπτυξιακές διαταραχές και η παρουσία χρόνιων νοσημάτων, επηρεάζει τους οικογενειακούς δεσμούς και ενδεχομένως δυσχεραίνει τον οικογενειακό προϋπολογισμό, αυξάνοντας τα κόστη για τη φροντίδα και την εκπαίδευση των προώρων (91). Σχετικά με την επίδραση του ΠΤ στο σύστημα υγείας, έφηβοι και ενήλικες γεννημένοι πρόωρα έχουν κατά 16% υψηλότερα ποσοστά νοσηλειών, συγκριτικά με εφήβους και ενήλικες που έχουν γεννηθεί ύστερα από τελειόμηνη κύηση. Αίτια των νοσηλειών είναι κυρίως ο ΣΔ τύπου II, οι οφθαλμολογικές διαταραχές και η επιληψία (91). Σχετικά με τον οικονομικό αντίκτυπο του ΠΤ, το ετήσιο κόστος της προωρότητας στις ΗΠΑ υπολογίζεται πως είναι περισσότερο από 26 δισεκατομμύρια δολάρια, από τα οποία τα 17 δισεκατομμύρια αφορούν ιατρική περίθαλψη, ενώ τα υπόλοιπα αφορούν την ιατρική περίθαλψη των μητέρων (κυρίως τα αυξημένα κόστη τοκετού και τις συχνές νοσηλείες τους προγεννητικά, οι οποίες σχετίζονται με τις επιπλοκές της κύησης που οδηγούν σε ΠΤ), την ειδική εκπαίδευση και αλλαγές που αφορούν την παραγωγικότητα των προώρων στην εργασία τους, όπως τροποποιήσεις του εργασιακού περιβάλλοντος για πρόωρα με διαταραχές κινητικότητας ή αγορά ειδικού εξοπλισμού για πρόωρα με διαταραχές ακοής και όρασης (109).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Η ΠΡΟΩΡΟΤΗΤΑ ΩΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟ ΚΑΙ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

2.1 Εισαγωγή – Η θεωρία της «αναπτυξιακής προέλευσης της υγείας και των νοσημάτων»

Αρκετές μελέτες έχουν διερευνήσει τις μακροπρόθεσμες επιπλοκές της προωρότητας, διαπιστώνοντας σημαντικές συσχετίσεις αυτής με την αρτηριακή υπέρταση, τον ΣΔ τύπου II, την καρδιαγγειακή νόσο, τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ) και άλλα νοσήματα φθοράς κατά την ενήλικη ζωή. Φαίνεται ότι η ανωριμότητα των πρόωρων νεογνών, σε συνδυασμό με το μικρό βάρος γέννησης ($BΓ < 2500g$) τα καθιστά ιδιαίτερα ευαίσθητη ομάδα, όχι μόνο κατά τη διάρκεια της νεογνικής ηλικίας, αλλά και κατά την παιδική ηλικία, και την ενήλικη ζωή. Έχουν διατυπωθεί διάφορες θεωρίες για τη δυσμενή επίδραση της προωρότητας στην καρδιαγγειακή υγεία, οι οποίες αναφέρονται στον εμβρυικό προγραμματισμό, δηλαδή σε μηχανισμούς με τους οποίους περιβαλλοντικά ερεθίσματα επιδρούν στο έμβρυο, σε κρίσιμες περιόδους ανάπτυξης του, προκαλώντας σημαντικές μεταβολές σε όργανα-στόχους και στον μεταβολισμό προδιαθέτοντας στην ανάπτυξη νοσημάτων φθοράς στη μετέπειτα ζωή (110).

Πρώτος ο Barker, ο οποίος διατύπωσε την ομώνυμη υπόθεση («Barker's hypothesis»), διαπίστωσε ότι τα χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών νοσημάτων και μη ινσουλινο-εξαρτώμενου σακχαρώδους διαβήτη στην ενήλικη ζωή (101,102). Ωστόσο, αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι η υπόθεση Barker αφορά άτομα με χαμηλό βάρος γέννησης, μία ευρύτερη ομάδα η οποία περιλαμβάνει τόσο τα παιδιά που έχουν γεννηθεί πρόωρα, όσο και τα παιδιά που έχουν γεννηθεί μικρά για την ηλικία κύησης (SGA) έπειτα από τελειόμηνη κύηση. Αμέσως μετά, διατυπώθηκε η υπόθεση της «εμβρυικής προέλευσης των νοσημάτων φθοράς της ενήλικης ζωής» («fetal origin of adult disease»/FOAD), ως συνέχεια της προηγούμενης θεωρίας, όπου αναδεικνύεται η ενδομήτρια υποθρεψία ως κεντρικός εμβρυικός παράγοντας εμφάνισης νοσημάτων φθοράς, όπως η στεφανιαία νόσος και οι διαταραχές του μεταβολισμού κατά την ενήλικη ζωή (113).

Η υπόθεση Barker και η υπόθεση της «εμβρυικής προέλευσης των νοσημάτων φθοράς της ενήλικης ζωής» κέντρισε το ενδιαφέρον και τη μελέτη γύρω από τον εμβρυικό προγραμματισμό, και το 2002 έχουμε τη μετάβαση από τις παραπάνω θεωρίες στην πλέον

σύγχρονη θεωρία της «αναπτυξιακής προέλευσης της υγείας και των νοσημάτων» («developmental origins of health and disease»/DOHaD) (113). Σύμφωνα με την παραπάνω θεωρία, η εμβρυική ανάπτυξη χαρακτηρίζεται από εξαιρετική πλαστικότητα και από ευαισθησία στην επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων, όπως διατροφή, στρες, φαρμακευτική αγωγή, και τοξικές ουσίες, επηρεάζοντας με τον τρόπο αυτό την πιθανότητα εμφάνισης νοσημάτων φθοράς στην ενήλικη ζωή, τα οποία αποτελούν μείζονα προβλήματα δημόσιας υγείας, όπως η παχυσαρκία, ο ΣΔ τύπου II, η αρτηριακή υπέρταση, η καρδιαγγειακή νόσος, το άσθμα, τα αυτοάνοσα νοσήματα και οι νευροαναπτυξιακές διαταραχές (114). Επομένως, η θεωρία της DOHaD εξετάζει το πώς οι περιβαλλοντικοί παράγοντες που επιδρούν κατά τη διάρκεια της αναπτυξιακής πλαστικότητας (developmental plasticity), αλληλεπιδρούν με τον γονότυπο του εμβρύου, παράγοντας φαινοτύπους με σκοπό την προσαρμογή του στο περιβάλλον στη μετέπειτα ζωή.

Συγκεκριμένα, σύμφωνα με την παραπάνω θεωρία, το αναπτυσσόμενο έμβρυο, ως απάντηση στις προαναφερόμενες δυσμενείς περιβαλλοντικές συνθήκες, δημιουργεί προσαρμοστικούς μηχανισμούς (predictive adaptive responses/PARs) που εξασφαλίζουν όχι μόνο τη βιωσιμότητα του κατά τη διάρκεια της κύησης, αλλά και την επιβίωση του μακροπρόθεσμα (115). Οι προσαρμοστικοί αυτοί μηχανισμοί, βραχυπρόθεσμα, περιλαμβάνουν τη μείωση του μεταβολισμού του εμβρύου, μείωση των κυτταρικών διαιρέσεων, της ανάπτυξης των οργάνων, της διαφοροποίησης κυττάρων συγκεκριμένων ιστών και οργάνων, καθώς και την τροποποίηση της λειτουργίας των συστημάτων, με σκοπό την ανταπόκριση του στο δυσμενές ενδομήτριο περιβάλλον που έχει δημιουργηθεί (115). Μακροπρόθεσμα, ενδέχεται να προκύψουν μη αναστρέψιμες αλλαγές στην ανάπτυξη, τη δομή και τη λειτουργία σημαντικών ιστών και ζωτικών οργάνων, όπως πάγκρεας, πνεύμονες, σκελετικοί μύες και νεφροί, ως συνέπεια της επίδρασης των περιβαλλοντικών παραγόντων στον γονότυπο του εμβρύου και της προαναφερόμενης μείωσης του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης. Οι αλλαγές αυτές ενδέχεται να έχουν δυσμενείς επιδράσεις στην εξωμήτριο ζωή, αυξάνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης νοσημάτων φθοράς στη μετέπειτα ζωή.

Η σημαντική πρόοδος των MEND στη θεραπευτική αντιμετώπιση των επιπλοκών της προωρότητας και η αύξηση του ποσοστού επιβίωσης των νεογνών που γεννήθηκαν πρόωρα, οδήγησε σε αντίστοιχη σημαντική αύξηση του πληθυσμού παιδιών σχολικής ηλικίας, εφήβων και ενηλίκων που γεννήθηκαν πρόωρα. Ταυτόχρονα, πληθαίνουν οι μελέτες που δείχνουν

σημαντική συσχέτιση της προωρότητας με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και με άλλα νοσήματα φθοράς της ενήλικης ζωής. Όπως προαναφέρθηκε, η αιτιοπαθογένεια του ΠΤ περιλαμβάνει καταστάσεις που σχετίζονται με ενδομήτρια λοίμωξη, αγγειακές βλάβες του πλακούντα, μητροπλακουντιακή ανεπάρκεια, παθολογική διάταση της μήτρας και πρόωμη ενεργοποίηση του άξονα ΥΥΕ, οι οποίες σχετίζονται με περιγεννητικό στρες και δυσμενές ενδομήτριο περιβάλλον. Στα πλαίσια, λοιπόν, της θεωρίας της DOHaD, ο ΠΤ πυροδοτεί προσαρμοστικούς μηχανισμούς, οι οποίοι επιδρούν δυσμενώς τόσο στο αναπτυσσόμενο έμβρυο, όσο και στον φαινότυπο των προώρων που σχετίζεται με την καρδιαγγειακή υγεία κατά την παιδική ηλικία, την εφηβεία και την ενήλικη ζωή (110).

2.2 Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί συσχέτισης πρόωρου τοκετού και καρδιαγγειακής νόσου

2.2.1 Ενδοκυττάριο οξειδωτικό στρες, μειωμένη παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου (NO) και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία

Το ενδοκυττάριο οξειδωτικό στρες (oxidative stress) και η αυξημένη παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου (reactive oxygen species/ROS), η οποία οδηγεί σε οξείδωση της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (low-density lipoprotein/LDL) και σχηματισμό της οξειδωμένης LDL (oxLDL), αποτελεί σημαντικό βήμα στην παθογένεση της αθηροσκλήρωσης (116). Επιπρόσθετα, το οξειδωτικό στρες ευνοεί την έκφραση μορίων προσκόλλησης στην επιφάνεια του ενδοθηλίου, προάγοντας την προσκόλληση μονοκυττάρων και άλλων φλεγμονωδών κυττάρων και τη μετανάστευση τους στον έσω χιτώνα του ενδοθηλίου. Τα μονοκύτταρα αυτά ωριμάζουν σε ιστικά μακροφάγα, τα οποία φαγοκυτταρώνουν υπενδοθηλιακά την oxLDL, και με τον τρόπο αυτό μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα («foam cells»). Τα αφρώδη κύτταρα απελευθερώνουν μεγάλες ποσότητες ROS, αλλά και άλλους προφλεγμονώδεις παράγοντες, όπως η αγγειοτενσίνη II, η οποία μειώνει με τη σειρά της τη δραστηριότητα της ενδοθηλιακής συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου (eNOS), μειώνοντας σημαντικά την παραγωγή του μονοξειδίου του αζώτου (NO). Η παραγωγή του NO μειώνεται περαιτέρω από την oxLDL, η οποία επιδρά με τον ίδιο τρόπο στην eNOS, ενώ ταυτόχρονα προάγει τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων και τη μετανάστευση τους στον έσω

χιτώνα του ενδοθηλίου, αυξάνοντας τη διατμητική τάση (shear stress), καθώς και το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα (intima-media thickness) του ενδοθηλίου (116).

Ο ΠΤ χαρακτηρίζεται από σημαντική διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ παραγωγής και αποδόμησης των ROS, οδηγώντας συνήθως σε ενίσχυση της παραγωγής των ROS κατά την προγεννητική και περιγεννητική περίοδο (117,118). Αυτή η αυξημένη παραγωγή ROS που χαρακτηρίζει τα πρόωρα σχετίζεται με διαταραχή της λειτουργίας του ενδοθηλίου, η οποία εκδηλώνεται με την παρουσία δεικτών ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας σε πληθυσμούς γεννημένους πρόωρα, όπως είναι η μειωμένη ενδοθηλιο-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή (FMD) της βραχιονίου αρτηρίας, η υψηλότερη ταχύτητα παλμικού κύματος και το αυξημένο πάχος του έσω-μέσου χιτώνα του ενδοθηλίου των αγγείων (116). Τα παραπάνω αποτελούν γεγονότα που αυξάνουν ανεξάρτητα τον κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων στους πληθυσμούς αυτούς.

2.2.2 Φλεγμονή

Όπως προαναφέρθηκε, τα νεογνά γεννημένα πρόωρα παρουσιάζουν σημαντική ανωριμότητα του ανοσοποιητικού συστήματος, εξαιτίας διαταραχής στην παραγωγή ορισμένων φλεγμονωδών κυτταροκινών (116). Η διαταραχή αυτή της παραγωγής και απελευθέρωσης κυτταροκινών ενισχύει το οξειδωτικό στρες και προάγει τη διαδικασία φλεγμονής, αυξάνοντας την απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτταροκινών και μειώνοντας αντίστοιχα την παραγωγή αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών (116). Συγκεκριμένα, έχει βρεθεί ότι η ενδομήτρια λοίμωξη, η οποία όπως προαναφέρθηκε σχετίζεται με την αιτιοπαθογένεια του ΠΤ, προκαλεί μια εμβρυική φλεγμονώδη αντίδραση, με αύξηση της CRP και των προφλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-1, IL-6, IL-8), και με αντίστοιχη μείωση των αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-10, IL-12 p70), εκθέτοντας στην αντίδραση αυτή τα ανώριμα εμβρυικά όργανα (119–121).

Επιπρόσθετα, η ανωτέρω διαταραχή στη φλεγμονώδη απόκριση των προώρων φαίνεται να σχετίζεται με επιγενετικές διαταραχές των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων κατά τη φάση της ανάπτυξης, καθώς και με βλάβες μονοπατιών όπου συμμετέχει ο μεταγραφικός παράγοντας NF-κB (122,123). Μεταβολές στη δραστηριότητα του NF-κB σχετίζονται με χρόνια φλεγμονή και αθηροσκλήρωση (123). Όλα τα παραπάνω ενισχύουν τη φλεγμονώδη διαδικασία στα πρόωρα, αυξάνοντας σημαντικά το οξειδωτικό στρες και πυροδοτώντας την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Επιπλέον, περαιτέρω έκθεση σε λοιμώξεις και στον μηχανικό αερισμό στις ΜΕΝΝ κατά την νεογνική περίοδο, ενισχύει ακόμη περισσότερη τη φλεγμονώδη διαδικασία.

Συνεπώς, το ανώριμο ανοσοποιητικό σύστημα των προώρων, η διαταραγμένη φλεγμονώδης απόκριση τους, σε συνδυασμό με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και την αγγειακή υπεραντιδραστικότητα που αυτή προκαλεί, σχετίζονται με την αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου των προώρων στη μετέπειτα ζωή (116).

2.2.3 Ο επιταχυνόμενος ρυθμός αύξησης (catch-up growth) και ο ρόλος της διατροφής

Η διατροφική ισορροπία των προώρων επηρεάζεται σημαντικά κατά την νοσηλεία τους στις MENN από ποικίλους παράγοντες, όπως η ανωριμότητα του πεπτικού συστήματος, η υψηλή νοσηρότητα, τα μειωμένα αποθέματα ενέργειας, καθώς και οι αυξημένες ενεργειακές ανάγκες. Οι ανωτέρω παράγοντες επηρεάζουν τόσο τον μεταβολισμό όσο και τη σύσταση του σώματος των προώρων, οδηγώντας στην αύξηση/ανάπτυξη τους με ένα διαφορετικό τρόπο από τα τελειόμηνα νεογνά, η πλειοψηφία των οποίων έζησε σε ένα φυσιολογικό ενδομήτριο περιβάλλον (124). Ο επιταχυνόμενος ρυθμός αύξησης (catch-up growth) χαρακτηρίζεται από ταχύτητα αύξησης μεγαλύτερη από τα όρια του φυσιολογικού για την ηλικία και για χρονικό διάστημα τουλάχιστον ενός έτους μετά από μία σύντομη περίοδο καθυστέρησης της αύξησης, και φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο στη μετέπειτα ζωή (110).

Μεγάλο ποσοστό των προώρων εκδηλώνει catch-up growth είτε κατά την νεογνική είτε καθ' όλη τη βρεφική ηλικία, μετά την επιτυχή θεραπευτική αντιμετώπιση επιπλοκών κατά την νοσηλεία τους στις MENN. Αυτή η επιταχυνόμενη αύξηση που παρουσιάζουν τα πρόωρα εμπλέκεται στην εμφάνιση υψηλότερων τιμών αρτηριακής πίεσης και αντίστασης στην ινσουλίνη, ήδη από την παιδική ηλικία και την εφηβεία (125–127), ενώ είναι αμφιλεγόμενο εάν τα πρόωρα που εμφανίζουν catch-up growth νωρίς, κατά τις τρεις πρώτες εβδομάδες της ζωής, διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο (128). Η επιτάχυνση του ρυθμού αύξησης σε συνδυασμό με την υψηλής θερμιδικής αξίας διατροφή των προώρων σχετίζεται με περαιτέρω αύξηση του κινδύνου εμφάνισης παχυσαρκίας, αλλά και λοιπών συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου (128). Για το λόγο αυτό, η διατροφική προσέγγιση των προώρων αποτελεί ακόμη πεδίο συζήτησης, με τη χρήση ενισχυμένου γάλακτος φόρμουλα να σχετίζεται με υψηλότερες τιμές αρτηριακής πίεσης και αντίστασης στην ινσουλίνη κατά την εφηβεία (129).

2.2.4 Ο ρόλος του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΡΑΑ)

Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΡΑΑ) εμπλέκεται σε πολλαπλά μονοπάτια για τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, του ενδαγγειακού όγκου και της ισορροπίας των ιόντων νατρίου και καλίου. Εξέχουσας σημασίας είναι η δράση της αγγειοτενσίνης II, μετά τη σύνδεση της με συγκεκριμένους υποδοχείς, όπως ο τύπου I υποδοχέας της αγγειοτενσίνης II (AT1R). Η έκφραση του AT1R επάγεται από την oxLDL, και η ενεργοποίησή του προάγει την αγγειοσύσπαση. Το σύστημα ΡΑΑ προάγει είτε με άμεσο είτε με έμμεσο τρόπο την αγγειακή φλεγμονή, την αγγειακή υπεραντιδραστικότητα και αναδιαμόρφωση (remodeling), ενισχύοντας τους παράγοντες κινδύνου για αρτηριακή υπέρταση, αντίσταση στην ινσουλίνη και παχυσαρκία (130). Επιπρόσθετα, η αγγειοτενσίνη II αυξάνει το οξειδωτικό στρες, πυροδοτεί την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μέσω ενεργοποίησης του NF-Κβ, ενεργοποιεί την έκφραση μορίων προσκόλλησης των λευκοκυττάρων, όπως ICAM-1 και VCAM-1, και απελευθερώνει προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες (116). Επιπρόσθετα, η αγγειοτενσίνη II εμπλέκεται στην παραγωγή ROS, μέσω της οξειδάσης του NADPH, διαδικασία που παθοφυσιολογικά εμπλέκεται στην πρόκληση αρτηριακής υπέρτασης και ΣΔ τύπου II, ενώ η σύνδεση της με τον AT1R οδηγεί σε υπερτροφία των καρδιακών κοιλοτήτων (131).

Ο ΠΤ σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα ρενίνης και αγγειοτενσίνης II στο πλάσμα, καθώς και με αυξημένη δραστηριότητα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (116). Έφηβοι γεννημένοι πρόωρα από μητέρες με προεκλαμψία εμφανίζουν διαταραχές του συστήματος ΡΑΑ, και συγκεκριμένα υψηλότερα κυκλοφορούντα επίπεδα αλδοστερόνης, τα οποία μάλιστα φαίνεται να σχετίζονται με αυξημένο δείκτη μάζας σώματος (body mass index/BMI) (132). Ωστόσο, περαιτέρω μελέτη απαιτείται για να αποσαφηνισθεί ο ρόλος του συστήματος ΡΑΑ στη διαμόρφωση του καρδιαγγειακού κινδύνου των προώρων.

2.2.5 Γενετική – Επιγενετική

Στην πλειονότητα των περιπτώσεων δεν έχει βρεθεί γενετικό υπόβαθρο που να συσχετίζει την προωρότητα με τη διαμόρφωση του καρδιαγγειακού κινδύνου (116). Ωστόσο, τις τελευταίες δεκαετίες, έχει διερευνηθεί η επίδραση της επιγενετικής ως πιθανός μηχανισμός της «αναπτυξιακής προέλευσης των νοσημάτων φθοράς στη μετέπειτα ζωή» (θεωρία DOHaD). Συγκεκριμένα, η μεθυλίωση του DNA, η τροποποίηση των ιστονών και η παραγωγή μορίων miRNAs, ιδιαίτερα τα μακρά μη κωδικοποιούντα RNAs (long non-coding RNAs/lncRNAs),

μπορούν είτε μεμονωμένα είτε σε συνδυασμό μεταξύ τους να επιδράσουν στην γονιδιακή έκφραση και στην επαγωγή επιγενετικών μηχανισμών (133). Τα lncRNAs εμπλέκονται στην ανάπτυξη του εμβρυικού καρδιαγγειακού συστήματος και στη μεταγραφή γονιδίων από τον παράγοντα NF-κΒ, επάγοντας τόσο το οξειδωτικό στρες, όσο και διαταραχές στην ανοσιακή απάντηση, ενώ βρίσκεται υπό μελέτη αν θα μπορούσαν να αποτελέσουν θεραπευτικό στόχο για την αντιμετώπιση καρδιαγγειακών νοσημάτων (134,135). Ωστόσο, δεν έχει ακόμη ανευρεθεί αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ διαταραχών των lncRNAs στα πρόωρα και της ανάπτυξης του καρδιαγγειακού συστήματος.

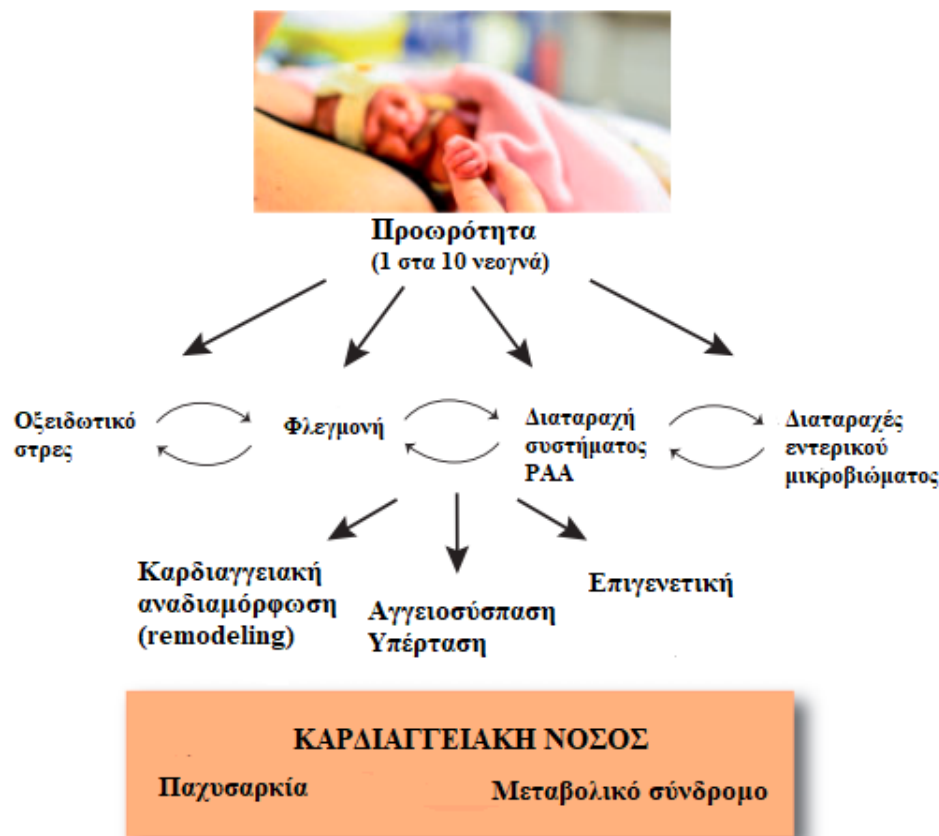
Τέλος, έχει βρεθεί ότι άτομα γεννημένα ύστερα από τελειόμηνη κύηση, τα οποία εκτέθηκαν σε περιβάλλον ενδομήτριας υποθρεψίας, παρουσιάζουν διαταραχές στη μεθυλίωση του DNA (136), ενώ ενήλικες γεννημένοι εξαιρετικά πρόωρα παρουσιάζουν διαταραχές στη μεθυλίωση ορισμένων γενετικών τόπων (loci) συγκριτικά με ενήλικες που γεννήθηκαν ύστερα από τελειόμηνη κύηση (137). Μάλιστα, οι διαταραχές αυτές φαίνεται πως υπάρχουν ήδη από τη γέννηση και θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως βιοδείκτες (biomarkers) για τον εντοπισμό των προώρων που βρίσκονται σε κίνδυνο (138).

2.2.6 Διαταραχή του εντερικού μικροβιώματος (gut microbiome)

Η σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος στους ενήλικες έχει βρεθεί να σχετίζεται με πληθώρα νοσημάτων, όπως μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα, ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου, παχυσαρκία και κακοήθεια (139). Έχει βρεθεί ότι ενήλικοι ασθενείς με αθηροσκλήρωση και καρδιαγγειακή νόσο παρουσιάζουν διαφορές στο εντερικό μικροβίωμα τους, με επικράτηση συγκεκριμένων βακτηρίων, όπως τα εντεροβακτηριοειδή (*Enterobacteriaceae*) και είδη στρεπτοκόκκου (*Streptococcus species*) (140). Επιπρόσθετα, ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και ισχαιμική ή διατατική μυοκαρδιοπάθεια εμφανίζουν αρκετά πτωχό μικροβίωμα, με μειωμένα κλάσματα *Coriobacteriaceae*, *Erysipelotrichaceae* και *Ruminococcaceae* (141). Έχει βρεθεί ότι η καρδιακή ανεπάρκεια σχετίζεται με ενίσχυση της φλεγμονώδους διεργασίας λόγω της βακτηριακής αλλόθεσης (translocation) που προκαλείται από τη διαταραχή του προστατευτικού φραγμού του εντερικού επιθηλίου (142). Οποιαδήποτε δυσλειτουργία του επιθηλιακού φραγμού του εντερικού βλεννογόνου πυροδοτεί τη διαδικασία της φλεγμονής και την ενδοτοξαιμία, καταστάσεις που αποτελούν παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, αρτηριακή υπέρταση, παχυσαρκία και αντίσταση την ινσουλίνη (116).

Το εντερικό μικροβίωμα καθορίζεται σε μεγάλο βαθμό από το είδος του τοκετού (φυσιολογικός ή καισαρική τομή), με τα νεογνά που γεννιούνται με καισαρική τομή να έχουν μικροβίωμα που προσομοιάζει περισσότερο με τη χλωρίδα του δέρματος συγκριτικά με τα νεογνά που γεννιούνται με φυσιολογικό τοκετό (143). Το εντερικό μικροβίωμα των προώρων παρουσιάζει σημαντικές διαφοροποιήσεις εξαιτίας πολλαπλών παραγόντων πέρα από το είδος του τοκετού, όπως η συχνή σίτιση τους με ξένο γάλα, η διάρκεια της νοσηλείας τους στις ΜΕΝΝ, καθώς και η έκθεση τους στα αντιβιοτικά (116). Ωστόσο, δεν έχει ακόμη αποσαφηνιστεί αν το διαφορετικό μικροβίωμα των προώρων μπορεί να διαμορφώσει παραμέτρους καρδιαγγειακού κινδύνου και να εμπλακεί στην εμφάνιση νοσημάτων φθοράς στην ομάδα αυτή στη μετέπειτα ζωή.

Στην Εικόνα 11 συνοψίζονται οι πιθανοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί οι οποίοι συσχετίζουν την προωρότητα με συνιστώσες του καρδιαγγειακού κινδύνου στη μετέπειτα ζωή.



Εικόνα 11 – Πιθανοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί συσχέτισης του πρόωρου τοκετού με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Δεδομένα από Bavineni M, et al. (116)

2.3 Συσχέτιση της προωρότητας με δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου και συνιστώσες ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας

2.3.1 Συσχέτιση της προωρότητας με τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης

Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι έφηβοι και ενήλικες που γεννήθηκαν πρόωρα έχουν υψηλότερες τιμές αρτηριακής πίεσης συγκριτικά με εφήβους και ενήλικες που γεννήθηκαν μετά από τελειόμηνη κύηση. Οι διαφορές αυτές αφορούν τόσο τη συστολική, όσο και τη διαστολική τιμή της αρτηριακής πίεσης, και παραμένουν σημαντικές λαμβάνοντας υπ' όψιν διάφορους συγχυτικούς παράγοντες, όπως το κάπνισμα, τη φυσική δραστηριότητα, τον BMI, κ.ά. (144–151).

Πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση που διερεύνησε τον ρόλο της προωρότητας ως παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση συνιστωσών μεταβολικού συνδρόμου και καρδιαγγειακής νόσου στην ενήλικη ζωή, συμπεριέλαβε 18.295 ενήλικες γεννημένους πρόωρα και 294.063 ενήλικες γεννημένους ύστερα από τελειόμηνη κύηση, και έδειξε ότι η προωρότητα σχετίζεται με κατά 4.2mmHg υψηλότερη τιμή συστολικής αρτηριακής πίεσης και κατά 2.3mmHg υψηλότερη τιμή διαστολικής αρτηριακής πίεσης (152). Μάλιστα, οι διαφορές αυτές παρέμειναν σημαντικές όταν η ανάλυση πραγματοποιήθηκε με βάση το φύλο. Συγκεκριμένα, οι άνδρες και γυναίκες γεννημένοι πρόωρα είχαν υψηλότερες τιμές τόσο συστολικής, όσο και διαστολικής αρτηριακής πίεσης συγκριτικά με άνδρες και γυναίκες γεννημένους ύστερα από τελειόμηνη κύηση, αντίστοιχα (152). Επιπρόσθετα, οι πρόωρα γεννημένοι ενήλικες εμφανίζουν υψηλότερες τιμές μέσης συστολικής και μέσης διαστολικής αρτηριακής πίεσης, όπως αυτές μετρήθηκαν σε 24ωρη καταγραφή αρτηριακής πίεσης (152).

Ωστόσο, η συσχέτιση της προωρότητας με υψηλότερα επίπεδα αρτηριακής πίεσης διαπιστώνεται ήδη από την παιδική και εφηβική ηλικία (148,153,154). Πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε βρέφη, παιδιά, εφήβους και ενήλικες γεννημένους πρόωρα συγκριτικά με άτομα αντίστοιχης ηλικίας γεννημένα ύστερα από τελειόμηνη κύηση, έδειξε ομοίως υψηλότερες τιμές συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης στην ομάδα των προώρων συγκριτικά με την ομάδα των τελειομήνων (153). Μάλιστα, η συστολική αρτηριακή πίεση παραμένει σταθερά σημαντικά υψηλότερη στα πρόωρα από την παιδική ηλικία και προεφηβεία έως την ενήλικη ζωή (148,153).

Τα αυξημένα επίπεδα αρτηριακής πίεσης παρατηρούνται κυρίως σε ενήλικες γεννημένους εξαιρετικά πρόωρα (<32 εβδομάδες κύησης) ή με πολύ χαμηλό βάρος γέννησης (ΠΧΒΓ), δηλαδή με ΒΓ<1500gr (148,152,155,156), ενώ στις παραπάνω ομάδες σημειώνονται υψηλότερα ποσοστά αρτηριακής υπέρτασης συγκριτικά με ενήλικες αντίστοιχης ηλικίας και φύλου, οι οποίοι γεννήθηκαν μετά από τελειόμηνη κύηση (151,157). Μάλιστα, ο κίνδυνος εμφάνισης υψηλότερων τιμών αρτηριακής πίεσης ή εμφάνισης αρτηριακής υπέρτασης σε άτομα γεννημένα πρόωρα φαίνεται πως είναι ανεξάρτητος από το βάρος γέννησης (126,152,154,158).

Σχετικά με τον κίνδυνο των προώρων για εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης, μεγάλη πληθυσμιακή μελέτη, η οποία περιελάμβανε περίπου 600.000 ενήλικες, έδειξε ότι οι ενήλικες γεννημένοι πρόωρα έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να βρίσκονται υπό αντιυπερτασική αγωγή, και μάλιστα η πιθανότητα αυτή αυξάνεται όσο μικρότερη είναι η διάρκεια κύησης (159). Επιπρόσθετα, έχει βρεθεί ότι η διάρκεια κύησης συσχετίζεται αντίστροφα με τον κίνδυνο εμφάνισης αρτηριακής υπέρτασης, αλλά και άλλων καρδιαγγειακών συμβαμάτων, ενώ, έχοντας εξομοιώσει για περιγεννητικούς και μητρικούς παράγοντες, τα άτομα γεννημένα πρόωρα ή εξαιρετικά πρόωρα έχουν 1.25 φορές και 1.8 φορές, αντίστοιχα, μεγαλύτερο κίνδυνο για εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης στην ενήλικη ζωή (160).

Είναι ενδιαφέρον ότι σε αναλύσεις που πραγματοποιήθηκαν σε αίμα ομφαλίου λώρου διαπιστώθηκε αυξημένη συγκέντρωση αντιαγγειογενετικών παραγόντων στην εμβρυική κυκλοφορία επιλεγμένων κυήσεων (146,161). Επιπλέον, ορός ομφαλίου αίματος από πρόωρα νεογνά έχει βρεθεί ότι επηρεάζει αρνητικά, και σε σημαντικό βαθμό, την αγγειογένεση *in vitro* (162). Επιπροσθέτως, τα κυκλοφορούντα ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα, και συγκεκριμένα τα endothelial colony-forming cells (ECFCs), ομφαλίου αίματος πρόωρων νεογνών εκφράζουν ένα σημαντικό αντιαγγειογενετικό φαινότυπο, μειώνοντας σημαντικά τον αριθμό των αποικιών τους και την ικανότητά τους να πολλαπλασιάζονται, επηρεάζοντας με τον τρόπο αυτό το ενδοθήλιο των αγγείων (163).

Οι μηχανισμοί με τους οποίους τα πρόωρα εμφανίζουν υψηλότερες τιμές συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης και μεγαλύτερο κίνδυνο αρτηριακής υπέρτασης συγκριτικά με τα τελειόμηνα δεν έχουν ακόμη πλήρως αποσαφηνισθεί. Οι αυξημένες αγγειακές αντιστάσεις και οι μικροαγγειακές διαταραχές σχετίζονται με την εμφάνιση υπέρτασης μέσω μονοπατιών που εμπλέκουν τη διαλυτή ενδογλίνη (soluble endoglin/sENG), τη διαλυτή ομοιάζουσα με το *fms* τυροσινική κινάση-1 (soluble *fms*-like tyrosine kinase-1/sFlt-1) και τον αγγειακό

ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (vascular endothelial growth factor/VEGF). Μάλιστα, επιπλοκές κύησης που οδηγούν στην εμφάνιση υπέρτασης στη μητέρα, σχετίζονται με σοβαρές διαταραχές σε επίπεδο τριχοειδικών αγγείων, οι οποίες συνδέονται με αυξημένες συγκεντρώσεις sENG και sFlt-1 στον πλακουντιακό ιστό. Πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι νεαροί ενήλικες γεννημένοι πρόωρα εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα sENG και sFlt-1, τα οποία σχετίζονται τόσο με τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης, όσο και με το βαθμό της προωρότητας (146). Οι υψηλότερες τιμές αρτηριακής πίεσης που διαπιστώνονται σε πρόωρα γεννημένα άτομα ήδη από την παιδική ηλικία (107,144,154,159,164–168), σε συνδυασμό με τις ανωτέρω παρατηρήσεις, αυξάνουν την πιθανότητα ύπαρξης ενός αντιαγγειογενετικού περιβάλλοντος το οποίο είτε προκαλείται είτε σχετίζεται με τις αιτίες του πρόωρου τοκετού, και χαρακτηρίζεται από σημαντικές διαφορές στο μικροαγγειακό σύστημα και στο ενδοθήλιο των αγγείων.

Επιπρόσθετα, σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης στα πρόωρα πιθανώς παίζει η επηρεασμένη ενδομήτρια ανάπτυξη των νεφρών, καθώς και ο μειωμένος αριθμός νεφρώνων, εύρημα χαρακτηριστικό των νεφρών υπερτασικών ασθενών. Είναι γνωστό ότι το τρίτο τρίμηνο της κύησης αποτελεί κρίσιμη περίοδο για την ανάπτυξη των νεφρών, ενώ η νεφρογένεση ολοκληρώνεται την 36η εβδομάδα κύησης (169,170). Επιπροσθέτως, πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι τα πρόωρα νεογνά χαρακτηρίζονται από μειωμένο ρυθμό γένεσης νεφρικών σωληναρίων, συγκριτικά με τελειόμηνα νεογνά, ενώ η αύξηση του νεφρικού παρεγχύματος είναι σαφώς επηρεασμένη στην ομάδα αυτή έως και το δεύτερο έτος ζωής (170,171). Ωστόσο, μικρός αριθμός μελετών έχει διερευνήσει τη νεφρική λειτουργία παιδιών και ενηλίκων γεννημένων πρόωρα και δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά συγκριτικά με μάρτυρες (172,173).

Αντίθετα, άλλες μελέτες παρουσιάζουν αντικρουόμενα ευρήματα ως προς τη συσχέτιση της προωρότητας με τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης. Οι Singhal και συν. δεν διαπίστωσαν καμία διαφορά στα επίπεδα αρτηριακής πίεσης, αλλά και στην παρουσία άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου μεταξύ πρόωρα γεννημένων εφήβων και εφήβων που γεννήθηκαν έπειτα από τελειόμηνη κύηση (174). Επιπλέον, μελέτη που διερεύνησε παραμέτρους αγγειακής λειτουργίας σε ενήλικες γεννημένους πρόωρα και ενήλικες γεννημένους μετά από τελειόμηνη κύηση, έδειξε ότι τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης δεν διαφέρουν μεταξύ των δύο ομάδων (175), καθιστώντας αναγκαία την περαιτέρω διερεύνηση της συσχέτισης της προωρότητας με τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης.

2.3.2 Συσχέτιση της προωρότητας με διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη και αντίσταση στην ινσουλίνη

Αρκετές μελέτες υποστηρίζουν ότι παιδιά και ενήλικες που γεννήθηκαν πρόωρα ή/και με χαμηλό βάρος γέννησης παρουσιάζουν διαφορές ως προς την ανοχή στη γλυκόζη και τα επίπεδα ινσουλίνης ορού συγκριτικά με άτομα ίδιας ηλικίας που γεννήθηκαν μετά από τελειόμηνη κύηση. Συγκεκριμένα, μελέτες έχουν δείξει ότι η προωρότητα συσχετίζεται με μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη και αντιρροπιστικά αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης προκειμένου να διατηρηθεί ευγλυκαιμία, με αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ τύπου II (176–183). Μάλιστα, έχει βρεθεί ότι παιδιά γεννημένα πρόωρα φαίνεται να παρουσιάζουν κατά 50% μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη συγκριτικά με παιδιά αντίστοιχης ηλικίας γεννημένα ύστερα από τελειόμηνη κύηση (184).

Επιπροσθέτως, η ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης (IUGR) συσχετίζεται ισχυρά με διαταραχή στην ομοιόσταση της γλυκόζης, ενώ μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε πειραματόζωα με IUGR έχουν διαπιστώσει την ανάπτυξη ΣΔ τύπου II σε αυτά (185). Σημαντικός αριθμός μελετών υποστηρίζει ότι η προωρότητα και το χαμηλό βάρος γέννησης αυξάνουν σημαντικά την πιθανότητα εμφάνισης αντίστασης στην ινσουλίνη και υπερινσουλιναιμίας νηστείας, οι οποίες αμφότερες αποτελούν κύριους παράγοντες στην παθογένεια της καρδιαγγειακής νόσου (186–190). Μάλιστα, έχει διαπιστωθεί ότι υπάρχει αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της διάρκειας κύησης και των επιπέδων ινσουλίνης στο αίμα τόσο κατά τη γέννηση όσο και κατά την παιδική ηλικία, υποδηλώνοντας την πρόωμη εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη στα πρόωρα (191), ενώ δύο μεγάλες αναδρομικές μελέτες έδειξαν ασθενή συσχέτιση μεταξύ προωρότητας και ΣΔ τύπου II στην ενήλικη ζωή (192,193).

Πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση έδειξε ότι ενήλικες γεννημένοι πρόωρα έχουν υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας, καθώς και υψηλότερα επίπεδα του δείκτη αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης (HOMA-IR) (152). Επιπρόσθετα, όπως προαναφέρθηκε, ομάδα υψηλού καρδιομεταβολικού κινδύνου αποτελούν τα βρέφη γεννημένα πρόωρα με επιταχυνόμενο ρυθμό αύξησης (catch-up growth) (128,194). Αυτή η επιταχυνόμενη αύξηση που παρουσιάζουν τα πρόωρα εμπλέκεται στην εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη ήδη από την παιδική ηλικία και την εφηβεία (125–127), ενώ τα πρόωρα που εμφανίζουν catch-up growth νωρίς, κατά τις τρεις πρώτες εβδομάδες της ζωής, πιθανώς διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο (128). Επιπρόσθετα, αρκετές μελέτες υποστηρίζουν ότι όσο

μικρότερο το βάρος γέννησης και η διάρκεια κύησης, τόσο υψηλότερα αναμένονται τα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης στο αίμα ατόμων γεννημένων πρόωρα (158).

Επιπροσθέτως, παιδιά και ενήλικες γεννημένοι πρόωρα εμφανίζουν χαμηλότερα επίπεδα δεσμευτικής πρωτεΐνης-1 του ινσουλινομιμητικού αυξητικού παράγοντα (insulin-like growth factor binding protein-1/IGFBP-1) (124), πρωτεΐνη η οποία ρυθμίζεται από την ινσουλίνη και αποτελεί άμεσο ρυθμιστή της συγκέντρωσης του βιοδιαθέσιμου ινσουλινομιμητικού αυξητικού παράγοντα-1 (insulin-like growth factor-I/IGF-I) (195,196). Τα επίπεδα IGFBP-1 νηστείας σχετίζονται αντιστρόφως ανάλογα με τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας, ενώ η συσχέτιση τους με την ευαισθησία στην ινσουλίνη σε μη διαβητικούς ασθενείς την καθιστά έναν αξιόπιστο δείκτη αντίστασης στην ινσουλίνη (197). Τέλος, είναι αξιοσημείωτο ότι ήδη στην νεογνική ηλικία, η συγκέντρωση της αδιπονεκτίνης, πρωτεΐνης προερχόμενης από το λιπώδη ιστό, η οποία αυξάνει σημαντικά την ευαισθησία στην ινσουλίνη, είναι χαμηλότερη σε πρόωρα συγκριτικά με τελειόμηνα νεογνά (198,199).

Μολονότι αρκετές ερευνητικές ομάδες υποστηρίζουν ότι πρόωρα γεννημένα άτομα εμφανίζουν μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη, υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι δεν υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στην προωρότητα και την εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη (153,200). Συγκεκριμένα, έχουν δείξει ότι η ευαισθησία στην ινσουλίνη είναι σημαντικά επηρεασμένη μόνο σε παιδιά και ενήλικες που έχουν γεννηθεί πρόωρα και με επιταχυνόμενο ρυθμό αύξησης του σωματικού βάρους τους πρώτους μήνες ζωής, τοποθετώντας την ομάδα αυτή σε αυξημένο καρδιομεταβολικό κίνδυνο, όπως αναφέρθηκε παραπάνω (128,194,201). Επιπλέον, άλλες μελέτες υποστηρίζουν ότι η σύσταση του σώματος και οι διατροφικές συνήθειες, και όχι η προωρότητα, συσχετίζονται με την εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη (180,188), ενώ οι Rotteveel και συν. επισημαίνουν ότι τα αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας παρατηρούνται μόνο στα άτομα γεννημένα πρόωρα και με μικρό για την ηλικία κύησης βάρος γέννησης (preterm SGA), και όχι στα άτομα γεννημένα πρόωρα και με φυσιολογικό για την ηλικία κύησης βάρος γέννησης (preterm AGA) (179).

2.3.3 Συσχέτιση της προωρότητας με διαταραχές του λιπιδαιμικού προφίλ

Επί πλέον των υψηλότερων τιμών αρτηριακής πίεσης και της αντίστασης στην ινσουλίνη, σε παιδιά και ενήλικες που γεννήθηκαν πρόωρα έχει διαπιστωθεί διαταραχή του λιπιδαιμικού προφίλ, με αυξημένες τιμές ολικής χοληστερόλης και λιποπρωτεϊνών χαμηλής

πυκνότητας (147,152,203,204). Συγκεκριμένα, μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε εφήβους έδειξε ότι η προωρότητα σχετίζεται όχι μόνο με αυξημένα επίπεδα ολικής χοληστερόλης και λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL), αλλά και με αυξημένα επίπεδα απολιποπρωτεΐνης Β, η οποία αποτελεί αξιόπιστο δείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου (151). Μάλιστα, η συγκεκριμένη μελέτη έδειξε ότι παράταση της διάρκειας κύησης των προώρων κατά μία εβδομάδα μειώνει τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης κατά 0.5% και τα επίπεδα της απολιποπρωτεΐνης Β κατά 1.3% (151). Επίσης, φαίνεται πως υπάρχει αρνητική συσχέτιση του βάρους γέννησης και της διάρκειας κύησης με τα επίπεδα τριγλυκεριδίων και LDL-χοληστερόλης (205–207).

Αντίθετα είναι τα αποτελέσματα άλλων μελετών που δείχνουν ότι ενήλικες γεννημένοι πρόωρα, διαθέτουν καλύτερο λιπιδαιμικό προφίλ από ενήλικες που γεννήθηκαν μετά από τελειόμηνη κύηση, και συγκεκριμένα, χαμηλότερα επίπεδα λιποπρωτεΐνης α [Lp(a)] και υψηλότερα επίπεδα απολιποπρωτεΐνης Α-1 (208). Αντικρουόμενα ευρήματα ως προς το λιπιδαιμικό προφίλ των προώρων παρουσιάζουν αρκετές μελέτες, οι οποίες δεν παρατηρούν καμία μορφή δυσλιπιδαιμίας σε πρόωρα γεννημένα παιδιά ή ενήλικες (153,158,179,194,208–210). Ωστόσο, οι μελέτες αυτές εστιάζουν σε συγκεντρώσεις συγκεκριμένων λιπιδίων που μετρώνται στην κλινική πράξη, όπως η ολική χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια και οι λιποπρωτεΐνες LDL και HDL, ενώ ελάχιστα έχουν μελετηθεί άλλοι λιποπρωτεϊνικοί υπότυποι, οι οποίοι αποτελούν ακριβέστερο δείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου και κινδύνου αθηρωμάτωσης (211,212). Μελέτη στην οποία διερευνήθηκε το προφίλ διαφόρων λιποπρωτεϊνικών υποτύπων ενηλίκων γεννημένων πρόωρα, έδειξε ότι ενήλικες που γεννήθηκαν πρόωρα, με πολύ χαμηλό βάρος γέννησης (ΒΓ<1500g), έχουν υψηλότερες συγκεντρώσεις τριγλυκεριδίων στα χυλομικρά και μεγαλύτερα σε μέγεθος τα πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνικά (very-low-density lipoprotein/VLDL) μικροσωματίδια (204). Η ανωτέρω μελέτη καταλήγει στο συμπέρασμα ότι ο αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος που παρουσιάζουν οι ενήλικες γεννημένοι πρόωρα πιθανώς να σχετίζεται με τον επηρεασμένο μεταβολισμό των τριγλυκεριδίων που αυτοί παρουσιάζουν, εύρημα το οποίο απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση.

Με δεδομένο ότι η οξείδωση της LDL και η παραγωγή της oxLDL είναι πρωταρχικό και κρίσιμο βήμα στην παθογένεια της αθηροσκλήρωσης, μία ενδεχόμενη διαταραχή των λιπιδίων ήδη από την παιδική ή/και εφηβική ηλικία, σε συνδυασμό με το οξειδωτικό στρες των προώρων μπορεί να αυξήσει σημαντικά τον κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων στην ενήλικη ζωή στην

ομάδα αυτή (116). Συνεπώς, είναι επιτακτική η διερεύνηση της συσχέτισης της προωρότητας με τη διαταραχή του λιπιδαιμικού προφίλ, και πώς η συσχέτιση αυτή επηρεάζει περαιτέρω τον καρδιαγγειακό κίνδυνο των ατόμων που έχουν γεννηθεί πρόωρα.

2.3.4 Συσχέτιση της προωρότητας με την παχυσαρκία

Όπως είναι γνωστό, η κοιλιακή παχυσαρκία αποτελεί συνιστώσα-κλειδί για την εμφάνιση του μεταβολικού συνδρόμου και για την αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Μελέτες έχουν δείξει ότι οι ενήλικες γεννημένοι πρόωρα είναι δύο φορές πιο πιθανό να είναι παχύσαρκοι, εμφανίζοντας υψηλότερες τιμές περιμέτρου μέσης και λόγου περιμέτρου μέσης προς περίμετρο ισχίων (waist to hip ratio/WHR). Παρόμοια είναι τα ευρήματα που προκύπτουν από αντίστοιχες συγκρίσεις παιδιών γεννημένων πρόωρα και παιδιών γεννημένων έπειτα από τελειόμηνη κύηση, με την προωρότητα και το χαμηλό βάρος γέννησης να σχετίζονται με την εμφάνιση κεντρικού τύπου παχυσαρκίας (213–216).

Επιπροσθέτως, το ποσοστό του λιπώδους ιστού στο σώμα, ειδικότερα στον κορμό, αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα της ευαισθησίας στην ινσουλίνη στην ενήλικη ζωή. Πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση έδειξε ότι το ποσοστό λίπους τείνει να είναι υψηλότερο σε ενήλικες που γεννήθηκαν πρόωρα συγκριτικά με ενήλικες γεννημένους έπειτα από τελειόμηνη κύηση (152). Ταυτόχρονα, υψηλότερα ποσοστά ολικού σωματικού και κοιλιακού λίπους, όπως αυτό μετράται με συστήματα βιοηλεκτρικής εμπέδησης (151,215,217), καθώς και με φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού (magnetic resonance spectroscopy/MRS), διαπιστώθηκαν σε ενήλικες γεννημένους πρόωρα (218). Παρόμοια αυξημένο βρέθηκε το ολικό ποσοστό λίπους και το ποσοστό λίπους κορμού σε ενήλικες γεννημένους πρόωρα, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε διπλή φωτονιακή απορροφησιομέτρηση (dual-energy x-ray absorptiometry/DXA) (208).

Αντικρουόμενα είναι τα αποτελέσματα άλλων μελετών, σύμφωνα με τα οποία ενήλικες γεννημένοι εξαιρετικά πρόωρα έχουν παρόμοια ποσοστά λίπους συγκριτικά με ενήλικες γεννημένους τελειόμηνα, ενώ τείνουν να έχουν χαμηλότερο ανάστημα (12,219), μικρότερες τιμές BMI, και χαμηλότερα ποσοστά μυϊκής μάζας (156,220). Μάλιστα, μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε βρέφη, παιδιά, εφήβους και ενήλικες γεννημένους πρόωρα συγκριτικά με άτομα αντίστοιχης ηλικίας γεννημένα ύστερα από τελειόμηνη κύηση, έδειξε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στον BMI ανάμεσα στα πρόωρα γεννημένα άτομα και στους μάρτυρες

(153). Ωστόσο, και στην παιδική και εφηβική ηλικία, η επίδραση της προωρότητας στη σύσταση του σώματος είναι αμφιλεγόμενη. Το πρότυπο πρόσληψης σωματικού βάρους διαφέρει και ο βαθμός αύξησης του BMI από την παιδική ηλικία έως την εφηβεία αυξάνεται σημαντικά στα άτομα με εξαιρετικά χαμηλό βάρος γέννησης συγκριτικά με τα τελειόμηνα. Επιπροσθέτως, μελέτες έδειξαν χαμηλότερο σωματικό βάρος και ποσοστό λίπους σε πρόωρα γεννημένα παιδιά συγκριτικά με τελειόμηνα (115,211,212), ενώ αρκετές μελέτες δεν διαπίστωσαν στατιστικά σημαντική διαφορά στον BMI, στον WHR και στο ποσοστό λίπους μεταξύ προώρων και τελειομήνων (150,223–225).

2.3.5 Συσχέτιση της προωρότητας με διαταραχές πήξης

Είναι γνωστό πως το μεταβολικό σύνδρομο σχετίζεται με διαταραχές του μηχανισμού πήξης, συγκεκριμένα με διαταραχή της ινωδόλυσης και υπερπηκτικότητα (226). Οι διαταραχές αυτές φαίνεται να αποτελούν πλέον νέες συνιστώσες του μεταβολικού συνδρόμου, λαμβάνοντας υπ' όψιν ότι η φλεγμονή και η υπερπηκτικότητα είναι διαδικασίες αλληλένδετες και από κοινού προδιαθέτουν στην εμφάνιση της αθηρωμάτωσης (227). Συγκεκριμένα, έχει βρεθεί ότι ο αναστολέας του ενεργοποιητή πλασμινογόνου-1 (plasminogen activator inhibitor-1/PAI-1) είναι αυξημένος σε ασθενείς με ΣΔ τύπου II, καθώς και σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, μεταβολικό σύνδρομο και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (226,228,229). Ωστόσο, δεν έχει αποσαφηνισθεί εάν οι διαταραχές των δεικτών ινωδόλυσης που εμφανίζουν ασθενείς με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο οφείλονται αμιγώς σε διαταραχές του ινωδολυτικού μηχανισμού ή αποτελούν απάντηση του ενδοθηλίου σε τραυματισμό ή δυσλειτουργία αυτού (226).

Η παχυσαρκία, η οποία αποτελεί βασική συνιστώσα του μεταβολικού συνδρόμου και είναι δείκτης καρδιαγγειακού κινδύνου, φαίνεται να σχετίζεται με υπερπηκτικότητα, η οποία είναι ήδη έκδηλη από την παιδική ηλικία (230). Συγκεκριμένα, σχετίζεται με αύξηση των παραγόντων πήξης και αυξημένες τιμές στη δοκιμασία εμφάνισης θρομβίνης (thrombin generation test) (230). Επιπρόσθετα, έχει βρεθεί ότι αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου σχετίζονται με αυξημένο BMI, καθώς και με αντίσταση στην ινσουλίνη σε παχύσαρκους πληθυσμούς (227,231), ενώ αύξηση του παράγοντα VII και του παράγοντα von Willebrand (vWF) σχετίζονται με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και αποτελούν προγνωστικούς παράγοντες για καρδιαγγειακά συμβάματα (227). Αυξημένα επίπεδα παράγοντα VII φαίνεται, επίσης, να

σχετίζονται με διαταραχές του λιπιδαιμικού προφίλ, και κυριότερα με την υπερτριγλυκεριδαιμία (227).

Επομένως, φαίνεται πως συνιστώσες του καρδιαγγειακού κινδύνου σχετίζονται με διαταραχές του ινωδολυτικού μηχανισμού και της αιμόστασης. Εν τούτοις, δεν έχει μελετηθεί αν τα πρόωρα εμφανίζουν διαταραχές του συστήματος πήξης, στα πλαίσια της πιθανής ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας που εμφανίζουν, και εάν οι διαταραχές αυτές συσχετίζονται με παραμέτρους αυξημένου μεταβολικού και καρδιαγγειακού κινδύνου στην παιδική ηλικία, στην εφηβεία και στην ενήλικη ζωή.

2.3.6 Συσχέτιση της προωρότητας με τον καρδιαγγειακό φαινότυπο

Ως προς τη λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος και τη μορφολογία του μυοκαρδίου, σημαντικό εύρημα προηγούμενων μελετών αποτελεί ο ιδιαίτερος καρδιαγγειακός φαινότυπος ενηλίκων που γεννήθηκαν πρόωρα. Σε μελέτη όπου πραγματοποιήθηκε καρδιαγγειακή τομογραφία μαγνητικού συντονισμού (MRI) σε ενήλικες που γεννήθηκαν πρόωρα, διαπιστώθηκε μια μοναδική τρισδιάστατη γεωμετρία της αριστερής κοιλίας με αυξημένη μάζα, καθώς και διαταραχές στην περιστροφική της κίνηση, αλλά και σε άλλες λειτουργικές παραμέτρους της συστολικής και διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας (107). Μάλιστα, η μάζα της αριστερής κοιλίας φαίνεται να αυξάνεται όσο μικρότερη είναι η διάρκεια κύησης. Παρόμοια είναι τα ευρήματα, ως προς τις διαστάσεις της αριστερής κοιλίας των προώρων, ήδη από την παιδική ηλικία, με πρόωρα γεννημένα παιδιά να εμφανίζουν υψηλότερη τελοδιαστολική διάμετρο αριστερής κοιλίας συγκριτικά με παιδιά γεννημένα ύστερα από τελειόμηνη κύηση (107). Πέρα από την αριστερή κοιλία, μεγαλύτερη επιβάρυνση φαίνεται πως έχει η δεξιά κοιλία των προώρων. Ενήλικες γεννημένοι πρόωρα εμφανίζουν διαφορές ως προς τη συστολική λειτουργία της δεξιάς κοιλίας, με μειωμένο κλάσμα εξώθησης αυτής, συγκριτικά με ενήλικες γεννημένους ύστερα από τελειόμηνη κύηση (164). Ταυτόχρονα, η δεξιά κοιλία των προώρων χαρακτηρίζεται από μικρότερο μέγεθος, αλλά μεγαλύτερη μάζα συγκριτικά με τη δεξιά κοιλία των τελειομήνων (164).

Επιπροσθέτως, σε πρόσφατη μελέτη παρατηρήθηκε ότι η προωρότητα σχετίζεται όχι μόνο με αυξημένη μάζα της αριστερής και δεξιάς κοιλίας, αλλά και με αυξημένο πάχος μεσοκοιλιακού διαφράγματος και οπίσθιου τοιχώματος αριστερής κοιλίας (232). Η ίδια μελέτη έδειξε ότι ο λιπώδης ιστός του επικαρδίου (epicardial fat thickness/EFT) – ιστός με σημαντική

ενδοκρινή και παρακρινή δραστηριότητα, καθώς και συμμετοχή στην εμφάνιση αθηρωμάτωσης (233) – είναι αυξημένος σε ενήλικες πρόωρα γεννημένους και με εξαιρετικά χαμηλό βάρος γέννησης συγκριτικά με μάρτυρες. Το ποσοστό του επικαρδιακού λίπους συσχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με το βάρος γέννησης και τη διάρκεια κήσης, ενώ φαίνεται να αποτελεί έναν νέο δείκτη καρδιομεταβολικού κινδύνου, ο οποίος σχετίζεται με την εμφάνιση υπέρτασης, δυσλιπιδαιμίας, μεταβολικού συνδρόμου και στεφανιαίας νόσου (232,234).

Ο μοναδικός καρδιαγγειακός φαινότυπος που εμφανίζουν τα πρόωρα πιθανώς σχετίζεται με τους προσαρμοστικούς μηχανισμούς που αναπτύσσουν τα πρόωρα στα πλαίσια του στρες που βιώνουν τόσο ενδομητρίως, όσο και εξωμητρίως. Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε πειραματόζωα, έδειξαν ότι η προωρότητα σχετίζεται με υπερτροφία των καρδιακών μυϊκών κυττάρων της αριστερής και της δεξιάς κοιλίας, με αυξημένη εναπόθεση κολλαγόνου, καθώς και με βλάβες του μιτοχondριακού DNA (235). Όλα τα ανωτέρω δημιουργούν μια νέα και σύνθετη εικόνα μυοκαρδιοπάθειας, την οποία εμφανίζουν άτομα γεννημένα πρόωρα, ενώ περαιτέρω μελέτη απαιτείται για τους μηχανισμούς με τους οποίους διαμορφώνεται ο καρδιαγγειακός φαινότυπος των προώρων, καθώς και ποιες ομάδες προώρων βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο.

2.3.7 Συσχέτιση της προωρότητας με την ενδοθηλιακή λειτουργία

Παρ' όλα αυτά, η συσχέτιση της προωρότητας με τη λειτουργία του ενδοθηλίου δεν έχει ακόμη αποσαφηνισθεί πλήρως. Προηγούμενες μελέτες χρησιμοποίησαν μη επεμβατικές μεθόδους αξιολόγησης της ενδοθηλιακής λειτουργίας και διαπίστωσαν ότι η προωρότητα σχετίζεται με μειωμένη ενδοθηλιο-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή (flow-mediated dilation/FMD) της βραχιονίου αρτηρίας στην ενήλικη ζωή, η οποία αποτελεί ένδειξη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και πρώιμο στάδιο αθηρωμάτωσης (175,236). Μάλιστα, έχει παρατηρηθεί ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της FMD της βραχιονίου αρτηρίας και του βάρους γέννησης, καθώς και της ηλικίας κήσης (236). Ωστόσο, σε άλλες μελέτες και συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις που ασχολήθηκαν με την ενδοθηλιακή λειτουργία και τον κίνδυνο αθηρωμάτωσης σε παιδιά, εφήβους και ενήλικες που γεννήθηκαν πρόωρα, διαπιστώθηκε ότι η FMD της βραχιονίου αρτηρίας δεν διέφερε από αυτή παιδιών, εφήβων και ενηλίκων, αντίστοιχα, που γεννήθηκαν μετά από τελειόμηνη κήση (152,167,174).

Αντίστοιχα είναι τα ευρήματα μελετών που ασχολήθηκαν με άλλους δείκτες ενδοθηλιακής λειτουργίας σε άτομα γεννημένα πρόωρα. Μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε

παιδιά προεφηβικής ηλικίας που γεννήθηκαν πρόωρα κατέγραψε την αρτηριακή σκληρία (arterial stiffness), μετρώντας την ταχύτητα του βραχιονο-κερκιδικού σφυγμικού κύματος (pulse wave velocity/PWV), συγκριτικά με παιδιά αντίστοιχης ηλικίας γεννημένα ύστερα από τελειόμηνη κύηση (237). Η μελέτη κατέληξε ότι μεταξύ των προώρων, τα παιδιά με υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη (IUGR) είναι αυτά που έχουν αυξημένες τιμές ταχύτητας σφυγμικού κύματος και αυξημένη αρτηριακή σκληρία (237). Επιπροσθέτως, μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε εφήβους έδειξε ότι η προωρότητα σχετίζεται με μειωμένη αγγειακή αντίδραση μετά από απόφραξη κατά την εκτίμηση της λειτουργικής μικροαγγειακής πυκνότητας (functional vessel density/FVD) (150). Ωστόσο, αντίθετα είναι τα αποτελέσματα άλλων μελετών, τα οποία δεν ευρίσκουν στατιστικά σημαντική διαφορά στην ταχύτητα σφυγμικού κύματος (PWV), αλλά και σε άλλους δείκτες ενδοθηλιακής λειτουργίας και αρτηριακής σκληρίας (arterial stiffness) μεταξύ προώρων και τελειομήνων από την παιδική ηλικία έως την ενήλικη ζωή (152,167,219,238–241).

Επιπροσθέτως, στα πλαίσια διερεύνησης της ενδοθηλιακής λειτουργίας των προώρων, έχει διαπιστωθεί σε παιδιά και ενήλικες γεννημένους πρόωρα, αύξηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα της κοιλιακής αορτής (aIMT), αλλά και των κοινών καρωτίδων (cIMT) (150,241,242), τα οποία, επίσης, αποτελούν πρώιμο δείκτη αθηρωμάτωσης και ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Συγκεκριμένα, αυξημένες τιμές cIMT και aIMT σχετίζονται με δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία και παχυσαρκία (110). Παρ' όλα αυτά, αντικρουόμενα είναι τα αποτελέσματα άλλων μελετών, τα οποία δεν ευρίσκουν στατιστικά σημαντική διαφορά στις ανωτέρω παραμέτρους ως δείκτες ενδοθηλιακής λειτουργίας μεταξύ προώρων και τελειομήνων (145,152,183,243).

Συνεπώς, περαιτέρω μελέτη απαιτείται για την αποσαφήνιση της σχέσης ανάμεσα στον πρόωρο τοκετό και την ενδοθηλιακή λειτουργία κατά την παιδική και εφηβική ηλικία, αλλά και μετέπειτα κατά την ενήλικη ζωή, καθώς και να διαλευκανθούν πλήρως οι πιθανοί μηχανισμοί με τους οποίους η προωρότητα επιδρά στο ενδοθήλιο των αγγείων.

2.4 Αποτελεί η προωρότητα παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στη μετέπειτα ζωή;

Όπως διαπιστώνεται από τα δεδομένα που παρουσιάστηκαν στις προηγούμενες ενότητες, αρκετές μελέτες δείχνουν ότι η προωρότητα αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση

συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου και καρδιαγγειακής νόσου στη μετέπειτα ζωή, ήδη από την παιδική ηλικία, συμπεριλαμβανομένων της αυξημένης αρτηριακής πίεσης, της διαταραχής ανοχής στη γλυκόζη και αντίστασης στην ινσουλίνη, της δυσλιπιδαιμίας, της κοιλιακής παχυσαρκίας, των μεταβολών στον καρδιαγγειακό φαινότυπο, αλλά και της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας.

Πρόσφατη μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 239 παιδιά έξι (6) ετών γεννημένα πρόωρα με διάρκεια κύησης ≤ 32 εβδομάδων, έδειξε ότι ο επιταχυνόμενος ρυθμός αύξησης των προώρων τα δύο πρώτα έτη ζωής συσχετίζεται σημαντικά με την εμφάνιση συνιστωσών μεταβολικού συνδρόμου ήδη από την παιδική ηλικία, ενώ η διατροφή με μητρικό γάλα στη βρεφική ηλικία και το καλό κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο της οικογένειας δρουν προστατευτικά έναντι της εμφάνισης παιδικής παχυσαρκίας (244). Επιπρόσθετα, σε συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση, η οποία ολοκληρώθηκε το 2018, βρέθηκε ότι η προωρότητα σχετίζεται με την εμφάνιση δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου στην ενήλικη ζωή. Συγκεκριμένα, ενήλικες που γεννήθηκαν πρόωρα είχαν μεν υψηλότερα επίπεδα αρτηριακής πίεσης, υψηλότερες τιμές γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας, υψηλότερες τιμές HOMA-IR και υψηλότερα επίπεδα ολικής χοληστερόλης ορού σε σύγκριση με ενήλικες που γεννήθηκαν μετά από τελειόμηνη κύηση, αλλά δεν διαπιστώθηκε διαφορά ως προς τις υπόλοιπες συνιστώσες του μεταβολικού συνδρόμου, δηλαδή τον BMI, τον λόγο περιμέτρου μέσης/ισχίων, το ποσοστό λίπους, την FMD της βραχιονίου αρτηρίας ή το πάχος του τοιχώματος των αγγείων, καθώς και τα επίπεδα λιπιδίων, πλην της ολικής χοληστερόλης ορού (152). Παρόμοια είναι τα ευρήματα αντίστοιχης συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης που ασχολήθηκε με τη μελέτη δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου σε άτομα όλων των ηλικιών γεννημένα πρόωρα, η οποία ανέδειξε υψηλότερα επίπεδα αρτηριακής πίεσης στα πρόωρα από την εφηβεία έως την ενήλικη ζωή, συγκριτικά με τα τελειόμηνα (153).

Στα πλαίσια της επίδρασης της προωρότητας στη διαμόρφωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, ισχυρή είναι η συσχέτισή της με τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Αρχικά, στο βάθος των τελευταίων 50 ετών, η προωρότητα φαίνεται να αυξάνει ασθενώς τη θνητότητα από όλες τις αιτίες στην πρώιμη και μέση ενήλικη ζωή (245), ενώ πρόσφατη μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε παιδιά και ενήλικες στη Σουηδία, έδειξε ισχυρή συσχέτιση του ΠΤ με διάρκεια κύησης ≤ 32 εβδομάδων με την εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας στην παιδική ηλικία και την ενήλικη ζωή (246).

Επιπροσθέτως, έχει βρεθεί ότι ο ΠΤ σχετίζεται με την εμφάνιση ισχαιμικής καρδιοπάθειας στην ενήλικη ζωή (247). Συγκεκριμένα, έχοντας εξομοιώσει για πιθανούς συγγυτικούς παράγοντες, η προωρότητα αυξάνει κατά 53% το σχετικό κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικής καρδιοπάθειας στις ηλικίες 30-43 ετών, ενώ η διάρκεια κύησης συσχετίζεται αντιστρόφως με τον κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικής καρδιοπάθειας (247). Αντίστοιχη μελέτη έδειξε ότι ο ΠΤ με διάρκεια κύησης ≤ 32 εβδομάδων σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αγγειακής εγκεφαλικής νόσου στην ενήλικη ζωή, χωρίς να αναδεικνύει ανάλογη αύξηση του κινδύνου ισχαιμικής καρδιοπάθειας (248).

Επιπλέον των ανωτέρω ευρημάτων, έχει διερευνηθεί η παρουσία και άλλων συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου και δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου σε πρόωρα γεννημένα άτομα, όπως η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (nonalcoholic fatty liver disease/NAFLD). Η NAFLD θεωρείται ηπατική συνιστώσα του μεταβολικού συνδρόμου και έχει παρατηρηθεί ότι ενήλικες γεννημένοι πρόωρα, και ιδιαίτερα όσοι είχαν ταχεία αύξηση σωματικού βάρους τους τρεις πρώτους μήνες ζωής, έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αυτής (249). Ωστόσο και άλλες μελέτες παρουσιάζουν ευθέως την προωρότητα ως παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου στη μετέπειτα ζωή (145,151-153,175,238,250,251).

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι μητέρες με ιστορικό πρόωρου τοκετού σε μία από τις κήσεις τους αποτελούν και οι ίδιες ομάδα υψηλού κινδύνου για εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου στη μετέπειτα ζωή (252,253). Συγκεκριμένα, οι γυναίκες με ιστορικό ΠΤ έχουν υψηλότερες τιμές αρτηριακής πίεσης, διαταραχές λιπιδίων και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, με αυξημένες τιμές cIMT, συγκριτικά με γυναίκες χωρίς ιστορικό ΠΤ (254). Παρόμοιες συσχετίσεις έχουν αναδειχθεί για τον καρδιαγγειακό κίνδυνο τόσο των πατέρων όσο και των παππούδων ατόμων που γεννήθηκαν πρόωρα, υποδηλώνοντας πιθανή αλληλεπίδραση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων στη διαμόρφωση του ανωτέρω κινδύνου (255,256).

Ωστόσο, δεν έχουν ακόμη αποσαφηνιστεί οι πιθανοί μηχανισμοί με τους οποίους η προωρότητα αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου και ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στη μετέπειτα ζωή. Η διαπίστωση αυξημένου κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου και ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στα πρόωρα, ή σε ορισμένες ομάδες πρόωρων, και η διαλεύκανση των παραπάνω μηχανισμών θα απαντήσει στο ερώτημα εάν υπάρχει επιτακτική ανάγκη εφαρμογής ενός προγράμματος τακτικής παρακολούθησης των παιδιών αυτών, τόσο βραχυπρόθεσμα όσο και μακροπρόθεσμα, με στόχο τόσο την έγκαιρη

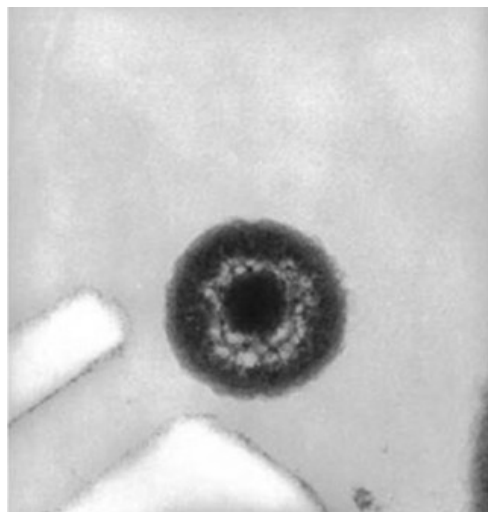
διάγνωση, όσο και την πρόιμη παρέμβαση και αντιμετώπιση, των παραπάνω διαταραχών, οι οποίες, ως γνωστόν, αποτελούν τις κυριότερες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας στις αναπτυγμένες χώρες (257). Η πρόληψη και η έγκαιρη/ενδεδειγμένη θεραπευτική παρέμβαση θα έχει εξαιρετικά μεγάλο όφελος στα παραπάνω άτομα, στην οικογένεια τους, στην πολιτεία γενικότερα, καθώς και στο σχετιζόμενο με την υγεία οικονομικό κόστος.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΑ ΜΙΚΡΟΣΩΜΑΤΙΔΙΑ (ENDOTHELIAL MICROPARTICLES - EMPs)

3.1 Μικροσωματίδια (microparticles – MPs)

3.1.1 Ορισμός μικροσωματιδίων – Ιστορική αναδρομή

Τα μικροσωματίδια (ΜΣ) (microparticles – MPs) είναι ετερογενής πληθυσμός μεμβρανικών κυστιδίων, με το μέγεθος τους να κυμαίνεται μεταξύ 0.1 έως 1 μm (Εικόνα 12). Αποτελούν μικρά «θραύσματα» της κυτταρικής μεμβράνης και συμβάλλουν στην κυτταρική επικοινωνία, μεταφέροντας σημαντικές πληροφορίες με τη μορφή mRNA, microRNA (miRNA), υποδοχέων και πρωτεϊνών από το κύτταρο από το οποίο προέρχονται ή αλλιώς «μητρικό» κύτταρο (parent cell) (258). Συγκεκριμένα, τα ΜΣ περιβάλλονται από μια φωσφολιπιδική διπλοστιβάδα, η οποία φέρει διαμεμβρανικές πρωτεΐνες και υποδοχείς, και περιέχουν κυτοσολικά συστατικά, όπως ένζυμα, μεταγραφικούς παράγοντες, καθώς και πυρηνικό υλικό, όπως DNA, RNA, mRNA και miRNAs, τα οποία μεταφέρουν σε κύτταρα-στόχους (target cells) (259).



Εικόνα 12 – Εικόνα μικροσωματιδίου (ΜΣ) μεγέθους 0.2 μm . Δεδομένα από Hargett L. et al. (260)

Για μεγάλο χρονικό διάστημα, τα ΜΣ θεωρούνταν «κυτταρική σκόνη» (cell dust/debris), χωρίς κλινικό ενδιαφέρον. Το 1955, ο O' Brien χαρακτήρισε τα ΜΣ που ανιχνεύθηκαν σε ορό ανθρώπινου πλάσματος, ως «δραστηριότητα ομοιάζουσα των αιμοπεταλίων» (platelet-like activity), ενώ 12 χρόνια αργότερα, το 1967, ο Peter Wolf κατέληξε σε παρόμοια συμπεράσματα, δίνοντας την ονομασία «αιμοπεταλιακή σκόνη» (platelet dust) στα ΜΣ (260). Οι παραπάνω αποτελούν τις πρώτες καταγραφές του πληθυσμού των μεμβρανικών κυστιδίων, που σήμερα αποκαλούμε ως μικροσωματίδια.

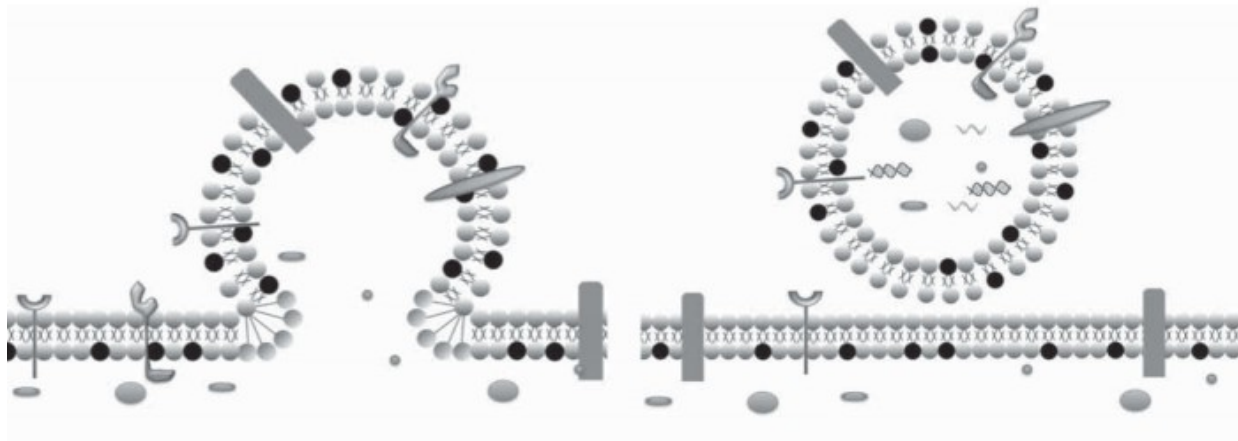
Οι παραπάνω ονομασίες, οι οποίες αποδόθηκαν στον πληθυσμό των ΜΣ, έχουν τις ρίζες τους στον καταρράκτη της πήξης, και κυρίως στην εξωγενή οδό. Ο καταρράκτης της πήξης αποτελεί μια σειρά ενζυμικών αντιδράσεων, η κάθε μία από τις οποίες ενεργοποιεί ένα

προένζυμο, το οποίο μπορεί να ενεργοποιήσει την επόμενη αντίδραση, με το τελευταίο βήμα αυτού να περιλαμβάνει την ενεργοποίηση της θρομβίνης και τη μετατροπή του ινωδογόνου σε ινώδες. Είναι ήδη γνωστό ότι σημαντικά βήματα του καταρράκτη πήξης απαιτούν την παρουσία αρνητικά φορτισμένων φωσφολιπιδίων κυτταρικών μεμβρανών, ώστε να πληρούνται οι απαραίτητες προϋποθέσεις κινητικής των παραπάνω ενζυμικών αντιδράσεων. Για μεγάλο χρονικό διάστημα, ήταν ευρέως αποδεκτό, ότι τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια παρείχαν τα ανωτέρω φωσφολιπίδια, εξαιτίας του μικρού μεγέθους, του υψηλού λόγου επιφάνειας προς όγκο που διαθέτουν, καθώς και του γεγονότος ότι, κατά την ενεργοποίησή τους, μετακινείται στο εξωτερικό της κυτταρικής τους μεμβράνης η φωσφατιδυλοσερίνη (phosphatidylserine - PS), καθιστώντας την αρνητικά φορτισμένη. Αυτό που οι O' Brien και Wolf περιέγραψαν ως «δραστηριότητα ομοιάζουσα των αιμοπεταλίων» (platelet-like activity) και «αιμοπεταλιακή σκόνη», αντίστοιχα, ήταν ακυτταρικές δομές, περιβαλλόμενες από αρνητικά φορτισμένη διπλοστιβάδα φωσφολιπιδίων, οι οποίες συμμετέχουν στις άνωθεν αντιδράσεις του καταρράκτη πήξης και προέρχονται από τα αιμοπετάλια, και στα οποία αποδόθηκε η ονομασία μικροσωματίδια (260).

3.1.2 Σχηματισμός μικροσωματιδίων

Ομοίως με τη λειτουργία τους, η διαδικασία του σχηματισμού και της απελευθέρωσης των ΜΣ δεν έχει ακόμη αποσαφηνιστεί και αποτελεί πεδίο προς διερεύνηση. Παρ' όλα αυτά, είναι ευρέως αποδεκτό ότι ο σχηματισμός των ΜΣ προϋποθέτει την ανασύσταση της δομής της φωσφολιπιδικής διπλοστιβάδας της κυτταρικής μεμβράνης (Εικόνα 13). Συγκεκριμένα, η φωσφολιπιδική διπλοστιβάδα φέρει φωσφατιδυλοσερίνη και σφιγγομυελίνη στο εσωτερικό της. Όταν ένα κύτταρο ενεργοποιείται, τραυματίζεται ή αποπίπτει, αυξάνεται η συγκέντρωση του ενδοκυττάρου ασβεστίου (Ca^{+2}), ενεργοποιούνται ένζυμα που φέρουν τη φωσφατιδυλοσερίνη στην εξωτερική επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης, με αποτέλεσμα την αναδιοργάνωση της, τη διάσπαση της αρχιτεκτονικής του κυτταροσκελετού, και την αποβολή μεμβρανικών κυστιδίων (261).

Η μετακίνηση της φωσφατιδυλοσερίνης στο εξωτερικό στρώμα της κυτταρικής μεμβράνης είναι απαραίτητο βήμα για το σχηματισμό των ΜΣ, τα οποία μπορούν να θεωρηθούν αξιόπιστοι δείκτες κυτταρικού στρες (262). Ο σχηματισμός και η απελευθέρωση των ΜΣ αντικατοπτρίζουν τη δυναμική ισορροπία μεταξύ της κυτταρικής διέγερσης, του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και του κυτταρικού θανάτου, αποτελώντας δεξαμενή μορίων ρυθμιστών της κυτταρικής επικοινωνίας (261).



