



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**  
**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**  
**Β΄ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ**  
**ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ: ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ Μ. ΤΣΟΛΙΑ**

**«ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΤΟΥ ΤΟΙΧΩΜΑΤΟΣ  
ΤΩΝ ΚΑΡΩΤΙΔΩΝ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ  
ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ»**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΚΑΡΑΠΟΣΤΟΛΑΚΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ**  
**ΙΑΤΡΟΣ - ΑΚΤΙΝΟΔΙΑΓΝΩΣΤΗΣ**

**ΑΘΗΝΑ 2021**





**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**  
**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**  
**Β΄ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ**  
**ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ: ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ Μ. ΤΣΟΛΙΑ**

**«ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΤΟΥ ΤΟΙΧΩΜΑΤΟΣ  
ΤΩΝ ΚΑΡΩΤΙΔΩΝ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ  
ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ»**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΚΑΡΑΠΟΣΤΟΛΑΚΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ**  
**ΙΑΤΡΟΣ - ΑΚΤΙΝΟΔΙΑΓΝΩΣΤΗΣ**

**ΑΘΗΝΑ 2021**



Ημερομηνία αίτησης: 01/02/2013

Ημερομηνία ορισμού τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Αρ. Πρωτ: 6094 / 04-03-2013

### **Μέλη Τριμελούς Επιτροπής**

- 1. Αναστασία Γαρούφη**, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής, ΕΚΠΑ  
(Επιβλέπον Μέλος)
- 2. Ευθυμία Αλεξοπούλου**, Καθηγήτρια Παιδιατρικής και Επεμβατικής Ακτινολογίας, ΕΚΠΑ
- 3. Δημήτριος Γουργιώτης**, Ομότιμος Καθηγητής Κλινικής Βιοχημείας, ΕΚΠΑ

Ημερομηνία ορισμού του θέματος: Αρ. Πρωτ.: 7884 / 22-4-2013

Ημερομηνία κατάθεσης διδακτορικής διατριβής: 1-12-2021

Ημερομηνία υποστήριξης διδακτορικής διατριβής: 14-2-2022

Βαθμός: Άριστα

### **Μέλη Επταμελούς Επιτροπής**

- 1. Δημήτριος Γουργιώτης**, Ομότιμος Καθηγητής Κλινικής Βιοχημείας, ΕΚΠΑ
- 2. Μαρία Τσολιά**, Καθηγήτρια Παιδιατρικής και Παιδιατρικής Λοιμωξιολογίας, ΕΚΠΑ
- 3. Ευθυμία Αλεξοπούλου**, Καθηγήτρια Παιδιατρικής και Επεμβατικής Ακτινολογίας, ΕΚΠΑ
- 4. Αναστασία Γαρούφη**, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής, ΕΚΠΑ
- 5. Αχιλλέας Αττιλάκος**, Αναπληρωτής Καθηγητής Παιδιατρικής, Γ' Παιδιατρική Κλινική, ΕΚΠΑ
- 6. Αλεξάνδρα Σολδάτου**, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής, Β' Παιδιατρική Κλινική, ΕΚΠΑ
- 7. Μαριέττα Χαρακίδα**, Λέκτορας Παιδιατρικής, Β' Παιδιατρική Κλινική, ΕΚΠΑ



## ΟΡΚΟΣ

ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΙΑΝ  
ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ, ΙΣΤΟΡΑΣ  
ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ  
ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΣΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ' ΗΓΗΣΕΣΘΑΙ  
ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗ;  
ΞΙΝ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ  
ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ, ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΕΩΥΤΟΥ ΑΔΕΛ-  
ΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΣΙΝ ΑΡΡΕΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΣΚΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ  
ΤΑΥΤΗΝ, ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΘΗΣΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΣΥΓ-  
ΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΘΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ  
ΑΓΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣ  
ΚΑΙ ΤΟΙΣ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΗΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜ-  
ΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΟΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ.  
ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ  
ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗΝ, ΕΙΡΕΣΙΝ.  
ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΞΙ-  
ΜΟΝ ΟΥΔΕ ΥΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΣΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ' ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ  
ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΞΙΩΣ  
ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΟΥ ΤΕΜΕΩ  
ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘΙΟΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ  
ΠΡΗΒΙΟΣ ΤΗΣΔΕ. ΕΞ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΞΙΩ, ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ  
ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ. ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙ-  
ΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ  
ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ  
ΔΟΥΛΩΝ. Α ΔΕ ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ, Η ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ  
ΘΕΡΑΠΕΙΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟΥ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑ-  
ΛΕΙΣΘΑΙ ΕΞΩ, ΞΙΓΗΣΟΜΑΙ ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙ-  
ΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ  
ΜΗ ΣΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΣΑ-  
ΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΙΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ·  
ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

ΙΠΠΟΚΡΑΤΗΣ

## ΟΡΚΟΣ

ΟΡΚΙΖΟΜΑΙ ΕΙΣ ΤΟΝ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΤΟΝ ΙΑΤΡΟΝ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΟΝ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΗΝ ΥΓΕΙΑΝ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΗΝ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΕΙΣ ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΘΕΟΥΣ ΚΑΙ ΕΙΣ ΟΛΑΣ ΤΑΣ ΘΕΑΣ, ΕΠΙΚΑΛΟΥΜΕΝΟΣ ΑΥΤΟΥΣ ΩΣ ΜΑΡΤΥΡΑΣ, ΟΤΙ ΘΑ ΤΗΡΗΣΩ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΡΙΣΙΝ ΜΟΥ ΑΥΤΟΝ ΕΔΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟΝ ΚΑΙ ΑΥΤΗΝ ΕΔΩ ΤΗΝ ΕΓΓΡΑΦΟΝ ΣΥΜΦΩΝΙΑΝ. ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΜΕΝ ΕΚΕΙΝΟΝ, Ο ΟΠΟΙΟΣ ΜΕ ΕΔΙΔΑΞΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΑΥΤΗΝ, ΙΣΟΝ ΠΡΟΣ ΤΟΥΣ ΓΟΝΕΙΣ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΝ ΚΑΜΩ ΚΟΙΝΩΝΟΝ ΤΟΥ ΒΙΟΥ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΝ ΒΟΗΘΩ ΟΤΑΝ ΕΥΡΙΣΚΕΤΑΙ ΕΙΣ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΝ ΑΝΑΓΚΗΝ, ΚΑΙ ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΤΟΥΣ ΑΠΟΓΟΝΟΥΣ ΤΟΥ ΩΣ ΑΔΕΛΦΟΥΣ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΥΣ ΔΙΔΑΞΩ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΑΥΤΗΝ, ΕΑΝ ΘΕΛΟΥΝ ΝΑ ΤΗΝ ΜΑΘΟΥΝ, ΧΩΡΙΣ ΑΜΟΙΒΗΝ ΚΑΙ ΕΓΓΡΑΦΟΝ ΣΥΜΦΩΝΙΑΝ, ΘΑ ΠΑΡΕΧΩ ΔΕ ΣΥΜΒΟΥΛΑΣ, ΕΙΔΙΚΑ ΠΡΟΦΟΡΙΚΑ ΜΑΘΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΟΛΑΣ ΤΑΣ ΥΠΟΛΟΙΠΟΥΣ ΓΝΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΜΟΥ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΤΟΥ ΔΙΔΑΣΚΑΛΟΥ ΜΟΥ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΟΥΣ ΜΑΘΗΤΑΣ, ΟΙ ΟΠΟΙΟΙ ΚΑΙ ΕΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙ ΕΙΝΑΙ ΚΑΙ ΕΧΟΥΝ ΔΩΣΕΙ ΟΡΚΟΝ ΣΥΜΦΩΝΩΣ ΠΡΟΣ ΤΟΝ ΙΑΤΡΙΚΟΝ ΝΟΜΟΝ, ΕΙΣ ΚΑΝΕΝΑ ΔΕ ΑΛΛΟΝ.

ΘΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΩ ΔΕ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΝ ΛΟΓΗΝ ΠΡΟΣ ΩΦΕΛΕΙΑΝ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΡΙΣΙΝ ΜΟΥ. ΘΑ ΠΡΟΛΑΜΒΑΝΩ ΔΕ ΒΛΑΒΗΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΔΙΚΙΑΝ, ΔΕΝ ΘΑ ΔΩΣΩ ΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΟΝ ΕΙΣ ΚΑΝΕΝΑ, ΟΥΤΕ ΚΑΙ ΕΑΝ ΜΟΥ ΖΗΤΗΣΩ, ΚΑΙ ΟΥΤΕ ΘΑ ΔΩΣΩ ΤΟΙΑΥΤΗΝ ΣΥΜΒΟΥΛΗΝ ΩΣ ΑΥΤΟΣ ΟΥΤΕ ΕΙΣ ΕΓΚΥΟΝ ΓΥΝΑΙΚΑ ΘΑ ΔΩΣΩ ΕΚΤΡΩΤΙΚΟΝ ΦΑΡΜΑΚΟΝ, ΘΑ ΔΙΑΤΗΡΩ ΔΕ ΤΟΝ ΒΙΟΝ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΜΟΥ ΚΑΤΑ ΤΡΟΠΟΝ ΑΓΗΟΝ ΚΑΙ ΣΥΜΦΩΝΟΝ ΠΡΟΣ ΤΟΝ ΘΕΙΟΝ ΝΟΜΟΝ, ΑΚΟΜΗ ΔΕ ΔΕΝ ΘΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΩ ΟΥΤΕ ΚΑΙ ΤΟΥΣ ΠΑΣΧΟΝΤΑΣ ΑΠΟ ΛΙΘΙΑΣΙΝ, ΑΛΛΑ ΘΑ ΤΟΥΣ ΠΑΡΑΠΕΜΠΩ ΕΙΣ ΑΝΔΡΑΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΥΣ, ΕΙΔΙΚΟΥΣ ΔΙΑ ΤΟ ΕΡΓΟΝ ΤΟΥΤΟ. ΕΙΣ ΟΣΑΣ ΔΕ ΟΙΚΙΑΣ ΜΕΤΑΒΑΙΝΩ, ΘΑ ΕΙΣΕΡΧΟΜΑΙ ΠΡΟΣ ΒΟΗΘΕΙΑΝ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ, ΑΠΕΧΩΝ ΠΑΣΗΣ ΕΚΟΥΣΙΑΣ ΑΔΙΚΙΑΣ ΚΑΙ ΑΛΛΗΣ ΔΙΑΦΘΟΡΑΣ ΚΑΙ ΣΑΡΚΙΚΩΝ ΣΧΕΣΕΩΝ ΜΕΤΑ ΓΥΝΑΙΚΩΝ Η ΑΝΔΡΩΝ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ.

ΟΣΑ ΔΕ ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑΝ Η ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΝ ΜΟΥ ΜΕΤΑ ΤΩΝ ΑΛΛΩΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ ΕΙΣ ΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗΝ ΤΟΥΣ ΖΩΗΝ, ΤΑ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΠΟΤΕ ΝΑ ΑΝΑΚΟΙΝΩΘΟΥΝ ΕΙΣ ΤΟΥΣ ΑΛΛΟΥΣ, ΘΑ ΚΡΑΤΩ ΜΥΣΤΙΚΑ ΠΙΣΤΕΥΩΝ ΟΤΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ ΕΙΝΑΙ ΑΠΟΡΡΗΤΑ. ΕΦ' ΟΣΟΝ ΜΕΝ ΛΟΙΠΟΝ ΤΗΡΩ ΑΥΤΟΝ ΕΔΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙΝΩ, ΕΙΘΕ ΝΑ ΑΠΟΛΑΥΩ ΚΑΙ ΤΗΣ ΖΩΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΤΕΧΝΗΣ, ΕΚΤΙΜΩΜΕΝΟΣ ΕΞΑΕΙ ΑΠΟ ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ' ΕΑΝ ΟΜΩΣ ΠΑΡΑΒΩ ΑΥΤΟΝ ΚΑΙ ΓΙΝΩ ΕΠΙΟΡΚΟΣ, ΝΑ ΠΑΘΩ ΤΑ ΑΝΤΙΘΕΤΑ ΤΟΥΤΩΝ.

ΙΠΠΟΚΡΑΤΗΣ



- Στη μητέρα μου Ζωή που είναι συνεχώς δίπλα μου  
σε κάθε μου βήμα, σε κάθε μου προσπάθεια...

- Στον πατέρα μου Κώστα και στον παππού μου Γιάννη  
που είμαι σίγουρος ότι θα είναι περήφανοι  
από εκεί ψηλά...



## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διατριβή δεν θα μπορούσε να επιτευχθεί χωρίς τη συμβολή και υποστήριξη 3 εξαιρετών Καθηγητών στους οποίους αισθάνομαι την ανάγκη να εκφράσω τις θερμότερες ευχαριστίες και την ειλικρινή ευγνωμοσύνη μου.

- Στον Ομότιμο Καθηγητή Κλινικής Βιοχημείας ΕΚΠΑ κ. Δημήτριο Γουργιώτη καθώς η συνεχής ενθάρρυνση, το προσωπικό ενδιαφέρον και οι καίριες συμβουλές του συνέβαλαν τα μέγιστα στην προσπάθεια ολοκλήρωσης της διατριβής.
- Στην Καθηγήτρια Παιδιατρικής και Επεμβατικής Ακτινολογίας ΕΚΠΑ κ. Ευθυμία Αλεξοπούλου καθώς οι εύστοχες παρατηρήσεις της, η εμπειρία της στην Παιδιατρική Ακτινολογία και η καθοδήγησή της ήταν πολύτιμα για την υλοποίηση της διατριβής.
- Στην Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής ΕΚΠΑ κ. Αναστασία Γαρούφη, ως επιβλέπουσα της παρούσας Διδακτορικής Διατριβής, καθώς οι κατευθυντήριες οδηγίες της και οι γνώσεις της όχι μόνο σε θέματα που άπτονται της ειδικότητάς της αλλά και σε θέματα στατιστικής και οργάνωσης του γενικού και κυρίως του ειδικού μέρους συνέβαλαν καθοριστικά στην πραγματοποίηση της μελέτης. Χωρίς την επιμονή της, τη μεθοδικότητά της και την πίστη της στη συνεργασία διαφορετικών ειδικοτήτων στην κλινική έρευνα, η παρούσα διατριβή δεν θα είχε ολοκληρωθεί.

Ξεχωριστή θέση και ρόλο στη διενέργεια αυτής της διατριβής είχε η Δασκάλα μου στην Παιδιατρική Ακτινολογία, Διευθύντρια του Ακτινολογικού Τμήματος του Ν. Παίδων Αθηνών «Παναγιώτη & Αγλαΐας Κυριακού» κ. Μαρίνα Βακάκη. Την ευχαριστώ ολόψυχα όχι μόνο για την σχεδόν καθημερινή της βοήθεια στην συγκέντρωση και υλοποίηση του ειδικού μέρους της μελέτης αλλά και για την καθοριστική συμβολή της στη διετή μετεκπαίδευσή μου στην Παιδιατρική Ακτινολογία.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες επίσης θα ήθελα να εκφράσω στη Συντονίστρια Διευθύντρια του Ακτινολογικού Τμήματος του Ν. Παίδων Αθηνών «Παναγιώτη & Αγλαΐας Κυριακού» κ. Χρυσούλα Κουμανίδου για την εμπύχωση και την υποστήριξή της τόσο στην μετεκπαίδευσή μου στην Παιδιατρική Ακτινολογία όσο και στην ολοκλήρωση της μελέτης.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Ενδοκρινολόγο και Βιοστατιστικό κ. Χαράλαμπο Τσεντίδη, καθώς επίσης τον κ. Αντώνη Χαραλαμπάκη, Χημικό Μηχανικό και

Βιοστατιστικό για την συμβολή τους στην στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων της παρούσας μελέτης.

Θα ήταν μεγάλη παράλειψη, σε αυτή την πολυετή προσπάθεια να μην ευχαριστήσω την οικογένειά μου για την υπομονή, την αδιάκοπη ενθάρρυνση και την αμέριστη συμπαράστασή τους.



B.2.6. Εργαστηριακός έλεγχος .....	113
B.2.7. Μέτρηση cIMT .....	115
B.2.8. Στατιστική ανάλυση.....	116
B.3. Αποτελέσματα μελέτης .....	118
B.3.1. Ομάδες παιδιών & εφήβων με και χωρίς δυσλιπιδαιμία (Ομάδα Α)..	118
B.3.3.1. Ομάδα παιδιών & εφήβων με δυσλιπιδαιμία .....	142
B.3.3.2. Ομάδα παιδιών & εφήβων χωρίς δυσλιπιδαιμία (Μάρτυρες)	147
B.3.2. Ομάδα παιδιών & εφήβων με δυσλιπιδαιμία που ελέγχθηκαν πριν και μετά τη χορήγηση ατορβαστατίνης (Ομάδα Β)	148
B.3.3. Ομάδα εφήβων με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (Ομάδα Γ) ...	155
B.3.4. Ομάδα παιδιών & εφήβων με χρόνια νεφρική νόσο (Ομάδα Δ).....	160
B.3.5. Ομάδα παιδιών & εφήβων με νεοπλασματική νόσο (Ομάδα Ε).....	173
B.4. Συζήτηση αποτελεσμάτων .....	177
B.5. Συμπεράσματα της μελέτης.....	195
B.6. Περίληψη.....	197
B.7. Abstract .....	201
B.8. Βιβλιογραφία .....	205
Δημοσιεύσεις & Ανακοινώσεις σχετικές με το θέμα της μελέτης.....	247
Ερευνητικό Πρωτόκολλο Διδακτορικής Διατριβής.....	263

## **ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ**

Όνοματεπώνυμο: **Γεώργιος Καραποστολάκης**  
Όνομα πατρός: **Κωνσταντίνος**  
Ημερομηνία γεννήσεως: **22 Δεκεμβρίου 1973**  
Τόπος Γεννήσεως: **Αθήνα**  
Email: **georgioskarapostolakis@gmail.com**  
Οικογενειακή κατάσταση: **Έγγαμος με 2 παιδιά**

### ***ΣΠΟΥΔΕΣ - ΤΙΤΛΟΙ***

1. Πτυχίο Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης -ΑΠΘ (2000).
2. Πτυχίο από τη Στρατιωτική Σχολή Αξιωματικών Σωμάτων(2000)
3. Άδεια ασκήσεως ιατρικού επαγγέλματος, αριθμός πρωτοκόλλου 14618 (2000)
4. Δίπλωμα βασικής και εξειδικευμένης καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης ACLS (2001).
5. Τίτλος ιατρικής ειδικότητας Ακτινοδιαγνωστικής, αριθμός πρωτοκόλλου 16339 απόφαση Νομαρχίας Αθηνών (2009)
6. Μεταπτυχιακό δίπλωμα ειδίκευσης στην Επεμβατική Ακτινολογία του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών με βαθμό άριστα ,αριθμός πρωτοκόλλου 594 (2010).
7. Μετεκπαίδευση στην Παιδιατρική Ακτινολογία για 2 έτη στο Νοσοκομείο Παίδων «Παναγιώτη και Αγλαΐας Κυριακού» (2011-2013) και στο τμήμα της Αξονικής και Μαγνητικής Τομογραφίας του Νοσοκομείου Παίδων «Η Αγία Σοφία».
8. Ευρωπαϊκό Δίπλωμα εκπαίδευσης στην Παιδιατρική Απεικόνιση του Μυοσκελετικού (ECPR "Paediatric Musculoskeletal Imaging") μετά από γραπτές εξετάσεις (2017)
9. Ευρωπαϊκό Δίπλωμα εκπαίδευσης στην Απεικόνιση της κοιλιάς (ECPR "Abdominal Imaging") μετά από γραπτές εξετάσεις.(2019)

## **ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ**

1. Αριστη γνώση της Αγγλικής γλώσσας (Proficiency of Michigan-2012).
2. Πολύ καλή γνώση της Γαλλικής γλώσσας (Superieur I -1989)

## **ΥΠΟΤΡΟΦΙΕΣ**

Υποτροφία στο Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών σπουδών «Επεμβατική Ακτινολογία» (2007)

## **ΙΑΤΡΙΚΗ ΠΡΟΫΠΗΡΕΣΙΑ**

### **Α. Από λήψης πτυχίου μέχρι τη λήψη ειδικότητας**

1. Στο 401 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Αθηνών από 20/08/00 έως 04/11/2000 με το βαθμό του Ανθυπολοχαγού Ιατρού.
2. Στο ΣΤΕΠ/88 ΤΥΓ στη Λήμνο από τις 05/11/01 έως τις 20/02/03 με το βαθμό του Υπολοχαγού Ιατρού.
3. Στο Ιατρείο του 11ου Συντάγματος Πεζικού στην Τρίπολη από 21/02/03 έως 17/03/04 ως Υπολοχαγός Ιατρός-Διευθυντής Ιατρικής Υπηρεσίας.
4. Ειδικευόμενος Ακτινοδιαγνωστικής στο Ακτινολογικό Εργαστήριο στο 401 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Αθηνών (401 Γ.Σ.Ν.Α) από 18/3/ 2004 έως και 24/8/2006.
5. Ειδικευόμενος Ακτινοδιαγνωστικής στο Ακτινολογικό Εργαστήριο στο Νοσοκομείο «Κοργιαλένιο-Μπενάκειο» Ε.Ε.Σ. από 25/8/2006 έως και 7/8/2009.



## **B. Από λήψη ειδικότητας μέχρι σήμερα**

1. Διευθυντής Ιατρικής Υπηρεσίας στο 11<sup>ο</sup> ΣΠ στην Τρίπολη από 27/10/09 έως 27/10/10.
2. Επιστημονικός Συνεργάτης στο Αρκαδικό Διαγνωστικό Ιατρείο στο τμήμα Υπέρηχοι-Triplex στην Τρίπολη από 1/1/2010 μέχρι 1/1/2011.
3. Επιμελητής Ακτινολογικού Εργαστηρίου στο 401 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Αθηνών από 1/11/2010 έως και 1/10/2011.
4. Επιστημονικός συνεργάτης και διευθυντής του Ακτινολογικού τμήματος του Μαστού στο Θεραπευτήριο «Σωτήρ» από 1/6/2012 έως 1/11/2012.
5. Επιστημονικός συνεργάτης στη Euromedica Περιστερίου και Υπεύθυνος στο Τμήμα παρακεντήσεων-βιοψιών με υπερήχους από 1/7/2011 έως 30/4/2014.
6. Επίσημα μετεκπαιδευόμενος με απόφαση της Διεύθυνσης Υγειονομικού του ΓΕΣ και σύμφωνης γνώμης του Διοικητικού και Επιστημονικού συμβουλίου του Νοσοκομείου Παίδων «Παναγιώτη και Αγλαΐας Κυριακού» στο Ακτινολογικό τμήμα από 1/10/2011 έως 11/11/2013 (αριθμός απόφασης 19/20-7-13 και 12/6-6-13) με ενεργή συμμετοχή στο επιστημονικό πρόγραμμα και στις ενεργές εφημερίες.
7. Επίσημα μετεκπαιδευόμενος στο τμήμα Αξονικής και Μαγνητικής Τομογραφίας στο Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία» από 12/7/2013 έως 12/11/2013.
8. Επιστημονικός συνεργάτης στο τμήμα Υπερήχων του Διαγνωστικού Πολυιατρείου Lifecheck από 1/5/2014 έως 1/3/2016 και υπεύθυνος του τμήματος Παιδιατρικών Υπερήχων.
9. Επιστημονικός Συνεργάτης του Παιδοακτινολογικού Τμήματος στο Νοσοκομείο ΙΑΣΩ Παίδων από 11/2016 έως 12/2020.
10. Επιμελητής Ακτινολογικού Εργαστηρίου στο 401 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Αθηνών από 13/11/2013 έως 1-9-2018 με θέση Διευθυντού Τμήματος Υπερήχων και επιστημονικά υπεύθυνου του Εξωτερικού Ιατρείου Παιδιατρικών Υπερήχων.
11. Επιμελητής Ακτινολογικού Εργαστηρίου στο Νοσοκομείο 417 ΝΙΜΤΣ από 1-9-2018 έως και 13/9/2021.
12. Επιμελητής Ακτινολογικού Εργαστηρίου στο 401 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Αθηνών από 14/9/2021 έως και σήμερα.

13. Επιστημονικός συνεργάτης του Ιατρείου Διαταραχών λιπιδίων της Β' Πανεπιστημιακής Παιδιατρικής κλινικής του Νοσοκομείου Παιδών «Παναγιώτη και Αγλαΐας Κυριακού», Υπεύθυνη: Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής και Γαρούφη Αναστασία από 1/2/2013 έως και σήμερα.
14. Επιστημονικά Υπεύθυνος στο Ιατρείο Υπερήχων Παιδιών και Ενηλίκων στην Αθήνα (Μιχαλακοπούλου 199 ) από 1/10/2015 έως και σήμερα.
15. Διδάσκων στην Επεμβατική Καρδιολογία ΕΚΠΑ(Α Καρδιολογική Κλινική) στο μάθημα «Triplex καρωτίδων-σπονδυλικών αρτηριών» από 2/2017 έως και σήμερα.

#### ***ΕΙΔΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ - ΕΞΑΣΚΗΣΗ - ΠΡΟΫΠΗΡΕΣΙΑ ΣΕ ΕΙΔΙΚΑ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑ***

Ως επίσημα εξειδικευόμενος για 2 έτη στην Παιδιατρική Ακτινολογία (Κλασσική Ακτινολογία, Υπερηχοτομογραφία, Αξονική Τομογραφία και Μαγνητική Τομογραφία στα παιδιά) στα Νοσοκομεία Παιδών «Παναγιώτη και Αγλαΐας Κυριακού» και «Η Αγία Σοφία».

#### ***ΜΕΛΟΣ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΤΑΙΡΕΙΩΝ***

- ❖ Μέλος της Ευρωπαϊκής Παιδοακτινολογικής Εταιρίας ESPR (θετικές εισηγήσεις από την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια της Παιδιατρικής Ακτινολογίας κα Αλεξοπούλου Ευθυμία και από Αναπληρώτρια Καθηγήτρια της Παιδιατρικής Ακτινολογίας κα Ραϊσάκη Μαρία )
- ❖ Μέλος Αμερικανικού ινστιτούτου Υπερήχων (AIUM)
- ❖ Μέλος Ευρωπαϊκής Ακτινολογικής Εταιρίας (ESR)
- ❖ Μέλος Ελληνικής Ακτινολογικής Εταιρίας

#### ***ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ***

##### **Βραβεία-Τιμητικές διακρίσεις**

1. Η επίδραση της χορήγησης ατορβαστατίνης στα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας και στο ρυθμό αύξησης παιδιών με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία.

Σταμάτης Α., Παράσχος Ν, Καραποστολάκης Γ,Φωτεινός Α,Δρακάτος Α,Γαρούφη Α-**Βραβείο Καλύτερης Αναρτημένης Εργασίας.**

➤ 19ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αθηροσκλήρωσης και Αγγειακής Νόσου(2016).

2. Η επίδραση της ατορβαστατίνης στην εξέλιξη του πάχους του έσω και μέσου χιτώνα των καρωτιδικών αρτηριών (cIMT) παιδιών με δυσλιπιδαιμία.

Καραποστολάκης Γ, Αττιλάκος Α,Βακάκη Μ, Α.Μαρμαρινός Α,Παπαδάκη Μ,Κουμανίδου Χ,Αλεξοπούλου Ε,Γουργιώτης Δ,Γαρούφη Α.- **Έπαινος**

➤ 8ο Πανελλήνιο Συνέδριο των Ομάδων Εργασίας της Ελληνικής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης (2019).

### **ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ - ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ**

1. Διάγνωση επιδερμοειδούς του Κ.Ν.Σ με Μ.Ρ.Ι .

Καραποστολάκης Γ, Καμβύσης Δ, Κυριακούλης Δ, Καραμπάς Ν, Μανιάτης Β, Παπαδόπουλος Α, Λάχανης Σ.

Τμήμα Μαγνητικής Τομογραφίας 401 ΓΣΝΑ,15ο Πανελλήνιο Ακτινολογικό συνέδριο (2006)

2. Υπερτροφική εκφύλιση του κάτω ελαϊκού πυρήνα (HOD). Ανάλυση 10 περιστατικών.

Νάσης Ν, Περδικάκης Ε, Καραποστολάκης Γ, Καραμπάς Ν, Καμβύσης Δ, Αργυρίου Π, Λάχανης Σ.

Τμήμα Μαγνητικής Τομογραφίας 401 ΓΣΝΑ,15ο Πανελλήνιο Ακτινολογικό συνέδριο(2006)

3. Πάγκρεας Divisum –MRCP ευρήματα και κλινική σημασία Καμβύσης Δ, Καραποστολάκης Γ, Κυριακούλης Δ, Καραμπάς Ν, Μανιάτης Β, Παπαδόπουλος Α, Λάχανης Σ.

Τμήμα Μαγνητικής Τομογραφίας 401 ΓΣΝΑ,15ο Πανελλήνιο Ακτινολογικό συνέδριο(2006)

4. Ανάλυση συνοδών ευρημάτων σε οξεία ρήξη προσθίου χιαστού συνδέσμου επί 100 περιστατικών.

Σκιαδάς Β, Αργυρίου Π, Περδικάκης Ε, Καραποστολάκης Γ, Λάχανης Σ.

Τμήμα Μαγνητικής Τομογραφίας 401 ΓΣΝΑ,15ο Πανελλήνιο Ακτινολογικό συνέδριο(2006)

5. Ανατομικές παραλλαγές και διαγνωστικές παγίδες σε 3D phase contrast μαγνητική φλεβογραφία εγκεφάλου.  
Τμήμα Μαγνητικής Τομογραφίας 401 ΓΣΝΑ Αργυρίου Π, Σκιαδάς Β, Περδικάκης Ε, Καραποστολάκης Γ, Λάχανης Σ.  
401 ΓΣΝΑ,15<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Ακτινολογικό συνέδριο(2006)
6. Μια οικογενής περίπτωση Cadasil  
Καμβύσης Δ,Καραποστολάκης Γ, Κυριακούλης Δ, Καραμπάς Ν, Καραγιάννης Γ, Λάχανης Σ.  
Τμήμα Μαγνητικής Τομογραφίας 401 ΓΣΝΑ,15<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Ακτινολογικό συνέδριο (2006)
7. Εγκεφαλοπάθεια από τολουένιο  
Καμβύσης Δ, Καραποστολάκης Γ, Κυριακούλης Δ, Καραμπάς Ν, Νάσης Ν, Λάχανης Σ.  
Τμήμα Μαγνητικής Τομογραφίας 401 ΓΣΝΑ,15<sup>ο</sup>Πανελλήνιο Ακτινολογικό συνέδριο(2006)
8. Αρτηριοφλεβική επικοινωνία νωτιαίου μυελού του τύπου της σκληράς μήνιγγας( spinal-dural AV fistula ,τύπου I)-Μαγνητική Αγγειογραφία (MRA).  
Κυριακούλης Δ, Καραποστολάκης Γ, Καραμπάς Ν, Καμβύσης Δ,Γ.Καραγιάννης , Λάχανης Σ.  
Τμήμα Μαγνητικής Τομογραφίας 401 ΓΣΝΑ,15<sup>ο</sup>Πανελλήνιο Ακτινολογικό συνέδριο(2006)
9. Εγκεφαλική αμυλοειδική αγγειοπάθεια(CAA)  
Νάσης Ν, Καραποστολάκης Γ, Καραμπάς Ν, Καμβύσης Δ, Κυριακούλης Δ,Σιαράπης Π, Λάχανης Σ.  
Τμήμα Μαγνητικής Τομογραφίας 401 ΓΣΝΑ,15<sup>ο</sup>Πανελλήνιο Ακτινολογικό συνέδριο(2006)
10. Ανάδειξη πνευμονικής αγενεσίας με πολυτομική αξονική τομογραφία  
Καραγιάννης Γ, Νάσης Ν, Καραποστολάκης Γ,Δρε Χ, Αργυρίου Π, Σιαράπης Π, Χριστόπουλος Δ,Τσοκάνας Δ .  
Τμήμα Υπολογιστικής Τομογραφίας 401 ΓΣΝΑ,15<sup>ο</sup>Πανελλήνιο Ακτινολογικό συνέδριο(2006)
11. Σύνδρομο HUGHES-STOVIN  
Καραγιάννης Γ, Καραμπάς Ν, Κυριακούλης Δ, Καραποστολάκης Γ, Νάσης Ν, Αργυρίου Π, Λάχανης Σ.

- Τμήμα Μαγνητικής Τομογραφίας 401 ΓΣΝΑ,15<sup>ο</sup>Πανελλήνιο Ακτινολογικό συνέδριο(2006)
- 12.** Διάγνωση καρδιακής αμυλοείδωσης με MRI καρδιάς. Καραμπάς Ν., Κυριακούλης Δ,Καραποστολάκης Γ, Καμβύσης Δ, Νάσης Ν, Λάχανης Σ.  
Τμήμα Μαγνητικής Τομογραφίας 401 ΓΣΝΑ,15<sup>ο</sup>Πανελλήνιο Ακτινολογικό συνέδριο(2006)
- 13.** Τετραλογία Fallot σε ενήλικα-Διάγνωση με MRI καρδιάς.  
Καραμπάς Ν, Κυριακούλης Δ, Καραποστολάκης Γ, Καμβύσης Δ, Καραγιάννης Γ, Λάχανης Σ.  
Τμήμα Μαγνητικής Τομογραφίας 401 ΓΣΝΑ,15<sup>ο</sup>Πανελλήνιο Ακτινολογικό συνέδριο(2006)
- 14.** Ταρσαία συνοστέωση. Απεικονιστική διαγνωστική προσέγγιση με πολυτομική αξονική τομογραφία και τρισδιάστατη ανασύνθεση  
Καραγιάννης Γ, Νάσης Ν, Κυριακούλης Δ, Καραποστολάκης Γ, Δρε Χριστίνα,Αργυρίου Π, Τσοκάνας Δ.  
Τμήμα Υπολογιστικής Τομογραφίας 401 ΓΣΝΑ,15<sup>ο</sup>Πανελλήνιο Ακτινολογικό συνέδριο(2006)
- 15.** Οίδημα στο υπερεπιγονατιδικό λιπώδες σώμα  
Καραγιάννης Γ,ΚαραμπάςΝ, Κυριακούλης Δ, Καραποστολάκης Γ, Νάσης Ν,Αργυρίου Π, Λάχανης Σ.  
Τμήμα Μαγνητικής Τομογραφίας 401 ΓΣΝΑ,15<sup>ο</sup>Πανελλήνιο Ακτινολογικό συνέδριο(2006)
- 16.** Οστικές βιοψίες με διατρητική βελόνη υπό CT καθοδήγηση σε 275 περιστατικά.  
Ακρίβεια ,ειδικότητα, ευαισθησία και επιπλοκές.  
Μυλωνά Σ, Καραποστολάκης Γ, Λέπιδα Ν, Στρουμπούλη Ε, Μπατάκης Ν.  
ΓΝΑ Κοργιαλένιο –Μπενάκειο ΝΕΕΣ, 3<sup>ο</sup> Συνέδριο συνεχιζόμενης επαγγελματικής εκπαίδευσης στην Ακτινοδιαγνωστική( 2007)
- 17.** Η συμβολή της αξονικής τομογραφίας στην αντιμετώπιση του πυελικού τραύματος  
Καραποστολάκης Γ., Μυλωνά Σ, Λεπίδα Ν, Στρουμπούλη Ε, Νταή Σ, Μπατάκης Ν. ΓΝΑ Κοργιαλένιο –Μπενάκειο ΝΕΕΣ 3<sup>ο</sup> Συνέδριο συνεχιζόμενης επαγγελματικής εκπαίδευσης στην Ακτινοδιαγνωστική ( 2007)
- 18.** Διερεύνηση του βαθμού αθηροσκληρυνσης σε διαβητικές γυναίκες με ή χωρίς σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών.

Βρυωνίδου Α,Χριστοδούλου Α, Παπαθεοδώρου Α, Καραποστολάκης Γ, Γιαννουλάκος Ν, Λόη Β, Τερζή Θ, Φαινέκος Κ. ΓΝΑ Κοργιαλένιο –Μπενάκειο ΝΕΕΣ,

34<sup>ο</sup> Πανελλήνιο συνέδριο ενδοκρινολογίας μεταβολισμού (2007)

- 19.** Η συμβολή της Αξονικής Τομογραφίας στην αντιμετώπιση του πυελικού τραύματος

Καραποστολάκης Γ, Λεπίδα Ν ,Μυλωνά Σ, Συριστατίδου Ε , Καραμπάς Ν ,Μπατάκης Ν.

ΓΝΑ Κοργιαλένιο –Μπενάκειο ΝΕΕΣ 22<sup>ο</sup> Ιατρικό Συνέδριο Ενόπλων Δυνάμεων (2008)

- 20.** Παροχέτευση τραχηλικών αποστημάτων υπό CT καθοδήγηση .

Στρουμπούλη Ε,Καραμπάς Ν,Καραποστολάκης Γ,Λεπίδα Ν,Συριστατίδου Ε, Μυλωνά Σ.

ΓΝΑ Κοργιαλένιο –Μπενάκειο ΕΕΣ,22<sup>ο</sup> Ιατρικό Συνέδριο Ενόπλων Δυνάμεων (2008)

- 21.** Οστικές βιοψίες με διατρητική βελόνη υπό CT καθοδήγηση σε 275 περιστατικά. Ακρίβεια, ειδικότητα, ευαισθησία και επιπλοκές.

Μυλωνά Σ, Λεπίδα Ν, Συριστατίδου Ε , Καραμπάς Ν ,Καραποστολάκης Γ, Κυριακούλης Δ ,Μπατάκης Ν.

ΓΝΑ Κοργιαλένιο –Μπενάκειο ΝΕΕΣ 22<sup>ο</sup> Ιατρικό Συνέδριο Ενόπλων Δυνάμεων (2008)

- 22.** Αλλοιώσεις επινεφριδίων, διάγνωση με διαδερμική βιοψία υπό αξονικό τομογράφο.

Καραμπάς Ν , Καραποστολάκης Γ ,Μυλωνά Σ, Συριστατίδου Ε Λεπίδα Ν, Μπατάκης Ν

ΓΝΑ Κοργιαλένιο –Μπενάκειο ΝΕΕΣ,22<sup>ο</sup> Ιατρικό Συνέδριο Ενόπλων Δυνάμεων (2008)

- 23.** Η συμβολή στη διάγνωση με διαδερμική βιοψία με λήψη ιστοτεμαχίου υπό CT σε ασθενείς με μονήρες λεμφαδενικό block.

Καραμπάς Ν , Μυλωνά Σ, Καραποστολάκης Γ , Κυριακούλης Δ, Συριστατίδου, Μπατάκης Ν.

ΓΝΑ Κοργιαλένιο –Μπενάκειο ΝΕΕΣ,22<sup>ο</sup> Ιατρικό Συνέδριο Ενόπλων Δυνάμεων (2008)

- 24.** Η υπό CT καθοδηγούμενη διαδερμική παροχέτευση νεφρικών-περινεφρικών αποστημάτων μπορεί να οδηγήσει σε διάσωση του νεφρού.  
Συριστατίδου Ε, Καραμπάς Ν, Μυλωνά Σ, Κυριακούλης Δ, Καραποστολάκης Γ, Λεπίδα Ν, Μπατάκης Ν  
ΓΝΑ Κοργιαλένιο –Μπενάκειο ΝΕΕΣ, 22<sup>ο</sup> Ιατρικό Συνέδριο Ενόπλων Δυνάμεων (2008).
- 25.** Παράγοντες καθορισμού του βαθμού αθηροσκλήρυνσης σε ασθενείς με ομόζυγο Β-θαλασσαιμία.  
Βρυονίδου Α, Ταυρίδου Α, Καραποστολάκης Γ., Γιαννουλάκος Ν., Μανωλόπουλος Β, Φαινέκος Κ.  
ΓΝΑ Κοργιαλένιο –Μπενάκειο ΝΕΕΣ  
35<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού (2008)
- 26.** Παθολογική υπερηχογραφική απεικόνιση των νεφρικών πυραμίδων στα παιδιά και αιτιολογική συσχέτιση-νεότερες εξελίξεις.  
Καραποστολάκης Γ, Μπουρσιάνη Κ, Αργύρης Χ, Σταφανίδου Μ, Μπιλάλη Α, Βακάκη Μ, Κουμανίδου Χ.  
Ακτινολογικό Τμήμα ΓΝΠΑ «Π&Α.Κυριακού», 18<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Ακτινολογικό συνέδριο (2012).
- 27.** Η συμβολή του υπερηχογραφήματος στη διαφορική διάγνωση επιπολής βλαβών του υποδορίου ιστού στα παιδιά.  
Καραποστολάκης Γ, Μπουρσιάνη Κ, Τσακαλάκη Α, Χαρίτου Α, Γκάλι Χ, Βακάκη Μ, Κουμανίδου Χ.  
Ακτινολογικό Τμήμα ΓΝΠΑ «Π&Α.Κυριακού», 18<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Ακτινολογικό συνέδριο (2012).
- 28.** Νεανικό ξανθοκοκκίωμα του θωρακικού τοιχώματος: υπερηχογραφική απεικόνιση.  
Βακάκη Μ<sup>1</sup>, Καραποστολάκης Γ<sup>1</sup>, Τσακαλάκη Α, Σταφανίδου Μ<sup>1</sup>, Χαρίτου Α<sup>1</sup>, Γιαμαρέλλου Π<sup>2</sup>, Μπουρσιάνη Κ<sup>1</sup>, Κουμανίδου Χ<sup>1</sup>.  
1: Ακτινολογικό Τμήμα ΓΝΠΑ «Π&Α.Κυριακού», 2: Παθολογοανατομικό Τμήμα ΓΝΠΑ «Π&Α.Κυριακού», 18<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Ακτινολογικό συνέδριο (2012).
- 29.** Παρασιτώσεις της παιδικής ηλικίας πέραν της εχινοκοκκίασης και υπερηχογραφικά ευρήματα  
Βακάκη Μ, Καραποστολάκης Γ, Μπουρσιάνη Κ, Αργύρης Χ, Καλογεράκου Κ, Τσακαλάκη Α, Σκουφά Ε, Κουμανίδου Χ.