Εικόνα 13 – Σχηματισμός μικροσωματιδίων (ΜΣ). Δεδομένα από Nieri D, et al. (263)

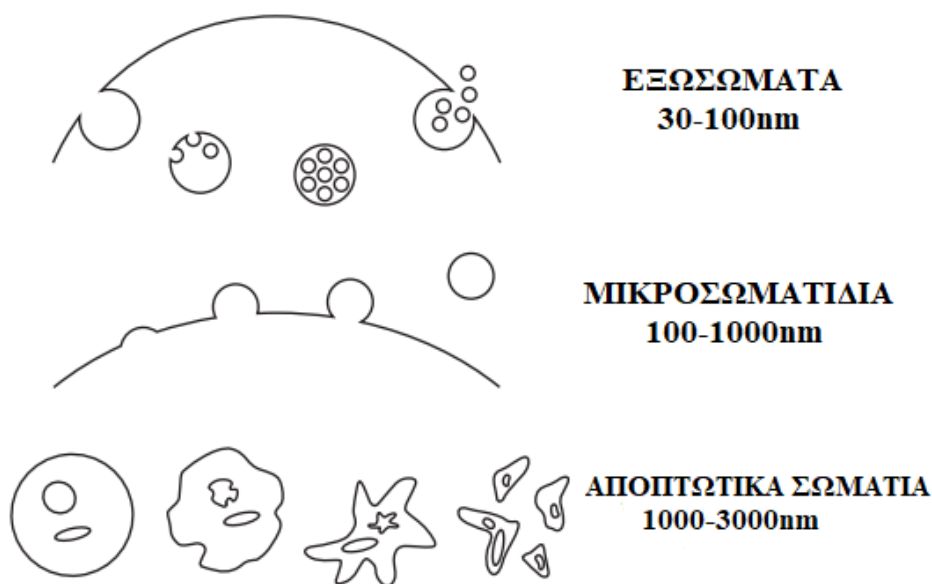
3.1.3 Σύγκριση μικροσωματιδίων με εξωσώματα και αποπτωτικά σωμάτια

Τα μικροσωματίδια ανήκουν στην ευρύτερη ομάδα των μεμβρανικών κυστιδίων, τα οποία αποτελούν σφαιρικά σωματίδια περιβαλλόμενα από διπλή στιβάδα φωσφολιπιδίων που αποβάλλονται από τα κύτταρα (264). Τα μεμβρανικά κυστίδια, με βάση το μέγεθος τους, χωρίζονται σε τρεις μεγάλες κατηγορίες (Εικόνα 14):

- Εξωσώματα (exosomes) → 30 – 100 nm
- Μικροσωματίδια (microparticles) → 100 – 1000 nm
- Αποπτωτικά σωμάτια (apoptotic bodies) → 1000 – 3000 nm

Τα εξωσώματα αποτελούν μεμβρανικά κυστίδια με διάμετρο μικρότερη από εκείνη των ΜΣ (30 έως 100 nm) και περιέχουν τμήματα λιπιδίων, DNA, RNA και miRNA. Σε αντίθεση με τα ΜΣ, τα οποία σχηματίζονται στην επιφάνεια του κυττάρου, τα εξωσώματα παράγονται στο εσωτερικό του. Πρόκειται για ενδοκυτταρικά κυστίδια, οργανωμένα σε πολυκυστιδικά σωμάτια, τα οποία απελευθερώνονται στον εξωκυττάριο χώρο έπειτα από σύντηξη αυτών με την κυτταρική μεμβράνη (265).

Τα αποπτωτικά σωματία έχουν μεγαλύτερη διάμετρο από τα ΜΣ (1 έως 3 μm) και απελευθερώνονται στο τελικό στάδιο της απόπτωσης του κυττάρου. Αντιπροσωπεύουν τα συμπυκνωμένα υπολείμματα της κυτταρικής μεμβράνης με τη μορφή φυσαλίδων, του πυρήνα (DNA, RNA) και των πρωτεϊνών και ιστονών του κυττάρου, όπως αυτά προκύπτουν από τον κυτταρικό θάνατο (264). Το μεγάλο τους μέγεθος διευκολύνει σημαντικά τη φαγοκυττάρωση τους με σκοπό την απομάκρυνση ανοσοδιεγερτικού υλικού και αυτοαντιγόνων, η παραμονή των οποίων ενδεχομένως να πυροδοτήσει ανοσολογική απόκριση (266).



Εικόνα 14 – Σχηματική αναπαράσταση των τριών τύπων μεμβρανικών κυστιδίων. Δεδομένα από Nieri D, et al. (263)

3.1.4 Λειτουργία και είδη μικροσωματιδίων

Τα μικροσωματίδια αποσπώνται από την κυτταροπλασματική μεμβράνη των κυττάρων σε καταστάσεις κυτταρικού στρες, όπως ο τραυματισμός, η ενεργοποίηση ή η απόπτωση, ενώ ο ρόλος τους δεν έχει ακόμη πλήρως αποσαφηνιστεί (258,259). Νέα δεδομένα υποστηρίζουν τη συμμετοχή των ΜΣ στην ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης, καθώς, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, φέρουν φωσφατιδυλοσερίνη στην επιφάνεια τους, ενώ η παρουσία του ιστικού παράγοντα (tissue factor - TF) στην επιφάνεια ορισμένων ΜΣ ενισχύει τον προθρομβωτικό τους ρόλο (260). Επιπροσθέτως, τα ΜΣ συμμετέχουν στη ρύθμιση της φλεγμονής, στη διαμόρφωση της λειτουργίας των αγγείων, στη διακυτταρική σηματοδότηση, στην ανάπτυξη κυττάρων όγκων

και στην ενεργοποίηση και απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων, ενώ φαίνεται να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και στην κυτταρική διαφοροποίηση (263,267,268).

Όπως προαναφέρθηκε, τα ΜΣ, έχοντας τη δυνατότητα να μεταφέρουν τόσο στην επιφάνεια τους, όσο και στο εσωτερικό τους, σημαντικά βιολογικά μόρια του «μητρικού» κυττάρου (DNA, RNA, mRNA, miRNA, πρωτεΐνες), διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της ομοιόστασης (269). Το πεδίο έρευνας γύρω από τα ΜΣ διαρκώς αυξάνεται, καθώς πληθώρα μελετών αναδεικνύει τη συμμετοχή τους στη παθογένεση νοσημάτων υψηλής νοσηρότητας και θνητότητας, όπως ο ΣΔ τύπου II (270), ο καρκίνος του πνεύμονα (271), αυτοάνοσα νοσήματα (272), νοσήματα του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) (273), καθώς και η καρδιαγγειακή νόσος (258,274,275).

Τα ΜΣ ανιχνεύονται στο περιφερικό αίμα και προέρχονται από διαφορετικά είδη κυττάρων, κυρίως από αιμοπετάλια και μεγακαρυοκύτταρα, ενδοθηλιακά κύτταρα, λεία μυϊκά κύτταρα, ερυθροκύτταρα και λευκοκύτταρα. Η προέλευσή τους αναγνωρίζεται από τις πρωτεΐνες και το κυτταροπλασματικό υλικό των «μητρικών» κυττάρων, τα οποία φέρουν στην επιφάνεια τους (276,277). Σε υγιείς πληθυσμούς, η πλειονότητα αυτών (>80%) φέρει στην κυτταρική μεμβράνη αντιγόνα που υποδηλώνουν αιμοπεταλιακή προέλευση (platelet microparticles – PMPs) (278). Τα είδη των ΜΣ, καθώς και ο ρόλος τους απεικονίζονται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4 – Τα είδη και ο ρόλος των μικροσωματιδίων (ΜΣ).

<i>Μικροσωματίδια</i>	<i>Ρόλος</i>	<i>Παραπομπές</i>
Αιμοπεταλιακά (platelet microparticles-PMPs)	Πήξη, θρόμβωση, φλεγμονή, ανάπτυξη και εξέλιξη όγκων	(258)
Μονοκυτταρικά (monocyte microparticles-MMPs)	Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, σήψη, αγγειακή φλεγμονή	(258)
Ερυθροκυτταρικά (red cell microparticles-RMPs)	Πήξη, θρόμβωση, μεταφορά πυρηνικού υλικού, κυτταρική σηματοδότηση	(279)
Ουδετεροφιλικά (neutrophil microparticles-NMPs)	Φλεγμονή, σήψη, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία	(280)
Λεμφοκυτταρικά (lymphocyte derived microparticles-LMPs)	Φλεγμονή, ενδοθηλιακή επιδιόρθωση, αγγειογένεση, διέγερση NO συνθάσης	(276)
Ενδοθηλιακά (endothelial microparticles-EMPs)	Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, αγγειογένεση, ανάπτυξη όγκων, αύξηση οξειδωτικού στρες	(247)
Λεία μυϊκά (smooth muscle microparticles- SMMPs)	Φλεγμονή, αγγειακή αναδιοργάνωση (vascular remodeling)	(281)
Θυμοκυτταρικά (thymocytes microparticles-TMPs)	Φλεγμονή	(282)

3.2 Ενδοθηλιακά μικροσωματίδια (endothelial microparticles – EMPs)

3.2.1 Ορισμός και χαρακτηριστικά ενδοθηλιακών μικροσωματιδίων

Τα ενδοθηλιακά μικροσωματίδια (EMPs) ανήκουν στην ευρύτερη κατηγορία των μικροσωματιδίων, έχουν μέγεθος μεταξύ 0.1 έως 1 μm και αποτελούν μικρό ποσοστό (5-15%) των κυκλοφορούντων ΜΣ (277). Παρ' όλα αυτά, ο ρόλος τους έχει ευρέως συσχετισθεί με την παθογένεση της αθηρωμάτωσης και των καρδιαγγειακών νοσημάτων, μέσω της εμπλοκής τους στο μηχανισμό της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας (258). Τα EMPs αποβάλλονται από την κυτταρική μεμβράνη των ενδοθηλιακών κυττάρων, κατά την ενεργοποίηση, απόπτωση ή τραυματισμό τους, μεταφέροντας πληθώρα ενδοθηλιακών πρωτεϊνών, όπως η αγγειακή ενδοθηλιακή καδερίνη/VE-καδερίνη (vascular endothelial cadherin/VE-cadherin), το μόριο προσκόλλησης αιμοπεταλίων-ενδοθηλιακών κυττάρων-1 (platelet endothelial cell adhesion molecule-1/PECAM-1), το διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης-1 (intercellular cell adhesion molecule-1/ICAM-1), η διαλυτή ενδογλίνη, η E-σελεκτίνη, η πρωτεΐνη S-endo ή η α-V ιντεγκρίνη (alpha-V integrin) (275). Στα EMPs έχουν ανιχνευθεί ο υποδοχέας του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (vascular endothelial growth factor receptor-2/VEGFR-2) και η ενδοθηλιακή συνθάση του μονοξειδίου του αζώτου (eNO synthase), ωστόσο ο ρόλος τους δεν έχει ακόμη αποσαφηνισθεί και δεν έχει αποδειχθεί εάν η παραπάνω συνθάση είναι ικανή να παράγει μονοξείδιο του αζώτου (275).

3.2.2 Σχηματισμός και απελευθέρωση ενδοθηλιακών μικροσωματιδίων

Όπως και για τα άλλα είδη ΜΣ, ο σχηματισμός και η απελευθέρωση των EMPs απαιτεί τη μετακίνηση της φωσφατιδυλοσερίνης στο εξωτερικό στρώμα της κυτταρικής μεμβράνης, η οποία συνδέεται με την Ανεξίνη-V (Annexin-V/AV). Η σύνδεση αυτή εξαρτάται από τη συγκέντρωση του ασβεστίου και οδηγεί στο σχηματισμό Ανεξίνης-V θετικών [AV(+)] EMPs. Παρ' όλα αυτά, σε ανθρώπινο πλάσμα έχουν ανιχνευθεί Ανεξίνη-V αρνητικά [AV(-)] ΜΣ, τα οποία εκφράζουν ενδοθηλιακούς δείκτες, οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι δεν αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση η μετακίνηση της φωσφατιδυλοσερίνης στην εξωτερική στιβάδα της κυτταρικής μεμβράνης για το σχηματισμό των EMPs, ή ότι, για άγνωστους μέχρι στιγμής λόγους, η φωσφατιδυλοσερίνη της εξωτερικής στιβάδας της κυτταρικής μεμβράνης υποομάδας EMPs δεν δύναται να προσδέσει την Ανεξίνη-V (275). Το είδος των πρωτεϊνών που μεταφέρουν

τα EMPs εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το ερέθισμα που πυροδότησε την απελευθέρωση τους από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, ενώ η προέλευση των πρωτεϊνών είναι συνήθως η κυτταρική μεμβράνη, το κυτοσόλιο, ο κυτταροσκελετός ή τα μιτοχόνδρια (275). Δεν έχει ακόμη διερευνηθεί αν τα EMPs μεταφέρουν λιπίδια, ενώ μελέτες δείχνουν ότι μπορούν να μεταφέρουν και πυρηνικό υλικό (DNA, RNA, miRNA) σε κύτταρα-στόχους, ο βιολογικός ρόλος του οποίου δεν έχει ακόμη αποσαφηνισθεί (275).

Νέα δεδομένα σχετικά με το μηχανισμό σχηματισμού των EMPs προέρχονται από πειραματικές μελέτες απομόνωσης ή καλλιέργειας ενδοθηλιακών κυττάρων, τα οποία έχουν τη δυνατότητα δημιουργίας και απελευθέρωσης EMPs κατόπιν ενεργοποίησης τους από ποικίλα ερεθίσματα. Αρχικά, περιγράφηκε η παραγωγή EMPs από ενδοθηλιακά κύτταρα ομφαλικής φλέβας, ύστερα από διέγερση τους από τον παράγοντα νέκρωσης όγκων α (tumor necrosis factor- α /TNF- α). Εκτός του TNF- α , μεγάλος αριθμός φλεγμονώδων κυτοκινών, βακτηριακοί λιποπολυσακχαρίτες, ενεργείς ρίζες οξυγόνου, ο αναστολέας της ενεργοποίησης του πλασμινογόνου, η θρομβίνη, η καμπτοθεκίνη, η CRP, καθώς και ουραιμικές τοξίνες φαίνεται πως εμπλέκονται στην *in vitro* δημιουργία των EMPs (275). Επιπροσθέτως, ελάχιστες είναι οι μελέτες που περιγράφουν τους μοριακούς μηχανισμούς που ελέγχουν την απελευθέρωση των ΜΣ από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Έχει περιγραφεί ένα μοναδικό μονοπάτι απελευθέρωσης των EMPs, το οποίο πυροδοτείται από την θρομβίνη και εξαρτάται από την ενεργοποίηση του πυρηνικού παράγοντα κB (NF- κB), και περιλαμβάνει την ενεργοποίηση της Rho-κινάσης ROCK-II από την κασπάση-2 (275).

3.2.3 Φαινότυποι ενδοθηλιακών μικροσωματιδίων (EMPs phenotypes)

Όπως προαναφέρθηκε, η ανίχνευση της ενδοθηλιακής προέλευσης των κυκλοφορούντων ΜΣ βασίζεται στη χρήση επιφανειακών δεικτών (surface markers). Πρόκειται για μεμβρανικές γλυκοπρωτεΐνες, οι οποίες λειτουργούν ως αντιγόνα, και εκφράζονται στα ενδοθηλιακά κύτταρα (277). Οι επιφανειακοί αυτοί δείκτες είναι πολλοί σε αριθμό και με διαφορετική λειτουργία, ενώ δεν είναι όλοι ειδικοί για τον προσδιορισμό της ενδοθηλιακής προέλευσης των ΜΣ. Συνεπώς, η ανίχνευση των EMPs είναι πολύπλοκη διαδικασία, η οποία απαιτεί στρατηγικές πολλαπλού συνδυασμού δεικτών με σκοπό την ακριβή εκτίμηση του αριθμού των EMPs σε βιολογικά υγρά ή ιστούς, αποκλείοντας υποπληθυσμούς άλλων ΜΣ τα οποία μπορούν να φέρουν κοινούς δείκτες με αυτά.

Οι επιφανειακοί δείκτες που χρησιμοποιούνται συνήθως για την ανίχνευση και τον προσδιορισμό των EMPs είναι οι εξής: CD62E (E-σελεκτίνη), CD144 (VE-καδερίνη), CD31 (PECAM-1), CD105 (ενδογλίνη), CD54 (ICAM-1), CD146 (S-endo), καθώς και CD51 (α-V ιντεγκρίνη) (Εικόνα 15). Από τους παραπάνω δείκτες, μόνο ο CD62E (E-σελεκτίνη) και ο CD144 (VE-καδερίνη) εκφράζονται σχεδόν αποκλειστικά στα EMPs.

3.2.3.1 CD62E(+) EMPs

Η E-σελεκτίνη (CD62E) ανευρίσκεται ισοδύναμα στα ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα και στα EMPs, με την παραγωγή της να αυξάνεται ύστερα από την επίδραση του TNF-α ή/και την απόπτωση που προκαλεί ο αυξητικός παράγοντας (275). Η παραγωγή της E-σελεκτίνης ξεκινά λίγες ώρες μετά τη φλεγμονώδη διέγερση και την ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων, σε αντίθεση με τη VE-καδερίνη (CD144), και τα μόρια προσκόλλησης PECAM-1 και MCAM, τα οποία παράγονται συνεχώς από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Τα EMPs που φέρουν την E-σελεκτίνη προσδιορίζονται ως CD62E θετικά [CD62E(+)], και φαίνεται να εμπλέκονται στη συσσώρευση των λευκοκυττάρων στο σημείο του ενδοθηλιακού τραυματισμού και στη φλεγμονώδη διαδικασία (277). Επομένως, τα CD62E(+) EMPs αντικατοπτρίζουν τον βαθμό της φλεγμονής κατά τον τραυματισμό του ενδοθηλίου.

3.2.3.2 CD144(+) EMPs

Η VE-καδερίνη (CD144) εκφράζεται αποκλειστικά στα ενδοθηλιακά κύτταρα και λειτουργεί ως «φύλακας» των κυτταρικών συνδέσεων του ενδοθηλίου, καθιστώντας την τον πλέον ειδικό δείκτη για τα EMPs (277). Τα EMPs που φέρουν τη VE-καδερίνη προσδιορίζονται ως CD144 θετικά [CD144(+)]. Σε αντίθεση με τα μόρια PECAM-1 και S-endo, η VE-καδερίνη εντοπίζεται κυρίως στις κυτταρικές συνδέσεις προσκόλλησης, ενώ αλλαγές της εντόπισης της συσχετίζονται με τη μετανάστευση (migration) των ουδετεροφίλων και την αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα (277). Η απελευθέρωση των CD144(+) EMPs αντικατοπτρίζει περισσότερο την καταστροφή της δομής του ενδοθηλίου παρά το βαθμό φλεγμονής αυτού.

3.2.3.3 CD31(+) EMPs

Τα EMPs που φέρουν το μόριο προσκόλλησης PECAM-1 ορίζονται ως CD31 θετικά [CD31(+)] και ανευρίσκονται στις συνδέσεις των ενδοθηλιακών κυττάρων (277). Ωστόσο, το

μόριο PECAM-1 είναι, επίσης, παρόν στα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια, στα αιμοπεταλιακά ΜΣ καθώς και στα λευκοκύτταρα (ουδετερόφιλα και λεμφοκύτταρα). Για το λόγο αυτό, χρησιμοποιούνται ειδικοί δείκτες για τα αιμοπετάλια, όπως οι CD41 και CD42b, με σκοπό την απομόνωση των CD31(+) EMPs από τα αιμοπεταλιακά ΜΣ. Επομένως, τα CD31(+) EMPs ορίζονται ως CD31(+)/CD41(-) ή CD31(+)/CD42b(-) EMPs (277). Τα CD31(+) EMPs παίζουν ποικίλους ρόλους στη λειτουργία του ενδοθηλίου των αγγείων, ρυθμίζοντας τη δραστηριότητα των αιμοπεταλίων, την αγγειογένεση, την ενεργοποίηση των T και B λεμφοκυττάρων, την αγγειακή διαπερατότητα και τη διαμετανάστευση (transmigration) κατά μήκος του ενδοθηλίου (275,277).

3.2.3.4 CD105(+) EMPs

Ως CD105 θετικά [CD105(+)] ορίζονται τα EMPs που φέρουν τη διαλυτή ενδογλίνη. Η ενδογλίνη, εκτός από τα EMPs, εκφράζεται στα ενδοθηλιακά και αρχέγονα μεσεγχυματικά κύτταρα, στα ενεργοποιημένα μονοκύτταρα/μακροφάγα, καθώς και σε άλλες κυτταρικές σειρές προερχόμενες από τον μυελό των οστών (277). Επιπροσθέτως, αποτελεί τμήμα των συμπλόκων των μορίων TGF- β , BMP-9 και του υποδοχέα του μορίου BMP-10. Η έκφραση της ενδογλίνης φαίνεται πως είναι χαμηλή σε φυσιολογικά ενδοθηλιακά κύτταρα, ενώ αυξάνεται σημαντικά σε ενδοθηλιακά κύτταρα κατά την φλεγμονή και την αγγειογένεση όγκων, καθώς και στο αγγειακό ενδοθήλιο ισχαιμικών ιστών (277).

3.2.3.5 CD54(+) EMPs

Τα EMPs που φέρουν το διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης ICAM-1 χαρακτηρίζονται ως CD54 θετικά [CD54(+)]. Το μόριο ICAM-1 είναι συγγενής συνδέτης του αντιγόνου σχετιζόμενου με τη λεμφοκυτταρική λειτουργία-1 (lymphocyte function-associated antigen-1/LFA-1), ενώ αποτελεί διαμεμβρανική πρωτεΐνη των φλεγμαινόντων ενδοθηλιακών κυττάρων, των επιθηλιακών κυττάρων, των μονοκυττάρων και μακροφάγων, καθώς και άλλων κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένων των T και B λεμφοκυττάρων και των αντιγόνο-παρουσιαστικών κυττάρων (APCs) (277). Η αλληλεπίδραση των μορίων LFA-1 και ICAM-1 είναι κριτικής σημασίας για την προσκόλληση των T-λεμφοκυττάρων στο αγγειακό ενδοθήλιο φλεγμαινόντων ιστών, και τη διαπίδυση και μετανάστευση αυτών εκτός του αγγειακού συστήματος σε γειτονικούς ιστούς (277).

3.2.3.6 CD146(+) EMPs

Τα CD146 θετικά [CD146(+)] EMPs φέρουν το μόριο προσκόλλησης κυττάρων μελανώματος (melanoma cell adhesion molecule-MCAM). Το MCAM είναι μόριο προσκόλλησης το οποίο ευρίσκεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα, και συγκεκριμένα στις κυτταρικές συνδέσεις (277). Εκτός των ενδοθηλιακών κυττάρων, το μόριο MCAM ανιχνεύεται στα περικύτταρα, σε υποπληθυσμούς T και B λεμφοκυττάρων, καθώς και στα κύτταρα φυσικούς φονείς (NK cells) σε παθολογικές καταστάσεις (277). Τα CD146(+) EMPs μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως δείκτες ενδοθηλιακής βλάβης, καθώς εμπλέκονται στην κυτταρική σηματοδότηση, στη διαπερατότητα του ενδοθηλίου, στην κυτταρική μετανάστευση και διαπίδυση, στην αγγειογένεση και στην ανοσολογική απόκριση (277).

3.2.3.7 CD51(+) EMPs

Τα EMPs που φέρουν την α -V ιντεγκρίνη (α -V integrin) ορίζονται ως CD51 θετικά [CD51(+)]. Η α -V ιντεγκρίνη συμμετέχει στο σχηματισμό ενός ετεροδιμερούς με την αλυσίδα της ιντεγκρίνης β 3, όπως η γλυκοπρωτεΐνη IIIa (GPIIIa) ή ο CD61, και εν συνεχεία συνδέονται στη βιτρονεκτίνη, στον παράγοντα von Willebrand (vWF) και στη φιβρονεκτίνη (277). Εκτός από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, η α -V ιντεγκρίνη είναι παρούσα στα μονοκύτταρα/μακροφάγα, στα B λεμφοκύτταρα και στα αιμοπετάλια, ενώ τα CD51(+) EMPs παίζουν σημαντικό ρόλο στην προσκόλληση και κύλιση των λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο, καθώς και στην αγγειογένεση (277).

3.2.3.8 CD106(+) EMPs

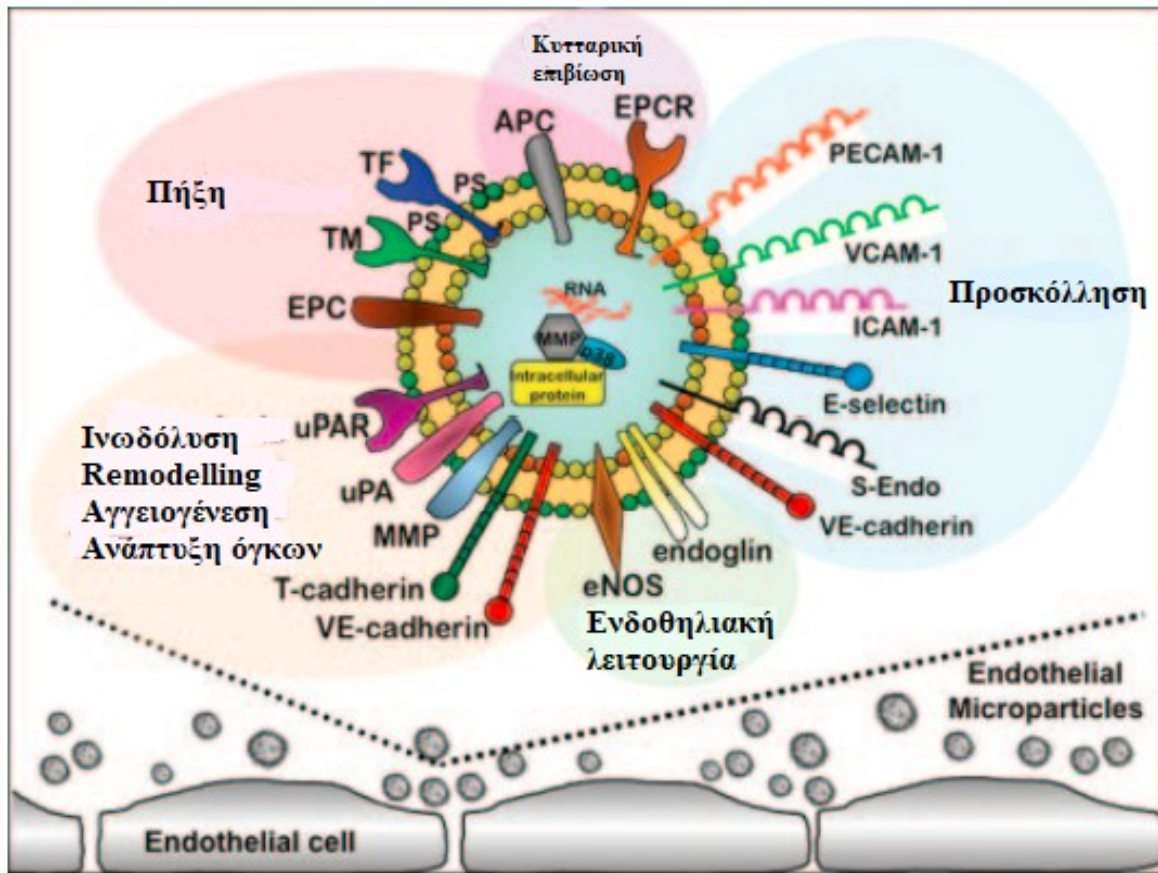
Τα EMPs που φέρουν στην επιφάνειά τους το μόριο προσκόλλησης VCAM-1 (vascular cell adhesion protein-1) χαρακτηρίζονται ως CD106 θετικά [CD106(+)]. Το μόριο VCAM-1 εμπλέκεται στην ενεργοποίηση του ενδοθηλίου και ο ρόλος του, όπως και η εντόπιση του στα ενδοθηλιακά κύτταρα, βρίσκεται ακόμη υπό διερεύνηση (277).

Στον Πίνακα 5 και στην Εικόνα 15 απεικονίζονται όλοι οι αναφερόμενοι ανωτέρω φαινότυποι των EMPs. Συγκεντρωτικά, λαμβάνοντας υπ' όψιν το ρόλο κάθε φαινοτύπου από τα EMPs, τα επίπεδα των CD31(+), CD105(+) και CD144(+) EMPs φαίνεται να αυξάνονται στα αποπτωτικά κύτταρα του ενδοθηλίου, ενώ τα CD62(+), CD54(+) και CD106(+) EMPs

αυξάνονται σε καταστάσεις λειτουργικής ενεργοποίησης του ενδοθηλίου. Μάλιστα, έχει προταθεί, αντί των απόλυτων επιπέδων των EMPs, να χρησιμοποιείται ο λόγος CD62(+) προς CD31(+) EMPs ως δείκτης ενεργοποίησης ή απόπτωσης του ενδοθηλίου, συγκρίνοντας τα EMPs που απελευθερώνονται από ενεργοποιημένα ή αποπτωτικά ενδοθηλιακά κύτταρα αντίστοιχα. Τιμές του ανωτέρω λόγου μεγαλύτερες από 10%, υποδηλώνουν συχνότερη προέλευση από ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα, ενώ τιμές μικρότερες του 1% υποδηλώνουν αποπτωτική προέλευση των EMPs (277).

Πίνακας 5 – Φαινότυποι των ενδοθηλιακών μικροσωματιδίων (EMPs phenotypes). Δεδομένα από Deng F, et al. (277)

CD marker	Αντιγόνο	Έκφραση στο ενδοθήλιο	Εντόπιση στα ενδοθηλιακά κύτταρα	Έκφραση στα ενδοθηλιακά κύτταρα
CD62E	E-σελεκτίνη	Ενεργοποίηση	Επιφάνεια	Αυξημένη σε απάντηση στη φλεγμονή
CD144	VE-καδερίνη	Απόπτωση	Κυτταρικές συνδέσεις προσκόλλησης	Συνεχής
CD31	PECAM-1	Απόπτωση	Ενδοκυτταρικές συνδέσεις	Συνεχής
CD105	Ενδογλίνη	Απόπτωση	Επιφάνεια	Αυξημένη σε απάντηση στην αγγειογένεση
CD54	ICAM-1	Ενεργοποίηση	Επιφάνεια	Υπό διερεύνηση
CD146	MCAM	Απόπτωση	Ενδοκυτταρικές συνδέσεις και επιφάνεια	Συνεχής
CD51	α-V ιντεγκρίνη	Απόπτωση	Επιφάνεια	Συνεχής
CD106	VCAM-1	Ενεργοποίηση	Άγνωστη	Άγνωστη



Εικόνα 15 – Σχηματική αναπαράσταση των επιφανειακών δεικτών που εκφράζονται στα ενδοθηλιακά μικροσωματίδια (endothelial microparticles-EMPs) και ο ρόλος που διαδραματίζουν στις βιολογικές διεργασίες. Δεδομένα από Dignat-George F, et al. (275)

3.2.4 Απομόνωση ενδοθηλιακών μικροσωματιδίων (EMPs isolation)

Τα EMPs, εκτός από το περιφερικό αίμα, ανιχνεύονται σε καλλιέργειες ενδοθηλιακών κυττάρων, τόσο σε κατάσταση ηρεμίας, όσο και σε κατάσταση διέγερσης/ενεργοποίησης, σε πλάσμα πειραματόζων, σε ανθρώπινα ούρα, καθώς και σε φλεγμονώδεις βλάβες, όπως η αθηρωματική πλάκα και ιστοί σε ισχαιμία (275). Η απομόνωση των EMPs βασίζεται στην ανίχνευση των παραπάνω δεικτών που βρίσκονται στην επιφάνειά τους. Υπάρχουν αρκετές μέθοδοι με τις οποίες μπορεί να επιτευχθεί η ανίχνευση των EMPs, όπως η οπτική μικροσκοπία, η μικροσκοπία φθορισμού, η μικροσκοπία ατομικών δυνάμεων (atomic force microscopy), η ανάλυση ανίχνευσης νανοσωματιδίων (nanoparticle tracking analysis), η κυτταρομετρία ροής

(flow cytometry), κ.ά. (283) Ωστόσο, η κυτταρομετρία ροής είναι η μέθοδος εκλογής που χρησιμοποιείται ευρύτατα στην ανίχνευση, στον ποσοτικό προσδιορισμό και στον υπολογισμό του μεγέθους των EMPs σε κλινικά δείγματα (275,283). Βασίζεται στη μελέτη των κυττάρων μετρώντας το μέγεθος, την εσωτερική πολυπλοκότητα, αλλά και την ένταση φθορισμού τους, κατά τη διέλευση αυτών από μία δέσμη διεγερμένου φωτός, το οποίο σκεδάζεται βάσει των χαρακτηριστικών τους (284). Η κυτταρομετρία ροής δίνει τη δυνατότητα ανίχνευσης ολόκληρων κυττάρων, αλλά και κυτταρικών συστατικών, και διενεργεί πολυπαραγοντική ανάλυση αυτών σε μικρό χρονικό διάστημα (284). Ωστόσο, η ανίχνευση και ο ποσοτικός προσδιορισμός των EMPs μέσω κυτταρομετρίας ροής αποτελεί διαδικασία πολύπλοκη και απαιτητική, εξαιτίας του μικρού μεγέθους, της εσωτερικής πολυπλοκότητας και των πολλαπλών αντιγόνων που φέρουν στην επιφάνειά τους τα EMPs, ενώ δεν υπάρχει ομόφωνο πρωτόκολλο για τις τεχνικές προετοιμασίας των δειγμάτων, των παραμέτρων της κυτταρομετρίας ροής και της ανάλυσης αυτών (285).

3.3 Ενδοθηλιακά μικροσωματίδια και ο ρόλος τους στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και στη διαδικασία της αθηρωμάτωσης

Το ενδοθήλιο διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της ομοιόστασης του καρδιαγγειακού συστήματος και στην παθογένεση της αθηρωμάτωσης, εκκρίνοντας παράγοντες που προκαλούν είτε χάλαση είτε σύσπαση των αγγείων. Το μονοξείδιο του αζώτου (NO) είναι ο κύριος παράγοντας που προκαλεί αγγειακή χάλαση και εμπλέκεται στη διατήρηση του αγγειακού τόνου, ενώ δρα ανασταλτικά σε διαδικασίες φλεγμονής, θρόμβωσης και οξειδωτικού στρες. Ακρογωνιαίος λίθος της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας (endothelial dysfunction) είναι η μειωμένη παραγωγή ή βιοδιαθεσιμότητα του NO ή/και ανισορροπία μεταξύ ενδοθηλιακών παραγόντων που προκαλούν αγγειακή χάλαση και σύσπαση (257).

Η αθηρωμάτωση περιγράφεται ως αγγειακή φλεγμονώδης διαταραχή και χαρακτηρίζεται από το σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας. Η αθηρωματική πλάκα σχηματίζεται από τη συσσώρευση λιπιδίων, κυττάρων φλεγμονής, λείων μυϊκών κυττάρων και αιμοπεταλίων. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι το αρχικό γεγονός που πυροδοτεί το σχηματισμό των αθηρωματικών βλαβών, όπου τα ενδοθηλιακά κύτταρα παράγουν χημειοτακτικούς παράγοντες, οι οποίοι προσελκύουν μονοκύτταρα και προάγουν τη φλεγμονώδη διήθηση του αγγείου (258). Όπως αναφέρθηκε σε προηγούμενες ενότητες, τα ενεργοποιημένα μονοκύτταρα εισέρχονται στην υπενδοθηλιακή περιοχή, όπου μετατρέπονται σε μακροφάγα, και προσλαμβάνοντας την

ox-LDL που μεταφέρεται στο σημείο της βλάβης, μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα (foam cells). Η αθηρωματική βλάβη εξελίσσεται με τη συσσώρευση μεγαλύτερου αριθμού μακροφάγων και την απελευθέρωση φλεγμονωδών κυτοκινών, όπως η κυκλοοξυγενάση-2 (cyclooxygenase-2/COX-2), η επαγωγίμη συνθάση του NO (inducible nitric oxide synthase/iNOS), ο TNF- α και ιντερλευκίνες (258).

Εν συνεχεία, αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα (vascular smooth muscle cells/VSMC) μεταναστεύουν και πολλαπλασιάζονται από τον μέσο προς τον έσω χιτώνα του αγγείου, τα οποία πυροδοτούνται από την έναρξη μονοπατιών από τις ενεργοποιούμενες από μιτογόνα ερεθίσματα πρωτεϊνικές κινάσες (mitogen-activated protein kinases/MAPKs), από το σχηματισμό του κολλαγόνου και από την ασβεστοποίηση της βλάβης (258). Η αθηρωματική βλάβη ολοκληρώνεται με τη συσσώρευση αιμοπεταλίων και άλλων κυκλοφορούντων κυττάρων, οδηγώντας σε σταδιακή στένωση του αυλού του αγγείου, ενώ ενδεχόμενη ρήξη αυτής πυροδοτεί την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων, όπως ασταθής στηθάγχη, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και αιφνίδιος θάνατος.

Η αθηρωματική βλάβη εξελίσσεται για μεγάλο χρονικό διάστημα προτού εκδηλωθεί με κλινική συμπτωματολογία. Για το λόγο αυτό είναι κριτικής σημασίας η έγκαιρη ανίχνευση αθηρωματικών βλαβών, ώστε να ληφθούν προληπτικά μέτρα έναντι της καρδιαγγειακής νόσου και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Καθώς οι απεικονιστικές μέθοδοι δεν εξασφαλίζουν την έγκαιρη εντόπιση των βλαβών και δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν εύκολα στην κλινική πράξη, είναι εξαιρετικής σημασίας η ανίχνευση κυκλοφορούντων βιοδεικτών (biomarkers) με σκοπό την έγκαιρη ανίχνευση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου (258).

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει τον πιθανό ρόλο των EMPs ως πρώιμοι δείκτες αθηρωματικής βλάβης, με δεδομένη την επίδραση τους στην πρόκληση ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και στην εξέλιξη της αθηρωμάτωσης, με τους παρακάτω μηχανισμούς (247,263,264):

- **Συσχέτιση με το οξειδωτικό στρες και επίδραση στη συγκέντρωση του NO στα ενδοθηλιακά κύτταρα.** Το οξειδωτικό στρες πυροδοτεί την απελευθέρωση των EMPs, τα οποία με τη σειρά τους πυροδοτούν τη διαδικασία της αθηρωμάτωσης (258). Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι τα EMPs μειώνουν την παραγωγή και απελευθέρωση του NO από τα κύτταρα του αγγειακού ενδοθηλίου, εξαιτίας της μειωμένης δραστηριότητας της eNOS,

ρυθμίζοντας με τον τρόπο αυτό τον αγγειακό τόνο. Επιπροσθέτως, μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε αγγεία αορτής πειραματόζωων έδειξαν ότι, τα EMPs επηρεάζουν αρνητικά την ενδοθηλιο-εξαρτώμενη χάλαση του αγγείου, ενώ αυξάνοντας την παραγωγή ενεργών ριζών οξυγόνου (reactive oxygen species/ROS) μειώνουν τη βιοδιαθεσιμότητα του NO (258). Τα EMPs παράγουν σημαντικές ποσότητες ριζών σουπεροξειδίου (superoxide), ενώ ενεργοποιούν την NADPH-οξειδάση (φωσφορική οξειδάση του νικοτιναμιδο-αδενινουκλεοτιδίου), αυξάνοντας με τον τρόπο αυτό το οξειδωτικό στρες. Επιπλέον, τα EMPs αυξάνουν την έκφραση μορίων προσκόλλησης σε καλλιέργειες ενδοθηλιακών κυττάρων, όπως τα μόρια προσκόλλησης PECAM-1, VCAM-1 και ICAM-1. Τα μόρια αυτά μεταφέρονται από τα EMPs και είναι απαραίτητα για την προσκόλληση των μονοκυττάρων στο αγγειακό ενδοθήλιο, το οποίο αποτελεί πρωταρχικό βήμα για τον σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας (258).

- **Πυροδοτούν την ενδοθηλιακή φλεγμονώδη διεργασία.** Ο σχηματισμός και η απελευθέρωση των EMPs σχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με την παραγωγή διαμεσολαβητών, όπως η ιντερλευκίνη-6 (IL-6), το μόριο προσκόλλησης ICAM-1 και η COX-2 σε καλλιέργειες ενδοθηλιακών κυττάρων, κινητοποιώντας προφλεγμονώδη μονοπάτια, με κυριότερα αυτά των JNK1 και NF-κB. Επιπλέον, τα ενεργοποιημένα και φλεγμαίνοντα ενδοθηλιακά κύτταρα πυροδοτούν την απελευθέρωση προφλεγμονώδων ΜΣ και από άλλα κύτταρα, συμβάλλοντας σε παρατεταμένη ενεργοποίηση του ενδοθηλίου, και σε σχηματισμό αθηρωματικών βλαβών ως συνέπεια της φλεγμονώδους απόκρισης. Μάλιστα, μεγάλες ποσότητες EMPs και ΜΣ από άλλη κυτταρική προέλευση απομονώθηκαν από παθολογοανατομικό υλικό ανθρώπινων αθηρωματικών πλακών. Τα ΜΣ αυτά κινητοποιούν τη φλεγμονώδη απόκριση των ενδοθηλιακών κυττάρων, αυξάνοντας την προσκόλληση των μονοκυττάρων στο σημείο της βλάβης και ενισχύοντας τη μετανάστευση διαμέσου των ενδοθηλιακών κυττάρων, διαδικασίες που αμφότερες αποτελούν σημαντικά βήματα στη διαμόρφωση της αθηρωματικής πλάκας. Επιπρόσθετα, η απελευθέρωση των EMPs πυροδοτείται και από κυτταροκίνες που εμπλέκονται στο σχηματισμό της θρομβίνης, όπως IL-8 και IL-1, οι οποίες συμμετέχουν στη διαδικασία της πήξης, στην αγγειακή φλεγμονή και στην αγγειογένεση (258,277). Τούτο, ενισχύει ακόμη περισσότερο την άποψη ότι ο ρόλος των EMPs στη φλεγμονώδη διεργασία και στη διαδικασία της θρόμβωσης είναι αλληλένδετος (258).

- Επηρεάζουν την επιβίωση των ενδοθηλιακών κυττάρων και την αγγειογένεση:** Τα EMPs διαθέτουν αντιαποπτωτική επίδραση στα ενδοθηλιακά κύτταρα, καθώς παγιδεύουν σημαντικές ποσότητες του ενζύμου κασπάση-3 και αναστέλλουν την ενεργοποιούμενη από μιτογόνα ερεθίσματα πρωτεϊνική κινάση p38. Μάλιστα, σε καλλιέργειες ενδοθηλιακών κυττάρων, η απελευθέρωση EMPs σχετίζεται με σημαντική μείωση των επιπέδων της κασπάσης-3, προστατεύοντας με τον τρόπο αυτό τα ενδοθηλιακά κύτταρα από την απόπτωση (258,275). Επιπρόσθετα, η μεταφορά της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C (APC) και του υποδοχέα της από τα EMPs, μέσω του κυτταροπροστατευτικού τους ρόλου, προάγουν την αύξηση της επιβίωσης των ενδοθηλιακών κυττάρων (275). Τα EMPs, μέσω της δραστηριότητας της μεταλλοπρωτεϊνάσης της θεμέλιας ουσίας (matrix metalloproteinase), της αναδιοργάνωσης της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας (extracellular matrix remodeling) και της απελευθέρωσης αυξητικών παραγόντων, διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην αναδιοργάνωση του ενδοθηλίου (remodeling) και στην αγγειογένεση. Η μεταλλοπρωτεϊνάση της θεμέλιας ουσίας ενεργοποιείται από τα EMPs και ρυθμίζει τα βήματα της πρωτεόλυσης, τα οποία είναι απαραίτητα για τη νεοαγγειογένεση, ενώ mRNA που κωδικοποιεί για αγγειογενετικά μηνύματα μεταφέρεται από τα EMPs στα ενδοθηλιακά κύτταρα (275). Ωστόσο, ο ρόλος των EMPs στην αγγειογένεση και στην επιδιόρθωση του ενδοθηλίου είναι ακόμη αμφιλεγόμενος. Συγκεκριμένα, ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι υψηλές συγκεντρώσεις EMPs φαίνεται να δρουν ανασταλτικά ως προς την αναγέννηση του αγγειακού ενδοθηλίου, καθώς επηρεάζεται ο σχηματισμός νέων τριχοειδών από την παραγωγή ROS, ενώ μειώνεται σημαντικά ο πολλαπλασιασμός και η μετανάστευση των ενδοθηλιακών κυττάρων (275,286). Σε αντίθεση με τα παραπάνω ευρήματα, EMPs που απομονώθηκαν από ισχαιμικούς ιστούς φαίνεται να προάγουν τη διαφοροποίηση των ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων (endothelial progenitor cells) σε ενδοθηλιακά κύτταρα, ενισχύοντας με τον τρόπο αυτό την νεοαγγειογένεση, παρά την παραγωγή υψηλών συγκεντρώσεων ROS και την αυξημένη έκφραση της NADPH-οξειδάσης (287). Συνεπώς, ο αγγειογενετικός ρόλος των EMPs και οι σχετικοί με αυτόν μηχανισμοί χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης.
- Διαθέτουν προθρομβωτική επίδραση στα ενδοθηλιακά κύτταρα:** Η προθρομβωτική δράση των EMPs σχετίζεται με την έκφραση της φωσφατιδυλοσερίνης σε αυτά, καθώς, όπως προαναφέρθηκε, η φωσφατιδυλοσερίνη συνδέεται και ενεργοποιεί ποικίλους παράγοντες

πήξης, παίζοντας καθοριστικό ρόλο στον καταρράκτη της πήξης. Η δυνατότητα των EMPs να επηρεάζουν το σχηματισμό της θρομβίνης και του θρόμβου έχει αποδειχθεί *in vitro* σε καλλιέργειες ενδοθηλιακών κυττάρων, όπου ο χρόνος σχηματισμού θρόμβου μειώνεται καθώς αυξάνεται η συγκέντρωση των EMPs που απελευθερώνεται (275). Επιπροσθέτως, τα EMPs μεταφέρουν τον ιστικό παράγοντα (TF), ο οποίος αποτελεί το πρώτο βήμα της εξωγενούς οδού της πήξης, και έχουν τη δυνατότητα να τον προσδέσουν σε άλλους τύπους κυττάρων, όπως τα μονοκύτταρα, και να τον μεταφέρουν σε άλλους ιστούς. Η μεταφορά του TF από τα EMPs σε ενεργοποιημένα αιμοπετάλια εμπλέκεται ενδεχομένως στην προθρομβωτική απάντηση που προκαλούν τα EMPs (275).

Η συγκέντρωση των EMPs στο πλάσμα αντικατοπτρίζει μία ενεργή ισορροπία μεταξύ παραγωγής και κάθαρσης των EMPs, οποιαδήποτε διαταραχή της οποίας αντανακλά δυσλειτουργία του ενδοθηλίου (275). Μελέτες έχουν δείξει ότι σε ασθενείς με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, τα κυκλοφορούντα επίπεδα EMPs είναι αντιστρόφως ανάλογα των τιμών της ενδοθηλιο-εξαρτώμενης αγγειοδιαστολής (FMD) της βραχιονίου αρτηρίας, αναδεικνύοντας τα EMPs ως βιοδείκτες της ενδοθηλιακής υγείας (288–291). Επιπρόσθετα, ικανός αριθμός νοσημάτων σχετίζεται με αυξημένες τιμές κυκλοφορούντων EMPs, οι οποίες συνδέονται στενά με τη διαδικασία της αθηρωμάτωσης (258). Συνεπώς, τα EMPs έχουν προταθεί ως αξιόπιστος δείκτης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και υποκλινικής αθηρωμάτωσης, ενώ διερευνάται εάν η απελευθέρωση ή η μειωμένη παραγωγή τους μπορεί να αποτελέσει θεραπευτικό στόχο για την αντιμετώπιση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας (258,275).

3.4 Ενδοθηλιακά μικροσωματίδια και συσχέτιση τους με νοσήματα «φθοράς» στους ενήλικες

Ο σημαντικός ρόλος των EMPs στην παθοφυσιολογία της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και στον σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας, τα καθιστά κριτικής σημασίας συντελεστές της παθογένειας και των κλινικών εκδηλώσεων ποικίλων νοσημάτων υψηλής νοσηρότητας και θνητότητας στους ενήλικες, όπως είναι η καρδιαγγειακή νόσος. Μάλιστα, ασθενείς με στεφανιαία νόσο έχει βρεθεί πως έχουν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα κυκλοφορούντων EMPs συγκριτικά με μάρτυρες, ενώ ικανός αριθμός μελετών έχει δείξει την ισχυρή συσχέτιση των EMPs με δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου (292–294). Υψηλότερα επίπεδα EMPs

παρατηρούνται, επίσης, σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (OEM) συγκριτικά με μάρτυρες, αποτελώντας μάλιστα αξιόπιστο διαγνωστικό δείκτη για OEM (295). Επιπρόσθετα, τα CD31(+)/AV(+) EMPs αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, ενώ τα υψηλά επίπεδα CD62E(+) σχετίζονται με τον κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ), υποδηλώνοντας τον πιθανό ρόλο των EMPs στη διαμόρφωση της θνητότητας των ανωτέρω ασθενών υψηλού κινδύνου (292,296). Αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούντων EMPs ανιχνεύονται σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση συγκριτικά με νορμοτασικούς, ενώ συσχετίζονται σημαντικά με τα επίπεδα της συστολικής αρτηριακής πίεσης (297,298). Μελέτες έχουν δείξει ότι ασθενείς με οξύ ΑΕΕ έχουν υψηλότερα επίπεδα κυκλοφορούντων EMPs, ενώ συγκεκριμένοι φαινότυποι των EMPs, όπως τα CD62E(+) και CD31(+)/CD42b(-) EMPs, σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικού ΑΕΕ (299).

Παρόμοια είναι τα ευρήματα σχετικά με τα επίπεδα των EMPs σε παχύσαρκους ενήλικες συγκριτικά με ενήλικες με φυσιολογικό BMI, ενώ ανευρίσκονται, επίσης, σημαντικά αυξημένα σε ενήλικες με μεταβολικό σύνδρομο συγκριτικά με μάρτυρες (300,301). Μάλιστα, μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε παχύσαρκες γυναίκες έδειξε ότι τα EMPs καθορίζουν ανεξάρτητα την ενδοθηλιακή λειτουργία και εμφανίζουν ισχυρή συσχέτιση με το λόγο περιμέτρου μέσης προς ισχίων (waist-to-hip ratio/WHR) (291). Επιπλέον, γεύματα με υψηλή περιεκτικότητα λίπους φαίνεται πως αυξάνουν τα επίπεδα των κυκλοφορούντων EMPs σε υγιείς ενήλικες (302–304). Ωστόσο, άλλες μελέτες δεν αναδεικνύουν διαφορά ως προς τα επίπεδα κυκλοφορούντων EMPs μεταξύ παχύσαρκων και υπέρβαρων ατόμων συγκριτικά με άτομα με φυσιολογικό BMI (305).

Αναφορικά με τη συσχέτιση των EMPs με δείκτες ενδοθηλιακής λειτουργίας, έχει βρεθεί ότι τα EMPs συσχετίζονται θετικά με την ταχύτητα σφυγμικού κύματος (PWV) και αρνητικά με την FMD της βραχιονίου αρτηρίας (297). Επιπρόσθετα, EMPs ενήλικων ασθενών με μεταβολικό σύνδρομο μειώνουν την παραγωγή NO και επηρεάζουν την ενδοθηλιο-εξαρτώμενη αγγειακή χάλαση σε καλλιέργειες ενδοθηλιακών κυττάρων *in vitro* και σε πειραματόζωα *in vivo*, αντίστοιχα (301).

Επιπρόσθετα, μελέτες έχουν δείξει ότι τα EMPs είναι σημαντικά αυξημένα σε ασθενείς με ΣΔ τύπου I και II συγκριτικά με μάρτυρες (270,306–308), ενώ έχει μελετηθεί ο ρόλος τους ως προγνωστικοί παράγοντες για καρδιαγγειακά συμβάματα ασθενών με ΣΔ τύπου II (288,309,310). Μάλιστα, τα EMPs έχουν προταθεί, εκτός του ρόλου τους ως δείκτες

διαγνωστικής, αλλά και ως δείκτες θεραπευτικής αξίας στην εκτίμηση και αντιμετώπιση καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με ΣΔ τύπου II (311). Επιπροσθέτως, διάφοροι φαινότυποι των EMPs έχουν μελετηθεί ως διαγνωστικοί δείκτες υπογλυκαιμικών επεισοδίων σε ασθενείς με ΣΔ τύπου II, επεισόδια τα οποία συνδέονται με υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα στην κατηγορία αυτή των ασθενών (312). Μάλιστα, μελέτες έχουν δείξει την ανεξάρτητη συσχέτιση των EMPs με τον ΣΔ τύπου II σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως οι ασθενείς με ιστορικό ΑΕΕ (307).

Σχετικά με τον ρόλο των EMPs στην νοσηρότητα του αναπνευστικού συστήματος, μελέτες έχουν δείξει ότι τα EMPs είναι αυξημένα στο εμφύσημα και στην ήπια χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) (263). Μάλιστα, διερευνάται ο ρόλος τους ως προγνωστικοί δείκτες εξάρσεων της ΧΑΠ, οι οποίες χαρακτηρίζονται από αυξημένες συγκεντρώσεις EMPs που αφορούν τόσο την απόπτωση [CD31(+) EMPs], όσο και την ενεργοποίηση [CD62E(+) EMPs] του ενδοθηλίου (263). Επιπρόσθετα, έχει βρεθεί ότι τα EMPs αυξάνονται σε ασθενείς με πνευμονική εμβολή ή πνευμονική υπέρταση ανεξάρτητα από την αιτιολογία αυτής (263,313,314), ενώ συγκεκριμένοι φαινότυποι των EMPs συσχετίζονται με αιμοδυναμικές παραμέτρους των πνευμονικών αγγείων, με τα CD62E(+) EMPs να αποτελούν αξιόπιστο προγνωστικό δείκτη κλινικών επιπλοκών της πνευμονικής υπέρτασης (315). Η συμμετοχή των EMPs είναι, επίσης, έκδηλη και σε άλλα νοσήματα του αναπνευστικού συστήματος, όπως το σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο (ΣΑΑΥ). Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι ασθενείς με ΣΑΑΥ εμφανίζουν αυξημένες συγκεντρώσεις αποπτωτικών EMPs συγκριτικά με τους μάρτυρες (316,317), ενώ άλλες μελέτες δεν ανευρίσκουν διαφορά στα EMPs μεταξύ ασθενών και μαρτύρων (318). Μάλιστα, έχει βρεθεί ότι σε ασθενείς με ΣΑΑΥ, τα EMPs έχουν αρνητική συσχέτιση με την FMD της βραχιονίου αρτηρίας (319), ενώ έπειτα από 8 εβδομάδες θεραπεία με παροχή συνεχούς θετικής πίεσης στους αεραγωγούς (continuous positive airway pressure - CPAP), τα επίπεδα EMPs μειώνονται ως ένδειξη βελτίωσης της ενδοθηλιακής λειτουργίας (316,317). Τέλος, διερευνάται ο ρόλος των EMPs και στον καρκίνο του πνεύμονα, με αυξημένες συγκεντρώσεις φαινοτύπων των EMPs που σχετίζονται με την ενεργοποίηση του ενδοθηλίου να ανευρίσκονται στους επιζώντες (263).

Πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι τα EMPs όχι μόνο είναι αυξημένα σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (XNN) (289,320), αλλά αποτελούν αξιόπιστο προγνωστικό δείκτη καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου (321). Ισχυρή

φαίνεται να είναι η συσχέτιση των EMPs και με τα αυτοάνοσα νοσήματα, όπως ο ΣΕΛ (322,323), η ρευματοειδής αρθρίτιδα (323), το σύνδρομο Sjogren (324), ενώ η αυξημένη συγκέντρωση τους αντανακλά το βαθμό ενεργότητας της νόσου (324).

Πρόσφατα, διερευνάται ο ρόλος των ΜΣ στο νευρικό σύστημα και φαίνεται πως συσχετίζονται τόσο με την έναρξη, όσο και με την εξέλιξη νοσημάτων του ΚΝΣ, όπως τα σχετιζόμενα με την ηλικία νευροεκφυλιστικά νοσήματα (325). Επιπροσθέτως, μεταξύ των ΜΣ, τα EMPs έχουν βρεθεί αυξημένα σε ασθενείς με νόσο Alzheimer (326), ενώ φαίνεται να εμπλέκονται σαφώς στην εξέλιξη της άνοιας, αφού έχει διαπιστωθεί σαφής συσχέτιση με τις γνωστικές λειτουργίες και τη λειτουργική συμπεριφορά ηλικιωμένων ατόμων (327). Επιπλέον, γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (polycystic ovary syndrome - PCOS) εμφανίζουν διαφορετικό «προφίλ» ως προς τη δημιουργία και απελευθέρωση των EMPs (328). Συγκεκριμένα, εμφανίζουν αύξηση φαινοτύπων EMPs υπέρ ενεργοποίησης του ενδοθηλίου, όπως αυξημένη συγκέντρωση CD106(+) EMPs (329). Μάλιστα, έχει βρεθεί ότι η μέτρια προς έντονη σωματική άσκηση δρα ευεργετικά στις ασθενείς με PCOS, μειώνοντας τα επίπεδα των EMPs και βελτιώνοντας με τον τρόπο αυτό την ενδοθηλιακή λειτουργία (330). Τέλος, αυξημένα κυκλοφορούντα EMPs παρατηρούνται σε έγκυες με προεκλαμψία συγκριτικά με υγιείς έγκυες (331,332), ενώ ο ρόλος των EMPs στα αιματολογικά νοσήματα των ενηλίκων βρίσκεται ακόμη υπό διερεύνηση (333).

Αύξηση των κυκλοφορούντων EMPs έχει παρατηρηθεί και σε υγιείς ενήλικες, οι οποίοι έχουν εκτεθεί σε αυξημένα επίπεδα ατμοσφαιρικής ρύπανσης, συσχετίζοντας την τελευταία με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και αθηρωμάτωση (334). Αντίθετα, οι συγκεντρώσεις EMPs που σχετίζονται τόσο με την ενεργοποίηση, όσο και με την απόπτωση του ενδοθηλίου μειώνονται μετά από μέτριας έντασης άσκηση, υποδηλώνοντας την ευεργετική της επίδραση στο ενδοθήλιο (335). Με τη μέθοδο της κυτταρομετρίας ροής, οι συγκεντρώσεις EMPs υγιών ενηλίκων βρίσκονται μεταξύ 10^3 και 10^4 EMP/mL (336,337). Η συσχέτιση των EMPs με τα παραπάνω νοσήματα «φθοράς» στους ενήλικες, πιθανώς, εμφανίζεται στα πλαίσια του τραυματισμού και ενεργοποίησης του ενδοθηλίου και της αγγειακής αναδιοργάνωσης (remodeling) που χαρακτηρίζουν τα νοσήματα αυτά. Στις καταστάσεις αυτές που χαρακτηρίζονται από αύξηση του κυτταρικού στρες, οι συγκεντρώσεις των EMPs ενδέχεται να αυξηθούν έως και 10 φορές έναντι των τιμών που ανευρίσκονται σε υγιείς ενήλικες (336). Ωστόσο, τα EMPs δεν έχουν μελετηθεί, έως σήμερα, σε ενήλικες γεννημένους πρόωρα και δεν έχει διερευνηθεί πιθανή

συσχέτιση τους με δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου και ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας που, όπως προαναφέρθηκε στο Κεφάλαιο 2, εμφανίζει η ομάδα αυτή.

Ο Πίνακας 6 είναι συγκεντρωτικός πίνακας όπου απεικονίζονται οι φαινότυποι των EMPs που έχουν διερευνηθεί έως τώρα και η συσχέτιση τους με νοσήματα «φθοράς» στην ενήλικη ζωή.

Πίνακας 6 - Φαινότυποι των ενδοθηλιακών μικροσωματιδίων (EMPs) και συσχέτιση τους με την νοσηρότητα των ενηλίκων

ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ	ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΙ EMPs	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ
Καρδιαγγειακή Νόσος/Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου (OEM)/Στεφανιαία νόσος (ΣΝ)	• CD31(+)/CD42b(-)	<ul style="list-style-type: none"> ↑ στους ασθενείς με OEM συγκριτικά με τους ασθενείς με ΣΝ και τους μάρτυρες Καλός διαγνωστικός δείκτης OEM 	(295)
	<ul style="list-style-type: none"> CD144(+) CD31(+)/CD41(-) 	• Θετική συσχέτιση EMPs με αρτηριακή υπέρταση, υπερτριγλυκεριδαμία και μεταβολικό σύνδρομο	(293)
	• CD31(+)/ AV(+)	• Αξιόπιστος προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακών συμβαμάτων και θνητότητας σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο	(292)
Αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ)	<ul style="list-style-type: none"> CD144(+) CD31(+)/CD41(-) CD62E(+) 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ σε υπερτασικούς ασθενείς συγκριτικά με νορμοτασικούς Θετική συσχέτιση EMPs με αρτηριακή πίεση και PWV Αρνητική συσχέτιση EMPs με FMD βραχιονίου αρτηρίας 	(297)
	• CD31(+)/CD41(-)	• ↑ σε ασθενείς με σοβαρή υπέρταση	(298)
Σακχαρώδης διαβήτης τύπου I και II (ΣΔ τύπου I και II)	• Δεν προσδιορίζεται ο φαινότυπος	• EMPs ως δείκτες διαγνωστικής και θεραπευτικής αξίας στην εκτίμηση και αντιμετώπιση καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με ΣΔ τύπου II	(311)
	<ul style="list-style-type: none"> CD31(+) CD54(+) CD62E(+) CD105(+) CD106(+) CD142(+) 	<ul style="list-style-type: none"> EMPs ως διαγνωστικοί δείκτες υπογλυκαιμικών επεισοδίων σε ασθενείς με ΣΔ τύπου II ↑ CD31(+), CD105(+), CD106(+) σε ασθενείς με ΣΔ τύπου II 	(270,312)
	• CD31(+)/CD42b(-)	<ul style="list-style-type: none"> Ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για αρτηριακή υπέρταση σε ασθενείς με ΣΔ τύπου II Σχετίζονται με διαταραχή της αγγειακής ελαστικότητας και μακροαγγειοπάθεια σε ασθενείς με ΣΔ τύπου II 	(309,310)
	• CD31(+)/AV(+)	<ul style="list-style-type: none"> ↑ σε ασθενείς με ΣΔ τύπου II Σχετίζονται ανεξάρτητα με μακροαγγειοπάθεια σε ασθενείς με ΣΔ τύπου II 	(306,309)
	<ul style="list-style-type: none"> CD62E(+) CD31(+)/CD42b(-) 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ σε ασθενείς με ΣΔ τύπου II Σε ασθενείς με ΑΒΕ, ο ΣΔ τύπου II και η ηλικία ανεξάρτητοι παράγοντες που επηρεάζουν τα EMPs 	(307)
	• CD144(+)	<ul style="list-style-type: none"> ↑ σε ασθενείς με ΣΔ τύπου II Σημαντικός προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με ΣΔ τύπου II 	(288)
	• CD51(+)	• ↑ σε ασθενείς με ΣΔ τύπου I και II	(308)

Παχυσαρκία	<ul style="list-style-type: none"> • CD62E(+) • CD31(+)/CD42b(-) 	<ul style="list-style-type: none"> • Καμία διαφορά μεταξύ υπέρβαρων, παχύσαρκων και μαρτύρων • Αντίστροφη συσχέτιση με συγκέντρωση 25(OH) βιταμίνης D και αδιπνεκτίνης 	(305)
	<ul style="list-style-type: none"> • CD31(+)/CD42b(-) • CD31(+) 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ μετά από κατανάλωση γεύματος υψηλού σε περιεκτικότητα λίπους 	(302,304)
	<ul style="list-style-type: none"> • CD62E(+) • CD31(+)/CD42b(-) 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ μετά από κατανάλωση γεύματος χαμηλού σε περιεκτικότητα υδατανθράκων και υψηλού σε περιεκτικότητα λίπους 	(303)
	<ul style="list-style-type: none"> • CD31(+)/CD42b(-) 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ σε παχύσαρκες γυναίκες συγκριτικά με γυναίκες με φυσιολογικό BMI • Θετική συσχέτιση EMPs με λόγο περιμέτρου μέσης προς ισχίων (WHR), ανεξάρτητη συσχέτιση EMPs με FMD βραχιονίου αρτηρίας 	(291)
Μεταβολικό σύνδρομο (ΜΣ)	<ul style="list-style-type: none"> • CD146(+) 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ σε ασθενείς με ΜΣ συγκριτικά με μάρτυρες 	(301)
	<ul style="list-style-type: none"> • CD62E(+) • CD31(+) • CD51(+) 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ CD31(+) και CD51(+) EMPs σε ασθενείς με ΜΣ συγκριτικά με μάρτυρες 	(300)
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ)	<ul style="list-style-type: none"> • CD62E(+) • CD31(+)/CD42b(-) 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ σε ασθενείς με ΑΕΕ συγκριτικά με μάρτυρες 	(299)
	<ul style="list-style-type: none"> • CD62E(+) 	<ul style="list-style-type: none"> • Αυξημένη συγκέντρωση EMPs συσχετίζεται με χαμηλό ποσοστό επιβίωσης και αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων ασθενών με ΑΕΕ 	(296)
Χρόνια νεφρική νόσος (ΧΝΝ)	<ul style="list-style-type: none"> • CD31(+)/CD42b(-) /AV(+) 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ στην πολυκυστική νόσο νεφρών (επικρατούσα κληρονομικότητα) • Σημαντικός δείκτης θνητότητας 	(320)
	<ul style="list-style-type: none"> • CD31(+)/CD41(-) • AV(+) 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ σε ασθενείς με ΧΝΝ • CD31(+)/CD41(-) αξιόπιστος προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου 	(289,321)
Πνευμονική υπέρταση (ΠΥ)	<ul style="list-style-type: none"> • CD62E(+) • CD144(+) • CD31(+)/CD41(-) 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ στους ασθενείς με ΠΥ συγκριτικά με μάρτυρες • CD62E(+) αξιόπιστος προγνωστικός δείκτης κλινικών επιπλοκών ΠΥ 	(315)
	<ul style="list-style-type: none"> • CD105(+) • CD31(+) • TF(+) 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ στους ασθενείς με ΠΥ συγκριτικά με μάρτυρες 	(314)
	<ul style="list-style-type: none"> • CD31(+) • CD144(+) 	<ul style="list-style-type: none"> • Ισχυρή συσχέτιση με αιμοδυναμικές παραμέτρους πνευμονικών αγγείων 	(313)
Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS)	<ul style="list-style-type: none"> • CD105(+) • CD106(+) 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ CD106(+) σε ασθενείς με PCOS συγκριτικά με μάρτυρες • ↓ CD105 (+) EMPs σε ασθενείς με PCOS έπειτα από πρόγραμμα 8 εβδομάδων μέτριας προς έντονης σωματικής άσκησης 	(329,330)
	<ul style="list-style-type: none"> • CD51(+)/CD61(+) 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ σε ασθενείς με PCOS συγκριτικά με 	(328)

		μάρτυρες	
Σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο (ΣΑΑΥ)	• AV(+)/CD146(+)	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ στους ασθενείς με ΣΑΑΥ συγκριτικά με τους μάρτυρες • Αρνητική συσχέτιση με FMD βραχιονίου αρτηρίας • ↓ έπειτα από 8 εβδομάδες θεραπεία με CPAP 	(316,317)
	• CD31(+)/CD41(-)	• Καμία διαφορά στους ασθενείς με ΣΑΑΥ συγκριτικά με τους μάρτυρες	(318)
	• CD31(+)/CD42b(-)	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ στους ασθενείς με ΣΑΑΥ συγκριτικά με τους μάρτυρες • Αρνητική συσχέτιση με FMD βραχιονίου αρτηρίας 	(319)
Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ)	<ul style="list-style-type: none"> • CD31(+) • CD62E(+) 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ στους ασθενείς με ΧΑΠ συγκριτικά με τους μάρτυρες • ↑ στις εξάρσεις ΧΑΠ – Προγνωστικοί δείκτες για την ευαισθησία έναντι των εξάρσεων ΧΑΠ 	(263)
Καρκίνος πνεύμονα	• AV(-)/ CD31(+)/CD42b(-)	• ↑ σε επιζώντες από καρκίνο πνεύμονα	(263)
Νόσος Alzheimer (AD)/Άνοια/ Γνωστική διαταραχή	• Δεν προσδιορίζεται ο φαινότυπος	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ EMPs στους ασθενείς με AD συγκριτικά με τους μάρτυρες • Συσχέτιση EMPs με γνωστική διαταραχή και λειτουργικότητα ηλικιωμένων 	(326,327)
Αιματολογικά νοσήματα	• CD144(+)	• Καμία διαφορά στη συγκέντρωση των EMPs σε ασθενείς με αληθή πολυκυτταραιμία και μάρτυρες	(333)
Προεκλαμψία	<ul style="list-style-type: none"> • CD144(+) • CD31(+)/CD41(-) 	• ↑ στις ασθενείς με προεκλαμψία συγκριτικά με υγιείς εγκύους	(331,332)
Αυτοάνοσα νοσήματα	<ul style="list-style-type: none"> • CD31(+) • CD105(+) 	• ↑ σε ασθενείς με ΣΕΛ και ρευματοειδή αρθρίτιδα συγκριτικά με μάρτυρες	(323)

3.5 Ενδοθηλιακά μικροσωματίδια και συσχέτιση τους με την νοσηρότητα παιδιών και εφήβων

Τα δεδομένα σχετικά με τα EMPs στα παιδιά και στους εφήβους είναι αρκετά περιορισμένα. Ωστόσο, βάσει αυτών αλλά και των αποτελεσμάτων που προκύπτουν από τους ενήλικες, τα EMPs αναδεικνύονται ως πρώιμος δείκτης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και καρδιαγγειακού κινδύνου, εκτός από τον πληθυσμό των ενηλίκων, και στον πληθυσμό παιδιών και εφήβων (338).

Τα EMPs έχουν μελετηθεί σε περιπτώσεις νόσου Kawasaki στα παιδιά, όπου έχουν ανευρεθεί σημαντικά υψηλότερα επίπεδα κυκλοφορούντων EMPs στην οξεία φάση της νόσου συγκριτικά με μάρτυρες, ενώ έχει διαπιστωθεί η θετική συσχέτιση τους με κυτταροκίνες, όπως ο TNF- α (339), καθώς και η αρνητική συσχέτιση τους με την FMD της βραχιονίου αρτηρίας (340). Ετούτο, υποδηλώνει την ισχυρή συσχέτιση των EMPs με τη λειτουργία του ενδοθηλίου στα παιδιά, καθώς και ότι αυξημένα επίπεδα αυτών συσχετίζονται με δυσμενείς δείκτες ενδοθηλιακής λειτουργίας, όπως οι ελαττωμένες τιμές της FMD της βραχιονίου αρτηρίας (340). Επιπρόσθετα, έχει βρεθεί ότι τα αυξημένα επίπεδα EMPs έχουν διαπιστωθεί όχι μόνο στην οξεία αλλά και στην υποξεία φάση της νόσου, ενώ ακόμη και στη φάση αποδρομής, τα επίπεδα EMPs διατηρούνται υψηλότερα συγκριτικά με μάρτυρες, ακόμη και 8 έτη μετά την αποδρομή της νόσου, υποδηλώνοντας τον ρόλο των EMPs στον τραυματισμό του ενδοθηλίου στην νόσο Kawasaki (341,342). Τέλος, σε ασθενείς με ανευρύσματα στεφανιαίων αρτηριών ύστερα από νόσο Kawasaki, έχουν βρεθεί δύο τύποι miRNA που μεταφέρονται από τα κυκλοφορούντα EMPs, τα hsa-miR-145-5p και hsa-miR-320a, τα οποία φαίνεται να επηρεάζουν τη λειτουργία των μονοκυττάρων στο ενδοθήλιο και να πυροδοτούν τη φλεγμονώδη διεργασία (343).

Επιπρόσθετα, μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε παιδιά με ΣΔ τύπου I έδειξαν ότι τα κυκλοφορούντα επίπεδα EMPs ήταν σαφώς υψηλότερα συγκριτικά με μάρτυρες, ενώ εμφανίζουν θετική συσχέτιση με τα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c). Συνεπώς, υψηλά επίπεδα EMPs υποδηλώνουν φτωχό γλυκαιμικό έλεγχο σε παιδιά με ΣΔ τύπου I, και πιθανώς συμβάλλουν στην αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου στην ομάδα αυτή των ασθενών (344). Ισχυρή συσχέτιση μεταξύ EMPs και παχύσαρκων ή/και υπέρβαρων παιδιών και εφήβων έχει, επίσης, διαπιστωθεί σε πρόσφατες μελέτες (345). Εκτός από τα αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούντων EMPs που παρατηρούνται σε παχύσαρκα και υπέρβαρα παιδιά και εφήβους

συγκριτικά με παιδιά και εφήβους με φυσιολογικό BMI (346,347), έχει βρεθεί ότι τα EMPs είναι ανεξάρτητοι παράγοντες που επηρεάζουν δείκτες ενδοθηλιακής λειτουργίας στην ανωτέρω ομάδα παιδιών και εφήβων, όπως ο δείκτης αντιδραστικής υπεραιμίας (reactive hyperemia index - RHI) που υπολογίζεται με τη μέθοδο της περιφερικής αρτηριακής τονομετρίας (PAT) (347). Μάλιστα, ύστερα από ένα σύντομο χρονικό διάστημα ειδικής διατροφής και συστηματικής άσκησης σε παχύσαρκους εφήβους, παρατηρήθηκε όχι μόνο σημαντική μείωση στον BMI, αλλά και σημαντική βελτίωση σε δείκτες ενδοθηλιακής λειτουργίας, όπως ο RHI, αλλά και στις συγκεντρώσεις των κυκλοφορούντων EMPs, αναδεικνύοντας τον πιθανό τους ρόλο ως θεραπευτικό στόχο για την αντιμετώπιση της επαγόμενης από την παχυσαρκία ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας (348).

Η συσχέτιση των EMPs με την πνευμονική υπέρταση και αιμοδυναμικές παραμέτρους των πνευμονικών αγγείων που διαπιστώνονται στους ενήλικες, επιβεβαιώνονται και στον παιδιατρικό πληθυσμό. Συγκεκριμένα, παιδιά με πνευμονική υπέρταση έχουν υψηλότερα επίπεδα κυκλοφορούντων EMPs συγκριτικά με μάρτυρες, τα οποία συσχετίζονται θετικά με το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα της πνευμονικής αρτηρίας (349). Μάλιστα, τα EMPs έχουν προταθεί ως μη επεμβατικές μέθοδοι αξιολόγησης και συστηματικής παρακολούθησης της πνευμονικής υπέρτασης στον παιδιατρικό πληθυσμό (349,350).

Παρόμοια με τους ενήλικες, αυξημένα επίπεδα EMPs έχουν διαπιστωθεί σε παιδιά με σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας κατά τον ύπνο (ΣΑΑΥ) (351), καθώς και σε παιδιά με χρόνια νεφρική νόσο (XNN) υπό αιμοδιάλυση (352). Μάλιστα, στα παιδιά με XNN, τα EMPs εμφανίζουν ισχυρές συσχετίσεις με δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως η μέση αρτηριακή πίεση, ενώ επηρεάζουν ανεξάρτητα δείκτες ενδοθηλιακής λειτουργίας, όπως η ταχύτητα σφυγμικού κύματος (PWV) (352). Επιπρόσθετα, έχει προταθεί ο πιθανός ρόλος των EMPs ως δείκτης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας σε παιδιά με XNN και ως πρώιμος δείκτης ανίχνευσης παιδιών με XNN που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο και μεταμόσχευση νεφρών στη μετέπειτα ζωή (353).

Αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούντων EMPs έχουν βρεθεί σε παιδιά και εφήβους με πορφύρα Henoch-Scholein (HSP) (354), με οικογενή μεσογειακό πυρετό (FMF) (355), με ΣΕΛ (356), με νεανική δερματομυοσίτιδα (357), καθώς και με νεανική συστηματική αγγειίτιδα (358). Τα κυκλοφορούντα EMPs έχουν, επίσης, μελετηθεί σε παιδιά και εφήβους με κακοήθεια, όπως η οξεία λεμφογενής λευχαιμία (ΟΛΛ) (359), καθώς και σε άλλα αιματολογικά νοσήματα, όπως η

β-θαλασσαιμία, όπου έχουν συσχετισθεί με θρομβοεμβολικά επεισόδια και καρδιαγγειακά συμβάματα στους ασθενείς αυτούς (360,361). Τέλος, τα CD144(+) EMPs έχουν βρεθεί σημαντικά αυξημένα σε νεογνά με ασυμβατότητα ABO, υποδηλώνοντας τον τραυματισμό του ενδοθηλίου στους ασθενείς αυτούς (362,363)

Ο Πίνακας 7 είναι συγκεντρωτικός πίνακας, όπου απεικονίζονται οι φαινότυποι των EMPs που έχουν διερευνηθεί έως τώρα και η συσχέτιση τους με την νοσηρότητα παιδιών και εφήβων. Ωστόσο, ομοίως με τον ενήλικο πληθυσμό, τα EMPs δεν έχουν μελετηθεί, έως σήμερα, σε παιδιά ή/και εφήβους γεννημένους πρόωρα και δεν έχει διερευνηθεί πιθανή συσχέτιση τους με δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου και ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας που, όπως προαναφέρθηκε στο Κεφάλαιο 2, εμφανίζει η ομάδα αυτή.

Πίνακας 7 - Φαινότυποι των ενδοθηλιακών μικροσωματιδίων (EMPs) και συσχέτιση τους με την νοσηρότητα παιδιών και εφήβων

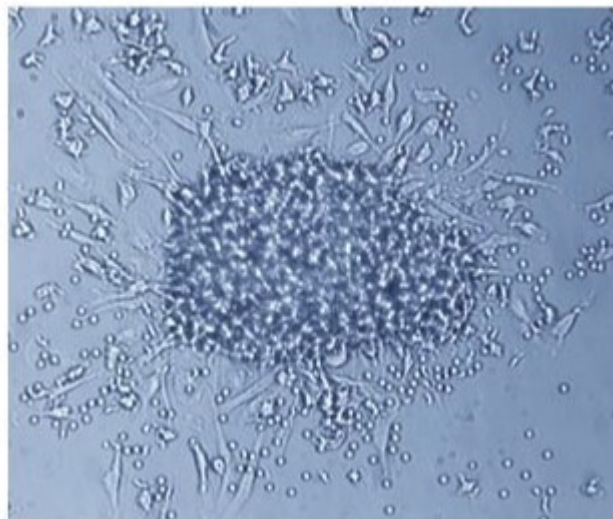
ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ	ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΙ EMPs	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ
Νόσος Kawasaki (KD)	<ul style="list-style-type: none"> • CD31(+)/CD146(+) 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ σε ασθενείς με KD συγκριτικά με μάρτυρες • Θετική συσχέτιση με TNF-α και αρνητική συσχέτιση με αλβουμίνη 	(339)
	<ul style="list-style-type: none"> • CD144(+)/CD42b(-) • CD62E(+) • CD105(+) 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ σε ασθενείς με KD συγκριτικά με μάρτυρες • Αρνητική συσχέτιση με FMD βραχιονίου αρτηρίας 	(340)
	<ul style="list-style-type: none"> • CD31(+) • CD62E(+) 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ σε ασθενείς με KD συγκριτικά με μάρτυρες, στην οξεία και υποξεία φάση αλλά και στη φάση αποδρομής της νόσου 	(341)
	<ul style="list-style-type: none"> • CD106(+) • CD54(+) • CD105(+) 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ σε ασθενείς με KD συγκριτικά με μάρτυρες, 8 έτη μετά την αποδρομή της νόσου 	(342)
	<ul style="list-style-type: none"> • CD144(+) 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ σε ασθενείς με KD συγκριτικά με μάρτυρες • Μεταφέρουν miRNA που επηρεάζουν τη λειτουργία μονοκυττάρων στο ενδοθήλιο και πυροδοτούν τη φλεγμονώδη διεργασία στους ασθενείς με ανευρύσματα στεφανιαίων 	(343)
Σακχαρώδης διαβήτης τύπου I (ΣΔ τύπου I)	<ul style="list-style-type: none"> • CD144(+)/CD45(-) 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ σε ασθενείς με ΣΔ τύπου I συγκριτικά με μάρτυρες • Θετική συσχέτιση με HbA1c 	(344)
Παχυσαρκία	<ul style="list-style-type: none"> • CD144(+) • CD146(+) 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ CD144(+) σε παχύσαρκα και υπέρβαρα παιδιά συγκριτικά με μάρτυρες 	(346)
	<ul style="list-style-type: none"> • CD31(+)/CD42b(-) 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ σε παχύσαρκα παιδιά συγκριτικά με μάρτυρες • Ανεξάρτητοι παράγοντες που καθορίζουν την ενδοθηλιακή λειτουργία σε παχύσαρκα παιδιά • ↓ μετά από εφαρμογή προγράμματος άσκησης και διατροφής 	(347,348)
Πνευμονική υπέρταση (ΠΥ)	<ul style="list-style-type: none"> • CD144(+) • CD146(+) 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ σε παιδιά με ΠΥ συγκριτικά με μάρτυρες • Θετική συσχέτιση CD144(+) EMPs με πάχος έσω-μέσου χιτώνα πνευμονικής αρτηρίας • Μη επεμβατική μέθοδος παρακολούθησης της ΠΥ 	(349)
Σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο (ΣΑΑΥ)	<ul style="list-style-type: none"> • CD31(+)/CD42b(-) AV(+) • CD62E(+)/CD42b(-) AV(+) 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ σε παιδιά με ΣΑΑΥ συγκριτικά με μάρτυρες 	(351)

Χρόνια νεφρική νόσος (XNN)	<ul style="list-style-type: none"> • CD144(+) • CD146(+) 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ σε παιδιά με XNN υπό αιμοδιάλυση συγκριτικά με μάρτυρες • Συσχέτιση με δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου • Ανεξάρτητη συσχέτιση με PWV 	(352)
	<ul style="list-style-type: none"> • CD144(+) • CD146(+) • CD31(+)/CD41(-) • CD51(+) • CD105(+) 	<ul style="list-style-type: none"> • Πρώιμοι δείκτες για ανίχνευση ασθενών υψηλού κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο και μεταμόσχευση νεφρών 	(353)
Πορφύρα Henoch-Scholein (HSP)	<ul style="list-style-type: none"> • CD144(+) • CD146(+) 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ σε παιδιά με HSP με νεφρίτιδα στην οξεία φάση συγκριτικά με παιδιά με HSP σε αποδρομή 	(354)
Οικογενής μεσογειακός πυρετός (FMF)	<ul style="list-style-type: none"> • CD144(+) • CD146(+) 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ σε παιδιά με FMF συγκριτικά με μάρτυρες 	(355)
Συστηματικός ερυθματώδης λύκος (ΣΕΛ)	<ul style="list-style-type: none"> • CD146(+) 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ σε παιδιά και εφήβους με ΣΕΛ 	(356)
Νεανική δερματομυοσίτιδα	<ul style="list-style-type: none"> • CD62E(+)/CD42a(-) AV(+) 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ σε παιδιά και εφήβους με νεανική δερματομυοσίτιδα συγκριτικά με μάρτυρες 	(357)
Νεανική συστηματική αγγειίτιδα	<ul style="list-style-type: none"> • CD144(+) • CD62E(+) 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ CD144(+) σε παιδιά με νεανική συστηματική αγγειίτιδα συγκριτικά με μάρτυρες • ↓ CD144(+) με την έναρξη της θεραπείας • Πιθανός ρόλος EMPs στην παρακολούθηση αποτελεσματικότητας θεραπείας 	(358)
β-Θαλασσαιμία	<ul style="list-style-type: none"> • CD146(+) 	<ul style="list-style-type: none"> • Καμία διαφορά μεταξύ ασθενών με β-θαλασσαιμία και ενδιάμεση θαλασσαιμία • Συσχέτιση με θρομβοεμβολικά επεισόδια στους ασθενείς με β-θαλασσαιμία 	(360)
	<ul style="list-style-type: none"> • CD144(+) 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ στους ασθενείς με β-θαλασσαιμία συγκριτικά με μάρτυρες • ↑ στους ασθενείς με β-θαλασσαιμία και καρδιαγγειακή νόσο 	(361)
Οξεία λεμφογενής λευχαιμία (ΟΛΛ)	<ul style="list-style-type: none"> • CD144(+)/CD31(+) • CD144(-)/CD31(+) 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ σε ασθενείς με ΟΛΛ συγκριτικά με μάρτυρες 	(359)
Ασυμβατότητα ABO/Rh	<ul style="list-style-type: none"> • CD144(+) 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ σε νεογνά με ασυμβατότητα ABO ή Rh συγκριτικά με μάρτυρες 	(362,363)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΑ ΠΡΟΓΟΝΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ (ENDOTHELIAL PROGENITOR CELLS - EPCs)

4.1 Ορισμός και χαρακτηριστικά ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων

Τα ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα (endothelial progenitor cells - EPCs) απομονώθηκαν από το περιφερικό αίμα ενηλίκων για πρώτη φορά από τον Asahara και συν. το 1997 (364). Πρόκειται για μικρά σε μέγεθος, ανώριμα, πρόδρομα κύτταρα που προέρχονται από τον μυελό των οστών και δύναται να ανιχνευθούν στο περιφερικό αίμα και στο αίμα του ομφαλίου λώρου (Εικόνα 16). Η συγκέντρωσή τους στο περιφερικό αίμα είναι πολύ μικρή, της τάξεως του 0.01% έως 0.0001% των περιφερικών μονοπύρηνων κυττάρων (peripheral blood mononuclear cells - PBMCs). Τα κύτταρα αυτά μεταναστεύουν από τον μυελό των οστών, πολλαπλασιάζονται και διαφοροποιούνται σε ώριμα ενδοθηλιακά κύτταρα, και διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην νεοαγγειογένεση και επιδιόρθωση του αγγειακού ενδοθηλίου.