Ακτινολογικό Τμήμα ΓΝΠΑ «Π&Α.Κυριακού»<sup>18</sup> Πανελλήνιο Ακτινολογικό συνέδριο (2012).

- 30.** Διεγχειρητικό υπερηχογράφημα στην παιδική ηλικία: απλό αλλά πρωτοποριακό και καθοριστικό.

Βακάκη Μ, Καραποστολάκης Γ, Στεφανίδου Μ, Αργύρης Χ, Καλογεράκου Κ, Μπιλάλη Α, Μπουρσιάνη Κ, Κουμανίδου Χ.

Ακτινολογικό Τμήμα ΓΝΠΑ «Π&Α.Κυριακού»,<sup>18</sup> Πανελλήνιο Ακτινολογικό συνέδριο (2012).

- 31.** Διαφορική διάγνωση καλοήθους–κακοήθους τραχηλικού λεμφαδένα στα παιδιά: ο ρόλος του υπερηχογραφήματος. Προφορική ανακοίνωση.

Καραποστολάκης Γ.<sup>1</sup>, Βακάκη Μ<sup>1</sup>, Kholcheva Ν<sup>1</sup>, Τσώκου Ε<sup>1</sup>, Γιαμαρέλλου Ε<sup>2</sup>, Κουμανίδου Χ<sup>1</sup>

1: Ακτινολογικό Τμήμα, ΓΝΠΑ «Π&Α.Κυριακού», 2: Παθολογοανατομικό Τμήμα, ΓΝΠΑ «Π&Α.Κυριακού»-29<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής Παιδών με διεθνή συμμετοχή (2013)

- 32.** Συστροφή ωοθήκης, συστροφή όρχεος: Ναι, το υπερηχογράφημα μπορεί να απεικονίσει τον συστραφέντα αγγειακό μίσχο - Προφορική ανακοίνωση

Βακάκη Μ<sup>1</sup>, Καραποστολάκης Γ<sup>1</sup>, Χαρίτου Α<sup>1</sup>, Χλωρός Γ<sup>1</sup>, Καπουλέας Γ<sup>2</sup>, Πασσαλίδης Α<sup>2</sup>, Κουμανίδου Χ<sup>1</sup>

1: Ακτινολογικό Τμήμα, ΓΝΠΑ «Π&Α.Κυριακού», Αθήνα,

2: Β' Παιδοχειρουργικό Τμήμα, ΓΝΠΑ «Π&Α.Κυριακού», Αθήνα-29<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής Παιδών με διεθνή συμμετοχή. (2013)

- 33.** Κύστη εντερικού διπλασιασμού: η λεπτομέρεια στο υπερηχογράφημα θέτει τη διάγνωση.

Καραποστολάκης Γ<sup>1</sup>, Βακάκη Μ<sup>1</sup>, Μπιλάλη Α<sup>1</sup>, Μιχαήλ Α<sup>2</sup>, Αχιλλέως Ο<sup>3</sup>, Πασσαλίδης Α<sup>3</sup>, Κουμανίδου Χ<sup>1</sup>

1: Ακτινολογικό Τμήμα, «Π&Α.Κυριακού», Αθήνα, 2: Παθολογοανατομικό Τμήμα, ΓΝΠΑ «Π&Α.Κυριακού», Αθήνα, <sup>3</sup> Β' Παιδοχειρουργικό Τμήμα, ΓΝΠΑ «Π&Α.Κυριακού», Αθήνα

29<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής Παιδών με διεθνή συμμετοχή. (2013)

- 34.** Στένωση της πυελοουρητηρικής συμβολής: Λεπτομέρειες της υπερηχογραφικής εξέτασης με κλινική σημασία. Βακάκη Μ, Καραποστολάκης Γ, Σκουφά Ε, Τσώκου Ε, Ιωακειμίδης Α, Κουμανίδου Χ.



- Ακτινολογικό Τμήμα, ΓΝΠΑ «Παν. & Αγλαΐας Κυριακού», Αθήνα 29ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής Παιδών με διεθνή συμμετοχή.( 2013)
- 35.** Φλεγμονή επιπλοϊκής απόφυσης στην παιδική ηλικία: Η σημασία της υπερηχογραφικής ορθής διάγνωσης .Βακάκη Μ<sup>1</sup>,Καραποστολάκης Γ<sup>1</sup>, Σπηλιοπούλου Ε<sup>1</sup>,Τσώκου Ε<sup>1</sup>, Βερβερίδης Μ<sup>2</sup>, Πασσαλίδης Α <sup>2</sup>,Κουμανίδου Χ<sup>1</sup>  
1:Ακτινολογικό Τμήμα, ΓΝΠΑ «Π&Α.Κυριακού», Αθήνα,  
2:Β΄ Παιδοχειρουργικό Τμήμα, ΓΝΠΑ «Π&Α.Κυριακού», Αθήνα.  
29ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής Παιδών με διεθνή συμμετοχή (2013).
- 36.** Μεκέλειος απόφυση και ινώδης ταινία: σπανιότατο αίτιο οξείας κοιλίας στην παιδική ηλικία .Πόσο κοντά στην προεγχειρητική διάγνωση μπορεί να φτάσει το υπερηχογράφημα ;  
Βακάκη Μ<sup>1</sup>,Καραποστολάκης Γ<sup>1</sup>,Μαυρομαμάτης Μ<sup>1</sup>,Σκουφά Ε<sup>1</sup>,Νικολαΐδης Π<sup>2</sup>,Σκλάβος Μ<sup>2</sup>,Κουμανίδου Χ<sup>1</sup>  
1:Ακτινολογικό Τμήμα Νοσοκομείου Παίδων Αθηνών «Π&Α.Κυριακού»  
2:Α΄ Παιδοχειρουργική Κλινική Νοσοκομείου Παίδων Αθηνών «Π & Α. Κυριακού», 21ο Διαπανεπιστημιακό Συνέδριο Ακτινολογίας (2013).
- 37.** Τα πολλά πρόσωπα της λεμφικής δυσπλασίας στο παιδί: Ο ρόλος του υπερηχογραφήματος  
Βακάκη Μ<sup>1</sup>, Καραποστολάκης Γ.<sup>1</sup>, Χαρίτου Κ.<sup>1</sup>, Kholcheva Ν<sup>1</sup>, Τσώκου Ε.<sup>1</sup>, Κωστελέτος Σ.<sup>2</sup>, Πετούσης Γ.<sup>2</sup>, Κουμανίδου Χ.<sup>1</sup>  
1:Ακτινολογικό Τμήμα Νοσοκομείου Παίδων Αθηνών «Π&Α.Κυριακού»  
2:Α΄ Παιδοχειρουργική Κλινική Νοσοκομείου Παίδων Αθηνών «Π&Α. Κυριακού».  
21ο Διαπανεπιστημιακό Συνέδριο Ακτινολογίας (2013)
- 38.** Υπερηχογραφικά ευρήματα της ενδομήτριας συστροφής όρχεος .  
Καραποστολάκης Γ., Τσώκου Ε., Σπηλιοπούλου Ε., Μπιλάλη Α., Βακάκη Μ., Κουμανίδου Χ.  
Ακτινολογικό Τμήμα Νοσοκομείου Παίδων Αθηνών «Π&Α.Κυριακού».21ο Διαπανεπιστημιακό Συνέδριο Ακτινολογίας (2013)
- 39.** Βλάβη Morel-Lavallee στα παιδιά. Η υπερηχογραφική διάγνωση βοηθά τον κλινικό ιατρό στην έγκαιρη αντιμετώπισή της.  
Καραποστολάκης Γ.<sup>1</sup>, Τσώκου Ε.<sup>1</sup>, Βακάκη Μ.<sup>1</sup>, Kholcheva Ν.<sup>1</sup>, Χαρίτου Κ.<sup>1</sup>, Πράπας Α.<sup>2</sup>, Κουμανίδου Χ.<sup>1</sup>

1:Ακτινολογικό Τμήμα Νοσοκομείου Παίδων Αθηνών «Π&Α.Κυριακού».2: Α΄ Παιδοχειρουργική Κλινική Νοσοκομείου Παίδων Αθηνών «Π&Α.Κυριακού». 21ο Διαπανεπιστημιακό Συνέδριο Ακτινολογίας (2013)

- 40.** Θρόμβωση νεφρικών φλεβών στη νεογνική ηλικία. Το υπερηχογράφημα θέτει τη διάγνωση.

Καραποστολάκης Γ., Βακάκη Μ., Σπηλιοπούλου Ε., Χλωρός Γ., Ιωακειμίδης Α., Κουμανίδου Χ.

Ακτινολογικό Τμήμα Νοσοκομείου Παίδων Αθηνών «Π&Α.Κυριακού»21ο Διαπανεπιστημιακό Συνέδριο Ακτινολογίας (2013)

- 41.** Ανάταξη του εγκολεασμού με αέρα με υπερηχογραφική καθοδήγηση. Μύθος ή πραγματικότητα;

Καραποστολάκης Γ., Βακάκη Μ., Σκουφά Ε., Μπιλάλη Α., Χλωρός Γ., Μαυρομάτης Μ., Κουμανίδου Χ.

Ακτινολογικό Τμήμα Νοσοκομείου Παίδων Αθηνών «Π&Α.Κυριακού»,21ο Διαπανεπιστημιακό Συνέδριο Ακτινολογίας ,(2013).

- 42.** Το κολλοειδές του θυρεοειδούς αδένος, από τη γέννηση έως την εφηβεία. Το φάσμα της υπερηχογραφικής του απεικόνισης και η σημασία του.

Βακάκη Μ<sup>1</sup>, Χόπκινς Α<sup>1</sup>, Χουντάλα Α<sup>1</sup>, Καραποστολάκης Γ<sup>1</sup>, Πέτρου Β<sup>2</sup>, Καραγάλιου Φ<sup>2</sup>,Κουμανίδου Χ<sup>1</sup>

1:Ακτινολογικό Τμήμα Νοσοκομείου Παίδων Αθηνών «Π&Α.Κυριακού».2: Ενδοκρινολογικό τμήμα Νοσοκομείου Παίδων Αθηνών «Π&Α.Κυριακού». 19<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Ακτινολογικό συνέδριο (2014).

- 43.** Υπερηχογράφημα έναντι της απλής ακτινογραφίας στην πρόιμη διάγνωση της οξείας οστεομυελίτιδας στα παιδιά, όταν τα κλινικοεργαστηριακά ευρήματα είναι ασαφή.

Βακάκη Μ, Χουντάλα Α, Τσιάρτα Μ,Καραποστολάκης Γ.,Χόπκινς Α, Ιωαννίδης Α, Κυρίτσης Ι, Κουμανίδου Χ

Ακτινολογικό Τμήμα Νοσοκομείου Παίδων Αθηνών «Π&Α.Κυριακού».

19<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Ακτινολογικό συνέδριο ,(2014).

- 44.** Νήπιο με δυσλιπιδαιμία και τρανσαμινασαιμία: Νόσος άθροισης εστέρων χοληστερόλης.

Γαρούφη Α<sup>1</sup>,Καραποστολάκης Γ<sup>2</sup>,Παγώνη Α<sup>1</sup>,Δραπανιώτη Σ<sup>1</sup>,Βακάκη Μ<sup>3</sup>,Αμουτζά Γ<sup>1</sup>,Μαυρίδου Ι<sup>4</sup>,Μιχελακάκη Ε<sup>4</sup>

1.Ιατρείο Διαταραχών Λιπιδίων ΒΠΠΚ

2.Ακτινοδιαγνωστικό τμήμα 401ΓΣΝΑ

3.Ακτινοδιαγνωστικό τμήμα Νοσοκομείου Παιδών Αθηνών «Π&Α.Κυριακού». Διεύθυνση Ενζυμολογίας και Κυτταρικής Λειτουργίας ,Ινστιτούτο Υγείας του Παιδιού,Αθήνα 53<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Παιδιατρικό συνέδριο ,(2015).

45. Η επίδραση της χορήγησης ατορβαστατίνης στα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας και στο ρυθμό αύξησης παιδιών με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Σταμάτης Α., Παράσχος Ν, Καραποστολάκης Γ, Φωτεινός Α, Δρακάτος Α, Γαρούφη Α

19ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αθηροσκλήρωσης και Αγγειακής Νόσου,(2016).

47. Η επίδραση της ατορβαστατίνης στην εξέλιξη του πάχους του έσω και μέσου χιτώνα των καρωτιδικών αρτηριών (cIMT) παιδιών με δυσλιπιδαιμία. Καραποστολάκης Γ, Αττιλάκος Α,Βακάκη Μ, Α.Μαρμαρινός Α,Παπαδάκη Μ,Κουμανίδου Χ,Αλεξοπούλου Ε,Γουργιώτης Δ,Γαρούφη Α.

8<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο των Ομάδων Εργασίας της Ελληνικής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης ,(2019).

#### **ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ - ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ**

1. Sinus venosus atrial septal defect associated with partial anomalous pulmonary venous return.

Mitseas P,Lachanis S,Karapostolakis G,Prasouli A,Vitellas M.

401 General Army Hospital .11<sup>th</sup> Congress of Balcan Military Medical Committee (2006)

2. Detecting prostate cancer using Perfusion Computed Tomography

Perdikakis E,Argyriou P,Skarlos P,Karapostolakis G,Skiadas V,Siouras K,Archontakis A,Tsocanas D.

401 General Army Hospital 11<sup>th</sup> Congress of Balcan Military Medical Committee (2006)

3. Spontaneously ruptured choledochal cyst.

Karapostolakis G,Kyriakoulis D, Kamvysis D, Mitseas P, Argyriou P, Stamoulis E, Lachanis S.

401 General Army Hospital 11th Congress of Balcan Military Medical Committee (2006).

4. The role of advanced MRI in the diagnosis of an adult medulloblastoma

Kamvysis D, Lachanis S, Mitseas P, Karapostolakis G, Kyriakoulis D, Prasouli A.

401 General Army Hospital 11<sup>th</sup> Congress of Balcan Military Medical Committee (2006)

5. Abdominal tuberculosis mimicking tumor. Diagnostic approach with helical CT-guided biopsy.

Mylona S<sup>1</sup>, Stroumpouli E<sup>1</sup>, Karapostolakis G<sup>1</sup>, Ntai S<sup>1</sup>, Lepida N<sup>1</sup>, Thanos L<sup>2</sup>

1. Radiology Department Korgialeneio Benakeio Red Hospital Athens, Greece 2. CT Department Sotiria Hospital Athens Greece, Athenian Days of interventional Radiology Athens (2007)

6. Percutaneous CT-guided drainage of hardly accessible abdominal abscesses  
Mylona S<sup>1</sup>, Pomoni M<sup>1</sup>, Karapostolakis G<sup>1</sup>, Stroumpouli E<sup>1</sup>, Papadopoulou E<sup>1</sup>, Thanos L<sup>2</sup>

1. Radiology Department Korgialeneio Benakeio Red Hospital Athens, Greece 2. CT Department Sotiria Hospital Athens Greece  
Athenian Days of interventional Radiology Athens (2007)

7. Post surgery complications: Minimally invasive treatment under CT-guidance  
Mylona S<sup>1</sup>, Stroumpouli E<sup>1</sup>, Karapostolakis G<sup>1</sup>, Ntai S<sup>1</sup>, Lepida N<sup>1</sup>, Thanos L<sup>2</sup>

1. Radiology Department Korgialeneio Benakeio Red Hospital Athens Greece 2. CT Department Sotiria Hospital Athens, Greece,  
Athenian Days of interventional Radiology Athens (2007)

8. Radiofrequency thermal Ablation (RFA). Management of patients with metastatic lesions in two different organs.

Mylona S<sup>1</sup>, Pomoni M<sup>1</sup>, Karapostolakis G<sup>1</sup>, Stroumpouli E<sup>1</sup>, Papadopoulou E<sup>1</sup>, Thanos L<sup>2</sup>

1. Radiology Department Korgialeneio Benakeio Red Hospital Athens Greece 2. CT Department Sotiria Hospital Athens Greece  
Athenian Days of interventional Radiology Athens (2007)

9. Percutaneous CT-guided drainage of renal-perirenal abscesses: Retrospective review of 22 cases.

Mylona S<sup>1</sup>, Stroumpouli E<sup>1</sup>, Karapostolakis G<sup>1</sup>, Ntai S<sup>1</sup>, Lepida N<sup>1</sup>, Thanos L<sup>2</sup>

1. Radiology Department Korgialeneio Benakeio Red Hospital Athens, Greece 2. CT Department Sotiria Hospital Athens, Greece,  
Athenian Days of interventional Radiology Athens (2007)

- 10.** The role of chemoembolization and radiofrequency thermal ablation in percutaneous treatment of inoperable primary hepatocellular carcinoma and liver metastases.  
Mylona S<sup>1</sup>, Pomoni M<sup>1</sup>, Karapostolakis G<sup>1</sup>, Stroumpouli E<sup>1</sup>, Papadopoulou E<sup>1</sup>, Thanos L<sup>2</sup>  
1. Radiology Department Korgialeneio Benakeio Red Hospital Athens Greece 2. CT Department Sotiria Hospital Athens, Greece, 15<sup>th</sup> UEGW Paris (2007)
- 11.** Liver metastases from unknown primary carcinoma: treatment with computed tomography guided radiofrequency ablation.  
Mylona S<sup>1</sup>, Stroumpouli E<sup>1</sup>, Karapostolakis G<sup>1</sup>, Ntai S<sup>1</sup>, Lepida N<sup>1</sup>, Thanos L<sup>2</sup>  
1. Radiology Department Korgialeneio Benakeio Red Hospital Athens Greece 2. CT Department Sotiria Hospital Athens, Greece, 15<sup>th</sup> UEGW Paris (2007).
- 12.** Determinants of carotid intima-media thickness in beta thalassemia major  
Tavridou A, Vryonidou A, Karapostolakis G, Giannoulakos N, Phenekos C, Manolopoulos V.  
Red Cross Hospital Athens Greece, 10<sup>th</sup> European Congress of Endocrinology (2008)
- 13.** Atherosclerosis in premenopausal diabetic women with or without polycystic ovary syndrome.  
Vryonidou A, Christodoulou A, Papatheodorou A, Karapostolakis G, Giannoulakos N, Loi V, Terzi T, Phenekos C.  
Red Cross Hospital Athens 10<sup>th</sup> European Congress of Endocrinology (2008)
- 14.** Pediatric hematologic malignancies: is Hypoechoic periportal cuffing the tip of the iceberg?  
Vakaki M., Garoufi A, Karapostolakis G, Grigoraki D, Argiris X, Kalogerakou K, Koumanidou C.  
“P&A.Kyriakou” Children’s Hospital Athens, Greece.  
49<sup>th</sup> Annual Meeting and 35<sup>th</sup> post Graduate Course of the European Society of Paediatric Radiology in Athens, (2012).
- 15.** Intraperitoneal focal fat infarction in children: little-known and unknown locations and sonographic appearances.  
Vakaki M<sup>1</sup>, Koutsogiannis I<sup>1</sup>, Karapostolakis G<sup>1</sup>, Pitsoulakis G<sup>2</sup>, Smarda M<sup>1</sup>, Koumanidou C<sup>1</sup>

1. “P&A.Kyriakou” Children’s Hospital Athens ,Greece,2. “Agia Sofia” Children’s Hospital Athens,Greece, 49th Annual Meeting and 35th post Graduate Course of the European Society of Paediatric Radiology in Athens, (2012).
- 16.** US-guided drainage of pediatric brain abscess: a powerful guiding technique  
 Vakaki M<sup>1</sup>,Dimitriou P<sup>1</sup>,Koutsogiannis I<sup>1</sup>,Kannas G<sup>1</sup>,Karapostolakis G<sup>1</sup>,Hatzimichalis S<sup>1</sup>,Pitsoulakis G<sup>2</sup>, Koumanidou C<sup>1</sup>  
 1. “P&A.Kyriakou” Children’s Hospital Athens ,Greece,2. “Agia Sofia” Children’s Hospital Athens ,Greece, 49th Annual Meeting and 35th post Graduate Course of the European Society of Paediatric Radiology in Athens 2012
- 17.** Normal anatomic structures sonographically detected but unrecognised or misdiagnosed during the neck ultrasound examination.  
 Vakaki M, Karapostolakis G, Kalogerakou K, Papathanasiou A, Vlachopapadopoulou E, Petrou V, Karachaliou F, Terzaki K, Koumanidou C.  
 “P&A.Kyriakou” Children’s Hospital Athens ,Greece.  
 49th Annual Meeting and 35th post Graduate Course of the European Society of Paediatric Radiology in Athens (2012).
- 18.** The spectrum of sonographic appearances of normal and abnormal pediatric cervical thymus: what we need to know.  
 Vakaki M<sup>1</sup>, Kalogerakou K<sup>1</sup>, Karapostolakis G<sup>1</sup>,Grigoraki D<sup>1</sup>, Boursiani K<sup>1</sup>, Koumanidou C<sup>2</sup>; <sup>1</sup>Athens/GR, <sup>2</sup>P.Faliro-Athens,Greece. ECR (2013)
- 19.** Intraoperative sonography in childhood: Yes, it can help! Vakaki M<sup>1</sup>, Karapostolakis G<sup>1</sup>, Kalogerakou K<sup>1</sup>, Koutsogiannis J<sup>1</sup>, Koumanidou C<sup>1</sup>  
 “P&A.Kyriakou” Children’s Hospital Athens ,Greece. ECR (2013).
- 20.** The Y-configuration on pediatric ultrasound: yes, that’ san enteric duplication cyst! Kalogerakou K, Vakaki M, Karapostolakis G, Grigoraki D,Koustogiannis J, Paskoviti O, Koumanidou.  
 “P&A.Kyriakou” Children’s Hospital Athens ,Greece. ECR(2014).
- 21.** Performing a thyroid sonogram, i don’t find the thyroid gland: and now?  
 Vakaki M, Karapostolakis G , Skoufa E , Tsokou H, Vlachopapadopoulou E, Karachaliou F, Koumanidou  
 “P&A.Kyriakou” Children’s Hospital Athens ,Greece. ESPR (2014)
- 22.** Sonographic demonstration of palatine tonsils: Oh, really! The ghost is being revealed  
 Vakaki M, Karapostolakis G, Kalogerakou K, Tsokou H, Haritou K, Koumanidou C

- “P&A.Kyriakou” Children’s Hospital Athens ,Greece.ESPR (2014)
23. Normal terminal veins of the brain: Sonographic evaluation during prematurity.  
Vakaki M<sup>1</sup>, Karapostolakis G<sup>1</sup>, Lambrou D<sup>2</sup> , Gkali C<sup>1</sup>, Koumanidou C<sup>1</sup>, Alexopoulou E<sup>3</sup>  
1 Children's Hospital “P&A. Kyriakou”, Athens, Greece 2 Statistician at EETT, Athens, Greece 3 Attikon University Hospital, Athens, Greece.  
ESPR (2014)
  24. An innovative method for the quantification of hepatic steatosis using the echointensity  
Karapostolakis G, Garoufi A, Vakaki M, Gkali C, Koumanidou C  
Children's Hospital, P&A.Kyriakou, Athens, Greece. ESPR (2014)
  25. The role of the sonography in the differential diagnosis of benign and malignant cervical lymph nodes in children  
Karapostolakis G, Vakaki M, Kholheva N,Tsokou H,Giamarelou P,Koumanidou C.  
Children's Hospital, P&A.Kyriakou, Athens, Greece. ESPR (2014)
  26. Morel-Lavallée lesions in children: the characteristic ultrasound findings are the keys for the early diagnosis  
Karapostolakis G, Vakaki M, Kalogerakou K, Bilali A, Kholheva N, Koumanidou C  
Children's Hospital, P&A.Kyriakou, Athens, Greece. ESPR (2014)
  27. Prenatal testicular torsion. A wide spectrum of ultrasound findings Karapostolakis G, Vakaki M, Giamarelou P, Skoufa E, Spiliopoulou E, Chloros G, Koumanidou C.  
Children's Hospital P&A. Kyriakou, Athens, Greece. ESPR (2014)
  28. Carotid Intima-Media Thickness (c-IMT) as a marker of preclinical Atherosclerosis in pediatric patients with chronic kidney disease(CKD): A prospective study.  
Karapostolakis G, Drapanioti S, Vakaki M, Garoufi A, Stefanidis C, Koumanidou C, Children's Hospital P&A. Kyriakou, Athens, Greece. ESPR (2015).
  29. Ultrasound versus conventional radiography for early diagnosis of acute paediatric osteomyelitis when clinical and laboratory findings are inconclusive  
Vakaki M, Hopkins A, Houdala A, Karapostolakis G, Koumanidou C, Children's Hospital P&A. Kyriakou, Athens, Greece  
ESPR (2015).

- 30.** The thyroid colloid from birth to adolescence. The whole sonographic spectrum and its significance.

Vakaki M, Hopkins A, Vlachopapadopoulou E, Karapostolakis G, Spiliopoulou E, Koumanidou C, Children's Hospital P&A. Kyriakou, Athens, Greece. ESPR (2015).

## **ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ**

- 1.** Spontaneously ruptured choledochal cyst.  
Karapostolakis G, Kyriakoulis D, Kamvysis D, Mitseas P, Argyriou P, Stamoulis E, Lachanis S  
Case 4722, Eurorad (2006)
- 2.** The role of advanced MRI in the diagnosis of an adult medulloblastoma.  
Kamvysis D, Lachanis S., Mitseas P, Karapostolakis G, Kyriakoulis D, Prasouli A.  
Case 4722, Eurorad (2006)
- 3.** MRI investigation of Interatrial Septal Aneurysm (IASA).  
Mitseas P, Lachanis S, Prasouli A, Pontikis I, Karapostolakis G  
Case 4707, Eurorad (2006)
- 4.** Toluene encephalopathy.  
Kamvysis D, Karapostolakis G, Kyriakoulis D, Karampas N, Nasis N, Lachanis S. Case 5233, Eurorad (2006)
- 5.** Determinants of carotid intima-media thickness in beta thalassemia major  
Tavridou A, Vryonidou A, Karapostolakis G, Giannoulakos N, Phenekos C, Manolopoulos V.  
Atherosclerosis Supplements Volume 9, Issue 1, p.246 May (2008),
- 6.** Osteoid osteomas in common and in technically challenging locations treated with computed tomography-guided percutaneous radiofrequency ablation.  
Mylona S, Patsoura S, Galani P, Karapostolakis G, Pomoni A, Thanos L.  
Skeletal Radiol. 2010 May;39(5):443-9.
- 7.** Lung ultrasound as first-line examination for the diagnosis of community-acquired pneumonia in children.  
Boursiani C, Tsofia M, Koumanidou C, Malagari A, Vakaki M, Karapostolakis G, Mazioti A, Alexopoulou E.



Pediatr Emerg Care . (2017) Jan;33(1):62-66.

8. The effect of long-term atorvastatin therapy on carotid intima-media thickness of children with dyslipidemia.

Karapostolakis G, Vakaki M, Attilakos A, Marmarinos A, Papadaki M, Koumanidou C, Alexopoulou E, Gourgiotis D, Garoufi A. *Angiology* 2021;72(4):322-331.

9. Cardiovascular risk factors and subclinical atherosclerosis in adolescents with polycystic ovary syndrome: Its relationship with body mass index.

Garoufi A, Pagoni A, Papadaki M, Marmarinos A, Karapostolakis G, Michala L, Soldatou A. *Children* 2022,9(1).

#### **ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΕΣ ΟΜΙΛΙΕΣ**

1. Συγγενείς παθήσεις πεπτικής οδού– Υπερηχογράφημα. Καραποστολάκης Γ. Ελληνική Ακτινολογική Εταιρία (2012)
2. Εγκολεασμός-σκωληκοειδίτις στα παιδιά. Καραποστολάκης Γ. Ελληνική Ακτινολογική Εταιρία (2012).
3. Φλεγμονώδεις παθήσεις νεφρών και πολυκυστικοί νεφροί. Υπερηχογράφημα. Καραποστολάκης Γ. Ελληνική Ακτινολογική Εταιρία (2012).
4. Συγγενή και επίκτητα φλεγμονώδη νοσήματα του Κ.Ν.Σ. – Υπερηχογράφημα. Καραποστολάκης Γ. Ελληνική Ακτινολογική Εταιρία (2013).
5. Διάγνωση προκλινικής αθηρωμάτωσης στα παιδιά και εφήβους. Καραποστολάκης Γ. 2ο Μετεκπαιδευτικό Φροντιστήριο της Β΄ Πανεπιστημιακής Παιδιατρικής Κλινικής του Νοσοκομείου Παιδών Αθηνών «Π&Α.Κυριακού» με θέμα: «Χοληστερόλη και παιδιά όσα πρέπει να γνωρίζει ο παιδίατρος» (2014).
6. Υπερηχογράφημα και μυοσκελετικό σύστημα . Καραποστολάκης Γ. Β΄ Ορθοπαιδική Παιδιατρική κλινική του Νοσοκομείου Παιδών Αθηνών «Π&Α.Κυριακού» (2015).

## **ΣΥΜΜΕΤΟΧΕΣ ΣΕ ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ**

1. Υπερηχοτομογραφική διάγνωση τις ιδιοπαθούς αρθρίτιδας στα παιδιά.  
Καραποστολάκης Γ  
Στρογγυλή τράπεζα «Εξελίξεις στην παιδιατρική υπερηχοτομογραφία» 18<sup>ο</sup>  
Πανελλήνιο Ακτινολογικό συνέδριο (2012).
2. Επιπολής βλάβες μαλακών μορίων. Κι όμως αρκεί το υπερηχογράφημα.  
Καραποστολάκης Γ  
Στρογγυλή τράπεζα «Εξελίξεις στην Παιδοακτινολογία»  
19<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Ακτινολογικό συνέδριο (2014)
3. Intussusception Karapostolakis G.  
«Upper abdomen. Pediatric GI ultrasound»  
EUROSON (2015)

## **ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ**

1. 17<sup>ο</sup> Σεμινάριο βασικής και εξειδικευμένης καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης (2001).
2. Σπονδυλική στένωση-νεώτερες απόψεις(2001).
3. 14<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Ακτινολογικό συνέδριο(2004).
4. 2<sup>ο</sup> Πανελλήνιο συνέδριο Ιατρικής απεικόνισης(2005).
5. 9<sup>ο</sup> Συνέδριο ακτινολόγων νοτιοδυτικής Ελλάδας(2006).
6. Διλήμματα και αντιθέσεις στην αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού VI «μικρός καρκίνος»(2006)
7. 15<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Ακτινολογικό συνέδριο (2006).
8. 11<sup>th</sup> Congress OF Balcan Military Medical Committee (2006).
9. Athenian Days of interventional Radiology Athens ( 2007).
10. 3<sup>ο</sup> Συνέδριο συνεχιζόμενης επαγγελματικής εκπαίδευσης στην Ακτινοδιαγνωστική (2007).
11. 8<sup>ο</sup> Πανελλήνιο συνέδριο υπερηχογραφίας(2007).
12. 4<sup>ο</sup> Πανελλήνιο συνέδριο Επεμβατικής Ακτινολογίας (2008).
13. 22<sup>ο</sup> Ιατρικό Συνέδριο Ενόπλων Δυνάμεων (2008).
14. 6<sup>th</sup> Aegean Postgraduate Radiology course (2009).
15. 3<sup>η</sup> Ημερίδα Απεικόνισης Μυοσκελετικού Συστήματος με αντικείμενο την άρθρωση του ισχίου ,251 ΓΝΑ (2012).

16. 49th Annual Meeting and 35th post Graduate Course of the European Society of Paediatric Radiology in Athens (2012)
17. 18<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Ακτινολογικό συνέδριο (2012).
18. Η υπερηχογραφία στο μυοσκελετικό σύστημα/ το άνω άκρο στον ενήλικα και το παιδί με πρακτική εξάσκηση. Ελληνική Εταιρεία μελέτης και εφαρμογής των υπερήχων στην Ιατρική και την Βιολογία (2013).
19. 29<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής Παίδων με διεθνή συμμετοχή (2013)
20. 21ο Διαπανεπιστημιακό Συνέδριο Ακτινολογίας (2013).
21. 6th Course on diagnosis and Management of DDH with the use of hip U/S scan. Main Trainer Univ. Prof. Prim. Dr. R.Graf (2014).
22. 51th Annual Meeting and 37th post Graduate Course of the European Society of Paediatric Radiology, Amsterdam, The Netherlands (2014).
23. 2ο Μετεκπαιδευτικό Φροντιστήριο της Β' Πανεπιστημιακής Παιδιατρικής Κλινικής με θέμα: «Χοληστερόλη και παιδί όσα πρέπει να γνωρίζει ο παιδίατρος» (2014)
24. 19ο Πανελλήνιο Ακτινολογικό συνέδριο (2014)
25. 52th Annual Meeting and 38th post Graduate Course of the European Society of Paediatric Radiology in Graz/Austria (2015)
26. EUROSON /27<sup>th</sup> Congress of the European Federation of Societes for Ultrasound in Medicine and Biology -EFSUMB (2015)
27. 35<sup>ο</sup> Μετεκπαιδευτικό σεμινάριο της Β' Παιδιατρικής κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών (2015).
28. Σεμινάριο στην Υπερηχογραφική κυστεογραφία από την καθηγήτρια Παιδοακτινολογίας κ.Wosniak Lublin -Πολωνία (2016).
29. Ευρωπαϊκό Σεμινάριο Παιδιατρικής Ακτινολογίας με θέμα: Απεικόνιση του Μυοσκελετικού στα παιδιά. ECPR Paediatric Musculoskeletal Imaging, Ουτρέχτη-Ολλανδία (2017).
30. Ευρωπαϊκό Σεμινάριο Παιδιατρικής Ακτινολογίας με θέμα: Απεικόνιση Τραχήλου/Θώρακα. ECPR Neck/chest Imaging, Δουβλίνο-Ιρλανδία (2018).
31. Ευρωπαϊκό Σεμινάριο Παιδιατρικής Ακτινολογίας με θέμα: Απεικόνιση Κοιλιάς.ECPR Abdominal Imaging ,Ουτρέχτη-Ολλανδία (2019).



## ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

AEPC	Association for European Paediatric and Congenital Cardiology
aIMT	Aortic intima media thickness
ALT	Alanine transaminase
ApoAI	Apolipoprotein AI
ApoB:	Apolipoprotein B
ASCVD	Atherosclerotic cardiovascular disease
BMI	Body mass index
CCA	Common carotid artery
CCS	Childhood Cancer Survivors
CCSS	Childhood Cancer Survivor Study
CHD	Cardiovascular heart disease
cIMT	Carotid intima media thickness
cIMT-AV	Carotid intima media thickness -Average
cIMT-L	Carotid intima media thickness -Left common carotid artery
cIMT-R	Carotid intima media thickness -Right common carotid artery
CKD	Chronic kidney disease
CPK	Creatine phosphokinase
Cr	Creatinine
CRF	Cardiorespiratory fitness
CRP	C- Reactive protein
CVRF	Cardiovascular risk factors
DBP	Diastolic blood pressure
FCH	Familial combined hyperlipidemia
FH	Familial hypercholesterolemia
fIMT	femoral intima media thickness
FMD	Flow-mediated dilatation
GFR	Glomerular filtration rate
γGT	Gamma-glutamyl transpeptidase
GH	Growth hormone
GSH	Glutathione
Hb	Hemoglobin

Hct	Hematocrit
HDL-C	High density lipoprotein cholesterol
HeFH	Heterozygous familial hypercholesterolemia
HMG-CoA	3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase
HoFH	Homozygous familial hypercholesterolemia
HOMA IR	Homeostatic model assessment
hsCRP	High sensitive C- reactive protein
IQR	Interquartile range
IUGR	Intrauterine growth restriction
LDL	Low density lipoprotein
LDL-C	Low density lipoprotein-cholesterol
LDL-R	Low density lipoprotein-cholesterol -receptor
LDLRAP1	Low density lipoprotein receptor adaptor protein 1
Lp(a):	Lipoprotein (a)
MCV	Mean corpuscular volume
MHO	Metabolically healthy obesity
MUO	Metabolically unhealthy obesity
NAFLD	Non-alcoholic fatty liver disease
Non-HDL-C	Non-High density lipoprotein-cholesterol
PA	Physical activity
PCOS	Polycystic ovary syndrome
PLT	Platelets
PUFA	Polyunsaturated fatty acids
PWV	Pulse wave velocity
ROI	Region of interest
RRY	Red rice yeast
SBP	Systolic blood pressure
SD	Standard deviation
sdLDL	small dense LDL
SED	Sedentary
SGA	Small for gestational age
SGOT	Serum glutamic-oxaloacetic transaminase
SGPT	Serum glutamic pyruvic transaminase
TC	Total cholesterol

TSH	Thyroid stimulating hormone
VLDL	Very-low-density lipoprotein
HDL	High density lipoprotein
IMT	Intima media thickness
TG	Triglycerides
ΒΠΠΚ	Β' Παιδιατρική Πανεπιστημιακή Κλινική
ΒΣ	Βάρος σώματος
ΚΑΝ	Καρδιαγγειακή νόσος
ΚΝΣ	Κεντρικό νευρικό σύστημα
ΜΣ	Μεταβολικό σύνδρομο
ΟΕΜ	Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου
ΟΛΛ	Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία
ΠΜ	Περίμετρος μέσης
ΣΔ	Σακχαρώδης διαβήτης
Υ	Ύψος
ΧΝΝ	Χρόνια νεφρική νόσος





## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Είναι γνωστό ότι η διαδικασία της αθηροσκλήρυνσης αρχίζει στην παιδική ηλικία, εξελίσσεται κατά την εφηβεία και εάν οι υπεύθυνοι παράγοντες δεν αντιμετωπιστούν έγκαιρα, εκδηλώνεται στην ενήλικη ζωή με καρδιαγγειακή νόσο.

Τα τελευταία χρόνια επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η δυσλιπιδαιμία αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για την εγκατάσταση και την εξέλιξη της αθηροσκληρωτικής νόσου. Υψηλού κινδύνου παράγοντες και καταστάσεις για δυσλιπιδαιμία και πρόιμη αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο, όπως είναι η σοβαρή παχυσαρκία και η μεταμόσχευση νεφρού, καθώς επίσης μέτριου κινδύνου παράγοντες και καταστάσεις όπως είναι η λιγότερο σοβαρή παχυσαρκία και το νεφρωσικό σύνδρομο, απαιτούν έγκαιρο έλεγχο και αντιμετώπιση. Επιπλέον, αυξημένο κίνδυνο δυσλιπιδαιμίας και πρόιμης αθηροσκληρωτικής νόσου έχουν εκτός από τα παιδιά με χρόνια νεφρική νόσο και τα παιδιά με νεοπλασματικές νόσους καθώς επίσης οι έφηβες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών.

Η συνεχής αύξηση της συχνότητας εμφάνισης πολλών από τους επιβαρυντικούς αυτούς παράγοντες στον παιδιατρικό πληθυσμό καθιστά υψίστης σημασίας την ανίχνευση της προ-κλινικής αθηροσκλήρωσης.

Η πλέον χρησιμοποιούμενη μη επεμβατική μέθοδος εκτίμησης της υποκλινικής αθηροσκλήρωσης, στα παιδιά και στους εφήβους με επιβαρυντικούς παράγοντες κινδύνου, είναι η υπερηχογραφική μέτρηση του πάχους του έσω – μέσου χιτώνα των καρωτίδων αρτηριών (c-IMT). Η μέτρηση του c-IMT αποτελεί μια απλή, φθηνή, αξιόπιστη και αναπαραγώγιμη μέθοδο και μπορεί να χρησιμοποιηθεί όχι μόνο για την διάγνωση της υποκλινικής αθηροσκλήρωσης αλλά και για την παρακολούθηση της εξέλιξής της και της απάντησης στα θεραπευτικά μέτρα που εφαρμόζονται.

Ο εντοπισμός των παιδιών με αυξημένο cIMT είναι πολύ σημαντικός δεδομένου ότι με την έγκαιρη εφαρμογή των κατάλληλων θεραπευτικών παρεμβάσεων, οι αθηρωματικές βλάβες που δημιουργούνται κατά την παιδική ηλικία μπορούν να αναστραφούν. Επιπλέον, η λήψη των κατάλληλων μέτρων από μικρή ηλικία, προλαμβάνει ή καθυστερεί την εκδήλωση καρδιαγγειακής νόσου στην ενήλικη ζωή τους.

Με αυτά τα δεδομένα η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε και εκπονήθηκε με στόχο να αξιολογήσει το cIMT:

1) Σε παιδιά και εφήβους: α) με και χωρίς δυσλιπιδαιμία, β) με δυσλιπιδαιμία πριν και μετά από την χορήγηση στατίνης, γ) με χρόνια νεφρική νόσο και δ) με νεοπλασματική νόσο και

2) Σε έφηβες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών.

## **A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **A.1. Αθηροσκλήρωση σε παιδιά και εφήβους**

#### **A.1.1. Γενικές γνώσεις**

Η αθηροσκληρωτική διεργασία ξεκινά στην παιδική ηλικία, εξελίσσεται κατά την εφηβεία και μπορεί να δώσει κλινικές εκδηλώσεις στην ενήλικη ζωή.

Η πρώτη αναφορά ότι η αθηροσκλήρωση έχει την έναρξή της στην παιδική ηλικία έγινε το 1915 από τον Saltykow και από το 1965 αναφέρεται πλέον και ως παιδιατρικό πρόβλημα.<sup>1</sup>

Η εγκατάσταση, η έκταση και ο ρυθμός εξέλιξης των αθηροσκληρωτικών βλαβών εξαρτάται από γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Πρώιμες αθηροσκληρωτικές βλάβες όπως είναι οι λιπώδεις γραμμώσεις έχουν βρεθεί στα αγγεία παιδιών και εφήβων με γνωστούς παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο όπως είναι η δυσλιπιδαιμία και η υπέρταση.<sup>2,3</sup>

Επί μη έγκαιρης αναγνώρισης και αντιμετώπισης των παραγόντων κινδύνου οι πρώιμες αθηροσκληρωτικές βλάβες μπορεί να εξελιχθούν σε ώριμες αθηροσκληρωτικές πλάκες και να δώσουν κλινικές εκδηλώσεις, όπως είναι το οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και η περιφερική αγγειακή νόσος, κατά την 3<sup>η</sup>-5<sup>η</sup> δεκαετία της ζωής. Τα παιδιά με ελάχιστες εξαιρέσεις π.χ. την ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία, δεν αναπτύσσουν ώριμες αθηρωματικές πλάκες.