Εικόνα 16 – Αποικία ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων (EPCs). Δεδομένα από Asahara T, et al. (364)

4.2 Προέλευση και τύποι ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων

Η προέλευση των αρχέγονων αιμοποιητικών και ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων είναι κοινή και προέρχονται από την «αιμαγγειοβλάστη» («hemangioblast»), όρος που προτάθηκε περίπου έναν αιώνα πριν (365). Τα κυκλοφορούντα EPCs μπορούν να διαιρεθούν σε δύο μεγάλες κατηγορίες, την αιμοποιητική σειρά των EPCs και τη μη-αιμοποιητική σειρά των EPCs (366). Τα αιμοποιητικά EPCs (hematopoietic EPCs) προέρχονται από τον μυελό των οστών και αποτελούν έναν πρόδρομο αγγειογενετικό πληθυσμό των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (hematopoietic stem cells - HSCs) (366). Αυτή η κατηγορία κυττάρων των EPCs μπορεί να εισέλθει στην κυκλοφορία ως κυτταρικά συστατικά του αίματος και αποτελεί έναν ετερογενή πληθυσμό κυττάρων που περιλαμβάνει μεταξύ άλλων τα προερχόμενα από τον μυελό

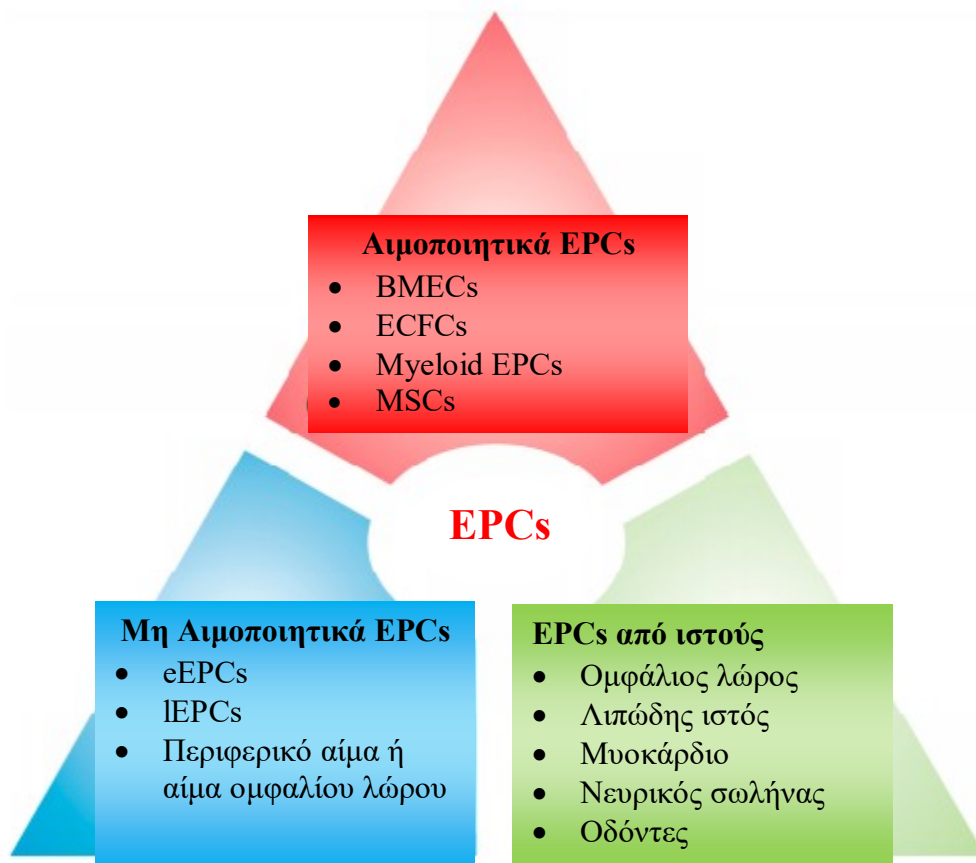
των οστών ενδοθηλιακά κύτταρα (bone marrow-derived endothelial cells/BMECs), τα colony-forming EPCs (ECFCs), τα myeloid EPCs και τα αρχέγονα μεσεγχυματικά κύτταρα (mesenchymal stem cells/MSCs) (367). Τα BMECs βρίσκονται σε στενή συσχέτιση με διάφορους τύπους κυττάρων, καθιστώντας την απομόνωση τους δύσκολη. Τα myeloid EPCs σχετίζονται με την απώλεια του επιφανειακού δείκτη CD14, η οποία προάγει την νεοαγγειογένεση σε ισχαιμικούς ιστούς. Τα MSCs, όταν κινητοποιούνται από το ενδοθήλιο, φέρουν αρκετά χαρακτηριστικά των ενδοθηλιακών κυττάρων, όπως οι επιφανειακοί δείκτες VEGFR-2, CD144, και ο παράγοντας von Willebrand (vWF). Η ομάδα αυτή των κυττάρων φαίνεται να εμπλέκεται όχι μόνο στην ακεραιότητα του ενδοθηλίου, αλλά και στην καρδιακή λειτουργία κατά την ισχαιμία (367).

Τα μη-αιμοποιητικά EPCs (non-hematopoietic EPCs) μπορούν να απομονωθούν από το περιφερικό αίμα ή το αίμα ομφαλίου λώρου. Οι Asahara και συν. απομόνωσαν και καλλιέργησαν ενδοθηλιακά κύτταρα από περιφερικό αίμα, τα οποία είχαν ατρακτοειδή μορφολογία («spindle-shaped»), και αποτελούν τον πληθυσμό των κυττάρων που αργότερα ονομάστηκε early-EPCs (eEPCs) (367). Αν οι καλλιέργειες των ενδοθηλιακών κυττάρων διατηρηθούν για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, και συγκεκριμένα περισσότερο από δύο εβδομάδες, αρχίζουν και εμφανίζονται ενδοθηλιακά κύτταρα με «πλακόστρωτη» μορφολογία («cobblestone»), τα οποία αποκαλούνται late-EPCs (lEPCs) ή endothelial colony-forming cells (ECFCs) (367). Συνολικά, τα ανωτέρω κύτταρα αποτελούν τα κυκλοφορούντα EPCs, ενώ οι διαφορές ανάμεσα στα eEPCs και lEPCs απεικονίζονται στον Πίνακα 8.

Όπως προαναφέρθηκε, τα EPCs έχουν επιτυχώς απομονωθεί και από ομφάλιο αίμα. Μάλιστα, οι αποικίες των ενδοθηλιακών κυττάρων τείνουν να εμφανίζονται νωρίτερα και να είναι έως και 15 φορές μεγαλύτερες σε μέγεθος συγκριτικά με τις αντίστοιχες αποικίες ενδοθηλιακών κυττάρων που απομονώνονται από περιφερικό αίμα (367). Ταυτόχρονα, τα EPCs από ομφάλιο αίμα διατηρούν εξίσου την ικανότητα νεοαγγειογένεσης σε ισχαιμικούς ιστούς (367). Τέλος, άλλη μία κατηγορία EPCs είναι αυτά που απομονώνονται από συγκεκριμένους ιστούς, όπως ο ομφάλιος λώρος, ο λιπώδης ιστός, το μυοκάρδιο, ο νευρικός σωλήνας και οι οδόντες (367). Στην Εικόνα 17 απεικονίζονται σχηματικά οι παραπάνω κατηγορίες των EPCs.

Πίνακας 8 – Διαφορές μεταξύ *early-EPCs (eEPCs)* και *late-EPCs (lEPCs)*. Δεδομένα από Chopra H, et al.(367)

<i>Χαρακτηριστικά</i>	<i>Early-EPCs (eEPCs)</i>	<i>Late-EPCs (lEPCs)</i>
<i>Κυτταρικός πληθυσμός</i>	Ετερογενής	Ομογενής
<i>Κυτταρική μορφολογία</i>	Ατρακτοειδής («spindle-shaped»)	Πλακόστρωτη («cobblestone»)
<i>Εμφάνιση στην καλλιέργεια</i>	<1 εβδομάδα	2-4 εβδομάδες
<i>Διάρκεια ζωής</i>	3-4 εβδομάδες	~12 εβδομάδες
<i>Δυναμική μορφογένεσης</i>	Χαμηλή	Υψηλή
<i>Δυναμική αγγειογένεσης</i>	Καλή	Καλή
<i>Σχηματισμός σωληνίσκων in vitro (tube formation)</i>	Απούσα	Παρούσα
<i>Νεοαγγειογένεση in vivo</i>	Έμμεσα με παρακρινή τρόπο	Άμεσα παρέχοντας ενδοθηλιακά κύτταρα
ΕΠΙΦΑΝΕΙΑΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ		
<i>CD34</i>	+	+
<i>CD45</i>	+	-
<i>CD14</i>	+/-	-
<i>CD133</i>	+/-	-
<i>CD31</i>	-/+	++
<i>VEGFR-2</i>	-/+	++
<i>CD144</i>	-/+	++
<i>vWF</i>	-/+	+
<i>Φαινότυπος</i>	Μονοκυτταρικός	Ενδοθηλιακός
<i>Πρόσληψη AcLDL</i>	+	++
<i>Σύνδεση με λεκτίνη</i>	+	++
<i>Παραγωγή NO</i>	+	++



Εικόνα 17 – Σχηματική αναπαράσταση των κατηγοριών των ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων (EPCs). Δεδομένα από Chopra H, et al. (367)

4.3 Απομόνωση ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων (EPCs isolation)

Ομοίως με τα EMPs, η απομόνωση των EPCs βασίζεται στη χρήση επιφανειακών δεικτών (surface markers). Οι επιφανειακοί αυτοί δείκτες είναι πρωτεϊνικής συνήθως φύσεως, προσκολλημένοι στην κυτταρική μεμβράνη, οι οποίοι είναι πολλοί σε αριθμό και με διαφορετική λειτουργία, ενώ δεν είναι όλοι ειδικοί για τον προσδιορισμό των EPCs. Ο δείκτης που εντοπίζεται συχνότερα στα EPCs είναι ο CD34, ένας δείκτης των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, ο οποίος ανευρίσκεται σε όλους τους τύπους των ενδοθηλιακών κυττάρων. Ακολουθεί ο CD45, δείκτης που εντοπίζεται στα λευκοκύτταρα, και είναι παρών στα eEPCs και όχι στα IEPs, καθώς και ο CD133, ο οποίος ανευρίσκεται τόσο στα αρχέγονα αιμοποιητικά

κύτταρα, όσο και στα EPCs (367). Επιπρόσθετα, ο VEGFR-2 ή CD309 (Flk-1 στα ποντίκια ή KDR στους ανθρώπους) είναι κυρίαρχος δείκτης στα ενδοθηλιακά κύτταρα και εκφράζεται τόσο στα eEPCs, όσο και στα IEPs (367). Τέλος, ο δείκτης CD14 χαρακτηρίζει τη σειρά των μονοκυττάρων και εντοπίζεται στα eEPCs και όχι στα IEPs, ενώ ο δείκτης CD146 εκφράζεται από τα κυκλοφορούντα ενδοθηλιακά κύτταρα (367).

Οι ανωτέρω επιφανειακοί δείκτες υποδηλώνουν, επίσης, την εντόπιση και το στάδιο ωρίμανσης των EPCs. Συγκεκριμένα, στα eEPCs, οι επιφανειακοί δείκτες που εντοπίζονται είναι οι CD34, VEGFR-2 και CD133, ενώ στα IEPs, επικρατούν οι CD34 και VEGFR-2, ενώ διαπιστώνεται απώλεια του CD133. Η απώλεια αυτή σηματοδοτεί την ωρίμανση των EPCs, ωστόσο δεν είναι ξεκάθαρο πότε αυτή πραγματοποιείται, είτε κατά τη μετανάστευση από τον μυελό των οστών στη συστηματική κυκλοφορία, είτε αργότερα κατά την κινητοποίηση τους στο πάσχον ενδοθήλιο. Επομένως, οι δείκτες CD34, VEGFR-2 και CD133 είναι οι πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενοι στην ταυτοποίηση των EPCs (368). Επιπρόσθετα, αρκετές μελέτες ελέγχουν την απουσία ειδικών δεικτών της αιμοποιητικής σειράς, όπως ο CD45, διακρίνοντας ακόμη περισσότερο τα EPCs από άλλα αρχέγονα κύτταρα της αιμοποιητικής σειράς. Μάλιστα, ο κυτταρικός πληθυσμός CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) φαίνεται πως είναι ο πλέον ειδικός για την εντόπιση των EPCs σε παιδιά και ενήλικες (347,369), ενώ αρκετές μελέτες προτείνουν τον υποπληθυσμό των CD45dim [ελαφρώς αυξημένη έκφραση του CD45 εντός του πληθυσμού των CD45(-) κυττάρων] να αντανάκλα τον «αληθή» πληθυσμό των κυκλοφορούντων EPCs (370). Ωστόσο, εφόσον τα EPCs αποτελούν έναν ετερογενή πληθυσμό κυττάρων δεν έχει διαπιστωθεί, έως σήμερα, ειδικός επιφανειακός δείκτης για την εντόπιση και απομόνωση τους.

Οι μέθοδοι με τους οποίους απομονώνονται οι ανωτέρω πληθυσμοί των EPCs περιλαμβάνουν την *in vitro* καλλιέργεια και την κυτταρομετρία ροής (flow cytometry) (371). Σχετικά με την καλλιέργεια των EPCs, αμέσως μετά την απομόνωση των περιφερικών μονοπύρηνων κυττάρων (PBMCs), ακολουθεί η καλλιέργεια τους με την παρουσία αυξητικών παραγόντων, όπως ο VEGF, οι οποίοι διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό ή/και τη διαφοροποίηση των EPCs, και με τον τρόπο αυτό επιτρέπεται η άντληση πολλών πληροφοριών που αφορά τη λειτουργία τους. Αντίθετα, η κυτταρομετρία ροής θεωρείται ιδανική μέθοδος για τον προσδιορισμό ποσοτικών χαρακτηριστικών των EPCs. Πρόκειται για μέθοδο με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα ως προς τον προσδιορισμό των κυττάρων, είναι εύκολη και ταχεία, και θεωρείται «gold-standard» μέθοδος, όταν ο αριθμός των EPCs διερευνάται ως πιθανός

βιοδείκτης νοσηρών καταστάσεων (371). Ωστόσο, η έλλειψη ειδικού επιφανειακού δείκτη για τα EPCs καθιστά πολύπλοκη διαδικασία την κυτταρομετρία ροής για την ανίχνευση και τον ποσοτικό προσδιορισμό τους. Παρ' όλα αυτά, ως μέθοδος, η κυτταρομετρία ροής εξαλείφει τον κίνδυνο της επιμόλυνσης που είναι ιδιαίτερα αυξημένος στις *in vitro* καλλιέργειες των EPCs, και επιλέγεται από αρκετούς ερευνητές για τον ποσοτικό, ακριβή προσδιορισμό κυτταρικών πληθυσμών μικρής συγκέντρωσης, όπως είναι τα EPCs που ανιχνεύονται είτε στο περιφερικό είτε στο ομφάλιο αίμα.

4.4 Ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα και ο ρόλος τους στη λειτουργία του ενδοθηλίου και την νεοαγγειογένεση (neovascularization)

Τα EPCs κινητοποιούνται από τον μυελό των οστών σε περιφερικούς ιστούς, ως απάντηση σε ενδογενή ή εξωγενή ερεθίσματα, με σκοπό την επιδιόρθωση του ενδοθηλίου. Ο μηχανισμός με τον οποίο το κατορθώνουν αυτό είναι μέσω της ικανότητας τους να διαφοροποιούνται και να δημιουργούν αποικίες ενδοθηλιακών κυττάρων, αλλά και αυξάνοντας την έκφραση της eNOS μετά από έκθεση στο στρες (372). Ο ρόλος τους περιλαμβάνει, εκτός από την επιδιόρθωση του ενδοθηλίου, τη διατήρηση της ακεραιότητας του αγγείου, την αναγέννηση των ιστών μετά από ισχαιμία, την αγγειακή αναδιαμόρφωση (remodeling), την ανάπτυξη όγκων και την νεοαγγειογένεση (373).

Ο όρος νεοαγγειογένεση (neovascularization) αναφέρεται στο σχηματισμό νέων τριχοειδικών αγγείων είτε από ήδη υπάρχοντα αγγεία, με τον μηχανισμό ενεργοποίησης, πολλαπλασιασμού και μετανάστευσης των ενδοθηλιακών κυττάρων («angiogenesis»), είτε *de novo* σχηματισμός νέων αγγείων μέσω διαφοροποίησης ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων σε ενδοθηλιακά κύτταρα («vasculogenesis») (367), και αποτελούν σημαντικούς μηχανισμούς για τη διατήρηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας. Συνεπώς, τα EPCs επηρεάζουν την νεοαγγειογένεση απελευθερώνοντας παρακρινείς παράγοντες ή μέσω διαφοροποίησης τους σε ώριμα ενδοθηλιακά κύτταρα, συμβάλλοντας στον σχηματισμό νέων αγγείων.

Αρκετές είναι οι μελέτες που έχουν υποστηρίξει τον ρόλο των EPCs στην νεοαγγειογένεση τόσο σε πειραματόζωα, όσο και σε ανθρώπους, μετά από καταστάσεις ισχαιμίας. Ανθρώπινα EPCs δημιουργούν *ex vivo* εστίες νεοαγγειογένεσης στο μυοκάρδιο ποντικών και φαίνεται να έχουν ευεργετική επίδραση στη λειτουργία της αριστερής κοιλίας (374), ενώ σε αντίστοιχες μελέτες που αφορούσαν άλλα πειραματόζωα, βρέθηκε ότι τα EPCs

πυροδοτούν την νεοαγγειογένεση σε ισχαιμικούς ιστούς (375). Επιπρόσθετα, τα EPCs φαίνεται να έχουν ευεργετική επίδραση σε ισχαιμική βλάβη εγκεφάλου πειραματόζωων, αλλά και νεογνών, μέσω της νεοαγγειογένεσης, της ενδοθηλιακής επιδιόρθωσης και δρώντας προστατευτικά στις μακροπρόθεσμες νευροαναπτυξιακές επιπλοκές που σχετίζονται με την ισχαιμία (376,377).

Η διαδικασία με την οποία τα EPCs κινητοποιούνται από τον μυελό των οστών στην περιφερική κυκλοφορία με σκοπό να φτάσουν σε ισχαιμικούς ιστούς, όπου εκεί ασκούν τη δράση τους στην επιδιόρθωση του ενδοθηλίου και στην νεοαγγειογένεση, είναι ιδιαίτερα πολύπλοκη και περιλαμβάνει τους κάτωθι μηχανισμούς (371):

- **«Στρατολόγηση» και συγκέντρωση των EPCs.** Ένα σύνολο αυξητικών παραγόντων και κυτταροκινών, οι οποίοι εκκρίνονται από ισχαιμικούς ή τραυματισμένους ιστούς, δρουν παρακρινώς και «στρατολογούν» τα EPCs από τον μυελό των οστών, και μέσω χημειοταξίας, διεγείρουν τη συγκέντρωσή τους στους ιστούς αυτούς (378). Αυτοί οι παρακρινείς παράγοντες που κινητοποιούν τα EPCs από τον μυελό των οστών και οδηγούν στη συγκέντρωσή τους στους πάσχοντες ιστούς περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, τον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (VEGF), τον προερχόμενο από το στρώμα παράγοντα-1 (SDF-1), τον αυξητικό παράγοντα των κοκκιοκυττάρων (G-CSF), τον αυξητικό παράγοντα των κοκκιοκυττάρων-μονοκυττάρων (GM-CSF) και την ερυθροποιητίνη (EPO) (371).
- **Κινητοποίηση και διαφοροποίηση των EPCs.** Το βασικό ερέθισμα που πυροδοτεί την κινητοποίηση των EPCs από τον μυελό των οστών είναι η ισχαιμία και η υποξία που την πυροδοτεί, μέσω της ενεργοποίησης του επαγόμενου από την υποξία παράγοντα HIF-1 (371). Ο HIF-1 προάγει τη σύνθεση του αγγειογενετικού παράγοντα VEGF, ο οποίος διεγείρει τη μετανάστευση των EPCs και των ενδοθηλιακών κυττάρων προς την περιοχή της υποξίας. Η έκφραση του VEGF ενεργοποιεί την μεταλλοπρωτεϊνάση-9 (MMP-9) στον μυελό των οστών, η οποία με τη σειρά της απελευθερώνει τον παράγοντα των αρχέγονων κυττάρων (SCF), γεγονός τα οποία πυροδοτούν τη μετακίνηση της «αιμαγγειοβλάστης», του κοινού προγόνου των αρχέγονων αιμοποιητικών και ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων, στην αγγειακή ζώνη του μυελού των οστών (371). Η μετακίνηση αυτή ενεργοποιεί τη φάση πολλαπλασιασμού των κυττάρων και τη διαφοροποίηση της «αιμαγγειοβλάστης» σε αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα ή EPCs. Τα μονοπάτια τα οποία πυροδοτούν αυτήν τη

διαφοροποίηση είναι ακόμη άγνωστα. Επιπρόσθετα, υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι η διαφοροποίηση των EPCs δρομολογείται από τη θρομβίνη, μέσω του υποδοχέα της θρομβίνης PAR-1 (379). Ωστόσο, περαιτέρω μελέτη απαιτείται για την αποσαφήνιση των μεταγραφικών παραγόντων και των σηματοδοτικών μηχανισμών που μεσολαβούν στη διαφοροποίηση των EPCs.

- **Αναγεννητική ικανότητα των EPCs.** Αμέσως μετά τη διαφοροποίησή τους, τα EPCs εγκαταλείπουν τον μυελό των οστών και εισέρχονται στη συστηματική κυκλοφορία με κατεύθυνση προς τους ισχαιμικούς ιστούς και την επαφή με τα τραυματισμένα ενδοθηλιακά κύτταρα, διαδικασία γνωστή ως «homing». Μελέτες έχουν δείξει ότι οι ιντεγκρίνες, και συγκεκριμένα οι $\alpha 4\beta 1$ και $\alpha 4\beta 7$ ιντεγκρίνες, είναι οι πρωτεΐνες που διαμεσολαβούν στην κινητοποίηση των EPCs από τον μυελό των οστών (371). Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας του «homing», τα κυκλοφορούντα EPCs ωριμάζουν και, όπως προαναφέρθηκε, αυτό συνοδεύεται από την απώλεια του επιφανειακού δείκτη CD133. Μόλις ολοκληρωθεί αυτή η διαδικασία «homing» των EPCs, ακολουθεί η προσκόλληση τους στα ενδοθηλιακά κύτταρα και η μετανάστευση τους (transmigration) στο ενδοθηλιακό στρώμα, και η επιδιόρθωση του τραυματισμένου ενδοθηλίου ξεκινά (371).

Οι πολλαπλές ιδιότητες των EPCs στο αγγειακό ενδοθήλιο τα καθιστά όχι μόνο πιθανούς θεραπευτικούς στόχους, αλλά και θεραπευτικά μέσα στην αντιμετώπιση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και της καρδιαγγειακής νόσου (366).

4.5 Ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα και συσχέτιση τους με την καρδιαγγειακή νόσο και άλλα νοσήματα «φθοράς» στους ενήλικες

Ο ρόλος των EPCs έχει διερευνηθεί εκτενώς στην παθοφυσιολογία και θεραπευτική προσέγγιση των καρδιαγγειακών νοσημάτων και τα καθιστά πλέον αξιόπιστο δείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου (380). Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι τα κυκλοφορούντα επίπεδα EPCs, όπως αυτά απομονώνονται με κυτταρικές καλλιέργειες ή με κυτταρομετρία ροής, μειώνονται με την παρουσία δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως η αρτηριακή υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, ο ΣΔ τύπου II, η αντίσταση στην ινσουλίνη και το κάπνισμα (380), ενώ πολυπαραγοντικές αναλύσεις έχουν αναδείξει τη συσχέτιση αυτή ανεξάρτητη. Ωστόσο, παραμένει υπό διερεύνηση αν κάθε παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου μεμονωμένα ή ο συνδυασμός αυτών επιδρά αρνητικά στη συγκέντρωση των EPCs (380), όπως στην περίπτωση

του μεταβολικού συνδρόμου, όπου το άθροισμα των συνιστωσών του επηρεάζει σημαντικά τον αριθμό των CD34(+) EPCs (381).

Μάλιστα, η επιτυχής αντιμετώπιση των ανωτέρω παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου φαίνεται να αποκαθιστά τα επίπεδα των EPCs, όπως η διακοπή του καπνίσματος, η οποία αυξάνει τον αριθμό των CD34(+)/CD133(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs (382). Αντίστοιχα, η πτώση της αρτηριακής πίεσης, κατόπιν αντιυπερτασικής αγωγής, φαίνεται να αναστέλλει την πτώση των EPCs στους υπερτασικούς ασθενείς (383,384), ενώ η μείωση των επιπέδων γλυκόζης ύστερα από ινσουλινοθεραπεία σε ασθενείς με ΣΔ τύπου II αυξάνει τα επίπεδα των CD133(+)/VEGFR-2(+) και CD34(+)/CD133(+)/VEGFR-2(+) EPCs (385). Επιπρόσθετα, η απώλεια σωματικού βάρους σε παχύσαρκους ασθενείς αυξάνει τα CD34(+) EPCs, και η αύξηση αυτή εξαρτάται γραμμικά από τον βαθμό της απώλειας σωματικού βάρους που παρατηρείται. Συνεπώς, η παρουσία δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου φαίνεται να μειώνει τα επίπεδα EPCs, ωστόσο η μείωση αυτή είναι αναστρέψιμη (386).

Σχετικά με την επίδραση των EPCs στην αρτηριακή πίεση, φαίνεται πως οι λειτουργικές διαταραχές των EPCs, και πιο συγκεκριμένα η μειωμένη κινητοποίηση τους από τον μυελό των οστών, αποτελούν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα της αρτηριακής υπέρτασης (367). Οι υπερτασικοί ασθενείς εμφανίζουν, όπως προαναφέρθηκε, χαμηλότερα επίπεδα EPCs, ωστόσο οι διαταραχές της λειτουργικότητας τους είναι αυτές που εμφανίζονται νωρίτερα και σε μεγαλύτερο βαθμό, με τα IEPs να επηρεάζονται περισσότερο (387–389).

Μειωμένη κινητοποίηση των EPCs από τον μυελό των οστών παρατηρείται, επίσης, σε ασθενείς με ΣΔ τύπου I και II, η οποία οφείλεται σε ανεπαρκή απελευθέρωση VEGF και SDF-1 (390). Επιπρόσθετα, τα EPCs διαβητικών ασθενών παρουσιάζουν μειωμένη ικανότητα πολλαπλασιασμού, προσκόλλησης, διαπίδυσης και σχηματισμού σωληνίσκων (tube formation) (367), ενώ η υπεργλυκαιμία και το οξειδωτικό στρες αυξάνουν την παραγωγή ROS, και με τον τρόπο αυτό προάγεται η απόπτωση τους (391). Ωστόσο, και οι επιπλοκές του ΣΔ σχετίζονται με διαταραχές της αγγειογένεσης και με μειωμένα επίπεδα EPCs, με εξαίρεση τη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, όπου τα EPCs εμφανίζονται αυξημένα (391). Συνεπώς, ο ΣΔ φαίνεται να επηρεάζει με ποικίλους μηχανισμούς τα EPCs, ανοίγοντας νέους θεραπευτικούς ορίζοντες τόσο για τη ρύθμιση του ΣΔ, όσο για την αντιμετώπιση των επιπλοκών του.

Παθοφυσιολογικά, η μείωση των EPCs φαίνεται πως επηρεάζει δυσμενώς τη λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος και προάγει την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου. Η συσχέτιση

των EPCs με καρδιαγγειακά συμβάματα, όπως το έμφραγμα του μυοκαρδίου, έχει αναδειχθεί, αλλά με αντικρουόμενα αποτελέσματα (367,392). Τα CD34(+) EPCs ασθενών με έμφραγμα του μυοκαρδίου έχουν βρεθεί να είναι είτε αυξημένα είτε να μην έχουν διαφορά με τους μάρτυρες την πρώτη ημέρα νόσου, αλλά να παρουσιάζουν σταδιακή αύξηση εντός μίας εβδομάδας (393). Η αύξηση αυτή των EPCs στην μυοκαρδιακή ισχαιμία πιθανώς σχετίζεται με αυξημένη απελευθέρωση VEGF από τους ισχαιμικούς ιστούς (367). Στις περιπτώσεις ασθενών με ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια, τα EPCs εμφανίζουν σημαντικές λειτουργικές διαταραχές, οι οποίες αφορούν την ικανότητα πολλαπλασιασμού και μετανάστευσης τους από τον μυελό των οστών στον πάσχοντα ιστό, συγκριτικά με τους μάρτυρες (394). Ωστόσο, ασθενείς με ασταθή στηθάγχη εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούντων EPCs συγκριτικά με ασθενείς με σταθερή στηθάγχη, τα οποία συσχετίζονται θετικά με δείκτες φλεγμονής, όπως η CRP (395).

Όπως έχει αναφερθεί σε προηγούμενες ενότητες, σημαντικό και πρώιμο βήμα της αθηροσκλήρωσης και καρδιαγγειακής νόσου είναι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η οποία επηρεάζει περαιτέρω τόσο τον αριθμό, όσο και τη λειτουργία των EPCs. Αρκετές μελέτες έχουν αναδείξει τη συσχέτιση των EPCs με δείκτες ενδοθηλιακής λειτουργίας, όπως την FMD της βραχιονίου αρτηρίας, αλλά και με άλλους δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως το πάχος έσω-μέσου χιτώνα των κοινών καρωτίδων (cIMT) (380). Επιπρόσθετα, μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε πειραματόζωα με ισχαιμία ή μυοκαρδιακό έμφρακτο έχουν δείξει ότι τα EPCs αυξάνουν την επιβίωση των μυοκαρδιακών κυττάρων, αυξάνουν τη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου και μειώνουν την έκταση του εμφράκτου. Στη βελτίωση της πρόγνωσης της μυοκαρδιακής ισχαιμίας φαίνεται να συμβάλλει η θυμοσίνη β4, σημαντικός παρακρινής παράγοντας των EPCs, ο οποίος μειώνει το ρυθμό απόπτωσης των μυοκαρδιακών κυττάρων (396,397). Συνεπώς, ο ρόλος των EPCs στην καρδιαγγειακή νόσο δεν είναι μόνο ως προγνωστικός δείκτης, αλλά έχει ταυτόχρονα και θεραπευτική αξία στην αντιμετώπιση της.

Άλλα νοσήματα «φθοράς» των ενηλίκων με τα οποία έχουν συσχετισθεί τα EPCs είναι οι αγγειακές εγκεφαλικές παθήσεις. Συγκεκριμένα, τα κυκλοφορούντα EPCs αυξάνονται στην οξεία φάση του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, αύξηση η οποία σχετίζεται με θετική νευρολογική και λειτουργική πρόγνωση και μείωση της επέκτασης του εμφράκτου (398,399). Επιπρόσθετα, ο ρόλος της αγγειογένεσης είναι καθοριστικός για την ανάπτυξη και εξέλιξη των όγκων και για το λόγο αυτό τα κυκλοφορούντα EPCs αυξάνονται σε ασθενείς με κακοήθεια, όπως πολλαπλό μυέλωμα, οξεία μυελογενή λευχαιμία, χρόνια λεμφογενή λευχαιμία,

ηπατοκυτταρικό καρκίνο, καρκίνο πνεύμονα και μαστού, αλλά και άλλες κακοήθειες (367). Τέλος, τα EPCs έχουν συσχετισθεί σε ικανό αριθμό μελετών και με άλλα νοσήματα των ενηλίκων, όπως η νεφρική νόσος, η ηπατική κίρρωση, η πνευμονική υπέρταση και αυτοάνοσες διαταραχές, όπως ο ΣΕΛ και το σκληρόδερμα (367).

4.6 Ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα και συσχέτιση τους με την νοσηρότητα παιδιών και εφήβων

Τα τελευταία έτη έχει αυξηθεί το ενδιαφέρον για τα EPCs και τον ρόλο που διαδραματίζουν στα νοσήματα παιδιών και εφήβων, και ιδιαίτερα ως προς τη διαμόρφωση του καρδιαγγειακού κινδύνου στους πληθυσμούς αυτούς. Η συγκέντρωση των EPCs είναι υψηλότερη στα παιδιά συγκριτικά με τους ενήλικες, ωστόσο ακόμη διερευνάται η επίδραση της εφηβείας και της αύξησης στα επίπεδα των EPCs (400). Πιθανώς, η πτώση των επιπέδων των EPCs με την πάροδο της ηλικίας να οφείλεται στην επίδραση αυτής στην ικανότητα πολλαπλασιασμού των αρχέγονων κυττάρων του μυελού των οστών.

Τα EPCs και η συσχέτιση τους με δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου έχουν μελετηθεί σε παιδιά και εφήβους. Πρόσφατες μελέτες έχουν διαπιστώσει αυξημένα επίπεδα EPCs σε παχύσαρκα και υπέρβαρα παιδιά και εφήβους συγκριτικά με μάρτυρες (401,402), ενώ έχει αναδειχθεί θετική συσχέτιση των EPCs με τον BMI, τα επίπεδα λεπτίνης και τριγλυκεριδίων σε πληθυσμό παχύσαρκων και νορμοβαρών παιδιών (401). Αντίθετα, σε άλλη πρόσφατη μελέτη, τα επίπεδα EPCs βρέθηκαν σημαντικά χαμηλότερα σε παχύσαρκους εφήβους συγκριτικά με εφήβους με φυσιολογικό BMI, ωστόσο συσχετίστηκαν θετικά και ανεξάρτητα με δείκτες ενδοθηλιακής λειτουργίας, όπως ο δείκτης αντιδραστικής υπεραιμίας (reactive hyperemia index/RHI) που υπολογίζεται με τη μέθοδο της περιφερικής αρτηριακής τονομετρίας (PAT) (347). Ισχυρή συσχέτιση των EPCs με την FMD της βραχιονίου αρτηρίας έχει αναδειχθεί σε ασθενείς με νόσο Kawasaki, με χαμηλά επίπεδα EPCs να σχετίζονται με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (403), ενώ η θεραπευτική αντιμετώπιση με γ-σφαιρίνη και ασπιρίνη βελτιώνει τη λειτουργία των EPCs (404).

Τα επίπεδα των EPCs έχουν βρεθεί να είναι χαμηλότερα σε παιδιά με ΣΔ τύπου I, και μάλιστα εμφανίζουν αρνητική συσχέτιση με τα επίπεδα LDL και τριγλυκεριδίων νηστείας, συσχετίζοντας τα με τον υψηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο των παιδιών αυτών (344,405). Μάλιστα, έχει βρεθεί ότι τα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) καθορίζουν

ανεξάρτητα τα επίπεδα EPCs, ενώ η αύξηση της συγκέντρωσης τους συσχετίζεται με καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο στους ασθενείς αυτούς (405). Ωστόσο, αντικρουόμενα είναι τα αποτελέσματα άλλων μελετών που δείχνουν ότι τα επίπεδα EPCs είναι υψηλότερα σε παιδιά με ΣΔ τύπου I, ενώ εμφανίζουν αρνητική συσχέτιση με τη λειτουργία του ενδοθηλίου, και συγκεκριμένα με την FMD της βραχιονίου αρτηρίας (406). Η αύξηση αυτή των EPCs πιθανώς υποδηλώνει την έντονη κινητοποίηση τους με σκοπό την επιδιόρθωση του τραυματισμένου ενδοθηλίου των ασθενών αυτών.

Επιπρόσθετα, τα επίπεδα EPCs έχουν συσχετισθεί με την πνευμονική υπέρταση στα παιδιά, με τη μέση πίεση της πνευμονικής αρτηρίας να μειώνεται όσο τα επίπεδα EPCs αυξάνονται. Μάλιστα, η αυξημένη συγκέντρωση των EPCs σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο σοβαρής πνευμονικής υπέρτασης, υποδηλώνοντας τον πιθανό προστατευτικό τους ρόλο στην παθογένεια αυτής (407). Μειωμένα επίπεδα EPCs έχουν, επίσης, διαπιστωθεί σε παιδιά με σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας κατά τον ύπνο (ΣΑΑΥ), ενώ εμφανίζουν αντίστροφη συσχέτιση με δείκτες ενδοθηλιακής λειτουργίας, όπως είναι η μέγιστη τριχοειδική διάχυση μετά από απόφραξη (peak capillary reperfusion after occlusion release) (408).

Τα κυκλοφορούντα EPCs έχουν συσχετισθεί με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σε παιδιά και εφήβους με β-θαλασσαιμία, με τα επίπεδα των CD34(+)/VEGFR-2(+) EPCs να είναι υψηλότερα στην ομάδα αυτή των ασθενών (361). Επιπρόσθετα, παιδιά και έφηβοι με συστηματική αγγειίτιδα παρουσίασαν λειτουργική διαταραχή των EPCs με μειωμένες αποικίες αυτών σε αντίστοιχες κυτταρικές καλλιέργειες συγκριτικά με μάρτυρες, υποδηλώνοντας πιθανή διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ ενδοθηλιακού τραυματισμού και επιδιόρθωσης (409). Αντίστοιχα, μειωμένα επίπεδα EPCs παρατηρούνται σε σοβαρές μορφές της πορφύρας Henoch-Schonlein, με ταυτόχρονη μειωμένη ικανότητα των EPCs στις κυτταρικές καλλιέργειες για προσκόλληση και διαπίδυση (410).

Σε αντιστοιχία με τους ενήλικες, παιδιά με συμπαγείς όγκους εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα EPCs συγκριτικά με μάρτυρες, ενώ ο ρόλος τους ως προγνωστικός δείκτης ανταπόκρισης των ασθενών αυτών στη θεραπεία βρίσκεται ακόμη υπό διερεύνηση (411). Τέλος, τα κυκλοφορούντα EPCs αυξάνονται σε παιδιατρικούς ασθενείς με σήψη συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες, ενώ υψηλότερα επίπεδα αυτών σχετίζονται με καλύτερη πρόγνωση ως προς την επιβίωση των σηπτικών ασθενών (412).

4.7 Συσχέτιση ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων με τον πρόωρο τοκετό και τις επιπλοκές του

Αντικείμενο πρόσφατων μελετών έχει γίνει η πιθανή χρήση των EPCs ως δείκτης καρδιαγγειακού κινδύνου σε άτομα γεννημένα πρόωρα, αλλά και ως θεραπευτικός στόχος για την ανίχνευση και θεραπευτική αντιμετώπιση επιπλοκών που σχετίζονται με τον πρόωρο τοκετό. Όπως προαναφέρθηκε, τα EPCs έχουν σημαντικό ρόλο στην επιδιόρθωση του ενδοθηλίου και στην νεοαγγειογένεση, μεταναστεύοντας στο τραυματισμένο ενδοθήλιο και αποκαθιστώντας τη φυσιολογική του λειτουργία. Οι λειτουργίες αυτές είναι απαραίτητες κατά την οργανογένεση και την ανάπτυξη του εμβρύου και νεογνού κατά την περιγεννητική περίοδο.

Πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση μελέτησε τα χαρακτηριστικά των EPCs που σχετίζονται με τον πρόωρο τοκετό και τις επιπλοκές του, και έδειξε ότι νεογνά γεννημένα πρόωρα παρουσιάζουν αυξημένα ή παρόμοια επίπεδα EPCs, όπως αυτά απομονώθηκαν από το περιφερικό αίμα ή από αίμα ομφαλίου λώρου, συγκριτικά με νεογνά γεννημένα ύστερα από τελειόμηνη κύηση (413). Επιπρόσθετα, τα EPCs των προώρων φαίνεται να είναι πιο ευαίσθητα σε εξωγενείς παράγοντες, όπως είναι το οξειδωτικό στρες και η υπεροξία, ενώ μειωμένα επίπεδα ορισμένων υποπληθυσμών των EPCs, κυρίως τα ECFCs, σχετίζονται με τη BPD (413,414). Μάλιστα, τα EPCs των προώρων, εκτός από διαταραχές της λειτουργικότητας, εμφανίζουν επιταχυνόμενο ρυθμό γήρανσης, ο οποίος φαίνεται να σχετίζεται με μειωμένη έκφραση της πρωτεΐνης SIRT1 (415). Ωστόσο, και σε μελέτες που αφορούν παιδιά γεννημένα ύστερα από τελειόμηνη κύηση, βρέθηκε ότι το χαμηλό βάρος γέννησης σχετίζεται με μειωμένη λειτουργικότητα των EPCs (416,417).

Παρόμοια είναι τα ευρήματα που αφορούν τα EPCs στους ενήλικες, με πρόσφατη μελέτη να διερευνά τον ρόλο των ECFCs σε ενήλικες γεννημένους πρόωρα με διάρκεια κύησης ≤ 29 εβδομάδες (418). Μάλιστα, βρέθηκε ότι οι αποικίες των ECFCs των προώρων αναπτύχθηκαν με καθυστέρηση και είχαν χαμηλότερο ρυθμό πολλαπλασιασμού συγκριτικά με τις αντίστοιχες των τελειομήνων, υποδηλώνοντας λειτουργική διαταραχή αυτών. Επιπρόσθετα, η διαταραχή της λειτουργικότητας των ECFCs στα πρόωρα συσχετίστηκε με τη BPD, καθώς και με αυξημένα επίπεδα συστολικής αρτηριακής πίεσης (418).

Ωστόσο, η εμπλοκή των EPCs στην παθογένεση της BPD έχει προταθεί και από άλλες μελέτες, με μειωμένα επίπεδα αυτών είτε στο περιφερικό αίμα είτε σε αίμα ομφαλίου λώρου να

σχετίζονται με την εμφάνιση BPD στα πρόωρα (419–421). Σε πειραματόζωα με BPD έχει διαπιστωθεί σημαντική μείωση των EPCs που απομονώνονται τόσο από τον μυελό των οστών και την περιφερική κυκλοφορία, όσο και από τους πνευμονικούς ιστούς (422). Επιπρόσθετα, ο προστατευτικός ρόλος των EPCs έναντι της ανάπτυξης BPD έχει ήδη επισημανθεί (420). Παρ' όλα αυτά ο ακριβής ρόλος και η δράση των EPCs στη BPD δεν έχει ακόμη πλήρως αποσαφηνισθεί, ενώ μελέτες πέραν της νεογνικής ηλικίας δεν έχουν έως τώρα πραγματοποιηθεί σε παιδιά γεννημένα πρόωρα.

Η συσχέτιση των EPCs με άλλες επιπλοκές του πρόωρου τοκετού έχει, επίσης, διερευνηθεί. Πρόωρα νεογνά με αιμοδυναμικά σημαντικό ανοικτό αρτηριακό πόρο (PDA) φαίνεται να έχουν στη γέννηση σημαντικά χαμηλότερα EPCs συγκριτικά με πρόωρα νεογνά χωρίς PDA (423). Αντίθετα, τα κυκλοφορούντα επίπεδα EPCs ανευρίσκονται σημαντικά υψηλότερα στα πρόωρα νεογνά με σήψη συγκριτικά με πρόωρα νεογνά χωρίς σήψη, ενώ φαίνεται πως έχουν ευεργετική επίδραση στην επιβίωση αυτών (424). Επιπρόσθετα, τα EPCs έχουν συσχετισθεί και με την αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας (ROP), με τα πρόωρα νεογνά με ROP να έχουν αυξημένα EPCs, τα οποία χαρακτηρίζονται από αυξημένη κινητοποίηση στην κυκλοφορία και από αυξημένο σχηματισμό και μήκος σωληνίσκων σε αντίστοιχες καλλιέργειες (425,426). Αυξημένη συγκέντρωση και κινητοποίηση κυκλοφορούντων στο περιφερικό αίμα EPCs παρατηρείται, επίσης, στα πρόωρα νεογνά με εγκεφαλική βλάβη, όπως IVH βαθμού III ή IV, PVL ή εγκεφαλικό έμφρακτο, υποδηλώνοντας πιθανή ενδογενή διαδικασία επιδιόρθωσης (377).

Η συγκέντρωση και η λειτουργία των EPCs διαφοροποιείται και σε επιπλοκές της κύησης που ενδεχομένως σχετίζονται με τον πρόωρο τοκετό, όπως ο ΣΔ κύησης και η προεκλαμψία. Μελέτες έχουν δείξει ότι η συγκέντρωση των EPCs σε ομφάλιο αίμα νεογνών μητέρων με προεκλαμψία είναι σημαντικά χαμηλότερη συγκριτικά με νεογνά μητέρων χωρίς προεκλαμψία (427). Παρόμοια είναι τα ευρήματα που αφορούν τα ECFCs, ο ρυθμός πολλαπλασιασμού των οποίων επηρεάζεται σημαντικά σε κύσεις επιπλεγμένες με προεκλαμψία (428). Δεν έχει βρεθεί έως τώρα συσχέτιση της συγκέντρωσης ή λειτουργικότητας των EPCs με άλλες επιπλοκές της κύησης που οδηγούν σε πρόωρο τοκετό ή άλλες επιπλοκές του πρόωρου τοκετού.

Ο Πίνακας 9 περιγράφει συνοπτικά το σύνολο των μελετών που διερεύνησαν τη συσχέτιση των EPCs με τον πρόωρο τοκετό και τις επιπλοκές του, στον πληθυσμό των νεογνών

και των ενηλίκων. Λαμβάνοντας υπ' όψιν τα ανωτέρω, τα EPCs φαίνεται να επηρεάζονται τόσο από τον πρόωρο τοκετό, όσο και από τις βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες επιπλοκές του. Ωστόσο, η επίδραση της διάρκειας κύησης στη συγκέντρωση και στη λειτουργία των EPCs χρήζει περαιτέρω διερεύνησης, ενώ τα επίπεδα των EPCs δεν έχουν έως τώρα μελετηθεί σε παιδιά γεννημένα πρόωρα, πέραν της νεογνικής ηλικίας. Μάλιστα, δεν έχει, έως τώρα, διερευνηθεί πιθανή συσχέτιση τους με δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου και ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας σε παιδιά γεννημένα πρόωρα.

Πίνακας 9 - Φαινότυποι των ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων (EPCs) και συσχέτιση τους με τον πρόωρο τοκετό και τις επιπλοκές του σε νεογνά και ενήλικες

ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ (ΕΤΟΣ)	ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΙ EPCs	ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ
ΝΕΟΓΝΑ			
Siavashi et al (2017) (424)	<ul style="list-style-type: none"> • CD34(+)/CD133(+)/VEGFR-2(+) • Περιφερικό αίμα 	<ul style="list-style-type: none"> • 81 πρόωρα νεογνά με σήψη • 52 πρόωρα νεογνά χωρίς σήψη 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ στα πρόωρα νεογνά με σήψη συγκριτικά με τα πρόωρα νεογνά χωρίς σήψη • Ευεργετική επίδραση στην επιβίωση των πρόωρων νεογνών με σήψη
Babaei et al (2017) (425)	<ul style="list-style-type: none"> • CD34(+)/CD133(+)/VEGFR-2(+) • Περιφερικό αίμα 	<ul style="list-style-type: none"> • 22 πρόωρα νεογνά με ROP • 35 πρόωρα νεογνά χωρίς ROP • 42 τελειόμηνα νεογνά 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ στα πρόωρα νεογνά με ROP συγκριτικά με πρόωρα νεογνά χωρίς ROP και με τελειόμηνα • Αυξημένη κινητοποίηση των EPCs στην κυκλοφορία στα πρόωρα νεογνά με ROP • Αυξημένος σχηματισμός και μήκος σωληνίσκων σε καλλιέργειες EPCs στα πρόωρα νεογνά με ROP
Efstathiou et al (2015) (377)	<ul style="list-style-type: none"> • CD34(+)/CD45dim/-/CD184(+)/CD133(+) • CD34(+)/CD45dim/-/CD184(+)/CD133(-) • Περιφερικό αίμα 	<ul style="list-style-type: none"> • 23 πρόωρα νεογνά • Κανένα τελειόμηνο νεογνό 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ στα πρόωρα νεογνά με IVH σταδίου III/IV, PVL ή εγκεφαλικό έμφρακτο
Vassallo et al (2014) (415)	<ul style="list-style-type: none"> • ECFCs • Ομφάλιο αίμα 	<ul style="list-style-type: none"> • 29 πρόωρα νεογνά • 18 τελειόμηνα νεογνά 	<ul style="list-style-type: none"> • Δυσλειτουργία των ECFCs στα πρόωρα συγκριτικά με τα τελειόμηνα • ECFCs των προώρων παρουσιάζουν επιταχυνόμενη γήρανση – Συσχέτιση με ↓ επίπεδα SIRT1
Munoz-Hernandez et al (2014) (428)	<ul style="list-style-type: none"> • ECFCs • Ομφάλιο αίμα 	<ul style="list-style-type: none"> • 10 πρόωρα νεογνά • 40 τελειόμηνα νεογνά 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ ECFCs στις κήσεις με προεκλαμψία συγκριτικά με τις κήσεις χωρίς προεκλαμψία
Ligi et al (2014) (162)	<ul style="list-style-type: none"> • ECFCs • Ομφάλιο αίμα 	<ul style="list-style-type: none"> • 49 πρόωρα νεογνά • 34 τελειόμηνα νεογνά 	<ul style="list-style-type: none"> • Μειωμένος πολλαπλασιασμός και κινητοποίηση των ECFCs των προώρων συγκριτικά με τα τελειόμηνα

Bui et al (2013) (369)	<ul style="list-style-type: none"> • CD34(+) • CD34(+)/CD45(-) • CD34(+)/VEGFR-2(+) • CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) • Περιφερικό αίμα 	<ul style="list-style-type: none"> • 29 πρόωρα νεογνά • 15 τελειόμηνα νεογνά 	<ul style="list-style-type: none"> • Καμία διαφορά στα EPCs μεταξύ προώρων και τελειομήνων • ↑ CD34(+) και CD34(+)/CD45(-) στα πρόωρα συγκριτικά με τα τελειόμηνα το 1^ο 24ωρο ζωής • ↑ EPCs στα νεογνά με λοίμωξη • ↓ EPCs στα πρόωρα νεογνά με BPD
Borghesi et al (2013) (429)	<ul style="list-style-type: none"> • CD34(+)/VEGFR-2(+) • CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD133(+) • CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD133(+)/CD45(-) • Περιφερικό αίμα 	<ul style="list-style-type: none"> • 142 πρόωρα νεογνά (ΔΚ<32 εβδομάδες) • Κανένα τελειόμηνο νεογνό 	<ul style="list-style-type: none"> • Καμία διαφορά στα επίπεδα EPCs στη γέννηση, στις 7 και 28 ημέρες ζωής
Qi et al (2013) (421)	<ul style="list-style-type: none"> • CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD133(+) • CD133(+)/VEGFR-2(+) • CD34(+)/VEGFR-2(+) • Περιφερικό αίμα 	<ul style="list-style-type: none"> • 60 πρόωρα νεογνά (ΔΚ<32 εβδομάδες) • Κανένα τελειόμηνο νεογνό 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ στα πρόωρα που ανέπτυξαν BPD συγκριτικά με τα πρόωρα που δεν ανέπτυξαν BPD • Εισπνεόμενο NO αυξάνει τα επίπεδα EPCs
Safranow et al (2012) (430)	<ul style="list-style-type: none"> • CD133(+)/CD34(+)/CD144(+) • CD133(-)/CD34(+)/CD144(+) • Ομφάλιο και περιφερικό αίμα 	<ul style="list-style-type: none"> • 90 πρόωρα νεογνά • 52 τελειόμηνα νεογνά 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ EPCs στα πρόωρα συγκριτικά με τα τελειόμηνα
Monga et al (2012) (427)	<ul style="list-style-type: none"> • CD34(+)/CD45dim • CD133(+)/CD45dim • CD34(+)/CD133(+)/CD45dim • CD34(+)/CD133(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim • Ομφάλιο αίμα 	<ul style="list-style-type: none"> • 19 πρόωρα νεογνά • 27 τελειόμηνα νεογνά 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ CD34(+)/CD133(+)/CD45dim στα νεογνά των μητέρων με προεκλαμψία συγκριτικά με νεογνά μητέρων χωρίς προεκλαμψία, καθώς και στα νεογνά IUGR συγκριτικά με τα νεογνά χωρίς IUGR
Baker et al (2012) (419)	<ul style="list-style-type: none"> • CD45dim/CD34(+)/CD31(+)/CD133(+) • CD45dim/CD34(+)/CD31(+)/CD133(-) • ECFCs • Ομφάλιο αίμα 	<ul style="list-style-type: none"> • 62 πρόωρα νεογνά • Κανένα τελειόμηνο νεογνό 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ στα πρόωρα νεογνά με μέτρια έως σοβαρή BPD συγκριτικά με πρόωρα νεογνά χωρίς ή με ήπια BPD

Paviotti et al (2011) (423)	<ul style="list-style-type: none"> • CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim • CD133(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim • CD34(+)/CD133(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim • Περιφερικό και ομφάλιο αίμα 	<ul style="list-style-type: none"> • 36 πρόωρα νεογνά • Κανένα τελειόμηνο νεογνό 	<ul style="list-style-type: none"> • Καμία διαφορά στα επίπεδα EPCs στη γέννηση μεταξύ νεογνών που ανέπτυξαν BPD και αυτών που δεν ανέπτυξαν • Χαμηλότερα επίπεδα EPCs στα νεογνά με αιμοδυναμικά σημαντικό PDA συγκριτικά με νεογνά χωρίς PDA
Ligi et al (2011) (163)	<ul style="list-style-type: none"> • CD34(+)/CD45(-) • CD34(+)/CD146(+)/CD31(+)/CD144(+)/VEGFR-2(+) • Ομφάλιο αίμα 	<ul style="list-style-type: none"> • 25 πρόωρα νεογνά • 25 τελειόμηνα νεογνά 	<ul style="list-style-type: none"> • Καμία διαφορά στα επίπεδα EPCs μεταξύ προώρων και τελειομήνων • Μειωμένες αποικίες και μειωμένος πολλαπλασιασμός ECFCs στα πρόωρα συγκριτικά με τα τελειόμηνα
Machalinska et al (2010) (426)	<ul style="list-style-type: none"> • CD34(+)/CD133(+)/CD144(+) • Περιφερικό αίμα 	<ul style="list-style-type: none"> • 58 πρόωρα νεογνά • 30 τελειόμηνα νεογνά 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ EPCs στα πρόωρα συγκριτικά με τελειόμηνα • ↑ EPCs στα πρόωρα με ROP συγκριτικά με πρόωρα χωρίς ROP
Fujinaga et al (2009) (414)	<ul style="list-style-type: none"> • ECFCs • Ομφάλιο αίμα 	<ul style="list-style-type: none"> • Δεν προσδιορίζεται 	<ul style="list-style-type: none"> • Ευαίσθητα στην υπεροξία τα ECFCs των προώρων
Baker et al (2009) (417)	<ul style="list-style-type: none"> • CD45(-)/CD34(+)/CD133(+)/VEGFR-2(+) • ECFCs • Ομφάλιο αίμα 	<ul style="list-style-type: none"> • 26 πρόωρα νεογνά • 24 τελειόμηνα νεογνά 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ ECFCs και αυξημένος ρυθμός πολλαπλασιασμού στα πρόωρα συγκριτικά με τα τελειόμηνα • ECFCs είναι πιο ευαίσθητα στην υπεροξία στα πρόωρα συγκριτικά με τα τελειόμηνα
Borghesi et al (2009) (420)	<ul style="list-style-type: none"> • CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD133(+) • CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD133(-) • ECFCs • Περιφερικό αίμα 	<ul style="list-style-type: none"> • 98 πρόωρα νεογνά • Κανένα τελειόμηνο νεογνό 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ ECFCs στα νεογνά που ανέπτυξαν BPD • Μείωση ECFCs με τη μείωση της διάρκειας κύησης • Αυξημένα ECFCs δρουν προστατευτικά έναντι της BPD
Javed et al (2008) (431)	<ul style="list-style-type: none"> • ECFCs • Ομφάλιο αίμα 	<ul style="list-style-type: none"> • 24 πρόωρα νεογνά • 13 τελειόμηνα νεογνά 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ αποικίες ECFCs στα πρόωρα συγκριτικά με τα τελειόμηνα

ΕΝΗΛΙΚΕΣ

Bertagnolli et al (2018) (418)	<ul style="list-style-type: none">• ECFCs• Περιφερικό αίμα	<ul style="list-style-type: none">• 55 ενήλικες γεννημένοι πρόωρα ($\Delta K \leq 29$ εβδομάδες)• 55 ενήλικες γεννημένους τελειόμηνα	<ul style="list-style-type: none">• Αργή ανάπτυξη και μειωμένος πολλαπλασιασμός των ECFCs καλλιιεργειών στα πρόωρα• Λειτουργική διαταραχή των ECFCs στα πρόωρα• Στα πρόωρα, η μειωμένη λειτουργικότητα των ECFCs συσχετίζεται με τη BPD και με αυξημένη ΣΑΠ
---	---	--	---

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

5.1 Σκοπός της μελέτης

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να διερευνηθεί εάν παιδιά προεφηβικής ηλικίας που έχουν γεννηθεί πρόωρα (<37 εβδομάδες κύησης) εμφανίζουν δείκτες ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, στα πλαίσια αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου, συγκριτικά με παιδιά αντίστοιχης ηλικίας που γεννήθηκαν μετά από τελειόμηνη κύηση. Για τον λόγο αυτό, θα μελετηθεί η συγκέντρωση των κυκλοφορούντων στο αίμα ενδοθηλιακών μικροσωματιδίων (EMPs), καθώς και των ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων (EPCs), στις ανωτέρω ομάδες παιδιών και θα αναζητηθεί η συσχέτιση τους με:

1. Κλινικές (σωματομετρικά χαρακτηριστικά, αρτηριακή πίεση, κ.ά.) και περιγεννητικές παραμέτρους (βάρος γέννησης σε σχέση με τη διάρκεια κύησης, νοσηρότητα της μητέρας κατά την κύηση, ρυθμός αύξησης βάρους μετά τη γέννηση, νεογνική νοσηρότητα, διατροφή/θηλασμός, κ.ά.).
2. Βιοχημικούς δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως το λιπιδαιμικό προφίλ, τα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας, καθώς και ο δείκτης HOMA-IR.
3. Δείκτες διαταραχών πήξης που σχετίζονται με υπερπηκτικότητα ή/και διαταραχή ινωδόλυσης, όπως, μεταξύ άλλων, τα επίπεδα PAI-1, ινωδογόνου και του παράγοντα von Willebrand (vWF).
4. Υπερηχογραφικούς δείκτες ενδοθηλιακής λειτουργίας, όπως το πάχος έσω-μέσου χιτώνα κοινών καρωτίδων (common carotid intima-media thickness/cIMT) και κοιλιακής αορτής (mean aortic intima-media thickness/aIMT), και η ενδοθηλιο-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή της βραχιονίου αρτηρίας (flow-mediated dilation of the brachial artery/FMD).
5. Υπερηχογραφικούς δείκτες καρδιακής λειτουργίας (υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη), όπως, μεταξύ άλλων, το κλάσμα εξώθησης (EF) της αριστερής κοιλίας, το πάχος του μεσοκοιλιακού διαφράγματος (IVS), η τελοδιαστολική διάμετρος (LVIDd) και το πάχος του οπίσθιου τοιχώματος (LVPWd) της αριστερής κοιλίας, η μάζα της αριστερής κοιλίας (LVM), καθώς επίσης και αιμοδυναμικές παραμέτρους των πνευμονικών αγγείων.

Η επίτευξη του σκοπού της μελέτης θα αναδείξει δείκτες αυξημένου κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου και ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στα πρόωρα, ή σε ορισμένες ομάδες

πρώρων, και θα συμβάλλει στη διαλεύκανση των παραπάνω μηχανισμών, και ενδεχομένως, θα απαντήσει στο ερώτημα εάν υπάρχει επιτακτική ανάγκη εφαρμογής ενός προγράμματος τακτικής παρακολούθησης της καρδιαγγειακής υγείας των παιδιών αυτών, τόσο βραχυπρόθεσμα, όσο και μακροπρόθεσμα, με στόχο τόσο την έγκαιρη διάγνωση, όσο και την πρόωπη παρέμβαση και αντιμετώπιση, των παραπάνω διαταραχών.

5.2 Υλικό και μέθοδοι

5.2.1 Σχεδιασμός και πληθυσμός της μελέτης

Πρόκειται για συγχρονική (cross-sectional) μελέτη, η οποία εκπονήθηκε στην Α΄ Παιδιατρική Κλινική του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, στο Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία», το χρονικό διάστημα Ιανουάριος 2017-Αύγουστος 2019. Το υλικό της μελέτης προήλθε από το τακτικό ιατρείο διαχρονικής παρακολούθησης (follow-up) νεογνών που νοσηλεύτηκαν στη Μονάδα Νεογνών της Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, στο Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία». Πρόκειται για παιδιά προεφηβικής ηλικίας που ως νεογνά νοσηλεύθηκαν στη Μονάδα Νεογνών, και εν συνεχεία παρακολούθηθηκαν διαχρονικά στο αντίστοιχο ιατρείο (follow-up) της Μονάδας.

Μελετήθηκαν συνολικά 136 παιδιά προεφηβικής ηλικίας, τα οποία γεννήθηκαν το χρονικό διάστημα 1^η Ιανουαρίου 2007 – 31^η Δεκεμβρίου 2011. Τα παιδιά που συμμετείχαν στη μελέτη χωρίστηκαν στις κάτωθι ομάδες:

Ομάδα Α: Παιδιά γεννημένα πρόωρα (διάρκεια κύησης <37 εβδομάδων) (N=63)

α) Φυσιολογικού βάρους γέννησης για τη διάρκεια κύησης (AGA) (N=52)

β) Μικρά για τη διάρκεια κύησης (SGA) (N=10)

γ) Μεγάλα για τη διάρκεια κύησης (LGA) (N=1)

Ομάδα Β: Παιδιά γεννημένα ύστερα από τελειόμηνη κύηση (διάρκεια κύησης 37-42 εβδομάδων) (μάρτυρες/control) αντίστοιχης ηλικίας και φύλου με τα πρόωρα παιδιά της Ομάδας Α (N=73)

α) Φυσιολογικού βάρους γέννησης για τη διάρκεια κύησης (AGA) (N=61)

β) Μικρά για τη διάρκεια κύησης (SGA) (N=8)

γ) Μεγάλα για τη διάρκεια κύησης (LGA) (N=4)

Από τη μελέτη αποκλείστηκαν παιδιά με: 1) οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, 2) παιδιά με συγγενείς ανωμαλίες του καρδιαγγειακού ή του αναπνευστικού συστήματος, 3) παιδιά με χρωμοσωμικές ανωμαλίες, 4) παιδιά με πρόσφατη λοίμωξη/οξεία νόσο, καθώς και 5) παιδιά υπέρβαρα ($BMI \geq 85^{\text{η}}$ ΕΘ για την ηλικία και το φύλο) και παχύσαρκα ($BMI \geq 95^{\text{η}}$ ΕΘ για την ηλικία και το φύλο).

Σε όλα τα παιδιά της μελέτης πραγματοποιήθηκαν τα ακόλουθα:

5.2.2 Λήψη ατομικού και οικογενειακού ιστορικού

Σε όλα τα παιδιά της μελέτης πραγματοποιήθηκε λεπτομερής λήψη ατομικού (συμπεριλαμβανομένης της καταγραφής του ιστορικού από τους φακέλους Νοσηλείας των παιδιών κατά την νεογνική ηλικία, αλλά και του μετέπειτα ατομικού ιστορικού από τις κάρτες διαχρονικής παρακολούθησης τους) και οικογενειακού ιστορικού.

5.2.2.1 Λήψη περιγεννητικού ιστορικού και ιστορικού κατά την νοσηλεία στη Μονάδα Νεογνών

Ελήφθη λεπτομερές ιστορικό περιγεννητικής περιόδου, καθώς και ιστορικό κατά την νοσηλεία στη Μονάδα Νεογνών όλων των συμμετεχόντων στη μελέτη. Συγκεκριμένα, έγινε καταγραφή των σωματομετρικών χαρακτηριστικών κατά τη γέννηση (βάρος, μήκος και περίμετρος κεφαλής γέννησης), της διάρκειας κύησης και της συσχέτισης του βάρους γέννησης με τη διάρκεια κύησης (SGA, AGA, LGA). Επιπρόσθετα, καταγράφηκε το είδος του τοκετού, αν επρόκειτο για μονήρη ή πολύδυμη κύηση, το είδος της γονιμοποίησης (φυσιολογική ή IVF), όπως και η πιθανή αιτία της προωρότητας.

Έγινε καταγραφή της ηλικίας της μητέρας κατά τον τοκετό, του BMI της μητέρας πριν την κύηση και κατά τον τοκετό, καθώς και της μητρικής νοσηρότητας κατά την κύηση, όπως σακχαρώδης διαβήτης, υπέρταση κύησης ή/και προεκλαμψία, θυρεοειδοπάθεια, πιθανή λοίμωξη κατά τη διάρκεια της κύησης, χοριοαμνιονίτιδα, αιμορραγία, θρομβοφιλία, κ.ά., καθώς και η αντιμετώπιση των ανωτέρω καταστάσεων. Ως σακχαρώδης διαβήτης κύησης (ΣΔ κύησης) ορίστηκε οποιαδήποτε διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη με έναρξη ή πρώτη διαπίστωση κατά τη διάρκεια της κύησης (432). Ως υπέρταση κύησης ορίζεται η εμφάνιση επιπέδων συστολικής

αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ) $\geq 140\text{mmHg}$ ή/και διαστολικής αρτηριακής πίεσης (ΔΑΠ) $\geq 90\text{mmHg}$ σε κύηση με διάρκεια ≥ 20 εβδομάδων, με απουσία πρωτεϊνουρίας ή νέας συμπτωματολογίας ενδεικτικής δυσλειτουργίας τελικών οργάνων (433). Ως προεκλαμψία ορίζεται η εμφάνιση επιπέδων ΣΑΠ $\geq 140\text{mmHg}$ ή/και ΔΑΠ $\geq 90\text{mmHg}$ σε κύηση με διάρκεια ≥ 20 εβδομάδων, με παρουσία πρωτεϊνουρίας ή/και νέας συμπτωματολογίας ενδεικτικής δυσλειτουργίας τελικών οργάνων (433). Η δυσλειτουργία τελικών οργάνων περιλαμβάνει την νεφρική ανεπάρκεια, τη διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας, τις νευρολογικές και αιματολογικές (θρομβοπενία, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, αιμόλυση) επιπλοκές (433).

Τέλος, καταγράφηκε η ενδεχόμενη προγεννητική χορήγηση κορτικοστεροειδών στη μητέρα και έγινε, επίσης, καταγραφή επιβλαβών συνηθειών της μητέρας κατά τη διάρκεια της κύησης, όπως κάπνισμα, κατανάλωση αλκοόλ ή χρήση εθιστικών ουσιών.

Σχετικά με την νοσηρότητα, κατά την νεογνική περίοδο, των παιδιών που συμμετείχαν στη μελέτη, καταγράφηκε το Apgar score στη γέννηση, καθώς και πιθανά προβλήματα κατά τον τοκετό ή μετά από αυτόν, όπως το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας του νεογνού (neonatal respiratory distress syndrome/RDS), η χορήγηση επιφανειοδραστικού παράγοντα, το είδος και το χρονικό διάστημα χορήγησης μηχανικού αερισμού στο νεογνό, η εμφάνιση απνοιών, καθώς και η ύπαρξη βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας (BPD). Ως BPD ορίζεται η ανάγκη χορήγησης συμπληρωματικού οξυγόνου σε ηλικία 36 εβδομάδων μετά την ΤΕΡ (96). Άλλες παράμετροι νεογνικής νοσηρότητας που καταγράφηκαν ήταν η ύπαρξη ανοικτού βοτάλειου πόρου (PDA), η αιμοδυναμική αστάθεια και η χορήγηση ινοτρόπων, η ενδοκοιλιακή αιμορραγία (IVH) και ο βαθμός αυτής, η περικοιλιακή λευκομαλάκυνση (PVL), η αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας (ROP), ο ίκτερος ή/και χολόσταση, η αναιμία, η νεκρωτική εντεροκολίτιδα (NEK), ο υποθυρεοειδισμός, νεογνικές λοιμώξεις ή σήψη και χορήγηση αντιβιοτικών κατά την νεογνική περίοδο, ενδεχόμενη νεφρική δυσλειτουργία, καθώς και η θεραπευτική αντιμετώπιση των ανωτέρω.

Έγινε πλήρης καταγραφή της διάρκειας και της εξέλιξης της νοσηλείας στη Μονάδα Νεογνών των συμμετεχόντων παιδιών στη μελέτη. Επιπλέον, έγινε λεπτομερής καταγραφή της διατροφής τους κατά την νεογνική και βρεφική ηλικία, όπως για παράδειγμα εάν έλαβαν παρεντερική διατροφή (TPN) και για πόσο χρονικό διάστημα, τότε έγινε έναρξη σίτισης με γάλα και το είδος αυτού (μητρικό, φόρμουλα, κ.ά.), καθώς και ο ρυθμός σωματικής αύξησης κατά τους πρώτους μήνες ζωής και αργότερα.

5.2.2.2 Λήψη ατομικού ιστορικού πέραν της περιγεννητικής/νεογνικής περιόδου

Πέραν της περιγεννητικής/νεογνικής περιόδου, καταγράφηκε η νοσηρότητα των συμμετεχόντων παιδιών κατά την παιδική ηλικία (νοσηλείες, χειρουργικές επεμβάσεις, χρόνια νοσήματα, λήψη φαρμακευτικής αγωγής), συμπεριλαμβανομένων των πληροφοριών που αφορούν το μετέπειτα ατομικό ιστορικό από τις κάρτες διαχρονικής παρακολούθησης των παιδιών στο εξωτερικό ιατρείο της Μονάδας, η εμβολιαστική τους κάλυψη, και η σχολική τους επίδοση (καταγραφή βαθμολογιών βάσει της κλίμακας αξιολόγησης της εκάστοτε τάξης φοίτησης).

5.2.2.3 Λήψη οικογενειακού ιστορικού

Επιπρόσθετα, έγινε λεπτομερής λήψη του οικογενειακού ιστορικού των συμμετεχόντων με καταγραφή του ύψους, βάρους και BMI των γονέων, καταγραφή του εκπαιδευτικού επιπέδου και της επαγγελματικής κατάστασης των γονέων, καθώς και καταγραφή των χρόνιων νοσημάτων αυτών και της φαρμακευτικής αγωγής που ενδεχομένως λαμβάνουν. Οι ανωτέρω πληροφορίες συλλέχθηκαν και για τα αδέρφια των συμμετεχόντων.

5.2.3 Καταγραφή αθλητικής δραστηριότητας

Στα πλαίσια διερεύνησης του καρδιαγγειακού κινδύνου και της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, έγινε καταγραφή της αθλητικής δραστηριότητας των παιδιών που συμμετείχαν στη μελέτη, και συγκεκριμένα, του είδους της αθλητικής δραστηριότητας, καθώς και των ωρών ενασχόλησης με αυτήν.

5.2.4 Καταγραφή διατροφικών συνηθειών

Επιπρόσθετα, μελετήθηκαν οι διατροφικές συνήθειες των παιδιών που συμμετείχαν στη μελέτη. Συγκεκριμένα, ο πληθυσμός της μελέτης συμπλήρωσε το ερωτηματολόγιο διατροφικών συνηθειών KIDMED. Το ερωτηματολόγιο KIDMED ή ερωτηματολόγιο προσκόλλησης στη Μεσογειακή Διατροφή (Mediterranean Diet Ouality Index) είναι ένας δείκτης συμμόρφωσης της διατροφής των παιδιών στο πρότυπο της μεσογειακής διατροφής (434). Αποτελείται από 16 ερωτήσεις, οι οποίες βαθμολογούνται με τις τιμές +1 ή -1, ανάλογα με το αν δείχνουν διατροφικές συνήθειες που είναι σύμφωνες με τη μεσογειακή διατροφή ή όχι, αντίστοιχα. Από

την άθροιση των απαντήσεων στις ερωτήσεις του ερωτηματολογίου προκύπτει ο δείκτης KIDMED, ο οποίος κυμαίνεται από το -4 έως το 12. Όσο υψηλότερος ο δείκτης τόσο μεγαλύτερη είναι η διατροφική συμμόρφωση του παιδιού στη μεσογειακή διατροφή. Συγκεκριμένα, δείκτης KIDMED ≥ 8 υποδηλώνει ικανοποιητική συμμόρφωση στη μεσογειακή διατροφή (434).

5.2.5 Κλινική εξέταση – Καταγραφή σωματομετρικών χαρακτηριστικών

Όλα τα παιδιά που συμμετείχαν στη μελέτη προσήλθαν στο τακτικό ιατρείο διαχρονικής παρακολούθησης (follow-up) νεογνών που νοσηλεύτηκαν στη Μονάδα Νεογνών, στο Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία», νωρίς το πρωί (07.30 – 09.30 πμ), ύστερα από προηγηθείσα 12ωρη νηστεία.

Έγινε μέτρηση του ύψους και του βάρους χωρίς υποδήματα και με ελαφρύ ρουχισμό. Το σωματικό βάρος μετρήθηκε σε ζυγαριά (Seca 712, UK) (κατά το πλησιέστερο 0.1kg). Το ύψος των συμμετεχόντων μετρήθηκε στην όρθια θέση σε αναστημόμετρο Harpenden (London, UK) (κατά το πλησιέστερο 0.1cm). Η περίμετρος μέσης μετρήθηκε σε όρθια θέση, χωρίς ρουχισμό στην περιοχή της κοιλίας, τα πόδια το ένα δίπλα στο άλλο και τα χέρια να κρέμονται στο πλάι (250). Η περίμετρος μέσης μετράται στο μέσο της απόστασης ανάμεσα στην κατώτερη πλευρά και τη λαγόνια ακρολοφία, στη φάση της εκπνοής (250). Η περίμετρος ισχίων μετράται αντίστοιχα στο σημείο της μεγαλύτερης περιφέρειας των ισχίων (250). Οι μετρήσεις της περιμέτρου μέσης και ισχίων έγιναν κατά το πλησιέστερο 0.1cm. Τα ανωτέρω ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά μετρήθηκαν δύο φορές και η μέση τιμή που προέκυψε χρησιμοποιήθηκε στη στατιστική ανάλυση. Εν συνεχεία, υπολογίστηκε ο λόγος περιμέτρου μέσης προς περίμετρο ισχίων (WHR), καθώς και ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) με τον ακόλουθο τύπο:

$$\text{BMI (kg/m}^2\text{)} = \frac{\text{σωματικό βάρος σε kg}}{(\text{ύψος σε m})^2}$$

Επιπρόσθετα, πραγματοποιήθηκε μέτρηση περιμέτρου τραχήλου (neck circumference), με τον τράχηλο να βρίσκεται σε οριζόντια θέση, στο περισσότερο προέχον σημείο, τον θυροειδή χόνδρο (435,436). Οι περίμετροι μέσης, ισχίων και τραχήλου μετρήθηκαν με ευέλικτη μεζούρα (Seca 201).

Έγινε καταγραφή των ζωτικών σημείων (αναπνευστική συχνότητα, θερμοκρασία, διαδερμική μέτρηση οξυγόνου), λεπτομερής εξέταση όλων των συστημάτων και καταγραφή πιθανών κλινικών ευρημάτων. Επιπλέον, έγινε εκτίμηση της διαχρονικής αύξησης και ανάπτυξης των παιδιών που συμμετείχαν στη μελέτη, με την καταγραφή των z-scores του βάρους και ύψους σώματος, καθώς και του BMI (437). Εκτιμήθηκε, επίσης, το στάδιο ενήβωσης βάσει των κριτηρίων Tanner (438).

5.2.6 Καταγραφή αρτηριακής πίεσης

Σε όλα τα παιδιά της μελέτης, πραγματοποιήθηκε μέτρηση συστολικής (ΣΑΠ) και διαστολικής (ΔΑΠ) αρτηριακής πίεσης, καθώς και της καρδιακής συχνότητας ύστερα από 10λεπτη ανάπαυση σε καθιστή θέση. Πραγματοποιήθηκαν τρεις μετρήσεις των ανωτέρω παραμέτρων, με διαφορά τουλάχιστον τριών λεπτών μεταξύ τους, από το αριστερό άνω άκρο κάθε παιδιού, χρησιμοποιώντας αυτόματο ψηφιακό πιεσόμετρο και περιχειρίδα ιδανικού μεγέθους για κάθε παιδί (439). Συγκεκριμένα, το μήκος του αεροθαλάμου αποτελούσε το 80-100% της περιμέτρου του βραχίονα, ενώ το πλάτος αυτού κάλυπτε τουλάχιστον το 40% της περιμέτρου του βραχίονα (440). Υπολογίσθηκε η μέση τιμή της δεύτερης και της τρίτης μέτρησης της ΣΑΠ, ΔΑΠ και καρδιακής συχνότητας και οι ανωτέρω χρησιμοποιήθηκαν στη στατιστική ανάλυση (241). Επιπροσθέτως, σε όλα τα παιδιά της μελέτης υπολογίσθηκαν τα z-scores τόσο της ΣΑΠ, όσο και της ΔΑΠ (441).

5.2.7 Μέτρηση αιματολογικών και βιοχημικών δεικτών

Σε όλα τα παιδιά, κατά την επίσκεψη τους στο τακτικό ιατρείο διαχρονικής παρακολούθησης (follow-up) νεογνών της Μονάδας Νεογνών, έγινε αιμοληψία με σκοπό τη μέτρηση αιματολογικών παραμέτρων, αλλά και βιοχημικών δεικτών για την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Συγκεκριμένα, πραγματοποιήθηκε γενική εξέταση αίματος και έγινε προσδιορισμός του λιπιδαιμικού προφίλ νηστείας των παιδιών. Μετρήθηκε η ολική χοληστερόλη (TC), οι λιποπρωτεΐνες υψηλής πυκνότητας (HDL), τα τριγλυκερίδια (TG) ορού, η απολιποπρωτεΐνη A-1 (ApoA1) και απολιποπρωτεΐνη B (ApoB), ενώ οι λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (LDL) υπολογίσθηκαν βάσει της εξίσωσης Friedewald (442):

$$\text{LDL (mg/dl)} = \text{TC (mg/dl)} - \text{HDL (mg/dl)} - [\text{TG (mg/dl)}/5]$$

Επιπρόσθετα, πραγματοποιήθηκε μέτρηση C-αντιδρώσας πρωτεΐνης υψηλής ευαισθησίας (hs-CRP), ηλεκτρολυτών ορού και έγινε αξιολόγηση της ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας. Μετρήθηκαν, επίσης, τα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας, και υπολογίσθηκε ο δείκτης αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης (HOMA-IR), βάσει του παρακάτω τύπου:

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Ινσουλίνη νηστείας } \left(\frac{\mu\text{U}}{\text{ml}}\right) \times \text{Γλυκόζη νηστείας } \left(\frac{\text{mmol}}{\text{L}}\right)}{22.5}$$

Ως αντίσταση στην ινσουλίνη (insulin resistance) ορίστηκε τιμή του HOMA-IR ≥ 2.5 (443).

5.2.8 Έλεγχος παραμέτρων πήξης

Στον πληθυσμό της μελέτης πραγματοποιήθηκε έλεγχος παραμέτρων πήξης. Έγινε διερεύνηση αιμοστατικών παραγόντων, φυσικών αναστολέων, καθώς και λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων. Συγκεκριμένα, μετρήθηκαν οι χρόνοι προθρομβίνης (PT) και ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT), τα επίπεδα ινωδογόνου, τα επίπεδα αντιγόνου von Willebrand/vWF (vWF:Ag) και η δραστικότητα του vWF (συμπάραγοντας ριστοσετίνης/ristocetin cofactor), οι παράγοντες VIII και IX, τα επίπεδα αντιθρομβίνης III, οι πρωτεΐνες C και S, τα επίπεδα πλασμινογόνου και αναστολέα ενεργοποιητή πλασμινογόνου-1 (PAI-1). Μελετήθηκε, επίσης, η αδρή λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων μέσω του χρόνου σύγκλεισης με τη χρήση κολλαγόνου/επινεφρίνης από αναλυτή λειτουργικότητας αιμοπεταλίων PFA-100.