Ιδιαίτερα σημαντικό είναι το γεγονός ότι οι πρώιμες βλάβες που παρατηρούνται κατά την παιδική ηλικία είναι αναστρέψιμες.<sup>1</sup>

Δεδομένου ότι η πλειοψηφία των παραγόντων κινδύνου, μεταξύ των οποίων και η δυσλιπιδαιμία, είναι τροποποιήσιμοι, η ενωρίς, από την παιδική ηλικία, ανίχνευσή τους και η έγκαιρη και κατάλληλη αντιμετώπισή τους είναι ιδιαίτερα σημαντικές για την πρόληψη ή την καθυστέρηση εκδήλωσης καρδιαγγειακής νόσου αργότερα στην ενήλικη ζωή<sup>1,4</sup>.

#### **A.1.2. Υποκλινική αθηροσκλήρωση**

Τις τελευταίες 10ετίες, η υποκλινική (ή προ-κλινική) αθηροσκλήρωση, στα παιδιά και στους εφήβους, μπορεί να διαγνωστεί με μη επεμβατικές απεικονιστικές μεθόδους<sup>5</sup> όπως είναι η μέτρηση:

- a) του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα στην κοινή καρωτίδα αρτηρία (cIMT),
- b) του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα στην κοιλιακή αορτή (aIMT),
- c) της διάτασης της βραχίονας αρτηρίας που ελέγχεται από τη ροή (FMD) και
- d) της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος (PWV).

Με τις παραπάνω μεθόδους διαπιστώνονται πρώιμες διαταραχές στη δομή (πάχυνση του τοιχώματος) και στη λειτουργία των αγγείων (δυσλειτουργία του ενδοθηλίου - σκληρότητα των αρτηριών).

Η πλέον χρησιμοποιούμενη μέθοδος για την ανίχνευση της υπο-κλινικής αθηροσκλήρωσης στα παιδιά υψηλού κινδύνου είναι η μέτρηση του cIMT.<sup>5,6</sup> Η αύξηση του cIMT προηγείται του σχηματισμού της αθηρωματικής πλάκας.<sup>7</sup> Αν και οι πρώτες βλάβες εμφανίζονται στην αορτή, η μέτρηση του cIMT προτιμάται από την μέτρηση του aIMT, δεδομένου ότι η τελευταία είναι πιο δύσκολη λόγω της εν τω βάθει θέσης του αγγείου και της επιπροβολής - μεσολάβησης του κοιλιακού λίπους. Αντίθετα, η τεχνική μέτρησης του cIMT είναι σχετικά απλή, εύκολη, αναπαραγωγίμη και φθηνή.<sup>6,8</sup>

Αρκετές μελέτες σε παιδιά και σε εφήβους έχουν δείξει συσχέτιση μεταξύ του cIMT και παραδοσιακών και μη παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου.<sup>9,10</sup>

### ***A.1.3. Παράγοντες κινδύνου***

Οι παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο εγκατάστασης και εξέλιξης της αθηροσκληρωτικής διεργασίας, κατά την παιδική και εφηβική ηλικία, δεν διαφέρουν ουσιαστικά από αυτούς που απαντώνται στους ενήλικες<sup>1</sup>.

Διακρίνονται σε γενετικούς και περιβαλλοντικούς, παραδοσιακούς και μη παραδοσιακούς, τροποποιήσιμους και μη τροποποιήσιμους.<sup>11</sup>

Το άρρεν φύλο, η μεγαλύτερη ηλικία και το θετικό οικογενειακό ιστορικό πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου περιλαμβάνονται στους μη τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου.

Αντίθετα, η δυσλιπιδαιμία, η υπέρταση, το αυξημένο βάρος σώματος, η αντίσταση στην ινσουλίνη, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, η ανθυγιεινή διατροφή, η απουσία φυσικής άσκησης και η έκθεση στον καπνό αποτελούν παραδοσιακούς τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου για αθηροσκληρωτική νόσο.<sup>1,11</sup>

Στους μη παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνονται κάποιοι βιοδείκτες που, τα τελευταία χρόνια, έχει διαπιστωθεί ότι ευοδώνουν την αθηροσκληρωτική διεργασία. Μεταξύ αυτών περιλαμβάνονται η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), το ινωδογόνο, η αδιπονεκτίνη, ο παράγοντας ενεργοποίησης του πλασμινογόνου, κ.ά.<sup>11</sup>

## **A.2. cIMT: carotid Intima-Media Thickness**

### **A.2.1. Γενικές γνώσεις - Ορισμός**

Η κοινή καρωτίδα αρτηρία εκφύεται δεξιά από την ανώνυμη αρτηρία και αριστερά από το αορτικό τόξο. Στο ύψος του άνω χείλους του θυρεοειδικού χόνδρου του λάρυγγα διχάζεται σε έσω και έξω καρωτίδα (αμφοτερόπλευρα).

Το τοίχωμα των καρωτίδων, όπως όλων των αρτηριών, αποτελείται, από μέσα προς τα έξω, από 3 χιτώνες. Ο έσω χιτώνας επενδύεται από ενδοθηλιακά κύτταρα. Ο μέσος χιτώνας αποτελείται από λεία μυϊκά κύτταρα και από ένα δίκτυο ελαστίνης, κολλαγόνου και πρωτεογλυκανών, ενώ ο έξω χιτώνας περιέχει κολλαγόνο, ελαστικές ίνες και τροφοφόρα αγγεία.

Ως cIMT ορίζεται η μέτρηση του πάχους του έσω- μέσου χιτώνα των καρωτίδων αρτηριών.

Ως αθηρωματική πλάκα<sup>12</sup> ορίζεται η παρουσία εστιακής πάχυνσης στο τοίχωμα 50% μεγαλύτερη συγκριτικά με το γειτονικό αγγειακό τοίχωμα ή η περιοχή με πάχος έσω- μέσου χιτώνα >1,5mm με διακριτή προβολή στον αυλό. Η εμφάνιση των καρωτιδικών πλακών είναι συχνότερη στον καρωτιδικό διχασμό και στην έκφυση της έσω καρωτίδας, ενώ συμβαίνει λιγότερο συχνά στην κοινή καρωτίδα αρτηρία (ΚΚΑ).

Οι αθηροσκληρωτικές βλάβες εμφανίζονται νωρίτερα στην αριστερή συγκριτικά με τη δεξιά κοινή καρωτίδα, πιθανότατα λόγω της διαφορετικής ανατομικής τους έκφυσης. Στη μελέτη των Luo και συνεργατών<sup>13</sup> φαίνεται ότι το πάχος του έσω - μέσου χιτώνα (IMT) της δεξιάς κοινής καρωτίδας σχετίζεται με αιμοδυναμικές παραμέτρους, ενώ το IMT της αριστερής κοινής καρωτίδας επηρεάζεται από βιοχημικούς παράγοντες, όπως είναι τα επίπεδα της ολικής- και LDL- χοληστερόλης και της γλυκόζης στο αίμα.

Η μέτρηση του cIMT αποτελεί μια μη επεμβατική, ευαίσθητη και με επαναληψιμότητα τεχνική για την ταυτοποίηση και ποσοτικοποίηση της αθηροσκλήρυνσης και επομένως του κινδύνου αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου.<sup>12</sup>

Νεκροτομικές μελέτες δείχνουν ότι η αύξηση του cIMT σχετίζεται με την ηλικία. Οι παράγοντες οι οποίοι συμβάλλουν στην πάχυνση των καρωτίδων αρτηριών με την αύξηση της ηλικίας είναι: η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η αυξημένη προσκόλληση και διαπερατότητα των ενδοθηλιακών κυττάρων, η αύξηση των αγγειοσυσταλτικών και φλεγμονωδών παραγόντων, οι κυτοκίνες και οι χημειοκίνες, το αυξημένο οξειδωτικό στρες, ο πολλαπλασιασμός και η μετανάστευση των λείων μυϊκών κυττάρων.<sup>14</sup> Έτσι, η αύξηση του cIMT με την αύξηση της ηλικίας δεν είναι συνώνυμη με την υποκλινική αθηρωμάτωση, αν και σχετίζεται με αυτήν καθώς οι κυτταρικές και μοριακές

μεταβολές που συμβαίνουν και συμβάλλουν στην πάχυνση του έσω -μέσου χιτώνα, συνδέονται με την αθηροσκληρωτική διεργασία.

Με βάση τη συμφωνία (consensus) του Mannheim<sup>15</sup> προτείνονται οι κάτωθι ορισμοί:

- 1) Ως cIMT ορίζεται η απόσταση μεταξύ του έσω - μέσου χιτώνα στο τοίχωμα της κοινής καρωτίδας σε επιμήκη εικόνα. Λαμβάνονται 2 παράλληλες γραμμές στην κοινή καρωτίδα μεταξύ των οποίων μετράται το cIMT. Η μια παράλληλη γραμμή οριοθετεί τον έσω χιτώνα (αυλός της κοινής καρωτίδας) και η δεύτερη το όριο μεταξύ του μέσου - έξω χιτώνα.
- 2) Ως αθηρωματική πλάκα ορίζεται η εστιακή πάχυνση στον αυλό με προσθιο-οπίσθια διάμετρο  $\geq 0,5$  mm ή  $>50\%$  της τιμής του IMT ή πάχος έσω - μέσου χιτώνα σε απόλυτη τιμή  $>1,5$  mm .

#### ***A.2.2. Μεθοδολογία μέτρησης του cIMT***

Από το 1986 έχει καθιερωθεί η υπερηχογραφική εκτίμηση του πάχους του έσω -μέσου χιτώνα των καρωτίδων αρτηριών (cIMT) ως δείκτη αθηροσκλήρυνσης. Η μέτρηση του cIMT θεωρείται σημαντικής προγνωστικής αξίας στην πρόβλεψη μελλοντικών κλινικών καρδιαγγειακών επεισοδίων. Σε άτομα με αυξημένο cIMT προτείνεται συχνά η υιοθέτηση θεραπευτικών πρωτοκόλλων διάρκειας τουλάχιστον 6-12 μηνών ώστε να αρχίσει να επιτυγχάνεται η μείωσή του.<sup>16</sup>

Στη συμφωνία του Mannheim δημοσιεύονται οι εξής κατευθυντήριες οδηγίες για τις μετρήσεις του cIMT<sup>15</sup>:

- 1) Τα τμήματα του αρτηριακού τοιχώματος πρέπει να αξιολογούνται σε επιμήκη τομή, κάθετα με τη δέσμη των υπερήχων. Τα δύο τοιχώματα της αρτηρίας να είναι ευκρινή για τη λήψη μετρήσεων όπως και ο καρωτιδικός διχασμός.
- 2) Το IMT πρέπει να μετράται κατά προτίμηση στο άπω τοίχωμα. Οι μετρήσεις στο εγγύς τοίχωμα επηρεάζονται από τις ρυθμίσεις της εικόνας και είναι λιγότερο αξιόπιστες.
- 3) Οι μετρήσεις να γίνονται σε μήκος αρτηρίας τουλάχιστον 10 mm.
- 4) Τα συστήματα μέτρησης του IMT απαιτούν αυστηρό ποιοτικό έλεγχο και διασφάλιση ποιότητας. Τα χειροκίνητα και ημι-χειροκίνητα συστήματα μέτρησης είναι εξαιρετικά χρονοβόρα σε σύγκριση με τα αυτοματοποιημένα. Τα τελευταία μπορούν να παρέχουν τη μέση μέγιστη τιμή του cIMT από 150 μετρήσεις σε τμήμα των 10 mm και σε πολύ σύντομο χρονικό διάστημα ( $<0,1$  sec).

- 5) Στο ερώτημα ποια μέτρηση IMT π.χ. μέση τιμή IMT, μέγιστη τιμή IMT, μετρήσεις από την αριστερή και τη δεξιά πλευρά ή από διαφορετικές αρτηριακές θέσεις, πρέπει να χρησιμοποιείται, δεν υπάρχει οριστική απάντηση. Οι μέσες τιμές IMT (mean) φαίνεται ότι είναι λιγότερο ευαίσθητες σε ακραίες τιμές, ενώ οι μέγιστες τιμές IMT (maximal) μπορεί να αντικατοπτρίζουν τα πιο πρώιμα στάδια για το σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας. Οι τιμές IMT από την αριστερή και τη δεξιά πλευρά θα μπορούσαν να υπολογίζονται κατά μέσο όρο, αν και συνήθως υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ της αριστεράς και της δεξιάς CCA, με υψηλότερες τιμές στην αριστερή πλευρά<sup>17</sup>.

Επιπλέον στην συμφωνία αυτή αναφέρονται οδηγίες σύμφωνα με τις αρχές φυσικής των υπερήχων για τη βελτιστοποίηση της μέτρησης του cIMT. Σύμφωνα με αυτές<sup>15</sup>:

- Η υπερηχογραφική δέσμη είναι ένας εικονικός αμφίκτονος φακός όπου το παχύτερο στο εγγύς και άπω τμήμα του πεδίου παριστάνεται στην οθόνη. Για το λόγο αυτό, η καλύτερη ανάλυση επιτυγχάνεται συνήθως στο μέσο τμήμα αυτού του πεδίου.
- Η καλύτερη εικόνα επιτυγχάνεται όταν η δέσμη των υπερήχων και οι δομές είναι σε κάθετη θέση μεταξύ τους.
- Η ενέργεια της δέσμης υπερήχων μειώνεται με την απόσταση και συνήθως μειώνεται στο μακρινό τμήμα του πεδίου.
- Η συχνότητα εκπομπών των υπερήχων καθορίζει την ανάλυση. Όσο υψηλότερη είναι η συχνότητα, τόσο υψηλότερη είναι η ανάλυση, ενώ η συχνότητα είναι αντιστρόφως ανάλογη με το βάθος ελέγχου.
- Οι γραμμικοί ηχβολείς ενεργοποιούν ταυτόχρονα πιεζοηλεκτρικούς κρυστάλλους με αποτέλεσμα τη συγχρονισμένη διάδοση του κύματος υπερήχων και την παραγωγή καλύτερης ποιότητας εικόνας για επιφανειακές αρτηρίες ενώ οι κοίλοι ηχβολείς χρησιμοποιούνται καλύτερα για βαθύτερες δομές με λιγότερη προσβασιμότητα.

Παρά την ύπαρξη των ανωτέρω κατευθυντήριων οδηγιών για τη μέτρηση του cIMT, στις μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες μέχρι και το 2013, υιοθετήθηκαν διαφορετικά πρωτόκολλα. Οι μελέτες αυτές εμφανίζουν μεγάλες μεθοδολογικές διαφορές ως προς το σημείο μέτρησης, το λογισμικό του υπερηχοτομογράφου που χρησιμοποιείται, στην επιλογή της καρωτίδας αρτηρίας (κοινή ή έσω) που θα γίνουν οι μετρήσεις, με αποτέλεσμα η σύγκριση των αποτελεσμάτων να είναι ιδιαίτερα δυσχερής.

Το 2014, η ομάδα εργασίας της Ένωσης της Ευρωπαϊκής Παιδιατρικής Καρδιολογίας (AEPC) για την καρδιαγγειακή πρόληψη πρότεινε την υιοθέτηση συγκεκριμένου

πρωτοκόλλου μέτρησης του cIMT. Σύμφωνα λοιπόν με τις πιο πρόσφατες δημοσιευμένες κατευθυντήριες οδηγίες καθορίζονται τα εξής<sup>16</sup>:

### ***Διαδικασία μέτρησης***

Οι μετρήσεις γίνονται με γραμμικό ηχβολέα, το μήκος του οποίου (footprint - πάτημα του ηχβολέα) πρέπει να είναι στα 3-4cm, με συχνότητα ίση ή μεγαλύτερη των 7MHZ. Σε μικρότερης ηλικίας παιδιά είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν ηχβολείς με υψηλότερες συχνότητες.

Για τη βέλτιστη απεικόνιση απαιτείται παραμετροποίηση των ρυθμίσεων του υπερηχοτομογράφου. Πιο συγκεκριμένα: το βάθος και η εστίαση της εικόνας δεν πρέπει να ξεπερνούν τα 4cm.

Οι εικόνες αποθηκεύονται σε μορφή dicom.

### ***Προετοιμασία ασθενούς***

Για τη διενέργεια της εξέτασης, ο ασθενής τοποθετείται σε ύπτια θέση στο εξεταστικό κρεβάτι. Το κεφάλι τοποθετείται σε έκταση και σε γωνία 45° σε αντίθετη πλευρά από την εξεταζόμενη. Δεν επιτρέπεται λήψη φαγητού ή ποτού πριν την εξέταση.

### ***Περιγραφή της εξέτασης***

Αρχικά πραγματοποιείται έλεγχος του καρωτιδικού διχασμού και των έσω καρωτίδων για πιθανά πρώιμα σημεία εστιακής αγγειακής βλάβης ή αθηροσκλήρυνσης (αθηρωματικές πλάκες), ανεξάρτητα από την ηλικία.

Στη συνέχεια εξετάζεται η κοινή καρωτίδα σε επιμήκη τομή και για μήκος >10mm πλησίον του βολβού (χωρίς να περιλαμβάνεται ο βολβός) με ορατό το πρόσθιο και το οπίσθιο τοίχωμα. Η περιοχή ενδιαφέροντος-μετρήσεων (ROI) πρέπει να είναι μήκους 10mm. Για ηλικίες <10 ετών μικρότερη περιοχή μπορεί να έχει καλύτερη ανάλυση.

Οι μετρήσεις λαμβάνονται στο άπω (οπίσθιο) τοίχωμα το οποίο είναι λιγότερο ευαίσθητο στην μεταβλητότητα μεταξύ διαφορετικών εξεταστών(inter-observer variability) και στις υπερηχογραφικές ρυθμίσεις του μηχανήματος.<sup>18</sup>

Λόγω της μεταβολής του cIMT με τον καρδιακό κύκλο συστήνεται η μέτρηση να πραγματοποιείται στο τέλος της διαστολής.



### ***Μέθοδοι μέτρησης***

Το cIMT δύναται να υπολογιστεί με τη χειροκίνητη (manual) ή την αυτοματοποιημένη (ή ημι-αυτοματοποιημένη όπως συχνά αναφέρεται) μέθοδο.<sup>19</sup>

Στη χειροκίνητη μέθοδο ο εξεταστής ορίζει ο ίδιος όλα τα σημεία κατά μήκος της κοινής καρωτίδας που θα ληφθούν οι μετρήσεις, ενώ στην αυτοματοποιημένη μέθοδο ο εξεταστής ορίζει μόνο την περιοχή ελέγχου (ROI) χειροκίνητα. Οι μετρήσεις στην αυτοματοποιημένη μέθοδο γίνονται με ειδικό λογισμικό σε ελάχιστο χρόνο στην περιοχή ενδιαφέροντος, χωρίς την χειροκίνητη επιλογή των σημείων μέτρησης. Στη χειροκίνητη μέθοδο μπορούν να υπάρχουν λάθη στη λήψη των μετρήσεων: α) στην οριοθέτηση των γραμμών μεταξύ των οποίων υπολογίζεται το πάχος του έσω -μέσου χιτώνα και β) στην επιλογή του σημείου για τη λήψη μέτρησης στην περιοχή ενδιαφέροντος. Στα μεγαλύτερα παιδιά όπου το cIMT δεν είναι ομοιογενές στην περιοχή ενδιαφέροντος, η χρήση της χειροκίνητης μεθόδου μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα της υπερ- ή υπο-εκτίμησή του.

Στην αυτοματοποιημένη μέθοδο το λογισμικό μετρά την απόσταση σε μονάδα pixel (pixel base) και υπολογίζει τη μέση τιμή των (πολλαπλών) μετρήσεων στην περιοχή ενδιαφέροντος. Τα περισσότερα λογισμικά συστήματα παρέχουν την ελάχιστη και τη μέγιστη τιμή του πάχους του έσω - μέσου χιτώνα στην περιοχή ενδιαφέροντος. Έτσι, σε μια περιοχή ενδιαφέροντος μήκους 10 mm με φυσιολογική ανάλυση στη οθόνη του υπερηχοτομογράφου λαμβάνονται 64 μετρήσεις pixel με την αυτοματοποιημένη μέθοδο.

### ***Σύγκριση των μεθόδων μέτρησης του cIMT***

Αν και οι δύο μέθοδοι μέτρησης του cIMT, χειροκίνητη και αυτοματοποιημένη, θεωρούνται σύμφωνα με τη βιβλιογραφία αξιόπιστες,<sup>20-22</sup> η αυτοματοποιημένη μέθοδος φαίνεται να υπερέχει καθότι: α) είναι γρηγορότερη, β) είναι πιο αξιόπιστη και γ) επηρεάζεται λιγότερο από την εμπειρία του εξεταστή (μικρότερη απόκλιση στη μεταβλητότητα των μετρήσεων στον ίδιο εξεταστή και μεταξύ διαφορετικών εξεταστών-inter & intraobserver variability). Σε μικρά αγγεία (πχ καρωτίδες σε μικρά παιδιά) συστήνεται να προτιμάται η αυτοματοποιημένη μέθοδος.

### ***Υπολογισμός αποτελεσμάτων μέτρησης<sup>12</sup>***

Τα περισσότερα λογισμικά μέτρησης του cIMT αναφέρονται στο μέσο όρο (μέσο όρο μέσων τιμών cIMT) και μέσου-μέγιστου (μέσος όρος των μέγιστων τιμών cIMT). Στη

μέση τιμή το αποτέλεσμα είναι πιο αναπαραγωγίμο, επειδή πολλά σημεία κατά μήκος της καρωτίδας αρτηρίας μετρώνται και υπολογίζεται ο μέσος όρος, αλλά εμφανίζει μικρότερη ευαισθησία στην αλλαγή. Αντίθετα, στο μέσο όρο των μέγιστων τιμών η ευαισθησία είναι μεγαλύτερη αλλά η αναπαραγωγιμότητα είναι μικρότερη, επειδή η μέτρηση προέρχεται από ένα μόνο σημείο κατά μήκος της περιοχής (μήκους 1 cm).<sup>12</sup> Η ομάδα εργασίας της Ένωσης της Ευρωπαϊκής Παιδιατρικής Καρδιολογίας (AEPC)<sup>16</sup> συστήνει, σε κάθε δημοσιευμένη μελέτη, να εκτιμάται η διαφορά των μετρήσεων μεταξύ δύο εξεταστών αλλά και στον ίδιο εξεταστή (inter- and intraobserver variability) με λήψη μετρήσεων τουλάχιστον σε 10 άτομα. Ως αποδεκτά θεωρούνται απόκλιση των μετρήσεων <0,055mm και συντελεστής διακύμανσης (SD) <6%.

### ***Ηλικία εξεταζομένων & Συχνότητα μετρήσεων<sup>16</sup>***

Δεν υπάρχουν σαφείς οδηγίες για την ηλικία έναρξης των μετρήσεων και για τη συχνότητα επαναληπτικών μετρήσεων. Στις περισσότερες μελέτες σε φυσιολογικά παιδιά, το cIMT μετρήθηκε σε παιδιά ηλικίας μεγαλύτερης των 10 ετών. Οι μετρήσεις σε μικρής ηλικίας παιδιά συχνά εμφανίζουν τεχνικές δυσκολίες όπως είναι η μη καλή προσαρμογή του ηχοβολέα στον τράχηλο για τη λήψη επιμήκων τομών. Μια μόνο μελέτη περιλαμβάνει μικρό αριθμό υγιών παιδιών ηλικίας 6-7 ετών, με τα αποτελέσματα να μην θεωρούνται αξιόπιστα - ασφαλή.<sup>23</sup> Στα παιδιά που οι τιμές του cIMT είναι στο ανώτερο τριτημόριο της κατανομής για την ηλικία, συστήνεται ετήσιος έλεγχος.

### ***Σύγκριση της μεθοδολογίας μέτρησης του cIMT μεταξύ MANNHEIM Consensus και AEPC<sup>16</sup>***

#### ***Εγκάρσια λήψη***

MANNHEIM: Ταυτοποίηση κοινής καρωτίδας, διχασμού και έσω καρωτίδας.  
Αναζήτηση τυχόν αθηρωματικών πλακών

AEPC: Μόνο ταυτοποίηση

#### ***Επιμήκης λήψη***

MANNHEIM: Επιμήκης απεικόνιση της καρωτίδας με κάθετη διέλευση της υπερηχογραφικής δέσμης ώστε και τα 2 τοιχώματα της καρωτίδας να είναι ορατά. Συστήνεται η εικόνα να λαμβάνεται με τον ηχοβολέα με έξω γωνία κλίσης.

ΑΕΡC: Τοποθέτηση της κοινής καρωτίδας στο κέντρο της απεικόνισης, διχασμός ορατός σε οριζόντια λήψη. Διακριτό ΙΜΤ του εγγύς και του άπω τοιχώματος. Απεικόνιση του cΙΜΤ τουλάχιστον σε 2 διαφορετικές γωνίες. Καταγραφή της γωνίας στην οποία μετρήθηκε για την παρακολούθηση. Μέτρηση της κοινής καρωτίδας στο άπω τοίχωμα σε απόσταση >10mm στο τέλος της διαστολής πριν από τον καρωτιδικό βολβό

***Μέτρηση στη διάρκεια της εξέτασης (on line)***

MANNHEIM: Μέτρηση cΙΜΤ στο άπω τοίχωμα. Εάν μετρηθεί στο εγγύς τοίχωμα πρέπει να σημειωθεί. Ελάχιστο μήκος καρωτίδας για τη λήψη της μέτρησης: 10 mm.

ΑΕΡC: Μέτρηση του cΙΜΤ στο τέλος της διαστολής, μέτρηση του άπω τοιχώματος της κοινής καρωτίδας σε μήκος >10 mm ακριβώς πριν τον καρωτιδικό βολβό.

***Αποθήκευση εικόνας για ανάλυση μετά την εξέταση***

MANNHEIM: Δεν υπάρχει σύσταση

ΑΕΡC: Καταγραφή 5 video με ταυτόχρονη λήψη ηλεκτροκαρδιογραφήματος

***Μέτρηση μετά την εξέταση με ημιαυτόματο λογισμικό***

MANNHEIM: Συστήνεται η ανίχνευση των σημείων μέσω του ημιαυτοματοποιημένου συστήματος. Η χειροκίνητη ανίχνευση συστήνεται μόνο υπό αυστηρό έλεγχο της ποιότητας και διασφάλιση της ποιότητας της εξέτασης.

ΑΕΡC: Επιλογή του καλύτερου video σε τελοδιαστολική φάση. Ταυτοποίηση του καρωτιδικού διχασμού. Ορισμός της περιοχής ενδιαφέροντος πριν τον καρωτιδικό βολβό και κεντρικότερα σε μήκος 10 cm στην κοινή καρωτίδα.

***Ανάλυση και ερμηνεία***

MANNHEIM: Δεν αναφέρεται

ΑΕΡC: Σύγκριση της μέσης τιμής του cΙΜΤ στην κοινή καρωτίδα για το ύψος και την ηλικία -φυσιολογικές τιμές για τα παιδιά. Αθηρωματικές πλάκες ή cΙΜΤ >75η εκατοστιαία θέση θεωρούνται παθολογικά.

### ***Διαφορές μεταξύ IMT δεξιάς και αριστερής καρωτίδας αρτηρίας***

Σε ενήλικες έχει διαπιστωθεί σημαντική διαφορά μεταξύ του πάχους του τοιχώματος της δεξιάς και αριστερής καρωτίδας αρτηρίας, με την αριστερή να έχει παχύτερο τοίχωμα από τη δεξιά. Όμως, στους εφήβους αυτό δεν έχει επιβεβαιωθεί και το cIMT ήταν παρόμοιο και από τις δύο πλευρές.<sup>13</sup>

Παρόμοια όσον αφορά στους εφήβους είναι και τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης μελέτης σε εφήβους από τη Βραζιλία.<sup>24</sup>

### ***A.2.3. Φυσιολογικές τιμές του cIMT σε παιδιά και εφήβους***

Λίγες μελέτες εστιάζουν στην εξέλιξη του cIMT και στους παράγοντες που την προσδιορίζουν, σε υγιή παιδιά και εφήβους, με τις αμφιβολίες ως προς τους παράγοντες που επηρεάζουν την πάχυνση του τοιχώματος των καρωτίδων αρτηριών να παραμένουν.<sup>25-27</sup> Έτσι, οι μελέτες που αναφέρονται στα «φυσιολογικά» όρια του cIMT σε υγιή παιδιά και εφήβους είναι περιορισμένες και χρησιμοποιούν διαφορετική μεθοδολογία, με αποτέλεσμα οι «φυσιολογικές» τιμές ανάλογα με την ηλικία και το φύλο να διαφέρουν. Το γεγονός αυτό περιορίζει την χρησιμότητα του cIMT ως ακριβή δείκτη αθηροσκλήρωσης σε υψηλού κινδύνου παιδιά.

Εκτός από την μεθοδολογία μέτρησης, την ηλικία και το φύλο, σημαντικό ρόλο στη διαμόρφωση του cIMT παίζουν η φυλή, το στάδιο ήβης, το BMI και η παρουσία άλλων παραγόντων κινδύνου εκτός της δυσλιπιδαιμίας.<sup>23,27,28,29</sup>

Σε μία μετανάλυση, από τις 37 μελέτες που συνέκριναν το cIMT μεταξύ παιδιών με HeFH και φυσιολογικών μαρτύρων, μόνο οι 7 από αυτές είχαν κάνει τη μέτρηση στην κοινή καρωτίδα αρτηρία.<sup>9</sup>

Αρκετές από τις μελέτες που περιλαμβάνουν τόσο παιδιά με HeFH όσο και φυσιολογικούς μάρτυρες έχουν δείξει ότι το cIMT έχει θετική συσχέτιση με το φύλο, την ηλικία, το στάδιο ήβης, την αρτηριακή πίεση και την παχυσαρκία.<sup>23,27,28,29</sup>

Παχύτερο τοίχωμα έχει διαπιστωθεί στα αγόρια σε σύγκριση με τα κορίτσια παρόμοιας ηλικίας<sup>23,27,28,30</sup> και σταδίου ήβης.<sup>24</sup> Ορμονικές διαφορές έχουν ενοχοποιηθεί για τις παραπάνω διαφορές.<sup>30</sup> Σε άλλες μελέτες δεν διαπιστώθηκε κάποια σημαντική διαφορά μεταξύ υγιών αρρένων και θηλέων.<sup>25,31</sup>

Λίγες μελέτες έχουν αξιολογήσει την εξέλιξη του cIMT με την πάροδο της ηλικίας, σε υγιή παιδιά και παιδιά με HeFH, με ποικίλα αποτελέσματα.<sup>23,27,29,31</sup> Μερικές μελέτες έδειξαν ότι η ηλικία αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα του cIMT<sup>28,32,33</sup> με

τον Ishizu και συνεργάτες<sup>34</sup> να διαπιστώνουν μια γραμμική συσχέτιση του cIMT με την ηλικία, σε υγιή παιδιά ηλικίας 5-14 ετών στην Ιαπωνία.

Σε μια συγχρονική (cross-sectional) μελέτη μετρήθηκε το cIMT σε 61 υγιείς εφήβους από τη Βραζιλία, ηλικίας  $14 \pm 2,6$  έτη, φυσιολογικού βάρους, οι οποίοι ταξινομήθηκαν σύμφωνα με το στάδιο ήβης κατά Tanner σε ενωρίς (Tanner II & III) και προχωρημένη εφηβεία (Tanner IV & V). Το cIMT ήταν  $0,46 \pm 0,04$  έως  $0,55 \pm 0,04$  mm στη δεξιά και  $0,48 \pm 0,02$  έως  $0,53 \pm 0,04$  mm στην αριστερή καρωτίδα αρτηρία, σύμφωνα με την ωρίμανση του σταδίου ήβης. Οι τιμές αυξάνονταν σημαντικά στη δεξιά και στην αριστερή πλευρά, ανάλογα με το στάδιο ήβης ( $p < 0.001$  &  $p = 0.016$ ) και τις μέγιστες διαμέτρους της κοινής καρωτίδας αρτηρίας ( $p < 0.025$  &  $p < 0.003$ ). Τα αγόρια είχαν υψηλότερο cIMT σε σύγκριση με τα κορίτσια. Αυτή είναι η 1<sup>η</sup> μελέτη που χρησιμοποιεί ένα αυστηρό πρωτόκολλο για να εξετάσει τη σχέση του cIMT με τα στάδια ήβης. Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι σε υγιείς εφήβους παρατηρείται μια αύξηση του cIMT, σύμφωνα με την ηλικία αλλά και το βαθμό σεξουαλικής ωρίμανσης, γεγονός που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στις μελέτες. Η αύξηση ήταν σημαντική και συνεχής τόσο στους έφηβους όσο και στις έφηβες.<sup>24</sup> Αντίθετα, σε μια άλλη μελέτη, η αύξηση του cIMT ήταν σημαντική από την έναρξη της εφηβείας αλλά στα κορίτσια ήταν συνεχής ενώ στα αγόρια εμφάνιζε στασιμότητα.<sup>23</sup>

Αυξημένο cIMT έχει διαπιστωθεί σε παχύσαρκα παιδιά σε σύγκριση με τα φυσιολογικού βάρους.<sup>33</sup> Σε πρόσφατη μελέτη από 5 χώρες, συμπεριλαμβανομένης και της Ελλάδας, διαπιστώθηκε ότι τα μεταβολικά υγιή φυσιολογικού βάρους παιδιά είχαν λεπτότερο τοίχωμα από τα μεταβολικά υγιή παχύσαρκα παιδιά.<sup>35</sup>

Ανασκόπηση 28 μελετών έχει δείξει θετική συσχέτιση μεταξύ cIMT και αρτηριακής πίεσης, κυρίως συστολικής, σε υγιή, υπερτασικά και υπέρβαρα/παχύσαρκα παιδιά.<sup>36</sup>

***Αναλυτικότερα, οι σημαντικότερες μελέτες που αναφέρονται στο cIMT υγιών παιδιών και εφήβων είναι:***

1) Sass και συνεργάτες<sup>31</sup> (Ιανουάριος 1994 - Αύγουστος 1995): στο Κέντρο Προληπτικής Ιατρικής του Vandoeuvre-lès-Nancy (Ανατολική Γαλλία), μελετήθηκαν 369 άρρενα και θήλεα, ηλικίας 10–54 ετών, χωρίς ιστορικό χρόνιων παθήσεων. Οι μετρήσεις ελήφθησαν εγγύς του καρωτιδικού και μηριαίου διχασμού σε μήκος τουλάχιστον 1cm χωρίς αθηρωματική πλάκα.

Από τα αποτελέσματα της μελέτης προέκυψε ότι το IMT στις καρωτίδες και στις μηριαίες αρτηρίες δεν αυξήθηκε και δεν διέφερε σημαντικά ανάλογα με το φύλο

σε άτομα έως 18 ετών, ενώ μετά από την ηλικία των 18 ετών αυξήθηκε μόνο στους άνδρες. Η καθυστέρηση στην αύξηση του IMT στις γυναίκες αποδόθηκε στην προστατευτική επίδραση των οιστρογόνων.<sup>37,38</sup> Η ηλικία και η αρτηριακή πίεση είχαν μικρή επίδραση στη μεταβολή του IMT, σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες.

2) Ishizu και συνεργάτες<sup>34</sup> (2004, Ιαπωνία): μέτρηση του cIMT, με την αυτοματοποιημένη μέθοδο, σε 60 υγιή παιδιά σχολικής ηλικίας (5-14 ετών). Όλα τα παιδιά είχαν LDL<140 mg/dl, HDL>40mg/dl, TG νηστείας<150mg/dl και αρτηριακή πίεση (ΑΠ) <140/90mmHg. Δεν ελάμβαναν κανένα φάρμακο, δεν ήταν καπνιστές και δεν είχαν ιστορικό καρδιακής νόσου. Η μέση ανάλυση των μετρήσεων προέκυψε από 4 εικόνες (frames) για τη δεξιά και αριστερή καρωτίδα αρτηρία. Οι μετρήσεις υπολογίστηκαν στο τέλος της διαστολής. Για την εκτίμηση της αναπαραγωγιμότητας της μεθόδου, εικόνες από 10 άτομα επιλέχθηκαν τυχαία και αναλύθηκαν 2 φορές από 2 εξεταστές. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν αύξηση με την πάροδο της ηλικίας της μέσης και μέγιστης τιμής του cIMT. Η ετήσια αύξηση του μέσου cIMT ήταν 0,009χιλ σύμφωνα με τον τύπο: IMT σε χιλιοστά = (0,009 χ ηλικία σε έτη) + 0,35 (r = 0,39, p =0,002). Επιπλέον, σημειώθηκε ότι ο ρυθμός αύξησης του cIMT με την πάροδο της ηλικίας στα παιδιά ήταν παρόμοιος με αυτόν των υγιών ενηλίκων.<sup>25,39</sup>

3) Jourdan και συνεργάτες<sup>25</sup> (2004, Γερμανία & Πολωνία): στόχοι της μελέτης ήταν ο καθορισμός φυσιολογικών τιμών cIMT και IMT στην επιπολής μηριαία αρτηρία (fIMT), ο προσδιορισμός της εκτατικότητας των καρωτίδων αρτηριών, καθώς επίσης η αξιολόγηση της μάζας σώματος (BMI) και της αρτηριακής πίεσης ως πρώιμους δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου στους εφήβους. Περιλήφθηκαν 247 υγιείς Καυκάσιοι έφηβοι, ηλικίας 10-20 ετών. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν: παρουσία χρόνιας νόσου, κλινικά σημεία οξείας φλεγμονής, χρόνια λήψη φαρμάκων και οικογενειακό ιστορικό υπερχοληστερολαιμίας ή καρδιαγγειακής νόσου σε συγγενείς 1ου βαθμού. Δυο έμπειροι εξεταστές συμμετείχαν στη μελέτη. Η μέτρηση του cIMT στην κοινή καρωτίδα έγινε 1-2cm εγγύς του διχασμού σε μήκος 1cm στο οπίσθιο τοίχωμα ενώ το fIMT μετρήθηκε στην επιπολής μηριαία αρτηρία, στο άνω και μέσο τριτημόριο του μηρού αμφοτερόπλευρα. Για τον υπολογισμό τους χρησιμοποιήθηκε η χειροκίνητη μέθοδος.

*Με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης προέκυψαν τα εξής:*

a) Το cIMT αυξάνεται με την ηλικία, κατά τη 2<sup>η</sup> δεκαετία της ζωής, με πολύ χαμηλό ρυθμό, με την αύξηση να σχετίζεται περισσότερο με το ύψος παρά με

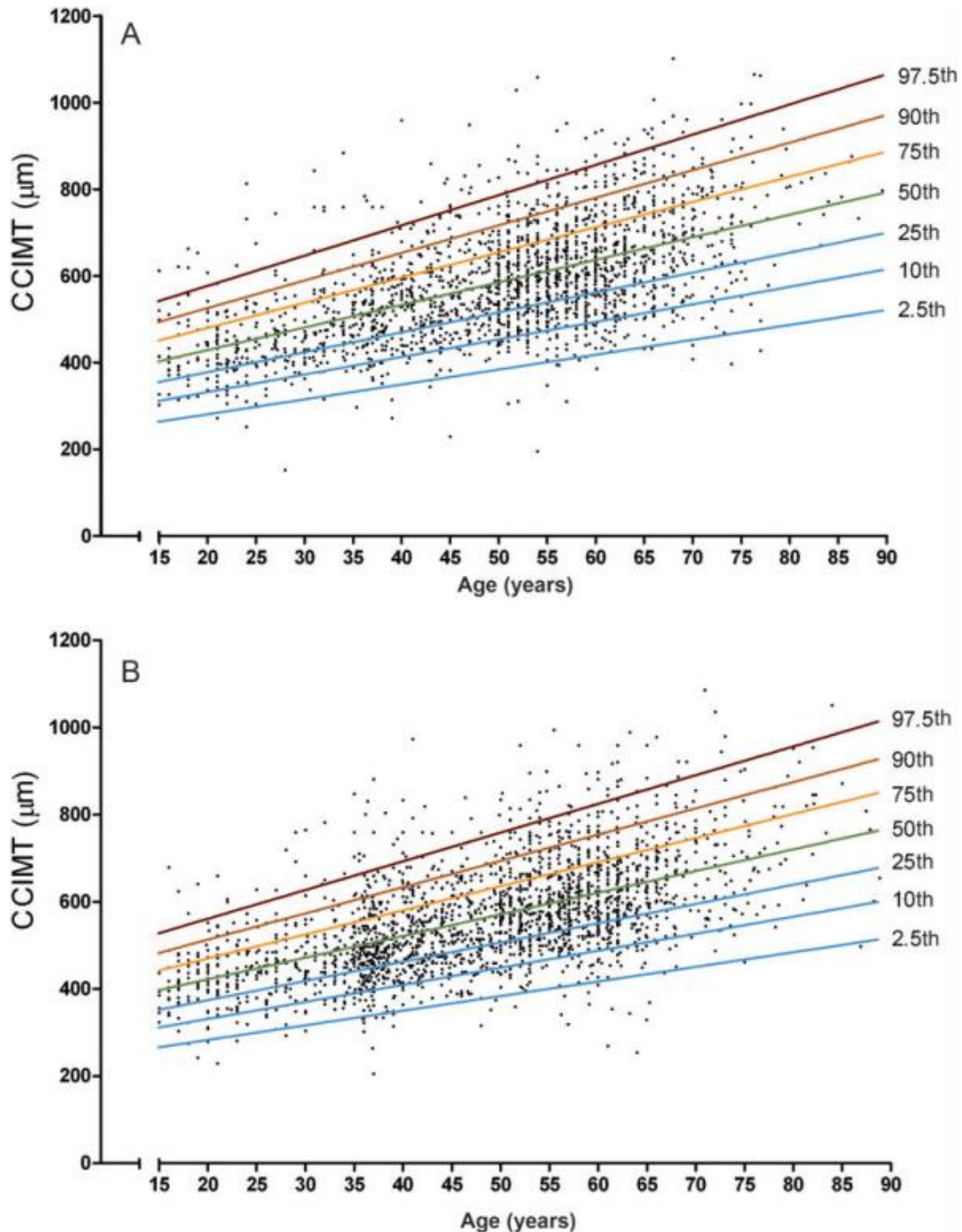
την ηλικία. Η αύξηση με την ηλικία συμφωνεί με τον τύπο 0,009mm/ έτος από την μελέτη των Ishizu και συνεργατών.<sup>34</sup>

- b) Το fIMT αυξάνεται περισσότερο με την ηλικία και το ύψος σε σχέση με το cIMT.
  - c) Διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση των cIMT και fIMT με τη διάμετρο του αγγείου στη διαστολή, το BMI, τη συστολική αρτηριακή πίεση και την πίεση του παλμού.
- 4) Böhm και συνεργάτες<sup>23</sup> (2009, Μόναχο Γερμανίας): εξετάστηκαν 267 παιδιά, 143 κορίτσια και 124 αγόρια, ηλικίας 6-17 ετών. Εκτιμήθηκαν το BMI, το ποσοστό του σωματικού λίπους και η αρτηριακή πίεση. Το cIMT μετρήθηκε με την ημι-αυτοματοποιημένη μέθοδο και εκτιμήθηκαν οι φυσιολογικές τιμές του ανάλογα με το φύλο.