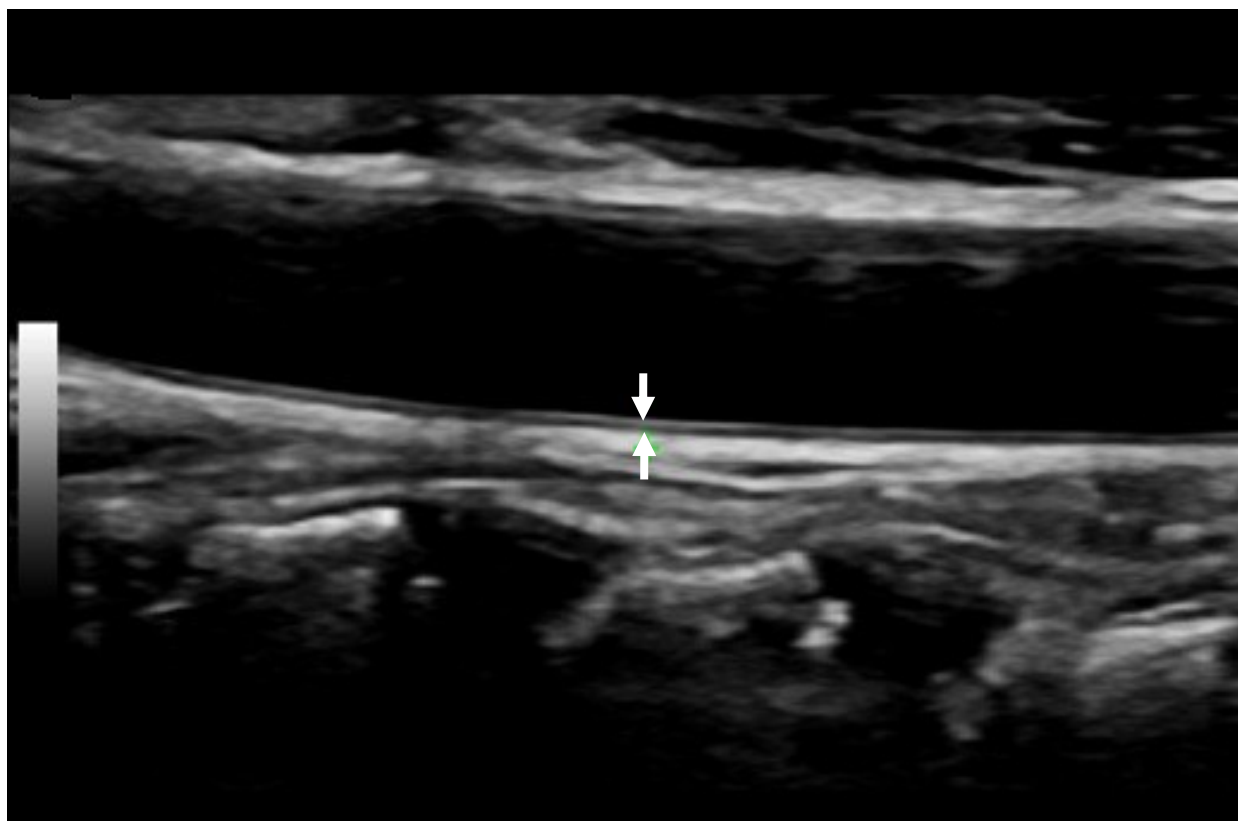
5.2.9 Μελέτη υπερηχογραφικών δεικτών ενδοθηλιακής λειτουργίας

5.2.9.1 Υπερηχογραφική μέτρηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των κοινών καρωτίδων (cIMT) και της κοιλιακής αορτής (aIMT)

Όλα τα παιδιά που συμμετείχαν στη μελέτη υποβλήθηκαν σε δύο διαστάσεων υπερηχογραφική μελέτη της αριστερής και δεξιάς κοινής καρωτίδας, καθώς και της κοιλιακής αορτής, με σκοπό τη μέτρηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των κοινών καρωτίδων (cIMT) και της κοιλιακής αορτής (aIMT), αντίστοιχα. Ο τύπος του υπερηχογράφου που χρησιμοποιήθηκε ήταν ο Logiq E9 US System (General Electric Healthcare, Wauwatosa, WI, USA) με γραμμικό μορφομετατροπέα 7.5MHz υψηλής ευκρίνειας. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν παρόμοια ώρα σε όλους τους συμμετέχοντες, νωρίς το πρωί (07.30 – 09.30 πμ), ύστερα από προηγούμενη 12ωρη νηστεία, σε χώρο ελεγχόμενης θερμοκρασίας (21-24°C) και χαμηλού φωτισμού (444). Οι υπερηχογραφικές μετρήσεις του cIMT και aIMT πραγματοποιήθηκαν από παιδοακτινολόγο, με εμπειρία στην υπερηχογραφική απεικόνιση των ανωτέρω αγγείων, ο οποίος δεν γνώριζε τη διάρκεια κύησης των εξεταζόμενων παιδιών, ούτε τα κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά τους.

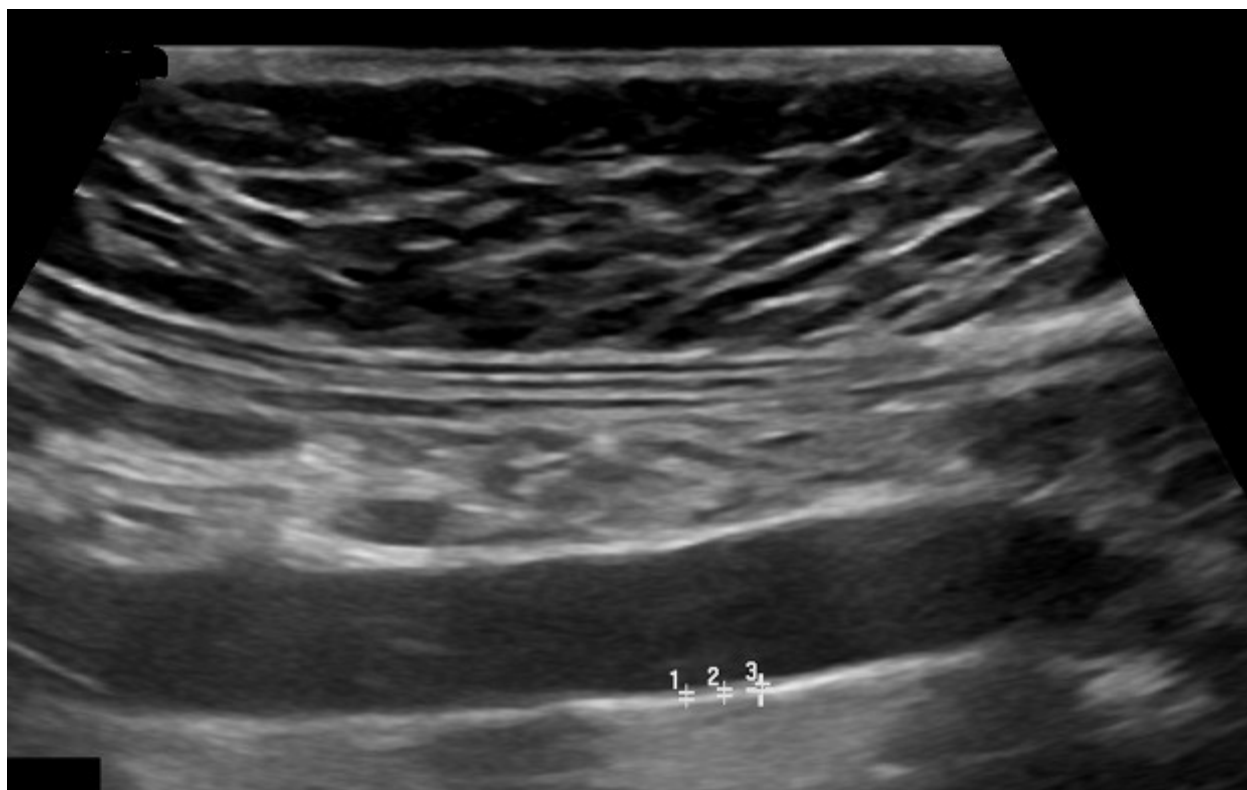
Οι μετρήσεις του cIMT έγιναν σύμφωνα με προκαθορισμένο πρωτόκολλο, όπως αυτό καθορίστηκε από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Καρδιολογίας Παίδων και Συγγενών Καρδιοπαθειών (444). Συγκεκριμένα, το εξεταζόμενο παιδί τοποθετήθηκε σε ύπτια θέση με τον τράχηλο σε ήπια

έκταση και στροφή σε γωνία 45° προς την αντίθετη πλευρά από την πλευρά της κοινής καρωτίδας που επρόκειτο να εξετασθεί. Η έκαστη κοινή καρωτίδα απεικονίσθηκε σε επιμήκη τομή και οι λήψεις του cIMT πραγματοποιήθηκαν στο άπω τοίχωμα της κοινής καρωτίδας και σε απόσταση 1-2cm από το διχασμό της και για μήκος 10mm. Ως cIMT ορίσθηκε η απόσταση μεταξύ του αγγειακού αυλού – έσω χιτώνα και της έξω επιφάνειας του μέσου χιτώνα του άπω τοιχώματος της κοινής καρωτίδας (Εικόνα 18) (444). Πραγματοποιήθηκαν έξι μετρήσεις του cIMT σε κάθε μία από τις κοινές καρωτίδες, και ο αριθμητικός μέσος όρος των μετρήσεων αυτών αποτέλεσε το cIMT της αριστερής και της δεξιάς κοινής καρωτίδας αντίστοιχα. Ο αριθμητικός μέσος όρος του cIMT της αριστερής κοινής καρωτίδας και του cIMT της δεξιάς κοινής καρωτίδας αποτέλεσε τη μέση τιμή του cIMT των κοινών καρωτίδων.



Εικόνα 18 – Η απόσταση μεταξύ των βελών απεικονίζει το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα της αριστερής κοινής καρωτίδας (cIMT).

Οι μετρήσεις του aIMT πραγματοποιήθηκαν βάσει προκαθορισμένου πρωτοκόλλου μέτρησης aIMT σε παιδιά ως δείκτη προκλινικής αθηροσκλήρωσης (445). Το εξεταζόμενο παιδί παραμένει σε ύπτια θέση, και αρχικά εντοπίζεται η κοιλιακή αορτή στην περιοχή της άνω κοιλιακής χώρας, από την ξιφοειδή απόφυση έως τον ομφαλό. Εν συνεχεία, η κοιλιακή αορτή απεικονίζεται διαμήκως έως το σημείο διχασμού της σε συνολικό μήκος 15mm. Οι μετρήσεις του aIMT έγιναν στο πρόσθιο τοίχωμα της κοιλιακής αορτής. Ως aIMT ορίζεται η απόσταση από το τελικό άκρο του έσω χιτώνα έως την έξω επιφάνεια του μέσου χιτώνα της κοιλιακής αορτής (445). Πραγματοποιήθηκαν τρεις μετρήσεις του aIMT στην κοιλιακή αορτή των συμμετεχόντων παιδιών, και ο αριθμητικός μέσος όρος των μετρήσεων αυτών αποτέλεσε τον μέσο όρο του aIMT της κοιλιακής αορτής (Εικόνα 19).



Εικόνα 19 – Τρεις υπερηχογραφικές μετρήσεις του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα της κοιλιακής αορτής (aIMT).

5.2.9.2 Υπερηχογραφική μέτρηση της ενδοθηλιο-εξαρτώμενης αγγειοδιαστολής (FMD) της βραχιονίου αρτηρίας

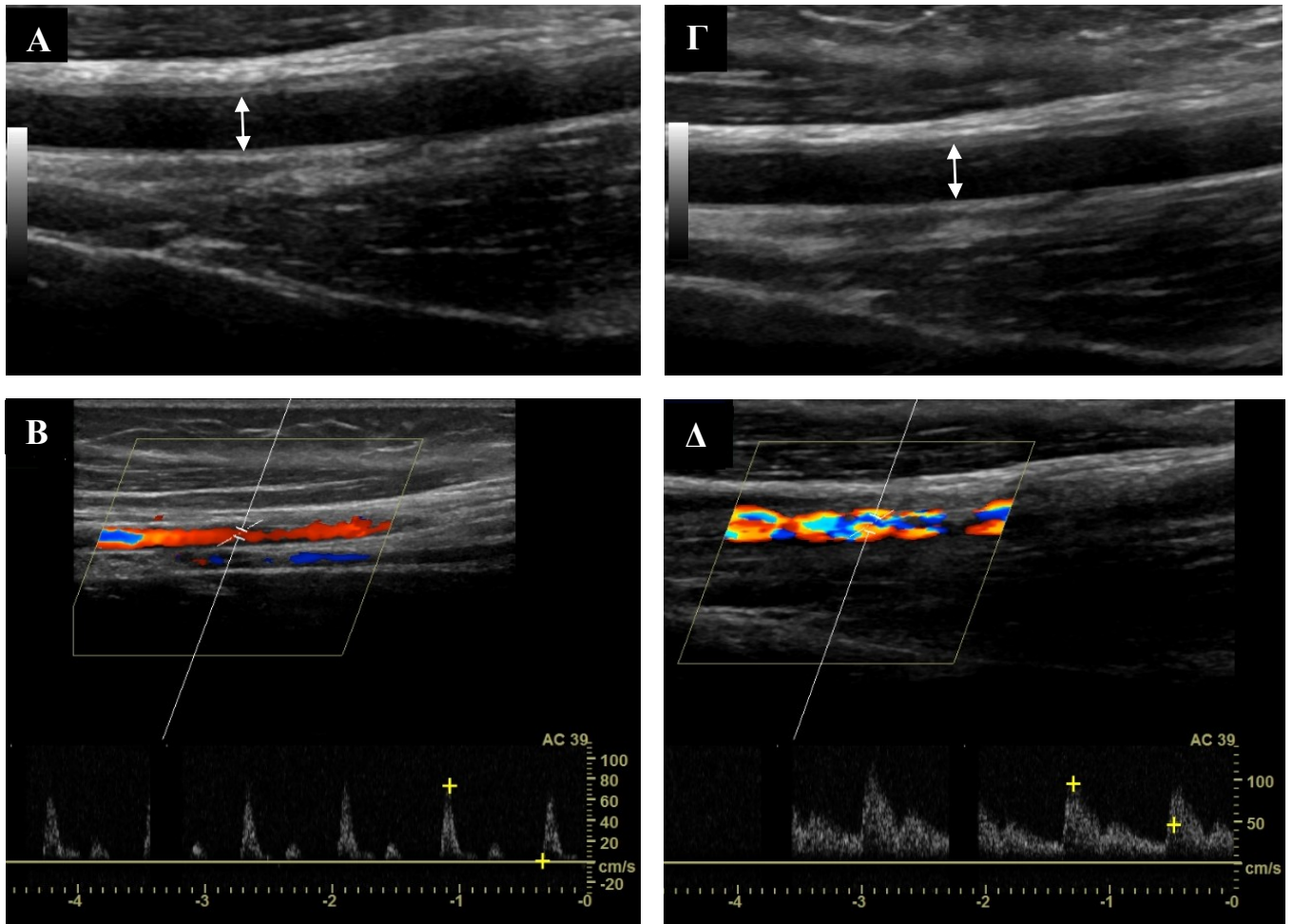
Όλα τα παιδιά που συμμετείχαν στη μελέτη υποβλήθηκαν σε υπερηχογραφική μέτρηση της ενδοθηλιο-εξαρτώμενης αγγειοδιαστολής (FMD) της βραχιονίου αρτηρίας. Ο τύπος του υπερηχογράφου που χρησιμοποιήθηκε ήταν ο Logiq E9 US System (General Electric Healthcare, Wauwatosa, WI, USA) με γραμμικό μεταδότη 7.5MHz υψηλής ευκρίνειας. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν παρόμοια ώρα σε όλους τους συμμετέχοντες, νωρίς το πρωί (07.30 – 09.30 πμ), σε χώρο ελεγχόμενης θερμοκρασίας (21-24°C) και χαμηλού φωτισμού, ύστερα από προηγηθείσα 12ωρη νηστεία (αποχή από τροφές, όπως τσάι, σοκολάτα, καφές) και αποφυγή σωματικής άσκησης 8-12 ώρες πριν την εξέταση (439). Οι υπερηχογραφικές μετρήσεις της FMD της βραχιονίου αρτηρίας πραγματοποιήθηκαν από τον ίδιο παιδοακτινολόγο, με εμπειρία στην υπερηχογραφική απεικόνιση αγγείων, ο οποίος δεν γνώριζε τη διάρκεια κύησης των εξεταζόμενων παιδιών, ούτε τα κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά τους.

Το εξεταζόμενο παιδί τοποθετήθηκε σε ύπτια θέση για τουλάχιστον 10 λεπτά πριν την έναρξη της εξέτασης, και εν συνεχεία απεικονίσθηκε η δεξιά βραχιόνιος αρτηρία, σε επιμήκη τομή, ακριβώς πάνω από τον αγκώνα. Η μέτρηση της FMD της βραχιονίου αρτηρίας έγινε βάσει προκαθορισμένου πρωτοκόλλου, σύμφωνα με τις συστάσεις του Αμερικάνικου Κολλεγίου Καρδιολογίας (446). Αρχικά, τοποθετήθηκε ένα σφυγμομανόμετρο, με περιχειρίδα παιδιατρικού μεγέθους (7 x 20.6 cm), αμέσως περιφερικότερα της δεξιάς βραχιονίου αρτηρίας, ακριβώς πάνω από την περιοχή του αγκώνα. Αμέσως μετά, καταγράφηκε μία εικόνα της βραχιονίου αρτηρίας σε φάση ηρεμίας (baseline rest image), όπου υπολογίσθηκε η διάμετρος αυτής (baseline diameter) (Εικόνα 20Α). Συγκεκριμένα, πραγματοποιήθηκαν πέντε μετρήσεις της διαμέτρου της βραχιονίου αρτηρίας σε φάση ηρεμίας, από τις οποίες υπολογίσθηκε ο μέσος όρος αυτής. Ταυτόχρονα, έγινε καταγραφή της ταχύτητας ροής στη βραχιόνιο αρτηρία (baseline velocity) σε φάση ηρεμίας με τη βοήθεια Doppler παλμικού κύματος (Εικόνα 20Β).

Εν συνεχεία, έγινε περίσφιξη της αρτηριακής κυκλοφορίας με τη βοήθεια του σφυγμομανομέτρου, εφαρμόζοντας πίεση ίση με 200-220mmHg για χρονικό διάστημα πέντε λεπτών (446). Με τον τρόπο αυτό προκαλείται ισχαιμία και αντιδραστική διαστολή στη βραχιόνιο αρτηρία. Αμέσως μετά γίνεται άρση της περίσφιξης, προκαλώντας αυξημένη ροή αίματος στη βραχιόνιο αρτηρία (αντιδραστική υπεραιμία), με σκοπό την πλήρωση των διεσταλμένων αγγείων. Έγινε καταγραφή της ταχύτητας ροής της βραχιονίου αρτηρίας για 15

δευτερόλεπτα μετά την άρση της περίσφιξης και καταγράφηκε η μέγιστη ταχύτητα ροής (peak velocity) στη φάση της υπεραιμίας (Εικόνα 20Δ). Ταυτόχρονα, έγινε συνεχής καταγραφή της εικόνας της βραχιονίου για χρονικό διάστημα 180 δευτερολέπτων μετά την άρση της περίσφιξης, και υπολογίσθηκε η μέγιστη διάμετρος της βραχιονίου αρτηρίας (peak diameter) στη φάση της υπεραιμίας (Εικόνα 20Γ). Η FMD της βραχιονίου αρτηρίας εκφράζεται ως η επί της εκατό αλλαγή της διαμέτρου της βραχιονίου αρτηρίας μετά από την εφαρμογή ισχαιμικής περίσφιξης σε σχέση με την αντίστοιχη διάμετρο σε φάση ηρεμίας. Συγκεκριμένα, η FMD υπολογίσθηκε με τον κάτωθι τύπο (446):

$$FMD = \frac{(\text{Μέγιστη διάμετρος βραχιονίου μετά την περίσφιξη}) - (\text{Διάμετρος βραχιονίου στην ηρεμία})}{\text{Διάμετρος βραχιονίου στην ηρεμία}} \times 100\%$$



Εικόνα 20 – Υπερηχογραφική μέτρηση της ενδοθηλιο-εξαρτώμενης αγγειοδιαστολής (FMD) της βραχιονίου αρτηρίας. Απεικονίζεται η διάμετρος της βραχιονίου αρτηρίας σε φάση ηρεμίας (baseline diameter) (Α), η ταχύτητα ροής της βραχιονίου αρτηρίας σε φάση ηρεμίας (baseline velocity) (Β), η μέγιστη διάμετρος της βραχιονίου αρτηρίας στη φάση της υπεραιμίας (peak diameter) (Γ), και η μέγιστη ταχύτητα ροής της βραχιονίου αρτηρίας στη φάση της υπεραιμίας (peak velocity) (Δ).

5.2.10 Υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη

Όλα τα παιδιά που συμμετείχαν στη μελέτη υποβλήθηκαν σε υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη, βάσει προκαθορισμένων πρωτοκόλλων (447,448). Τοποθετήθηκαν σε αριστερή πλάγια κατακεκλιμένη θέση και ο τύπος του υπερηχογράφου που χρησιμοποιήθηκε ήταν ο Logiq E9 US System (General Electric Healthcare, Wauwatosa, WI, USA) με μεταδότη 2.5-3.5MHz υψηλής ευκρίνειας. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν παρόμοια ώρα σε όλους τους συμμετέχοντες, νωρίς το πρωί (07.30 – 09.30 πμ), ύστερα από προηγηθείσα 12ωρη νηστεία, σε χώρο ελεγχόμενης θερμοκρασίας (21-24°C) και χαμηλού φωτισμού. Οι υπερηχοκαρδιογραφικές μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν από παιδοκαρδιολόγο, με εμπειρία στην παιδιατρική ηχοκαρδιογραφία, ο οποίος δεν γνώριζε τη διάρκεια κύησης των εξεταζόμενων παιδιών, ούτε τα κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά τους.

Σε όλους τους συμμετέχοντες εκτιμήθηκαν το κλάσμα εξώθησης (EF) και το κλάσμα βράχυνσης (SF) της αριστερής κοιλίας (448). Επιπρόσθετα, έγινε μέτρηση του τελοδιαστολικού πάχους του μεσοκοιλιακού διαφράγματος (IVSd), της τελοσυστολικής (LVIDs) και τελοδιαστολικής (LVIDd) εσωτερικής διαμέτρου της αριστερής κοιλίας, καθώς και του τελοδιαστολικού πάχους του οπίσθιου τοιχώματος της αριστερής κοιλίας (LVPWd), βάσει ευρέως αποδεκτών και εδραιωμένων πρωτοκόλλων (447). Εν συνεχεία, υπολογίστηκε η μάζα της αριστερής κοιλίας (LVM) και το σχετικό πάχος των τοιχωμάτων (RWT) (449), ενώ ο δείκτης μάζας της αριστερής κοιλίας (LVMI) εκτιμήθηκε βάσει του κάτωθι τύπου (449):

$$LVMI = \frac{LVM}{\text{Επιφάνεια σώματος (BSA)}}$$

Επιπρόσθετα, κατά την υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη των συμμετεχόντων, εκτιμήθηκαν η μέση πίεση (mean pressure) και η μέση ταχύτητα (mean velocity) της πνευμονικής αρτηρίας.

5.2.11 Μελέτη κυτταρικών δεικτών ενδοθηλιακής λειτουργίας

Σε όλα τα παιδιά της μελέτης, προσδιορίστηκαν τα ενδοθηλιακά μικροσωματίδια (EMPs) (προσδιορισμός κυτταρικών δεικτών CD62E, CD144, CD31, και CD42b) καθώς και τα ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα (EPCs) [προσδιορισμός κυτταρικών δεικτών CD34, VEGFR-2

(CD309/KDR) και CD45] σε δείγμα περιφερικού αίματος με κυτταρομετρία ροής (flow cytometry).

5.2.11.1 Κυτταρομετρική ανάλυση των ενδοθηλιακών μικροσωματιδίων (EMPs)

Για τον εντοπισμό, την απομόνωση και τον ποσοτικό προσδιορισμό των EMPs, συλλέχθηκαν δείγματα περιφερικού αίματος (3mL) από όλους τους συμμετέχοντες. Η αιμοληψία έγινε νωρίς το πρωί (07.30 – 09.30 πμ), ύστερα από προηγηθείσα 12ωρη νηστεία, χωρίς περίδεση και με όσο το δυνατό μικρότερο τραυματισμό των αγγείων που χρησιμοποιήθηκαν. Τα πρώτα 5mL της συλλεχθείσας ποσότητας αίματος χρησιμοποιήθηκαν για τη μέτρηση των αιματολογικών παραμέτρων και βιοχημικών δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου που προαναφέρθηκαν, με σκοπό να αποφευχθεί αλλοίωση των EMPs εξαιτίας του αγγειακού τραυματισμού κατά την αιμοληψία. Τα δείγματα τοποθετήθηκαν σε κιτρικό νάτριο 3.2% και μεταφέρθηκαν άμεσα, εντός δύο ωρών, προς περαιτέρω επεξεργασία.

Τα κυκλοφορούντα EMPs εντοπίστηκαν και μετρήθηκαν σε πλάσμα φτωχό σε αιμοπετάλια (platelet-poor plasma/PPP), το οποίο απομονώθηκε ύστερα από πρωτόκολλο δύο φυγοκεντρήσεων, όπως έχει περιγραφεί και σε προηγούμενες μελέτες (293), και εν συνεχεία αποθηκεύθηκε άμεσα σε θερμοκρασία -80°C .

Τα EMPs σημάνθηκαν και προσδιορίστηκαν ποσοτικά με κυτταρομετρία ροής. Οι κυτταρικοί δείκτες που προσδιορίστηκαν ήταν οι CD62E, CD144, CD31, και CD42b. Συγκεκριμένα, 50μL από το κάθε δείγμα PPP επώασθησαν με:

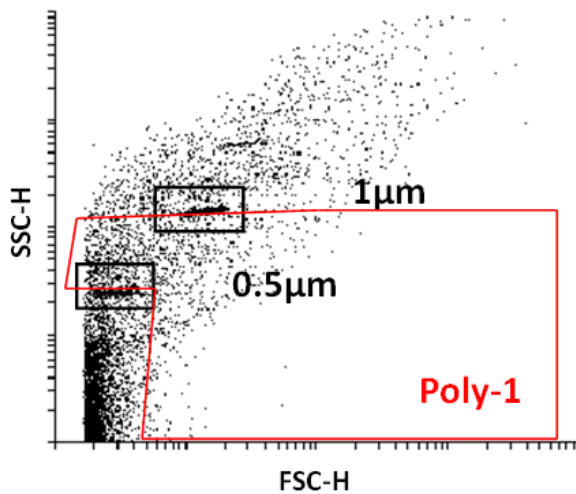
- 1μL από το φθορίζον μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του CD62E (CD62E συζευγμένο με φυκοερυθρίνη/CD62E-PE) (Santa Cruz Biotechnology)
- 1μL από το φθορίζον μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του CD144 (CD144 συζευγμένο με περιδινίνη πρωτεΐνη χλωροφύλλης/CD144-PerCP) (Santa Cruz Biotechnology)
- 1μL από το φθορίζον μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του CD31 (CD31 συζευγμένο με ισοθειοκυανική φλουορεσκεΐνη/CD31-FITC) (Immunotools)
- 1μL από το φθορίζον μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του CD42b (CD42b συζευγμένο με αλλοφυκοκυανίνη με διασταυρούμενη σύνδεση/CD42b-APC) (Immunotools)

Ο χρόνος επώασης ήταν 20 λεπτά σε θερμοκρασία 4°C σε σκοτεινό θάλαμο. Αμέσως μετά την επώαση και τη σήμανση με τα ανωτέρω μονοκλωνικά αντισώματα, κάθε δείγμα αραιώθηκε με

ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών ιόντων (phosphate-buffered saline/PBS) (Biosera, France) πριν την ανάλυση με κυτταρομετρία ροής.

Τα δείγματα αναλύθηκαν στο κυτταρόμετρο ροής FACS Calibur (BD FACSCalibur™, BD Biosciences) (347). Τα δεδομένα που προέκυψαν αναλύθηκαν στο λογισμικό Flowing Software, version 2.5.1. Για τον εντοπισμό των μικροσωματιδίων, δημιουργήθηκε μία πύλη (gate) βάσει του μεγέθους τους. Τα EMPs ορίστηκαν ως στοιχεία με μέγεθος $>0.5\mu\text{m}$ και $<1.0\mu\text{m}$ (Εικόνα 21). Προσδιορίστηκαν οι εξής τρεις υποπληθυσμοί των EMPs, CD62E(+) EMPs, CD144(+) EMPs και CD31(+)/CD42b(-) EMPs. Οι τιμές των EMPs που προέκυψαν από την ανωτέρω ανάλυση αναφέρονται ως το ποσοστό του κάθε υποπληθυσμού των EMPs εντός του συνολικού πληθυσμού των μικροσωματιδίων. Οι υποπληθυσμοί των CD62E(+) και CD144(+) EMPs περιλαμβάνουν τα μικροσωματίδια που εκφράζουν τους επιφανειακούς δείκτες CD62E και CD144, αντίστοιχα. Ο υποπληθυσμός των CD31(+)/CD42b(-) EMPs περιλαμβάνει μικροσωματίδια που εκφράζουν τον επιφανειακό δείκτη CD31, αλλά ταυτόχρονα δεν εκφράζουν τον επιφανειακό δείκτη CD42b. Οι παραπάνω μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν χωρίς να είναι γνωστά η διάρκεια κύησης των εξεταζόμενων παιδιών και τα κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά τους.

Η πρόσθια σκέδαση (forward scatter – FSC), η πλάγια σκέδαση (side scatter – SSC) και κάθε ένα από τα φθορίζοντα κανάλια είχε λογαριθμική ενίσχυση (logarithmic gain). Ο καθορισμός του μεγέθους των μικροσωματιδίων έγινε με beads των $0.5\mu\text{m}$ και $1\mu\text{m}$ (Molecular Probes, Carlsbad, CA, USA). Κάθε δείγμα αναλύθηκε τρεις φορές με εξαιρετική επαναληψιμότητα για όλους τους υποπληθυσμούς των EMPs. Συγκεκριμένα, εκτιμήθηκε ο δείκτης ICC (intraclass correlation coefficient), με τιμές αυτού άνω του 0.90 να είναι ενδεικτικές εξαιρετικής αξιοπιστίας. Βρέθηκε ότι για τα CD62E(+) EMPs ο δείκτης ICC ήταν ίσος με 0.98, για τα CD144(+) EMPs ο δείκτης ICC ήταν ίσος με 0.92, και για τα CD31(+)/CD42b(-) EMPs ο δείκτης ICC ήταν ίσος με 0.93.



Εικόνα 21 – Εντοπισμός των μικροσωματιδίων βάσει του μεγέθους τους (gating strategy), ο καθορισμός του οποίου έγινε με beads των 0.5µm και 1µm. Τα EMPs ορίστηκαν ως στοιχεία με μέγεθος >0.5µm και <1.0µm (Περιοχή Poly-1). FSC-H: forward scatter height signal, SSC-H: side scatter height signal.

5.2.11.2 Κυτταρομετρική ανάλυση των ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων (EPCs)

Για τον εντοπισμό, την απομόνωση και τον ποσοτικό προσδιορισμό των EPCs, συλλέχθηκαν δείγματα περιφερικού αίματος (1mL) από όλους τους συμμετέχοντες. Η αιμοληψία έγινε νωρίς το πρωί (07.30 – 09.30 πμ), ύστερα από προηγηθείσα 12ωρη νηστεία, χωρίς περίδεση και με όσο το δυνατό μικρότερο τραυματισμό των αγγείων που χρησιμοποιήθηκαν. Τα δείγματα τοποθετήθηκαν σε κιτρικό νάτριο 3.2% και μεταφέρθηκαν άμεσα προς περαιτέρω επεξεργασία.

Στα ανωτέρω δείγματα πραγματοποιήθηκε απομόνωση μονοπύρηνων κυττάρων περιφερικού αίματος (peripheral blood mononuclear cells/PBMCs) με φικόλη (Biocoll, Biochrom GmbH, Germany) και φυγοκέντρηση σε βαθμίδωση πυκνότητας (density-gradient centrifugation) (2500rpm για 25 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου). Τα PBMCs που προκύπτουν υπόκεινται σε δύο κύκλους πλύσεων με ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών ιόντων (phosphate-buffered saline/PBS) (Biosera, France), και εν συνεχεία αποθηκεύθηκαν άμεσα σε θερμοκρασία -80°C.

Τα EPCs σημάνθηκαν και προσδιορίστηκαν ποσοτικά με κυτταρομετρία ροής (flow cytometry). Οι κυτταρικοί δείκτες που προσδιορίστηκαν ήταν οι CD34, CD45, VEGFR-2 (CD309/KDR). Συγκεκριμένα, 200µL από το κάθε δείγμα PBMCs επώασθηκαν με:

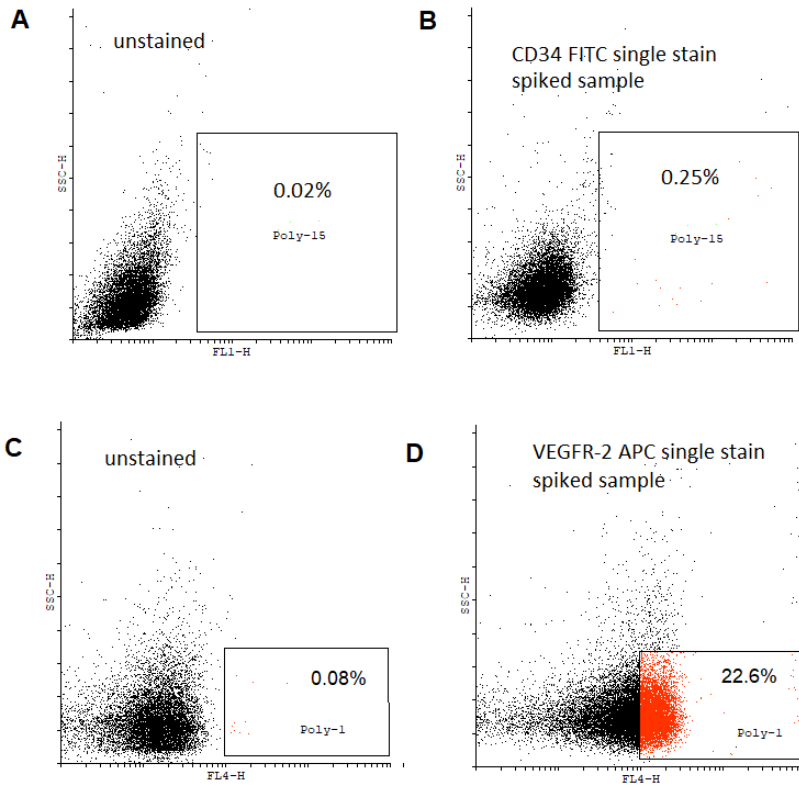
- 5µL από το φθορίζον μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του CD34 (CD34 συζευγμένο με ισοθειοκυανική φλουορεσκεΐνη/CD34-FITC) (Immunotools)

- 4μL από το φθορίζον μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του CD45 (CD45 συζευγμένο με φυκοερυθρίνη/CD45-PE) (Immunotools)
- 10μL από το φθορίζον μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του VEGFR-2 (CD309/KDR) [VEGFR-2 (CD309/KDR) συζευγμένο με αλλοφυκοκυανίνη με διασταυρούμενη σύνδεση/VEGFR-2 (CD309/KDR) – APC] (Miltenyi Biotec, Germany)

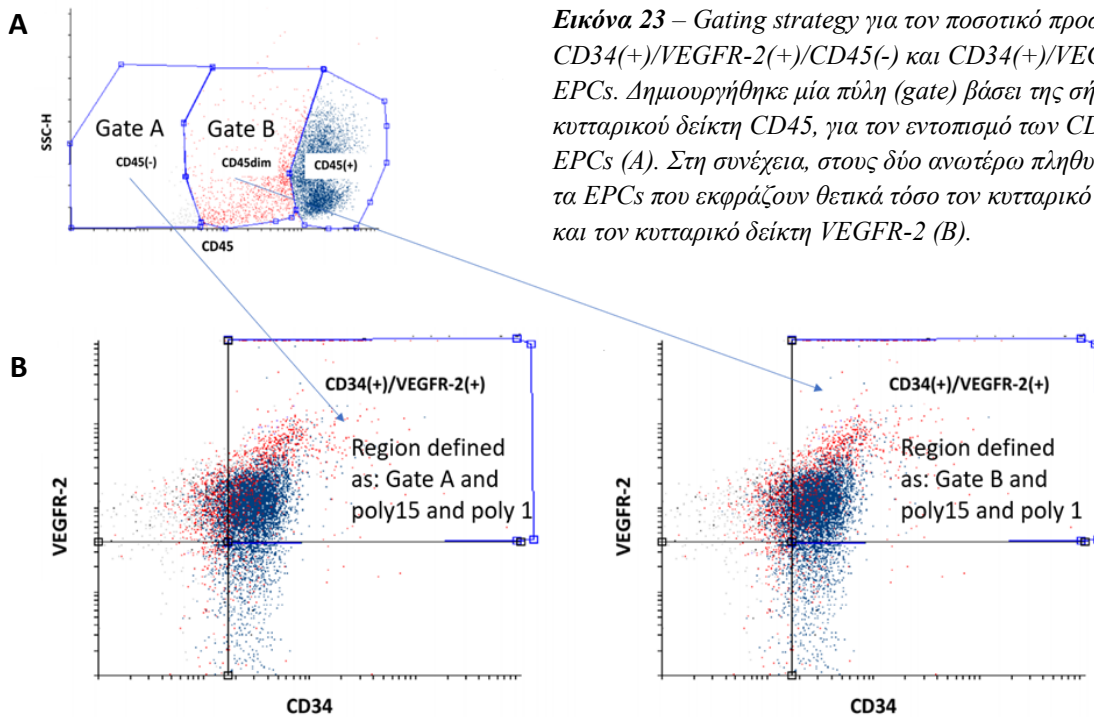
Ο χρόνος επώασης ήταν 20 λεπτά σε θερμοκρασία 4°C σε σκοτεινό θάλαμο. Αμέσως μετά την επώαση και τη σήμανση με τα ανωτέρω μονοκλωνικά αντισώματα, κάθε δείγμα αραιώθηκε με 2mL PBS (Biosera, France) πριν την ανάλυση με κυτταρομετρία ροής.

Για τον ποσοτικό προσδιορισμό των CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) και CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs, ακολουθήθηκε η εξής στρατηγική (gating strategy): αρχικά, δημιουργήθηκε μία πύλη (gate) βάσει της σήμανσης του κυτταρικού δείκτη CD45. Εντοπίστηκαν με τον τρόπο αυτό τα CD45(-) και CD45dim EPCs. Στη συνέχεια, στους δύο ανωτέρω πληθυσμούς, ελέγχθηκαν τα EPCs που εκφράζουν θετικά τόσο τον κυτταρικό δείκτη CD34, όσο και τον κυτταρικό δείκτη VEGFR-2. Επιπρόσθετα, δείγματα άνευ σήμανσης (unstained samples) και δείγματα μεμονωμένα (spiked samples) για τους κυτταρικούς δείκτες CD34 και VEGFR-2 χρησιμοποιήθηκαν για να επιβεβαιώσουν τους πληθυσμούς των EPCs που προκύπτουν από την ανωτέρω στρατηγική (Εικόνες 22 και 23).

Τα δείγματα αναλύθηκαν στο κυτταρόμετρο ροής FACS Calibur (BD FACSCalibur™, BD Biosciences). Τα δεδομένα που προέκυψαν αναλύθηκαν στο λογισμικό Flowing Software, version 2.5.1. Οι τιμές των EPCs που προέκυψαν από την ανωτέρω ανάλυση αναφέρονται ως το ποσοστό του κάθε πληθυσμού των EPCs εντός των πληθυσμών των CD45(-) και CD45dim. Η πρόσθια σκέδαση (forward scatter – FSC) και η πλάγια σκέδαση (side scatter – SSC) είχαν γραμμική ενίσχυση (linear gain), ενώ κάθε ένα από τα φθορίζοντα κανάλια είχε λογαριθμική ενίσχυση (logarithmic gain). Κάθε δείγμα αναλύθηκε τρεις φορές με εξαιρετική επαναληψιμότητα για όλους τους υποπληθυσμούς των EPCs. Συγκεκριμένα, εκτιμήθηκε ο δείκτης ICC (intraclass correlation coefficient), με τιμές αυτού άνω του 0.90 να είναι ενδεικτικές εξαιρετικής αξιοπιστίας. Βρέθηκε ότι για τα CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) EPCs ο δείκτης ICC ήταν ίσος με 0.97, ενώ για τα CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs ο δείκτης ICC ήταν ίσος με 0.93.



Εικόνα 22 - Δείγματα άνευ σήμανσης (*unstained samples*) (A και C) vs. δείγματα μεμονωμένα (*spiked samples*) για τους κυτταρικούς δείκτες CD34-FITC (*Poly-15*) και VEGFR-2-APC (*Poly-1*) (B και D).



Εικόνα 23 – Gating strategy για τον ποσοτικό προσδιορισμό των CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) και CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs. Δημιουργήθηκε μία πύλη (*gate*) βάσει της σήμανσης του κυτταρικού δείκτη CD45, για τον εντοπισμό των CD45(-) και CD45dim EPCs (A). Στη συνέχεια, στους δύο ανωτέρω πληθυσμούς, ελέγχθηκαν τα EPCs που εκφράζουν θετικά τόσο τον κυτταρικό δείκτη CD34, όσο και τον κυτταρικό δείκτη VEGFR-2 (B).

5.3 Δεοντολογία της μελέτης

Στην παρούσα μελέτη τηρήθηκαν όλες οι δεοντολογικές αρχές που διέπουν την ιατρική έρευνα σε ανθρώπους σύμφωνα με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι (450). Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από το Επιστημονικό Συμβούλιο Ηθικής και Δεοντολογίας του Νοσοκομείου Παίδων «Η Αγία Σοφία» (Αριθμός πρωτοκόλλου 14970/01-07-15). Κατόπιν πλήρους ενημέρωσης, ελήφθη έγγραφη συγκατάθεση συμμετοχής στη μελέτη, τόσο από τα παιδιά, όσο και από έναν ή/και τους δύο γονείς ή νόμιμους κηδεμόνες αυτών.

5.4 Στατιστική ανάλυση

Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο SPSS 22.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). Για τον έλεγχο της κανονικότητας των κατανομών χρησιμοποιήθηκαν τα Kolmogorov-Smirnov και Shapiro-Wilk tests. Για τις μεταβλητές με κανονική κατανομή, τα δεδομένα παρουσιάζονται ως Μέση τιμή \pm Σταθερή απόκλιση, ενώ για τις μεταβλητές με μη κανονική κατανομή, τα δεδομένα παρουσιάζονται ως Διάμεσος (25° - 75° ποσοστημόριο). Σχετικά με τη σύγκριση των ομάδων της μελέτης, για τις ποσοτικές μεταβλητές με κανονική κατανομή χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Student's t-test, για τις ποσοτικές μεταβλητές με μη κανονική κατανομή, η δοκιμασία Mann-Whitney U-test, ενώ για τις κατηγορικές μεταβλητές η δοκιμασία X^2 (chi-square test). Οι γραμμικές συσχετίσεις των μεταβλητών που μελετήθηκαν έγιναν με τον υπολογισμό του συντελεστή γραμμικής συσχέτισης r-Pearson και του συντελεστή συσχέτισης rho-Spearman, για μεταβλητές με κανονική και μη κανονική κατανομή, αντίστοιχα. Τέλος, εφαρμόστηκε πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση (multiple regression analysis) για τη διερεύνηση πιθανής συσχέτισης των κυκλοφορούντων EMPs και EPCs με δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου και ενδοθηλιακής λειτουργίας, καθώς και τις λοιπές παραμέτρους που ελέγχθηκαν στον πληθυσμό των προώρων και τελειομήνων της μελέτης. Εξαιτίας της μη κανονικής κατανομής τους, έγινε λογαριθμική μετατροπή των τιμών των κυκλοφορούντων EMPs και EPCs πριν την εφαρμογή της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης. Το όριο της στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε ως p-value ≤ 0.05 .

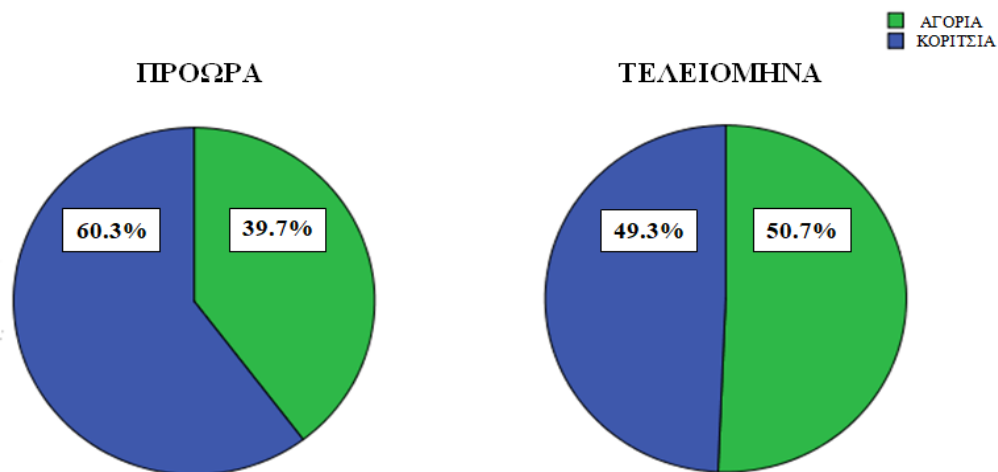
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

6.1 Περιγραφική ανάλυση και σύγκριση των χαρακτηριστικών του ατομικού και οικογενειακού ιστορικού μεταξύ προώρων και τελειομήνων

Μελετήθηκαν συνολικά 136 παιδιά προεφηβικής ηλικίας, από τα οποία τα 63 (25 αγόρια, 38 κορίτσια) ήταν γεννημένα πρόωρα, και αποτελούν το 46.3% του συνολικού πληθυσμού, και τα 73 (37 αγόρια, 36 κορίτσια) ήταν αντίστοιχης ηλικίας παιδιά γεννημένα ύστερα από τελειόμηνη κύηση, και αποτελούν το 53.7% του συνολικού πληθυσμού (Πίνακας 10, Εικόνα 24). Δεν διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ προωρότητας και φύλου ($X^2=1.65$, $p=0.20$).

Πίνακας 10 – Κατανομή του πληθυσμού των προώρων και τελειομήνων με βάση το φύλο

	Πρόωρα, n	Τελειόμηνα, n	Σύνολο, n (% επί του συνολικού πληθυσμού)
Αγόρια, n	25	37	62 (45.6)
Κορίτσια, n	38	36	74 (54.4)
Σύνολο, n (% επί του συνολικού πληθυσμού)	63 (46.3)	73 (53.7)	136 (100)



Εικόνα 24 – Κυκλικό διάγραμμα κατανομής του πληθυσμού των προώρων και τελειομήνων με βάση το φύλο

Η μέση ηλικία \pm SD των συμμετεχόντων ήταν 10.7 ± 1.9 έτη, με την ηλικία των προώρων να μη διαφέρει σημαντικά από την ηλικία των τελειομήνων (10.9 ± 1.9 έτη vs. 10.6 ± 1.9 έτη, $p=0.52$).

6.1.1 Περιγραφική ανάλυση και σύγκριση των χαρακτηριστικών του περιγεννητικού/νεογνικού ιστορικού μεταξύ προώρων και τελειομήνων

Η μέση ηλικία κύησης \pm SD και το μέσο βάρος γέννησης \pm SD των παιδιών που γεννήθηκαν πρόωρα ήταν 31.7 ± 3.2 εβδομάδες και 1630 ± 535 γρ., αντίστοιχα. Το 82.5% των προώρων και το 83.6% των τελειομήνων ήταν παιδιά με βάρος γέννησης φυσιολογικό για τη διάρκεια κύησης (AGA). Δε διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ του βάρους γέννησης για τη διάρκεια κύησης με την προωρότητα, με την τιμή του κριτηρίου X^2 να είναι ίση με 2.02, $p=0.37$ (Πίνακας 11).

Το 54% των κυήσεων των παιδιών που γεννήθηκαν πρόωρα αφορούσαν πολύδυμες κυήσεις και το 44.4% αυτών αφορούσε IVF κυήσεις. Επιπρόσθετα, διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της προωρότητας και της μεθόδου τοκετού (φυσιολογικός τοκετός ή καισαρική τομή), με την τιμή του κριτηρίου X^2 να είναι ίση με 29.84, $p<0.001$. Συγκεκριμένα, το ποσοστό του φυσιολογικού τοκετού είναι σαφώς υψηλότερο στα τελειόμηνα (49.3%) συγκριτικά με τα πρόωρα (6.3%), ενώ το ποσοστό των καισαρικών τομών είναι σημαντικά υψηλότερο στα πρόωρα (93.7%) συγκριτικά με τα τελειόμηνα (50.7%). Τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά κατά τη γέννηση των προώρων και τελειομήνων απεικονίζονται στον Πίνακα 11.

Πίνακας 11 – Χαρακτηριστικά της κύησης και του τοκετού, σωματομετρικά χαρακτηριστικά κατά τη γέννηση και συσχέτιση του βάρους γέννησης με τη διάρκεια κύησης του πληθυσμού των προώρων και τελειομήνων

	Πρόωρα (N=63)	Τελειόμηνα (N=73)	p-value
Χαρακτηριστικά της κύησης			
Διάρκεια κύησης (εβδ.)	31.7\pm3.2	38.9\pm1.0	<0.001
Πολύδυμη κύηση, n (%)	34 (54.0)	3 (4.3)	<0.001
IVF, n (%)	28 (44.4)	5 (7.0)	<0.001
Τοκετός			
Φυσιολογικός, n (%)	4 (6.3)	35 (49.3)	<0.001
Καισαρική τομή, n (%)	59 (93.7)	36 (50.7)	

Σωματομετρικά χαρακτηριστικά κατά τη γέννηση			
Βάρος σώματος (γρ.)	1630.1±535.5	3222.9±453.0	<0.001
Μήκος σώματος (εκ.)	42.7±4.9	50.4±1.9	<0.001
Περίμετρος κεφαλής (εκ.)	29.7±2.8	34.5±1.2	<0.001
Συσχέτιση βάρους γέννησης με διάρκεια κύησης			
AGA, n (%)	52 (82.5)	61 (83.6)	0.37
SGA, n (%)	10 (15.9)	8 (11.0)	
LGA, n (%)	1 (1.6)	4 (5.5)	

Ως προς τα χαρακτηριστικά των μητέρων κατά την κύηση/τοκετό, δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά ως προς την ηλικία τους κατά τη γέννηση των συμμετεχόντων στη μελέτη, ως προς την πρόσληψη σωματικού βάρους κατά την κύηση, καθώς και ως προς τον BMI τους προ κύησης και τον BMI τους κατά τον τοκετό μεταξύ προώρων και τελειομήνων (Πίνακας 12).

Σχετικά με την νοσηρότητα της μητέρας κατά την κύηση, στον πληθυσμό των προώρων, βρέθηκαν 10 περιπτώσεις ΣΔ κύησης, από τις οποίες οι 4 αντιμετωπίστηκαν με ειδική διατροφή και οι άλλες 6 με υποδόρια χορήγηση ινσουλίνης. Επιπρόσθετα, καταγράφηκαν 15 περιπτώσεις θυρεοειδοπάθειας, από τις οποίες οι 11 αφορούσαν υποθυρεοειδισμό και οι άλλες 4 υπερθυρεοειδισμό, καθώς και 8 περιπτώσεις λοίμωξης της μητέρας κατά τη διάρκεια της κύησης. Από τις παραπάνω περιπτώσεις, οι τρεις αφορούσαν λοιμώξεις αναπνευστικού, όπου χορηγήθηκε αντιβιοτική αγωγή per os σε μία από αυτές, οι δύο αφορούσαν λοιμώξεις ουροποιητικού, οι δύο αφορούσαν περιοδοντικό απόστημα, και η μία αφορούσε μυκητιασική κολπίτιδα. Αντίστοιχα στον πληθυσμό των τελειομήνων, βρέθηκαν 11 περιπτώσεις ΣΔ κύησης, από τις οποίες οι 6 αντιμετωπίστηκαν με ειδική διατροφή και οι άλλες 5 με υποδόρια χορήγηση ινσουλίνης. Επιπρόσθετα, καταγράφηκαν 9 περιπτώσεις θυρεοειδοπάθειας, οι οποίες αφορούσαν όλες υποθυρεοειδισμό, ενώ καταγράφηκαν 8 περιπτώσεις λοίμωξης της μητέρας κατά τη διάρκεια της κύησης. Από τις παραπάνω περιπτώσεις, οι τρεις αφορούσαν λοιμώξεις αναπνευστικού, όπου χορηγήθηκε αντιβιοτική αγωγή per os σε μία από αυτές, οι τέσσερις αφορούσαν λοιμώξεις ουροποιητικού, και η μία αφορούσε κολπίτιδα από *Ureaplasma urealyticum*.

Διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ προεκλαμψίας και προωρότητας, με τις μητέρες των προώρων να εμφανίζουν συχνότερα προεκλαμψία συγκριτικά με τις μητέρες των τελειομήνων, με την τιμή του κριτηρίου X^2 να είναι ίση με 7.02, $p=0.01$ (Πίνακας 12). Αντίστοιχα, διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση της προωρότητας με την αιμορραγία κατά την

κύηση ($X^2=18.00$, $p<0.001$), με την ύπαρξη θρομβοφιλίας ($X^2=6.53$, $p=0.01$), και όπως ήταν αναμενόμενο, με την προγεννητική χορήγηση κορτικοστεροειδών στη μητέρα ($X^2=44.77$, $p<0.001$) (Πίνακας 12). Δεν διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της προωρότητας και άλλων παθολογικών καταστάσεων της μητέρας κατά την κύηση (Πίνακας 12). Τέλος, οι μητέρες των προώρων κάπνιζαν συχνότερα κατά την κύηση συγκριτικά με τις μητέρες των τελειομήνων ($X^2=9.57$, $p=0.002$) (Πίνακας 12).

Πίνακας 12 – Χαρακτηριστικά και νοσηρότητα της μητέρας κατά την κύηση/τοκετό στον πληθυσμό των προώρων και τελειομήνων

	<i>Πρόωρα (N=63)</i>	<i>Τελειόμηνα (N=73)</i>	<i>p-value</i>
Χαρακτηριστικά της μητέρας κατά την κύηση/τοκετό			
Ηλικία μητέρας (έτη)	32.9±4.8	32.7±5.0	0.74
Πρόσληψη σωματικού βάρους κατά την κύηση (Kg)	12.0 (9.0-17.5)	13.0 (10.0-15.0)	0.54
Σωματικό βάρος μητέρας προ κύησης (Kg)	58.5 (53.0-64.0)	60.0 (53.6-68.8)	0.50
BMI μητέρας προ κύησης (Kg/m ²)	22.0 (20.0-24.1)	22.1 (20.4-25.6)	0.41
Σωματικό βάρος μητέρας κατά τον τοκετό (Kg)	74.3±14.1	74.8 (65.0-84.8)	0.65
BMI μητέρας κατά τον τοκετό (Kg/m ²)	27.2 (24.1-30.6)	27.2 (25.0-30.9)	0.61
Νοσηρότητα μητέρας κατά την κύηση			
ΣΔ κύησης, n (%)	10 (15.9)	11 (15.1)	0.90
Υπέρταση κύησης, n (%)	2 (3.2)	0 (0)	0.13
Προεκλαμψία, n (%)	8 (12.7)	1 (1.4)	0.01
Θυρεοειδοπάθεια, n (%)	15 (23.8)	9 (12.3)	0.08
Λοίμωξη, n (%)	8 (12.7)	8 (11.0)	0.56
Αιμορραγία, n (%)	27 (42.9)	8 (11.0)	<0.001
Θρομβοφιλία, n (%)	11 (17.5)	3 (4.1)	0.01
Περιγεννητική χορήγηση κορτικοστεροειδών, n (%)	33 (62.3)	5 (6.8)	<0.001
Επιβλαβείς συνήθειες μητέρας κατά την κύηση			
Κάπνισμα, n (%)	10 (15.9)	1 (1.4)	0.002
Αλκοόλ, n (%)	0 (0)	0 (0)	NA
Εθιστικές ουσίες, n (%)	0 (0)	0 (0)	NA

Τα δεδομένα που αφορούν την νεογνική νοσηρότητα των προώρων παρουσιάζονται στον Πίνακα 13. Από τις 12 περιπτώσεις PDA που σημειώθηκαν στα πρόωρα, οι τρεις αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά, ενώ στις τέσσερις έγινε φαρμακευτική σύγκλιση του αρτηριακού πόρου. Επιπρόσθετα, 7 από τις 22 περιπτώσεις ROP αντιμετωπίστηκαν με laser φωτοπηξία.

Πίνακας 13 – Νοσηρότητα του πληθυσμού των προώρων κατά την νεογνική ηλικία

<i>Νεογνική νοσηρότητα</i>	<i>Πρόωρα (N=63)</i>
RDS, n (%)	42 (66.7)
Χορήγηση επιφανειοδραστικού παράγοντα, n (%)	30 (49.2)
Μηχανικός αερισμός, n (%)	35 (55.6)
Διάρκεια μηχανικού αερισμού (ημέρες)	6.5 (3.0-31.3)
BPD, n (%)	12 (19.4)
PDA, n (%)	12 (19.4)
Χορήγηση ινοτρόπων, n (%)	1 (3.1)
IVH, n (%)	17 (27.0)
PVL, n (%)	2 (4.1)
ROP, n (%)	22 (34.9)
Μετάγγιση παραγώγων αίματος, n (%)	8 (12.7)
NEK, n (%)	1 (1.6)
Υποθυρεοειδισμός, n (%)	10 (16.7)
Νεογνική λοίμωξη/σήψη, n (%)	40 (69.0)
Χορήγηση αντιβιοτικών (ημέρες)	9.1±2.0
TPN, n (%)	33 (52.4)
TPN (ημέρες)	21.0 (9.5-35.5)
Διάρκεια νοσηλείας (ημέρες)	37.5 (27.8-70.3)

Δεδομένου ότι τα τελειόμηνα αποτέλεσαν υγιή ομάδα μαρτύρων, η νοσηρότητα τους κατά την νεογνική ηλικία ήταν ελάχιστη, χωρίς τις αντίστοιχες παθολογικές καταστάσεις των προώρων. Η νοσηλεία των τελειομήνων στη Μονάδα Νεογνών αφορούσε καταστάσεις όπως νεογνικός ίκτερος, σιτιστικά προβλήματα, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, αλλεργία στο γάλα αγελάδος, κ.ά.

Επιπρόσθετα, από την επεξεργασία των δεδομένων που αφορούσαν τη διατροφή των προώρων κατά τη βρεφική ηλικία, διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της προωρότητας και του μητρικού θηλασμού, με την τιμή του κριτηρίου χ^2 να είναι ίση με 33.24, $p < 0.001$ (Πίνακας 14). Συγκεκριμένα, το ποσοστό του μητρικού θηλασμού είναι σαφώς υψηλότερο στα τελειόμηνα (88.1%) συγκριτικά με τα πρόωρα (39.7%). Δεν διέφερε η διάρκεια του μητρικού θηλασμού μεταξύ προώρων και τελειομήνων.

Πίνακας 14 – Δεδομένα που αφορούν τον μητρικό θηλασμό στον πληθυσμό των προώρων και τελειομήνων

	<i>Πρόωρα (N=63)</i>	<i>Τελειόμηνα (N=73)</i>	<i>p-value</i>
<i>Δεδομένα που αφορούν τον μητρικό θηλασμό</i>			
Μητρικός θηλασμός, n (%)	25 (39.7)	59 (80.8)	<0.001
Διάρκεια μητρικού θηλασμού (μήνες)	3.5 (2.0-7.5)	3.0 (1.3-9.0)	0.55

6.1.2 Περιγραφική ανάλυση και σύγκριση των χαρακτηριστικών του ατομικού ιστορικού πέραν της περιγεννητικής/νεογνικής περιόδου του πληθυσμού της μελέτης

Σχετικά με την νοσηρότητα, πέραν της νεογνικής ηλικίας, του πληθυσμού των παιδιών που γεννήθηκαν πρόωρα, βρέθηκε ότι 15 παιδιά εμφάνιζαν συχνές λοιμώξεις αναπνευστικού, και συγκεκριμένα τουλάχιστον ένα επεισόδιο λοίμωξης αναπνευστικού ή βρογχόσπασμου/έτος. Επιπρόσθετα, 13 παιδιά γεννημένα πρόωρα είχαν ήπιες νευροαναπτυξιακές διαταραχές, με κυριότερες τις ήπιες διαταραχές της αντίληψης, τα μαθησιακά προβλήματα και τις διαταραχές συμπεριφοράς, και παρακολουθούνται από αναπτυξιολόγο. Τέλος, 13 παιδιά γεννημένα πρόωρα παρουσίαζαν ήπιες κινητικές διαταραχές.

Ο πληθυσμός των παιδιών που γεννήθηκαν ύστερα από τελειόμηνη κύηση δεν παρουσίαζε μείζονα νοσηρότητα κατά τη βρεφική και προσχολική ηλικία. Ένα μόλις παιδί εμφάνιζε ήπιες νευροαναπτυξιακές διαταραχές, και τρία παιδιά παρουσίαζαν συχνές λοιμώξεις αναπνευστικού συστήματος (τουλάχιστον ένα επεισόδιο λοίμωξης αναπνευστικού ή βρογχόσπασμου/έτος). Κανένα τελειόμηνο παιδί δεν βρέθηκε να παρουσιάζει κινητικές διαταραχές. Από τη σύγκριση του πληθυσμού των προώρων και των τελειομήνων, ως προς την νοσηρότητα τους πέρα από την νεογνική ηλικία, βρέθηκε σημαντική συσχέτιση της προωρότητας με αυξημένη νοσηρότητα από το αναπνευστικό σύστημα ($X^2=11.43$, $p=0.001$), με την εμφάνιση νευροαναπτυξιακών διαταραχών ($X^2=13.59$, $p<0.001$), καθώς και ήπιων κινητικών διαταραχών ($X^2=16.66$, $p<0.001$) (Πίνακας 15).

Πίνακας 15 – Δεδομένα που αφορούν την νοσηρότητα πέραν της νεογνικής ηλικίας στον πληθυσμό των προώρων και τελειομήνων

	<i>Πρόωρα (N=63)</i>	<i>Τελειόμηνα (N=73)</i>	<i>p-value</i>
<i>Δεδομένα που αφορούν την νοσηρότητα πέραν της νεογνικής ηλικίας</i>			
Νοσηρότητα αναπνευστικού, n (%)	15 (23.8)	3 (4.1)	0.001
Ήπιες νευροαναπτυξιακές διαταραχές, n (%)	13 (20.6)	1 (1.4)	<0.001
Ήπιες κινητικές διαταραχές, n (%)	13 (20.6)	0 (0)	<0.001

6.1.3 Περιγραφική ανάλυση και σύγκριση των χαρακτηριστικών του οικογενειακού ιστορικού του πληθυσμού της μελέτης

Έγινε καταγραφή της ηλικίας των γονέων κατά την εξέταση των συμμετεχόντων στο ιατρείο της Μονάδας Νεογνών, όπως και των σωματομετρικών τους παραμέτρων και της εκπαίδευσης τους (Πίνακας 16). Δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά της ηλικίας της μητέρας και του πατέρα, καθώς και των σωματομετρικών παραμέτρων μεταξύ γονέων προώρων και τελειομήνων. Επιπρόσθετα, δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ γονέων προώρων και τελειομήνων ως προς το μορφωτικό επίπεδο τόσο της μητέρας ($X^2=2.47$, $p=0.29$), όσο και του πατέρα ($X^2=0.45$, $p=0.80$) (Πίνακας 16).

Πίνακας 16 – Χαρακτηριστικά των γονέων του πληθυσμού των προώρων και τελειομήνων

	<i>Πρόωρα (N=63)</i>	<i>Τελειόμηνα (N=73)</i>	<i>p-value</i>
Ηλικία μητέρας (έτη)	43.8±5.3	43.2±5.4	0.32
Ηλικία πατέρα (έτη)	47.6±7.2	46.9±6.3	0.54
Σωματομετρικά στοιχεία της μητέρας			
Βάρος σώματος (Kg)	62.0 (56.0-80.0)	63.0 (58.0-76.0)	0.47
Ύψος σώματος (cm)	164.0 (159.5-168.0)	163.4±6.7	0.89
BMI (σε kg/m ²)	23.3 (20.7-28.5)	23.3 (21.6-27.0)	0.49
Εκπαίδευση της μητέρας			
Βασική, n (%)	4 (6.3)	1 (1.4)	0.29
Μέση, n (%)	32 (50.8)	37 (50.7)	
Ανώτερη/Ανώτατη, n (%)	27 (42.9)	35 (47.9)	
Σωματομετρικά στοιχεία του πατέρα			
Βάρος σώματος (Kg)	85.0 (79.8-95.0)	85.0 (77.3-95.8)	0.97
Ύψος σώματος (cm)	180.0 (172.0-184.0)	178.0 (174.8-182.3)	0.90
BMI (σε kg/m ²)	26.2 (25.1-29.6)	27.0 (24.8-29.8)	0.97
Εκπαίδευση του πατέρα			
Βασική, n (%)	4 (6.4)	3 (4.1)	0.80
Μέση, n (%)	37 (58.7)	42 (57.5)	
Ανώτερη/Ανώτατη, n (%)	22 (34.9)	28 (38.4)	

6.2 Περιγραφική ανάλυση και σύγκριση αθλητικής δραστηριότητας και διατροφικών συνηθειών μεταξύ προώρων και τελειομένων

Δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ προώρων και τελειομένων συγκριτικά με τη συχνότητα της αθλητικής δραστηριότητας τους (σε ώρες/εβδομάδα), καθώς και ως προς το βαθμό συμμόρφωσης των διατροφικών συνηθειών τους στη μεσογειακή διατροφή (Πίνακας 17).

Πίνακας 17 – Αθλητική δραστηριότητα και διατροφικές συνήθειες του πληθυσμού των προώρων και τελειομένων

	<i>Πρόωρα (N=63)</i>	<i>Τελειόμηνα (N=73)</i>	<i>p-value</i>
Αθλητική δραστηριότητα, (ώρες/εβδομάδα)	5.0 (4.0-7.0)	6.3±2.8	0.22
KIDMED score	6.0 (4.0-8.0)	6.0 (5.0-8.0)	0.78

6.3 Περιγραφική ανάλυση και σύγκριση σωματομετρικών χαρακτηριστικών μεταξύ προώρων και τελειομήνων

Από τη σύγκριση των μεταβλητών που αφορούν τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης μεταξύ προώρων και τελειομήνων, βρέθηκε ότι τα παιδιά που γεννήθηκαν πρόωρα είχαν υψηλότερες τιμές περιμέτρου μέσης ($p=0.02$), λόγου περιμέτρου μέσης προς περίμετρο ισχίων (WHR) ($p=0.05$), καθώς και περιμέτρου τραχήλου ($p=0.02$) συγκριτικά με τα παιδιά που γεννήθηκαν ύστερα από τελειομηνη κύηση (Πίνακας 18). Αντίθετα, δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των προώρων και τελειομήνων ως προς το βάρος και το ύψος σώματος, τον BMI, την περίμετρο ισχίων, καθώς τα z-scores του βάρους και του ύψους σώματος, και του BMI (Πίνακας 18).

Πίνακας 18 – Σωματομετρικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού των προώρων και τελειομήνων

	<i>Πρόωρα (N=63)</i>	<i>Τελειόμηνα (N=73)</i>	<i>p-value</i>
Βάρος σώματος (Kg)	42.0±11.9	38.4±10.2	0.07
Βάρος σώματος z-score	0.56±1.16	0.40±0.83	0.39
Ύψος σώματος (cm)	146.2±12.3	143.5±12.7	0.18
Ύψος σώματος z-score	0.36±0.93	0.34±0.95	0.90
BMI (kg/m²)	19.3±3.3	18.4±2.8	0.11
BMI z-score	0.44±1.09	0.35±0.96	0.41
Περίμετρος μέσης (cm)	72.1±9.9	68.3±8.6	0.02
Περίμετρος ισχίων (cm)	80.4±10.1	77.7±8.6	0.10
Λόγος περιμέτρου μέσης προς περίμετρο ισχίων (WHR)	0.90±0.05	0.88±0.04	0.05
Περίμετρος τραχήλου (cm)	30.0±2.5	29.0±1.8	0.02

Από τη σύγκριση των σωματομετρικών χαρακτηριστικών του πληθυσμού της μελέτης λαμβάνοντας υπ' όψιν το φύλο, προέκυψε ότι στον πληθυσμό των προώρων, τα αγόρια έχουν σημαντικά υψηλότερη περίμετρο τραχήλου συγκριτικά με τα κορίτσια ($p=0.04$), χωρίς να διαπιστώνεται σημαντική διαφορά στα λοιπά σωματομετρικά χαρακτηριστικά που μελετήθηκαν (Πίνακας 19). Επιπρόσθετα, η περίμετρος τραχήλου παρέμεινε σημαντικά υψηλότερη στα πρόωρα αγόρια συγκριτικά με τα τελειόμηνα αγόρια ($p=0.02$) (Πίνακας 19). Δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά ως προς τα υπόλοιπα σωματομετρικά χαρακτηριστικά που μελετήθηκαν μεταξύ προώρων και τελειομήνων λαμβάνοντας υπ' όψιν το φύλο (Πίνακας 19).

Πίνακας 19 – Σωματομετρικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού των προώρων και τελειομήνων με βάση το φύλο

	<i>Πρόωρα</i>		<i>Τελειόμηνα</i>	
	<i>Αγόρια (N=25)</i>	<i>Κορίτσια (N=38)</i>	<i>Αγόρια (N=37)</i>	<i>Κορίτσια (N=36)</i>
Βάρος σώματος (Kg)	43.8±13.3	40.8±11.0	38.2±9.8	38.6±10.6
Βάρος σώματος z-score	0.60±1.03	0.52±1.25	0.52±0.81	0.29±0.85
Ύψος σώματος (cm)	148.5±13.9	144.7±11.1	142.6±11.4	144.0±13.8
Ύψος σώματος z-score	0.48±0.98	0.28±0.91	0.34±0.86	0.34±1.04
BMI (kg/m²)	19.4±3.5	19.2±3.2	18.5±2.7	18.3±2.9
BMI z-score	0.45±1.28	0.43±0.95	0.49±0.85	0.21±1.05
Περίμετρος μέσης (cm)	73.3±11.2	71.3±8.9	68.2±9.0	68.4±8.2
Περίμετρος ισχίων (cm)	80.8±10.5	80.1±9.9	76.9±8.4	78.5±9.9
Λόγος περιμέτρου μέσης προς περίμετρο ισχίων (WHR)	0.90±0.04	0.89±0.06	0.89±0.04	0.87±0.05
Περίμετρος τραχήλου (cm)	30.8±2.6^{*†}	29.4±2.4[*]	29.3±1.9[†]	28.8±1.8

* $p<0.05$ στη σύγκριση πρόωρων αγοριών-πρόωρων κοριτσιών, † $p<0.05$ στη σύγκριση πρόωρων αγοριών-τελειομήνων αγοριών

6.4 Περιγραφική ανάλυση και σύγκριση τιμών αρτηριακής πίεσης μεταξύ προώρων και τελειομήνων

Τα παιδιά της μελέτης που γεννήθηκαν πρόωρα είχαν υψηλότερες τιμές τόσο συστολικής (ΣΑΠ), όσο και διαστολικής (ΔΑΠ), αρτηριακής πίεσης συγκριτικά με τα τελειόμηνα ($p=0.004$ και $p=0.02$, αντίστοιχα) (Πίνακας 20). Επιπρόσθετα, τα πρόωρα είχαν υψηλότερες τιμές z-scores τόσο της ΣΑΠ, όσο και της ΔΑΠ, συγκριτικά με τα τελειόμηνα ($p=0.006$ και $p=0.03$, αντίστοιχα) (Πίνακας 20). Δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά ως προς την καρδιακή συχνότητα μεταξύ προώρων και τελειομήνων (Πίνακας 20). Επιπρόσθετα, τόσο ο αριθμός των παιδιών με $\Sigma\text{ΑΠ} \geq 90^{\text{η}}$ εκατοστιαία θέση, όσο και ο αριθμός των παιδιών με $\Delta\text{ΑΠ} \geq 90^{\text{η}}$ εκατοστιαία θέση δεν διέφεραν μεταξύ προώρων και τελειομήνων (Πίνακας 20).

Πίνακας 20 – Αρτηριακή πίεση και καρδιακή συχνότητα των προώρων και τελειομήνων

	<i>Πρόωρα (N=63)</i>	<i>Τελειόμηνα (N=73)</i>	<i>p-value</i>
Συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) (mmHg)	107.7±11.8	102.2±9.0	0.004
Συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) z-score	0.27±0.95	-0.16±0.74	0.006
Διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) (mmHg)	66.6±7.4	63.6±7.3	0.02
Διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) z-score	0.42±0.63	0.18±0.59	0.03
ΣΑΠ $\geq 90^{\text{η}}$ εκατοστιαία θέση, n (%)	5 (7.94)	1 (1.37)	0.08
ΔΑΠ $\geq 90^{\text{η}}$ εκατοστιαία θέση, n (%)	5 (7.9)	1 (1.4)	0.09
Καρδιακή συχνότητα (παλμοί/λεπτό)	78.5±12.4	79.2±11.4	0.76

Από τη σύγκριση των τιμών της αρτηριακής πίεσης και καρδιακής συχνότητας του πληθυσμού της μελέτης, λαμβάνοντας υπ' όψιν το φύλο, βρέθηκε ότι στον πληθυσμό των προώρων, τα αγόρια είχαν υψηλότερες τιμές ΣΑΠ και ΣΑΠ z-score συγκριτικά με τα κορίτσια ($p=0.03$ και $p=0.05$, αντίστοιχα) (Πίνακας 21). Επιπρόσθετα, διαπιστώθηκε ότι τα πρόωρα αγόρια είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές ΣΑΠ και ΣΑΠ z-score συγκριτικά με τα τελειόμηνα αγόρια ($p=0.003$ και $p=0.01$, αντίστοιχα) (Πίνακας 21). Δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές των τιμών της ΔΑΠ, ΔΑΠ z-score και της καρδιακής συχνότητας ως προς το φύλο μεταξύ προώρων και τελειομήνων (Πίνακας 21). Επιπρόσθετα, στον πληθυσμό των προώρων, το άρρεν φύλο σχετίζεται με τιμές ΣΑΠ $\geq 90^{\text{η}}$ εκατοστιαία θέση ($X^2=3.77$, $p=0.05$) (Πίνακας 21).

Πίνακας 21 – Αρτηριακή πίεση και καρδιακή συχνότητα του πληθυσμού των προώρων και τελειομήνων με βάση το φύλο

	<i>Πρόωρα</i>		<i>Τελειόμηνα</i>	
	<i>Αγόρια (N=25)</i>	<i>Κορίτσια (N=38)</i>	<i>Αγόρια (N=37)</i>	<i>Κορίτσια (N=36)</i>
Συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) (mmHg)	111.7±10.8 ^{*†}	105.0±11.8 [*]	103.3±9.4 [†]	101.2±8.8
Συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) z-score	0.56±0.82 ^{*†}	0.08±0.99 [*]	-0.03±0.79 [†]	-0.28±0.68
Διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) (mmHg)	66.9±6.9	66.4±7.8	63.7±6.8	63.6±7.8
Διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) z-score	0.41±0.58	0.42±0.67	0.20±0.55	0.16±0.64
ΣΑΠ $\geq 90^{\text{η}}$ εκατοστιαία θέση, n (%)	4 (16.0) [*]	1 (2.6) [*]	1 (2.7)	0 (0)
ΔΑΠ $\geq 90^{\text{η}}$ εκατοστιαία θέση, n (%)	2 (8.0)	3 (7.9)	0 (0)	1 (2.8)
Καρδιακή συχνότητα (παλμοί/λεπτό)	75.6±11.2	80.5±12.9	76.9±10.8	81.5±11.7

* $p<0.05$ στη σύγκριση πρόωρων αγοριών-πρόωρων κοριτσιών, † $p<0.05$ στη σύγκριση πρόωρων αγοριών-τελειομήνων αγοριών

6.5 Περιγραφική ανάλυση και σύγκριση τιμών αιματολογικών παραμέτρων και βιοχημικών δεικτών μεταξύ προώρων και τελειομήνων

Δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ προώρων και τελειομήνων ως προς τις αιματολογικές παραμέτρους που μελετήθηκαν στη γενική αίματος των συμμετεχόντων, πλην του μέσου όγκου αιμοπεταλίων (MPV) (Πίνακας 22). Συγκεκριμένα, τα παιδιά της μελέτης που γεννήθηκαν πρόωρα είχαν μικρότερο MPV συγκριτικά με τα τελειόμηνα ($p < 0.001$) (Πίνακας 22). Μάλιστα, η διαφορά στον MPV μεταξύ προώρων και τελειομήνων παρέμεινε σημαντική λαμβάνοντας υπ' όψιν το φύλο (Πίνακας 23). Συγκεκριμένα, τα πρόωρα αγόρια και κορίτσια έχουν χαμηλότερο MPV συγκριτικά με τα τελειόμηνα αγόρια και κορίτσια, αντίστοιχα ($p = 0.003$ για τα αγόρια και $p = 0.01$ για τα κορίτσια). Δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά ως προς τις λοιπές αιματολογικές παραμέτρους της γενικής αίματος που μελετήθηκαν μεταξύ αγοριών και κοριτσιών στις ομάδες των προώρων και τελειομήνων (Πίνακας 23).

Πίνακας 22 – Αιματολογικές παράμετροι του πληθυσμού των προώρων και τελειομήνων

	<i>Πρόωρα (N=63)</i>	<i>Τελειόμηνα (N=73)</i>	<i>p-value</i>
Αιμοσφαιρίνη (gr/dL)	13.2±1.0	13.0±0.9	0.13
Αιματοκρίτης (%)	40.3±2.5	39.6±2.5	0.09
Μέσος όγκος ερυθρών (MCV) (fL)	82.7 (78.4-86.4)	81.7 (79.9-85.0)	0.75
Λευκά αιμοσφαίρια (x10³/μL)	6.0 (5.1-7.1)	5.8 (5.0-6.8)	0.40
Αιμοπετάλια (x10³/μL)	285.5 (248.5-316.5)	290.1±57.5	0.87
Μέσος όγκος αιμοπεταλίων (MPV) (fL)	7.3±0.9	7.9±1.0	<0.001

Πίνακας 23 – Αιματολογικές παράμετροι του πληθυσμού των προώρων και τελειομήνων με βάση το φύλο

	<i>Πρόωρα</i>		<i>Τελειόμηνα</i>	
	<i>Αγόρια (N=25)</i>	<i>Κορίτσια (N=38)</i>	<i>Αγόρια (N=37)</i>	<i>Κορίτσια (N=36)</i>
Αιμοσφαιρίνη (gr/dL)	13.4±1.0	13.0±0.9	13.1±0.7	12.8±1.0
Αιματοκρίτης (%)	40.7±2.7	40.1±2.4	39.7±2.2	39.4±2.9
Μέσος όγκος ερυθρών (MCV) (fL)	80.2±8.0	83.6 (79.9-86.6)	82.1 (80.2-84.8)	81.7 (78.9-85.3)
Λευκά αιμοσφάρια (x10³/μL)	5.7 (5.2-6.9)	6.3±1.3	5.6 (4.8-6.2)	6.8±1.6
Αιμοπετάλια (x10³/μL)	303.0±76.0	283.9±60.4	287.6±58.9	292.5±56.8
Μέσος όγκος αιμοπεταλίων (MPV) (fL)	7.2±0.9[†]	7.4±0.9[*]	7.9±0.9[†]	8.0±1.1[*]

*p<0.05 στη σύγκριση πρόωρων κοριτσιών-τελειομήνων κοριτσιών, †p<0.05 στη σύγκριση πρόωρων αγοριών-τελειομήνων αγοριών

Επιπρόσθετα, δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των προώρων και τελειομήνων που μελετήθηκαν ως προς τα επίπεδα λιπιδίων ορού νηστείας, και συγκεκριμένα τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης, LDL- και HDL-χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων, Apo-A1 και Apo-B (Πίνακας 24). Ομοίως, δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά στα επίπεδα της hs-CRP, στα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας, καθώς και στον HOMA-IR μεταξύ προώρων και τελειομήνων (Πίνακας 24). Στον πληθυσμό των προώρων, εννιά (9) παιδιά βρέθηκαν να έχουν αντίσταση στην ινσουλίνη, αριθμός ο οποίος δεν διέφερε από τον αντίστοιχο αριθμό των τελειομήνων παιδιών με αντίσταση στην ινσουλίνη ($X^2=1.14$, $p=0.29$). Τα παιδιά γεννημένα πρόωρα και τα παιδιά γεννημένα ύστερα από τελειομηνη κύηση που συμμετείχαν στη μελέτη δεν διέφεραν ως προς την νεφρική και ηπατική τους λειτουργία, ενώ διαπιστώθηκαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα ουρικού οξέος στα πρόωρα συγκριτικά με τα τελειόμηνα ($p=0.04$) (Πίνακας 24).

Λαμβάνοντας υπ' όψιν το φύλο, δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ προώρων και τελειομήνων ως προς τα επίπεδα λιπιδίων, τα επίπεδα της hs-CRP, γλυκόζης και

ινσουλίνης νηστείας, καθώς και ως προς τον HOMA-IR (Πίνακας 25). Στον πληθυσμό των τελειομήνων, τα επίπεδα ουρίας, SGOT και SGPT βρέθηκαν σημαντικά υψηλότερα στα αγόρια συγκριτικά με τα κορίτσια ($p=0.03$, $p=0.01$ και $p<0.001$, αντίστοιχα). Επιπρόσθετα, στα πρόωρα κορίτσια διαπιστώθηκαν υψηλότερα επίπεδα SGPT συγκριτικά με τα τελειόμηνα κορίτσια ($p=0.03$), ενώ στα πρόωρα αγόρια βρέθηκαν υψηλότερα επίπεδα ALP συγκριτικά με τα τελειόμηνα αγόρια ($p=0.04$) (Πίνακας 25).