Από τη μελέτη προέκυψε ότι τα αγόρια είχαν υψηλότερο cIMT, συγκριτικά με τα κορίτσια. Επιπλέον, το cIMT μειωνόταν στα κορίτσια που βρίσκονταν στην αρχή της εφηβείας, σε αντίθεση με τα αγόρια. Η μείωση πιθανολογήθηκε ότι οφειλόταν στην επίδραση των οιστρογόνων, τα οποία είναι γνωστό ότι δρουν προστατευτικά στο καρδιαγγειακό σύστημα.<sup>40</sup>

- 5) Tamura και συνεργάτες<sup>41</sup> (Ιαπωνία, 2010): μέτρηση του cIMT σε 52 υγιή παιδιά και εφήβους (39 αγόρια και 13 κορίτσια), ηλικίας 6-14 ετών. Διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση του cIMT με την ηλικία και το ύψος στα αγόρια και με το BMI και τη διαστολική πίεση στα κορίτσια. Επίσης, σημειώθηκε συσχέτιση του cIMT με τον τρόπο ζωής, τις ώρες ύπνου και τις ώρες παρακολούθησης τηλεόρασης.
- 6) Engelen και συνεργάτες<sup>29</sup> (πολυκεντρική μελέτη: 24 ερευνητικά κέντρα από 14 χώρες, 2012): μετρήθηκε το cIMT σε 24.871 άτομα, ηλικίας 15-101 ετών. Το 53% ήταν άρρενες και το 47% θήλεα. Οι μετρήσεις έγιναν στο άπω τοίχωμα της κοινής καρωτίδας σε απόσταση 1-2cm πλησίον του βολβού και σε μήκος 1cm με χρήση του αυτοματοποιημένου συστήματος. Σκοπός της μελέτης ήταν η καταγραφή τιμών αναφοράς του cIMT, ανάλογα με την ηλικία και το φύλο, στο φυσιολογικό πληθυσμό. Από τους συμμετέχοντες στη μελέτη, οι 20.370 (10.451 άνδρες και 9.919 γυναίκες) δεν είχαν ιστορικό με καρδιαγγειακή νόσο. Από τους 20.370 μόνο 4.234 (1.993 άνδρες και 2.241 γυναίκες) αποτέλεσαν την «υγιή» ομάδα για τον καθορισμό των φυσιολογικών τιμών του cIMT σύμφωνα με την ηλικία και το φύλο. Τα άτομα της «υγιούς» ομάδας δεν είχαν ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, δεν ελάμβαναν φάρμακα για αρτηριακή πίεση ή υπερλιπιδαιμία, δεν είχαν

υπέρταση (ΑΠ<140/90 mmHg) ή σακχαρώδη διαβήτη, είχαν αρνητικό ιστορικό καπνίσματος, είχαν επίπεδα ολικής χοληστερόλης <240mg/dl (<6,2mmol/L) και HDL>45mg/dl (>1.17mmol/L) οι άνδρες και >50mg/dl (>1.3mmol/L) οι γυναίκες και το BMI ήταν <30kg/m<sup>2</sup>.



Εικόνες 1 & 2: cIMT ανάλογα με την ηλικία σε A) Υγιείς άνδρες και B) Υγιείς γυναίκες (Engelen και συνεργάτες<sup>29</sup>)



Από τα αποτελέσματα της μελέτης προέκυψαν οι ακόλουθοι τύποι για τον υπολογισμό του cIMT, ανάλογα για την ηλικία:

I. Άρρενες:

mean cIMT (σε  $\mu\text{m}$ ) =  $323,5 + 5,201 \times \text{ηλικία (σε έτη)}$  και

SD cIMT (σε  $\mu\text{m}$ ) =  $57,24 + 0,9027 \times \text{ηλικία (σε έτη)}$

II. Θήλειες:

mean cIMT (σε  $\mu\text{m}$ ) =  $321,7 + 4,971 \times \text{ηλικία (σε έτη)}$  και

SD cIMT (σε  $\mu\text{m}$ ) =  $54,50 + 0,8256 \times \text{ηλικία (σε έτη)}$

Από τη μελέτη επιβεβαιώνεται πιο αυξημένο cIMT, με την πάροδο της ηλικίας, στους άνδρες συγκριτικά με τις γυναίκες. Ωστόσο στους ηλικιωμένους αυτή η διαφορά αμβλύνεται καθώς η αύξηση και στα 2 φύλα είναι παρόμοια: για τους άνδρες  $5,2\mu\text{m} / \text{έτος}$  και για τις γυναίκες  $5\mu\text{m} / \text{έτος}$  ( $p \text{ value} = 0.144$ ) (Εικόνες 1 & 2).

Η μελέτη αυτή είχε αρκετούς περιορισμούς μεταξύ των οποίων ήταν οι διαφορετικές τεχνικές μέτρησης του cIMT, η ανομοιογένεια του υλικού (άτομα από διαφορετική εθνικότητα και διαφορετικό γεωγραφικό πλάτος).

- 7) Doyon και συνεργάτες<sup>27</sup> (2013): Το cIMT μετρήθηκε σε 1.155 υγιή παιδιά και εφήβους, ηλικίας 6-18 ετών, με τη χειροκίνητη μέθοδο μέτρησης (5 μετρήσεις σε κάθε πλευρά) και με την ημιαυτόματη μέθοδο, αναλόγως της διαθεσιμότητάς της. Με βάση τα αποτελέσματα δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά από την ηλικία των 6 έως 14,9 ετών, ενώ από την ηλικία των 15 ετών τα αγόρια εμφάνισαν αυξημένο cIMT, συγκριτικά με τα κορίτσια. Επίσης, παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση του cIMT με το BMI, την αρτηριακή πίεση και την πίεση παλμού.
- 8) Ried-Larsen και συνεργάτες<sup>42</sup> (2013, Δανία-Νορβηγία): μελετήθηκαν προοπτικά 254 παιδιά, ηλικίας 8–10 ετών, για πιθανή συσχέτιση της φυσικής δραστηριότητας με το cIMT. Η μέτρηση του cIMT πραγματοποιήθηκε 6 έτη μετά από την έναρξη της φυσικής δραστηριότητας στο άπω τοίχωμα της δεξιάς και της αριστερής κοινής καρωτίδας με τη χρήση ειδικού λογισμικού.  
Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση του cIMT ή της αρτηριακής σκληρότητας με τη φυσική δραστηριότητα, αλλά επιβεβαιώθηκε ότι η αυξημένη φυσική δραστηριότητα στην παιδική ηλικία συνδέεται με χαμηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο στην εφηβεία.

- 9) Calabro και συνεργάτες<sup>43</sup> (2015, Ιταλία): διερευνήθηκε η πιθανή αιτιολογική συσχέτιση του cIMT και της αρτηριακής σκληρότητας με την ηλικία και το ύψος, σε 131 υγιή παιδιά και εφήβους, ηλικίας 3-16 ετών. Όλοι οι συμμετέχοντες είχαν αρνητικό οικογενειακό ιστορικό αιφνιδίου θανάτου ή μείζονος καρδιαγγειακού επεισοδίου, φυσιολογικό ΗΚΓ και διαθωρακικό καρδιογράφημα. Αιτίες αποκλεισμού από τη μελέτη ήταν η πρόσφατη φλεγμονή, η έντονη αθλητική δραστηριότητα, η ανεπάρκεια μιτροειδούς ή αορτικής βαλβίδας, η αρτηριακή υπέρταση και BMI >90ή εκατοστιαία θέση για την ηλικία. Για τη μελέτη χρησιμοποιήθηκε γραμμικός ηχοβολέας 8MHz. Το cIMT μετρήθηκε χειροκίνητα στο άπω τοίχωμα της δεξιάς και αριστερής κοινής καρωτίδας και υπολογίστηκε ο μέσος όρος.<sup>44</sup> Οι ηλικίες του πληθυσμού χωρίστηκαν ανά 2 έτη (3-4,5-6,7-8,9-10,11-12,13-14 &15-16 ετών).

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης το cIMT συσχετιζόταν με το φύλο και το ύψος. Πιο συγκεκριμένα, στα αγόρια η αύξηση του cIMT με την ηλικία ήταν μεγαλύτερη, ενώ στα κορίτσια η αύξηση ήταν μικρότερη ή απύσχα. Επίσης, το cIMT και η αρτηριακή σκληρότητα συσχετιζόνταν θετικά με το BMI και τη συστολική αρτηριακή πίεση, μόνο στα αγόρια. Οι διαφορές στην αλλαγή του cIMT ανάλογα με την ηλικία και το ύψος μεταξύ αγοριών-κοριτσιών και η απουσία σημαντικής συσχέτισης του cIMT με τη συστολική πίεση και το BMI στα κορίτσια, πιθανόν οφείλονται στις ορμονικές διαφορές μεταξύ των δύο φύλων. Τέλος, στην ίδια μελέτη το cIMT συσχετίστηκε θετικά με την ηλικία και το ύψος μόνο στα αγόρια.

- 10) Juonala και συνεργάτες<sup>39</sup> (2010, Φινλανδία, ΗΠΑ, Αυστραλία): έγινε ανασκόπηση 4 προοπτικών μελετών, που διεξάχθηκαν στη Φινλανδία, στις ΗΠΑ και στην Αυστραλία και αφορούσαν σε συνολικά 4.380 παιδιά και εφήβους, ηλικίας 3-18 ετών, για να αξιολογηθεί η επίδραση των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου της παιδικής-εφηβικής ηλικίας στο cIMT της ενήλικης ζωής.
- Μελέτη στη Φινλανδία (Young Finns study): Το cIMT μετρήθηκε 2 φορές (2001 και 2007) σε 2.653 άτομα στην αριστερή κοινή καρωτίδα σε μήκος 10mm, εγγύς του διχασμού, με λήψη 4 μετρήσεων.
  - Μελέτη στην Αυστραλία (CDAH study): Εξετάστηκαν 415 παιδιά και έφηβοι, ηλικίας 9-15 ετών. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν στην κοινή καρωτίδα, στο οπίσθιο τοίχωμα και σε απόσταση 10mm από το βολβό, με λήψη 6 μετρήσεων στην ηλικία 28-36ετών.

➤ Μελέτη στις ΗΠΑ (Bogalusa Heart Study): Εξετάστηκαν 593 άτομα ηλικίας 5-18 ετών και το cIMT επαναξιολογήθηκε στην ηλικία 20-43 ετών, με λήψη μέγιστων τιμών από την κοινή καρωτίδα, το διχασμό και την έσω καρωτίδα. Για την εξαγωγή συμπερασμάτων χρησιμοποιήθηκε η μέση τιμή από όλες τις μετρήσεις των καρωτιδικών τμημάτων.

➤ Μελέτη στις ΗΠΑ (Muscatine μελέτη): Εξετάστηκαν 11.377 παιδιά και έφηβοι, ηλικίας 8-18 ετών. Οι μετρήσεις ελήφθησαν από το εγγύς και άπω τμήμα της κοινής καρωτίδας, από τον καρωτιδικό διχασμό και από την έσω καρωτίδα αμφοτερόπλευρα.

Και από τις 4 μελέτες, στην ανάλυση χρησιμοποιήθηκε μόνο η μέγιστη τιμή του cIMT από τη μέτρηση στο άπω τοίχωμα της αριστερής κοινής καρωτίδας και επιβεβαιώθηκε η στενή συσχέτιση των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου στην παιδική ηλικία με το cIMT στην ενήλικη ζωή. Ειδικότερα φάνηκε ότι οι μετρήσεις των παραγόντων κινδύνου μετά την ηλικία των 9 ετών είναι προγνωστικές για την υποκλινική αθηροσκλήρωση στην ενήλικη ζωή.

11) Mittelman και συνεργάτες<sup>45</sup> (2010): Έγινε μέτρηση του cIMT σε 599 υγιή παιδιά και εφήβους. Από τη μελέτη προέκυψαν τα παρακάτω:

- a) Τα αγόρια είχαν αυξημένο cIMT σε σύγκριση με τα κορίτσια.
- b) Το cIMT είχε θετική συσχέτιση με βάρος σώματος, BMI z-score, συστολική αρτηριακή πίεση, περίμετρο μέσης(ΠΜ) και λεκάνης, σε αγόρια και κορίτσια.
- c) Το cIMT είχε αρνητική συσχέτιση με HDL-C μόνο στα κορίτσια.
- d) Δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ cIMT και ηλικία, διαστολική πίεση, ολική χοληστερόλη, τριγλυκερίδια και LDL-C, σε αγόρια και κορίτσια. Μετά τις διορθώσεις, το BMI και η ΠΜ αποτελούσαν ανεξάρτητους προγνωστικούς δείκτες του cIMT και στα δύο φύλα.

#### ***A.2.4. Παράγοντες και καταστάσεις που επηρεάζουν το cIMT***

##### ***A.2.4.1. Γενικές γνώσεις***

Όπως έχει ήδη αναφερθεί προηγούμενα, η εξέλιξη του cIMT στα παιδιά και στους εφήβους εξαρτάται από πολλούς παράγοντες όπως είναι η ηλικία, το φύλο, η φυλή, το στάδιο ήβης, το BMI, η κατανομή του λίπους και η αρτηριακή πίεση.

Η παρουσία παραγόντων που αυξάνουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου όπως είναι η δυσλιπιδαιμία, η υπέρταση, ο διαβήτης και άλλες χρόνιες καταστάσεις επηρεάζει επίσης την εξέλιξη του cIMT στα παιδιά και στους εφήβους.

Σε μελέτη σε 119 παιδιά, ηλικίας  $10.5 \pm 0.5$  έτη, προσδιορίστηκαν κάποιοι παράγοντες κινδύνου στεφανιαίας αρτηριακής νόσου (ολική χοληστερόλη, HDL-C, γλυκόζη, BMI και αρτηριακή πίεση), που δρουν αρνητικά στο cIMT. Από τη μελέτη προέκυψε ότι τα παιδιά με 2 ή 3 παράγοντες κινδύνου είχαν σημαντικά αυξημένο cIMT σε σύγκριση με αυτά που δεν είχαν κανένα παράγοντα κινδύνου. Από τους παράγοντες κινδύνου που μελετήθηκαν το BMI ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας του cIMT σε αντίθεση με την HDL-C. Όμως, η HDL-C είχε σημαντική αρνητική συσχέτιση με το BMI. Ο συνδυασμός BMI και HDL-C ήταν ο πιο ισχυρός προγνωστικός παράγοντας του cIMT. Τα παχύσαρκα παιδιά είχαν αυξημένο cIMT δεξιά συγκρινόμενα με τα φυσιολογικού βάρους και τα υπέρβαρα. Οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι η παρουσία 2 ή περισσότερων παραγόντων κινδύνου επηρεάζει αρνητικά το cIMT, με το αυξημένο βάρος να έχει την μεγαλύτερη αρνητική επίδραση.<sup>46</sup>

Στα παιδιά και στους εφήβους, δεν υπάρχει μια ολοκληρωμένη επισκόπηση, σε μια προοπτική επιδημιολογική μελέτη, κατά την πορεία της ζωής, των παραγόντων κινδύνου και των παραγόντων που καθορίζουν το cIMT. Επίσης, είναι πολύ σημαντικό για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων να λαμβάνεται υπόψη η μεθοδολογία μέτρησης του cIMT.

Το 2017, σε μια μελέτη συστηματικής ανασκόπησης και μετανάλυσης περιελήφθηκαν πειραματικές και μελέτες παρατήρησης σε παιδιά, από τη γέννηση έως την ηλικία των 18 χρόνων. Εκτιμήθηκε η επίδραση προγεννητικών και μεταγεννητικών παραγόντων κινδύνου, όπως της ηλικίας κύησης, της παχυσαρκίας, της υπέρτασης, της έκθεσης σε καπνό, της θεραπείας με στατίνη και καταστάσεων κινδύνου π.χ. χρόνιας νεφρικής νόσου και σακχαρώδη διαβήτη, στο cIMT, λαμβάνοντας υπόψη και τις μεθόδους μέτρησής του. Από τη μελέτη διαπιστώθηκε ότι τα παιδιά που είχαν γεννηθεί μικρά για την ηλικία κύησης είχαν αυξημένο cIMT συγκριτικά με τα παιδιά φυσιολογικού μεγέθους.<sup>47,48</sup>

### **Ενδείξεις μέτρησης του cIMT**

Σύμφωνα με την ομάδα εργασίας της Ένωσης της Ευρωπαϊκής Παιδιατρικής Καρδιολογίας (AEPC)<sup>16</sup> και άλλες αναφορές, μέτρηση του cIMT συστήνεται σε παιδιά και εφήβους με:

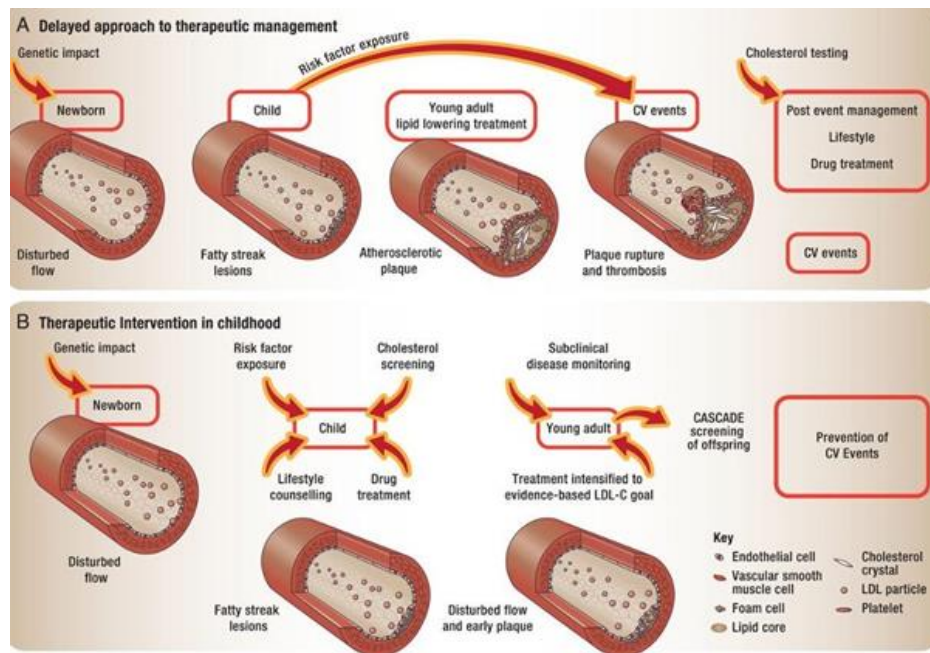
- 1. Παράγοντες ή Καταστάσεις που συνοδεύονται από υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, όπως είναι:**
  - Ομόζυγη οικογενής υπερχοληστερολαιμία

- Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 ή τύπου 2
  - Χρόνια νεφρική νόσος
  - Ορθότοπη μεταμόσχευση καρδιάς ή νεφρού
  - Ιστορικό νόσου Kawasaki με ανευρύσματα στεφανιαίων αρτηριών
- 2. Παράγοντες ή Καταστάσεις που συνοδεύονται από μέτριο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, όπως είναι:**
- Ετερόζυγη οικογενής υπερχοληστερολαιμία
  - Χρόνια φλεγμονώδης ή αυτοάνοση νόσος
  - Ιστορικό νόσου Kawasaki με ανευρύσματα στεφανιαίων αρτηριών που έχουν υποστραφεί.
- 3. Παράγοντες ή Καταστάσεις που συνοδεύονται από χαμηλό κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, όπως είναι:**
- Συγγενής καρδιακή νόσος
  - Ιστορικό νόσου Kawasaki, χωρίς ανευρύσματα στεφανιαίων αρτηριών
  - Επιζήσαντες από νεοπλασματικές νόσους
  - Χαμηλό ή μεγάλο για την ηλικία κύησης βάρος γέννησης (SGA, LGA)
  - Προωρότητα
  - Αρτηριακή υπέρταση
  - Παχυσαρκία

#### ***A.2.4.2. Δυσλιπιδαιμία και cIMT***

Οι διαταραχές των λιπιδίων έχουν σημαντικό ρόλο στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της αθηροσκλήρυνσης. Στις μελέτες Bogalusa Heart Study<sup>49</sup> και PDAY τονίζεται ότι οι πρώιμες εκδηλώσεις αθηροσκλήρυνσης ξεκινούν από την παιδική ηλικία με τη μορφή ζωνών λίπους στο αρτηριακό τοίχωμα (fatty streaks). Οι ζώνες λίπους παριστούν συσσώρευση μακροφάγων με λιπίδια στον έσω χιτώνα των αρτηριών και αποτελούν το πρώιμο στάδιο σχηματισμού αθηρωματικής πλάκας.<sup>50</sup> Τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν δείξει ότι για κάθε 1 mmol / l (38,67mg/dl) μείωσης της LDL-C, ο καρδιαγγειακός κίνδυνος μειώνεται κατά 50%.<sup>51</sup> Της μελέτες Bogalusa και PDAY έχει της διαπιστωθεί ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της Non-HDL-χοληστερόλης και της αθηροσκλήρυνσης.<sup>2,52</sup>

Επομένως, η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση των αυξημένων λιπιδίων στα παιδιά είναι ζωτικής σημασίας για την πρόληψη της αθηροσκληρυντικής διαδικασίας και της στεφανιαίας νόσου, κύριας αιτίας θνητότητας στους ενήλικες.<sup>53</sup> (Εικόνα 1)



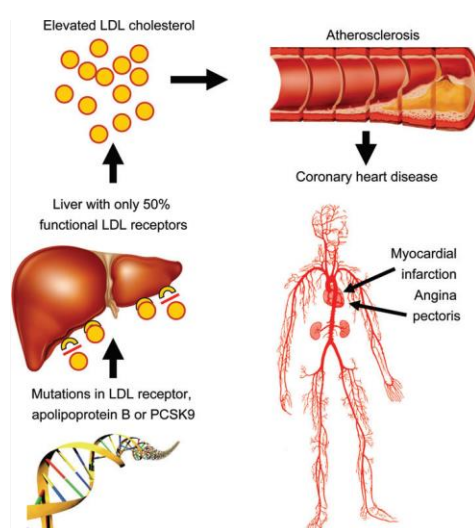
**Εικόνα 1:** Ανάπτυξη πρόωμης αθηροσκληρωτικής αγγειακής νόσου στην FH και η ευεργετική επίδραση της έγκαιρης διάγνωσης και αντιμετώπισης στην πρόγνωση<sup>2</sup>

Η δυσλιπιδαιμία μπορεί να είναι πρωτοπαθής (γενετική), δευτεροπαθής σε καταστάσεις ή νόσους π.χ. παχυσαρκία, υποθυρεοειδισμό, διαταραχές νεφρικής ή ηπατικής λειτουργίας ή να είναι πολυπαραγοντικής αιτιολογίας.