Πίνακας 24 – Βιοχημικοί δείκτες του πληθυσμού των προώρων και τελειομήνων

	Πρόωρα (N=63)	Τελειόμηνα (N=73)	p-value
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	150.0 (135.0-176.0)	157.0 (141.0-167.0)	0.32
LDL (mg/dl)	74.0 (60.0-95.0)	80.0 (67.0-93.0)	0.38
HDL (mg/dl)	63.2±13.5	63.4±14.1	0.94
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	51.0 (40.0-68.0)	55.0 (39.0-70.0)	0.94
Apo-A1 (mg/dl)	148.2±21.9	149.0 (137.0-160.0)	0.41
Apo-B (mg/dl)	70.5 (63.0-84.5)	75.0 (66.0-84.0)	0.54
hs-CRP (mg/L)	1.7 (1.2-2.5)	1.7 (1.3-2.8)	0.95
Γλυκόζη (mg/dl)	78.6±9.2	79.8±7.0	0.39
Ινσουλίνη (μUI/ml)	7.0 (5.1-10.1)	6.7 (5.7-8.6)	0.93
HOMA-IR	1.28 (0.94-2.01)	1.30 (1.06-1.68)	0.83
HOMA-IR≥2.5, n (%)	9 (14.3)	6 (8.2)	0.29
Ουρία (mg/dl)	25.9±5.3	25.9±6.3	0.95
Κρεατινίνη (mg/dl)	0.51±0.08	0.53±0.10	0.35
Οξαλοξική τρανσαμινάση (SGOT) (U/L)	23.0 (18.0-26.0)	23.0 (20.0-28.0)	0.32
Πυροσταφιλική τρανσαμινάση (SGPT) (U/L)	15.0 (12.0-19.0)	14.0 (12.0-16.0)	0.12
γ-γλουταμυλ- τρανσφεράση (γGT) (U/L)	11.0 (9.0-12.0)	10.0 (9.0-13.0)	0.81
Αλκαλική φωσφατάση (ALP) (U/L)	244.0±78.5	229.7±77.1	0.30

Ουρικό οξύ (mg/dl)	4.27±0.83	3.80 (3.10-4.70)	0.04
--------------------	-----------	------------------	------

Πίνακας 25 – Βιοχημικοί δείκτες του πληθυσμού των προώρων και τελειομήνων με βάση το φύλο

	<i>Πρόωρα</i>		<i>Τελειόμηνα</i>	
	<i>Αγόρια (N=25)</i>	<i>Κορίτσια (N=38)</i>	<i>Αγόρια (N=37)</i>	<i>Κορίτσια (N=36)</i>
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	154.6±33.6	149.0 (137.3-171.5)	154.4±19.7	154.5 (142.3-168.0)
LDL (mg/dl)	82.2±27.0	79.6±32.0	79.3±21.0	79.0 (67.5-91.8)
HDL (mg/dl)	61.4±13.5	64.3±13.6	64.4±16.7	62.3±11.2
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	54.8±23.5	53.0 (42.8-75.3)	45.0 (38.0-64.0)	58.5 (43.5-76.8)
Apo-A1 (mg/dl)	148.6±26.6	148.0±18.7	153.0±23.5	150.3±18.1
Apo-B (mg/dl)	76.7±18.6	69.5 (62.8-81.0)	73.2±14.7	75.5 (69.0-85.5)
hs-CRP (mg/L)	2.3±1.9	1.7 (1.3-2.2)	1.7 (1.2-3.0)	1.7 (1.3-2.8)
Γλυκόζη (mg/dl)	78.9±8.9	78.4±9.5	80.1±6.7	79.6±7.3
Ινσουλίνη (μUI/ml)	6.2 (5.2-7.7)	7.7 (5.1-11.9)	6.1 (5.4-7.9)	6.8 (5.7-9.5)
HOMA-IR	1.18 (0.93-1.57)	1.55 (0.97-2.32)	1.27 (0.99-1.59)	1.32 (1.11-1.85)
HOMA-IR≥2.5, n (%)	2 (8)	7 (18.4)	2 (5.4)	4 (11.1)
Ουρία (mg/dl)	26.8±6.0	25.3±4.9	27.5±6.7*	24.3±5.4*
Κρεατινίνη (mg/dl)	0.52±0.10	0.50±0.07	0.54±0.11	0.52±0.10
Οξαλοξική τρανσαμινάση (SGOT) (U/L)	23.0±5.6	22.6±6.1	25.0 (22.0-30.0)*	21.8±5.0*
Πυροσταφιλική τρανσαμινάση	16.7±4.6	14.0 (12.0-19.0)†	16.7±4.8*	12.0 (11.3-15.0)*†

(SGPT) (U/L)				
γ-γλουταμυλ- τρανσφεράση (γGT) (U/L)	11.0±2.5	11.0 (8.0-12.0)	11.0 (9.0-13.0)	10.6±3.1
Αλκαλική φωσφατάση (ALP) (U/L)	266.9±72.3[§]	229.0±79.8	227.5±67.0[§]	208.0 (188.8- 283.5)
Ουρικό οξύ (mg/dl)	4.35±0.93	4.22±0.76	3.91±1.22	4.03±0.81

*p<0.05 στη σύγκριση τελειόμηνων αγοριών-τελειόμηνων κοριτσιών, †p<0.05 στη σύγκριση πρόωρων κοριτσιών-τελειόμηνων κοριτσιών, §p<0.05 στη σύγκριση πρόωρων αγοριών-τελειόμηνων αγοριών

6.6 Περιγραφική ανάλυση και σύγκριση παραμέτρων πήξης μεταξύ προώρων και τελειομήνων

Από τη σύγκριση των παραμέτρων πήξης που μελετήθηκαν μεταξύ του πληθυσμού των προώρων και των τελειομήνων της μελέτης βρέθηκε ότι τα επίπεδα της πρωτεΐνης S είναι σημαντικά χαμηλότερα στα πρόωρα συγκριτικά με τα τελειόμηνα (p=0.02), ενώ από τη μελέτη της αδρής λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων, βρέθηκε ότι ο χρόνος PFA-100 (CoII/Erin) είναι σημαντικά παρατεταμένος στα πρόωρα συγκριτικά με τα τελειόμηνα (p=0.003) (Πίνακας 26). Δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ προώρων και τελειομήνων ως προς τις άλλες παραμέτρους πήξης που μελετήθηκαν (Πίνακας 26).

Πίνακας 26 – Παράμετροι πήξης του πληθυσμού των προώρων και τελειομήνων

	<i>Πρόωρα (N=63)</i>	<i>Τελειόμηνα (N=73)</i>	<i>p-value</i>
PT (sec)	12.6±0.9	12.4±0.7	0.31
aPTT (sec)	30.3±2.5	30.8±3.7	0.41
Ινωδογόνο (mg%)	279.6±42.0	283.6±47.0	0.61
Παράγοντας VIII (%)	120.3±32.6	120.6±27.1	0.95
Παράγοντας IX (%)	90.6±16.0	90.0±13.4	0.81
vWFAg (%)	106.6±35.2	109.4±31.4	0.63
Rcof (%)	98.4±33.9	102.2±28.1	0.49

Αντιθρομβίνη III (%)	110.9±12.2	112.3±9.3	0.45
Πρωτεΐνη C (%)	98.3±19.2	101.4±14.4	0.31
Πρωτεΐνη S (ελεύθερη) (%)	86.1±11.1	91.9±14.0	0.02
Πλασμινογόνο (%)	95.5±11.3	98.3±11.4	0.18
PFA-100 (Coll/Epin) (sec)	119.4±27.6	106.7±17.0	0.003
PAI-1 (U/ml)	1.02±0.72	0.80±0.59	0.27

Λαμβάνοντας υπ' όψιν το φύλο, βρέθηκε ότι τα πρόωρα αγόρια έχουν σημαντικά παρατεταμένο PT και χρόνο PFA-100 συγκριτικά με τα τελειόμηνα αγόρια ($p=0.04$ και $p=0.01$, αντίστοιχα) (Πίνακας 27). Επιπρόσθετα, χαμηλότερα επίπεδα πρωτεΐνης S στα πρόωρα συγκριτικά με τα τελειόμηνα διαπιστώνονται στον πληθυσμό των κοριτσιών ($p=0.01$) (Πίνακας 27). Δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές ως προς τις άλλες παραμέτρους πήξης που μελετήθηκαν λαμβάνοντας υπ' όψιν το φύλο (Πίνακας 27).

Πίνακας 27 – Παράμετροι πήξης του πληθυσμού των προώρων και τελειομήνων με βάση το φύλο

	<i>Πρόωρα</i>		<i>Τελειόμηνα</i>	
	<i>Αγόρια (N=25)</i>	<i>Κορίτσια (N=38)</i>	<i>Αγόρια (N=37)</i>	<i>Κορίτσια (N=36)</i>
PT (sec)	12.8±1.0*	12.4±0.7	12.3±0.7*	12.5±0.6
aPTT (sec)	30.2±1.9	30.4±2.8	30.3±3.3	31.2±3.9
Ινωδογόνο (mg%)	276.4±42.4	281.8±42.2	274.5±46.8	292.5±46.0
Παράγοντας VIII (%)	115.8±26.3	123.2±36.2	120.5±23.3	120.8±30.7
Παράγοντας IX (%)	88.6±12.8	91.9±17.9	87.4±13.7	92.4±12.7
vWFAg (%)	108.4±35.8	105.2±35.2	107.8±31.6	111.0±31.6
Rcof (%)	97.6±35.4	98.9±33.2	101.2±27.8	103.1±28.7

Αντιθρομβίνη III (%)	108.3±11.9	112.6±12.2	112.2±9.7	112.4±8.9
Πρωτεΐνη C (%)	95.6±23.9	100.3±15.1	102.3±15.7	100.5±13.3
Πρωτεΐνη S (ελεύθερη) (%)	88.8±12.7	83.9±9.3[†]	91.1±11.7	92.7±16.2[†]
Πλασμινογόνο (%)	93.4±11.8	97.0±10.8	95.6±10.3	100.8±11.9
PFA-100 (Coll/Epin) (sec)	123.3±27.4[*]	116.6±27.7	108.0±15.0[*]	105.5±18.8
PAI-1 (U/ml)	1.01±0.76	1.03±0.71	0.91±0.63	0.70±0.55

*p<0.05 στη σύγκριση πρόωρων αγοριών-τελειόμηνων αγοριών, †p<0.05 στη σύγκριση πρόωρων κοριτσιών-τελειόμηνων κοριτσιών

6.7 Περιγραφική ανάλυση και σύγκριση υπερηχογραφικών δεικτών ενδοθηλιακής λειτουργίας μεταξύ προώρων και τελειομήνων

6.7.1 Περιγραφική ανάλυση και σύγκριση υπερηχογραφικής μέτρησης του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των κοινών καρωτίδων (cIMT) και της κοιλιακής αορτής (aIMT) μεταξύ προώρων και τελειομήνων

Τα παιδιά της μελέτης που γεννήθηκαν πρόωρα είχαν αυξημένες τιμές πάχους του έσω-μέσου χιτώνα (cIMT) της αριστερής και δεξιάς κοινής καρωτίδας, καθώς και του μέσου cIMT των κοινών καρωτίδων, συγκριτικά με τα παιδιά που γεννήθηκαν ύστερα από τελειόμηνη κύηση (Πίνακας 28). Ομοίως, το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα της κοιλιακής αορτής (aIMT) των προώρων βρέθηκε ότι είναι σημαντικά μεγαλύτερο συγκριτικά με τα τελειόμηνα (Πίνακας 28).

Λαμβάνοντας υπ' όψιν το φύλο, τα πρόωρα κορίτσια είχαν αυξημένο cIMT αριστερής και δεξιάς κοινής καρωτίδας, καθώς και μέσο cIMT των κοινών καρωτίδων συγκριτικά με τα τελειόμηνα κορίτσια (p=0.01, p<0.001 και p<0.001, αντίστοιχα) (Πίνακας 29). Αντίστοιχα, τα πρόωρα αγόρια είχαν αυξημένο cIMT αριστερής και δεξιάς κοινής καρωτίδας, μέσο cIMT των κοινών καρωτίδων, καθώς και aIMT συγκριτικά με τα τελειόμηνα αγόρια (p=0.001, p<0.001, p<0.001 και p=0.01, αντίστοιχα) (Πίνακας 29). Δεν διαπιστώθηκαν άλλες σημαντικές διαφορές

στην υπερηχογραφική μέτρηση του cIMT και aIMT στον πληθυσμό της μελέτης λαμβάνοντας υπ'όψιν το φύλο (Πίνακας 29).

Τυχαίο εύρημα της μελέτης, κατά την εξέταση του aIMT, ήταν η ανεύρεση λιπώδους διήθησης ήπατος βαθμού 1 σε δύο (2) από τα κορίτσια που γεννήθηκαν πρόωρα.

Πίνακας 28 – Υπερηχογραφική μέτρηση cIMT και aIMT του πληθυσμού των προώρων και τελειομήνων

	<i>Πρόωρα</i> (N=63)	<i>Τελειόμηνα</i> (N=73)	<i>p-value</i>
cIMT αριστερής κοινής καρωτίδας (mm)	0.32±0.05	0.29±0.04	<0.001
cIMT δεξιάς κοινής καρωτίδας (mm)	0.33±0.05	0.28±0.03	<0.001
Μέσο cIMT κοινών καρωτίδων (mm)	0.33±0.04	0.28±0.04	<0.001
aIMT (mm)	0.44±0.12	0.39±0.07	0.01

Πίνακας 29 – Υπερηχογραφική μέτρηση cIMT και aIMT του πληθυσμού των προώρων και τελειομήνων με βάση το φύλο

	<i>Πρόωρα</i>		<i>Τελειόμηνα</i>	
	<i>Αγόρια</i> (N=25)	<i>Κορίτσια</i> (N=38)	<i>Αγόρια</i> (N=37)	<i>Κορίτσια</i> (N=36)
cIMT αριστερής κοινής καρωτίδας (mm)	0.34±0.06[†]	0.32±0.04[*]	0.27 (0.26-0.31)[†]	0.29±0.04[*]
cIMT δεξιάς κοινής καρωτίδας (mm)	0.34±0.04[†]	0.32±0.05[*]	0.27 (0.25-0.31)[†]	0.28±0.03[*]
Μέσο cIMT κοινών καρωτίδων (mm)	0.34±0.05[†]	0.32±0.04[*]	0.27 (0.26-0.30)[†]	0.29±0.03[*]
aIMT (mm)	0.44±0.10[†]	0.40 (0.37-0.45)	0.39±0.06[†]	0.39±0.08

*p<0.05 στη σύγκριση πρόωρων κοριτσιών-τελειομήνων κοριτσιών, †p<0.05 στη σύγκριση πρόωρων αγοριών-τελειομήνων αγοριών

6.7.2 Περιγραφική ανάλυση και σύγκριση υπερηχογραφικής μέτρησης της ενδοθηλιο-εξαρτώμενης αγγειοδιαστολής (FMD) της βραχιονίου αρτηρίας μεταξύ προώρων και τελειομήνων

Τα πρόωρα βρέθηκε να έχουν σημαντικά χαμηλότερη μέγιστη ταχύτητα ροής (peak velocity) της βραχιονίου αρτηρίας στη φάση της υπεραϊμίας συγκριτικά με τα τελειόμηνα ($p=0.001$) (Πίνακας 30). Ωστόσο, δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ προώρων και τελειομήνων ως προς την ενδοθηλιο-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή (FMD) της βραχιονίου αρτηρίας, αλλά και ως προς τη διάμετρο (baseline diameter) και ταχύτητα (baseline velocity) ηρεμίας της βραχιονίου αρτηρίας, ως προς τη μέγιστη διάμετρο (peak diameter) και τον χρόνο (time of peak) που χρειάστηκε για τη μέγιστη διάμετρο της βραχιονίου αρτηρίας (Πίνακας 30).

Πίνακας 30 – Υπερηχογραφική μέτρηση της FMD της βραχιονίου αρτηρίας στον πληθυσμό των προώρων και τελειομήνων

	Πρόωρα (N=63)	Τελειόμηνα (N=73)	p-value
Διάμετρος ηρεμίας βραχιονίου αρτηρίας (mm)	2.88±0.32	2.92±0.31	0.57
Ταχύτητα ηρεμίας βραχιονίου αρτηρίας (cm/s)	71.5 (62.2-79.8)	67.3 (59.9-88.7)	0.96
Μέγιστη διάμετρος βραχιονίου αρτηρίας (mm)	3.25±0.38	3.27±0.37	0.83
Χρόνος για μέγιστη διάμετρο βραχιονίου αρτηρίας (sec)	60.0 (45.0-75.0)	60.0 (33.8-75.0)	0.67
Μέγιστη ταχύτητα βραχιονίου αρτηρίας (cm/s)	103.7 (91.4-118.5)	119.9 (105.3-127.2)	0.001
Ενδοθηλιο- εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή (FMD) βραχιονίου αρτηρίας (%)	12.85±7.84	12.05±7.32	0.53

Από τη σύγκριση των παραπάνω παραμέτρων λαμβάνοντας υπ' όψιν το φύλο, βρέθηκε ότι στον πληθυσμό των προώρων, τα αγόρια είχαν μεγαλύτερη διάμετρο και ταχύτητα ηρεμίας, καθώς και μεγαλύτερη μέγιστη διάμετρο της βραχιονίου αρτηρίας συγκριτικά με τα κορίτσια ($p=0.02$, $p=0.01$ και $p<0.001$, αντίστοιχα) (Πίνακας 31). Επιπρόσθετα, τα πρόωρα κορίτσια χρειάστηκαν μικρότερο χρόνο για τη μέγιστη διάμετρο της βραχιονίου αρτηρίας και είχαν μικρότερο FMD της βραχιονίου αρτηρίας συγκριτικά με τα πρόωρα αγόρια ($p=0.04$ και $p=0.03$, αντίστοιχα) (Πίνακας 31). Αντίστοιχα, στον πληθυσμό των τελειομήνων, τα αγόρια είχαν μεγαλύτερη διάμετρο ηρεμίας και μέγιστη διάμετρο της βραχιονίου αρτηρίας συγκριτικά με τα κορίτσια ($p=0.05$ και $p=0.01$, αντίστοιχα). Επιπλέον, η σημαντικά χαμηλότερη μέγιστη ταχύτητα ροής της βραχιονίου αρτηρίας στη φάση της υπεραιμίας που βρέθηκε στα πρόωρα συγκριτικά με τα τελειόμηνα, παρέμεινε όταν εξετάστηκαν ξεχωριστά ο πληθυσμός των αγοριών και κοριτσιών. Συγκεκριμένα, τα πρόωρα αγόρια και κορίτσια έχουν σημαντικά χαμηλότερη μέγιστη ταχύτητα ροής της βραχιονίου αρτηρίας συγκριτικά με τα τελειόμηνα αγόρια και κορίτσια, αντίστοιχα ($p=0.01$ και $p=0.05$, αντίστοιχα). Στον Πίνακα 31 απεικονίζεται η υπερηχογραφική μέτρηση της FMD της βραχιονίου αρτηρίας στον πληθυσμό των προώρων και τελειομήνων λαμβάνοντας υπ' όψιν το φύλο.

Πίνακας 31 – Υπερηχογραφική μέτρηση της FMD της βραχιονίου αρτηρίας στον πληθυσμό των προώρων και τελειομήνων με βάση το φύλο

	<i>Πρόωρα</i>		<i>Τελειόμηνα</i>	
	<i>Αγόρια (N=25)</i>	<i>Κορίτσια (N=38)</i>	<i>Αγόρια (N=37)</i>	<i>Κορίτσια (N=36)</i>
Διάμετρος ηρεμίας βραχιονίου αρτηρίας (mm)	3.03±0.32*	2.78±0.28*	2.99±0.30†	2.84±0.29†
Ταχύτητα ηρεμίας βραχιονίου αρτηρίας (cm/s)	77.4 (66.5-83.8)*	67.3±14.8*	73.4 (60.1-95.0)	65.4 (57.4-75.6)
Μέγιστη διάμετρος βραχιονίου αρτηρίας (mm)	3.49±0.29*	3.10±0.34*	3.38±0.36†	3.14±0.35†

Χρόνος για μέγιστη διάμετρο βραχιονίου αρτηρίας (sec)	60.0 (60.0-90.0) *	45 (37.5-75.0) *	60.0 (45.0-75.0)	60.0 (30.0-75.0)
Μέγιστη ταχύτητα βραχιονίου αρτηρίας (cm/s)	101.4 (94.6-121.0)[§]	103.3±22.6[¶]	116.7±18.4[§]	117.7±22.5[¶]
Ενδοθηλιο-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή (FMD) βραχιονίου αρτηρίας (%)	15.35±8.80 *	11.15±6.73 *	13.09±5.06	10.87±6.65

*p<0.05 στη σύγκριση πρόωρων αγοριών-πρόωρων κοριτσιών, †p<0.05 στη σύγκριση τελειόμηνων αγοριών-τελειόμηνων κοριτσιών, §p<0.05 στη σύγκριση πρόωρων αγοριών-τελειόμηνων αγοριών, ¶p<0.05 στη σύγκριση πρόωρων κοριτσιών-τελειόμηνων κοριτσιών

6.8 Περιγραφική ανάλυση και σύγκριση παραμέτρων υπερηχοκαρδιογραφικής μελέτης μεταξύ προώρων και τελειομήνων

Από τις παραμέτρους της υπερηχοκαρδιογραφικής μελέτης που ελέγχθηκαν στον πληθυσμό της μελέτης, δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ προώρων και τελειομήνων ως προς το κλάσμα εξώθησης (EF) και το κλάσμα βράχυνσης (SF) της αριστερής κοιλίας, ως προς το τελοδιαστολικό πάχος του μεσοκοιλιακού διαφράγματος (IVSd), της τελοσυστολικής (LVIDs) και τελοδιαστολικής (LVIDd) εσωτερικής διαμέτρου της αριστερής κοιλίας, ως προς το τελοδιαστολικό πάχος του οπίσθιου τοιχώματος της αριστερής κοιλίας (LVPWd), τη μάζα της αριστερής κοιλίας (LVM) και το σχετικό πάχος των τοιχωμάτων (RWT) (Πίνακας 32). Ωστόσο, η μέση πίεση και μέση ταχύτητα της πνευμονικής αρτηρίας βρέθηκαν να είναι σημαντικά υψηλότερες στον πληθυσμό των προώρων συγκριτικά με τον πληθυσμό των τελειομήνων (p=0.04 και p=0.02, αντίστοιχα) (Πίνακας 32).

Πίνακας 32 – Παράμετροι υπερηχοκαρδιογραφικής μελέτης στον πληθυσμό των προώρων και τελειομήνων

	<i>Πρόωρα (N=63)</i>	<i>Τελειόμηνα (N=73)</i>	<i>p-value</i>
Κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (EF) (%)	71.0 (68.3-75.0)	70.3 (67.9-73.9)	0.24
Κλάσμα βράχυνσης αριστερής κοιλίας (SF) (%)	39.9 (38.0-43.2)	39.0 (37.0-42.0)	0.20
Τελοδιαστολικό πάχος μεσοκοιλιακού διαφράγματος (IVSd) (mm)	7.66±1.67	7.31±1.58	0.24
Τελοδιαστολική εσωτερική διάμετρος αριστερής κοιλίας (LVIDd) (mm)	37.26±4.87	37.21±6.00	0.96
Τελοσυστολική εσωτερική διάμετρος αριστερής κοιλίας (LVIDs) (mm)	22.33±3.31	23.26±4.08	0.17
Τελοδιαστολικό πάχος οπίσθιου τοιχώματος αριστερής κοιλίας (LVPWd) (mm)	6.17±1.96	6.27±1.67	0.76
Μάζα αριστερής κοιλίας (LVM) (g)	64.7 (50.4-85.8)	65.8 (53.0-85.1)	0.90
Δείκτης μάζας αριστερής κοιλίας (LVMI) (g/m²)	53.3±14.2	55.9±12.4	0.30
Σχετικό πάχος τοιχωμάτων (RWT)	0.38±0.09	0.37±0.10	0.90
Μέση πίεση πνευμονικής αρτηρίας (mmHg)	4.68 (3.68-6.26)	3.98 (3.33-5.37)	0.04
Μέση ταχύτητα πνευμονικής αρτηρίας (m/s)	1.09 (0.96-1.27)	1.00 (0.91-1.15)	0.02

Από τη σύγκριση των παραπάνω παραμέτρων λαμβάνοντας υπ' όψιν το φύλο, βρέθηκε ότι στον πληθυσμό των προώρων, τα αγόρια είχαν μεγαλύτερο IVSd, LVIDd, LVM και LVMI συγκριτικά με τα κορίτσια ($p=0.04$, $p=0.03$, $p=0.02$ και $p=0.001$, αντίστοιχα) (Πίνακας 33). Αντίστοιχα και στον πληθυσμό των τελειομήνων, τα αγόρια είχαν μεγαλύτερο LVMI συγκριτικά με τα κορίτσια ($p=0.04$) (Πίνακας 33). Στον πληθυσμό των κοριτσιών, οι τιμές της μέσης πίεσης και μέσης ταχύτητας της πνευμονικής αρτηρίας ήταν υψηλότερες στα πρόωρα συγκριτικά με τα τελειόμηνα ($p=0.01$ και $p=0.01$, αντίστοιχα) (Πίνακας 33). Δεν διαπιστώθηκαν άλλες σημαντικές διαφορές στις υπερηχοκαρδιογραφικές παραμέτρους στον πληθυσμό της μελέτης λαμβάνοντας υπ' όψιν το φύλο (Πίνακας 33).

Πίνακας 33 – Παράμετροι υπερηχοκαρδιογραφικής μελέτης στον πληθυσμό των προώρων και τελειομήνων με βάση το φύλο

	<i>Πρόωρα</i>		<i>Τελειόμηνα</i>	
	<i>Αγόρια (N=25)</i>	<i>Κορίτσια (N=38)</i>	<i>Αγόρια (N=37)</i>	<i>Κορίτσια (N=36)</i>
Κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (EF) (%)	70.2 (67.9-75.0)	71.2 (69.0-75.0)	70.2±4.0	70.4 (68.7-74.6)
Κλάσμα βράχυνσης αριστερής κοιλίας (SF) (%)	40.2±4.3	40.0 (38.0-43.2)	39.1±3.2	39.1 (37.2-42.7)
Τελοδιαστολικό πάχος μεσοκοιλιακού διαφράγματος (IVSd) (mm)	8.18±1.71*	7.28±1.56*	7.46±1.68	7.17±1.49
Τελοδιαστολική εσωτερική διάμετρος αριστερής κοιλίας (LVIDd) (mm)	38.91±5.29*	36.07±4.24*	37.98±5.19	36.41±6.70
Τελοσυστολική εσωτερική διάμετρος αριστερής κοιλίας (LVIDs) (mm)	23.18±3.54	21.72±3.04	23.17±3.46	23.35±4.69
Τελοδιαστολικό πάχος οπίσθιου τοιχώματος	6.47±1.68	5.95±2.13	6.40±1.41	6.13±1.91

αριστερής κοιλίας (LVPWd) (mm)				
Μάζα αριστερής κοιλίας (LVM) (g)	81.1±25.5*	63.8±27.4*	71.2±17.6	59.7 (50.8-81.5)
Δείκτης μάζας αριστερής κοιλίας (LVMI) (g/m ²)	60.0±10.1*	48.6±14.8*	57.9±10.6[†]	49.9 (44.9-60.2)[†]
Σχετικό πάχος τοιχωμάτων (RWT)	0.38±0.08	0.37±0.09	0.35 (0.30-0.41)	0.37±0.08
Μέση πίεση πνευμονικής αρτηρίας (mmHg)	4.69±1.53	4.75 (3.92-6.54)[§]	4.80±2.02	3.75 (3.12-4.70)[§]
Μέση ταχύτητα πνευμονικής αρτηρίας (m/s)	1.11±0.24	1.14±0.20[§]	1.07±0.22	1.01±0.18[§]

*p<0.05 στη σύγκριση πρόωρων αγοριών-πρόωρων κοριτσιών, [†]p<0.05 στη σύγκριση τελειόμηνων αγοριών-τελειόμηνων κοριτσιών, [§]p<0.05 στη σύγκριση πρόωρων κοριτσιών-τελειόμηνων κοριτσιών

6.9 Περιγραφική ανάλυση και σύγκριση κυτταρικών δεικτών ενδοθηλιακής λειτουργίας μεταξύ προώρων και τελειομήνων

6.9.1 Περιγραφική ανάλυση και σύγκριση κυτταρομετρικής ανάλυσης των ενδοθηλιακών μικροσωματιδίων (EMPs) μεταξύ προώρων και τελειομήνων

Από την κυτταρομετρική ανάλυση των EMPs βρέθηκε ότι τα κυκλοφορούντα CD62E(+), CD144(+) και CD31(+)/CD42b(-) EMPs είναι σημαντικά υψηλότερα στον πληθυσμό των προώρων συγκριτικά με τον πληθυσμό των τελειομήνων ($p=0.01$, $p<0.001$ και $p<0.001$, αντίστοιχα) (Πίνακας 34, Εικόνες 25 και 26). Οι διαφορές αυτές των EMPs μεταξύ προώρων και τελειομήνων παρέμειναν σημαντικές λαμβάνοντας υπ' όψιν το φύλο. Στον πληθυσμό των κοριτσιών, τα κυκλοφορούντα CD62E(+), CD144(+) και CD31(+)/CD42b(-) EMPs βρέθηκαν σημαντικά υψηλότερα στα πρόωρα συγκριτικά με τα τελειόμηνα ($p=0.004$, $p<0.001$ και $p=0.001$, αντίστοιχα) (Πίνακας 35). Αντίστοιχα, στον πληθυσμό των αγοριών, τα κυκλοφορούντα CD31(+)/CD42b(-) EMPs παρέμειναν σημαντικά υψηλότερα στα πρόωρα συγκριτικά με τα τελειόμηνα ($p=0.04$ (Πίνακας 35)). Δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά στη συγκέντρωση των κυκλοφορούντων EMPs με βάση το φύλο εξετάζοντας μεμονωμένα τον πληθυσμό των προώρων και τον πληθυσμό των τελειομήνων (Πίνακας 35).

Πίνακας 34 – Ενδοθηλιακά μικροσωματίδια (EMPs) στον πληθυσμό των προώρων και τελειομήνων

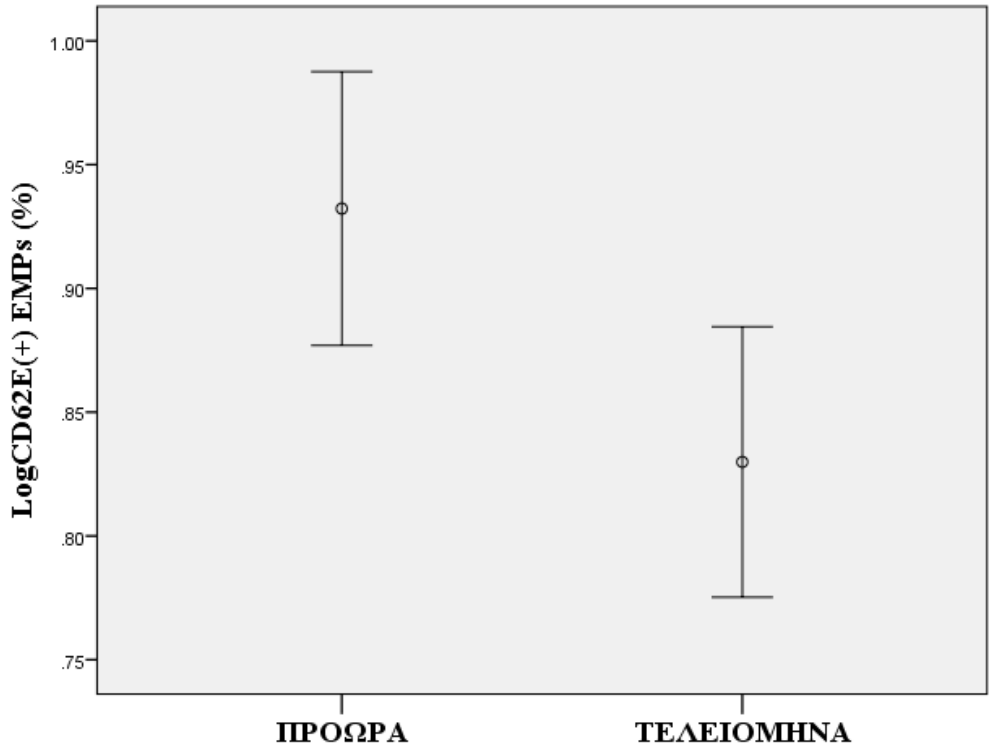
	<i>Πρόωρα</i> (<i>N=63</i>)	<i>Τελειόμηνα</i> (<i>N=73</i>)	<i>p-value</i>
CD62E(+) EMPs (%)	8.71 (6.40-11.96)	7.58 (4.63-9.79)	0.01
CD144(+) EMPs (%)	1.61 (0.62-4.38)	0.93 (0.42-1.62)	<0.001
CD31(+)/CD42b(-) EMPs (%)	24.35 (8.50-53.73)	7.68 (3.27-15.91)	<0.001

Πίνακας 35 – Ενδοθηλιακά μικροσωματίδια (EMPs) στον πληθυσμό των προώρων και τελειομήνων με βάση το φύλο

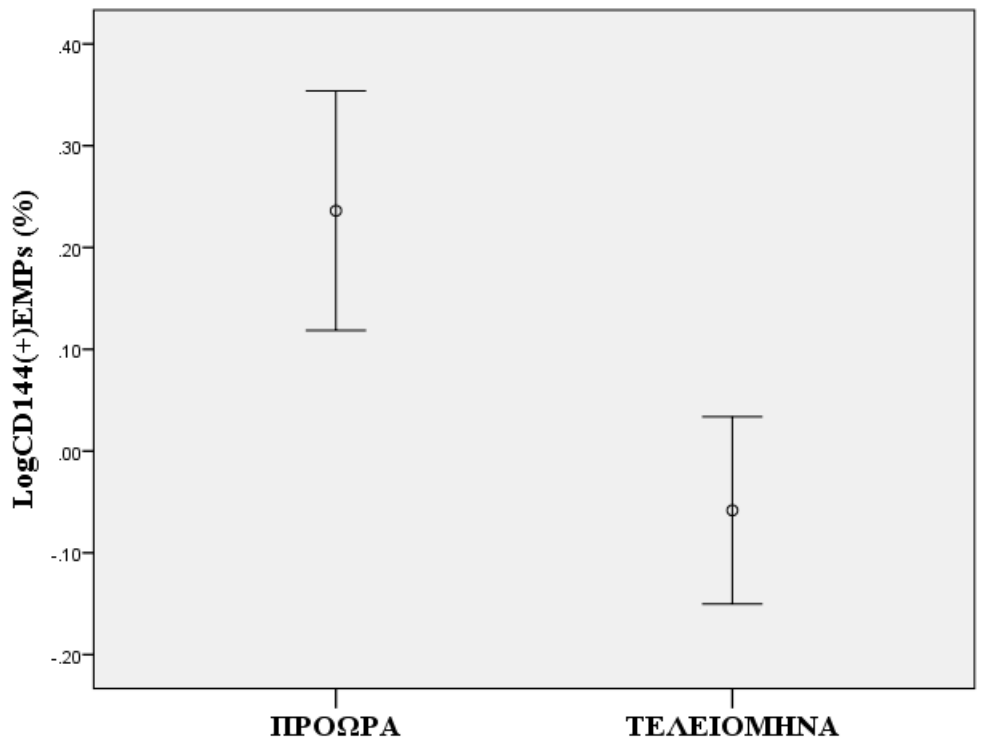
	<i>Πρόωρα</i>		<i>Τελειόμηνα</i>	
	<i>Αγόρια (N=25)</i>	<i>Κορίτσια (N=38)</i>	<i>Αγόρια (N=37)</i>	<i>Κορίτσια (N=36)</i>
CD62E(+) EMPs (%)	6.98 (5.93-14.53)	9.25 (7.10-11.21) *	8.18 (5.46-10.33)	6.47 (4.33-9.34) *
CD144(+) EMPs (%)	1.00 (0.52-5.40)	2.24 (1.10-4.08) *	0.95 (0.44-2.05)	0.91 (0.39-1.56) *
CD31(+)/ CD42b(-) EMPs (%)	24.35 (4.05- 51.02) †	24.57 (9.76-56.45) *	7.68 (3.47-15.32) †	6.90 (3.10-16.58) *

*p<0.05 στη σύγκριση πρόωρων κοριτσιών-τελειόμηνων κοριτσιών, †p<0.05 στη σύγκριση πρόωρων αγοριών-τελειόμηνων αγοριών

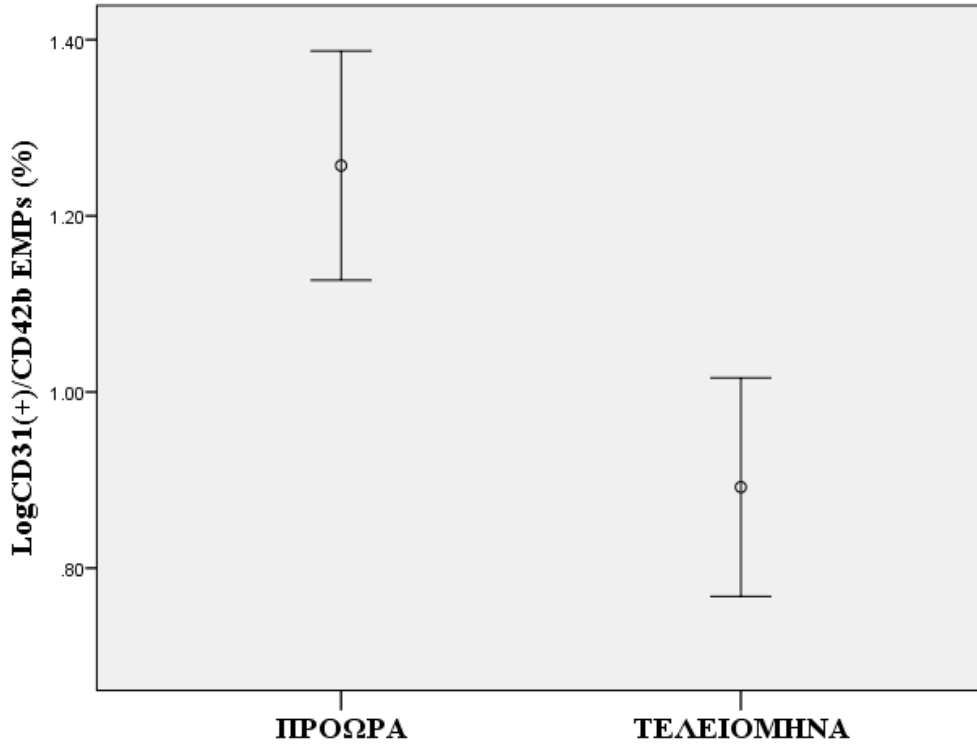
A



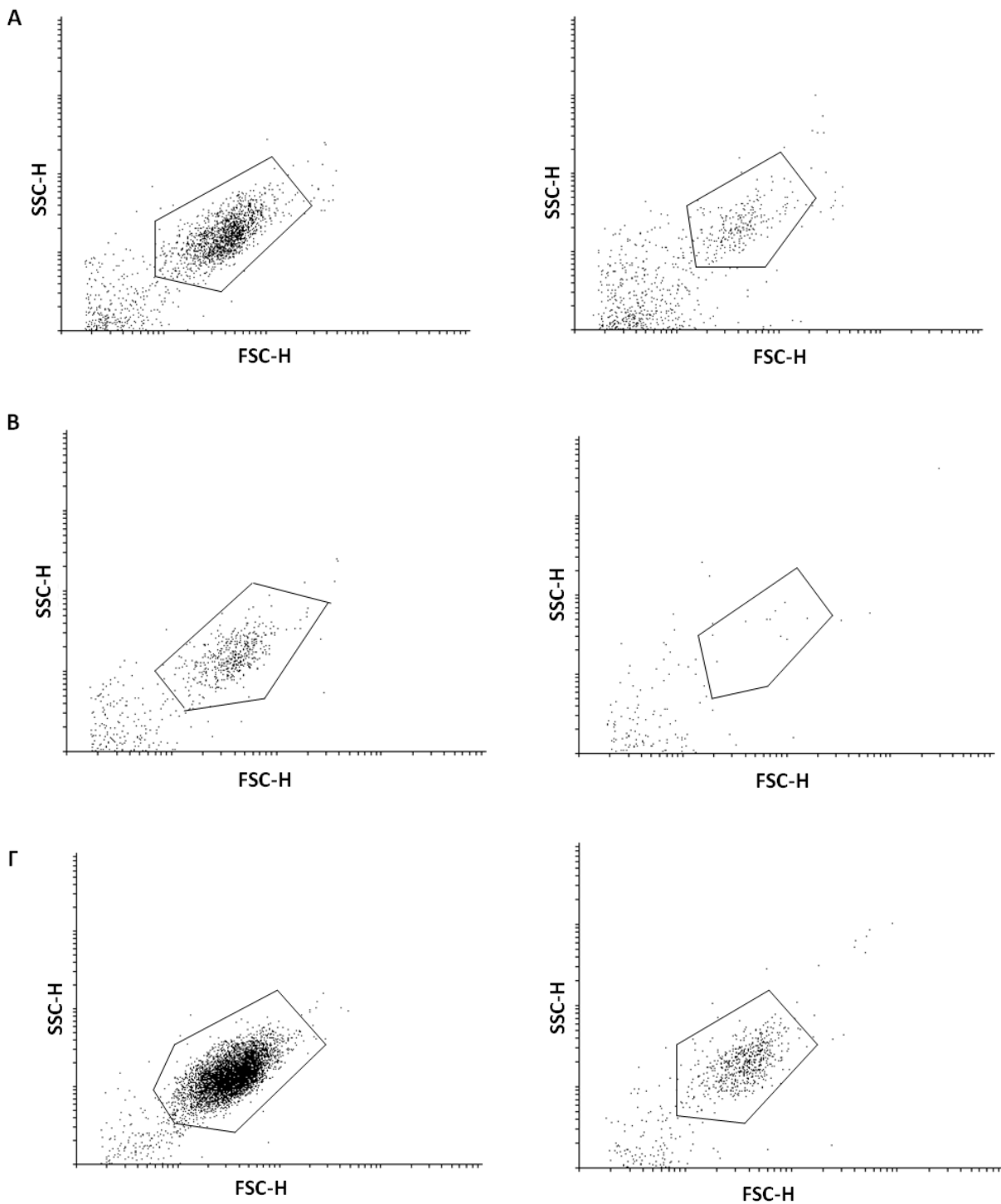
B



Γ



Εικόνα 25 – Επίπεδα logCD62E(+) (A), logCD144(+) (B) και logCD31(+)/CD42b(-) (Γ) EMPs (Μέση τιμή ± Τυπικό σφάλμα) στα παιδιά που γεννήθηκαν πρόωρα και στα παιδιά που γεννήθηκαν ύστερα από τελειόμηνη κύηση.



Εικόνα 26 – Χαρακτηριστικά παραδείγματα κυτταρομετρικής ανάλυσης των CD62E(+) (A), CD144(+) (B) και CD31(+)/CD42b(-) (Γ) EMPs σε ένα παιδί που γεννήθηκε πρόωρα (Αριστερά) και σε ένα παιδί που γεννήθηκε ύστερα από τελειόμηνη κύηση (Δεξιά). FSC-H: forward scatter height signal (εμπρόσθια σκέδαση), SSC-H: side scatter height signal (πλάγια σκέδαση).

6.9.2 Περιγραφική ανάλυση και σύγκριση κυτταρομετρικής ανάλυσης των ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων (EPCs) μεταξύ προώρων και τελειομήνων

Από την κυτταρομετρική ανάλυση των EPCs βρέθηκε ότι τα κυκλοφορούντα CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) και CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs είναι σημαντικά υψηλότερα στον πληθυσμό των προώρων συγκριτικά με τον πληθυσμό των τελειομήνων ($p < 0.001$ και $p < 0.001$, αντίστοιχα) (Πίνακας 36, Εικόνες 27 και 28). Λαμβάνοντας υπ' όψιν το φύλο, στον πληθυσμό των κοριτσιών, τα κυκλοφορούντα CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) και CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs βρέθηκαν σημαντικά υψηλότερα στα πρόωρα συγκριτικά με τα τελειόμηνα ($p = 0.001$ και $p < 0.001$, αντίστοιχα) (Πίνακας 37). Αντίστοιχα, στον πληθυσμό των αγοριών, τα κυκλοφορούντα CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs βρέθηκαν σημαντικά υψηλότερα στα πρόωρα συγκριτικά με τα τελειόμηνα ($p = 0.02$) (Πίνακας 37). Δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά στη συγκέντρωση των κυκλοφορούντων EPCs με βάση το φύλο εξετάζοντας μεμονωμένα τον πληθυσμό των προώρων και τον πληθυσμό των τελειομήνων (Πίνακας 37).

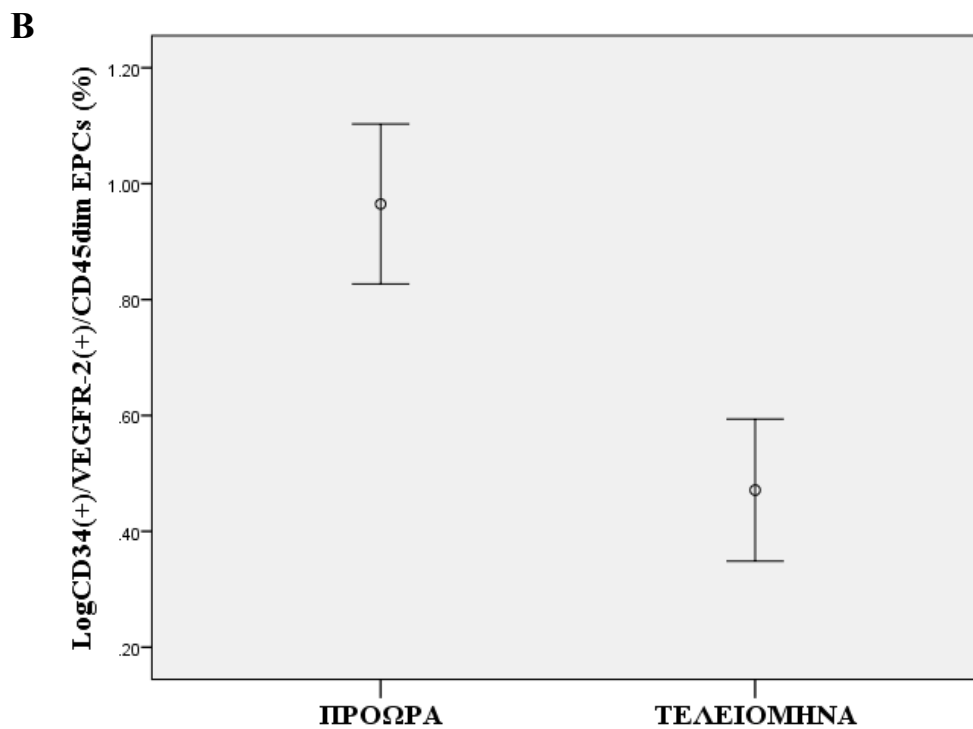
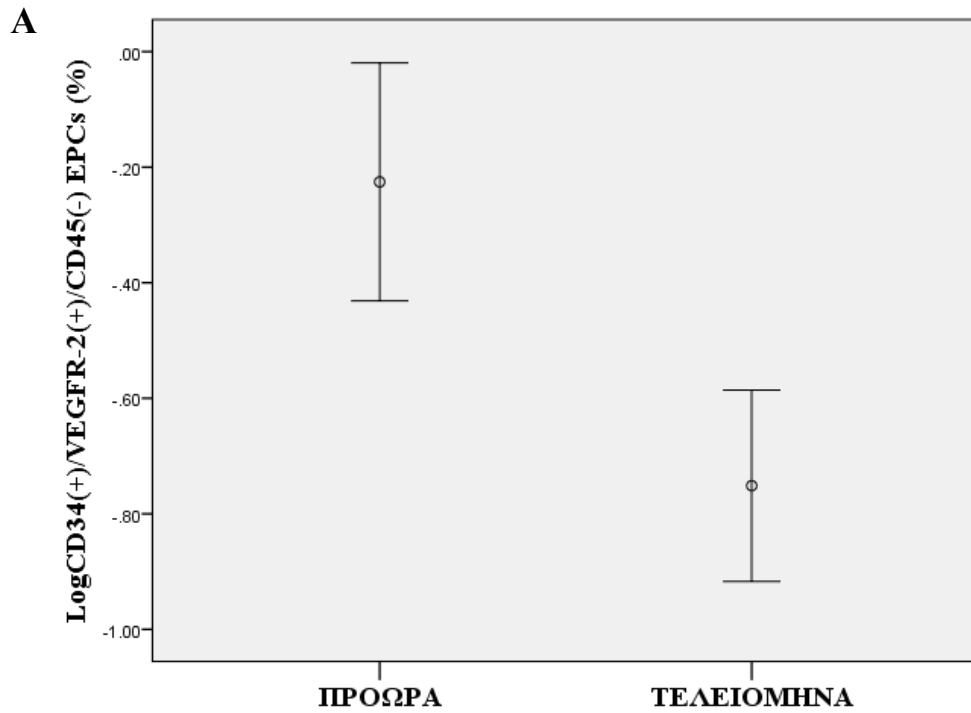
Πίνακας 36 – Ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα (EPCs) στον πληθυσμό των προώρων και τελειομήνων

	<i>Πρόωρα</i> (<i>N=63</i>)	<i>Τελειόμηνα</i> (<i>N=73</i>)	<i>p-value</i>
CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) EPCs (%)	0.45 (0.15-2.55)	0.12 (0.05-0.43)	<0.001
CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs (%)	8.69 (4.09-22.60)	2.94 (1.05-7.31)	<0.001

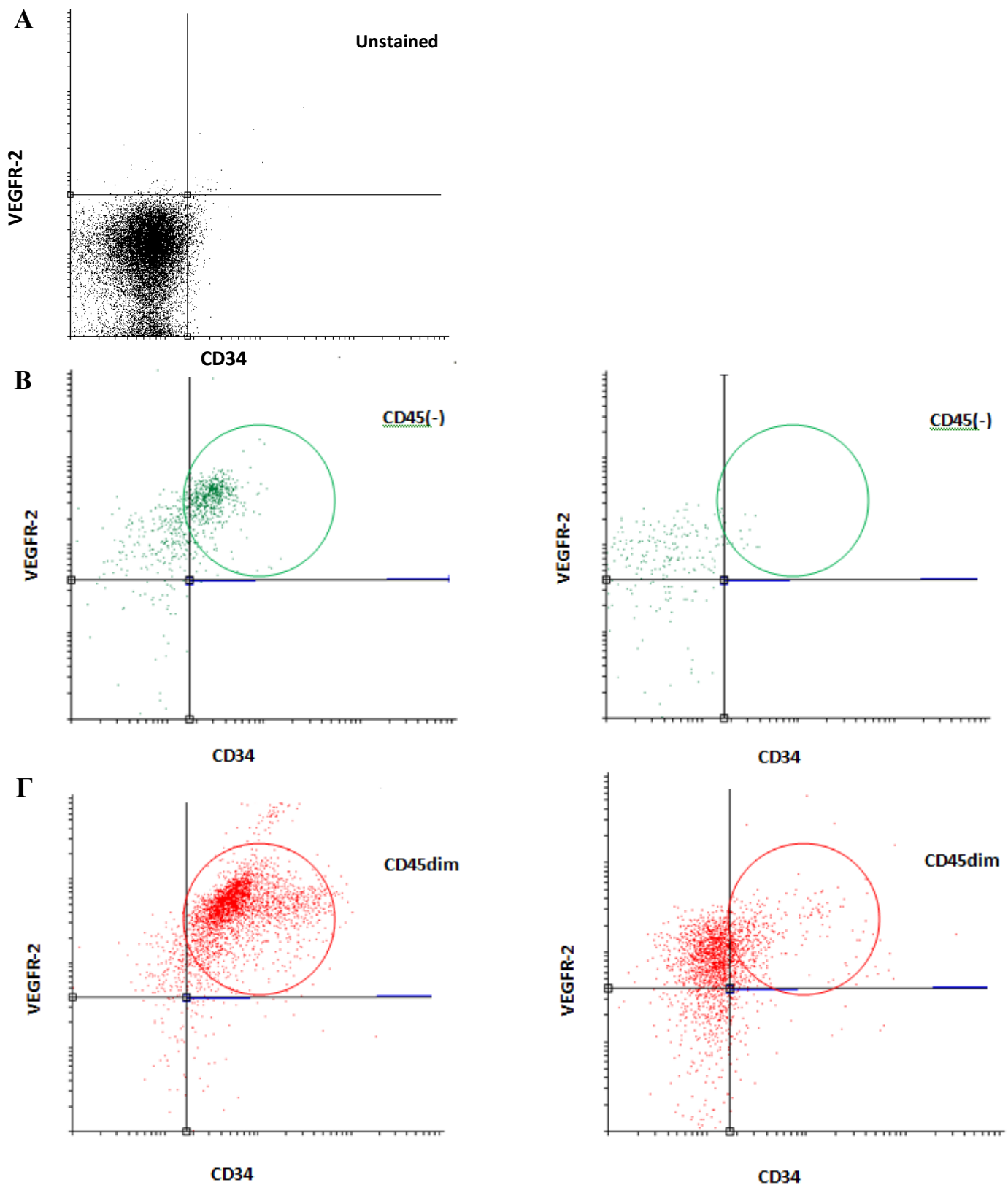
Πίνακας 37 – Ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα (EPCs) στον πληθυσμό των προώρων και τελειομήνων με βάση το φύλο

	<i>Πρόωρα</i>		<i>Τελειόμηνα</i>	
	<i>Αγόρια (N=25)</i>	<i>Κορίτσια (N=38)</i>	<i>Αγόρια (N=37)</i>	<i>Κορίτσια (N=36)</i>
CD34(+)/VEGF R-2(+)/CD45(-) EPCs (%)	0.32 (0.16-1.71)	0.67 (0.13- 5.17)*	0.11 (0.06-0.50)	0.15 (0.05-0.37)*
CD34(+)/VEGF R-2(+)/CD45dim EPCs (%)	7.20 (3.86- 13.13)†	9.13 (4.14- 43.42)*	3.42 (1.16-7.31)†	2.78 (1.00-7.52)*

*p<0.05 στη σύγκριση πρόωρων κοριτσιών-τελειόμηνων κοριτσιών, †p<0.05 στη σύγκριση πρόωρων αγοριών-τελειόμηνων αγοριών



Εικόνα 27 – Επίπεδα $\log\text{CD34}(+)/\text{VEGFR-2}(+)/\text{CD45}(-)$ (A) και $\log\text{CD34}(+)/\text{VEGFR-2}(+)/\text{CD45dim}$ (B) EPCs (Μέση τιμή \pm Τυπικό σφάλμα) στα παιδιά που γεννήθηκαν πρόωρα και στα παιδιά που γεννήθηκαν ύστερα από τελειόμηνη κύηση.



Εικόνα 28 – Χαρακτηριστικά παραδείγματα κυτταρομετρικής ανάλυσης των CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) (B) και CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim (Γ) EPCs σε ένα παιδί που γεννήθηκε πρόωρα (Αριστερά) και σε ένα παιδί που γεννήθηκε ύστερα από τελειόμηνη κύηση (Δεξιά). Δείγμα άνευ σήμανσης (unstained) (A).

6.10 Συσχετίσεις μεταξύ κυτταρικών δεικτών ενδοθηλιακής λειτουργίας και χαρακτηριστικών του ατομικού και οικογενειακού ιστορικού στον πληθυσμό της μελέτης

6.10.1 Συσχετίσεις μεταξύ ενδοθηλιακών μικροσωματιδίων (EMPs) και των χαρακτηριστικών του περιγεννητικού/νεογνικού ιστορικού στον πληθυσμό της μελέτης

Στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης διαπιστώθηκε αρνητική συσχέτιση των κυκλοφορούντων CD62E(+), CD144(+) και CD31(+)/CD42b(-) EMPs με τη διάρκεια κύησης ($r_s=-0.24$, $p=0.01$, $r_s=-0.27$, $p=0.001$ και $r_s=-0.18$, $p=0.04$, αντίστοιχα). Η σημαντική συσχέτιση των EMPs με τη διάρκεια κύησης διατηρήθηκε και στον πληθυσμό των προώρων για τον υποπληθυσμό των CD31(+)/CD42b(-) EMPs ($r_s=0.50$, $p<0.001$), καθώς και στον πληθυσμό των τελειομήνων για τον υποπληθυσμό των CD62E(+) EMPs ($r_s=-0.24$, $p=0.04$). Λαμβάνοντας υπ' όψιν το φύλο, παρέμεινε σημαντική η συσχέτιση των CD31(+)/CD42b(-) EMPs με τη διάρκεια κύησης τόσο στον πληθυσμό των πρόωρων αγοριών ($r_s=0.46$, $p=0.02$), όσο και στον πληθυσμό των πρόωρων κοριτσιών ($r_s=0.53$, $p=0.001$).

Τα κυκλοφορούντα EMPs συσχετίστηκαν αρνητικά με τα σωματομετρικά στοιχεία κατά τη γέννηση στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης. Συγκεκριμένα, τα κυκλοφορούντα CD62E(+) EMPs συσχετίστηκαν αρνητικά με το βάρος γέννησης ($r_s=-0.18$, $p=0.04$) και το μήκος σώματος ($r_s=-0.20$, $p=0.03$), τα κυκλοφορούντα CD144(+) EMPs συσχετίστηκαν αρνητικά με το βάρος γέννησης ($r_s=-0.23$, $p=0.01$), το μήκος σώματος ($r_s=-0.28$, $p=0.003$) και την περίμετρο κεφαλής ($r_s=-0.25$, $p=0.01$), ενώ τα κυκλοφορούντα CD31(+)/CD42b(-) EMPs συσχετίστηκαν αρνητικά με το βάρος γέννησης ($r_s=-0.22$, $p=0.01$), το μήκος σώματος ($r_s=-0.33$, $p<0.001$) και την περίμετρο κεφαλής ($r_s=-0.27$, $p=0.01$) στον συνολικό πληθυσμό της μελέτης. Η σημαντική συσχέτιση των EMPs με το βάρος γέννησης και με την περίμετρο κεφαλής κατά τη γέννηση διατηρήθηκε και στον πληθυσμό των προώρων για τον υποπληθυσμό των CD31(+)/CD42b(-) EMPs ($r_s=0.30$, $p=0.02$ και $r_s=0.31$, $p=0.04$, αντίστοιχα). Λαμβάνοντας υπ' όψιν το φύλο, παρέμεινε σημαντική η συσχέτιση των CD31(+)/CD42b(-) EMPs με το βάρος γέννησης και την περίμετρο κεφαλής κατά τη γέννηση ($r_s=0.38$, $p=0.02$ και $r_s=0.39$, $p=0.04$, αντίστοιχα), καθώς και των CD144(+) EMPs με το βάρος γέννησης ($r_s=0.35$, $p=0.03$) στον πληθυσμό των πρόωρων κοριτσιών.

Επί του συνολικού πληθυσμού, δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές των κυκλοφορούντων CD62E(+), CD144(+) και CD31(+)/CD42b(-) EMPs μεταξύ φυσιολογικών και IVF κύσεων. Ωστόσο, τα παιδιά που γεννήθηκαν πρόωρα με μεθόδους IVF βρέθηκαν να έχουν σημαντικά χαμηλότερα CD31(+)/CD42b(-) EMPs συγκριτικά με τα παιδιά που γεννήθηκαν πρόωρα ύστερα από φυσιολογική σύλληψη [14.41 (3.74-30.93)% vs. 46.07 (10.55-59.77)%, $p=0.004$]. Επιπρόσθετα, στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές των κυκλοφορούντων CD62E(+), CD144(+) και CD31(+)/CD42b(-) EMPs μεταξύ μονήρων και πολύδυμων κύσεων. Ωστόσο, τα παιδιά που γεννήθηκαν πρόωρα και σε μονήρη κύηση είχαν σημαντικά υψηλότερα CD31(+)/CD42b(-) EMPs συγκριτικά με τα παιδιά που γεννήθηκαν πρόωρα και σε πολύδυμη κύηση [28.31 (12.19-60.37)% vs. 17.71 (3.88-47.86)%, $p=0.05$].

Στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης, τα κυκλοφορούντα CD144(+) EMPs βρέθηκαν σημαντικά υψηλότερα στα παιδιά που γεννήθηκαν με καισαρική τομή συγκριτικά με τα παιδιά που γεννήθηκαν με φυσιολογικό τοκετό [1.51 (0.61-3.26)% vs. 0.86 (0.44-1.55)%, $p=0.01$]. Δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές στα κυκλοφορούντα EMPs ανάλογα με τη μέθοδο του τοκετού (φυσιολογικός τοκετός ή καισαρική τομή) εξετάζοντας μεμονωμένα τον πληθυσμό των προώρων και τον πληθυσμό των τελειομήνων, καθώς και λαμβάνοντας υπ' όψιν την επίδραση του φύλου.

Σχετικά με τα χαρακτηριστικά της μητέρας κατά την κύηση/τοκετό, διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση των κυκλοφορούντων CD62E(+) EMPs με την ηλικία της μητέρας κατά τον τοκετό ($r_s=0.18$, $p=0.04$) στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης. Η θετική συσχέτιση των EMPs με την ηλικία της μητέρας κατά τον τοκετό παρέμεινε και στον πληθυσμό των τελειομήνων, τόσο για τον υποπληθυσμό των CD62E(+) ($r_s=0.45$, $p<0.001$), όσο και για τον υποπληθυσμό των CD144(+) EMPs ($r_s=0.34$, $p=0.03$). Δεν διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση των EMPs με την πρόσληψη σωματικού βάρους κατά την κύηση, καθώς και με τον BMI των μητέρων προ κύησης και τον BMI των μητέρων κατά τον τοκετό, τόσο στο συνολικό πληθυσμό, όσο και στον πληθυσμό προώρων και τελειομήνων.

Σχετικά με την νοσηρότητα της μητέρας κατά την κύηση, στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης διαπιστώθηκαν σημαντικά υψηλότερα κυκλοφορούντα CD31(+)/CD42b(-) EMPs στα παιδιά μητέρων με θυρεοειδοπάθεια κατά την κύηση συγκριτικά με παιδιά μητέρων χωρίς θυρεοειδοπάθεια κατά την κύηση [16.69 (11.42-57.02)% vs. 9.97 (3.40-32.51)%, $p=0.01$],

καθώς και υψηλότερα κυκλοφορούντα CD31(+)/CD42b(-) EMPs στα παιδιά μητέρων που έλαβαν προγεννητικά κορτικοστεροειδή συγκριτικά με παιδιά μητέρων που δεν έλαβαν προγεννητικά κορτικοστεροειδή [18.16 (5.91-56.72)% vs. 8.24 (3.25-20.01)%, $p=0.002$]. Επιπρόσθετα, στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης, τα παιδιά μητέρων με προεκλαμψία βρέθηκαν να έχουν σαφώς υψηλότερα επίπεδα EMPs συγκριτικά με τα παιδιά μητέρων χωρίς προεκλαμψία [για τα CD62E(+) EMPs: 12.98 (9.68-16.49)% vs. 7.71 (4.88-10.29)%, $p=0.001$, για τα CD144(+) EMPs: 3.98 (1.53-6.61)% vs. 1.15 (0.47-2.55)%, $p=0.002$, για τα CD31(+)/CD42b(-) EMPs: 50.97 (28.64-54.94)% vs. 11.46 (3.49-32.53)%, $p=0.01$]. Δεν διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση των EMPs με τον ΣΔ κύησης, την υπέρταση κύησης, τη λοίμωξη κατά την κύηση, την αιμορραγία και θρομβοφιλία κατά την κύηση, καθώς και το κάπνισμα της μητέρας κατά την κύηση στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης.

Σχετικά με την νοσηρότητα της μητέρας κατά την κύηση, εξετάζοντας μεμονωμένα τον πληθυσμό των προώρων και τον πληθυσμό των τελειομένων, βρέθηκε ότι τα παιδιά που γεννήθηκαν ύστερα από τελειόμηνη κύηση από μητέρες με ΣΔ κύησης είχαν υψηλότερα επίπεδα CD62E(+) και CD144(+) EMPs συγκριτικά με παιδιά που γεννήθηκαν ύστερα από τελειόμηνη κύηση από μητέρες χωρίς ΣΔ κύησης [για τα CD62E(+) EMPs: 8.71 (6.52-11.46)% vs. 6.86 (4.33-8.95)%, $p=0.01$, για τα CD144(+) EMPs: 1.61 (0.62-4.18)% vs. 0.83 (0.40-1.55)%, $p=0.01$]. Δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ των κυκλοφορούντων EMPs και του ΣΔ κύησης στον πληθυσμό των προώρων. Επιπρόσθετα, στον πληθυσμό των προώρων, τα παιδιά μητέρων με προεκλαμψία βρέθηκαν με υψηλότερα κυκλοφορούντα CD62E(+) και CD144(+) EMPs συγκριτικά με παιδιά μητέρων χωρίς προεκλαμψία [για τα CD62E(+) EMPs: 13.98 (11.00-16.63)% vs. 8.14 (6.25-10.46)%, $p=0.004$ και για τα CD144(+) EMPs: 5.05 (2.13-6.72)% vs. 1.51 (0.60-3.81)%, $p=0.01$]. Στον πληθυσμό των προώρων, τα κυκλοφορούντα CD31(+)/CD42b(-) EMPs βρέθηκαν σημαντικά χαμηλότερα στα παιδιά μητέρων με αιμορραγία κατά την κύηση συγκριτικά με παιδιά μητέρων χωρίς αιμορραγία κατά την κύηση [13.16 (3.67-27.66)% vs. 49.71 (15.59-60.67)%, $p<0.001$], ενώ τα CD62E(+) EMPs βρέθηκαν σημαντικά χαμηλότερα στα παιδιά μητέρων που έλαβαν προγεννητικά κορτικοστεροειδή συγκριτικά με παιδιά μητέρων που δεν έλαβαν προγεννητικά κορτικοστεροειδή [6.98 (5.75-9.97)% vs. 10.10 (7.30-11.71)%, $p=0.03$]. Δεν διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση των EMPs με τη θυρεοειδοπάθεια της μητέρας κατά την κύηση, την υπέρταση κύησης, τη λοίμωξη και

θρομβοφιλία κατά την κύηση, καθώς και το κάπνισμα της μητέρας κατά την κύηση, τόσο στον πληθυσμό των προώρων, όσο και στον πληθυσμό των τελειομήνων.

Σχετικά με την νοσηρότητα του πληθυσμού των προώρων, βρέθηκε ότι τα πρόωρα με RDS και τα πρόωρα στα οποία χορηγήθηκε επιφανειοδραστικός παράγοντας έχουν σαφώς χαμηλότερα κυκλοφορούντα CD31(+)/CD42b(-) EMPs συγκριτικά με τα πρόωρα χωρίς RDS [14.41 (4.98-46.47)% vs. 48.46 (20.85-62.54)%, $p=0.004$] και με τα πρόωρα στα οποία δεν χορηγήθηκε επιφανειοδραστικός παράγοντας [14.41 (3.88-35.20)% vs. 34.75 (10.55-60.97)%, $p=0.02$], αντίστοιχα. Επιπρόσθετα, τα πρόωρα που έλαβαν μηχανικό αερισμό έχουν σημαντικά χαμηλότερα CD144(+) και CD31(+)/CD42b(-) EMPs συγκριτικά με τα πρόωρα που δεν έλαβαν μηχανικό αερισμό [για τα CD144(+) EMPs: 1.17 (0.55-3.81)% vs. 3.03 (1.48-4.89)%, $p=0.03$ και για τα CD31(+)/CD42b(-) EMPs: 14.04 (3.67-46.07)% vs. 39.49 (16.10-60.67)%, $p=0.01$]. Μάλιστα, τα κυκλοφορούντα CD31(+)/CD42b(-) EMPs συσχετίζονται αρνητικά με τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού στα πρόωρα ($r_s=-0.42$, $p=0.001$).

Επιπλέον, τα πρόωρα με BPD, τα πρόωρα με PDA και τα πρόωρα ROP βρέθηκαν να έχουν χαμηλότερα CD31(+)/CD42b(-) EMPs συγκριτικά με τα πρόωρα χωρίς BPD [13.49 (3.32-24.93)% vs. 30.20 (9.76-58.78)%, $p=0.01$], τα πρόωρα χωρίς PDA [13.66 (3.74-15.09)% vs. 32.09 (9.25-58.71)%, $p=0.01$], και τα πρόωρα χωρίς ROP, αντίστοιχα [14.99 (3.35-32.28)% vs. 32.09 (9.97-60.37)%, $p=0.02$]. Τέλος, τα πρόωρα που έλαβαν ολική παρεντερική διατροφή κατά την νεογνική ηλικία βρέθηκε ότι έχουν χαμηλότερα CD31(+)/CD42b(-) EMPs συγκριτικά με τα πρόωρα που δεν έλαβαν ολική παρεντερική διατροφή κατά την νεογνική ηλικία [14.04 (4.63-45.16)% vs. 53.74 (24.71-69.02)%, $p=0.01$], ενώ δεν βρέθηκε συσχέτιση των EMPs με τη διάρκεια της ολικής παρεντερικής διατροφής.

Τέλος, διαπιστώθηκε ότι τα κυκλοφορούντα CD31(+)/CD42b(-) EMPs συσχετίζονται αρνητικά με τη διάρκεια νοσηλείας των προώρων ($r_s=-0.39$, $p=0.01$), ενώ δεν διαπιστώθηκαν άλλες σημαντικές συσχετίσεις των EMPs με άλλες παραμέτρους της νεογνικής νοσηρότητας των προώρων που μελετήθηκαν (χορήγηση ινοτρόπων, IVH, PVL, μετάγγιση παραγώγων αίματος, NEK, υποθυρεοειδισμός, νεογνική λοίμωξη/σήψη). Επιπρόσθετα, δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ των EMPs και του μητρικού θηλασμού, τόσο στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης, όσο στον πληθυσμό των προώρων και στον πληθυσμό των τελειομήνων.

6.10.2 Συσχετίσεις μεταξύ ενδοθηλιακών μικροσωματιδίων (EMPs) και των χαρακτηριστικών του ατομικού ιστορικού πέραν της περιγεννητικής/νεογνικής περιόδου στον πληθυσμό της μελέτης

Δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές συσχετίσεις των EMPs με την ηλικία τόσο στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης, όσο και χωριστά στον πληθυσμό των προώρων και των τελειομήνων. Επιπρόσθετα, δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των EMPs και της νοσηρότητας πέραν της νεογνικής περιόδου (νοσηρότητα αναπνευστικού, ήπιες νευροαναπτυξιακές διαταραχές και ήπιες κινητικές διαταραχές), τόσο στον πληθυσμό των προώρων, όσο και στον πληθυσμό των τελειομήνων.

6.10.3 Συσχετίσεις μεταξύ ενδοθηλιακών μικροσωματιδίων (EMPs) και των χαρακτηριστικών του οικογενειακού ιστορικού στον πληθυσμό της μελέτης

Τα κυκλοφορούντα CD62E(+) και CD144(+) EMPs συσχετίστηκαν θετικά με την ηλικία της μητέρας ($r_s=0.35$, $p=0.003$ και $r_s=0.27$, $p=0.02$, αντίστοιχα) στον πληθυσμό των τελειομήνων. Δεν διαπιστώθηκαν άλλες σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των EMPs και της ηλικίας της μητέρας και του πατέρα, των σωματομετρικών τους στοιχείων και του εκπαιδευτικού επιπέδου τόσο της μητέρας, όσο και του πατέρα, στον συνολικό πληθυσμό της μελέτης, στον πληθυσμό των προώρων, καθώς και στον πληθυσμό των τελειομήνων.

Στους Πίνακες 38 και 39 παρουσιάζονται οι σημαντικές συσχετίσεις των ενδοθηλιακών μικροσωματιδίων (EMPs) με χαρακτηριστικά του ατομικού και οικογενειακού ιστορικού του συνολικού πληθυσμού της μελέτης και του πληθυσμού των προώρων.

Πίνακας 38 – Συσχετίσεις των ενδοθηλιακών μικροσωματιδίων (EMPs) με χαρακτηριστικά του ατομικού και οικογενειακού ιστορικού του συνολικού πληθυσμού της μελέτης

	Συντελεστής συσχέτισης	p-value
CD62E(+) EMPs		
Διάρκεια κύησης (εβδ.)	-0.24	0.01
Βάρος γέννησης (γρ.)	-0.18	0.04
Μήκος γέννησης (εκ.)	-0.20	0.03
Ηλικία μητέρας κατά τον τοκετό (έτη)	0.18	0.04
CD144(+) EMPs		
Διάρκεια κύησης (εβδ.)	-0.27	0.001
Βάρος γέννησης (γρ.)	-0.23	0.01
Μήκος γέννησης (εκ.)	-0.28	0.003
Περίμετρος κεφαλής γέννησης (εκ.)	-0.25	0.01
CD31(+)/CD42b(-) EMPs		
Διάρκεια κύησης (εβδ.)	-0.18	0.04
Βάρος γέννησης (γρ.)	-0.22	0.01
Μήκος γέννησης (εκ.)	-0.33	<0.001
Περίμετρος κεφαλής γέννησης (εκ.)	-0.27	0.01

Πίνακας 39 – Συσχετίσεις των ενδοθηλιακών μικροσωματιδίων (EMPs) με χαρακτηριστικά του ατομικού και οικογενειακού ιστορικού στον πληθυσμό των προώρων

	Συντελεστής συσχέτισης	p-value
CD31(+)/CD42b(-) EMPs		
Διάρκεια κύησης (εβδ.)	0.50	<0.001
Βάρος γέννησης (γρ.)	0.30	0.02
Περίμετρος κεφαλής γέννησης (εκ.)	0.31	0.04
Διάρκεια μηχανικού αερισμού (ημέρες)	-0.42	0.001
Διάρκεια νοσηλείας (ημέρες)	-0.39	0.01

6.10.4 Συσχετίσεις μεταξύ ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων (EPCs) και των χαρακτηριστικών του περιγεννητικού/νεογνικού ιστορικού στον πληθυσμό της μελέτης

Στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης διαπιστώθηκε αρνητική συσχέτιση των κυκλοφορούντων CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) και CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs με τη διάρκεια κύησης ($r_s=-0.18$, $p=0.04$ και $r_s=-0.26$, $p=0.002$, αντίστοιχα). Δεν διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση των EPCs με τη διάρκεια κύησης εξετάζοντας μεμονωμένα τον πληθυσμό των προώρων και των τελειομήνων, καθώς και λαμβάνοντας υπ' όψιν το φύλο.

Τα κυκλοφορούντα EPCs συσχετίστηκαν αρνητικά με τα σωματομετρικά στοιχεία κατά τη γέννηση στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης. Συγκεκριμένα, τα κυκλοφορούντα CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) και CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs συσχετίστηκαν αρνητικά με το βάρος γέννησης ($r_s=-0.20$, $p=0.02$ και $r_s=-0.28$, $p=0.001$, αντίστοιχα), το μήκος σώματος κατά τη γέννηση ($r_s=-0.22$, $p=0.02$ και $r_s=-0.28$, $p=0.003$, αντίστοιχα) και την περίμετρο κεφαλής κατά τη γέννηση ($r_s=-0.24$, $p=0.01$ και $r_s=-0.30$, $p=0.001$, αντίστοιχα). Δεν διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση των EPCs με τα σωματομετρικά στοιχεία κατά τη γέννηση εξετάζοντας μεμονωμένα τον πληθυσμό των προώρων και των τελειομήνων, καθώς και λαμβάνοντας υπ' όψιν το φύλο.

Επί του συνολικού πληθυσμού, αλλά και επί του πληθυσμού των προώρων και τελειομήνων, δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές των κυκλοφορούντων CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) και CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs μεταξύ φυσιολογικών και IVF κύσεων. Επιπρόσθετα, στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές των κυκλοφορούντων CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) και CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs μεταξύ μονήρων και πολύδυμων κύσεων. Ωστόσο, τα παιδιά που γεννήθηκαν πρόωρα και σε μονήρη κύηση είχαν σημαντικά υψηλότερα CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) EPCs συγκριτικά με τα παιδιά που γεννήθηκαν πρόωρα και σε πολύδυμη κύηση [1.51 (0.27-2.53)% vs. 0.25 (0.12-3.22)%, $p=0.04$].

Τόσο στον συνολικό πληθυσμό, όσο και μεμονωμένα στον πληθυσμό των προώρων και των τελειομήνων, καθώς και λαμβάνοντας υπ' όψιν την επίδραση του φύλου, δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές των κυκλοφορούντων CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) και CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs μεταξύ των παιδιών που γεννήθηκαν με φυσιολογικό τοκετό και των παιδιών που γεννήθηκαν με καισαρική τομή.

Σχετικά με τα χαρακτηριστικά της μητέρας κατά την κύηση/τοκετό, δεν διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση των EPCs με την ηλικία της μητέρας κατά τον τοκετό, με την πρόσληψη σωματικού βάρους κατά την κύηση, καθώς και με τον BMI των μητέρων προ κύησης και τον BMI των μητέρων κατά τον τοκετό, τόσο στο συνολικό πληθυσμό, όσο και χωριστά στον πληθυσμό προώρων και τελειομήνων.

Σχετικά με την νοσηρότητα της μητέρας κατά την κύηση, στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης διαπιστώθηκαν σημαντικά χαμηλότερα κυκλοφορούντα CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) και CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs στα παιδιά μητέρων με ΣΔ κύησης συγκριτικά με τα παιδιά μητέρων χωρίς ΣΔ κύησης [0.13 (0.04-0.29)% vs. 0.28 (0.09-1.88)% p=0.004 και 2.56 (1.23-6.18)% vs. 5.40 (1.83-14.65)%, p=0.02, αντίστοιχα]. Η σημαντική συσχέτιση των κυκλοφορούντων EPCs με τον ΣΔ κύησης διαπιστώθηκε τόσο στον πληθυσμό των προώρων, όσο και στον πληθυσμό των τελειομήνων. Συγκεκριμένα, στον πληθυσμό των προώρων, τα κυκλοφορούντα CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) και CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs βρέθηκαν σημαντικά χαμηλότερα στα παιδιά μητέρων με ΣΔ κύησης συγκριτικά με τα παιδιά μητέρων χωρίς ΣΔ κύησης [0.20 (0.11-0.32)% vs. 1.05 (0.16-3.29)%, p=0.02 και 4.38 (2.08-7.57)% vs. 9.57 (5.26-26.51)%, p=0.02, αντίστοιχα]. Αντίστοιχα, στον πληθυσμό των τελειομήνων, τα κυκλοφορούντα CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) EPCs βρέθηκαν σημαντικά χαμηλότερα στα παιδιά μητέρων με ΣΔ κύησης συγκριτικά με τα παιδιά μητέρων χωρίς ΣΔ κύησης [0.05 (0.02-0.24)% vs. 0.17 (0.06-0.72)%, p=0.02].

Στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης διαπιστώθηκαν σημαντικά υψηλότερα κυκλοφορούντα CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) και CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs στα παιδιά μητέρων με θυρεοειδοπάθεια κατά την κύηση συγκριτικά με παιδιά μητέρων χωρίς θυρεοειδοπάθεια κατά την κύηση [2.27 (0.19-5.85)% vs. 0.18 (0.07-0.73)%, p=0.002 και 16.43 (3.75-53.21)% vs. 4.12 (1.32-9.95)%, p=0.001, αντίστοιχα]. Εξετάζοντας τον πληθυσμό των προώρων, τα κυκλοφορούντα CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs βρέθηκαν σημαντικά υψηλότερα στα παιδιά μητέρων με θυρεοειδοπάθεια κατά την κύηση συγκριτικά με παιδιά μητέρων χωρίς θυρεοειδοπάθεια κατά την κύηση [25.92 (8.37-61.85)% vs. 6.42 (3.93-14.20)%, p=0.03], ενώ στον πληθυσμό των τελειομήνων, τα κυκλοφορούντα CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) EPCs βρέθηκαν σημαντικά υψηλότερα στα παιδιά μητέρων με θυρεοειδοπάθεια κατά την κύηση συγκριτικά με παιδιά μητέρων χωρίς θυρεοειδοπάθεια κατά την κύηση [0.92 (0.16-4.55)% vs. 0.11 (0.05-0.33)%, p=0.04].

Στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης διαπιστώθηκαν σημαντικά υψηλότερα κυκλοφορούντα CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) και CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs στα παιδιά μητέρων με υπέρταση κύησης συγκριτικά με τα παιδιά μητέρων χωρίς υπέρταση κύησης [17.00 (8.05-)% vs. 0.22 (0.07-1.28)%, $p=0.003$ και 68.14 (59.89-)% vs. 4.94 (1.61-12.74)%, $p=0.01$, αντίστοιχα]. Αντίστοιχη βρέθηκε η συσχέτιση των EPCs με την υπέρταση κύησης στον πληθυσμό των προώρων, με τα κυκλοφορούντα CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) και CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs να είναι σημαντικά υψηλότερα στα παιδιά μητέρων με υπέρταση κύησης συγκριτικά με τα παιδιά μητέρων χωρίς υπέρταση κύησης [17.00 (8.05-)% vs. 0.44 (0.14-2.51)%, $p=0.01$ και 68.14 (59.89-)% vs. 8.37 (3.98-18.34)%, $p=0.03$]. Δεν διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση των EPCs με την προεκλαμψία, τόσο στο συνολικό πληθυσμό, όσο και στον πληθυσμό προώρων και τελειομήνων.

Στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης διαπιστώθηκαν σημαντικά υψηλότερα κυκλοφορούντα CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs στα παιδιά μητέρων που έλαβαν προγεννητικά κορτικοστεροειδή συγκριτικά με παιδιά μητέρων που δεν έλαβαν προγεννητικά κορτικοστεροειδή [5.70 (2.99-13.87)% vs. 3.59 (1.16-10.72)%, $p=0.02$]. Η σημαντική συσχέτιση των EPCs με την προγεννητική χορήγηση κορτικοστεροειδών στη μητέρα δεν παρέμεινε εξετάζοντας μεμονωμένα τον πληθυσμό των προώρων και τελειομήνων.

Δεν διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση των EPCs με τη λοίμωξη κατά την κύηση, την αιμορραγία και θρομβοφιλία κατά την κύηση, καθώς και το κάπνισμα της μητέρας κατά την κύηση στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης, ή χωριστά στον πληθυσμό των προώρων και στον πληθυσμό των τελειομήνων.

Σχετικά με την νοσηρότητα του πληθυσμού των προώρων, βρέθηκε ότι τα πρόωρα με NEK έχουν σημαντικά υψηλότερα κυκλοφορούντα CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) EPCs συγκριτικά με τα πρόωρα χωρίς NEK [25.95 (25.95-25.95)% vs. 0.52 (0.15-2.54)%, $p=0.03$]. Δεν διαπιστώθηκαν άλλες σημαντικές συσχετίσεις των EPCs με άλλες παραμέτρους της νεογνικής νοσηρότητας των προώρων που μελετήθηκαν (RDS, χορήγηση επιφανειοδραστικού παράγοντα, μηχανικός αερισμός και διάρκεια μηχανικού αερισμού, BPD, PDA, χορήγηση ινοτρόπων, IVH, PVL, ROP, μετάγγιση παραγώγων αίματος, υποθυρεοειδισμός, νεογνική λοίμωξη/σήψη, χορήγηση ολικής παρεντερικής διατροφής και διάρκεια αυτής, διάρκεια νοσηλείας κατά την νεογνική περίοδο). Επιπρόσθετα, δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ των

EPCs και του μητρικού θηλασμού τόσο στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης, όσο στον πληθυσμό των προώρων και στον πληθυσμό των τελειομήνων.

6.10.5 Συσχετίσεις μεταξύ ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων (EPCs) και των χαρακτηριστικών του ατομικού ιστορικού πέραν της περιγεννητικής/νεογνικής περιόδου στον πληθυσμό της μελέτης

Στον πληθυσμό των προώρων, τα κυκλοφορούντα CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs συσχετίστηκαν σημαντικά με την ηλικία ($r_s=0.24$, $p=0.05$). Ωστόσο, δεν διαπιστώθηκαν άλλες σημαντικές συσχετίσεις των EPCs με την ηλικία, τόσο στο συνολικό πληθυσμό των παιδιών της μελέτης, όσο και στον πληθυσμό των τελειομήνων. Επιπρόσθετα, δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των EPCs και της νοσηρότητας πέραν της νεογνικής περιόδου (νοσηρότητα αναπνευστικού, ήπιες νευροαναπτυξιακές διαταραχές και ήπιες κινητικές διαταραχές) τόσο στον πληθυσμό των προώρων, όσο και στον πληθυσμό των τελειομήνων.

6.10.6 Συσχετίσεις μεταξύ ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων (EPCs) και των χαρακτηριστικών του οικογενειακού ιστορικού στον πληθυσμό της μελέτης

Δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των EPCs και της ηλικίας της μητέρας και του πατέρα, των σωματομετρικών τους στοιχείων ή του μορφωτικού επιπέδου τόσο της μητέρας, όσο και του πατέρα, στον συνολικό πληθυσμό της μελέτης, στον πληθυσμό των προώρων, καθώς και στον πληθυσμό των τελειομήνων.

Στους Πίνακες 40 και 41 παρουσιάζονται οι σημαντικές συσχετίσεις των EPCs με χαρακτηριστικά του ατομικού και οικογενειακού ιστορικού του συνολικού πληθυσμού της μελέτης και του πληθυσμού των προώρων.

Πίνακας 40 – Συσχετίσεις των ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων (EPCs) με χαρακτηριστικά του ατομικού και οικογενειακού ιστορικού του συνολικού πληθυσμού της μελέτης

	Συντελεστής συσχέτισης	p-value
CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) EPCs		
Διάρκεια κύησης (εβδ.)	-0.18	0.04
Βάρος γέννησης (γρ.)	-0.20	0.02
Μήκος γέννησης (εκ.)	-0.22	0.02
Περίμετρος κεφαλής γέννησης (εκ.)	-0.24	0.01
CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs		
Διάρκεια κύησης (εβδ.)	-0.26	0.002
Βάρος γέννησης (γρ.)	-0.28	0.001
Μήκος γέννησης (εκ.)	-0.28	0.003
Περίμετρος κεφαλής γέννησης (εκ.)	-0.30	0.001

Πίνακας 41 – Συσχετίσεις των ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων (EPCs) με χαρακτηριστικά του ατομικού και οικογενειακού ιστορικού στον πληθυσμό των προώρων

	Συντελεστής συσχέτισης	p-value
CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs		
Ηλικία (έτη)	0.24	0.05

6.11 Συσχετίσεις μεταξύ κυτταρικών δεικτών ενδοθηλιακής λειτουργίας και αθλητικής δραστηριότητας και διατροφικών συνηθειών στον πληθυσμό της μελέτης

6.11.1 Συσχετίσεις μεταξύ ενδοθηλιακών μικροσωματιδίων (EMPs) και αθλητικής δραστηριότητας και διατροφικών συνηθειών στον πληθυσμό της μελέτης

Δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των κυκλοφορούντων EMPs και της συχνότητας της αθλητικής δραστηριότητας (σε ώρες/εβδομάδα), καθώς και του βαθμού συμμόρφωσης των διατροφικών συνηθειών στη μεσογειακή διατροφή στον συνολικό πληθυσμό της μελέτης, στον πληθυσμό των προώρων και στον πληθυσμό των τελειομήνων, καθώς και στην ανάλυση που πραγματοποιήθηκε με βάση το φύλο.

6.11.2 Συσχετίσεις μεταξύ ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων (EPCs) και αθλητικής δραστηριότητας και διατροφικών συνηθειών στον πληθυσμό της μελέτης

Δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των κυκλοφορούντων EPCs και της συχνότητας της αθλητικής δραστηριότητας (σε ώρες/εβδομάδα), καθώς και του βαθμού συμμόρφωσης των διατροφικών συνηθειών στη μεσογειακή διατροφή στον συνολικό πληθυσμό της μελέτης, στον πληθυσμό των προώρων και στον πληθυσμό των τελειομήνων, καθώς και στην ανάλυση που πραγματοποιήθηκε με βάση το φύλο.

6.12 Συσχετίσεις μεταξύ κυτταρικών δεικτών ενδοθηλιακής λειτουργίας και σωματομετρικών χαρακτηριστικών στον πληθυσμό της μελέτης

6.12.1 Συσχετίσεις μεταξύ ενδοθηλιακών μικροσωματιδίων (EMPs) και σωματομετρικών χαρακτηριστικών στον πληθυσμό της μελέτης

Δεν διαπιστώθηκαν γραμμικές συσχετίσεις μεταξύ των EMPs και των σωματομετρικών χαρακτηριστικών που μελετήθηκαν (βάρος και ύψος σώματος, BMI, περίμετρος μέσης και ισχίων, WHR, περίμετρος τραχήλου, καθώς και z-scores του βάρους, ύψους και BMI), τόσο στον συνολικό πληθυσμό, όσο και μεμονωμένα στον πληθυσμό των προώρων και των τελειομήνων της μελέτης.

Λαμβάνοντας υπ' όψιν το φύλο, βρέθηκε ότι στα αγόρια που γεννήθηκαν ύστερα από τελειόμηνη κύηση, οι λογαριθμικές τιμές των κυκλοφορούντων CD62E(+) και CD144(+) EMPs συσχετίζονται θετικά με το z-score του BMI ($r=0.34$, $p=0.05$, και $r=0.34$, $p=0.05$, αντίστοιχα). Δεν διαπιστώθηκαν άλλες συσχετίσεις των κυκλοφορούντων EMPs με τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά που μελετήθηκαν με βάση το φύλο στον πληθυσμό της μελέτης.

6.12.2 Συσχετίσεις μεταξύ ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων (EPCs) και σωματομετρικών χαρακτηριστικών στον πληθυσμό της μελέτης

Δεν διαπιστώθηκαν γραμμικές συσχετίσεις μεταξύ των EPCs και των σωματομετρικών χαρακτηριστικών που μελετήθηκαν (βάρος και ύψος σώματος, BMI, περίμετρος μέσης και ισχίων, WHR, περίμετρος τραχήλου, καθώς και z-scores του βάρους, ύψους και BMI), τόσο στον συνολικό πληθυσμό, όσο και μεμονωμένα στον πληθυσμό των προώρων και των τελειομήνων της μελέτης. Δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές συσχετίσεις των κυκλοφορούντων EPCs με τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά που μελετήθηκαν με βάση το φύλο στον πληθυσμό της μελέτης.

6.13 Συσχετίσεις μεταξύ κυτταρικών δεικτών ενδοθηλιακής λειτουργίας και τιμών αρτηριακής πίεσης στον πληθυσμό της μελέτης

6.13.1 Συσχετίσεις μεταξύ ενδοθηλιακών μικροσωματιδίων (EMPs) και τιμών αρτηριακής πίεσης στον πληθυσμό της μελέτης

Στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης διαπιστώθηκε θετική γραμμική συσχέτιση των κυκλοφορούντων CD62E(+) και CD144(+) EMPs με τη ΣΑΠ ($r_s=0.19$, $p=0.03$ και $r_s=0.28$, $p=0.002$, αντίστοιχα), καθώς και με το z-score της ΣΑΠ ($r_s=0.25$, $p=0.01$ και $r_s=0.32$, $p<0.001$, αντίστοιχα). Επιπρόσθετα, διαπιστώθηκε θετική γραμμική συσχέτιση των CD144(+) και CD31(+)/CD42b(-) EMPs με τη ΔΑΠ ($r_s=0.19$, $p=0.04$ και $r_s=0.24$, $p=0.01$, αντίστοιχα), καθώς και με το z-score της ΔΑΠ ($r_s=0.19$, $p=0.03$ και $r_s=0.27$, $p=0.002$, αντίστοιχα). Ομοίως, στον πληθυσμό των προώρων, βρέθηκε θετική γραμμική συσχέτιση των CD144(+) EMPs με το z-score της ΣΑΠ ($r_s=0.26$, $p=0.05$), και των CD31(+)/CD42b(-) EMPs με τη ΔΑΠ και το z-score της ΔΑΠ ($r_s=0.32$, $p=0.01$ και $r_s=0.33$, $p=0.01$, αντίστοιχα).

Λαμβάνοντας υπ' όψιν το φύλο, στον πληθυσμό των πρόωρων αγοριών, τα CD31(+)/CD42b(-) EMPs συσχετίστηκαν θετικά με το z-score της ΔΑΠ ($r_s=0.46$, $p=0.02$) και στον πληθυσμό των τελειόμηνων αγοριών, τα CD144(+) EMPs συσχετίστηκαν θετικά με τη ΣΑΠ ($r_s=0.55$, $p=0.001$), καθώς και με το z-score της ΣΑΠ ($r_s=0.53$, $p=0.002$). Τέλος, στα τελειόμηνα κορίτσια, τα κυκλοφορούντα CD62E(+) και CD144(+) EMPs συσχετίστηκαν θετικά με την καρδιακή συχνότητα ($r_s=0.45$, $p=0.01$ και $r_s=0.38$, $p=0.03$, αντίστοιχα).

Στους Πίνακες 42 και 43 παρουσιάζονται οι σημαντικές συσχετίσεις των EMPs με την αρτηριακή πίεση στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης και στον πληθυσμό των προώρων, αντίστοιχα.

Πίνακας 42 – Συσχετίσεις των ενδοθηλιακών μικροσωματιδίων (EMPs) με την αρτηριακή πίεση του συνολικού πληθυσμού της μελέτης

	Συντελεστής συσχέτισης	p-value
CD62E(+) EMPs		
ΣΑΠ (mmHg)	0.19	0.03
ΣΑΠ z-score	0.25	0.01
CD144(+) EMPs		
ΣΑΠ (mmHg)	0.28	0.002
ΣΑΠ z-score	0.32	<0.001
ΔΑΠ (mmHg)	0.19	0.04
ΔΑΠ z-score	0.19	0.03
CD31(+)/CD42b(-) EMPs		
ΔΑΠ (mmHg)	0.24	0.01
ΔΑΠ z-score	0.27	0.002

Πίνακας 43 – Συσχετίσεις των ενδοθηλιακών μικροσωματιδίων (EMPs) με την αρτηριακή πίεση στον πληθυσμό των προώρων

	Συντελεστής συσχέτισης	p-value
CD144(+) EMPs		
ΣΑΠ z-score	0.26	0.05
CD31(+)/CD42b(-) EMPs		
ΔΑΠ (mmHg)	0.32	0.01
ΔΑΠ z-score	0.33	0.01

6.13.2 Συσχετίσεις μεταξύ ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων (EPCs) και τιμών αρτηριακής πίεσης στον πληθυσμό της μελέτης

Στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης διαπιστώθηκε θετική γραμμική συσχέτιση των κυκλοφορούντων CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) και CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs με τις τιμές της ΣΑΠ ($r_s=0.22$, $p=0.01$ και $r_s=0.18$, $p=0.04$, αντίστοιχα) και της ΔΑΠ ($r_s=0.26$, $p=0.003$ και $r_s=0.18$, $p=0.04$, αντίστοιχα). Επιπρόσθετα, τα κυκλοφορούντα CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) EPCs συσχετίστηκαν θετικά με τα z-score της ΣΑΠ και της ΔΑΠ στο σύνολο του πληθυσμού ($r_s=0.18$, $p=0.05$ και $r_s=0.24$, $p=0.01$, αντίστοιχα). Οι συσχετίσεις των EPCs με τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης παρέμειναν σημαντικές μελετώντας μεμονωμένα τον πληθυσμό των προώρων. Συγκεκριμένα, τα κυκλοφορούντα CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) EPCs συσχετίστηκαν θετικά με τις τιμές της ΣΑΠ και της ΔΑΠ ($r_s=0.31$, $p=0.01$ και $r_s=0.25$, $p=0.05$, αντίστοιχα), ενώ τα κυκλοφορούντα CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs συσχετίστηκαν θετικά με τις τιμές της ΣΑΠ ($r_s=0.26$, $p=0.04$). Δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές συσχετίσεις των EPCs με τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης και την καρδιακή συχνότητα στον πληθυσμό των τελειομήνων.

Λαμβάνοντας υπ' όψιν το φύλο, τα κυκλοφορούντα CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) EPCs συσχετίστηκαν θετικά με τα επίπεδα της ΣΑΠ τόσο στον πληθυσμό των προώρων αγοριών, όσο και των προώρων κοριτσιών ($r_s=0.42$, $p=0.04$ και $r_s=0.31$, $p=0.05$, αντίστοιχα). Επιπρόσθετα, στα κορίτσια που γεννήθηκαν πρόωρα, τα κυκλοφορούντα CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) EPCs συσχετίστηκαν θετικά με τα επίπεδα της ΔΑΠ ($r_s=0.35$, $p=0.04$).

Στους Πίνακες 44 και 45 παρουσιάζονται οι σημαντικές συσχετίσεις των EPCs με την αρτηριακή πίεση στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης και στον πληθυσμό των προώρων, αντίστοιχα.

Πίνακας 44 – Συσχετίσεις των ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων (EPCs) με την αρτηριακή πίεση του συνολικού πληθυσμού της μελέτης

	Συντελεστής συσχέτισης	p-value
CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) EPCs		
ΣΑΠ (mmHg)	0.22	0.01
ΣΑΠ z-score	0.18	0.05
ΔΑΠ (mmHg)	0.26	0.003
ΔΑΠ z-score	0.24	0.01
CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs		
ΣΑΠ (mmHg)	0.18	0.04
ΔΑΠ (mmHg)	0.18	0.04

Πίνακας 45 – Συσχετίσεις των ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων (EPCs) με την αρτηριακή πίεση στον πληθυσμό των προώρων

	Συντελεστής συσχέτισης	p-value
CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) EPCs		
ΣΑΠ (mmHg)	0.31	0.01
ΔΑΠ (mmHg)	0.25	0.05
CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs		
ΣΑΠ (mmHg)	0.26	0.04

6.14 Συσχετίσεις μεταξύ κυτταρικών δεικτών ενδοθηλιακής λειτουργίας και τιμών αιματολογικών παραμέτρων και βιοχημικών δεικτών στον πληθυσμό της μελέτης

6.14.1 Συσχετίσεις μεταξύ ενδοθηλιακών μικροσωματιδίων (EMPs) και τιμών αιματολογικών παραμέτρων και βιοχημικών δεικτών στον πληθυσμό της μελέτης

Στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης, διαπιστώθηκε αρνητική συσχέτιση των CD62E(+) και CD144(+) EMPs με τον αριθμό των αιμοπεταλίων ($r_s=-0.20$, $p=0.02$ και $r_s=-0.20$, $p=0.02$, αντίστοιχα). Δεν διαπιστώθηκαν άλλες γραμμικές συσχετίσεις μεταξύ των EMPs και των λοιπών αιματολογικών παραμέτρων που μελετήθηκαν (αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης, MCV, λευκά αιμοσφαίρια και MPV) στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης. Στον πληθυσμό των προώρων, διαπιστώθηκε αρνητική συσχέτιση των CD62E(+) και CD31(+)/CD42b(-) EMPs με τον MPV ($r_s=-0.25$, $p=0.05$ και $r_s=-0.50$, $p<0.001$, αντίστοιχα). Στην ανάλυση που

πραγματοποιήθηκε με βάση το φύλο, η αρνητική συσχέτιση των EMPs με τον MPV στα πρόωρα παρατηρήθηκε και στα δύο φύλα. Συγκεκριμένα, στα πρόωρα κορίτσια, τα CD62E(+) και CD31(+)/CD42b(-) EMPs συσχετίστηκαν αρνητικά με τον MPV ($r_s=-0.34$, $p=0.04$ και $r_s=-0.51$, $p=0.001$, αντίστοιχα), και στα πρόωρα αγόρια τα CD31(+)/CD42b(-) EMPs συσχετίστηκαν αρνητικά με τον MPV ($r_s=-0.51$, $p=0.01$).

Από τη μελέτη των βιοχημικών παραμέτρων, διαπιστώθηκε αρνητική συσχέτιση των CD62E(+) και CD31(+)/CD42b(-) EMPs με τις τιμές αλκαλικής φωσφατάσης τόσο στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης ($r_s=-0.20$, $p=0.02$ και $r_s=-0.26$, $p=0.003$, αντίστοιχα), όσο και στον πληθυσμό των προώρων ($r_s=-0.31$, $p=0.01$ και $r_s=-0.53$, $p<0.001$, αντίστοιχα). Επιπρόσθετα, δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές συσχετίσεις των EMPs με τα επίπεδα λιπιδίων ορού νηστείας (ολική χοληστερόλη, LDL- και HDL-χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, Apo-A1 και Apo-B), τα επίπεδα της hs-CRP, τα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας, καθώς και με τον HOMA-IR, τόσο στο συνολικό πληθυσμό, όσο και μεμονωμένα στον πληθυσμό των προώρων και τελειομήνων. Ομοίως, τα EMPs δεν συσχετίστηκαν με άλλους δείκτες νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας που ελέγχθηκαν, καθώς και με τα επίπεδα ουρικού οξέος τόσο στον συνολικό πληθυσμό, όσο και μεμονωμένα στον πληθυσμό των προώρων και τελειομήνων. Λαμβάνοντας υπ' όψιν το φύλο, παρατηρήθηκαν οι αρνητικές συσχετίσεις των CD31(+)/CD42b(-) EMPs με τις τιμές αλκαλικής φωσφατάσης τόσο στα πρόωρα αγόρια ($r_s=-0.57$, $p=0.003$), όσο και στα πρόωρα κορίτσια ($r_s=-0.48$, $p=0.002$). Ωστόσο, δεν διαπιστώθηκαν άλλες σημαντικές συσχετίσεις των EMPs με τις λοιπές βιοχημικές παραμέτρους που ελέγχθηκαν με βάση το φύλο.

Στους Πίνακες 46 και 47 παρουσιάζονται οι σημαντικές συσχετίσεις των EMPs με τιμές αιματολογικών παραμέτρων και βιοχημικών δεικτών στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης και στον πληθυσμό των προώρων, αντίστοιχα.

Πίνακας 46 – Συσχετίσεις των ενδοθηλιακών μικροσωματιδίων (EMPs) με τιμές αιματολογικών παραμέτρων και βιοχημικών δεικτών του συνολικού πληθυσμού της μελέτης

	Συντελεστής συσχέτισης	p-value
CD62E(+) EMPs		
Αιμοπετάλια ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	-0.20	0.02
Αλκαλική φωσφατάση (U/L)	-0.20	0.02
CD144(+) EMPs		
Αιμοπετάλια ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	-0.20	0.02
CD31(+)/CD42b(-) EMPs		
Αλκαλική φωσφατάση (U/L)	-0.26	0.003

Πίνακας 47 – Συσχετίσεις των ενδοθηλιακών μικροσωματιδίων (EMPs) με τιμές αιματολογικών παραμέτρων και βιοχημικών δεικτών στον πληθυσμό των προώρων

	Συντελεστής συσχέτισης	p-value
CD62E(+) EMPs		
MPV (fL)	-0.25	0.05
Αλκαλική φωσφατάση (U/L)	-0.31	0.01
CD31(+)/CD42b(-) EMPs		
MPV (fL)	-0.50	<0.001
Αλκαλική φωσφατάση (U/L)	-0.53	<0.001

6.14.2 Συσχετίσεις μεταξύ ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων (EPCs) και τιμών αιματολογικών παραμέτρων και βιοχημικών δεικτών στον πληθυσμό της μελέτης

Στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης, διαπιστώθηκε αρνητική συσχέτιση των κυκλοφορούντων CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) και CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs με τον MPV ($r_s=-0.38$, $p<0.001$ και $r_s=-0.50$, $p<0.001$, αντίστοιχα). Οι ανωτέρω συσχέτισεις παρέμειναν σημαντικές εξετάζοντας μεμονωμένα τον πληθυσμό των προώρων και των τελειομήνων. Συγκεκριμένα, τα κυκλοφορούντα CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) και CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs συσχετίστηκαν αρνητικά με τον MPV τόσο στον πληθυσμό των προώρων ($r_s=-0.34$, $p=0.01$ και $r_s=-0.38$, $p=0.002$, αντίστοιχα), όσο και στον πληθυσμό των τελειομήνων ($r_s=-0.28$, $p=0.02$ και $r_s=-0.44$, $p<0.001$, αντίστοιχα). Δεν διαπιστώθηκαν άλλες γραμμικές συσχέτισεις μεταξύ των EPCs και των λοιπών αιματολογικών παραμέτρων που μελετήθηκαν (αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης, MCV, λευκά αιμοσφαίρια και

αιμοπετάλια) τόσο στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης, όσο στον πληθυσμό των προώρων και τελειομήνων.

Στην ανάλυση που πραγματοποιήθηκε με βάση το φύλο, η αρνητική συσχέτιση των EPCs με τον MPV στα πρόωρα παρατηρήθηκε στον πληθυσμό των κοριτσιών [για τα CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) EPCs, $r_s=-0.41$, $p=0.01$, και για τα CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs, $r_s=-0.58$, $p<0.001$]. Αντίστοιχα, η αρνητική συσχέτιση των CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs με τον MPV παρατηρήθηκε στον πληθυσμό των αγοριών και κοριτσιών που γεννήθηκαν ύστερα από τελειόμηνη κύηση ($r_s=-0.50$, $p=0.003$, και $r_s=-0.35$, $p=0.04$, αντίστοιχα). Επιπρόσθετα, στον πληθυσμό των κοριτσιών που γεννήθηκαν ύστερα από τελειόμηνη κύηση διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση των κυκλοφορούντων CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) και CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs με τον αριθμό των αιμοπεταλίων ($r_s=0.43$, $p=0.01$, και $r_s=0.50$, $p=0.003$, αντίστοιχα). Ωστόσο, δεν διαπιστώθηκαν άλλες σημαντικές συσχετίσεις των EPCs με τις λοιπές αιματολογικές παραμέτρους που ελέγχθηκαν με βάση το φύλο.

Από τη μελέτη των βιοχημικών παραμέτρων, στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης, διαπιστώθηκε αρνητική συσχέτιση των CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) EPCs με τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης και της Apo-A1 ($r_s=-0.21$, $p=0.02$, και $r_s=-0.17$, $p=0.05$, αντίστοιχα). Επιπρόσθετα, τα CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs συσχετίστηκαν αρνητικά με τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης ($r_s=-0.18$, $p=0.04$), τριγλυκεριδίων ($r_s=-0.22$, $p=0.01$), LDL-χοληστερόλης ($r_s=-0.22$, $p=0.02$), Apo-A1 ($r_s=-0.19$, $p=0.03$), Apo-B ($r_s=-0.17$, $p=0.05$) και αλκαλικής φωσφατάσης ($r_s=-0.18$, $p=0.05$) στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης. Στον πληθυσμό των προώρων, τα CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) EPCs συσχετίστηκαν αρνητικά με τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης ($r_s=-0.32$, $p=0.01$), Apo-A1 ($r_s=-0.37$, $p=0.003$) και Apo-B ($r_s=-0.29$, $p=0.03$), ενώ τα CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs συσχετίστηκαν αρνητικά με τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης ($r_s=-0.33$, $p=0.01$), LDL-χοληστερόλης ($r_s=-0.26$, $p=0.04$), Apo-A1 ($r_s=-0.37$, $p=0.003$), Apo-B ($r_s=-0.32$, $p=0.01$) και αλκαλικής φωσφατάσης ($r_s=-0.27$, $p=0.04$).

Οι συσχετίσεις των EPCs με τις βιοχημικές παραμέτρους παρέμειναν σημαντικές λαμβάνοντας υπ' όψιν το φύλο. Στα αγόρια που γεννήθηκαν πρόωρα, τα CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) EPCs συσχετίστηκαν αρνητικά με τα επίπεδα της Apo-A1 ($r_s=-0.43$, $p=0.04$), ενώ τα CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs συσχετίστηκαν θετικά με τα επίπεδα ουρικού οξέος ($r_s=0.40$, $p=0.05$). Στα κορίτσια που γεννήθηκαν πρόωρα, τα CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-)

EPCs συσχετίστηκαν αρνητικά με τα τριγλυκερίδια ($r_s=-0.40$, $p=0.01$), την Apo-A1 ($r_s=-0.37$, $p=0.02$) και την Apo-B ($r_s=-0.31$, $p=0.05$), ενώ τα CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs συσχετίστηκαν αρνητικά με τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης ($r_s=-0.48$, $p=0.002$), LDL-χοληστερόλης ($r_s=-0.35$, $p=0.03$), Apo-A1 ($r_s=-0.30$, $p=0.02$), Apo-B ($r_s=-0.44$, $p=0.01$) και αλκαλικής φωσφατάσης ($r_s=-0.33$, $p=0.05$).

Στους Πίνακες 48 και 49 παρουσιάζονται οι σημαντικές συσχετίσεις των EPCs με τιμές αιματολογικών παραμέτρων και βιοχημικών δεικτών στον πληθυσμό της μελέτης και στον πληθυσμό των προώρων, αντίστοιχα.

Πίνακας 48 – Συσχετίσεις των ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων (EPCs) με τιμές αιματολογικών παραμέτρων και βιοχημικών δεικτών του συνολικού πληθυσμού της μελέτης

	Συντελεστής συσχέτισης	p-value
CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) EPCs		
MPV (fL)	-0.38	<0.001
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	-0.21	0.02
Apo-A1(mg/dl)	-0.17	0.05
CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs		
MPV (fL)	-0.50	<0.001
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	-0.18	0.04
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	-0.22	0.01
LDL (mg/dl)	-0.22	0.02
Apo-A1 (mg/dl)	-0.19	0.03
Apo-B (mg/dl)	-0.17	0.05
Αλκαλική φωσφατάση (U/L)	-0.18	0.05

Πίνακας 49 – Συσχετίσεις των ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων (EPCs) με τιμές αιματολογικών παραμέτρων και βιοχημικών δεικτών στον πληθυσμό των προώρων

	Συντελεστής συσχέτισης	p-value
CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) EPCs		
MPV (fL)	-0.34	0.01
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	-0.32	0.01
Apo-A1 (mg/dl)	-0.37	0.003
Apo-B (mg/dl)	-0.29	0.03
CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs		
MPV (fL)	-0.38	0.002
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	-0.33	0.01
LDL (mg/dl)	-0.26	0.04
Apo-A1 (mg/dl)	-0.37	0.003

Apo-B (mg/dl)	-0.32	0.01
Αλκαλική φωσφατάση (U/L)	-0.27	0.04

6.15 Συσχετίσεις μεταξύ κυτταρικών δεικτών ενδοθηλιακής λειτουργίας και παραμέτρων πήξης στον πληθυσμό της μελέτης

6.15.1 Συσχετίσεις μεταξύ ενδοθηλιακών μικροσωματιδίων (EMPs) και παραμέτρων πήξης στον πληθυσμό της μελέτης

Στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης, διαπιστώθηκε αρνητική συσχέτιση των CD62E(+), CD144(+) και CD31(+)/CD42b(-) EMPs με τα επίπεδα πρωτεΐνης S ($r_s=-0.23$, $p=0.01$, $r_s=-0.28$, $p=0.003$, και $r_s=-0.23$, $p=0.01$, αντίστοιχα). Επιπρόσθετα, τα CD31(+)/CD42b(-) EMPs συσχετίστηκαν αρνητικά με τα επίπεδα του παράγοντα VIII ($r_s=-0.21$, $p=0.02$) και θετικά με τον χρόνο προθρομβίνης (PT) ($r_s=0.20$, $p=0.02$). Εξετάζοντας μεμονωμένα τον πληθυσμό των προώρων, διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση των CD31(+)/CD42b(-) EMPs με τα επίπεδα ινωδογόνου ($r_s=0.34$, $p=0.01$). Λαμβάνοντας υπ' όψιν το φύλο, στον πληθυσμό των κοριτσιών που γεννήθηκαν πρόωρα, τα κυκλοφορούντα CD62E(+) και CD144(+) EMPs συσχετίστηκαν αρνητικά με τα επίπεδα πρωτεΐνης S ($r_s=-0.42$, $p=0.02$ και $r_s=-0.42$, $p=0.02$, αντίστοιχα), ενώ τα κυκλοφορούντα CD31(+)/CD42b(-) EMPs συσχετίστηκαν θετικά με τα επίπεδα ινωδογόνου ($r_s=0.44$, $p=0.05$). Στον πληθυσμό των αγοριών που γεννήθηκαν πρόωρα, τα κυκλοφορούντα CD31(+)/CD42b(-) EMPs συσχετίστηκαν αρνητικά με τα επίπεδα του παράγοντα VIII ($r_s=-0.40$, $p=0.05$).

Στους Πίνακες 50 και 51 παρουσιάζονται οι σημαντικές συσχετίσεις των EMPs με παραμέτρους πήξης στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης και στον πληθυσμό των προώρων, αντίστοιχα.

Πίνακας 50 – Συσχετίσεις των ενδοθηλιακών μικροσωματιδίων (EMPs) με παραμέτρους πήξης του συνολικού πληθυσμού της μελέτης

	Συντελεστής συσχέτισης	p-value
CD62E(+) EMPs		
Πρωτεΐνη S (%)	-0.23	0.01
CD144(+) EMPs		
Πρωτεΐνη S (%)	-0.28	0.003
CD31(+)/CD42b(-) EMPs		
Πρωτεΐνη S (%)	-0.23	0.01
Παράγοντας VIII (%)	-0.21	0.02
PT (sec)	0.20	0.02

Πίνακας 51 – Συσχετίσεις των ενδοθηλιακών μικροσωματιδίων (EMPs) με παραμέτρους πήξης στον πληθυσμό των προώρων

	Συντελεστής συσχέτισης	p-value
CD31(+)/CD42b(-) EMPs		
Ινωδογόνο (mg%)	0.34	0.01

6.15.2 Συσχετίσεις μεταξύ ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων (EPCs) και παραμέτρων πήξης στον πληθυσμό της μελέτης

Στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης, διαπιστώθηκε αρνητική συσχέτιση των κυκλοφορούντων CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) και CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs τόσο με τα επίπεδα πρωτεΐνης C ($r_s=-0.19$, $p=0.03$ και $r_s=-0.23$, $p=0.01$, αντίστοιχα), όσο και με τα επίπεδα πρωτεΐνης S ($r_s=-0.22$, $p=0.02$ και $r_s=-0.29$, $p=0.002$, αντίστοιχα). Οι συσχετίσεις αυτές των EPCs παρέμειναν σημαντικές όταν εξετάστηκε μεμονωμένα ο πληθυσμός των προώρων. Συγκεκριμένα, στα παιδιά της μελέτης που γεννήθηκαν πρόωρα, τα κυκλοφορούντα CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) και CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs συσχετίστηκαν αρνητικά με τα επίπεδα πρωτεΐνης C ($r_s=-0.38$, $p=0.003$ και $r_s=-0.40$, $p=0.001$, αντίστοιχα) και με τα επίπεδα πρωτεΐνης S ($r_s=-0.27$, $p=0.05$ και $r_s=-0.39$, $p=0.003$, αντίστοιχα), ενώ συσχετίστηκαν θετικά με τον χρόνο προθρομβίνης (PT) ($r_s=0.28$, $p=0.02$ και $r_s=0.30$, $p=0.02$, αντίστοιχα). Δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές συσχετίσεις των EPCs με τις παραμέτρους πήξης που μελετήθηκαν στον πληθυσμό των παιδιών που γεννήθηκαν ύστερα από τελειόμηνη κύηση.

Λαμβάνοντας υπ' όψιν το φύλο, στον πληθυσμό των αγοριών που γεννήθηκαν πρόωρα, τα κυκλοφορούντα CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) και CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs συσχετίστηκαν αρνητικά με τα επίπεδα πρωτεΐνης C ($r_s=-0.58$, $p=0.003$ και $r_s=-0.66$, $p<0.001$, αντίστοιχα), και θετικά με τον PT ($r_s=0.42$, $p=0.04$ και $r_s=0.54$, $p=0.01$, αντίστοιχα). Αντίστοιχα, στον πληθυσμό των κοριτσιών που γεννήθηκαν πρόωρα, τα κυκλοφορούντα CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs συσχετίστηκαν αρνητικά με τα επίπεδα πρωτεΐνης S ($r_s=-0.42$, $p=0.02$). Επιπρόσθετα, στον πληθυσμό των αγοριών που γεννήθηκαν τελειόμηνα διαπιστώθηκε αρνητική συσχέτιση των κυκλοφορούντων CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs με τα επίπεδα πλασμινογόνου ($r_s=-0.38$, $p=0.03$). Δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές συσχετίσεις των EPCs με τις παραμέτρους πήξης που μελετήθηκαν στον πληθυσμό των κοριτσιών που γεννήθηκαν ύστερα από τελειόμηνη κύηση.

Στους Πίνακες 52 και 53 παρουσιάζονται οι σημαντικές συσχετίσεις των EPCs με παραμέτρους πήξης στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης και στον πληθυσμό των προώρων, αντίστοιχα.

Πίνακας 52 – Συσχετίσεις των ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων (EPCs) με παραμέτρους πήξης του συνολικού πληθυσμού της μελέτης

	Συντελεστής συσχέτισης	p-value
CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) EPCs		
Πρωτεΐνη C (%)	-0.19	0.03
Πρωτεΐνη S (%)	-0.22	0.02
CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs		
Πρωτεΐνη C (%)	-0.23	0.01
Πρωτεΐνη S (%)	-0.29	0.002

Πίνακας 53 – Συσχετίσεις των ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων (EPCs) με παραμέτρους πήξης στον πληθυσμό των προώρων

	Συντελεστής συσχέτισης	p-value
CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) EPCs		
Πρωτεΐνη C (%)	-0.38	0.003
Πρωτεΐνη S (%)	-0.27	0.05
PT (sec)	0.28	0.02
CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs		
Πρωτεΐνη C (%)	-0.40	0.001
Πρωτεΐνη S (%)	-0.39	0.003
PT (sec)	0.30	0.02

6.16 Συσχετίσεις μεταξύ κυτταρικών δεικτών ενδοθηλιακής λειτουργίας και υπερηχογραφικών δεικτών ενδοθηλιακής λειτουργίας στον πληθυσμό της μελέτης

6.16.1 Συσχετίσεις μεταξύ ενδοθηλιακών μικροσωματιδίων (EMPs) και υπερηχογραφικών δεικτών ενδοθηλιακής λειτουργίας στον πληθυσμό της μελέτης

Στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης, διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση των κυκλοφορούντων CD31(+)/CD42b(-) EMPs με τα cIMT αριστερής και δεξιάς κοινής καρωτίδας, καθώς και με το μέσο cIMT των κοινών καρωτίδων ($r_s=0.25$, $p=0.01$, $r_s=0.25$, $p=0.01$ και $r_s=0.28$, $p=0.002$, αντίστοιχα). Επιπρόσθετα, η λογαριθμική τιμή των κυκλοφορούντων CD31(+)/CD42b(-) EMPs συσχετίσθηκε θετικά με το aIMT στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης ($r_s=0.17$, $p=0.05$). Στον πληθυσμό των τελειομένων, τα κυκλοφορούντα CD31(+)/CD42b(-) EMPs συσχετίσθηκαν θετικά τόσο με το μέσο cIMT των κοινών καρωτίδων ($r_s=0.25$, $p=0.05$), όσο και με το aIMT ($r_s=0.25$, $p=0.05$). Στον πληθυσμό των προώρων, δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των υποπληθυσμών EMPs και των υπερηχογραφικών δεικτών ενδοθηλιακής λειτουργίας που μελετήθηκαν.

Στην ανάλυση με βάση το φύλο των συσχετίσεων των EMPs με τους υπερηχογραφικούς δείκτες ενδοθηλιακής λειτουργίας που μελετήθηκαν, βρέθηκε ότι η θετική συσχέτιση των κυκλοφορούντων CD31(+)/CD42b(-) EMPs με τα cIMT αριστερής και δεξιάς κοινής καρωτίδας, καθώς και με το μέσο cIMT των κοινών καρωτίδων παρέμεινε σημαντική στον πληθυσμό των αγοριών που γεννήθηκαν ύστερα από τελειόμηνη κύηση ($r_s=0.38$, $p=0.03$, $r_s=0.36$, $p=0.05$ και $r_s=0.45$, $p=0.01$, αντίστοιχα). Επιπρόσθετα, στον πληθυσμό των αγοριών που γεννήθηκαν πρόωρα αναδείχθηκε αρνητική συσχέτιση της λογαριθμικής τιμής των CD62E(+) EMPs με την FMD της βραχιονίου αρτηρίας ($r=-0.38$, $p=0.05$). Δεν παρατηρήθηκαν άλλες σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των υποπληθυσμών EMPs και των δεικτών ενδοθηλιακής λειτουργίας που μελετήθηκαν, λαμβάνοντας υπ' όψιν το φύλο.

Στον Πίνακα 54 παρουσιάζονται οι σημαντικές συσχετίσεις των EMPs με υπερηχογραφικούς δείκτες ενδοθηλιακής λειτουργίας στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης.

Πίνακας 54 – Συσχετίσεις των ενδοθηλιακών μικροσωματιδίων (EMPs) με υπερηχογραφικούς δείκτες ενδοθηλιακής λειτουργίας του συνολικού πληθυσμού της μελέτης

	Συντελεστής συσχέτισης	p-value
CD31(+)/CD42b(-) EMPs		
cIMT αριστερής κοινής καρωτίδας (mm)	0.25	0.01
cIMT δεξιάς κοινής καρωτίδας (mm)	0.25	0.01
Μέσο cIMT κοινών καρωτίδων (mm)	0.28	0.002
aIMT* (mm)	0.17	0.05

*Συσχέτιση της λογαριθμικής τιμής των κυκλοφορούντων CD31(+)/CD42b(-) EMPs με το aIMT

6.16.2 Συσχετίσεις μεταξύ ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων (EPCs) και υπερηχογραφικών δεικτών ενδοθηλιακής λειτουργίας στον πληθυσμό της μελέτης

Στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης, διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση των κυκλοφορούντων CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) και CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs με τα cIMT αριστερής και δεξιάς κοινής καρωτίδας, καθώς και με το μέσο cIMT των κοινών καρωτίδων [για τα CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) EPCs: $r_s=0.18$, $p=0.05$, $r_s=0.24$, $p=0.01$ και $r_s=0.24$, $p=0.01$, αντίστοιχα, και για τα CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs: $r_s=0.19$, $p=0.04$, $r_s=0.31$, $p=0.001$ και $r_s=0.27$, $p=0.002$, αντίστοιχα]. Στον πληθυσμό των προώρων, διαπιστώθηκε αρνητική συσχέτιση των CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) EPCs με το aIMT ($r_s=-0.27$, $p=0.04$) και σημαντική συσχέτιση των κυκλοφορούντων CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs με το aIMT ($r_s=-0.27$, $p=0.03$) και τη διάμετρο ηρεμίας της βραχιονίου αρτηρίας ($r_s=0.24$, $p=0.05$). Στον πληθυσμό των τελειομένων, δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των υποπληθυσμών EPCs και των υπερηχογραφικών δεικτών ενδοθηλιακής λειτουργίας που μελετήθηκαν.

Στην ανάλυση με βάση το φύλο που πραγματοποιήθηκε, βρέθηκε ότι τα κυκλοφορούντα CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs συσχετίστηκαν θετικά τόσο με τη διάμετρο ηρεμίας, όσο και με τη μέγιστη διάμετρο στη φάση της υπεραιμίας της βραχιονίου αρτηρίας στον πληθυσμό των κοριτσιών που γεννήθηκαν πρόωρα ($r_s=0.43$, $p=0.01$, και $r_s=0.42$, $p=0.01$, αντίστοιχα). Επιπρόσθετα, στον πληθυσμό των αγοριών που γεννήθηκαν ύστερα από τελειόμηνη κύηση, διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση των κυκλοφορούντων CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs με το cIMT δεξιάς κοινής καρωτίδας, καθώς και με το μέσο cIMT των κοινών καρωτίδων

($r_s=0.36$, $p=0.05$, και $r_s=0.36$, $p=0.04$, αντίστοιχα). Δεν παρατηρήθηκαν άλλες σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των υποπληθυσμών EPCs και των υπερηχογραφικών δεικτών ενδοθηλιακής λειτουργίας που μελετήθηκαν, λαμβάνοντας υπ' όψιν το φύλο.

Στους Πίνακες 55 και 56 παρουσιάζονται οι σημαντικές συσχετίσεις των EPCs με υπερηχογραφικούς δείκτες ενδοθηλιακής λειτουργίας στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης και στον πληθυσμό των προώρων, αντίστοιχα.

Πίνακας 55 – Συσχετίσεις των ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων (EPCs) με υπερηχογραφικούς δείκτες ενδοθηλιακής λειτουργίας του συνολικού πληθυσμού της μελέτης

	Συντελεστής συσχέτισης	p-value
CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) EPCs		
cIMT αριστερής κοινής καρωτίδας (mm)	0.18	0.05
cIMT δεξιάς κοινής καρωτίδας (mm)	0.24	0.01
Μέσο cIMT κοινών καρωτίδων (mm)	0.24	0.01
CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs		
cIMT αριστερής κοινής καρωτίδας (mm)	0.19	0.04
cIMT δεξιάς κοινής καρωτίδας (mm)	0.31	0.001
Μέσο cIMT κοινών καρωτίδων (mm)	0.27	0.002

Πίνακας 56 – Συσχετίσεις των ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων (EPCs) με υπερηχογραφικούς δείκτες ενδοθηλιακής λειτουργίας στον πληθυσμό των προώρων

	Συντελεστής συσχέτισης	p-value
CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) EPCs		
aIMT (mm)	-0.27	0.04
CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs		
aIMT (mm)	-0.27	0.03
Διάμετρος ηρεμίας βραχιονίου αρτηρίας (mm)	0.24	0.05

6.17 Συσχετίσεις μεταξύ κυτταρικών δεικτών ενδοθηλιακής λειτουργίας και παραμέτρων υπερηχοκαρδιογραφικής μελέτης στον πληθυσμό της μελέτης

6.17.1 Συσχετίσεις μεταξύ ενδοθηλιακών μικροσωματιδίων (EMPs) και παραμέτρων υπερηχοκαρδιογραφικής μελέτης στον πληθυσμό της μελέτης

Μελετώντας τον συνολικό πληθυσμό της μελέτης βρέθηκε ότι τα κυκλοφορούντα CD62E(+), CD144(+) και CD31(+)/CD42b(-) EMPs συσχετίζονται θετικά με τη μέση πίεση της πνευμονικής αρτηρίας ($r_s=0.25$, $p=0.01$, $r_s=0.29$, $p=0.002$, και $r_s=0.19$, $p=0.05$, αντίστοιχα), καθώς και με τη μέση ταχύτητα της πνευμονικής αρτηρίας ($r_s=0.25$, $p=0.01$, $r_s=0.32$, $p=0.001$, και $r_s=0.19$, $p=0.04$, αντίστοιχα).

Στον πληθυσμό των προώρων, βρέθηκε αρνητική συσχέτιση των CD144(+) EMPs με το LVIDs ($r_s=-0.25$, $p=0.05$). Επιπρόσθετα, οι ανωτέρω συσχετίσεις των EMPs με τις αιμοδυναμικές παραμέτρους των πνευμονικών αγγείων παρέμειναν σημαντικές μελετώντας μεμονωμένα τον πληθυσμό των τελειομήνων. Συγκεκριμένα, στα τελειόμηνα παιδιά, όλοι οι υποπληθυσμοί EMPs που μελετήθηκαν συσχετίστηκαν θετικά τόσο με τη μέση πίεση της πνευμονικής αρτηρίας [για τα CD62E(+): $r_s=0.22$, $p=0.02$, για τα CD144(+): $r_s=0.38$, $p=0.003$, και για τα CD31(+)/CD42b(-): $r_s=0.32$, $p=0.02$], όσο και με τη μέση ταχύτητα της πνευμονικής αρτηρίας [για τα CD62E(+): $r_s=0.30$, $p=0.02$, για τα CD144(+): $r_s=0.38$, $p=0.003$, και για τα CD31(+)/CD42b(-): $r_s=0.32$, $p=0.01$]. Επιπρόσθετα, στον πληθυσμό των τελειομήνων παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση των CD62E(+) EMPs με το RWT ($r_s=0.25$, $p=0.05$), και των CD144(+) EMPs με το IVSd, τη μάζα της αριστερής κοιλίας και το RWT ($r_s=0.27$, $p=0.03$, $r_s=0.25$, $p=0.05$, και $r_s=0.26$, $p=0.04$, αντίστοιχα).

Λαμβάνοντας υπ' όψιν το φύλο, στα πρόωρα κορίτσια παρατηρήθηκε αρνητική συσχέτιση των CD144(+) EMPs με το LVIDs ($r_s=-0.33$, $p=0.05$), ενώ διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση με το κλάσμα βράχυνσης της αριστερής κοιλίας ($r_s=0.33$, $p=0.05$). Επιπρόσθετα, στα κορίτσια που γεννήθηκαν ύστερα από τελειόμηνη κύηση παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση των CD62E(+) EMPs με το LVPWd, τη μάζα της αριστερής κοιλίας και το RWT ($r_s=0.37$, $p=0.04$, $r_s=0.40$, $p=0.03$, και $r_s=0.39$, $p=0.03$, αντίστοιχα), και των CD144(+) EMPs με το RWT ($r_s=0.43$, $p=0.02$). Αντίστοιχα, στα αγόρια που γεννήθηκαν ύστερα από τελειόμηνη κύηση διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση των CD144(+) EMPs με το IVSd, τη μέση πίεση και ταχύτητα της πνευμονικής αρτηρίας ($r_s=0.35$, $p=0.04$, $r_s=0.45$, $p=0.01$, και $r_s=0.46$, $p=0.01$, αντίστοιχα), καθώς

και των CD31(+)/CD42b(-) EMPs με τη μέση πίεση και ταχύτητα της πνευμονικής αρτηρίας ($r_s=0.50$, $p=0.01$, και $r_s=0.50$, $p=0.01$).

Στους Πίνακες 57 και 58 παρουσιάζονται οι σημαντικές συσχετίσεις των EMPs με παραμέτρους υπερηχοκαρδιογραφικής μελέτης στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης και στον πληθυσμό των προώρων, αντίστοιχα.

Πίνακας 57 – Συσχετίσεις των ενδοθηλιακών μικροσωματιδίων (EMPs) με παραμέτρους υπερηχοκαρδιογραφικής μελέτης του συνολικού πληθυσμού της μελέτης

	Συντελεστής συσχέτισης	p-value
CD62E(+) EMPs		
Μέση πίεση πνευμονικής αρτηρίας (mmHg)	0.25	0.01
Μέση ταχύτητα πνευμονικής αρτηρίας (m/s)	0.25	0.01
CD144(+) EMPs		
Μέση πίεση πνευμονικής αρτηρίας (mmHg)	0.29	0.002
Μέση ταχύτητα πνευμονικής αρτηρίας (m/s)	0.32	0.001
CD31(+)/CD42b(-) EMPs		
Μέση πίεση πνευμονικής αρτηρίας (mmHg)	0.19	0.05
Μέση ταχύτητα πνευμονικής αρτηρίας (m/s)	0.19	0.04

Πίνακας 58 – Συσχετίσεις των ενδοθηλιακών μικροσωματιδίων (EMPs) με παραμέτρους υπερηχοκαρδιογραφικής μελέτης στον πληθυσμό των προώρων

	Συντελεστής συσχέτισης	p-value
CD144(+) EMPs		
LVIDd (mm)	-0.25	0.05

6.17.2 Συσχετίσεις μεταξύ ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων (EPCs) και παραμέτρων υπερηχοκαρδιογραφικής μελέτης στον πληθυσμό της μελέτης

Στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης, βρέθηκε θετική συσχέτιση των κυκλοφορούντων CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) και CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs με τη μέση πίεση της πνευμονικής αρτηρίας ($r_s=0.23$, $p=0.02$ και $r_s=0.20$, $p=0.03$, αντίστοιχα), καθώς και με τη μέση ταχύτητα της πνευμονικής αρτηρίας ($r_s=0.25$, $p=0.01$ και $r_s=0.23$, $p=0.02$, αντίστοιχα). Επιπρόσθετα, τα κυκλοφορούντα CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs συσχετίστηκαν θετικά με το κλάσμα εξώθησης (EF) και το κλάσμα βράχυνσης (SF) της αριστερής κοιλίας ($r_s=0.22$, $p=0.01$ και $r_s=0.23$, $p=0.01$, αντίστοιχα) στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης. Οι ανωτέρω συσχετίσεις των EPCs με τις αιμοδυναμικές παραμέτρους των πνευμονικών αγγείων παρέμειναν σημαντικές μελετώντας μεμονωμένα τον πληθυσμό των προώρων. Συγκεκριμένα, τα κυκλοφορούντα CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) και CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs συσχετίστηκαν θετικά με τη μέση πίεση της πνευμονικής αρτηρίας ($r_s=0.37$, $p=0.01$ και $r_s=0.28$, $p=0.03$, αντίστοιχα), και με τη μέση ταχύτητα της πνευμονικής αρτηρίας ($r_s=0.38$, $p=0.004$ και $r_s=0.31$, $p=0.02$, αντίστοιχα) στον πληθυσμό των προώρων. Δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των υποπληθυσμών των EPCs και των παραμέτρων της υπερηχοκαρδιογραφικής μελέτης στον πληθυσμό των τελειομήνων.

Λαμβάνοντας υπ' όψιν το φύλο, στον πληθυσμό των κοριτσιών που γεννήθηκαν πρόωρα, τα κυκλοφορούντα CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) και CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs συσχετίστηκαν θετικά με τη μέση πίεση της πνευμονικής αρτηρίας ($r_s=0.45$, $p=0.01$ και $r_s=0.35$, $p=0.04$, αντίστοιχα), και με τη μέση ταχύτητα της πνευμονικής αρτηρίας ($r_s=0.46$, $p=0.01$ και $r_s=0.36$, $p=0.04$, αντίστοιχα). Επιπρόσθετα, στον ανωτέρω πληθυσμό, τα κυκλοφορούντα CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs συσχετίστηκαν θετικά με το IVSd και τη μάζα της αριστερής κοιλίας ($r_s=0.38$, $p=0.02$ και $r_s=0.34$, $p=0.04$, αντίστοιχα). Στον πληθυσμό των αγοριών που γεννήθηκαν πρόωρα, τα κυκλοφορούντα CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) EPCs συσχετίστηκαν θετικά με το LVIDd ($r_s=0.44$, $p=0.03$). Δεν διαπιστώθηκαν άλλες σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των υποπληθυσμών των EPCs και των παραμέτρων της υπερηχοκαρδιογραφικής μελέτης με βάση το φύλο.

Στους Πίνακες 59 και 60 παρουσιάζονται οι σημαντικές συσχετίσεις των EPCs με παραμέτρους υπερηχοκαρδιογραφικής μελέτης στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης και στον πληθυσμό των προώρων, αντίστοιχα.

Πίνακας 59 – Συσχετίσεις των ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων (EPCs) με παραμέτρους υπερηχοκαρδιογραφικής μελέτης του συνολικού πληθυσμού της μελέτης

	Συντελεστής συσχέτισης	p-value
CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) EPCs		
Μέση πίεση πνευμονικής αρτηρίας (mmHg)	0.23	0.02
Μέση ταχύτητα πνευμονικής αρτηρίας (m/s)	0.25	0.01
CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs		
Μέση πίεση πνευμονικής αρτηρίας (mmHg)	0.20	0.03
Μέση ταχύτητα πνευμονικής αρτηρίας (m/s)	0.23	0.02
Κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (EF) (%)	0.22	0.01
Κλάσμα βράχυνσης αριστερής κοιλίας (SF) (%)	0.23	0.01

Πίνακας 60 – Συσχετίσεις των ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων (EPCs) με παραμέτρους υπερηχοκαρδιογραφικής μελέτης στον πληθυσμό των προώρων

	Συντελεστής συσχέτισης	p-value
CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) EPCs		
Μέση πίεση πνευμονικής αρτηρίας (mmHg)	0.37	0.01
Μέση ταχύτητα πνευμονικής αρτηρίας (m/s)	0.38	0.004
CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs		
Μέση πίεση πνευμονικής αρτηρίας (mmHg)	0.28	0.03
Μέση ταχύτητα πνευμονικής αρτηρίας (m/s)	0.31	0.02

6.18 Συσχετίσεις των ενδοθηλιακών μικροσωματιδίων (EMPs) με τη μέθοδο της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης (multiple regression analysis)

6.18.1 Συσχετίσεις των CD62E(+) ενδοθηλιακών μικροσωματιδίων (EMPs) με τη μέθοδο της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης (multiple regression analysis)

Στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης, τα CD62E(+) EMPs συσχετίστηκαν σημαντικά με τη διάρκεια κύησης, το βάρος γέννησης, το μήκος σώματος κατά τη γέννηση, την ηλικία της μητέρας κατά τον τοκετό, τη ΣΑΠ και το z-score της ΣΑΠ, τον αριθμό αιμοπεταλίων, τα επίπεδα αλκαλικής φωσφατάσης, τα επίπεδα πρωτεΐνης S, καθώς και τη μέση πίεση και τη μέση ταχύτητα της πνευμονικής αρτηρίας. Επιπρόσθετα, εφαρμόζοντας μονοπαραγοντική ανάλυση (univariate regression analysis), τα CD62E(+) EMPs συσχετίστηκαν σημαντικά με την προωρότητα ($\beta=0.22$, $p=0.01$) και με την προεκλαμψία της μητέρας κατά την κύηση ($\beta=0.26$, $p=0.002$) στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης. Εφαρμόζοντας τη μέθοδο της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης (stepwise multiple regression analysis), διαπιστώθηκε ότι ο πρόωρος τοκετός, η προεκλαμψία της μητέρας κατά την κύηση και το z-score της ΣΑΠ αποτελούν ανεξάρτητους καθοριστές του πληθυσμού των CD62E(+) EMPs στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης (Πίνακας 61).

Στον πληθυσμό των προώρων, δεν διαπιστώθηκαν ανεξάρτητοι καθοριστές του πληθυσμού των CD62E(+) EMPs με τη μέθοδο της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης.

Πίνακας 61 – Σημαντικές συσχετίσεις των CD62E(+) ενδοθηλιακών μικροσωματιδίων (EMPs) με τη μέθοδο της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης

	Multiple regression analysis		
	Regression coefficient	p-value	R ² of model (p-value)
CD62E(+) EMPs			
Προωρότητα	0.21	0.05	0.45 (<0.001)
Προεκλαμψία μητέρας	0.24	0.02	
ΣΑΠ z-score	0.22	0.04	

6.18.2 Συσχετίσεις των CD144(+) ενδοθηλιακών μικροσωματιδίων (EMPs) με τη μέθοδο της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης (multiple regression analysis)

Στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης, τα CD144(+) EMPs συσχετίστηκαν σημαντικά με τη διάρκεια κύησης, τα σωματομετρικά στοιχεία κατά τη γέννηση (βάρος σώματος, μήκος σώματος, περίμετρος κεφαλής), τη ΣΑΠ και το z-score της ΣΑΠ, τη ΔΑΠ και το z-score της ΔΑΠ, τον αριθμό των αιμοπεταλίων, τα επίπεδα πρωτεΐνης S, καθώς και τη μέση πίεση και τη μέση ταχύτητα της πνευμονικής αρτηρίας. Επιπρόσθετα, εφαρμόζοντας μονοπαραγοντική ανάλυση (univariate regression analysis), τα CD144(+) EMPs συσχετίστηκαν σημαντικά με την προωρότητα ($\beta=0.33$, $p<0.001$), τη μέθοδο τοκετού ($\beta=0.22$, $p=0.01$) και με την προεκλαμψία της μητέρας κατά την κύηση ($\beta=0.27$, $p=0.002$) στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης. Εφαρμόζοντας τη μέθοδο της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης (stepwise multiple regression analysis), ο πρόωρος τοκετός, η προεκλαμψία της μητέρας κατά την κύηση, το z-score της ΣΑΠ και τα επίπεδα πρωτεΐνης S βρέθηκε ότι αποτελούν ανεξάρτητους καθοριστές του πληθυσμού των CD144(+) EMPs στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης (Πίνακας 62).

Στον πληθυσμό των πρόωρων, τα CD144(+) EMPs συσχετίστηκαν σημαντικά με το z-score της ΣΑΠ και το LVIDd. Επιπρόσθετα, εφαρμόζοντας μονοπαραγοντική ανάλυση (univariate regression analysis), τα CD144(+) EMPs συσχετίστηκαν σημαντικά με την προεκλαμψία της μητέρας κατά την κύηση ($\beta=0.31$, $p=0.01$) και τον μηχανικό αερισμό στην νεογνική ηλικία ($\beta=-0.28$, $p=0.03$). Εφαρμόζοντας τη μέθοδο της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης (stepwise multiple regression analysis), η προεκλαμψία της μητέρας κατά την κύηση βρέθηκε ότι συσχετίζεται ανεξάρτητα με τον πληθυσμό των CD144(+) EMPs στα παιδιά που γεννήθηκαν πρόωρα (Πίνακας 63).

Πίνακας 62 – Σημαντικές συσχετίσεις των CD144(+) ενδοθηλιακών μικροσωματιδίων (EMPs) με τη μέθοδο της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης

	Multiple regression analysis		
	Regression coefficient	p-value	R ² of model (p-value)
CD144(+) EMPs			
Προωρότητα	0.28	0.01	0.59 (<0.001)
Προεκλαμψία μητέρας	0.22	0.02	
ΣΑΠ z-score	0.24	0.01	
Πρωτεΐνη S (%)	-0.19	0.05	

Πίνακας 63 – Σημαντικές συσχετίσεις των CD144(+) ενδοθηλιακών μικροσωματιδίων (EMPs) με τη μέθοδο της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης στον πληθυσμό των προώρων

	Multiple regression analysis		
	Regression coefficient	p-value	R ² of model (p-value)
CD144(+) EMPs			
Προεκλαμψία μητέρας	0.31	0.02	0.31 (0.02)

6.18.3 Συσχετίσεις των CD31(+)/CD42b(-) ενδοθηλιακών μικροσωματιδίων (EMPs) με τη μέθοδο της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης (multiple regression analysis)

Στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης, τα CD31(+)/CD42b(-) EMPs συσχετίστηκαν σημαντικά με τη διάρκεια κύησης, τα σωματομετρικά στοιχεία κατά τη γέννηση (βάρος σώματος, μήκος σώματος, περίμετρος κεφαλής), τη ΔΑΠ και το z-score της ΔΑΠ, την αλκαλική φωσφατάση, τα επίπεδα πρωτεΐνης S και του παράγοντα VIII, τον χρόνο προθρομβίνης, τα cIMT αριστερής και δεξιάς κοινής καρωτίδας, το μέσο cIMT των κοινών καρωτίδων, το aIMT, καθώς και τη μέση πίεση και τη μέση ταχύτητα της πνευμονικής αρτηρίας. Επιπρόσθετα, εφαρμόζοντας μονοπαραγοντική ανάλυση (univariate regression analysis), τα CD31(+)/CD42b(-) EMPs συσχετίστηκαν σημαντικά με την προωρότητα ($\beta=0.33$, $p<0.001$), με την προεκλαμψία της μητέρας κατά την κύηση ($\beta=0.24$, $p=0.004$), τη θυρεοειδοπάθεια της μητέρας κατά την κύηση ($\beta=0.22$, $p=0.01$) και την προγεννητική χορήγηση κορτικοστεροειδών στη μητέρα ($\beta=0.27$, $p=0.002$) στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης. Εφαρμόζοντας τη μέθοδο της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης (stepwise multiple regression analysis), ο πρόωρος τοκετός και το μικρό βάρος γέννησης για την ηλικία κύησης (SGA) βρέθηκε ότι αποτελούν ανεξάρτητους καθοριστές του πληθυσμού των CD31(+)/CD42b(-) EMPs στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης (Πίνακας 64).

Στον πληθυσμό των προώρων, τα CD31(+)/CD42b(-) EMPs συσχετίστηκαν σημαντικά με τη διάρκεια κύησης, το βάρος και την περίμετρο κεφαλής γέννησης, την ηλικία, τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού και τη διάρκεια νοσηλείας κατά την νεογνική ηλικία, τη ΔΑΠ και το z-score της ΔΑΠ, την αλκαλική φωσφατάση, τον MPV και τα επίπεδα ινωδογόνου. Επιπρόσθετα, εφαρμόζοντας μονοπαραγοντική ανάλυση (univariate regression analysis), τα CD31(+)/CD42b(-) EMPs συσχετίστηκαν σημαντικά με το μικρό βάρος γέννησης για την ηλικία κύησης (SGA) ($\beta=0.29$, $p=0.02$), με τις IVF μεθόδους ($\beta=-0.35$, $p=0.01$), την πολύδυμη κύηση ($\beta=-0.25$, $p=0.05$), το RDS ($\beta=-0.30$, $p=0.02$), την εφαρμογή μηχανικού αερισμού ($\beta=-0.31$, $p=0.01$), τη BPD ($\beta=-0.29$, $p=0.02$), τον PDA ($\beta=-0.28$, $p=0.03$), τη ROP ($\beta=-0.25$, $p=0.05$) και τη χορήγηση ολικής παρεντερικής διατροφής ($\beta=-0.36$, $p=0.02$). Εφαρμόζοντας τη μέθοδο της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης (stepwise multiple regression analysis), η διάρκεια κύησης, το z-score της ΔΑΠ και τα επίπεδα ινωδογόνου βρέθηκε ότι συσχετίζονται ανεξάρτητα με τον πληθυσμό των CD31(+)/CD42b(-) EMPs στα παιδιά που γεννήθηκαν πρόωρα (Πίνακας 65).

Πίνακας 64 – Σημαντικές συσχετίσεις των CD31(+)/CD42b(-) ενδοθηλιακών μικροσωματιδίων (EMPs) με τη μέθοδο της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης

	Multiple regression analysis		
	Regression coefficient	p-value	R ² of model (p-value)
CD31(+)/CD42b(-) EMPs			
Προωρότητα	0.31	0.001	0.39 (<0.001)
Μικρό βάρος γέννησης για την ηλικία κύησης (SGA)	0.21	0.03	

Πίνακας 65 – Σημαντικές συσχετίσεις των CD31(+)/CD42b(-) ενδοθηλιακών μικροσωματιδίων (EMPs) με τη μέθοδο της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης στον πληθυσμό των προώρων

	Multiple regression analysis		
	Regression coefficient	p-value	R ² of model (p-value)
CD31(+)/CD42b(-) EMPs			
Διάρκεια κύησης	0.36	0.002	0.56 (<0.001)
ΔΑΠ z-score	0.23	0.05	
Ινωδογόνο (mg%)	0.27	0.02	

6.19 Συσχετίσεις των ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων (EPCs) με τη μέθοδο της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης (multiple regression analysis)

6.19.1 Συσχετίσεις των CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων (EPCs) με τη μέθοδο της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης (multiple regression analysis)

Στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης, τα CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) EPCs συσχετίστηκαν σημαντικά με τη διάρκεια κύησης, τα σωματομετρικά στοιχεία κατά τη γέννηση (βάρους γέννησης, μήκος σώματος, περίμετρος κεφαλής), τη ΣΑΠ και το z-score της ΣΑΠ, τη ΔΑΠ και το z-score της ΔΑΠ, τον MPV, τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης και Apo-A1, τα επίπεδα πρωτεΐνης C και S, τα cIMT αριστερής και δεξιάς κοινής καρωτίδας, το μέσο cIMT των κοινών καρωτίδων, καθώς και τη μέση πίεση και τη μέση ταχύτητα της πνευμονικής αρτηρίας. Επιπρόσθετα, εφαρμόζοντας μονοπαραγοντική ανάλυση (univariate regression analysis), τα CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) EPCs συσχετίστηκαν σημαντικά με την προωρότητα ($\beta=0.33$, $p<0.001$), τον ΣΔ κύησης ($\beta=-0.27$, $p=0.002$), τη θυρεοειδοπάθεια της μητέρας κατά την κύηση ($\beta=0.29$, $p=0.001$), την υπέρταση κύησης της μητέρας ($\beta=0.26$, $p=0.003$) και την ΝΕΚ κατά την νεογνική ηλικία ($\beta=0.21$, $p=0.02$). Εφαρμόζοντας τη μέθοδο της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης (stepwise multiple regression analysis), ο πρόωρος τοκετός, ο ΣΔ κύησης και η ολική χοληστερόλη βρέθηκε ότι αποτελούν ανεξάρτητους καθοριστές του πληθυσμού των CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) EPCs στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης (Πίνακας 66).

Στον πληθυσμό των προώρων, τα CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) EPCs συσχετίστηκαν σημαντικά με τη ΣΑΠ, τη ΔΑΠ, τον MPV, τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης, Apo-A1 και Apo-B, τα επίπεδα πρωτεΐνης C και S, τον PT, το aIMT, καθώς και τη μέση πίεση και τη μέση ταχύτητα της πνευμονικής αρτηρίας. Επιπρόσθετα, εφαρμόζοντας μονοπαραγοντική ανάλυση (univariate regression analysis), τα CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) EPCs συσχετίστηκαν σημαντικά με τον ΣΔ κύησης ($\beta=-0.29$, $p=0.02$) και την υπέρταση κύησης ($\beta=0.31$, $p=0.01$). Εφαρμόζοντας τη μέθοδο της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης (stepwise multiple regression analysis), διαπιστώθηκε ότι ο ΣΔ κύησης, το aIMT, η ΣΑΠ και η ολική χοληστερόλη

αποτελούν ανεξάρτητους καθοριστές του πληθυσμού των CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) EPCs στο σύνολο των προώρων (Πίνακας 67).

Πίνακας 66 – Σημαντικές συσχετίσεις των CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων (EPCs) με τη μέθοδο της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης

	Multiple regression analysis		
	Regression coefficient	p-value	R ² of model (p-value)
CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) EPCs			
Προωρότητα	0.33	0.001	0.45 (<0.001)
ΣΔ κύησης	-0.31	0.001	
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	-0.19	0.05	

Πίνακας 67 – Σημαντικές συσχετίσεις των CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων (EPCs) με τη μέθοδο της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης στον πληθυσμό των προώρων

	Multiple regression analysis		
	Regression coefficient	p-value	R ² of model (p-value)
CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) EPCs			
ΣΔ κύησης	-0.34	0.003	0.67 (<0.001)
ΣΑΠ (mmHg)	0.28	0.02	
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	-0.43	<0.001	
aIMT (mm)	-0.42	<0.001	

6.19.2 Συσχετίσεις των CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων (EPCs) με τη μέθοδο της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης (multiple regression analysis)

Στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης, τα CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs συσχετίστηκαν σημαντικά με τη διάρκεια κύησης, τα σωματομετρικά στοιχεία κατά τη γέννηση, τη ΣΑΠ, τη ΔΑΠ, τον MPV, τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων, LDL-χοληστερόλης, Apo-A1 και Apo-B, την αλκαλική φωσφατάση, τα επίπεδα πρωτεΐνης C και S, τα cIMT αριστερής και δεξιάς κοινής καρωτίδας, το μέσο cIMT των κοινών καρωτίδων, τα EF και SF της αριστερής κοιλίας, καθώς και τη μέση πίεση και τη μέση ταχύτητα της πνευμονικής αρτηρίας. Επιπρόσθετα, εφαρμόζοντας μονοπαραγοντική ανάλυση (univariate regression analysis), τα CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs συσχετίστηκαν σημαντικά με την προωρότητα ($\beta=0.42$, $p<0.001$), τον ΣΔ κύησης ($\beta=-0.21$, $p=0.02$), τη θυρεοειδοπάθεια της μητέρας κατά την κύηση ($\beta=0.29$, $p=0.001$), την υπέρταση κύησης της μητέρας ($\beta=0.24$, $p=0.01$) και την προγεννητική χορήγηση κορτικοστεροειδών στη μητέρα ($\beta=0.22$, $p=0.01$). Εφαρμόζοντας τη μέθοδο της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης (stepwise multiple regression analysis), διαπιστώθηκε ότι ο πρόωρος τοκετός, ο ΣΔ κύησης και η ολική χοληστερόλη αποτελούν ανεξάρτητους καθοριστές του πληθυσμού των CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης (Πίνακας 68).

Στον πληθυσμό των προώρων, τα CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs συσχετίστηκαν σημαντικά με την ηλικία, τη ΣΑΠ, τον MPV, τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης, LDL, Apo-A1 και Apo-B, την αλκαλική φωσφατάση, τα επίπεδα πρωτεΐνης C και S, τον PT, το aIMT, τη διάμετρο ηρεμίας της βραχιονίου αρτηρίας, καθώς και τη μέση πίεση και τη μέση ταχύτητα της πνευμονικής αρτηρίας. Επιπρόσθετα, εφαρμόζοντας μονοπαραγοντική ανάλυση (univariate regression analysis), τα CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs συσχετίστηκαν σημαντικά με τον ΣΔ κύησης ($\beta=-0.29$, $p=0.02$), την υπέρταση κύησης ($\beta=0.29$, $p=0.02$) και τη θυρεοειδοπάθεια της μητέρας κατά την κύηση ($\beta=0.32$, $p=0.01$). Εφαρμόζοντας τη μέθοδο της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης (stepwise multiple regression analysis), η ηλικία, ο ΣΔ κύησης, το aIMT, και η ολική χοληστερόλη βρέθηκε ότι αποτελούν ανεξάρτητους καθοριστές του πληθυσμού των CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs στον πληθυσμό των προώρων (Πίνακας 69).

Πίνακας 68 – Σημαντικές συσχετίσεις των CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων (EPCs) με τη μέθοδο της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης

	Multiple regression analysis		
	Regression coefficient	p-value	R ² of model (p-value)
CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs			
Προωρότητα	0.40	<0.001	0.49 (<0.001)
ΣΔ κύησης	-0.23	0.01	
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	-0.23	0.01	

Πίνακας 69 – Σημαντικές συσχετίσεις των CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων (EPCs) με τη μέθοδο της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης στον πληθυσμό των προώρων

	Multiple regression analysis		
	Regression coefficient	p-value	R ² of model (p-value)
CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs			
Ηλικία (έτη)	0.40	<0.001	0.76 (<0.001)
ΣΔ κύησης	-0.37	<0.001	
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	-0.39	<0.001	
aIMT (mm)	-0.45	<0.001	

6.20 Συσχετίσεις των δεικτών ενδοθηλιακής λειτουργίας με τη μέθοδο της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης (multiple regression analysis)

Εφαρμόζοντας τη μέθοδο της μονοπαραγοντικής ανάλυσης (univariate regression analysis) εξετάστηκαν οι μεταβλητές που επιδρούν ανεξάρτητα στους δείκτες ενδοθηλιακής λειτουργίας που μελετήθηκαν, όπως το μέσο cIMT των κοινών καρωτίδων, το aIMT, η FMD της βραχιονίου αρτηρίας, αλλά και η μέγιστη ταχύτητα ροής της βραχιονίου αρτηρίας κατά την υπεραιμία (Πίνακες 70-73). Κατόπιν εφαρμογής της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης, βρέθηκε ότι το βάρος γέννησης και τα CD31(+)/CD42b(-) EMPs επιδρούν ανεξάρτητα στο μέσο cIMT των κοινών καρωτίδων (Πίνακας 70), ενώ ο BMI, η HDL-χοληστερόλη και τα CD31(+)/CD42b(-) EMPs επιδρούν ανεξάρτητα στο aIMT στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης (Πίνακας 71). Επιπρόσθετα, η ηλικία και η μέγιστη διάμετρος της βραχιονίου αρτηρίας κατά την υπεραιμία επιδρούν ανεξάρτητα στην FMD της βραχιονίου αρτηρίας (Πίνακας 72), ενώ η ηλικία, το βάρος γέννησης, η ΔΑΠ και η ταχύτητα ηρεμίας της βραχιονίου αρτηρίας επιδρούν ανεξάρτητα στη μέγιστη ταχύτητα της βραχιονίου αρτηρίας κατά την υπεραιμία (Πίνακας 73).

Αντίστοιχα στον πληθυσμό των προώρων, η ηλικία, η μέγιστη διάμετρος της βραχιονίου αρτηρίας κατά την υπεραιμία και τα CD144(+) EMPs επιδρούν ανεξάρτητα στην FMD της βραχιονίου αρτηρίας (Πίνακας 74).

Πίνακας 70 – Σημαντικές συσχετίσεις του μέσου cIMT των κοινών καρωτίδων με τη μέθοδο της μονοπαραγοντικής και πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης

	Univariate regression analysis		Multiple regression analysis		
	Regression coefficient	p-value	Regression coefficient	p-value	R ² of model (p-value)
Μέσο cIMT των κοινών καρωτίδων					
Διάρκεια κύησης (εβδ.)	-0.35	<0.001			0.47 (<0.001)
Βάρος γέννησης (γρ.)	-0.40	<0.001	-0.39	<0.001	
ΣΑΠ z-score	0.18	0.05			
Μέση πίεση πνευμονικής αρτηρίας (mmHg)	0.22	0.02			
Μέση ταχύτητα πνευμονικής αρτηρίας (m/s)	0.22	0.02			
CD31(+)/CD42b(-) EMPs (%)	0.29	0.001	0.19	0.05	

Πίνακας 71 – Σημαντικές συσχετίσεις του aIMT με τη μέθοδο της μονοπαραγοντικής και πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης

	Univariate regression analysis		Multiple regression analysis		
	Regression coefficient	p-value	Regression coefficient	p-value	R ² of model (p-value)
aIMT					
Διάρκεια κύησης (εβδ.)	-0.22	0.02			0.45 (<0.001)
Βάρος γέννησης (γρ.)	-0.18	0.05			
BMI (Kg/m ²)	0.30	0.001	0.22	0.02	
Περίμετρος τραχήλου (εκ.)	0.26	0.004			
ΔΑΠ (mmHg)	0.19	0.04			
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	0.18	0.05			
HDL-χοληστερόλη (mg/dl)	-0.27	0.003	-0.25	0.01	

Apo-A1 (mg/dl)	-0.20	0.03		
Ουρικό οξύ (mg/dl)	0.24	0.01		
CD31(+)/CD42b(-) EMPs (%)	0.27	0.003	0.23	0.01

Πίνακας 72 – Σημαντικές συσχετίσεις της FMD της βραχιονίου αρτηρίας με τη μέθοδο της μονοπαραγοντικής και πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης

	Univariate regression analysis		Multiple regression analysis		
	Regression coefficient	p-value	Regression coefficient	p-value	R ² of model (p-value)
FMD βραχιονίου αρτηρίας					
Ηλικία (έτη)	-0.06	0.51	-0.23	0.01	0.46 (<0.001)
Φύλο	0.22	0.02			
Μέγιστη διάμετρος βραχιονίου αρτηρίας (mm)	0.41	<0.001	0.61	<0.001	

Πίνακας 73 – Σημαντικές συσχετίσεις της μέγιστης ταχύτητας της βραχιονίου αρτηρίας κατά την υπεραϊμία με τη μέθοδο της μονοπαραγοντικής και πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης

	Univariate regression analysis		Multiple regression analysis		
	Regression coefficient	p-value	Regression coefficient	p-value	R ² of model (p-value)
Μέγιστη ταχύτητα βραχιονίου αρτηρίας					
Ηλικία (έτη)	0.42	<0.001	0.25	0.004	0.67 (<0.001)
Διάρκεια κύησης (εβδ.)	0.22	0.02			
Βάρος γέννησης (γρ.)	0.25	0.01	0.28	<0.001	
BMI (Kg/m ²)	0.30	0.001			
WHR	-0.19	0.03			
ΣΑΠ (mmHg)	0.32	<0.001			
ΔΑΠ (mmHg)	0.31	0.001	0.23	0.01	
Διάμετρος ηρεμίας βραχιονίου	0.26	0.004			

αρτηρίας (mm)				
Ταχύτητα ηρεμίας βραχιονίου αρτηρίας (cm/s)	0.53	<0.001	0.40	<0.001
Μέγιστη διάμετρος βραχιονίου αρτηρίας (mm)	0.25	0.01		
LVMI (g/m ²)	0.25	0.01		

Πίνακας 74 – Σημαντικές συσχετίσεις της FMD της βραχιονίου αρτηρίας με τη μέθοδο της μονοπαραγοντικής και πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης στον πληθυσμό των προώρων

	Univariate regression analysis		Multiple regression analysis		
	Regression coefficient	p-value	Regression coefficient	p-value	R ² of model (p-value)
FMD βραχιονίου αρτηρίας					
Ηλικία (έτη)	-0.20	0.12	-0.47	0.001	0.59 (0.001)
Μέγιστη διάμετρος βραχιονίου αρτηρίας (mm)	0.41	0.001	0.61	<0.001	
CD62E(+) EMPs (%)	-0.01	0.97			
CD144(+) EMPs (%)	-0.06	0.67	-0.35	0.04	
CD31(+)/CD42b(-) EMPs (%)	-0.07	0.61			
CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) EPCs (%)	-0.04	0.74			
CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs (%)	-0.07	0.58			

6.21 Σύγκριση και συσχετίσεις των κυτταρικών δεικτών ενδοθηλιακής λειτουργίας και λοιπών παραμέτρων της μελέτης μεταξύ πρόωρων AGA και τελειόμηνων AGA

Η ομάδα των πρόωρων περιελάμβανε 52 παιδιά γεννημένα πρόωρα και φυσιολογικού βάρους γέννησης για τη διάρκεια κύησης (πρόωρα AGA), ενώ η ομάδα των τελειόμηνων περιελάμβανε 61 παιδιά γεννημένα ύστερα από τελειόμηνη κύηση και φυσιολογικού βάρους γέννησης για τη διάρκεια κύησης (τελειόμηνα AGA). Η περιγραφική ανάλυση και σύγκριση των παραμέτρων της μελέτης ανέδειξε παρόμοια αποτελέσματα όταν οι πληθυσμοί των πρόωρων AGA και τελειόμηνων AGA συγκρίθηκαν μεταξύ τους.

Συγκεκριμένα, ως προς το φύλο, η ομάδα των πρόωρων AGA περιελάμβανε 29 κορίτσια και 23 αγόρια, ενώ η ομάδα των τελειόμηνων AGA περιελάμβανε 30 κορίτσια και 31 αγόρια. Η μέση ηλικία των πρόωρων AGA ήταν 10.9 ± 1.8 έτη, ενώ των τελειόμηνων AGA ήταν 10.5 ± 2.0 έτη. Δεν διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση είτε μεταξύ προωρότητας και φύλου, είτε μεταξύ προωρότητας και ηλικίας ($p=0.49$ και $p=0.26$, αντίστοιχα).

Η μέση ηλικία κύησης \pm SD και το μέσο βάρος γέννησης \pm SD των πρόωρων AGA ήταν 31.4 ± 3.1 εβδομάδες και 1679 ± 555 γρ., αντίστοιχα. Η σημαντική συσχέτιση μεταξύ της προωρότητας και των πολύδυμων κυήσεων, των IVF κυήσεων, και της μεθόδου τοκετού παρέμεινε και στον πληθυσμό των AGA παιδιών. Ως προς τα χαρακτηριστικά των μητέρων κατά την κύηση/τοκετό, ως προς την νοσηρότητα της μητέρας κατά την κύηση, ως προς τις επιβλαβείς συνήθειες της μητέρας κατά την κύηση, ως προς τα δεδομένα που αφορούν τον μητρικό θηλασμό, ως προς την νοσηρότητα των συμμετεχόντων παιδιών πέραν της περιγεννητικής/νεογνικής περιόδου, ως προς τα χαρακτηριστικά του οικογενειακού ιστορικού, και ως προς την αθλητική δραστηριότητα και τον βαθμό συμμόρφωσης των διατροφικών συνηθειών των συμμετεχόντων παιδιών στη μεσογειακή διατροφή, τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια στον πληθυσμό των AGA παιδιών με τα αποτελέσματα της κύριας ανάλυσης.

Επιπροσθέτως, τα πρόωρα AGA βρέθηκε να έχουν μεγαλύτερο βάρος σώματος συγκριτικά με τα τελειόμηνα AGA (43.0 ± 11.7 Kg vs. 38.6 ± 10.3 Kg, $p=0.04$). Ως προς τα λοιπά σωματομετρικά χαρακτηριστικά, οι σημαντικές διαφορές ως προς την περίμετρο μέσης, τον WHR και την περίμετρο τραχήλου μεταξύ πρόωρων και τελειόμηνων διατηρήθηκαν και στον πληθυσμό των AGA παιδιών. Ως προς τις τιμές της ΣΑΠ, ΣΑΠ z-score, ΔΑΠ, ΔΑΠ z-score και

της καρδιακής συχνότητας, καθώς και ως προς τον αριθμό των παιδιών με $\Sigma\text{ΑΠ}\geq 90^{\text{η}}$ εκατοστιαία θέση και ως προς τον αριθμό των παιδιών με $\Delta\text{ΑΠ}\geq 90^{\text{η}}$ εκατοστιαία θέση, τα αποτελέσματα στον πληθυσμό των AGA παιδιών ήταν παρόμοια με τα αποτελέσματα της κύριας ανάλυσης.

Ως προς τις τιμές των αιματολογικών παραμέτρων και βιοχημικών δεικτών στον πληθυσμό των AGA παιδιών, διατηρήθηκε ο μειωμένος MPV και το αυξημένο ουρικό οξύ των πρόωρων AGA συγκριτικά με τα τελειόμηνα AGA, όπως στην κύρια ανάλυση, και επιπλέον παρατηρήθηκαν υψηλότερα επίπεδα SGPT και ALP στα πρόωρα AGA συγκριτικά με τα τελειόμηνα AGA [16.0 (13.0-19.0) U/L vs. 14.0 (12.0-16.0) U/L, $p=0.03$ και 250.4 ± 77.1 U/L vs. 211.0 (182.0-269.5) U/L, $p=0.05$, αντίστοιχα]. Ως προς τις παραμέτρους πήξης που μελετήθηκαν, τα χαμηλότερα επίπεδα πρωτεΐνης S και ο παρατεταμένος χρόνος PFA-100 που βρέθηκαν στα πρόωρα συγκριτικά με τα τελειόμηνα, παρέμειναν και στον πληθυσμό των πρόωρων AGA συγκριτικά με τα τελειόμηνα AGA. Επιπρόσθετα, τα επίπεδα PAI-1 βρέθηκαν σημαντικά υψηλότερα στα πρόωρα AGA συγκριτικά με τα τελειόμηνα AGA (1.15 ± 0.73 U/L vs. 0.66 ± 0.43 U/L, $p=0.02$).

Ως προς τους υπερηχογραφικούς δείκτες ενδοθηλιακής λειτουργίας και ως προς τις παραμέτρους υπερηχοκαρδιογραφικής μελέτης, τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια κατά τη σύγκριση πρόωρων AGA και τελειόμηνων AGA με τα αποτελέσματα της κύριας ανάλυσης.

Ως προς τους κυτταρικούς δείκτες ενδοθηλιακής λειτουργίας που μελετήθηκαν, τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια κατά τη σύγκριση πρόωρων AGA και τελειόμηνων AGA με τα αποτελέσματα της κύριας ανάλυσης. Συγκεκριμένα, ως προς τα EMPs, τα κυκλοφορούντα CD62E(+), CD144(+) και CD31(+)/CD42b(-) EMPs βρέθηκαν σημαντικά υψηλότερα στα πρόωρα AGA συγκριτικά με τα τελειόμηνα AGA [8.56 (6.46-11.71)% vs. 7.24 (4.73-9.95)%, $p=0.05$, 1.57 (0.60-4.89)% vs. 0.93 (0.43-1.68)%, $p=0.003$, και 15.88 (5.32-50.22)% vs. 7.14 (3.34-14.38)%, $p=0.002$, αντίστοιχα]. Ομοίως ως προς τα EPCs, τα κυκλοφορούντα CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) και CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs βρέθηκαν σημαντικά υψηλότερα στα πρόωρα AGA συγκριτικά με τα τελειόμηνα AGA [0.52 (0.15-2.54)% vs. 0.12 (0.05-0.41)%, $p<0.001$, και 8.53 (3.91-15.09)% vs. 2.94 (0.99-7.31)%, $p<0.001$].

Οι συσχετίσεις των EMPs και EPCs με τις λοιπές παραμέτρους της μελέτης που βρέθηκαν τόσο στον συνολικό πληθυσμό της μελέτης, όσο στον πληθυσμό των προώρων και των τελειομήνων, παρέμειναν σημαντικές στους αντίστοιχους πληθυσμούς των AGA παιδιών.

Εφαρμόζοντας τη μέθοδο της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης (stepwise multiple regression analysis) στον συνολικό πληθυσμό των AGA παιδιών, ο πρόωρος τοκετός παρέμεινε ανεξάρτητος καθοριστής όλων των υποπληθυσμών των EMPs που μελετήθηκαν, ενώ η μέση πίεση της πνευμονικής αρτηρίας συσχετίστηκε ανεξάρτητα με τον πληθυσμό των CD62E(+) EMPs ($\beta=0.20$, $p=0.04$), η μέση ταχύτητα της πνευμονικής αρτηρίας συσχετίστηκε ανεξάρτητα με τον πληθυσμό των CD144(+) EMPs ($\beta=0.25$, $p=0.01$). Επιπροσθέτως, εφαρμόζοντας τη μέθοδο της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης (stepwise multiple regression analysis) στον συνολικό πληθυσμό των AGA παιδιών, ο πρόωρος τοκετός παρέμεινε ανεξάρτητος καθοριστής όλων των υποπληθυσμών των EPCs που μελετήθηκαν, και ο ΣΔ κύησης συσχετίστηκε ανεξάρτητα με τα CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) EPCs ($\beta=-0.28$, $p=0.01$), ενώ τα τριγλυκερίδια συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με τα CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs ($\beta=-0.21$, $p=0.04$).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στη μελέτη αυτή διερευνήθηκε εάν παιδιά προεφηβικής ηλικίας που έχουν γεννηθεί πρόωρα (<37 εβδομάδες κύησης) εμφανίζουν δείκτες ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, στα πλαίσια αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου, συγκριτικά με παιδιά αντίστοιχης ηλικίας και φύλου που γεννήθηκαν μετά από τελειόμηνη κύηση. Μελετήθηκε η συγκέντρωση των κυκλοφορούντων στο αίμα CD62E(+), CD144(+) και CD31(+)/CD42b(-) ενδοθηλιακών μικροσωματιδίων (EMPs), καθώς και των CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) και CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων (EPCs) στις ανωτέρω ομάδες παιδιών και αναζητήθηκε η συσχέτιση τους με κλινικές και περιγεννητικές παραμέτρους, με την νεογνική νοσηρότητα των συμμετεχόντων παιδιών, με βιοχημικούς δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου, με δείκτες διαταραχών πήξης που σχετίζονται με υπερπηκτικότητα ή/και διαταραχή ινωδόλυσης, με υπερηχογραφικούς δείκτες ενδοθηλιακής λειτουργίας, καθώς και με υπερηχογραφικούς δείκτες καρδιακής λειτουργίας.

Κύριο εύρημα της μελέτης είναι ότι τα κυκλοφορούντα CD62E(+), CD144(+) και CD31(+)/CD42b(-) EMPs, καθώς και τα κυκλοφορούντα CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) και CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs είναι σημαντικά υψηλότερα σε παιδιά προεφηβικής ηλικίας γεννημένα πρόωρα συγκριτικά με παιδιά αντίστοιχης ηλικίας και φύλου που γεννήθηκαν ύστερα από τελειόμηνη κύηση, υποδηλώνοντας την πιθανή συσχέτιση του πρόωρου τοκετού με βλάβη του ενδοθηλίου, η οποία είναι ήδη έκδηλη στην παιδική ηλικία.

Ο πρόωρος τοκετός αναγνωρίστηκε ως ανεξάρτητος καθοριστής όλων των υποπληθυσμών των EMPs που μελετήθηκαν. Επιπροσθέτως, η προεκλαμψία της μητέρας κατά την κύηση και το z-score της ΣΑΠ βρέθηκαν να είναι ανεξάρτητοι καθοριστές των κυκλοφορούντων CD62E(+) και CD144(+) EMPs, ενώ το μικρό βάρος γέννησης για τη διάρκεια κύησης (SGA) συσχετίστηκε ανεξάρτητα με τα κυκλοφορούντα CD31(+)/CD42b(-) EMPs στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης. Στον πληθυσμό των προώρων, η προεκλαμψία της μητέρας κατά την κύηση συσχετίστηκε ανεξάρτητα με τα CD144(+) EMPs, ενώ η διάρκεια κύησης και το z-score της ΔΑΠ συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με τα CD31(+)/CD42b(-) EMPs.

Επιπλέον, η μελέτη έδειξε ότι τα κυκλοφορούντα CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) και CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs βρέθηκαν σημαντικά χαμηλότερα στα παιδιά μητέρων με ΣΔ κύησης συγκριτικά με τα παιδιά μητέρων χωρίς ΣΔ κύησης, τόσο στον συνολικό

πληθυσμό της μελέτης, όσο και στον πληθυσμό των προώρων. Τόσο ο πρόωρος τοκετός, όσο και ο ΣΔ κύησης βρέθηκαν να αποτελούν ανεξάρτητους καθοριστές όλων των υποπληθυσμών των EPCs που μελετήθηκαν στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης, ενώ στον πληθυσμό των προώρων, βρέθηκε ότι ο ΣΔ κύησης, η ολική χοληστερόλη και το aIMT συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με τα κυκλοφορούντα CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) και CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs, και η ΣΑΠ συσχετίστηκε ανεξάρτητα με τα κυκλοφορούντα CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) EPCs.

Τόσο τα EMPs, όσο και τα EPCs, διατηρήθηκαν υψηλότερα στον πληθυσμό των προώρων και κατά τη σύγκριση μεταξύ των πρόωρων AGA και τελειόμων AGA, αναδεικνύοντας την επίδραση της προωρότητας, ανεξάρτητα από το βάρος γέννησης, στους κυτταρικούς δείκτες ενδοθηλιακής λειτουργίας που μελετήθηκαν. Επιπροσθέτως, στον συνολικό πληθυσμό των AGA παιδιών, η μέση πίεση της πνευμονικής αρτηρίας συσχετίστηκε ανεξάρτητα με τα CD62E(+) EMPs, και η μέση ταχύτητα της πνευμονικής αρτηρίας συσχετίστηκε ανεξάρτητα με τα CD144(+) EMPs.

Επιπλέον, ενδιαφέρον εύρημα της μελέτης αποτελεί η παρουσία σημαντικού αριθμού δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου στα παιδιά προεφηβικής ηλικίας που γεννήθηκαν πρόωρα. Συγκεκριμένα, τα παιδιά που γεννήθηκαν πρόωρα είχαν υψηλότερη περίμετρο μέσης, WHR, και περίμετρο τραχήλου, υψηλότερα επίπεδα ΣΑΠ, ΣΑΠ z-score, ΔΑΠ και ΔΑΠ z-score, υψηλότερα επίπεδα ουρικού οξέος, καθώς και μεγαλύτερο μέσο cIMT των κοινών καρωτίδων και aIMT, συγκριτικά με τα παιδιά που γεννήθηκαν ύστερα από τελειόμηνη κύηση. Επιπρόσθετα, η μέγιστη ταχύτητα ροής της βραχιονίου αρτηρίας κατά τη φάση της υπεραιμίας βρέθηκε σημαντικά χαμηλότερη στα πρόωρα συγκριτικά με τα τελειόμηνα.

Πρόκειται για την πρώτη μελέτη που διερεύνησε τα κυκλοφορούντα EMPs σε άτομα που γεννήθηκαν πρόωρα, καθώς και για την πρώτη μελέτη που διερεύνησε την επίδραση της προωρότητας στα κυκλοφορούντα EPCs κατά την παιδική ηλικία. Στα ισχυρά σημεία της παρούσας μελέτης ανήκει το γεγονός ότι ο πληθυσμός της μελέτης προήλθε από το ιατρείο διαχρονικής παρακολούθησης (follow-up) της Μονάδας Νεογνών της Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, στο Νοσοκομείο Παιδών «Η Αγία Σοφία», όπου υγιή παιδιά προεφηβικής ηλικίας γεννημένα είτε πρόωρα είτε ύστερα από τελειόμηνη κύηση συμμετείχαν στη μελέτη. Τα δεδομένα που αφορούν το ιατρικό ιστορικό των συμμετεχόντων παιδιών κατά

την περιγεννητική και νεογνική περίοδο είναι καταγεγραμμένα με αξιόπιστο τρόπο και είναι εύκολα προσβάσιμα.

Η ανίχνευση, η απομόνωση και ο ποσοτικός προσδιορισμός τόσο των EMPs, όσο και των EPCs, αποτελεί πολύπλοκη διαδικασία. Οι επιφανειακοί δείκτες που χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση των EMPs είναι πολλοί σε αριθμό και με διαφορετική λειτουργία, ωστόσο δεν είναι όλοι ειδικοί για τον προσδιορισμό της ενδοθηλιακής προέλευσης των μικροσωματιδίων, ενώ η ανίχνευση των υποπληθυσμών των EMPs απαιτεί στρατηγικές πολλαπλού συνδυασμού των επιφανειακών αυτών δεικτών. Όπως προαναφέρθηκε, οι επιφανειακοί δείκτες που χρησιμοποιούνται συνήθως για την ανίχνευση και τον προσδιορισμό των EMPs είναι οι CD62E, CD144, CD31, CD105, CD54, CD146, καθώς και CD51 (277). Σημαντικό πλεονέκτημα της παρούσας μελέτης είναι ότι επικεντρώθηκε σε τρεις διαφορετικούς υποπληθυσμούς των EMPs, τα CD62E(+), CD144(+) και CD31(+)/CD42b(-) EMPs, χρησιμοποιώντας επιφανειακούς δείκτες που εκφράζονται σχεδόν αποκλειστικά στα ενδοθηλιακά κύτταρα και θεωρούνται οι πλέον ειδικοί για το ενδοθήλιο. Ομοίως με τα EMPs, οι επιφανειακοί δείκτες που χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση των EPCs είναι πολλοί σε αριθμό και με διαφορετική λειτουργία, ενώ δεν είναι όλοι ειδικοί για τον προσδιορισμό των EPCs. Οι επιφανειακοί δείκτες που χρησιμοποιούνται ευρύτατα για την ανίχνευση των EPCs είναι ο συνδυασμός ενός δείκτη των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (CD34 ή/και CD133) (423,451) και ενός κυρίαρχου δείκτη των ενδοθηλιακών κυττάρων (VEGFR-2) (423,452). Ωστόσο, έχει βρεθεί ότι ο κυτταρικός πληθυσμός των CD45(-), και πιο συγκεκριμένα ο υποπληθυσμός των CD45dim, οι οποίοι προσδιορίστηκαν αμφότεροι στην παρούσα μελέτη, φαίνεται πως είναι οι πλέον ειδικοί για την εντόπιση των EPCs σε παιδιά και ενήλικες (347,369,370).

Η μέθοδος η οποία εφαρμόστηκε στην παρούσα μελέτη για την ανίχνευση, την απομόνωση και τον ποσοτικό προσδιορισμό τόσο των EMPs, όσο και των EPCs, ήταν η κυτταρομετρία ροής. Η κυτταρομετρία ροής θεωρείται ιδανική μέθοδος για τον σκοπό αυτό, καθώς έχει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα, είναι εύκολη και ταχεία, και θεωρείται «gold-standard» μέθοδος όταν ο αριθμός των EMPs και EPCs διερευνάται ως πιθανός βιοδείκτης νοσηρών καταστάσεων (275,283,371). Επιπροσθέτως, η κυτταρομετρία ροής απαιτεί μικρό όγκο περιφερικού αίματος για την απομόνωση και τον ποσοτικό προσδιορισμό των EMPs και EPCs, η οποία αποτελεί σημαντική προϋπόθεση για τη μελέτη παιδιατρικών πληθυσμών (275,283,423). Όλα τα ανωτέρω ενισχύουν τα ισχυρά σημεία της παρούσας μελέτης.

Ο ρόλος των ενδοθηλιακών μικροσωματίδιων έχει διερευνηθεί στην νοσηρότητα των παιδιών, με τα επίπεδα τους να αυξάνονται σημαντικά σε παχύσαρκα και υπέρβαρα παιδιά (347), καθώς και σε παιδιά με νόσο Kawasaki (340), πορφύρα Henoch-Scholein (354) και πνευμονική υπέρταση (349), μεταξύ άλλων. Οι φυσιολογικές τιμές των EMPs δεν έχουν ακόμη προσδιορισθεί τόσο στα παιδιά, όσο και στους ενήλικες. Ωστόσο, τα επίπεδα των κυκλοφορούντων EMPs που παρατηρούνται στους μάρτυρες στις ανωτέρω μελέτες και αφορούν τον παιδιατρικό πληθυσμό είναι παρόμοια με τα επίπεδα των κυκλοφορούντων EMPs που παρατηρούνται στα παιδιά που γεννήθηκαν ύστερα από τελειόμηνη κύηση στην παρούσα μελέτη.

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί οι οποίοι συσχετίζουν τον πρόωρο τοκετό με την αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου δεν έχουν ακόμη πλήρως αποσαφηνισθεί (116,246,453). Όπως προαναφέρθηκε, η μειωμένη παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου (NO), η απελευθέρωση μεγάλης ποσότητας ROS ή/και η αύξηση του ενδοκυττάριου στρες, τα αυξημένα επίπεδα ρενίνης και αγγειοτενσίνης II, καθώς και ο πολλαπλασιασμός και η μετανάστευση των λείων μυικών κυττάρων στον έσω χιτώνα του αγγειακού τοιχώματος προκαλώντας αύξηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα αυτού, αποτελούν πιθανά μονοπάτια με τα οποία η προωρότητα αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο (116). Επιπροσθέτως, η διαταραχή της φλεγμονώδους απόκρισης των προώρων, η αγγειακή υπεραντιδραστικότητα, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η πιθανή επίδραση της επιγενετικής και η διαταραχή του εντερικού μικροβιώματος συμβάλλουν, ενδεχομένως, στην αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου στα άτομα που έχουν γεννηθεί πρόωρα (116). Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι τα EMPs επιδρούν στην καρδιαγγειακή υγεία με τους ανωτέρω μηχανισμούς με τους οποίους η προωρότητα επιδρά στον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Συγκεκριμένα, σε πειραματόζωα, τα EMPs έχει βρεθεί ότι αυξάνουν την παραγωγή ROS, μειώνουν τη βιοδιαθεσιμότητα του NO και επηρεάζουν αρνητικά την ενδοθηλιο-εξαρτώμενη χάλαση των αγγείων (258). Επιπλέον, τα EMPs διεγείρουν την απελευθέρωση κυτταροκινών, όπως IL-6 και IL-8, προάγοντας την αγγειακή φλεγμονή και τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου (275). Η παρούσα μελέτη ανέδειξε σημαντικές συσχετίσεις των EMPs με δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου τόσο στον συνολικό πληθυσμό της μελέτης, όσο και στον πληθυσμό των προώρων, υπογραμμίζοντας την επίδραση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα των ατόμων που έχουν γεννηθεί πρόωρα.

Ο ρόλος των EMPs στην παθοφυσιολογία της προεκλαμψίας έχει διερευνηθεί σε προηγούμενες μελέτες. Συγκεκριμένα, έχει βρεθεί ότι γυναίκες με προεκλαμψία έχουν σημαντικά υψηλότερα κυκλοφορούντα EMPs συγκριτικά με μάρτυρες, υποδηλώνοντας τον πιθανό ρόλο τους στον τραυματισμό του ενδοθηλίου που λαμβάνει χώρα στην προεκλαμψία (331,454–459). Επιπρόσθετα, υψηλά επίπεδα μικροσωματιδίων έχουν ανιχνευθεί και σε ομφάλιο αίμα κήσεων που έχουν επιπλεχθεί με προεκλαμψία συγκριτικά με ομφάλιο αίμα υγιών κήσεων (460). Μάλιστα, έχει διαπιστωθεί ισχυρή συσχέτιση των επιπέδων των EMPs με τη σοβαρότητα της νόσου, αλλά και με παραμέτρους νεογνικής νοσηρότητας και θνητότητας (454,461). Ωστόσο, οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι για την απελευθέρωση των EMPs στην προεκλαμψία δεν έχουν ακόμη αποσαφηνισθεί. In vitro μελέτες ενδοθηλιακών κυττάρων δείχνουν τη συμμετοχή του TNF-α και της IL-1β, αλλά και άλλων κυτταροκινών, οι οποίες δρουν συνεργικά κατά τον τραυματισμό του ενδοθηλίου και πυροδοτούν την παραγωγή και απελευθέρωση των EMPs (462), ενώ πρόσφατη μελέτη αναδεικνύει τον ρόλο της HMGB1 (high-mobility group box 1), προφλεγμονώδους πρωτεΐνης που παράγεται από τον πλακούντα κατά την υποξία (463). Επιπροσθέτως, η συστηματική φλεγμονώδης απόκριση, η υπερπηκτικότητα και οι διαταραχές της αγγειογένεσης που χαρακτηρίζουν την προεκλαμψία, σε συνδυασμό με την ενεργοποίηση ή/και δυσλειτουργία του ενδοθηλίου πυροδοτούν την απελευθέρωση των EMPs στην κυκλοφορία (455,458,464). Τα EMPs έχουν προταθεί ως χρήσιμος δείκτης για τη διάκριση της προεκλαμψίας από την υπέρταση κύησης (331,465), ενώ περαιτέρω μελέτη απαιτείται για τον ρόλο των EMPs στην έγκαιρη ανίχνευση γυναικών με προεκλαμψία, είτε νωρίτερα κατά την κύηση, είτε σε ηπιότερες μορφές της νόσου (466). Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που διερεύνησε τη συσχέτιση των EMPs με την προεκλαμψία κατά την προεφηβική ηλικία των απογόνων των κήσεων αυτών.

Σημαντικό εύρημα της μελέτης αποτελεί η συσχέτιση των CD31(+)/CD42b(-) EMPs με την νεογνική νοσηρότητα των προώρων, η οποία δεν έχει αναδειχθεί σε προηγούμενες μελέτες. Συγκεκριμένα, τα πρόωρα με RDS, τα πρόωρα με BPD, τα πρόωρα με PDA και τα πρόωρα ROP βρέθηκαν να έχουν χαμηλότερα CD31(+)/CD42b(-) EMPs συγκριτικά με τις αντίστοιχες ομάδες προώρων χωρίς την παραπάνω νοσηρότητα. Σημαντικός αριθμός μελετών έχει διερευνήσει πιθανές διαταραχές στην αλληλεπίδραση του επιθηλίου των κυψελίδων με τα ενδοθηλιακά κύτταρα του αναπνευστικού συστήματος σε παθολογικές καταστάσεις, όπως το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά, με τα αποτελέσματα να

είναι αντικρουόμενα (467–469). Παιδιατρικοί ασθενείς με ARDS παρουσιάζουν είτε υψηλότερα επίπεδα ορισμένων υποπληθυσμών EMPs, οι οποίοι φαίνεται να σχετίζονται με τη χρονική διάρκεια του μηχανικού αερισμού και τη θνητότητα (470,471), είτε χαμηλότερα επίπεδα άλλων υποπληθυσμών EMPs, τα οποία σχετίζονται με μειωμένη φλεγμονώδη απόκριση (472). Τα CD31(+) EMPs εμπλέκονται στη διατήρηση της ακεραιότητας του αγγειακού ενδοθηλίου των πνευμόνων, και η μείωση τους σχετίζεται με διαταραχή του ενδοθηλιακού φραγμού, οίδημα και σοβαρή υποξία (473), γεγονός το οποίο ενδεχομένως εξηγεί τα χαμηλότερα CD31(+)/CD42b(-) EMPs στα πρόωρα με RDS της παρούσας μελέτης. Ωστόσο, ο ρόλος των EMPs στην ανάπτυξη και εξέλιξη του ARDS τόσο κατά την οξεία φάση, όσο και μακροπρόθεσμα στην αναπνευστική λειτουργία απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση.

Περιορισμένος αριθμός μελετών έχει διερευνήσει τον ρόλο των μεμβρανικών κυστιδίων στην BPD, εστιάζοντας κυρίως στα εξωσώματα, τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως προγνωστικοί δείκτες της νόσου (468). Ενδιαφέρον εύρημα προηγούμενων μελετών αποτελούν τα μειωμένα επίπεδα EPCs σε νεογνά που γεννήθηκαν πρόωρα, τα οποία φαίνεται πως έχουν προγνωστικό ρόλο ως προς την εμφάνιση BPD (413,420). Περαιτέρω μελέτη απαιτείται για τη διερεύνηση των EMPs στην παθοφυσιολογία της BPD, στην παθογένεια της οποίας εμπλέκεται η διαταραχή της ανάπτυξης του πνευμονικού αγγειακού δικτύου και η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, καθώς και του πιθανού προστατευτικού τους ρόλου ως προς την εμφάνιση BPD. Αντίστοιχα, σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της ROP διαδραματίζει η υπέρμετρη αγγειογένεση ή νεοαγγειογένεση, με προηγούμενες μελέτες να έχουν δείξει τον πιθανό αντι-αγγειογενετικό ρόλο των μικροσωματιδίων, και κυρίως των λεμφοκυτταρικών μικροσωματιδίων (LMPs), σε πειραματόζωα με αμφιβληστροειδοπάθεια (474,475), και την πιθανή χρήση τους ως νέα θεραπευτική προσέγγιση της νόσου. Ο ρόλος των EMPs στη ROP απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση, ενώ τα χαμηλότερα CD31(+)/CD42b(-) EMPs στα πρόωρα με ROP της παρούσας μελέτης πιθανώς ενισχύουν τον αντι-αγγειογενετικό τους ρόλο ή/και την αυξημένη κατανάλωση τους στα πλαίσια της νεοαγγειογένεσης.

Τα EPCs κινητοποιούνται από τον μυελό των οστών και συμμετέχουν στην επιδιόρθωση του ενδοθηλίου ως απάντηση είτε σε ενδογενή είτε σε εξωγενή ερεθίσματα (371). Επιπροσθέτως, έχουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της ακεραιότητας του ενδοθηλίου, στην αναγέννηση των ιστών μετά την ισχαιμία, στην αγγειακή αναδιαμόρφωση (remodeling) και στην νεοαγγειογένεση, λειτουργίες κριτικής σημασίας, τόσο κατά την οργανογένεση, όσο και κατά

την εξωμήτριο ανάπτυξη (366,371). Νεογνά γεννημένα πρόωρα βρέθηκε πως έχουν αυξημένα ή παρόμοια επίπεδα EPCs συγκριτικά με νεογνά γεννημένα ύστερα από τελειόμηνη κύηση, ενώ μειωμένα επίπεδα EPCs σε νεογνά που γεννήθηκαν πρόωρα φαίνεται πως έχουν προγνωστικό ρόλο ως προς την εμφάνιση BPD (413). Επιπλέον, διαταραχές της λειτουργικότητας και του πολλαπλασιασμού των EPCs έχουν παρατηρηθεί σε ενήλικες που έχουν γεννηθεί πρόωρα και με ιστορικό BPD, καθώς και σε ενήλικες που έχουν γεννηθεί πρόωρα και έχουν αυξημένα επίπεδα συστολικής αρτηριακής πίεσης (418).

Ο ρόλος των EPCs έχει διερευνηθεί στην καρδιαγγειακή νόσο και σε άλλα νοσήματα «φθοράς» των ενηλίκων, και τα καθιστά αξιόπιστο δείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου (380). Αυξημένα επίπεδα EPCs παρατηρούνται συχνά σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (393,395,476,477), σε οξύ αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (398,399) και σε πρώιμα στάδια καρδιακής ανεπάρκειας (478), σε αντίθεση με μειωμένα επίπεδα και επηρεασμένη λειτουργικότητα αυτών, τα οποία παρατηρούνται σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως ασθενείς με ΣΔ τύπου II (479), αρτηριακή υπέρταση (480) και χρόνια νεφρική νόσο (481), μεταξύ άλλων. Σχετικά με τα φλεγμονώδη νοσήματα των ενηλίκων, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα (482,483), ο ΣΕΛ (484) και το σκληρόδερμα (485,486), τα ευρήματα που αφορούν τα EPCs είναι αντικρουόμενα. Συγκεκριμένα, έχουν παρατηρηθεί είτε μειωμένα επίπεδα και διαταραγμένη λειτουργικότητα των EPCs στο περιφερικό αίμα στις καταστάσεις αυτές, είτε αυξημένα επίπεδα αυτών τα οποία μάλιστα σχετίζονται με ενεργότητα της νόσου. Τα ανωτέρω αντικρουόμενα ευρήματα σχετικά με τα EPCs θα μπορούσαν να αποδοθούν στη μελέτη πολλών και διαφορετικών υποπληθυσμών των EPCs, αλλά και στην επίδραση της διάρκειας και της ενεργότητας της εκάστοτε νόσου στη συγκέντρωση αυτών (487).

Στα παιδιά και στους εφήβους, υποπληθυσμοί των EPCs έχουν βρεθεί να αυξάνονται σε παθολογικές καταστάσεις, όπως η συστηματική αγγειίτιδα (409), η μεταγγισιοεξαρτώμενη β-θαλασσαιμία (361) και ο ΣΔ τύπου I (406). Αντίθετα, σε παχύσαρκα παιδιά (347) και σε παιδιά με χρόνια νεφρική νόσο (488), η συγκέντρωση των EPCs μειώνεται σημαντικά και η λειτουργία τους επηρεάζεται. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα επίπεδα των κυκλοφορούντων EPCs που παρατηρούνται στους μάρτυρες στις ανωτέρω μελέτες που αφορούν τον παιδιατρικό πληθυσμό είναι παρόμοια με τα επίπεδα των κυκλοφορούντων EPCs που παρατηρήθηκαν στα παιδιά που γεννήθηκαν ύστερα από τελειόμηνη κύηση στην παρούσα μελέτη.

Οι μελέτες που έχουν διερευνήσει τον ρόλο των EPCs στον ΣΔ κύησης είναι περιορισμένες και με αντικρουόμενα αποτελέσματα (489–492). Σε κύησεις οι οποίες έχουν επιπλεχθεί με ΣΔ κύησης, υποπληθυσμοί των EPCs, και κυρίως τα colony-forming EPCs (ECFCs), παρουσιάζουν έναν μοναδικό φαινότυπο με επηρεασμένη λειτουργικότητα, ο οποίος πιθανώς εμπλέκεται στον μετέπειτα αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο των νεογνών των κυήσεων αυτών, και συγκεκριμένα στον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αρτηριακής υπέρτασης, ΣΔ τύπου II και παχυσαρκίας (493). Επιπροσθέτως, έχει βρεθεί ότι γυναίκες με ΣΔ κύησης έχουν χαμηλότερα επίπεδα υποπληθυσμών EPCs κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης, αλλά και μετά τον τοκετό, συγκριτικά με γυναίκες χωρίς διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη κατά την εγκυμοσύνη (491,493,494), ενώ οι ανωτέρω χαμηλές συγκεντρώσεις των EPCs παρατηρούνται, επίσης, και σε ομφάλιο αίμα (490). Συνεπώς, διαταραχές ανοχής της γλυκόζης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης φαίνεται να σχετίζονται με μείωση των κυκλοφορούντων EPCs (491), το οποίο αποτέλεσε βασικό εύρημα της παρούσας μελέτης. Ωστόσο, οι υποκείμενοι μηχανισμοί οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για την ανωτέρω μείωση των EPCs δεν έχουν ακόμη αποσαφηνισθεί. Η μείωση αυτή, πιθανώς, οφείλεται σε μειωμένη απελευθέρωση και κινητοποίηση των EPCs από τον μυελό των οστών, σε αυξημένη απόπτωση των EPCs ή/και αυξημένη κατανάλωση των EPCs στην περιφερική κυκλοφορία (491,494).

Μικρός αριθμός μελετών έχει διερευνήσει τον ρόλο των μικροσωματιδίων στις IVF κύησεις, όπου αναδεικνύονται αυξημένα επίπεδα EMPs τα οποία σχετίζονται με την ενεργοποίηση του ενδοθηλίου, όπως τα CD62E(+) EMPs, και μειωμένα επίπεδα ουδετεροφιλικών μικροσωματιδίων (NMPs) και EMPs που σχετίζονται με την απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων, όπως τα CD31(+) EMPs (495). Το ανωτέρω εύρημα συνάδει με τα χαμηλότερα επίπεδα CD31(+)/CD42b(-) EMPs που παρατηρήθηκαν στα παιδιά που γεννήθηκαν πρόωρα με μεθόδους IVF συγκριτικά με τα παιδιά που γεννήθηκαν πρόωρα ύστερα από φυσιολογική σύλληψη στην παρούσα μελέτη. Επιπροσθέτως, ενδιαφέρον εύρημα της μελέτης μας είναι ότι τα παιδιά που γεννήθηκαν πρόωρα και σε πολύδυμη κύηση είχαν σημαντικά χαμηλότερα CD31(+)/CD42b(-) EMPs και CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) EPCs συγκριτικά με τα παιδιά που γεννήθηκαν πρόωρα και σε μονήρη κύηση. Τούτο, πιθανώς, εξηγείται από το γεγονός ότι οι μητέρες με πολύδυμες κύησεις χαρακτηρίζονται από υψηλές συγκεντρώσεις του μορίου sFlt1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1) (496), το οποίο είναι γνωστό ότι ανταγωνίζεται

τον VEGF, ο οποίος συμμετέχει στην κινητοποίηση και μετανάστευση των EPCs από τον μυελό των οστών (497).

Όπως προαναφέρθηκε, είναι ευρέως αποδεκτό ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία αποτελεί μείζονος σημασίας βήμα στην παθογένεση της αθηρωμάτωσης και στη μετέπειτα εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου ή/και μεταβολικού συνδρόμου (257,258). Παρ' όλα αυτά, η συσχέτιση της προωρότητας με την εμφάνιση διαταραχών στη λειτουργία του ενδοθηλίου δεν έχει ακόμη αποσαφηνισθεί πλήρως (145,150,152,167,175,219,236,239–241,243). Στην παρούσα μελέτη, η προωρότητα συσχετίστηκε με παραμέτρους ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, όπως το cIMT και aIMT, ενώ τα CD31(+)/CD42b(-) EMPs βρέθηκαν να είναι ανεξάρτητοι καθοριστές τόσο του cIMT, όσο και του aIMT. Το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των κοινών καρωτίδων αποτελεί ισχυρό δείκτη γενικευμένης αθηρωμάτωσης και σημαντικό προγνωστικό παράγοντα μετέπειτα καρδιαγγειακών συμβαμάτων (498), με αυξημένες τιμές αυτού να συσχετίζονται σημαντικά με δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως η αυξημένη αρτηριακή πίεση και ο ΣΔ τύπου I (499–502). Μάλιστα, αυξημένο cIMT σε άτομα γεννημένα πρόωρα θεωρείται πρώιμο σημείο σχηματισμού αθηρωματικής πλάκας (150). Αντίστοιχα με το cIMT, το aIMT αποτελεί ένα σημαντικό δείκτη προκλινικής αθηρωμάτωσης, ήδη από την παιδική ηλικία, και παρουσιάζει σημαντικές συσχετίσεις με δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως η δυσλιπιδαιμία και ο ΣΔ τύπου II (242,445,503). Μάλιστα, μελέτες έχουν δείξει ότι το πάχος του έσω-μέσω χιτώνα της κοιλιακής αορτής υπερτερεί έναντι του αντίστοιχου των κοινών καρωτίδων, τόσο ως προς τη μέθοδο μέτρησης, όσο και ως προς τη συσχέτιση του με δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου, και θεωρείται ο πλέον αξιόπιστος και διαθέσιμος, μη επεμβατικός δείκτης προκλινικής αθηρωμάτωσης στα παιδιά (445,504).

Στον πληθυσμό των προώρων της μελέτης μας, βρέθηκε ανεξάρτητη και ανάστροφη συσχέτιση των υποπληθυσμών των EPCs που μελετήθηκαν με το aIMT. Τα ευρήματα αυτά συνάδουν με ευρήματα προηγούμενων μελετών που πραγματοποιήθηκαν σε ενήλικες και έδειξαν ότι τα επίπεδα των EPCs μειώνονται σε παρουσία αθηρωματικής πλάκας στην κοιλιακή αορτή (392), υποδηλώνοντας πιθανώς αυξημένη απόπτωση των EPCs ή/και αυξημένη κατανάλωση των EPCs στην περιφερική κυκλοφορία. Επιπροσθέτως, μελέτες έχουν δείξει ανάστροφη συσχέτιση μεταξύ των EPCs και του cIMT, με μειωμένα επίπεδα EPCs να συσχετίζονται με τη βαρύτητα καρωτιδικής νόσου και πιθανώς με παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που οδηγούν σε εν τω βάθει δομικές αλλαγές στο αρτηριακό τοίχωμα (505–507).

Σχετικά με την ενδοθηλιο-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή (FMD) της βραχιονίου αρτηρίας, δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά ανάμεσα στα παιδιά που γεννήθηκαν πρόωρα και στα παιδιά που γεννήθηκαν ύστερα από τελειόμηνη κύηση στη μελέτη μας, εύρημα το οποίο συνάδει με παρόμοιες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν τόσο σε παιδιά, όσο και σε ενήλικες (167,219). Ωστόσο, τα CD144(+) EMPs βρέθηκαν να είναι ανεξάρτητοι καθοριστές της FMD της βραχιονίου αρτηρίας στον πληθυσμό των προώρων. Η απουσία σημαντικής διαφοράς στις τιμές της FMD της βραχιονίου αρτηρίας μεταξύ προώρων και τελειομήνων μπορεί πιθανώς να ερμηνευθεί από το γεγονός ότι στην παρούσα μελέτη εντάχθηκαν υγιή παιδιά προεφηβικής ηλικίας. Η ηλικία αποτελεί παράμετρο που φαίνεται να επηρεάζει δείκτες ενδοθηλιακής λειτουργίας, όπως έχει αναδειχθεί σε προηγούμενες μελέτες που αφορούν ενήλικες (508), και στην παρούσα μελέτη αναδείχθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας και της FMD της βραχιονίου αρτηρίας στα παιδιά που γεννήθηκαν πρόωρα. Επιπροσθέτως, ο βαθμός της προωρότητας σε συνδυασμό με την επίδραση της υπολειπόμενης ενδομήτριας ανάπτυξης (IUGR) στον πρόωρο τοκετό, έχουν συσχετισθεί με σημαντικές διαφορές στη λειτουργία του ενδοθηλίου στη μετέπειτα ζωή (175,241). Ωστόσο, ο πληθυσμός των προώρων της μελέτης μας είχε μικρό αριθμό SGA παιδιών, αλλά και παιδιών με IUGR, ενώ η διάρκεια κύησης των προώρων έχει μεγάλο εύρος, περιλαμβάνοντας εξαιρετικά πρόωρα έως όψιμα πρόωρα, συμβάλλοντας στην απουσία ανίχνευσης σημαντικής διαφοράς στις τιμές της FMD της βραχιονίου αρτηρίας μεταξύ προώρων και τελειομήνων στην παρούσα μελέτη. Τακτική και διαχρονική παρακολούθηση του πληθυσμού των προώρων είναι απαραίτητη για την έγκαιρη ανίχνευση διαταραχών στην FMD της βραχιονίου αρτηρίας, οι οποίες ενδεχομένως γίνουν έκδηλες στη μετέπειτα ζωή.

Παρ' όλα αυτά, η μέγιστη ταχύτητα ροής της βραχιονίου αρτηρίας στη φάση της υπεραιμίας βρέθηκε σημαντικά χαμηλότερη στα παιδιά που γεννήθηκαν πρόωρα στη μελέτη μας. Η μέγιστη ταχύτητα ροής της βραχιονίου αρτηρίας μετά την άρση της περίσφιξης παράγει τη διατμητική τάση (shear stress) του αγγείου, η οποία είναι υπεύθυνη για την FMD, ενώ έχει ήδη αναγνωρισθεί ως ο κύριος καθοριστής της FMD της βραχιονίου αρτηρίας (509). Οι δύο ανωτέρω παράμετροι αξιολόγησης της αντιδραστικότητας της βραχιονίου αρτηρίας, δηλαδή η FMD και η μέγιστη ταχύτητα ροής στη φάση της υπεραιμίας, ρυθμίζονται από διαφορετικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς (510), με τη μέγιστη ταχύτητα ροής να αντανακλά καλύτερα τη μικροαγγειακή δυσλειτουργία (511). Μάλιστα, η μέγιστη ταχύτητα ροής της βραχιονίου

αρτηρίας στη φάση της υπεραιμίας φαίνεται να σχετίζεται πιο ισχυρά από την FMD με δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως η ανάστροφη συσχέτιση της με το Framingham risk score (FRS), ενώ αποτελεί ευαίσθητο δείκτη για την ανίχνευση πρώιμων σταδίων αθηρωμάτωσης (512). Συνεπώς, η σημαντικά χαμηλότερη μέγιστη ταχύτητα ροής της βραχιονίου αρτηρίας που παρατηρήθηκε στον πληθυσμό των προώρων της μελέτης μας πιθανώς υποδηλώνει διαταραχή της μικροαγγειακής λειτουργίας και πρώιμο σημείο ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, ενώ οι συσχετίσεις των ανωτέρω παραμέτρων με τα EMPs, ενδεχομένως, υποδηλώνουν τη μελλοντική χρήση αυτών ως δείκτες πρώιμης ανίχνευσης προώρων υψηλού κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο.

Εν αντιθέσει με προηγούμενες μελέτες οι οποίες ανέδειξαν έναν μοναδικό καρδιαγγειακό φαινότυπο των ενηλίκων που έχουν γεννηθεί πρόωρα (107), η παρούσα μελέτη δεν ανέδειξε καμία διαφορά ως προς τη δομή και λειτουργικότητα των καρδιακών κοιλοτήτων, συμπεριλαμβανομένων των παραμέτρων των EF, SF, IVSd, LVDIs, LVIDd, LVPWd, LVM, LVMI, και RWT, μεταξύ των παιδιών που γεννήθηκαν πρόωρα και των παιδιών που γεννήθηκαν ύστερα από τελειόμηνη κύηση. Ωστόσο, οι διαφορές κριτικής σημασίας ως προς τη μορφολογία, τη λειτουργικότητα και τη γεωμετρία της αριστερής και δεξιάς κοιλίας των προώρων ενδεχομένως να εμφανίζονται στην ενήλικη ζωή, και όχι νωρίς στην παιδική ηλικία (107,235). Το σχετικά περιορισμένο μέγεθος δείγματος της μελέτης μας σε συνδυασμό με το χαμηλό ποσοστό των προώρων με σοβαρή νοσηρότητα κατά την νεογνική ηλικία πιθανώς συμβάλλει ώστε να μην αναδειχθούν μικρού προς μέτριου βαθμού διαφορές ως προς τη μορφολογία και τις λειτουργικές παραμέτρους των καρδιακών κοιλοτήτων μεταξύ των συγκρινόμενων ομάδων παιδιών. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι ο βαθμός της προωρότητας συσχετίζεται ανεξάρτητα με αυξημένη μάζα της αριστερής κοιλίας, ενώ άτομα γεννημένα εξαιρετικά πρόωρα (<28 εβδομάδες κύησης) και πολύ πρόωρα (28-32 εβδομάδες κύησης) είναι περισσότερο επιρρεπή σε δομικές και λειτουργικές τροποποιήσεις των καρδιακών κοιλοτήτων (513). Σημαντικό εύρημα της μελέτης μας ήταν ότι τα παιδιά γεννημένα πρόωρα είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές μέσης πίεσης και μέσης ταχύτητας στην πνευμονική αρτηρία, ωστόσο εντός φυσιολογικών ορίων για την ηλικία τους. Λεπτομερείς απεικονιστικές μελέτες των καρδιακών κοιλοτήτων των προώρων σε μακροπρόθεσμη και τακτική βάση είναι απαραίτητες ώστε να αναδειχθεί πιθανή αναδιαμόρφωση (remodeling) τους σε βάθος χρόνου στον πληθυσμό αυτόν.

Οι ανεξάρτητες συσχετίσεις που αναδείχθηκαν μεταξύ των αιμοδυναμικών παραμέτρων των πνευμονικών αγγείων (μέση πίεση και ταχύτητα της πνευμονικής αρτηρίας) και των υποπληθυσμών των EMPs που μελετήθηκαν στον πληθυσμό των AGA παιδιών οφείλονται ενδεχομένως στην υψηλή διατημητική τάση των πνευμονικών αγγείων, ενώ ενισχύουν τον πιθανό ρόλο των EMPs στην παθοφυσιολογία της πνευμονικής υπέρτασης (514,515). Ταυτόχρονα, οι υψηλότερες τιμές των ανωτέρω αιμοδυναμικών παραμέτρων στα πρόωρα σε συνδυασμό με τις υψηλότερες τιμές συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης που παρατηρούνται στην ομάδα αυτή αναδεικνύουν την επίδραση της προωρότητας σε διαταραχές που αφορούν την αλληλεπίδραση της μικροαγγειακής με την μακροαγγειακή κυκλοφορία στην παιδική ηλικία (516).

Επιπροσθέτως, η ανεξάρτητη συσχέτιση των CD31(+)/CD42b(-) EMPs με τη ΔΑΠ, η οποία βρέθηκε στον πληθυσμό των προώρων της μελέτης μας, βρίσκεται σε αντιστοιχία με αποτελέσματα προηγούμενων μελετών που αναδεικνύουν τη ΔΑΠ ως ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακών συμβαμάτων με σημαντική επίδραση στη διαμόρφωση του καρδιαγγειακού κινδύνου (517). Μάλιστα, στη μελέτη Framingham (Framingham Heart Study/FHS), τα EMPs συσχετίστηκαν σημαντικά με τη ΔΑΠ (293), το οποίο συνάδει με τα ευρήματα της παρούσας μελέτης. Η ανεξάρτητη επίδραση του μικρού βάρους για την ηλικία κύησης (SGA) στον πληθυσμό των CD31(+)/CD42b(-) EMPs στον συνολικό πληθυσμό της μελέτης ενδεχομένως οφείλεται στην επίδραση της υπολειπόμενης ενδομήτριας ανάπτυξης (IUGR) ή/και του χαμηλού βάρους γέννησης στην διαμόρφωση του καρδιαγγειακού κινδύνου, η οποία και έχει αποτελέσει αντικείμενο διερεύνησης πολλών μελετών (175,518).

Σημαντικό εύρημα της μελέτης αποτελούν τα υψηλότερα επίπεδα ουρικού οξέος που παρατηρήθηκαν στα παιδιά που γεννήθηκαν πρόωρα συγκριτικά με τα παιδιά που γεννήθηκαν ύστερα από τελειόμηνη κύηση, το οποίο συνάδει με ευρήματα προηγούμενων μελετών τόσο σε παιδιά και εφήβους, όσο και σε ενήλικες (151,519,520). Αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος σχετίζονται με αύξηση του οξειδωτικού στρες, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, αγγειοσύσπαση και διέγερση της φλεγμονώδους διεργασίας, ενώ αποτελούν ισχυρό προγνωστικό δείκτη καρδιαγγειακής νόσου και ΣΔ τύπου II (521). Μάλιστα, ο ρόλος του ουρικού οξέος στην εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης των ατόμων που γεννήθηκαν πρόωρα βρίσκεται υπό διερεύνηση (520,522), και πιθανώς σχετίζεται με τον μειωμένο αριθμό νεφρώνων και με διαταραχές της νεφρογένεσης που εμφανίζουν τα πρόωρα (523). Επιπροσθέτως, τα αυξημένα

επίπεδα τρανσαμινασών που παρατηρούνται στα κορίτσια που γεννήθηκαν πρόωρα συγκριτικά με τα κορίτσια που γεννήθηκαν ύστερα από τελειόμηνη κύηση ενδεχομένως σχετίζονται με λιπώδη διήθηση του ήπατος, με την οποία η προωρότητα έχει βρεθεί να συσχετίζεται (249). Ενδιαφέρον εύρημα της μελέτης ήταν η ανεύρεση λιπώδους διήθησης ήπατος σε δύο κορίτσια που γεννήθηκαν πρόωρα. Παρόμοια είναι τα ευρήματα παρόμοιων μελετών σε ενήλικες, τα οποία αναδεικνύουν υψηλότερα επίπεδα τρανσαμινασών στα πρόωρα (250), υποδεικνύοντας τη συμμετοχή τους στους δείκτες του μεταβολικού συνδρόμου (524).

Επιπροσθέτως, τα χαμηλότερα επίπεδα της πρωτεΐνης S στα πρόωρα και τα υψηλότερα επίπεδα PAI-1 στα πρόωρα AGA συγκριτικά με τα τελειόμηνα και τα τελειόμηνα AGA, αντίστοιχα, τα οποία βρέθηκαν στην παρούσα μελέτη, αναδεικνύουν πιθανές διαταραχές του μηχανισμού ινωδόλυσης στα πρόωρα, στα πλαίσια του αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου που εμφανίζουν. Το μεταβολικό σύνδρομο σχετίζεται με επηρεασμένη ινωδολυτική λειτουργία, ενώ αυξημένα επίπεδα PAI-1 παρατηρούνται σε ασθενείς με ΣΔ τύπου II, στεφανιαία νόσο και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (226,227). Η διαταραχή της ινωδόλυσης σχετίζεται με υπερπηκτικότητα, αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης και αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Επιπλέον, ο χρόνος σύγκλεισης των αιμοπεταλίων, όπως μετρήθηκε με τον αναλυτή PFA-100, βρέθηκε να είναι σημαντικά παρατεταμένος στα παιδιά της μελέτης που γεννήθηκαν πρόωρα, υποδηλώνοντας πιθανή συμμετοχή της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων, εύρημα το οποίο απαιτεί περαιτέρω μελέτη. Οι ανεξάρτητες συσχετίσεις των EMPs με τις παραμέτρους πήξης που αναδείχθηκαν στη μελέτη μας, και συγκεκριμένα οι ανεξάρτητες συσχετίσεις της πρωτεΐνης S με τα CD144(+) EMPs στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης και του ινωδογόνου με τα CD31(+)/CD42b(-) EMPs στον πληθυσμό των προώρων, ενισχύουν την προθρομβωτική δράση αυτών στα ενδοθηλιακά κύτταρα, αλλά και επιβεβαιώνουν τη συμμετοχή τους στις οδούς της πήξης και ινωδόλυσης στα πλαίσια διαταραχών της ενδοθηλιακής λειτουργίας (230).

Η παρούσα μελέτη δεν ανέδειξε διαφορές ως προς το λιπιδαιμικό προφίλ των παιδιών που γεννήθηκαν πρόωρα και των παιδιών που γεννήθηκαν ύστερα από τελειόμηνη κύηση. Παραμένει αμφιλεγόμενο εάν η προωρότητα σχετίζεται με διαταραχές του λιπιδαιμικού προφίλ, καθώς τα ευρήματα σχετικών μελετών είναι αντικρουόμενα (152,525). Σχετικά με την επίδραση του λιπιδαιμικού προφίλ στα κυκλοφορούντα EPCs, έχει βρεθεί ότι τα επίπεδα των EPCs είναι σημαντικά χαμηλότερα σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία συγκριτικά με μάρτυρες, ενώ εμφανίζουν

ανάστροφη συσχέτιση με τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης και της LDL-χοληστερόλης (526), ευρήματα τα οποία συνάδουν με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης.

Επιπροσθέτως, δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά ως προς τα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας, καθώς και ως προς τον HOMA-IR ανάμεσα στις συγκρινόμενες ομάδες, εύρημα το οποίο συνάδει με προηγούμενες παρόμοιες μελέτες (126,153,200). Δεδομένα που να σχετίζονται πιο ισχυρά με την αντίσταση στην ινσουλίνη ή τη διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη, όπως π.χ. καμπύλη ανοχής στη γλυκόζη, καθώς και η μελέτη της επίδρασης του μικρού βάρους για την ηλικία κύησης στις ανωτέρω παραμέτρους, θα μπορούσαν πιθανώς να αναδείξουν διαφορές μεταξύ προώρων και τελειομήνων.

Οι περιορισμοί της παρούσας μελέτης είναι οι εξής: Αρχικά, μολονότι ο πληθυσμός των παιδιών που γεννήθηκαν πρόωρα και συμμετείχαν στη μελέτη ήταν αρκετός για να εξασφαλισθεί η απαραίτητη στατιστική ισχύς για τα πρωτεύοντα αποτελέσματα της μελέτης, όπως ήταν οι κυτταρικοί δείκτες ενδοθηλιακής λειτουργίας, μεγαλύτερος αριθμός συμμετεχόντων παιδιών απαιτείται για να αναδείξει πιθανές συσχετίσεις των EMPs και των EPCs με τη μητρική ή/και νεογνική νοσηρότητα, όπως BPD, IVH, και ROP μεταξύ άλλων. Επιπροσθέτως, ένας άλλος περιορισμός σχετίζεται με την απουσία ενός πλέον ειδικού επιφανειακού δείκτη για την ανίχνευση και απομόνωση των EMPs και EPCs, ενώ οι πολλαπλές μέθοδοι απομόνωσης σε συνδυασμό με την έλλειψη ομόφωνου πρωτοκόλλου για τις τεχνικές απομόνωσης και ποσοτικού προσδιορισμού κυρίως των EPCs σχετίζονται με τα αντικρουόμενα ευρήματα που παρουσιάζουν αρκετές μελέτες (409). Η μελέτη μας προχώρησε σε ανίχνευση και φαινοτυπική απομόνωση υποπληθυσμών των EPCs δίχως να μελετήσει λειτουργικά χαρακτηριστικά αυτών, την ικανότητα τους για «νεοαγγειογένεση» ή τη δυνατότητα τους να δημιουργούν αποικίες. Παρ' όλα αυτά τα CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) και CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs αποτελούν τους πλέον ειδικούς υποπληθυσμούς των EPCs και κατέχουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της ακεραιότητας του ενδοθηλίου, στην αναγέννηση των ιστών μετά την ισχαιμία, στην αγγειακή αναδιαμόρφωση (remodeling) και στην νεοαγγειογένεση. Περαιτέρω μελέτη απαιτείται για τη διερεύνηση επιπρόσθετων συσχετίσεων των EMPs και EPCs τόσο με την προωρότητα, όσο και με τις επιπλοκές της, ενώ οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί με τους οποίους διαταράσσεται η συγκέντρωση ή/και η λειτουργία των EMPs και EPCs στα άτομα που έχουν γεννηθεί πρόωρα χρειάζεται να αποσαφηνισθούν προκειμένου να

διευκρινισθεί ο πιθανός ρόλος των EMPs και EPCs στη διαμόρφωση του καρδιαγγειακού κινδύνου στην ομάδα αυτή (418).

Συμπερασματικά, τα κυκλοφορούντα EMPs και EPCs είναι αυξημένα σε παιδιά προεφηβικής ηλικίας γεννημένα πρόωρα συγκριτικά με παιδιά αντίστοιχης ηλικίας και φύλου γεννημένα ύστερα από τελειόμηνη κύηση, ενώ η προεκλαμψία σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα των EMPs και ο ΣΔ κύησης σχετίζεται με μειωμένα επίπεδα των EPCs. Επιπροσθέτως, η προωρότητα σχετίζεται με παραμέτρους ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, καθώς και με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε παιδιά προεφηβικής ηλικίας. Η μελέτη των EMPs και των EPCs, σε παιδιά που γεννήθηκαν πρόωρα, είναι πρωτοποριακή και ιδιαίτερα σημαντική στην έγκαιρη και μη επεμβατική αναγνώριση διαταραχών του ενδοθηλίου, που οδηγούν σε καρδιαγγειακή νόσο και μεταβολικό σύνδρομο. Επιπλέον, δύναται να αποσαφηνίσει εάν υπάρχει ανάγκη δημιουργίας ενός αλγορίθμου πρόληψης ή/και εφαρμογής προγράμματος έγκαιρης και τακτικής παρακολούθησης των προώρων, ή ορισμένων ομάδων αυτών, καθώς και σχεδιασμού παρεμβάσεων που ξεκινούν, ενδεχομένως, νωρίς από την παιδική ηλικία. Περαιτέρω μελέτη απαιτείται για την ανάδειξη των EMPs και EPCs ως συμπληρωματικών δεικτών μη επεμβατικής αξιολόγησης της λειτουργίας του ενδοθηλίου και έγκαιρης ανίχνευσης των ατόμων υψηλού κινδύνου, καθώς και του πιθανού ρόλου τους ως στόχοι νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα συμπεράσματα της παρούσας μελέτης είναι τα εξής:

- Τα κυκλοφορούντα CD62E(+), CD144(+) και CD31(+)/CD42b(-) ενδοθηλιακά μικροσωματίδια (EMPs), καθώς και τα κυκλοφορούντα CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) και CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα (EPCs), είναι σημαντικά υψηλότερα σε παιδιά προεφηβικής ηλικίας γεννημένα πρόωρα συγκριτικά με παιδιά αντίστοιχης ηλικίας γεννημένα ύστερα από τελειόμηνη κύηση, υποδηλώνοντας πιθανή συσχέτιση της προωρότητας με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.
- Ο πρόωρος τοκετός αναγνωρίστηκε ως ανεξάρτητος καθοριστής όλων των υποπληθυσμών των EMPs και EPCs που μελετήθηκαν.
- Πρόκειται για την πρώτη μελέτη που διερεύνησε τα κυκλοφορούντα EMPs σε άτομα που γεννήθηκαν πρόωρα, καθώς και για την πρώτη μελέτη που διερεύνησε την επίδραση της προωρότητας στα κυκλοφορούντα EPCs κατά την παιδική ηλικία.
- Η προεκλαμψία της μητέρας κατά την κύηση βρέθηκε να σχετίζεται με αυξημένα CD62E(+) και CD144(+) EMPs στον συνολικό πληθυσμό της μελέτης, και με αυξημένα CD144(+) EMPs στον πληθυσμό των προώρων.
- Η νεογνική νοσηρότητα των παιδιών που γεννήθηκαν πρόωρα (RDS, BPD, PDA και ROP) σχετίζεται με χαμηλότερα CD31(+)/CD42b(-) EMPs.
- Ο ΣΔ κύησης σχετίζεται με σημαντικά χαμηλότερα κυκλοφορούντα CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45(-) και CD34(+)/VEGFR-2(+)/CD45dim EPCs τόσο στον συνολικό πληθυσμό της μελέτης, όσο και στον πληθυσμό των προώρων.
- Τα παιδιά προεφηβικής ηλικίας που γεννήθηκαν πρόωρα έχουν σημαντικό αριθμό δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου συγκριτικά με παιδιά αντίστοιχης ηλικίας γεννημένα ύστερα από τελειόμηνη κύηση, μεταξύ των οποίων μεγαλύτερη περίμετρο μέσης, μεγαλύτερο λόγο περιμέτρου μέσης προς ισχίων και περίμετρο τραχήλου, υψηλότερα επίπεδα συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης και υψηλότερα επίπεδα ουρικού οξέος.
- Τα παιδιά προεφηβικής ηλικίας που γεννήθηκαν πρόωρα έχουν μεγαλύτερο πάχος έσω-μέσου χιτώνα κοινών καρωτίδων (cIMT) και κοιλιακής αορτής (aIMT) συγκριτικά με τα παιδιά που γεννήθηκαν ύστερα από τελειόμηνη κύηση.

- Ο πρόωρος τοκετός σχετίζεται με χαμηλότερα επίπεδα πρωτεΐνης S, υψηλότερα επίπεδα PAI-1 και παρατεταμένο χρόνο σύγκλεισης αιμοπεταλίων, όπως μετρήθηκε με αναλυτή PFA-100, υποδηλώνοντας πιθανές διαταραχές του μηχανισμού ινωδόλυσης και συμμετοχή της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων στα πρόωρα, πιθανώς στα πλαίσια του αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου που εμφανίζουν.
- Η μέγιστη ταχύτητα ροής της βραχιονίου αρτηρίας κατά τη φάση της υπεραιμίας βρέθηκε σημαντικά χαμηλότερη στα πρόωρα συγκριτικά με τα τελειόμηνα.
- Τα παιδιά προεφηβικής ηλικίας που γεννήθηκαν πρόωρα είχαν υψηλότερες τιμές μέσης πίεσης και ταχύτητας στην πνευμονική αρτηρία συγκριτικά με τα τελειόμηνα.
- Τα EMPs και EPCs συσχετίζονται ανεξάρτητα με δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου και παραμέτρους πήξης τόσο στον συνολικό πληθυσμό της μελέτης, όσο και στον πληθυσμό των προώρων.
- Τα CD31(+)/CD42b(-) EMPs αναγνωρίστηκαν ως ανεξάρτητοι καθοριστές του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των κοινών καρωτίδων (cIMT) και της κοιλιακής αορτής (aIMT) στον συνολικό πληθυσμό της μελέτης.
- Τα CD144(+) EMPs αναγνωρίστηκαν ως ανεξάρτητοι καθοριστές της ενδοθηλιο-εξαρτώμενης αγγειοδιαστολής (FMD) της βραχιονίου αρτηρίας στον πληθυσμό των προώρων.
- Η μελέτη των EMPs και των EPCs, σε παιδιά που γεννήθηκαν πρόωρα, θα αποσαφηνίσει εάν υπάρχει ανάγκη δημιουργίας ενός αλγορίθμου πρόληψης ή/και εφαρμογής ενός προγράμματος έγκαιρης και τακτικής παρακολούθησης των προώρων.
- Περαιτέρω μελέτη απαιτείται για την ανάδειξη των EMPs και EPCs ως συμπληρωματικών δεικτών μη επεμβατικής αξιολόγησης της λειτουργίας του ενδοθηλίου και έγκαιρης ανίχνευσης των προώρων υψηλού κινδύνου, καθώς και του πιθανού ρόλου τους ως στόχοι νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1977;56:247–53.
2. Howson CP, Kinney MV, Lawn J. Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth. March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO 2012. Available from: https://www.who.int/pmnch/media/news/2012/preterm_birth_report/en.
3. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller A-B, et al. Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health* 2013;10:S2.
4. Ballantyne JW. Antenatal clinics and prematernity practice at the Edinburgh Royal Maternity Hospital in the years 1909-1915. *Br Med J* 1916;1:189–92.
5. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems, tenth revision, 2nd ed. WHO 2004. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42980>.
6. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr* 2013;13:59.
7. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller A-B, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *The Lancet* 2012;379:2162–72.
8. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet* 2008;371:75–84.
9. Tielsch JM. Global Incidence of Preterm Birth. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser* 2015;81:9–15.
10. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller A-B, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D, et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health* 2019;7:e37–46.
11. Frey HA, Klebanoff MA. The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med* 2016;21:68–73.

12. Saigal S, Stoskopf B, Streiner D, Paneth N, Pinelli J, Boyle M. Growth trajectories of extremely low birth weight infants from birth to young adulthood: a longitudinal, population-based study. *Pediatr Res* 2006;60:751–8.
13. Statista 2021. Percentage of preterm births in the United States from 1990 to 2018*. 2021. Available from: <https://www.statista.com/statistics/276075/us-preterm-birth-percentage>.
14. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJ, Curtin SC, Matthews TJ. Births: final data for 2013. *Natl Vital Stat Rep* 2015;64:1–65.
15. Baroutis G, Mousiolis A, Mesogitis S, Costalos C, Antsaklis A. Preterm birth trends in Greece, 1980-2008: a rising concern. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013;92:575–82.
16. Vlachadis N, Kornarou E, Ktenas E. The preterm births epidemic in Greece. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013;92:1231.
17. ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΡΧΗ (ΕΛΣΤΑΤ) 2019. Γεννήσεις Ζώντων κατά Διάρκεια Κύησης, Βάρος Νεογνού και Τόπο Μόνιμης Κατοικίας της Μητέρας (Νομός) (1980 - 2019). 2019. Available from: <https://www.statistics.gr/el/statistics/-/publication/SPO03>.
18. Romero R, Quintero R, Oyarzun E, Wu YK, Sabo V, Mazor M, et al. Intraamniotic infection and the onset of labor in preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:661–6.
19. Ananth CV, Vintzileos AM. Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes. *J Matern-Fetal Neonatal Med* 2006;19:773–82.
20. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science* 2014;345:760–5.
21. Mamopoulos M. Pathophysiology of the preterm labor. *Hellen Obstet Gynecol* 2003; 15:307-313.
22. Najafzadeh A. Stress and preterm birth: biological and vascular mechanisms affecting the fetoplacental circulation and the length of gestation. *Sonography* 2016;3:95–102.
23. Morsi A, DeFranco D, Witchel SF. The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and the Fetus. *Horm Res Paediatr* 2018;89:380–7.
24. Centers for Disease Control and Prevention. Preterm Birth. 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/reproductivehealth/maternalinfanthealth/pretermbirth.htm>.
25. Srinivasjois RM, Shah S, Shah PS. Biracial couples and adverse birth outcomes: a systematic review and meta-analyses. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:1134–46.

26. Frey HA, Stout MJ, Pearson LN, Tuuli MG, Cahill AG, Strauss JF III, et al. Genetic variation associated with preterm birth in African-American women. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215:235.
27. Tsai H-J, Hong X, Chen J, Liu X, Pearson C, Ortiz K, et al. Role of African ancestry and gene-environment interactions in predicting preterm birth. *Obstet Gynecol* 2011;118:1081–9.
28. Genc MR, Onderdonk A. Endogenous bacterial flora in pregnant women and the influence of maternal genetic variation. *BJOG* 2011;118:154–63.
29. Genc MR, Witkin SS, Delaney ML, Paraskevas L-R, Tuomala RE, Norwitz ER, et al. A disproportionate increase in IL-1beta over IL-1ra in the cervicovaginal secretions of pregnant women with altered vaginal microflora correlates with preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1191–7.
30. Zhang G, Feenstra B, Bacelis J, Liu X, Muglia LM, Juodakis J, et al. Genetic Associations with Gestational Duration and Spontaneous Preterm Birth. *N Engl J Med* 2017;377:1156–67.
31. Boivin A, Luo Z-C, Audibert F, Mâsse B, Lefebvre F, Tessier R, et al. Risk for preterm and very preterm delivery in women who were born preterm. *Obstet Gynecol* 2015;125:1177–84.
32. Kozuki N, Lee ACC, Silveira MF, Sania A, Vogel JP, Adair L, et al. The associations of parity and maternal age with small-for-gestational-age, preterm, and neonatal and infant mortality: a meta-analysis. *BMC Public Health* 2013;13 Suppl 3:S2.
33. Wei S, Lai K, Yang Z, Zeng K. Systemic lupus erythematosus and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Lupus* 2017;26:563–71.
34. Kjerulff LE, Sanchez-Ramos L, Duffy D. Pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:558.
35. Viale L, Allotey J, Cheong-See F, Arroyo-Manzano D, Mccorrey D, Bagary M, et al. Epilepsy in pregnancy and reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet* 2015;386:1845–52.
36. Bodén R, Lundgren M, Brandt L, Reutfors J, Andersen M, Kieler H. Risks of adverse pregnancy and birth outcomes in women treated or not treated with mood stabilisers for bipolar disorder: population based cohort study. *BMJ* 2012;345:e7085.

37. Staneva A, Bogossian F, Pritchard M, Wittkowski A. The effects of maternal depression, anxiety, and perceived stress during pregnancy on preterm birth: A systematic review. *Women Birth* 2015;28:179–93.
38. Copper RL, Goldenberg RL, Das A, Elder N, Swain M, Norman G, et al. The preterm prediction study: maternal stress is associated with spontaneous preterm birth at less than thirty-five weeks' gestation. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1286–92.
39. Sheldon J, Riches P, Gooding R, Soni N, Hobbs JR. C-reactive protein and its cytokine mediators in intensive-care patients. *Clin Chem* 1993;39:147–50.
40. Vos AA, Posthumus AG, Bonsel GJ, Steegers EAP, Denktas S. Deprived neighborhoods and adverse perinatal outcome: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014;93:727–40.
41. Hill A, Pallitto C, McCleary-Sills J, Garcia-Moreno C. A systematic review and meta-analysis of intimate partner violence during pregnancy and selected birth outcomes. *Int J Gynaecol Obstet* 2016;133:269–76.
42. Gennaro S, Fehder W, Nuamah IF, Campbell DE, Douglas SD. Caregiving to very low birthweight infants: a model of stress and immune response. *Brain Behav Immun* 1997;11:201–15.
43. Braithwaite EC, Murphy SE, Ramchandani PG. Prenatal risk factors for depression: a critical review of the evidence and potential mechanisms. *J Dev Orig Health Dis* 2014;5:339–50.
44. Cnattingius S. The epidemiology of smoking during pregnancy: smoking prevalence, maternal characteristics, and pregnancy outcomes. *Nicotine Tob Res* 2004;6 Suppl 2:S125-140.
45. Forray A. Substance use during pregnancy. *F1000Res* 2016;5:F1000 Faculty Rev-887.
46. Albertsen K, Andersen A-MN, Olsen J, Grønbaek M. Alcohol Consumption during Pregnancy and the Risk of Preterm Delivery. *Am J Epidemiol* 2004;159:155–61.
47. Marchi J, Berg M, Dencker A, Olander EK, Begley C. Risks associated with obesity in pregnancy, for the mother and baby: a systematic review of reviews. *Obes Rev* 2015;16:621–38.

48. Kozuki N, Katz J, Lee ACC, Vogel JP, Silveira MF, Sania A, et al. Short Maternal Stature Increases Risk of Small-for-Gestational-Age and Preterm Births in Low- and Middle-Income Countries: Individual Participant Data Meta-Analysis and Population Attributable Fraction. *J Nutr* 2015;145:2542–50.
49. Ray JG, Vermeulen MJ, Shapiro JL, Kenshole AB. Maternal and neonatal outcomes in pregestational and gestational diabetes mellitus, and the influence of maternal obesity and weight gain: the DEPOSIT study. *Diabetes Endocrine Pregnancy Outcome Study in Toronto. QJM* 2001;94:347–56.
50. Corbella S, Taschieri S, Francetti L, De Siena F, Del Fabbro M. Periodontal disease as a risk factor for adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Odontology* 2012;100:232–40.
51. Wei S-Q, Qi H-P, Luo Z-C, Fraser WD. Maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Matern-Fetal Neonatal Med* 2013;26:889–99.
52. Smith GCS, Wood AM, Pell JP, Dobbie R. Sudden infant death syndrome and complications in other pregnancies. *The Lancet* 2005;366:2107–11.
53. Purisch SE, DeFranco EA, Muglia LJ, Odibo AO, Stamilio DM. Preterm birth in pregnancies complicated by major congenital malformations: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:287.
54. Zeitlin J, Ancel PY, Saurel-Cubizolles MJ, Papiernik E. The relationship between intrauterine growth restriction and preterm delivery: an empirical approach using data from a European case-control study. *BJOG* 2000;107:750–8.
55. Ferrero DM, Larson J, Jacobsson B, Di Renzo GC, Norman JE, Martin JNJ, et al. Cross-Country Individual Participant Analysis of 4.1 Million Singleton Births in 5 Countries with Very High Human Development Index Confirms Known Associations but Provides No Biologic Explanation for 2/3 of All Preterm Births. *PloS One* 2016;11:e0162506.
56. Esplin MS, O'Brien E, Fraser A, Kerber RA, Clark E, Simonsen SE, et al. Estimating recurrence of spontaneous preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2008;112:516–23.
57. Bloom SL, Yost NP, McIntire DD, Leveno KJ. Recurrence of preterm birth in singleton and twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 2001;98:379–85.

58. Bhattacharya S, Raja EA, Mirazo ER, Campbell DM, Lee AJ, Norman JE, et al. Inherited predisposition to spontaneous preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2010;115:1125–33.
59. Lykke JA, Paidas MJ, Langhoff-Roos J. Recurring complications in second pregnancy. *Obstet Gynecol* 2009;113:1217–24.
60. Laughon SK, Albert PS, Leishear K, Mendola P. The NICHD Consecutive Pregnancies Study: recurrent preterm delivery by subtype. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:131.
61. Yamashita M, Hayashi S, Endo M, Okuno K, Fukui O, Mimura K, et al. Incidence and risk factors for recurrent spontaneous preterm birth: A retrospective cohort study in Japan. *J Obstet Gynaecol Res* 2015;41:1708–14.
62. Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad AH, Meis PJ, Iams JD, Das AF, et al. The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:1216–21.
63. Dodd JM, Jones L, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(7):CD004947.
64. Saccone G, Perriera L, Berghella V. Prior uterine evacuation of pregnancy as independent risk factor for preterm birth: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:572–91.
65. Kyrgiou M, Athanasiou A, Paraskevaïdi M, Mitra A, Kalliala I, Martin-Hirsch P, et al. Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016;354:i3633.
66. Danhof NA, Kamphuis EI, Limpens J, van Lonkhuijzen LRCW, Pajkrt E, Mol BWJ. The risk of preterm birth of treated versus untreated cervical intraepithelial neoplasia (CIN): a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015;188:24–33.
67. Kazemier BM, Buijs PE, Mignini L, Limpens J, de Groot CJM, Mol BWJ. Impact of obstetric history on the risk of spontaneous preterm birth in singleton and multiple pregnancies: a systematic review. *BJOG* 2014;121:1197–208.
68. Qin J-B, Sheng X-Q, Wang H, Chen G-C, Yang J, Yu H, et al. Worldwide prevalence of adverse pregnancy outcomes associated with in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm

- injection among multiple births: a systematic review and meta-analysis based on cohort studies. *Arch Gynecol Obstet* 2017;295:577–97.
69. Kiely JL. What is the population-based risk of preterm birth among twins and other multiples? *Clin Obstet Gynecol* 1998;41:3–11.
 70. Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller A-B, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P. The global epidemiology of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018;52:3–12.
 71. Qin J-B, Sheng X-Q, Wu D, Gao S-Y, You Y-P, Yang T-B, et al. Worldwide prevalence of adverse pregnancy outcomes among singleton pregnancies after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2017;295:285–301.
 72. Haahr T, Ersbøll AS, Karlsen MA, Svare J, Sneider K, Hee L, et al. Treatment of bacterial vaginosis in pregnancy in order to reduce the risk of spontaneous preterm delivery - a clinical recommendation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016;95:850–60.
 73. Olson-Chen C, Balaram K, Hackney DN. Chlamydia trachomatis and Adverse Pregnancy Outcomes: Meta-analysis of Patients With and Without Infection. *Matern Child Health J* 2018;22:812–21.
 74. Galinsky R, Polglase GR, Hooper SB, Black MJ, Moss TJM. The consequences of chorioamnionitis: preterm birth and effects on development. *J Pregnancy* 2013;2013:412831.
 75. Cunningham M, Kortsalioudaki C, Heath P. Genitourinary pathogens and preterm birth. *Curr Opin Infect Dis* 2013;26:219–30.
 76. Xiao P-L, Zhou Y-B, Chen Y, Yang M-X, Song X-X, Shi Y, et al. Association between maternal HIV infection and low birth weight and prematurity: a meta-analysis of cohort studies. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015;15:246–246.
 77. Huang Q -t, Huang Q, Zhong M, Wei S -s, Luo W, Li F, et al. Chronic hepatitis C virus infection is associated with increased risk of preterm birth: a meta-analysis of observational studies. *J Viral Hepat* 2015;22:1033–42.
 78. Desai M, ter Kuile FO, Nosten F, McGready R, Asamo K, Brabin B, et al. Epidemiology and burden of malaria in pregnancy. *Lancet Infect Dis* 2007;7:93–104.

79. Qin J, Yang T, Xiao S, Tan H, Feng T, Fu H. Reported estimates of adverse pregnancy outcomes among women with and without syphilis: a systematic review and meta-analysis. *PloS One* 2014;9:e102203.
80. Lykke JA, Dideriksen KL, Lidegaard O, Langhoff-Roos J. First-trimester vaginal bleeding and complications later in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2010;115:935–44.
81. Ananth CV, Berkowitz GS, Savitz DA, Lapinski RH. Placental abruption and adverse perinatal outcomes. *JAMA* 1999;282:1646–51.
82. Crane JM, van den Hof MC, Dodds L, Armson BA, Liston R. Neonatal outcomes with placenta previa. *Obstet Gynecol* 1999;93:541–4.
83. Many A, Hill LM, Lazebnik N, Martin JG. The association between polyhydramnios and preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1995;86:389–91.
84. Fox NS, Roman AS, Stern EM, Gerber RS, Saltzman DH, Rebarber A. Type of congenital uterine anomaly and adverse pregnancy outcomes. *J Matern-Fetal Neonatal Med* 2014;27:949–53.
85. Chen Y-H, Lin H-C, Chen S-F, Lin H-C. Increased risk of preterm births among women with uterine leiomyoma: a nationwide population-based study. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2009;24:3049–56.
86. Koike T, Minakami H, Kosuge S, Usui R, Matsubara S, Izumi A, et al. Uterine leiomyoma in pregnancy: its influence on obstetric performance. *J Obstet Gynaecol Res* 1999;25:309–13.
87. Klatsky PC, Tran ND, Caughey AB, Fujimoto VY. Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:357–66.
88. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics, The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 130: prediction and prevention of preterm birth. *Obstet Gynecol* 2012;120:964-73.
89. Barros-Silva J, Pedrosa AC, Matias A. Sonographic measurement of cervical length as a predictor of preterm delivery: a systematic review. *J Perinat Med* 2014;42:281–93.
90. Platt MJ. Outcomes in preterm infants. *Public Health* 2014;128:399–403.
91. McCormick MC, Litt JS, Smith VC, Zupancic JAF. Prematurity: An Overview and Public Health Implications. *Annu Rev Public Health* 2011;32:367–79.

92. Ely DM, Driscoll AK. Infant Mortality in the United States, 2017: Data From the Period Linked Birth/Infant Death File. *Natl Vital Stat Rep* 2019;68:1–20.
93. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA* 2015;314:1039–51.
94. Fanaroff AA, Hack M, Walsh MC. The NICHD neonatal research network: changes in practice and outcomes during the first 15 years. *Semin Perinatol* 2003;27:281–7.
95. Synnes A, Hicks M. Neurodevelopmental Outcomes of Preterm Children at School Age and Beyond. *Clin Perinatol* 2018;45:393–408.
96. Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M, Bancalari E, Viscardi RM, Hartert TV, et al. Bronchopulmonary Dysplasia: Executive Summary of a Workshop. *J Pediatr* 2018;197:300–8.
97. Ciuffini F, Robertson CF, Tingay DG. How best to capture the respiratory consequences of prematurity? *Eur Respir Rev* 2018;27:170108.
98. Glass HC, Costarino AT, Stayer SA, Brett CM, Cladis F, Davis PJ. Outcomes for extremely premature infants. *Anesth Analg* 2015;120:1337–51.
99. Priante E, Moschino L, Mardegan V, Manzoni P, Salvadori S, Baraldi E. Respiratory Outcome after Preterm Birth: A Long and Difficult Journey. *Am J Perinatol* 2016;33:1040–2.
100. Neu J. Gastrointestinal development and meeting the nutritional needs of premature infants. *Am J Clin Nutr* 2007;85:629S-634S.
101. Battersby C, Santhalingam T, Costeloe K, Modi N. Incidence of neonatal necrotising enterocolitis in high-income countries: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2018;103:F182–9.
102. Han SM, Hong CR, Knell J, Edwards EM, Morrow KA, Soll RF, et al. Trends in incidence and outcomes of necrotizing enterocolitis over the last 12 years: A multicenter cohort analysis. *J Pediatr Surg* 2020;55:998–1001.
103. Fitzgibbons SC, Ching Y, Yu D, Carpenter J, Kenny M, Weldon C, et al. Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories. *J Pediatr Surg* 2009;44:1072–5.

104. Luu TM, Rehman Mian MO, Nuyt AM. Long-Term Impact of Preterm Birth: Neurodevelopmental and Physical Health Outcomes. *Clin Perinatol* 2017;44:305–14.
105. Wolke D, Johnson S, Mendonça M. The Life Course Consequences of Very Preterm Birth. *Annu Rev Dev Psychol* 2019;1:69–92.
106. Johnson S, Marlow N. Preterm birth and childhood psychiatric disorders. *Pediatr Res* 2011;69:11R-8R.
107. Lewandowski AJ, Augustine D, Lamata P, Davis EF, Lazdam M, Francis J, et al. Preterm heart in adult life: cardiovascular magnetic resonance reveals distinct differences in left ventricular mass, geometry, and function. *Circulation* 2013;127:197–206.
108. Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR. *Manual of Neonatal Care*. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
109. Behrman RE, Butler AS. *Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2007.
110. Bayman E, Drake AJ, Piyasena C. Prematurity and programming of cardiovascular disease risk: a future challenge for public health? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014;99:F510-514.
111. de Boo HA, Harding JE. The developmental origins of adult disease (Barker) hypothesis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2006;46:4–14.
112. Dover GJ. The Barker hypothesis: how pediatricians will diagnose and prevent common adult-onset diseases. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2009;120:199–207.
113. Wadhwa PD, Buss C, Entringer S, Swanson JM. Developmental origins of health and disease: brief history of the approach and current focus on epigenetic mechanisms. *Semin Reprod Med* 2009 Sep;27:358–68.
114. Heindel JJ, Balbus J, Birnbaum L, Brune-Drisse MN, Grandjean P, Gray K, et al. *Developmental Origins of Health and Disease: Integrating Environmental Influences*. *Endocrinology* 2015;156:3416–21.
115. Mandy M, Nyirenda M. Developmental Origins of Health and Disease: the relevance to developing nations. *Int Health* 2018;10:66–70.
116. Bavineni M, Wassenaar TM, Agnihotri K, Ussery DW, Lüscher TF, Mehta JL. Mechanisms linking preterm birth to onset of cardiovascular disease later in adulthood. *Eur Heart J* 2019;40:1107–12.

117. Perrone S, Santacroce A, Longini M, Proietti F, Bazzini F, Buonocore G. The Free Radical Diseases of Prematurity: From Cellular Mechanisms to Bedside. *Oxid Med Cell Longev* 2018;2018:7483062.
118. Perrone S, Negro S, Tataranno ML, Buonocore G. Oxidative stress and antioxidant strategies in newborns. *J Matern-Fetal Neonatal Med* 2010;23 Suppl 3:63–5.
119. Gotsch F, Romero R, Kusanovic JP, Mazaki-Tovi S, Pineles BL, Erez O, et al. The fetal inflammatory response syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50:652–83.
120. Dembinski J, Behrendt D, Martini R, Heep A, Bartmann P. Modulation of pro- and anti-inflammatory cytokine production in very preterm infants. *Cytokine* 2003;21:200–6.
121. Belderbos ME, van Bleek GM, Levy O, Blanken MO, Houben ML, Schuijff L, et al. Skewed pattern of Toll-like receptor 4-mediated cytokine production in human neonatal blood: low LPS-induced IL-12p70 and high IL-10 persist throughout the first month of life. *Clin Immunol* 2009;133:228–37.
122. Cedar H, Bergman Y. Epigenetics of haematopoietic cell development. *Nat Rev Immunol* 2011;11:478–88.
123. Yu X-H, Zheng X-L, Tang C-K. Nuclear Factor- κ B Activation as a Pathological Mechanism of Lipid Metabolism and Atherosclerosis. *Adv Clin Chem* 2015;70:1–30.
124. Kistner A, Jacobson SH, Celsi G, Vanpee M, Brismar K. IGFBP-1 levels in adult women born small for gestational age suggest insulin resistance in spite of normal BMI. *J Intern Med* 2004;255:82–8.
125. Fewtrell MS, Doherty C, Cole TJ, Stafford M, Hales CN, Lucas A. Effects of size at birth, gestational age and early growth in preterm infants on glucose and insulin concentrations at 9-12 years. *Diabetologia* 2000;43:714–7.
126. Rotteveel J, van Weissenbruch MM, Twisk JWR, Delemarre-Van de Waal HA. Infant and childhood growth patterns, insulin sensitivity, and blood pressure in prematurely born young adults. *Pediatrics* 2008;122:313–21.
127. Embleton ND, Korada M, Wood CL, Pearce MS, Swamy R, Cheetham TD. Catch-up growth and metabolic outcomes in adolescents born preterm. *Arch Dis Child* 2016;101:1026–31.
128. Singhal A, Fewtrell M, Cole TJ, Lucas A. Low nutrient intake and early growth for later insulin resistance in adolescents born preterm. *The Lancet* 2003;361:1089–97.

129. Singhal A, Cole Tim J, Fewtrell M, Kennedy K, Stephenson T, Elias-Jones A, et al. Promotion of Faster Weight Gain in Infants Born Small for Gestational Age. *Circulation* 2007;115:213–20.
130. Pacurari M, Kafoury R, Tchounwou PB, Ndebele K. The Renin-Angiotensin-aldosterone system in vascular inflammation and remodeling. *Int J Inflamm* 2014;2014:689360.
131. Lee MA, Böhm M, Paul M, Ganten D. Tissue renin-angiotensin systems. Their role in cardiovascular disease. *Circulation* 1993;87(5 Suppl):IV7-13.
132. Washburn LK, Brosnihan KB, Chappell MC, Diz DI, Gwathmey TM, Nixon PA, et al. The renin-angiotensin-aldosterone system in adolescent offspring born prematurely to mothers with preeclampsia. *J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst* 2015;16:529–38.
133. Philippen LE, Dirx E, da Costa-Martins PA, De Windt LJ. Non-coding RNA in control of gene regulatory programs in cardiac development and disease. *J Mol Cell Cardiol* 2015;89:51–8.
134. Mao X, Su Z, Mookhtiar AK. Long non-coding RNA: a versatile regulator of the nuclear factor- κ B signalling circuit. *Immunology* 2017;150:379–88.
135. Matkovich SJ, Edwards JR, Grossenheider TC, de Guzman Strong C, Dorn GW 2nd. Epigenetic coordination of embryonic heart transcription by dynamically regulated long noncoding RNAs. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111:12264–9.
136. Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, Putter H, Blauw GJ, Susser ES, et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci* 2008;105:17046.
137. Wehkalampi K, Muurinen M, Wirta SB, Hannula-Jouppi K, Hovi P, Järvenpää A-L, et al. Altered Methylation of IGF2 Locus 20 Years after Preterm Birth at Very Low Birth Weight. *PloS One* 2013;8:e67379.
138. Cruickshank MN, Oshlack A, Theda C, Davis PG, Martino D, Sheehan P, et al. Analysis of epigenetic changes in survivors of preterm birth reveals the effect of gestational age and evidence for a long term legacy. *Genome Med* 2013;5:96.
139. Chan YK, Estaki M, Gibson DL. Clinical consequences of diet-induced dysbiosis. *Ann Nutr Metab* 2013;63 Suppl 2:28–40.
140. Jie Z, Xia H, Zhong S-L, Feng Q, Li S, Liang S, et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Commun* 2017;8:845.

141. Luedde M, Winkler T, Heinsen F-A, Rühlemann MC, Spehlmann ME, Bajrovic A, et al. Heart failure is associated with depletion of core intestinal microbiota. *ESC Heart Fail*. 2017;4:282–90.
142. Kamo T, Akazawa H, Suzuki J-I, Komuro I. Novel Concept of a Heart-Gut Axis in the Pathophysiology of Heart Failure. *Korean Circ J* 2017;47:663–9.
143. Biasucci G, Rubini M, Riboni S, Morelli L, Bessi E, Retetangos C. Mode of delivery affects the bacterial community in the newborn gut. *Early Hum Dev* 2010;86 Suppl 1:13–5.
144. Johansson S, Iliadou A, Bergvall N, Tuvemo T, Norman M, Cnattingius S. Risk of high blood pressure among young men increases with the degree of immaturity at birth. *Circulation* 2005;112:3430–6.
145. Kerkhof GF, Breukhoven PE, Leunissen RWJ, Willemsen RH, Hokken-Koelega ACS. Does preterm birth influence cardiovascular risk in early adulthood? *J Pediatr* 2012;161:390-396.
146. Lewandowski AJ, Davis EF, Yu G, Digby JE, Boardman H, Whitworth P, et al. Elevated blood pressure in preterm-born offspring associates with a distinct antiangiogenic state and microvascular abnormalities in adult life. *Hypertension* 2015;65:607–14.
147. Sipola-Leppanen M, Karvonen R, Tikanmaki M, Matinolli H-M, Martikainen S, Pesonen A-K, et al. Ambulatory blood pressure and its variability in adults born preterm. *Hypertension* 2015;65:615–21.
148. de Jong F, Monuteaux MC, van Elburg RM, Gillman MW, Belfort MB. Systematic review and meta-analysis of preterm birth and later systolic blood pressure. *Hypertension* 2012;59:226–34.
149. Keijzer-Veen MG, Dülger A, Dekker FW, Nauta J, van der Heijden BJ. Very preterm birth is a risk factor for increased systolic blood pressure at a young adult age. *Pediatr Nephrol* 2010;25:509–16.
150. Lee H, Dichtl S, Mormanova Z, Dalla Pozza R, Genzel-Boroviczeny O. In adolescence, extreme prematurity is associated with significant changes in the microvasculature, elevated blood pressure and increased carotid intima-media thickness. *Arch Dis Child* 2014;99:907–11.

151. Sipola-Leppänen M, Vääräsmäki M, Tikanmäki M, Hovi P, Miettola S, Ruokonen A, et al. Cardiovascular risk factors in adolescents born preterm. *Pediatrics* 2014;134:e1072-1081.
152. Markopoulou P, Papanikolaou E, Analytis A, Zoumakis E, Siahaidou T. Preterm Birth as a Risk Factor for Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease in Adult Life: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pediatr* 2019;210:69-80.
153. Andraweera PH, Condon B, Collett G, Gentilcore S, Lassi ZS. Cardiovascular risk factors in those born preterm – systematic review and meta-analysis. *J Dev Orig Health Dis* 2020:1–16.
154. Edstedt Bonamy A-K, Mohlkert L-A, Hallberg J, Liuba P, Fellman V, Domellöf M, et al. Blood Pressure in 6-Year-Old Children Born Extremely Preterm. *J Am Heart Assoc* 2017;6: e005858.
155. Hack M, Schluchter M, Cartar L, Rahman M. Blood pressure among very low birth weight (<1.5 kg) young adults. *Pediatr Res* 2005;58:677–84.
156. Parkinson JRC, Hyde MJ, Gale C, Santhakumaran S, Modi N. Preterm birth and the metabolic syndrome in adult life: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2013;131:e1240-1263.
157. Jarvelin M-R, Sovio U, King V, Lauren L, Xu B, McCarthy MI, et al. Early life factors and blood pressure at age 31 years in the 1966 northern Finland birth cohort. *Hypertension* 2004;44:838–46.
158. Irving RJ, Belton NR, Elton RA, Walker BR. Adult cardiovascular risk factors in premature babies. *The Lancet* 2000;355:2135–6.
159. Crump C, Winkleby MA, Sundquist K, Sundquist J. Risk of hypertension among young adults who were born preterm: a Swedish national study of 636,000 births. *Am J Epidemiol* 2011;173:797–803.
160. Crump C, Sundquist J, Sundquist K. Risk of hypertension into adulthood in persons born prematurely: a national cohort study. *Eur Heart J* 2020;41:1542–50.
161. Staff AC, Braekke K, Harsem NK, Lyberg T, Holthe MR. Circulating concentrations of sFlt1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1) in fetal and maternal serum during pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;122:33–9.

162. Ligi I, Simoncini S, Tellier E, Grandvuillemin I, Marcelli M, Bikfalvi A, et al. Altered angiogenesis in low birth weight individuals: a role for anti-angiogenic circulating factors. *J Matern-Fetal Neonatal Med* 2014;27:233–8.
163. Ligi I, Simoncini S, Tellier E, Vassallo PF, Sabatier F, Guillet B, et al. A switch toward angiostatic gene expression impairs the angiogenic properties of endothelial progenitor cells in low birth weight preterm infants. *Blood* 2011;118:1699–709.
164. Lewandowski AJ, Bradlow WM, Augustine D, Davis EF, Francis J, Singhal A, et al. Right ventricular systolic dysfunction in young adults born preterm. *Circulation* 2013;128:713–20.
165. Norman M. Preterm birth--an emerging risk factor for adult hypertension? *Semin Perinatol* 2010;34:183–7.
166. Wolfenstetter A, Simonetti GD, Pöschl J, Schaefer F, Wühl E. Altered cardiovascular rhythmicity in children born small for gestational age. *Hypertension* 2012;60:865–70.
167. Edwards MO, Watkins WJ, Kotecha SJ, Halcox JPJ, Dunstan FD, Henderson AJ, et al. Higher systolic blood pressure with normal vascular function measurements in preterm-born children. *Acta Paediatr* 2014;103:904–12.
168. Shah AB, Hashmi SS, Sahulee R, Pannu H, Gupta-Malhotra M. Characteristics of systemic hypertension in preterm children. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2015;17:364–70.
169. Sutherland MR, Bertagnolli M, Lukaszewski M-A, Huyard F, Yzydorczyk C, Luu TM, et al. Preterm birth and hypertension risk: the oxidative stress paradigm. *Hypertension* 2014;63:12–8.
170. Poplawska K, Dudek K, Koziarz M, Cieniawski D, Drożdż T, Śmiałek S, et al. Prematurity-Related Hypertension in Children and Adolescents. *Int J Pediatr* 2012;2012:537936.
171. Chong E, Yosypiv IV. Developmental Programming of Hypertension and Kidney Disease. *Int J Nephrol* 2012;2012:760580.
172. Kistner A, Celsi G, Vanpee M, Jacobson SH. Increased blood pressure but normal renal function in adult women born preterm. *Pediatr Nephrol* 2000;15:215–20.
173. Gunay F, Alpay H, Gokce I, Bilgen H. Is late-preterm birth a risk factor for hypertension in childhood? *Eur J Pediatr* 2014;173:751–6.

174. Singhal A, Kattenhorn M, Cole TJ, Deanfield J, Lucas A. Preterm birth, vascular function, and risk factors for atherosclerosis. *The Lancet* 2001;358:1159–60.
175. Skilton MR, Viikari JSA, Juonala M, Laitinen T, Lehtimaki T, Taittonen L, et al. Fetal growth and preterm birth influence cardiovascular risk factors and arterial health in young adults: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31:2975–81.
176. Hofman PL, Regan F, Jackson WE, Jefferies C, Knight DB, Robinson EM, et al. Premature birth and later insulin resistance. *N Engl J Med* 2004;351:2179–86.
177. Kajantie E, Strang-Karlsson S, Hovi P, Wehkalampi K, Lahti J, Kaseva N, et al. Insulin sensitivity and secretory response in adults born preterm: the Helsinki Study of Very Low Birth Weight Adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:244–50.
178. Mericq V. Prematurity and Insulin Sensitivity. *Horm Res Paediatr* 2006;65(Suppl. 3):131–6.
179. Rotteveel J, van Weissenbruch MM, Twisk JWR, Delemarre-Van de Waal HA. Abnormal lipid profile and hyperinsulinaemia after a mixed meal: additional cardiovascular risk factors in young adults born preterm. *Diabetologia* 2008;51:1269–75.
180. Pilgaard K, Faerch K, Carstensen B, Poulsen P, Pisinger C, Pedersen O, et al. Low birthweight and premature birth are both associated with type 2 diabetes in a random sample of middle-aged Danes. *Diabetologia* 2010;53:2526–30.
181. Mathai S, Cutfield WS, Derraik JGB, Dalziel SR, Harding JE, Robinson E, et al. Insulin sensitivity and beta-cell function in adults born preterm and their children. *Diabetes* 2012;61:2479–83.
182. Ahmad A, Srikantiah RM, Yadav C, Agarwal A, Manjrekar PA, Hegde A. Cord Blood Levels of Insulin, Cortisol and HOMA2-IR in Very Preterm, Late Preterm and Term Newborns. *J Clin Diagn Res* 2016;10:BC05-BC8.
183. Hovi P, Turanlahti M, Strang-Karlsson S, Wehkalampi K, Jarvenpaa A-L, Eriksson JG, et al. Intima-media thickness and flow-mediated dilatation in the Helsinki study of very low birth weight adults. *Pediatrics* 2011;127:e304-311.
184. Regan FM, Cutfield WS, Jefferies C, Robinson E, Hofman PL. The impact of early nutrition in premature infants on later childhood insulin sensitivity and growth. *Pediatrics* 2006;118:1943–9.

185. Simmons RA, Templeton LJ, Gertz SJ. Intrauterine growth retardation leads to the development of type 2 diabetes in the rat. *Diabetes* 2001;50:2279–86.
186. Bo S, Bertino E, Bagna R, Trapani A, Gambino R, Martano C, et al. Insulin resistance in pre-school very-low-birth weight pre-term children. *Diabetes Metab* 2006;32:151–8.
187. Bazaes RA, Alegría A, Pittaluga E, Avila A, Iñiguez G, Mericq V. Determinants of insulin sensitivity and secretion in very-low-birth-weight children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1267–72.
188. Arends NJT, Boonstra VH, Duivenvoorden HJ, Hofman PL, Cutfield WS, Hokken-Koelega ACS. Reduced insulin sensitivity and the presence of cardiovascular risk factors in short prepubertal children born small for gestational age (SGA). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62:44–50.
189. Brufani C, Grossi A, Fintini D, Tozzi A, Nocerino V, Patera PI, et al. Obese children with low birth weight demonstrate impaired beta-cell function during oral glucose tolerance test. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4448–52.
190. Gupta M, Gupta R, Pareek A, Bhatia R, Kaul V. Low birth weight and insulin resistance in mid and late childhood. *Indian Pediatr* 2007;44:177–84.
191. Wang G, Divall S, Radovick S, Paige D, Ning Y, Chen Z, et al. Preterm birth and random plasma insulin levels at birth and in early childhood. *JAMA* 2014;311:587–96.
192. Lawlor DA, Davey Smith G, Clark H, Leon DA. The associations of birthweight, gestational age and childhood BMI with type 2 diabetes: findings from the Aberdeen Children of the 1950s cohort. *Diabetologia* 2006;49:2614–7.
193. Kaijser M, Edstedt Bonamy A-K, Akre O, Cnattingius S, Granath F, Norman M, et al. Perinatal Risk Factors for Diabetes in Later Life. *Diabetes* 2009;58:523.
194. Finken MJJ, Inderson A, Van Montfoort N, Keijzer-Veen MG, van Weert AWM, Carfil N, et al. Lipid profile and carotid intima-media thickness in a prospective cohort of very preterm subjects at age 19 years: effects of early growth and current body composition. *Pediatr Res* 2006;59:604–9.
195. Brismar K, Fernqvist-Forbes E, Wahren J, Hall K. Effect of insulin on the hepatic production of insulin-like growth factor-binding protein-1 (IGFBP-1), IGFBP-3, and IGF-I in insulin-dependent diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:872–8.

196. Taylor AM, Dunger DB, Preece MA, Holly JM, Smith CP, Wass JA, et al. The growth hormone independent insulin-like growth factor-I binding protein BP-28 is associated with serum insulin-like growth factor-I inhibitory bioactivity in adolescent insulin-dependent diabetics. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990;32:229–39.
197. Mogul HR, Marshall M, Frey M, Burke HB, Wynn PS, Wilker S, et al. Insulin like growth factor-binding protein-1 as a marker for hyperinsulinemia in obese menopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4492–5.
198. Siahianidou T, Mandyla H, Papassotiriou G-P, Papassotiriou I, Chrousos G. Circulating levels of adiponectin in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92:F286–90.
199. Strufaldi MWL, Puccini RF, Silvério OMA, do Pinho Franco MC. Association of adipokines with cardiovascular risk factors in low birth weight children: a case-control study. *Eur J Pediatr* 2013;172:71–6.
200. Willemsen RH, Leunissen RWJ, Stijnen T, Hokken-Koelega ACS. Prematurity Is Not Associated with Reduced Insulin Sensitivity in Adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1695–700.
201. Darendeliler F, Bas F, Bundak R, Coban A, Sancakli O, Eryilmaz SK, et al. Insulin resistance and body composition in preterm born children during prepubertal ages. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;68:773–9.
202. Rotteveel J, van Weissenbruch MM, Twisk JWR, Delemarre-van de Waal HA. Insulin Sensitivity in Prematurely Born Adults: Relation to Preterm Growth Restraint. *Horm Res Paediatr* 2011;75:252–7.
203. Hirschler V, Bugna J, Roque M, Gilligan T, Gonzalez C. Does Low Birth Weight Predict Obesity/Overweight and Metabolic Syndrome in Elementary School Children? *Arch Med Res* 2008;39:796–802.
204. Hovi P, Kajantie E, Soininen P, Kangas AJ, Jarvenpaa A-L, Andersson S, et al. Lipoprotein subclass profiles in young adults born preterm at very low birth weight. *Lipids Health Dis* 2013;12:57.
205. Fagerberg B, Bondjers L, Nilsson P. Low birth weight in combination with catch-up growth predicts the occurrence of the metabolic syndrome in men at late middle age: the Atherosclerosis and Insulin Resistance study. *J Intern Med* 2004;256:254–9.

206. Cooper R, Atherton K, Power C. Gestational age and risk factors for cardiovascular disease: evidence from the 1958 British birth cohort followed to mid-life. *Int J Epidemiol* 2009;38:235–44.
207. Morley R, Harland P, Law C, Lucas A. Birthweight and social deprivation: influences on serum lipids and fibrinogen. *Acta Paediatr* 2000;89:703–7.
208. Breukhoven PE, Kerkhof GF, Willemsen RH, Hokken-Koelega ACS. Fat mass and lipid profile in young adults born preterm. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1294–302.
209. Dalziel SR, Parag V, Rodgers A, Harding JE. Cardiovascular risk factors at age 30 following pre-term birth. *Int J Epidemiol* 2007;36:907–15.
210. Morrison KM, Ramsingh L, Gunn E, Streiner D, Van Lieshout R, Boyle M, et al. Cardiometabolic Health in Adults Born Premature With Extremely Low Birth Weight. *Pediatrics* 2016;138.
211. Davidson MH, Ballantyne CM, Jacobson TA, Bittner VA, Braun LT, Brown AS, et al. Clinical utility of inflammatory markers and advanced lipoprotein testing: advice from an expert panel of lipid specialists. *J Clin Lipidol* 2011;5:338–67.
212. Mora S, Buring JE, Ridker PM, Cui Y. Association of high-density lipoprotein cholesterol with incident cardiovascular events in women, by low-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B100 levels: a cohort study. *Ann Intern Med* 2011;155:742–50.
213. Gaskins RB, LaGasse LL, Liu J, Shankaran S, Lester BM, Bada HS, et al. Small for gestational age and higher birth weight predict childhood obesity in preterm infants. *Am J Perinatol* 2010;27:721–30.
214. Casey PH, Bradley RH, Whiteside-Mansell L, Barrett K, Gossett JM, Simpson PM. Evolution of obesity in a low birth weight cohort. *J Perinatol* 2012;32:91–6.
215. Yuan Z-P, Yang M, Liang L, Fu J-F, Xiong F, Liu G-L, et al. Possible role of birth weight on general and central obesity in Chinese children and adolescents: a cross-sectional study. *Ann Epidemiol* 2015;25:748–752.
216. Gallo P, Cioffi L, Limauro R, Farris E, Bianco V, Sassi R, et al. SGA Children in Pediatric Primary Care: What Is the Best Choice, Large or Small? A 10-Year Prospective Longitudinal Study. *Glob Pediatr Health* 2016;3:2333794X16659993.

217. Kaczmarczyk K, Pituch-Zdanowska A, Wiszomirska I, Magiera A, Ronikier A. Long-term effects of premature birth on somatic development in women through adolescence and adulthood. *J Int Med Res* 2018;46:44–53.
218. Thomas EL, Parkinson JR, Hyde MJ, Yap IKS, Holmes E, Dore CJ, et al. Aberrant adiposity and ectopic lipid deposition characterize the adult phenotype of the preterm infant. *Pediatr Res* 2011;70:507–12.
219. Evensen KAI, Steinshamn S, Tjonna AE, Stolen T, Hoydal MA, Wisloff U, et al. Effects of preterm birth and fetal growth retardation on cardiovascular risk factors in young adulthood. *Early Hum Dev* 2009;85:239–45.
220. Hovi P, Andersson S, Eriksson JG, Järvenpää A-L, Strang-Karlsson S, Mäkitie O, et al. Glucose regulation in young adults with very low birth weight. *N Engl J Med* 2007;356:2053–63.
221. Gianni ML, Mora S, Roggero P, Amato O, Piemontese P, Orsi A, et al. Regional fat distribution in children born preterm evaluated at school age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:232–5.
222. Forsum EK, Flinke E, Olhager E. Premature birth was not associated with increased body fatness in four-year-old boys and girls. *Acta Paediatr* 2020;109:327–31.
223. Huke V, Rudloff S, Brugger M, Strauch K, Berthold LD, Landmann E. Prematurity is not associated with intra-abdominal adiposity in 5- to 7-year-old children. *J Pediatr* 2013;163:1301–6.
224. Vasylyeva TL, Barche A, Chennasamudram SP, Sheehan C, Singh R, Okogbo ME. Obesity in prematurely born children and adolescents: follow up in pediatric clinic. *Nutr J* 2013;12:150.
225. Kapral N, Miller SE, Scharf RJ, Gurka MJ, DeBoer MD. Associations between birthweight and overweight and obesity in school-age children. *Pediatr Obes* 2018;13:333–41.
226. Anand SS, Yi Q, Gerstein H, Lonn E, Jacobs R, Vuksan V, et al. Relationship of metabolic syndrome and fibrinolytic dysfunction to cardiovascular disease. *Circulation* 2003;108:420–5.

227. Devaraj S, Rosenson RS, Jialal I. Metabolic syndrome: an appraisal of the pro-inflammatory and procoagulant status. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004;33(2):431–53.
228. Thompson SG, Kienast J, Pyke SDM, Haverkate F, van de Loo JCW. Hemostatic Factors and the Risk of Myocardial Infarction or Sudden Death in Patients with Angina Pectoris. *N Engl J Med* 1995;332:635–41.
229. Meade TW, Ruddock V, Stirling Y, Chakrabarti R, Miller GJ. Fibrinolytic activity, clotting factors, and long-term incidence of ischaemic heart disease in the Northwick Park Heart Study. *The Lancet* 1993;342:1076–9.
230. Şıklar Z, Öçal G, Berberoğlu M, Hacıhamdioğlu B, Erdevе ŞS, Eğin Y, et al. Evaluation of Hypercoagulability in Obese Children With Thrombin Generation Test and Microparticle Release: Effect of Metabolic Parameters. *Clin Appl Thromb* 2011;17:585–9.
231. Horigome H, Katayama Y, Yoshinaga M, Kato Y, Takahashi H, Sumazaki R. Significant associations among hemostatic parameters, adipokines, and components of the metabolic syndrome in Japanese preschool children. *Clin Appl Thromb* 2012;18:189–94.
232. Bassareo PP, Fanos V, Puddu M, Marras S, Mercurio G. Epicardial fat thickness, an emerging cardiometabolic risk factor, is increased in young adults born preterm. *J Dev Orig Health Dis* 2016;7:369–73.
233. Lau DCW, Dhillon B, Yan H, Szmítko PE, Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;288:H2031–2041.
234. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:1311–9.
235. Burchert H, Lewandowski AJ. Preterm Birth Is a Novel, Independent Risk Factor for Altered Cardiac Remodeling and Early Heart Failure: Is it Time for a New Cardiomyopathy? *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2019;21:8.
236. Bassareo PP, Fanos V, Puddu M, Demuru P, Cadeddu F, Balzarini M, et al. Reduced brachial flow-mediated vasodilation in young adult ex extremely low birth weight preterm: a condition predictive of increased cardiovascular risk? *J Matern-Fetal Neonatal Med* 2010;23 Suppl 3:121–4.

237. Cheung YF, Wong KY, Lam BCC, Tsoi NS. Relation of arterial stiffness with gestational age and birth weight. *Arch Dis Child* 2004;89:217–21.
238. McEniery CM, Bolton CE, Fawke J, Hennessy E, Stocks J, Wilkinson IB, et al. Cardiovascular consequences of extreme prematurity: the EPICure study. *J Hypertens* 2011;29:1367–73.
239. Flahault A, Oliveira Fernandes R, De Meulemeester J, Ravizzoni Dartora D, Cloutier A, Gyger G, et al. Arterial Structure and Stiffness Are Altered in Young Adults Born Preterm. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020;40:2548–56.
240. Bonamy A-KE, Martin H, Jörneskog G, Norman M. Lower skin capillary density, normal endothelial function and higher blood pressure in children born preterm. *J Intern Med* 2007;262:635–42.
241. Lazdam M, de la Horra A, Pitcher A, Mannie Z, Diesch J, Trevitt C, et al. Elevated blood pressure in offspring born premature to hypertensive pregnancy: is endothelial dysfunction the underlying vascular mechanism? *Hypertension* 2010;56:159–65.
242. Shimizu T, Fujii T, Iwasaki J, Nakano Y, Sakurai M, Miura F, et al. Abdominal Aortic Intima-Media Thickness in Preschool Children Born Preterm. *Pediatr Cardiol* 2014;35:121–5.
243. Posod A, Odri Komazec I, Kager K, Pupp Peglow U, Griesmaier E, Schermer E, et al. Former Very Preterm Infants Show an Unfavorable Cardiovascular Risk Profile at a Preschool Age. *PloS One* 2016;11:e0168162–e0168162.
244. Toftlund LH, Halcken S, Agertoft L, Zachariassen G. Early nutrition and signs of metabolic syndrome at 6 y of age in children born very preterm. *Am J Clin Nutr* 2018;107:717–24.
245. Crump C. Preterm birth and mortality in adulthood: a systematic review. *J Perinatol* 2020;40:833–43.
246. Carr H, Cnattingius S, Granath F, Ludvigsson JF, Edstedt Bonamy A-K. Preterm Birth and Risk of Heart Failure Up to Early Adulthood. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2634–42.
247. Crump C, Howell EA, Stroustrup A, McLaughlin MA, Sundquist J, Sundquist K. Association of Preterm Birth With Risk of Ischemic Heart Disease in Adulthood. *JAMA Pediatr* 2019;173:736–43.

248. Ueda P, Cnattingius S, Stephansson O, Ingelsson E, Ludvigsson JF, Bonamy A-KE. Cerebrovascular and ischemic heart disease in young adults born preterm: a population-based Swedish cohort study. *Eur J Epidemiol* 2014;29:253–60.
249. Breij LM, Kerkhof GF, Hokken-Koelega ACS. Risk for Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Young Adults Born Preterm. *Horm Res Paediatr* 2015;84:199–205.
250. Sipola-Leppanen M, Vaarasmaki M, Tikanmaki M, Matinolli H-M, Miettola S, Hovi P, et al. Cardiometabolic risk factors in young adults who were born preterm. *Am J Epidemiol* 2015;181:861–73.
251. de Jong M, Cranendonk A, van Weissenbruch MM. Components of the metabolic syndrome in early childhood in very-low-birth-weight infants and term small and appropriate for gestational age infants. *Pediatr Res* 2015;78:457–61.
252. Bonamy A-KE, Parikh NI, Cnattingius S, Ludvigsson JF, Ingelsson E. Birth characteristics and subsequent risks of maternal cardiovascular disease: effects of gestational age and fetal growth. *Circulation* 2011;124:2839–46.
253. Tanz LJ, Stuart JJ, Williams PL, Rimm EB, Missmer SA, Rexrode KM, et al. Preterm Delivery and Maternal Cardiovascular Disease in Young and Middle-Aged Adult Women. *Circulation* 2017;135:578–89.
254. Catov JM, Dodge R, Barinas-Mitchell E, Sutton-Tyrrell K, Yamal JM, Piller LB, et al. Prior preterm birth and maternal subclinical cardiovascular disease 4 to 12 years after pregnancy. *J Womens Health (Larchmt)* 2013;22:835–43.
255. Naess O, Stoltenberg C, Hoff DA, Nystad W, Magnus P, Tverdal A, et al. Cardiovascular mortality in relation to birth weight of children and grandchildren in 500 000 Norwegian families. *Eur Heart J* 2013;34:3427–36.
256. Raju TNK, Pemberton VL, Saigal S, Blaisdell CJ, Moxey-Mims M, Buist S. Long-Term Healthcare Outcomes of Preterm Birth: An Executive Summary of a Conference Sponsored by the National Institutes of Health. *J Pediatr* 2017;181:309-318.
257. Visentin S, Grumolato F, Nardelli GB, Di Camillo B, Grisan E, Cosmi E. Early origins of adult disease: low birth weight and vascular remodeling. *Atherosclerosis* 2014;237:391–9.
258. Paudel KR, Panth N, Kim D-W. Circulating Endothelial Microparticles: A Key Hallmark of Atherosclerosis Progression. *Scientifica* 2016;2016:8514056.

259. VanWijk MJ, VanBavel E, Sturk A, Nieuwland R. Microparticles in cardiovascular diseases. *Cardiovasc Res* 2003;59:277–87.
260. Hargett LA, Bauer NN. On the origin of microparticles: From “platelet dust” to mediators of intercellular communication. *Pulm Circ* 2013;3:329–40.
261. Morel O, Jesel L, Freyssinet J-M, Toti F. Cellular mechanisms underlying the formation of circulating microparticles. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:15–26.
262. Freyssinet J-M, Toti F. Formation of procoagulant microparticles and properties. *Thromb Res* 2010;125 Suppl 1:S46-48.
263. Nieri D, Neri T, Petrini S, Vagaggini B, Paggiaro P, Celi A. Cell-derived microparticles and the lung. *Eur Respir Rev* 2016;25:266.
264. György B, Szabó TG, Pásztói M, Pál Z, Misják P, Aradi B, et al. Membrane vesicles, current state-of-the-art: emerging role of extracellular vesicles. *Cell Mol Life Sci* 2011;68:2667–88.
265. Keller S, Sanderson MP, Stoeck A, Altevogt P. Exosomes: from biogenesis and secretion to biological function. *Immunol Lett* 2006;107:102–8.
266. Xu X, Lai Y, Hua Z-C. Apoptosis and apoptotic body: disease message and therapeutic target potentials. *Biosci Rep* 2019;39.
267. Morel O, Morel N, Freyssinet J-M, Toti F. Platelet microparticles and vascular cells interactions: a checkpoint between the haemostatic and thrombotic responses. *Platelets* 2008;19:9–23.
268. Hugel B, Martínez MC, Kunzelmann C, Freyssinet J-M. Membrane microparticles: two sides of the coin. *Physiol (Bethesda)* 2005;20:22–7.
269. Enjeti AK, Lincz LF, Seldon M. Detection and measurement of microparticles: an evolving research tool for vascular biology. *Semin Thromb Hemost* 2007;33:771–9.
270. Tramontano AF, Lyubarova R, Tsiakos J, Palaia T, Deleon JR, Ragolia L. Circulating endothelial microparticles in diabetes mellitus. *Mediators Inflamm* 2010;2010:250476.
271. Tseng C-C, Wang C-C, Chang H-C, Tsai T-H, Chang L-T, Huang K-T, et al. Levels of circulating microparticles in lung cancer patients and possible prognostic value. *Dis Markers* 2013;35:301–10.
272. Perez-Hernandez J, Cortes R. Extracellular Vesicles as Biomarkers of Systemic Lupus Erythematosus. *Dis Markers* 2015;2015:613536.

273. Schindler SM, Little JP, Klegeris A. Microparticles: a new perspective in central nervous system disorders. *BioMed Res Int* 2014;2014:756327.
274. Lovren F, Verma S. Evolving role of microparticles in the pathophysiology of endothelial dysfunction. *Clin Chem* 2013;59:1166–74.
275. Dignat-George F, Boulanger CM. The many faces of endothelial microparticles. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:27–33.
276. Angelillo-Scherrer Anne, Weber Christian, Mause Sebastian. Leukocyte-Derived Microparticles in Vascular Homeostasis. *Circ Res* 2012;110:356–69.
277. Deng F, Wang S, Zhang L. Endothelial microparticles act as novel diagnostic and therapeutic biomarkers of circulatory hypoxia-related diseases: a literature review. *J Cell Mol Med* 2017;21:1698–710.
278. Flaumenhaft R, Dilks JR, Richardson J, Alden E, Patel-Hett SR, Battinelli E, et al. Megakaryocyte-derived microparticles: direct visualization and distinction from platelet-derived microparticles. *Blood* 2009;113:1112–21.
279. Westerman M, Porter JB. Red blood cell-derived microparticles: An overview. *Blood Cells Mol Dis* 2016;59:134–9.
280. Pitanga TN, de Aragão França L, Rocha VCJ, Meirelles T, Borges VM, Gonçalves MS, et al. Neutrophil-derived microparticles induce myeloperoxidase-mediated damage of vascular endothelial cells. *BMC Cell Biol* 2014;15:21.
281. Gurung R, Clapp L, Klein N. Smooth muscle microparticles as novel biomarkers of vascular remodelling and inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2014;44(Suppl 58):P2366.
282. Rousseau M, Belleanne C, Duchez A-C, Cloutier N, Levesque T, Jacques F, et al. Detection and quantification of microparticles from different cellular lineages using flow cytometry. Evaluation of the impact of secreted phospholipase A2 on microparticle assessment. *PloS One* 2015;10:e0116812–e0116812.
283. Gradziuk M, Radziwon P. Methods for detection of microparticles derived from blood and endothelial cells. *Acta Haematol Pol* 2017;48:316–29.
284. Adan A, Alizada G, Kiraz Y, Baran Y, Nalbant A. Flow cytometry: basic principles and applications. *Crit Rev Biotechnol* 2017;37:163–76.

285. van Ierssel SH, Van Craenenbroeck EM, Conraads VM, Van Tendeloo VF, Vrints CJ, Jorens PG, et al. Flow cytometric detection of endothelial microparticles (EMP): effects of centrifugation and storage alter with the phenotype studied. *Thromb Res* 2010;125:332–9.
286. Taraboletti G, D'Ascenzo S, Borsotti P, Giavazzi R, Pavan A, Dolo V. Shedding of the matrix metalloproteinases MMP-2, MMP-9, and MT1-MMP as membrane vesicle-associated components by endothelial cells. *Am J Pathol* 2002;160:673–80.
287. Hoyer FF, Nickenig G, Werner N. Microparticles--messengers of biological information. *J Cell Mol Med* 2010;14:2250–6.
288. Koga H, Sugiyama S, Kugiyama K, Watanabe K, Fukushima H, Tanaka T, et al. Elevated levels of VE-cadherin-positive endothelial microparticles in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1622–30.
289. Amabile N, Guérin AP, Leroyer A, Mallat Z, Nguyen C, Boddaert J, et al. Circulating Endothelial Microparticles Are Associated with Vascular Dysfunction in Patients with End-Stage Renal Failure. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3381.
290. Werner N, Wassmann S, Ahlers P, Kosiol S, Nickenig G. Circulating CD31+/annexin V+ apoptotic microparticles correlate with coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:112–6.
291. Esposito K, Ciotola M, Schisano B, Gualdiero R, Sardelli L, Misso L, et al. Endothelial microparticles correlate with endothelial dysfunction in obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3676–9.
292. Sinning J-M, Losch J, Walenta K, Böhm M, Nickenig G, Werner N. Circulating CD31+/Annexin V+ microparticles correlate with cardiovascular outcomes. *Eur Heart J* 2011;32:2034–41.
293. Amabile N, Cheng S, Renard JM, Larson MG, Ghorbani A, McCabe E, et al. Association of circulating endothelial microparticles with cardiometabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Eur Heart J* 2014;35:2972–9.
294. Mallat Z, Benamer H, Hugel B, Benessiano J, Steg PG, Freyssinet JM, et al. Elevated levels of shed membrane microparticles with procoagulant potential in the peripheral circulating blood of patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2000;101:841–3.
295. Zhang Y, Cheng J, Chen F, Wu C, Zhang J, Ren X, et al. Circulating endothelial microparticles and miR-92a in acute myocardial infarction. *Biosci Rep* 2017;37.

296. Lee S-T, Chu K, Jung K-H, Kim J-M, Moon H-J, Bahn J-J, et al. Circulating CD62E+ microparticles and cardiovascular outcomes. *PloS One* 2012;7:e35713.
297. Sansone R, Baaken M, Horn P, Schuler D, Westenfeld R, Amabile N, et al. Release of endothelial microparticles in patients with arterial hypertension, hypertensive emergencies and catheter-related injury. *Atherosclerosis* 2018;273:67–74.
298. Preston Richard A., Jy Wenche, Jimenez Joaquin J., Mauro Lucia M., Horstman Lawrence L., Valle Madelyn, et al. Effects of Severe Hypertension on Endothelial and Platelet Microparticles. *Hypertension* 2003;41:211–7.
299. Jung K-H, Chu K, Lee S-T, Park H-K, Bahn J-J, Kim D-H, et al. Circulating endothelial microparticles as a marker of cerebrovascular disease. *Ann Neurol* 2009;66:191–9.
300. Arteaga RB, Chirinos JA, Soriano AO, Jy W, Horstman L, Jimenez JJ, et al. Endothelial microparticles and platelet and leukocyte activation in patients with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2006;98:70–4.
301. Agouni A, Lagrue-Lak-Hal AH, Ducluzeau PH, Mostefai HA, Draunet-Busson C, Leftheriotis G, et al. Endothelial dysfunction caused by circulating microparticles from patients with metabolic syndrome. *Am J Pathol* 2008;173:1210–9.
302. Ferreira AC, Peter AA, Mendez AJ, Jimenez JJ, Mauro LM, Chirinos JA, et al. Postprandial hypertriglyceridemia increases circulating levels of endothelial cell microparticles. *Circulation* 2004;110:3599–603.
303. Durrer C, Lewis N, Wan Z, Ainslie PN, Jenkins NT, Little JP. Short-Term Low-Carbohydrate High-Fat Diet in Healthy Young Males Renders the Endothelium Susceptible to Hyperglycemia-Induced Damage, An Exploratory Analysis. *Nutrients* 2019;11(3).
304. Strohacker K, Breslin WL, Carpenter KC, Davidson TR, Agha NH, McFarlin BK. Moderate-intensity, premeal cycling blunts postprandial increases in monocyte cell surface CD18 and CD11a and endothelial microparticles following a high-fat meal in young adults. *Appl Physiol Nutr Metab* 2012;37:530–9.
305. Wan Z, Yu L, Cheng J, Zhang Z, Xu B, Pang X, et al. Circulating Endothelial Microparticles and Correlation of Serum 1,25-Dihydroxyvitamin D with Adiponectin, Nonesterified Fatty Acids, and Glycerol from Middle-Aged Men in China. *BioMed Res Int* 2016;2016:8420768.

306. Berezin AE, Kremzer AA, Samura TA, Berezina TA, Kruzliak P. Impaired immune phenotype of circulating endothelial-derived microparticles in patients with metabolic syndrome and diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest* 2015;38:865–74.
307. Landers-Ramos RQ, Serra MC, Blumenthal JB, Ryan AS, Hafer-Macko CE, Prior SJ. Type 2 diabetes and older age contribute to elevated plasma microparticle concentrations independent of chronic stroke. *Exp Physiol* 2018;103:1560–70.
308. Sabatier F, Darmon P, Hugel B, Combes V, Sanmarco M, Velut J-G, et al. Type 1 And Type 2 Diabetic Patients Display Different Patterns of Cellular Microparticles. *Diabetes* 2002;51:2840.
309. Jung K-H, Chu K, Lee S-T, Bahn J-J, Kim J-H, Kim M, et al. Risk of macrovascular complications in type 2 diabetes mellitus: endothelial microparticle profiles. *Cerebrovasc Dis* 2011;31:485–93.
310. Chen Y, Feng B, Li X, Ni Y, Luo Y. Plasma Endothelial Microparticles and Their Correlation With the Presence of Hypertension and Arterial Stiffness in Patients With Type 2 Diabetes. *J Clin Hypertens* 2012;14:455–60.
311. Pernomian L, Moreira JD, Gomes MS. In the View of Endothelial Microparticles: Novel Perspectives for Diagnostic and Pharmacological Management of Cardiovascular Risk during Diabetes Distress. *J Diabetes Res* 2018;2018:9685205.
312. Al-Qaissi A, Papageorgiou M, Deshmukh H, Madden LA, Rigby A, Kilpatrick ES, et al. Effects of acute insulin-induced hypoglycaemia on endothelial microparticles in adults with and without type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2019;21:533–40.
313. Amabile N, Heiss C, Real WM, Minasi P, McGlothlin D, Rame EJ, et al. Circulating endothelial microparticle levels predict hemodynamic severity of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1268–75.
314. Bakouboula B, Morel O, Faure A, Zobairi F, Jesel L, Trinh A, et al. Procoagulant membrane microparticles correlate with the severity of pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:536–43.
315. Amabile N, Heiss C, Chang V, Angeli FS, Damon L, Rame EJ, et al. Increased CD62e(+) endothelial microparticle levels predict poor outcome in pulmonary hypertension patients. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:1081–6.

316. El Solh AA, Akinnusi ME, Baddoura FH, Mankowski CR. Endothelial cell apoptosis in obstructive sleep apnea: a link to endothelial dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:1186–91.
317. El Solh AA, Akinnusi ME, Berim IG, Peter AM, Paasch LL, Szarpa KR. Hemostatic implications of endothelial cell apoptosis in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2008;12:331–7.
318. Ayers L, Ferry B, Craig S, Nicoll D, Stradling JR, Kohler M. Circulating cell-derived microparticles in patients with minimally symptomatic obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2009;33:574–80.
319. Jelic S, Lederer DJ, Adams T, Padeletti M, Colombo PC, Factor P, et al. Endothelial repair capacity and apoptosis are inversely related in obstructive sleep apnea. *Vasc Health Risk Manag* 2009;5:909–20.
320. Green D, Skeoch S, Alexander MY, Kalra PA, Parker B. The Association of Baseline and Longitudinal Change in Endothelial Microparticle Count with Mortality in Chronic Kidney Disease. *Nephron* 2017;135:252–60.
321. Amabile N, Guérin AP, Tedgui A, Boulanger CM, London GM. Predictive value of circulating endothelial microparticles for cardiovascular mortality in end-stage renal failure: a pilot study. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1873–80.
322. Pisetsky D. The role of microparticles in the pathogenesis of SLE: a new look at an old paradigm. *Lupus Science & Medicine* 2017;4:e000220.
323. Atehortúa L, Rojas M, Vásquez G, Muñoz-Vahos CH, Vanegas-García A, Posada-Duque RA, et al. Endothelial activation and injury by microparticles in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2019;21:34.
324. Sellam J, Proulle V, Jünger A, Ittah M, Miceli Richard C, Gottenberg J-E, et al. Increased levels of circulating microparticles in primary Sjögren's syndrome, systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis and relation with disease activity. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R156.
325. Hosseinzadeh S, Noroozian M, Mortaz E, Mousavizadeh K. Plasma microparticles in Alzheimer's disease: The role of vascular dysfunction. *Metab Brain Dis* 2018;33:293–9.

326. Magalhães CA, Campos FM, Loures CMG, Fraga VG, Oliveira ACR, Chaves AC, et al. Blood neuron cell-derived microparticles as potential biomarkers in Alzheimer's disease. *Clin Chem Lab Med* 2019;57:e77–80.
327. A Magalhães C, M Campos F, M G Loures C, G Fraga V, de Souza LC, C Guimarães H, et al. Microparticles are related to cognitive and functional status from normal aging to dementia. *J Neuroimmunol* 2019;336:577027.
328. Carvalho LML, Ferreira CN, Sóter MO, Sales MF, Rodrigues KF, Martins SR, et al. Microparticles: Inflammatory and haemostatic biomarkers in Polycystic Ovary Syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 2017;443:155–62.
329. Al-Qaissi A, Alqarni S, Javed Z, Atkin SL, Sathyapalan T, Vince RV, et al. The CD105:CD106 microparticle ratio is CD106 dominant in polycystic ovary syndrome compared to type 2 diabetes and healthy subjects. *Endocrine* 2019;66:220–5.
330. Kirk RJ, Madden LA, Peart DJ, Aye MM, Atkin SL, Vince RV. Circulating Endothelial Microparticles Reduce in Concentration Following an Exercise Programme in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Front Endocrinol* 2019;10:200.
331. González-Quintero VH, Jiménez JJ, Jy W, Mauro LM, Hortman L, O'Sullivan MJ, et al. Elevated plasma endothelial microparticles in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:589–93.
332. Alijotas-Reig J, Palacio-Garcia C, Farran-Codina I, Ruiz-Romance M, Llurba E, Vilardell-Tarres M. Circulating cell-derived microparticles in severe preeclampsia and in fetal growth restriction. *Am J Reprod Immunol* 2012;67:140–51.
333. Ahadon M, Abdul Aziz S, Wong CL, Leong CF. Plasma-derived microparticles in polycythaemia vera. *Malays J Pathol* 2018;40:41–8.
334. Pope CA 3rd, Bhatnagar A, McCracken JP, Abplanalp W, Conklin DJ, O'Toole T. Exposure to Fine Particulate Air Pollution Is Associated With Endothelial Injury and Systemic Inflammation. *Circ Res* 2016;119:1204–14.
335. Serviente C, Burnside A, Witkowski S. Moderate-intensity exercise reduces activated and apoptotic endothelial microparticles in healthy midlife women. *J Appl Physiol* (1985) 2019;126:102–10.

336. Leite AR, Borges-Canha M, Cardoso R, Neves JS, Castro-Ferreira R, Leite-Moreira A. Novel Biomarkers for Evaluation of Endothelial Dysfunction. *Angiology* 2020;71:397–410.
337. Mezentsev A, Merks RMH, O’Riordan E, Chen J, Mendeleev N, Goligorsky MS, et al. Endothelial microparticles affect angiogenesis in vitro: role of oxidative stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;289:H1106-1114.
338. Northrop EF, Milbauer LC, Rudser KD, Fox CK, Solovey AN, Kaizer AM, et al. Reproducibility of endothelial microparticles in children and adolescents. *Biomark Med* 2020;14:43–51.
339. Tan Z, Yuan Y, Chen S, Chen Y, Chen T-X. Plasma Endothelial Microparticles, TNF- α and IL-6 in Kawasaki Disease. *Indian Pediatr* 2013;50:501–3.
340. Ding Y-Y, Ren Y, Feng X, Xu Q-Q, Sun L, Zhang J-M, et al. Correlation between brachial artery flow-mediated dilation and endothelial microparticle levels for identifying endothelial dysfunction in children with Kawasaki disease. *Pediatr Res* 2014;75:453–8.
341. Tian J, Lv H-T, An X-J, Ling N, Xu F. Endothelial microparticles induce vascular endothelial cell injury in children with Kawasaki disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016;20:1814–8.
342. Shah V, Christov G, Mukasa T, Brogan KS, Wade A, Eleftheriou D, et al. Cardiovascular status after Kawasaki disease in the UK. *Heart Br Card Soc* 2015;101:1646–55.
343. Nakaoka H, Hirono K, Yamamoto S, Takasaki I, Takahashi K, Kinoshita K, et al. MicroRNA-145-5p and microRNA-320a encapsulated in endothelial microparticles contribute to the progression of vasculitis in acute Kawasaki Disease. *Sci Rep* 2018;8:1016.
344. Zahran AM, Mohamed IL, El Asheer OM, Tamer DM, Abo-ELela MGM, Abdel-Rahim MH, et al. Circulating Endothelial Cells, Circulating Endothelial Progenitor Cells, and Circulating Microparticles in Type 1 Diabetes Mellitus. *Clin Appl Thromb* 2019;25:1076029618825311.
345. Bruyndonckx L, Hoymans VY, Van Craenenbroeck AH, Vissers DK, Vrints CJ, Ramet J, et al. Assessment of Endothelial Dysfunction in Childhood Obesity and Clinical Use. *Oxid Med Cell Longev* 2013;2013:174782.

346. Gündüz Z, Dursun İ, Tülpar S, Baştuğ F, Baykan A, Yıkılmaz A, et al. Increased endothelial microparticles in obese and overweight children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012;25:1111–7.
347. Bruyndonckx L, Hoymans VY, Frederix G, De Guchteneere A, Franckx H, Vissers DK, et al. Endothelial progenitor cells and endothelial microparticles are independent predictors of endothelial function. *J Pediatr* 2014;165:300–5.
348. Bruyndonckx L, Hoymans VY, De Guchteneere A, Van Helvoirt M, Van Craenenbroeck EM, Frederix G, et al. Diet, exercise, and endothelial function in obese adolescents. *Pediatrics* 2015;135:e653-661.
349. Narin N, Yilmaz E, Pamukcu O, Baykan A, Argun M, Ozyurt A, et al. Are endothelial microparticles early markers of pulmonary hypertension? *Biomarkers* 2014;19:319–25.
350. Lohani O, Colvin KL, Yeager ME. Biomarkers for pediatric pulmonary arterial hypertension: challenges and recommendations. *Paediatr Respir Rev* 2015;16:225–31.
351. Kim J, Bhattacharjee R, Kheirandish-Gozal L, Spruyt K, Gozal D. Circulating microparticles in children with sleep disordered breathing. *Chest* 2011;140:408–17.
352. Dursun I, Poyrazoglu HM, Gunduz Z, Ulger H, Yıkılmaz A, Dusünsel R, et al. The relationship between circulating endothelial microparticles and arterial stiffness and atherosclerosis in children with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2511–8.
353. Dursun I, Yel S, Unsur E. Dynamics of circulating microparticles in chronic kidney disease and transplantation: Is it really reliable marker? *World J Transplant* 2015;5:267–75.
354. Dursun I, Düsünsel R, Poyrazoglu HM, Gunduz Z, Patiroglu T, Ülger H, et al. Circulating endothelial microparticles in children with Henoch–Schönlein purpura; preliminary results. *Rheumatol Int* 2011;31:1595–600.
355. Yel S, Dursun İ, Çetin F, Baştuğ F, Tülpar S, Düşünsel R, et al. Increased circulating endothelial microparticles in children with FMF. *Biomarkers* 2018;23:558–62.
356. Tydén H, Lood C, Gullstrand B, Nielsen CT, Heegaard NHH, Kahn R, et al. Endothelial dysfunction is associated with activation of the type I interferon system and platelets in patients with systemic lupus erythematosus. *RMD Open* 2017;3:e000508.

357. Papadopoulou C, McCann LJ. The Vasculopathy of Juvenile Dermatomyositis. *Frontiers in Pediatrics*. 2018 ;6:284.
358. Clarke LA, Hong Y, Eleftheriou D, Shah V, Arrigoni F, Klein NJ, et al. Endothelial injury and repair in systemic vasculitis of the young. *Arthritis Rheum* 2010;62:1770–80.
359. Yenigürbüz FD, Kızmazoğlu D, Ateş H, Erdem M, Tüfekçi Ö, Yılmaz Ş, et al. Analysis of apoptotic, platelet-derived, endothelial-derived, and tissue factor-positive microparticles of children with acute lymphoblastic leukemia during induction therapy. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb* 2019;30:149–55.
360. Youssry I, Soliman N, Ghamrawy M, Samy RM, Nasr A, Abdel Mohsen M, et al. Circulating microparticles and the risk of thromboembolic events in Egyptian beta thalassemia patients. *Ann Hematol* 2017;96:597–603.
361. Adly AAM, El-Sherif NH, Ismail EAR, El-Zaher YA, Farouk A, El-Refaey AM, et al. Vascular dysfunction in patients with young β -thalassemia: relation to cardiovascular complications and subclinical atherosclerosis. *Clin Appl Thromb* 2015;21:733–44.
362. Awad HAE, Tantawy AAG, El-Farrash RA, Ismail EA, Youssif NM. CD144+ endothelial microparticles as a marker of endothelial injury in neonatal ABO blood group incompatibility. *Blood Transfus* 2014;12:250–9.
363. Zhu X-J, Wei J-K, Zhang C-M. Evaluation of endothelial microparticles as a prognostic marker in hemolytic disease of the newborn in China. *J Int Med Res* 2019;47:5732–9.
364. Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, van der Zee R, Li T, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 1997;275:964–7.
365. Murray PDF, Wilson JT. The development in vitro of the blood of the early chick embryo. *JSTOR* 1932;111:497–521.
366. Asahara T, Kawamoto A, Masuda H. Concise review: Circulating endothelial progenitor cells for vascular medicine. *Stem Cells* 2011;29:1650–5.
367. Chopra H, Hung MK, Kwong DL, Zhang CF, Pow EHN. Insights into Endothelial Progenitor Cells: Origin, Classification, Potentials, and Prospects. *Stem Cells Int* 2018;2018:9847015.
368. Yang J-X, Pan Y-Y, Wang X-X, Qiu Y-G, Mao W. Endothelial progenitor cells in age-related vascular remodeling. *Cell Transplant* 2018;27:786–95.

369. Bui KCT, Weems M, Biniwale M, George AA, Zielinska E, Azen CG, et al. Circulating hematopoietic and endothelial progenitor cells in newborn infants: effects of gestational age, postnatal age and clinical stress in the first 3 weeks of life. *Early Hum Dev* 2013;89:411–8.
370. Schmidt-Lucke C, Fichtlscherer S, Aicher A, Tschöpe C, Schultheiss H-P, Zeiher AM, et al. Quantification of circulating endothelial progenitor cells using the modified ISHAGE protocol. *PLoS One* 2010;5:e13790.
371. Martins S and Quelhas-Santos J. Circulating Endothelial Progenitor Cells: A Review of Definition, Characterization and Identification. *Research & Reviews: Research Journal of Biology* 2016;4:42-49.
372. Urbich C, Heeschen C, Aicher A, Dernbach E, Zeiher AM, Dimmeler S. Relevance of Monocytic Features for Neovascularization Capacity of Circulating Endothelial Progenitor Cells. *Circulation* 2003;108:2511–6.
373. George AL, Bangalore-Prakash P, Rajoria S, Suriano R, Shanmugam A, Mittelman A, et al. Endothelial progenitor cell biology in disease and tissue regeneration. *J Hematol Oncol* 2011;4:24.
374. Kawamoto A, Gwon HC, Iwaguro H, Yamaguchi JI, Uchida S, Masuda H, et al. Therapeutic Potential of Ex Vivo Expanded Endothelial Progenitor Cells for Myocardial Ischemia. *Circulation* 2001;103:634–7.
375. Fan C, Gao P, Che Z, Liu J, Wei J, Zhu D. Therapeutic neovascularization by autologous transplantation with expanded endothelial progenitor cells from peripheral blood into ischemic hind limbs. *Acta Pharmacol Sin* 2005;26:1069–75.
376. Fan Y, Shen F, Frenzel T, Zhu W, Ye J, Liu J, et al. Endothelial progenitor cell transplantation improves long-term stroke outcome in mice. *Ann Neurol* 2010;67:488–97.
377. Efstathiou N, Soubasi V, Koliakos G, Kyriazis G, Zafeiriou DI, Slavakis A, et al. Mobilization of circulating progenitor cells following brain injury in premature neonates could be indicative of an endogenous repair process. A pilot study. *Hippokratia* 2015;19:141–7.
378. Goon PKY, Lip GYH, Boos CJ, Stonelake PS, Blann AD. Circulating endothelial cells, endothelial progenitor cells, and endothelial microparticles in cancer. *Neoplasia* 2006;8:79–88.

379. Tarzami ST, Wang G, Li W, Green L, Singh JP. Thrombin and PAR-1 stimulate differentiation of bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *J Thromb Haemost* 2006;4:656–63.
380. Fadini GP, Losordo D, Dimmeler S. Critical reevaluation of endothelial progenitor cell phenotypes for therapeutic and diagnostic use. *Circ Res* 2012;110:624–37.
381. Fadini GP, de Kreutzenberg SV, Coracina A, Baesso I, Agostini C, Tiengo A, et al. Circulating CD34+ cells, metabolic syndrome, and cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2006;27:2247–55.
382. Kondo T, Hayashi M, Takeshita K, Numaguchi Y, Kobayashi K, Iino S, et al. Smoking cessation rapidly increases circulating progenitor cells in peripheral blood in chronic smokers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1442–7.
383. Bahlmann Ferdinand H., de Groot Kirsten, Mueller Ottfried, Hertel Barbara, Haller Hermann, Fliser Danilo. Stimulation of Endothelial Progenitor Cells. *Hypertension* 2005;45:526–9.
384. Benndorf RA, Gehling UM, Appel D, Maas R, Schwedhelm E, Schlagner K, et al. Mobilization of putative high-proliferative-potential endothelial colony-forming cells during antihypertensive treatment in patients with essential hypertension. *Stem Cells Dev* 2007;16:329–38.
385. Fadini GP, de Kreutzenberg SV, Mariano V, Boscaro E, Bertolini F, Mancuso P, et al. Optimized glycaemic control achieved with add-on basal insulin therapy improves indexes of endothelial damage and regeneration in type 2 diabetic patients with macroangiopathy: a randomized crossover trial comparing detemir versus glargine. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:718–25.
386. Müller-Ehmsen J, Braun D, Schneider T, Pfister R, Worm N, Wielckens K, et al. Decreased number of circulating progenitor cells in obesity: beneficial effects of weight reduction. *Eur Heart J* 2008;29:1560–8.
387. Giannotti G, Doerries C, Mocharla PS, Mueller MF, Bahlmann FH, Horvath T, et al. Impaired endothelial repair capacity of early endothelial progenitor cells in prehypertension: relation to endothelial dysfunction. *Hypertension* 2010;55:1389–97.

388. MacEneaney OJ, DeSouza CA, Weil BR, Kushner EJ, Van Guilder GP, Mestek ML, et al. Prehypertension and endothelial progenitor cell function. *J Hum Hypertens* 2011;25:57–62.
389. de Cavanagh EMV, González SA, Inserra F, Forcada P, Castellaro C, Chiabaut-Svane J, et al. Sympathetic predominance is associated with impaired endothelial progenitor cells and tunneling nanotubes in controlled-hypertensive patients. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol* 2014;307:H207–15.
390. Aicher A, Heeschen C, Mildner-Rihm C, Urbich C, Ihling C, Technau-Ihling K, et al. Essential role of endothelial nitric oxide synthase for mobilization of stem and progenitor cells. *Nat Med* 2003;9:1370–6.
391. Fadini GP, Sartore S, Agostini C, Avogaro A. Significance of endothelial progenitor cells in subjects with diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1305–13.
392. Chironi G, Walch L, Pernollet M-G, Gariépy J, Levenson J, Rendu F, et al. Decreased number of circulating CD34+KDR+ cells in asymptomatic subjects with preclinical atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2007;191:115–20.
393. Shintani S, Murohara T, Ikeda H, Ueno T, Honma T, Katoh A, et al. Mobilization of Endothelial Progenitor Cells in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2001;103:2776–9.
394. Heeschen C, Lehmann R, Honold J, Assmus B, Aicher A, Walter DH, et al. Profoundly reduced neovascularization capacity of bone marrow mononuclear cells derived from patients with chronic ischemic heart disease. *Circulation* 2004;109:1615–22.
395. George J, Goldstein E, Abashidze S, Deutsch V, Shmilovich H, Finkelstein A, et al. Circulating endothelial progenitor cells in patients with unstable angina: association with systemic inflammation. *Eur Heart J* 2004;25:1003–8.
396. Hinkel R, El-Aouni C, Olson T, Horstkotte J, Mayer S, Müller S, et al. Thymosin β 4 Is an Essential Paracrine Factor of Embryonic Endothelial Progenitor Cell-Mediated Cardioprotection. *Circulation* 2008;117:2232–40.
397. Chang Z-T, Hong L, Wang H, Lai H-L, Li L-F, Yin Q-L. Application of peripheral-blood-derived endothelial progenitor cell for treating ischemia-reperfusion injury and infarction: a preclinical study in rat models. *J Cardiothorac Surg* 2013;8:33.

398. Paczkowska E, Gołąb-Janowska M, Bajer-Czajkowska A, Machalińska A, Ustianowski P, Rybicka M, et al. Increased circulating endothelial progenitor cells in patients with haemorrhagic and ischaemic stroke: the role of endothelin-1. *J Neurol Sci* 2013;325:90–9.
399. Yip H-K, Chang L-T, Chang W-N, Lu C-H, Liou C-W, Lan M-Y, et al. Level and Value of Circulating Endothelial Progenitor Cells in Patients After Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2008;39:69–74.
400. Jie KE, Goossens MHJ, van Oostrom O, Lilien MR, Verhaar MC. Circulating endothelial progenitor cell levels are higher during childhood than in adult life. *Atherosclerosis* 2009;202:345–7.
401. Pires A, Martins P, Paiva A, Pereira AM, Marques M, Castela E, et al. Circulating endothelial progenitor cells in obese children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)* 2015;91:560–6.
402. De Meneck F, Victorino de Souza L, Oliveira V, do Franco MC. High irisin levels in overweight/obese children and its positive correlation with metabolic profile, blood pressure, and endothelial progenitor cells. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2018;28:756–64.
403. Liu X, Huang G, Liang X, Ma X. Endothelial progenitor cells and arterial functions in the late convalescence period of Kawasaki disease. *Acta Paediatr* 2009;98:1355–9.
404. Xu MG, Men LN, Zu Y, Zhao CY, Meng XC, Wang T. The functions of endothelial progenitor cells were significantly improved after treatment with intravenous immunoglobulin and aspirin in children with Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2011;32:455–60.
405. Hörtenhuber T, Rami-Mehar B, Satler M, Nagl K, Höbaus C, Höllerl F, et al. Endothelial progenitor cells are related to glycemic control in children with type 1 diabetes over time. *Diabetes Care* 2013;36:1647–53.
406. Głowińska-Olszewska B, Moniuszko M, Hryniewicz A, Jeznach M, Rusak M, Dąbrowska M, et al. Relationship between circulating endothelial progenitor cells and endothelial dysfunction in children with type 1 diabetes: a novel paradigm of early atherosclerosis in high-risk young patients. *Eur J Endocrinol* 2013;168:153–61.
407. Sun H-X, Li G-J, Du Z-H, Bing Z, Ji Z-X, Luo G, et al. The relationship between endothelial progenitor cells and pulmonary arterial hypertension in children with congenital heart disease. *BMC Pediatr* 2019;19:502.

408. Kheirandish-Gozal L, Bhattacharjee R, Kim J, Clair HB, Gozal D. Endothelial progenitor cells and vascular dysfunction in children with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:92–7.
409. Hong Y, Eleftheriou D, Klein NJ, Brogan PA. Impaired function of endothelial progenitor cells in children with primary systemic vasculitis. *Arthritis Res Ther* 2015;17:292.
410. Dang X-Q, He X-J, Chen H-X, He Q-N, Yi Z-W. Number and function of peripheral blood endothelial progenitor cells in Henoch-Schönlein purpura nephritis children with different degrees of renal vascular lesions. *Exp Ther Med* 2013;5:870–4.
411. Sayed HAR, Hetta HF, Shafik EA, Zahran AM. Flow cytometric analysis of circulating endothelial cells and endothelial progenitor cells in pediatric solid tumors: prognostic impact on treatment response and survival. *Cancer Immunol Immunother* 2021;70:755–61.
412. Zahran AM, Elsayh KI, Mohamad IL, Hassan GM, Abdou MAA. Circulating Endothelial Cells and Endothelial Progenitor Cells in Pediatric Sepsis. *Pediatr Emerg Care* 2016;32:163–7.
413. Bertagnolli M, Nuyt AM, Thébaud B, Luu TM. Endothelial Progenitor Cells as Prognostic Markers of Preterm Birth-Associated Complications. *Stem Cells Transl Med* 2017;6:7–13.
414. Fujinaga H, Baker CD, Ryan SL, Markham NE, Seedorf GJ, Balasubramaniam V, et al. Hyperoxia disrupts vascular endothelial growth factor-nitric oxide signaling and decreases growth of endothelial colony-forming cells from preterm infants. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2009;297:L1160-1169.
415. Vassallo PF, Simoncini S, Ligi I, Chateau A-L, Bachelier R, Robert S, et al. Accelerated senescence of cord blood endothelial progenitor cells in premature neonates is driven by SIRT1 decreased expression. *Blood* 2014;123:2116–26.
416. Souza LV, De Meneck F, Oliveira V, Higa EM, Akamine EH, Franco M do C. Detrimental Impact of Low Birth Weight on Circulating Number and Functional Capacity of Endothelial Progenitor Cells in Healthy Children: Role of Angiogenic Factors. *J Pediatr* 2019;206:72-77.
417. Baker CD, Ryan SL, Ingram DA, Seedorf GJ, Abman SH, Balasubramaniam V. Endothelial colony-forming cells from preterm infants are increased and more susceptible to hyperoxia. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:454–61.

418. Bertagnolli M, Xie LF, Paquette K, He Y, Cloutier A, Fernandes RO, et al. Endothelial Colony-Forming Cells in Young Adults Born Preterm: A Novel Link Between Neonatal Complications and Adult Risks for Cardiovascular Disease. *J Am Heart Assoc* 2018;7.
419. Baker CD, Balasubramaniam V, Mourani PM, Sontag MK, Black CP, Ryan SL, et al. Cord blood angiogenic progenitor cells are decreased in bronchopulmonary dysplasia. *Eur Respir J* 2012;40:1516–22.
420. Borghesi A, Massa M, Campanelli R, Bollani L, Tziella C, Figar TA, et al. Circulating endothelial progenitor cells in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:540–6.
421. Qi Y, Jiang Q, Chen C, Cao Y, Qian L. Circulating endothelial progenitor cells decrease in infants with bronchopulmonary dysplasia and increase after inhaled nitric oxide. *PloS One* 2013;8:e79060.
422. Balasubramaniam V, Mervis CF, Maxey AM, Markham NE, Abman SH. Hyperoxia reduces bone marrow, circulating, and lung endothelial progenitor cells in the developing lung: implications for the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007;292:L1073-1084.
423. Paviotti G, Fadini GP, Boscaro E, Agostini C, Avogaro A, Chiandetti L, et al. Endothelial progenitor cells, bronchopulmonary dysplasia and other short-term outcomes of extremely preterm birth. *Early Hum Dev* 2011;87:461–5.
424. Siavashi V, Asadian S, Taheri-Asl M, Keshavarz S, Zamani-Ahmadm Mahmudi M, Nassiri SM. Endothelial Progenitor Cell Mobilization in Preterm Infants With Sepsis Is Associated With Improved Survival. *J Cell Biochem* 2017;118:3299–307.
425. Babaei H, Alibabrdel M, Asadian S, Siavashi V, Jabarpour M, Nassiri SM. Increased circulation mobilization of endothelial progenitor cells in preterm infants with retinopathy of prematurity. *J Cell Biochem* 2018;119:6575–83.
426. Machalinska A, Modrzejewska M, Kotowski M, Dziedziejko V, Kucia M, Kawa M, et al. Circulating stem cell populations in preterm infants: implications for the development of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2010;128:1311–9.
427. Monga R, Buck S, Sharma P, Thomas R, Chouthai NS. Effect of preeclampsia and intrauterine growth restriction on endothelial progenitor cells in human umbilical cord blood. *J Matern-Fetal Neonatal Med* 2012;25:2385–9.

428. Muñoz-Hernandez R, Miranda ML, Stiefel P, Lin R-Z, Praena-Fernández JM, Dominguez-Simeon MJ, et al. Decreased level of cord blood circulating endothelial colony-forming cells in preeclampsia. *Hypertension* 2014;64:165–71.
429. Borghesi A, Massa M, Campanelli R, Garofoli F, Longo S, Cabano R, et al. Different subsets of circulating angiogenic cells do not predict bronchopulmonary dysplasia or other diseases of prematurity in preterm infants. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2013;26:809–16.
430. Safranow K, Kotowski M, Lewandowska J, Machalińska A, Dzieziejko V, Czajka R, et al. Circulating endothelial progenitor cells in premature infants: is there an association with premature birth complications? *J Perinat Med* 2012;40:455–62.
431. Javed MJ, Mead LE, Prater D, Bessler WK, Foster D, Case J, et al. Endothelial colony forming cells and mesenchymal stem cells are enriched at different gestational ages in human umbilical cord blood. *Pediatr Res* 2008;64:68–73.
432. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol* 2018;131:e49–64.
433. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2019;133:e1–25.
434. Serra-Majem L, Ribas L, Ngo J, Ortega RM, García A, Pérez-Rodrigo C, et al. Food, youth and the Mediterranean diet in Spain. Development of KIDMED, Mediterranean Diet Quality Index in children and adolescents. *Public Health Nutr* 2004;7:931–5.
435. Taheri M, Kajbaf TZ, Taheri M-R, Aminzadeh M. Neck Circumference as a Useful Marker for Screening Overweight and Obesity in Children and Adolescents. *Oman Med J* 2016;31:170–5.
436. Kondolot M, Horoz D, Poyrazoğlu S, Borlu A, Öztürk A, Kurtoğlu S, et al. Neck Circumference to Assess Obesity in Preschool Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2017;9:17–23.
437. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat* 11 2002;(246):1–190.
438. Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch Dis Child* 1976;51:170–9.

439. Faienza MF, Brunetti G, Delvecchio M, Zito A, De Palma F, Cortese F, et al. Vascular Function and Myocardial Performance Indices in Children Born Small for Gestational Age. *Circ J* 2016;80:958–63.
440. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2017;140.
441. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114(2 Suppl):555–76.
442. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the Concentration of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Plasma, Without Use of the Preparative Ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499–502.
443. Cutfield WS, Jefferies CA, Jackson WE, Robinson EM, Hofman PL. Evaluation of HOMA and QUICKI as measures of insulin sensitivity in prepubertal children. *Pediatr Diabetes* 2003;4:119–25.
444. Dalla Pozza R, Ehringer-Schetitska D, Fritsch P, Jokinen E, Petropoulos A, Oberhoffer R. Intima media thickness measurement in children: A statement from the Association for European Paediatric Cardiology (AEPC) Working Group on Cardiovascular Prevention endorsed by the Association for European Paediatric Cardiology. *Atherosclerosis* 2015;238:380–7.
445. Järvisalo MJ, Jartti L, Näntö-Salonen K, Irjala K, Rönnemaa T, Hartiala JJ, et al. Increased aortic intima-media thickness: a marker of preclinical atherosclerosis in high-risk children. *Circulation* 2001;104:2943–7.
446. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:257–65.
447. Lai WW, Geva T, Shirali GS, Frommelt PC, Humes RA, Brook MM, et al. Guidelines and standards for performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Task Force of the Pediatric Council of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:1413–30.

448. Tissot C, Singh Y, Sekarski N. Echocardiographic Evaluation of Ventricular Function-For the Neonatologist and Pediatric Intensivist. *Front Pediatr* 2018;6:79.
449. Foster BJ, Mackie AS, Mitsnefes M, Ali H, Mamber S, Colan SD. A novel method of expressing left ventricular mass relative to body size in children. *Circulation* 2008;117:2769–75.
450. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2013;310:2191–4.
451. Peichev M, Naiyer AJ, Pereira D, Zhu Z, Lane WJ, Williams M, et al. Expression of VEGFR-2 and AC133 by circulating human CD34(+) cells identifies a population of functional endothelial precursors. *Blood* 2000;95:952–8.
452. Fadini GP, Avogaro A. Cell-based methods for ex vivo evaluation of human endothelial biology. *Cardiovasc Res* 2010;87:12–21.
453. Bassareo PP, Namana V, Fanos V, Mercurio G. Preterm Birth and Risk of Heart Failure Up to Early Adulthood. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1943–4.
454. Salem M, Kamal S, El Sherbiny W, Abdel Aal AA. Flow cytometric assessment of endothelial and platelet microparticles in preeclampsia and their relation to disease severity and Doppler parameters. *Hematology* 2015;20:154–9.
455. Docheva N, Romero R, Chaemsaitong P, Tarca AL, Bhatti G, Pacora P, et al. The profiles of soluble adhesion molecules in the “great obstetrical syndromes”. *J Matern-Fetal Neonatal Med* 2019;32:2113–36.
456. Marques FK, Campos FMF, Filho OAM, Carvalho AT, Dusse LMS, Gomes KB. Circulating microparticles in severe preeclampsia. *Clin Chim Acta* 2012;414:253–8.
457. Reyna-Villasmil E, Mejia-Montilla J, Reyna-Villasmil N, Torres-Cepeda D, Peña-Paredes E, Santos-Bolívar J, et al. Endothelial microparticles in preeclampsia and eclampsia. *Med Clin (Barc)* 2011;136:522–6.
458. Zhang Y, Zhao C, Wei Y, Yang S, Cui C, Yang J, et al. Increased circulating microparticles in women with preeclampsia. *Int J Lab Hematol* 2018;40:352–8.
459. Marques FK, Campos FMF, Sousa LP, Teixeira-Carvalho A, Dusse LMS, Gomes KB. Association of microparticles and preeclampsia. *Mol Biol Rep* 2013;40:4553–9.

460. Campello E, Spiezia L, Radu CM, Dhima S, Visentin S, Valle FD, et al. Circulating microparticles in umbilical cord blood in normal pregnancy and pregnancy with preeclampsia. *Thromb Res* 2015;136:427–31.
461. Ling L, Huang H, Zhu L, Mao T, Shen Q, Zhang H. Evaluation of plasma endothelial microparticles in pre-eclampsia. *J Int Med Res* 2014;42:42–51.
462. Heyl W, Handt S, Reister F, Gehlen J, Schröder W, Mittermayer C, et al. Elevated soluble adhesion molecules in women with pre-eclampsia. Do cytokines like tumour necrosis factor-alpha and interleukin-1beta cause endothelial activation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;86:35–41.
463. Hu Y, Yan R, Zhang C, Zhou Z, Liu M, Wang C, et al. High-Mobility Group Box 1 From Hypoxic Trophoblasts Promotes Endothelial Microparticle Production and Thrombophilia in Preeclampsia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2018;38:1381–91.
464. Lok CAR, Van der Post JAM, Sturk A, Sargent IL, Nieuwland R. The functions of microparticles in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens* 2011;1:59–65.
465. González-Quintero VH, Smarkusky LP, Jiménez JJ, Mauro LM, Jy W, Hortsman LL, et al. Elevated plasma endothelial microparticles: preeclampsia versus gestational hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1418–24.
466. Jadli A, Ghosh K, Damania K, Satoskar P, Bansal V, Shetty S. Prediction of preeclampsia using combination of biomarkers at 18-23 weeks of gestation: A nested case-control study. *Pregnancy Hypertens* 2019;17:20–7.
467. Pierce RW, Giuliano JSJ, Pober JS. Endothelial Cell Function and Dysfunction in Critically Ill Children. *Pediatrics* 2017;140.
468. Letsiou E, Bauer N. Endothelial Extracellular Vesicles in Pulmonary Function and Disease. *Curr Top Membr* 2018;82:197–256.
469. Shaver CM, Woods J, Clune JK, Grove BS, Wickersham NE, McNeil JB, et al. Circulating microparticle levels are reduced in patients with ARDS. *Crit Care* 2017;21:120–120.
470. Flori HR, Ware LB, Glidden D, Matthay MA. Early elevation of plasma soluble intercellular adhesion molecule-1 in pediatric acute lung injury identifies patients at increased risk of death and prolonged mechanical ventilation. *Pediatr Crit Care Med* 2003;4:315–21.

471. Flori HR, Ware LB, Milet M, Matthay MA. Early elevation of plasma von Willebrand factor antigen in pediatric acute lung injury is associated with an increased risk of death and prolonged mechanical ventilation. *Pediatr Crit Care Med* 2007;8:96–101.
472. Orwoll BE, Spicer AC, Zinter MS, Alkhouli MF, Khemani RG, Flori HR, et al. Elevated soluble thrombomodulin is associated with organ failure and mortality in children with acute respiratory distress syndrome (ARDS): a prospective observational cohort study. *Crit Care Lond Engl* 2015;19:435.
473. Villar J, Zhang H, Slutsky AS. Lung Repair and Regeneration in ARDS: Role of PECAM1 and Wnt Signaling. *Chest* 2019;155:587–94.
474. Yang C, Tahiri H, Cai C, Gu M, Gagnon C, Hardy P. microRNA-181a inhibits ocular neovascularization by interfering with vascular endothelial growth factor expression. *Cardiovasc Ther* 2018;36:e12329.
475. Cai C, Tahiri H, Fortin C, Ortiz C, Sintjago H, Yang C, et al. Lymphocytic microparticles suppress retinal angiogenesis via targeting Müller cells in the ischemic retinopathy mouse model. *Exp Cell Res* 2021;399:112470.
476. Massa M, Rosti V, Ferrario M, Campanelli R, Ramajoli I, Rosso R, et al. Increased circulating hematopoietic and endothelial progenitor cells in the early phase of acute myocardial infarction. *Blood* 2005;105:199–206.
477. Güven H, Shepherd RM, Bach RG, Capoccia BJ, Link DC. The number of endothelial progenitor cell colonies in the blood is increased in patients with angiographically significant coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1579–87.
478. Valgimigli M, Rigolin GM, Fucili A, Porta MD, Soukhomovskaia O, Malagutti P, et al. CD34+ and Endothelial Progenitor Cells in Patients With Various Degrees of Congestive Heart Failure. *Circulation* 2004;110:1209–12.
479. Tepper OM, Galiano RD, Capla JM, Kalka C, Gagne PJ, Jacobowitz GR, et al. Human endothelial progenitor cells from type II diabetics exhibit impaired proliferation, adhesion, and incorporation into vascular structures. *Circulation* 2002;106:2781–6.
480. Umemura T, Soga J, Hidaka T, Takemoto H, Nakamura S, Jitsuiki D, et al. Aging and hypertension are independent risk factors for reduced number of circulating endothelial progenitor cells. *Am J Hypertens* 2008;21:1203–9.

481. Lorenzen J, David S, Bahlmann FH, de Groot K, Bahlmann E, Kielstein JT, et al. Endothelial progenitor cells and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease--a prospective follow-up study. *PloS One* 2010;5:e11477–e11477.
482. Grisar J, Aletaha D, Steiner CW, Kapral T, Steiner S, Seidinger D, et al. Depletion of endothelial progenitor cells in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2005;111:204–11.
483. Rürger B, Giurea A, Wanivenhaus AH, Zehetgruber H, Hollemann D, Yanagida G, et al. Endothelial precursor cells in the synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:2157–66.
484. Ebner P, Picard F, Richter J, Darrelmann E, Schneider M, Strauer B-E, et al. Accumulation of VEGFR-2+/CD133+ cells and decreased number and impaired functionality of CD34+/VEGFR-2+ cells in patients with SLE. *Rheumatol Oxf Engl* 2010;49:63–72.
485. Allanore Y, Batteux F, Avouac J, Assous N, Weill B, Kahan A. Levels of circulating endothelial progenitor cells in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:60–6.
486. Kuwana M, Okazaki Y, Yasuoka H, Kawakami Y, Ikeda Y. Defective vasculogenesis in systemic sclerosis. *The Lancet* 2004;364:603–10.
487. Grisar JC, Haddad F, Gomari FA, Wu JC. Endothelial progenitor cells in cardiovascular disease and chronic inflammation: from biomarker to therapeutic agent. *Biomark Med* 2011;5:731–44.
488. Jie KE, Lilien MR, Goossens MHJ, Westerweel PE, Klein MK, Verhaar MC. Reduced endothelial progenitor cells in children with hemodialysis but not predialysis chronic kidney disease. *Pediatrics* 2010;126:e990-993.
489. Robb AO, Mills NL, Newby DE, Denison FC. Endothelial progenitor cells in pregnancy. *Reproduction* 2007;133:1–9.
490. Acosta JC, Haas DM, Saha CK, Dimeglio LA, Ingram DA, Haneline LS. Gestational diabetes mellitus alters maternal and neonatal circulating endothelial progenitor cell subsets. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:254.
491. Penno G, Pucci L, Lucchesi D, Lencioni C, Iorio MC, Vanacore R, et al. Circulating endothelial progenitor cells in women with gestational alterations of glucose tolerance. *Diab Vasc Dis Res* 2011;8:202–10.

492. Buemi M, Allegra A, D'Anna R, Coppolino G, Crascì E, Giordano D, et al. Concentration of circulating endothelial progenitor cells (EPC) in normal pregnancy and in pregnant women with diabetes and hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:68.
493. Blue EK, DiGiuseppe R, Derr-Yellin E, Acosta JC, Pay SL, Hanenberg H, et al. Gestational diabetes induces alterations in the function of neonatal endothelial colony-forming cells. *Pediatr Res* 2014;75:266–72.
494. Mordwinkin NM, Ouzounian JG, Yedigarova L, Montoro MN, Louie SG, Rodgers KE. Alteration of endothelial function markers in women with gestational diabetes and their fetuses. *J Matern-Fetal Neonatal Med* 2013;26:507–12.
495. Olausson N, Mobarrez F, Wallen H, Westerlund E, Hovatta O, Henriksson P. Microparticles reveal cell activation during IVF - a possible early marker of a prothrombotic state during the first trimester. *Thromb Haemost* 2016;116:517–23.
496. Bdolah Y, Lam C, Rajakumar A, Shivalingappa V, Mutter W, Sachs BP, et al. Twin pregnancy and the risk of preeclampsia: bigger placenta or relative ischemia? *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:428.
497. Asahara T, Takahashi T, Masuda H, Kalka C, Chen D, Iwaguro H, et al. VEGF contributes to postnatal neovascularization by mobilizing bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *EMBO J* 1999;18:3964–72.
498. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of Clinical Cardiovascular Events With Carotid Intima-Media Thickness. *Circulation* 2007;115:459–67.
499. Lim SM, Kim HC, Lee HS, Lee JY, Suh M, Ahn SV. Association between blood pressure and carotid intima-media thickness. *J Pediatr* 2009;154:667–71.
500. Páll D, Settakis G, Katona E, Csiba L, Kakuk G, Limburg M, et al. Increased common carotid artery intima media thickness in adolescent hypertension: results from the Debrecen Hypertension study. *Cerebrovasc Dis* 2003;15:167–72.
501. 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;92:2053–7.

502. Järvisalo MJ, Putto-Laurila A, Jartti L, Lehtimäki T, Solakivi T, Rönnemaa T, et al. Carotid artery intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Diabetes* 2002;51:493–8.
503. 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;53:2273–9.
504. McCloskey K, Ponsonby A-L, Carlin JB, Jachno K, Cheung M, Skilton MR, et al. Reproducibility of aortic intima-media thickness in infants using edge-detection software and manual caliper measurements. *Cardiovasc Ultrasound* 2014;12:18.
505. Bogdanski P, Miller-Kasprzak E, Pupek-Musialik D, Jablecka A, Lacinski M, Jagodzinski PP, et al. Plasma total homocysteine is a determinant of carotid intima-media thickness and circulating endothelial progenitor cells in patients with newly diagnosed hypertension. *Clin Chem Lab Med* 2012;50:1107–13.
506. Palombo C, Kozakova M, Morizzo C, Gnesi L, Barsotti MC, Spontoni P, et al. Circulating endothelial progenitor cells and large artery structure and function in young subjects with uncomplicated type 1 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2011;10:88.
507. Bitterli L, Afan S, Bühler S, DiSanto S, Zwahlen M, Schmidlin K, et al. Endothelial progenitor cells as a biological marker of peripheral artery disease. *Vasc Med Lond Engl* 2016;21:3–11.
508. Seals DR, Jablonski KL, Donato AJ. Aging and vascular endothelial function in humans. *Clin Sci (Lond)* 2011;120:357–75.
509. Järhult SJ, Sundström J, Lind L. Brachial artery hyperaemic blood flow velocity and left ventricular geometry. *J Hum Hypertens* 2012;26:242–6.
510. Philpott A, Anderson TJ. Reactive hyperemia and cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:2065–7.
511. Wexler O, Morgan MAM, Gough MS, Steinmetz SD, Mack CM, Darling DC, et al. Brachial artery reactivity in patients with severe sepsis: an observational study. *Crit Care* 2012;16:R38.
512. Järhult SJ, Hall J, Lind L. Hyperaemic blood-flow velocities in systole and diastole relate to coronary risk in divergent ways. *Clin Physiol Funct Imaging* 2008;28:189–95.

513. Lewandowski AJ. The preterm heart: a unique cardiomyopathy? *Pediatr Res* 2019;85:738–9.
514. Lammi MR, Saketkoo LA, Okpechi SC, Ghonim MA, Wyczechowska D, Bauer N, et al. Microparticles in systemic sclerosis: Potential pro-inflammatory mediators and pulmonary hypertension biomarkers. *Respirology* 2019;24:675–83.
515. Kosanovic D, Deo U, Gall H, Selvakumar B, Herold S, Weiss A, et al. Enhanced circulating levels of CD3 cells-derived extracellular vesicles in different forms of pulmonary hypertension. *Pulm Circ* 2019;9:2045894019864357–2045894019864357.
516. Wei F-F, Raaijmakers A, Melgarejo JD, Cauwenberghs N, Thijs L, Zhang Z-Y, et al. Retinal and Renal Microvasculature in Relation to Central Hemodynamics in 11-Year-Old Children Born Preterm or At Term. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e014305–e014305.
517. Flint AC, Conell C, Ren X, Banki NM, Chan SL, Rao VA, et al. Effect of Systolic and Diastolic Blood Pressure on Cardiovascular Outcomes. *N Engl J Med* 2019;381:243–51.
518. Alexander BT, Dasinger JH, Intapad S. Fetal programming and cardiovascular pathology. *Compr Physiol* 2015;5:997–1025.
519. Washburn LK, Nixon PA, Russell GB, Snively BM, O’Shea TM. Preterm Birth Is Associated with Higher Uric Acid Levels in Adolescents. *J Pediatr* 2015;167:76–80.
520. Park B, Park E, Cho S, Kim Y, Lee H, Min J, et al. The Association Between Fetal and Postnatal Growth Status and Serum Levels of Uric Acid in Children at 3 Years of Age. *Am J Hypertens* 2009;22:403–8.
521. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2000;283:2404–10.
522. Feig DI, Johnson RJ. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension* 2003;42:247–52.
523. Rhone ET, Carmody JB. Birthweight and serum uric acid in American adolescents. *Pediatr Int* 2017;59:948–50.
524. Sniderman AD, Williams K, Contois JH, Monroe HM, McQueen MJ, de Graaf J, et al. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011;4:337–45.

525. Inomata S, Yoshida T, Koura U, Tamura K, Hatasaki K, Imamura H, et al. Effect of preterm birth on growth and cardiovascular disease risk at school age. *Pediatr Int* 2015;57:1126–30.
526. Werner N, Kosiol S, Schiegl T, Ahlers P, Walenta K, Link A, et al. Circulating Endothelial Progenitor Cells and Cardiovascular Outcomes. *N Engl J Med* 2005;353:999–1007.