Η οικογενής υπερχοληστερολαιμία (FH) κληρονομείται με το αυτοσωματικό επικρατές γονίδιο, οφείλεται κυρίως σε μεταλλάξεις στον υποδοχέα της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL-R) (80- 93%) ή της απολιποπρωτεΐνης B (ApoB) (5-10%), σε μικρότερο ποσοστό σε μεταλλάξεις στον μετατροπέα της προ-πρωτεΐνης σουμπτιλισίνη / κεξίνη τύπου 9 (proprotein convertase subtilisin kexin 9, PCSK9) (~5%) και σε ένα πολύ μικρό ποσοστό (<1%) σε διαταραχή στη μεταφορά του σύμπλοκου LDL/LDL-R από την επιφάνεια του κυττάρου στο εσωτερικό του (Endocytosis).<sup>4,54-59</sup> Η τελευταία η οποία οφείλεται σε μετάλλαξη στο γονίδιο της LDLRAP1 (Low Density Lipoprotein Receptor Adaptor Protein 1), αποτελεί την υπολειπόμενη μορφή της FH.<sup>4,57</sup>

Η ετερόζυγη FH (HeFH) αποτελεί την συχνότερη πρωτοπαθή δυσλιπιδαιμία της παιδικής ηλικίας. Η συχνότητά της υπολογίζεται παγκοσμίως σε περίπου 1/250 και της

ομόζυγης (HoFH) στο 1/160.000 έως 1/300.000 γεννήσεις στην Ευρώπη.<sup>4,57,60,61</sup> Χαρακτηρίζονται από σημαντικά μειωμένη δραστικότητα ή μειωμένο αριθμό LDL-R στο ήπαρ, με αποτέλεσμα αδυναμία απομάκρυνσης της LDL-χοληστερόλης (LDL-C) από την κυκλοφορία, αυξημένα επίπεδα στο αίμα και συσσώρευσή της στους ιστούς.<sup>62</sup> Στην FH, η συσσώρευση των μορίων της LDL-C στο αρτηριακό τοίχωμα έχει σαν αποτέλεσμα την έναρξη φλεγμονώδους διεργασίας που οδηγεί σε τραυματισμό του αγγείου και εν τέλει σε σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας.<sup>63,64</sup> Η παρατεταμένη έκθεση του αρτηριακού τοιχώματος σε αυξημένα επίπεδα LDL-C π.χ. από την εμβρυϊκή ζωή, επιταχύνει την εναπόθεση της χοληστερόλης στο τοίχωμα των αρτηριών, την αγγειακή φλεγμονή και την εγκατάσταση της αθηροσκλήρυνσης, ειδικά στις στεφανιαίες αρτηρίες και στην αορτή. Τελικό αποτέλεσμα των παραπάνω αλλοιώσεων είναι η εμφάνιση πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου (KAN) (Cardiovascular Heart Disease, CHD).<sup>65-67</sup> (Εικόνα 2)



**Εικόνα 2.** Παθοφυσιολογία της HeFH<sup>57</sup>

Η παρουσία και άλλων διαταραχών του λιπιδαιμικού προφίλ, πλην της αυξημένης LDL-C, όπως τα αυξημένα επίπεδα της λιποπρωτεΐνης (a), [Lp (a)], και των πλούσιων σε χοληστερόλη τριγλυκεριδίων και τα χαμηλά επίπεδα της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης - χοληστερόλης (HDL-C), οδηγούν σε περαιτέρω επιτάχυνση της αθηροσκληρυντικής διεργασίας αυξάνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης πρώιμης KAN.<sup>68,69</sup> Στην HeFH τα επίπεδα τόσο της ολικής όσο και της LDL-C στο πλάσμα συχνά είναι διπλάσια από τα φυσιολογικά.<sup>70,71</sup> Τα αυξημένα επίπεδα LDL-C στο αίμα συνδέονται με την εμφάνιση ξανθωμάτων και ξανθελασμάτων, λόγω εναποθέσεων χοληστερόλης

στους περιφερικούς ιστούς, καθώς επίσης αθηροσκλήρωσης.<sup>70</sup> Να σημειωθεί ότι περίπου το 5% των ασθενών με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου (OEM) κάτω των 60 ετών έχουν HeFH.<sup>71</sup> Στις περιπτώσεις HoFH, τα φυσικά σημεία της διαταραχής εμφανίζονται ήδη από την ενωρίς παιδική ηλικία, ενώ ο κίνδυνος εκδήλωσης στεφανιαίας ή καρδιαγγειακής νόσου από την παιδική ή εφηβική ηλικία είναι πολύ μεγάλος, αν δεν διαγνωστούν και αντιμετωπιστούν έγκαιρα. Η διάγνωση της FH βασίζεται στα φυσικά ευρήματα, τα επίπεδα της LDL-C και το οικογενειακό ιστορικό υπερχοληστερολαιμίας ή και πρόωρης καρδιαγγειακής νόσου. Η διάγνωση μπορεί να επιβεβαιωθεί με τον γονιδιακό έλεγχο.<sup>4</sup>

Επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει ότι τα παιδιά με HeFH βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο πρόωμης αθηροσκληρωτικής και καρδιαγγειακής νόσου αργότερα στη ζωή τους.<sup>72,73</sup> Σε αντίθεση με τους ενήλικες, τα παιδιά με HeFH φαίνεται ότι επηρεάζονται λιγότερο από παράγοντες του τρόπου ζωής όπως είναι το κάπνισμα, η διατροφή και η παχυσαρκία. Μελέτη έδειξε ότι τα παιδιά με HeFH που είχαν 1<sup>ου</sup> ή 2<sup>ου</sup> βαθμού συγγενή με HeFH και πρόωμη ΚΑΝ είχαν υψηλότερα επίπεδα LDL-C και απολιποπρωτεΐνης Β (ApoB) και χαμηλότερα επίπεδα απολιποπρωτεΐνης Α-I (ApoA-I) σε σύγκριση με τα παιδιά που δεν είχαν οικογενειακό ιστορικό πρόωμης ΚΑΝ. Από τα αποτελέσματα της μελέτης προκύπτει ότι το λιπιδαιμικό προφίλ καθώς και το οικογενειακό ιστορικό πρόωμης ΚΑΝ φαίνεται να συσχετίζονται με την μελλοντική εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων.<sup>74</sup>

Τα παιδιά με HeFH εμφανίζουν μειωμένη ενδοθηλιακή λειτουργία και αυξημένο IMT, ενδεικτικά υποκλινικής αθηροσκλήρυνσης.<sup>75,76</sup>

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει αυξημένο cIMT σε παιδιά με HeFH, σε σύγκριση με τα μη HeFH αδέρφια τους ή με υγιείς μάρτυρες παρόμοιας ηλικίας και φύλου.<sup>9,16</sup> Κάποιες άλλες μελέτες δεν διαπίστωσαν κάποια σημαντική διαφορά στο cIMT μεταξύ παιδιών με HeFH και παιδιών χωρίς HeFH ανάλογης ηλικίας και φύλου.<sup>77,78</sup>

Μετα-ανάλυση<sup>9</sup> 12 μελετών έδειξε αυξημένο cIMT στα παιδιά με HeFH. Επιπλέον, δεν διαπιστώθηκε κάποια διαφορά ως προς το cIMT και τη συχνότητα εμφάνισης αθηρωματικών πλακών μεταξύ των παιδιών που κληρονόμησαν την διαταραχή από τον πατέρα τους και αυτών που την κληρονόμησαν από τη μητέρα τους.<sup>9,79</sup>

Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας έδειξε αυξημένο cIMT σε παιδιά με HeFH, σε σύγκριση με τους μάρτυρες, από την ηλικία των 10 ετών. Το cIMT συσχετιζόταν με τα επίπεδα της LDL-C.<sup>80</sup> Η διαφορά στο μέσο cIMT μεταξύ των παιδιών με HeFH και των φυσιολογικών αδελφιών τους φαίνεται ότι είναι σημαντική από την ηλικία των 7



ετών.<sup>81</sup> Παρόμοια ευρήματα έχουν παρατηρηθεί και στο μέσο IMT της μηριαίας αρτηρίας.<sup>82</sup> Σε άλλη μελέτη, τα παιδιά με HeFH είχαν αυξημένο cIMT σε σύγκριση με τα υγιή αδέρφια τους μετά από την ηλικία των 12 ετών.<sup>76</sup> Η ηλικία έχει αναγνωριστεί ως καθοριστικός παράγοντας του cIMT σε εφήβους με HeFH.<sup>5,76</sup> Η αύξηση του cIMT κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας, στα παιδιά με HeFH, φαίνεται ότι είναι 5 φορές πιο γρήγορη συγκριτικά με την αύξηση στα υγιή αδέρφια τους.<sup>76,83</sup> Τα επίπεδα της LDL-C αποτελούν σημαντικό ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη του cIMT.<sup>84</sup> Εκτός από την ηλικία, το φύλο αποτελεί επίσης ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα του cIMT.<sup>76</sup> Στη μελέτη των Guardamagna και συνεργατών,<sup>67</sup> τα παιδιά με HeFH (N=264) είχαν υψηλότερη LDL-C και Apo B καθώς και υψηλότερα aIMT (IMT κοιλιακής αορτής) και cIMT συγκριτικά με τα φυσιολογικά αδέρφια τους (N=100).

Μελέτη των Aggoun και συνεργατών<sup>77</sup> σε 530 αγόρια με HeFH (LDL-C >190mg/dl) έδειξε αυξημένο cIMT σε σύγκριση με των 527 μη-δυσλιπιδαιμικών αγοριών, ανάλογης ηλικίας (μέση ηλικία 11+/-3 έτη), με φυσιολογική αρτηριακή πίεση, βάρος σώματος και αρνητικό ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη ή πρόσφατης νόσου. Η αύξηση δεν συσχετιζόταν με τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης και της LDL-C.

Μελέτη 201 παιδιών με HeFH, ηλικίας 8-18 ετών, έδειξε αυξημένο cIMT συγκριτικά με τα 80 αδέρφια τους, χωρίς HeFH (Wiegman και συνεργάτες).<sup>76</sup> Τα επίπεδα της LDL, η ηλικία και το φύλο ήταν ισχυροί και ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες για το αυξημένο cIMT.<sup>76</sup>

Οι Kusters και συνεργάτες<sup>81</sup> μέτρησαν το cIMT σε 196 παιδιά με HeFH (αγόρια: 44%), ηλικίας 6 έως 17 ετών, προερχόμενα από 14 κλινικές λιπιδίων στην Ολλανδία, στο Βέλγιο, στη Νορβηγία, στον Καναδά και στις Ηνωμένες Πολιτείες και το συνέκριναν με τα 64 υγιή αδέρφια τους (αγόρια:52%). Ο μέσος όρος ηλικίας των παιδιών με HeFH ήταν 12.1±3.3 έτη και των παιδιών χωρίς HeFH 11.9±3.5 έτη. Από τη μελέτη προέκυψε ότι το μέσο cIMT ήταν υψηλότερο στα παιδιά με HeFH σε σύγκριση με τα αδέρφια τους, πριν την ηλικία των 8 ετών. Αυξημένο cIMT διαπιστώθηκε επίσης σε 28 άτομα με HeFH, ηλικίας 11-27 ετών σε σύγκριση με 28 μάρτυρες αναλόγου ηλικίας και φύλου (Lavrencic και συνεργάτες).<sup>85</sup>

Είναι γνωστό ότι η LDL-C μεταφέρει περίπου το 80% της χοληστερόλης στο αίμα και ότι τα μόρια της δεν είναι ομοιογενή, αλλά έχουν διαφορετικό μέγεθος και πυκνότητα.<sup>86</sup> Τα μικρά και πυκνά μόρια (sdLDL) είναι πιο επιρρεπή στην οξειδωση<sup>87-</sup><sup>89</sup> και πιο αθηρογόνα σε σύγκριση με τα μεγαλύτερα και πιο αραιά.<sup>90,91</sup> Ο αριθμός και

το μέγεθος των μορίων της LDL-C φαίνεται ότι είναι καλύτεροι προγνωστικοί δείκτες του καρδιαγγειακού κινδύνου συγκριτικά με τα ολικά επίπεδα της LDL-C.<sup>92,93</sup>

Στη μελέτη των Rodríguez-Bojabad και συνεργατών<sup>94</sup> συμμετείχαν 183 παιδιά και έφηβοι ηλικίας 4-18 ετών, εκ των οποίων 82 είχαν διαγνωστεί με FH και 101 αποτέλεσαν τους φυσιολογικούς μάρτυρες. Τα άτομα με FH είχαν κατά 36% αυξημένα σωματίδια LDL συγκριτικά με τα φυσιολογικά. Οι αναλογίες σε μεγάλα, μεσαίου μεγέθους και μικρά μόρια LDL ήταν παρόμοιες στις δύο ομάδες. Η μέση τιμή του cIMT δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων. Επιπλέον, σημαντική συσχέτιση μεταξύ του cIMT και των sdLDL διαπιστώθηκε στα άτομα με FH, ειδικά στις ηλικίες άνω των 14 ετών, εύρημα το οποίο δείχνει ότι πιθανόν η αρνητική επίδραση της LDL στα αγγεία σχετίζεται με το χρόνο έκθεσης. Ακόμη, τα μέσα επίπεδα της Lp(a) στα άτομα με FH (18.79 mg/dl) ήταν υψηλότερα συγκριτικά με αυτά των μαρτύρων (13.33 mg/dl).

Η HeFH χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα LDL-C σε μικρή ηλικία με αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο για πρόωμη έναρξη αθηροσκλήρυνσης και εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου.<sup>95-97</sup> Είναι γνωστό ότι αφενός η μεταβολή της ενδοθηλιακής λειτουργίας από τα αυξημένα επίπεδα LDL-C και αφετέρου η συσσώρευση εστέρων χοληστερόλης στον έσω χιτώνα των στεφανιαίων, εγκεφαλικών και περιφερικών αρτηριών επιφέρουν αύξηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα στις περιφερικές αρτηρίες στα παιδιά με FH συγκριτικά με φυσιολογικούς μάρτυρες παρόμοιας ηλικίας.<sup>98</sup>

Παιδιά με τα υψηλότερα επίπεδα LDL-C και τα χαμηλότερα επίπεδα HDL-C ή παιδιά με χαμηλά επίπεδα απολιποπρωτεΐνης AI κινδυνεύουν σημαντικά για εμφάνιση καρδιαγγειακού επεισοδίου.<sup>74,99</sup>

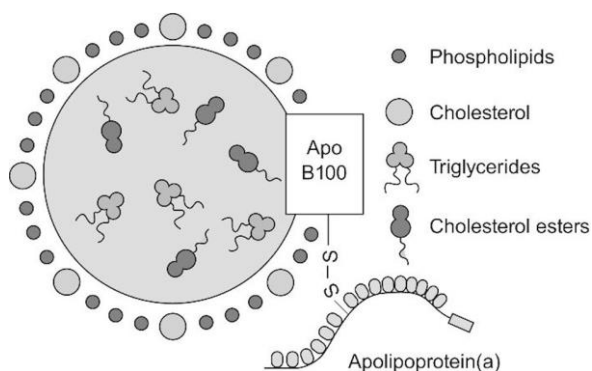
Σε παιδιά με HeFH αλλά και FCH (οικογενή συνδυασμένη δυσλιπιδαιμία) έχουν επίσης διαπιστωθεί αυξημένα επίπεδα hs-CRP αίματος και P-σελεκτίνης σε σύγκριση με τους μάρτυρες.<sup>100,101</sup> Η τελευταία έχει συσχετιστεί με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, την παθογένεια της αθηρωμάτωσης και τη θρόμβωση.<sup>102,103</sup> Θετική συσχέτιση διαπιστώθηκε μεταξύ των επιπέδων διαλυτής P-σελεκτίνης και του cIMT. Ακόμη, προοπτικές επιδημιολογικές μελέτες σε ενήλικες έχουν δείξει αυξημένο αγγειακό κίνδυνο στα άτομα με αυξημένα επίπεδα P-σελεκτίνης.<sup>104,105</sup>

Τα άτομα με υπερχοληστερολαιμία έχουν επίσης αυξημένο οξειδωτικό στρες και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία όπως αυτή ελέγχεται με το FMD, υποδηλώνοντας αλληλεπίδραση μεταξύ τους.<sup>106</sup>

Οι Martino και συνεργάτες<sup>107</sup> (2008) μελέτησαν την δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, μέσω της μέτρησης του FMD, του cIMT και του οξειδωτικού στρες, με μέτρηση των

ισοπροστανών ούρων (urinary isoprostanes), σε 50 παιδιά με HeFH και σε 50 παιδιά παρόμοιας ηλικίας χωρίς HeFH. Από τη μελέτη προέκυψε ότι τα παιδιά με HeFH είχαν σημαντικά υψηλότερο οξειδωτικό στρες και cIMT και χαμηλότερο FMD από τα παιδιά χωρίς HeFH. Οι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι το οξειδωτικό στρες έχει σημαντικό ρόλο στις ανατομικές και λειτουργικές μεταβολές του αρτηριακού τοιχώματος στα παιδιά με πρόωμη αθηρωμάτωση.

Η αυξημένη λιποπρωτεΐνη (a), [Lp (a)], θεωρείται ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για πρόωμη ΚΑΝ σε ενήλικες, έχοντας ιδιαίτερο ρόλο στην εμφάνιση οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου (ΟΕΜ) και στη στένωση των καρωτίδων αρτηριών και της αορτικής βαλβίδας.<sup>108-110</sup> Η Lp (a) είναι ένα σωματίδιο που περιέχει την απολιποπρωτεΐνη Β100, η οποία συνδέεται με την απολιποπρωτεΐνη (a) (Εικόνα 3).



**Εικόνα 3:** Σχηματική αναπαράσταση της Lp(a).<sup>111</sup>

Τα αυξημένα επίπεδα της Lp(a) φαίνεται ότι συμβάλλουν στην αθηρογένεση μέσω της άμεσης εναπόθεσης στο αρτηριακό τοίχωμα προφλεγμονωδών κυτοκινών, ενώ παράλληλα αποτελούν προδιαθεσικό παράγοντα ενδοαγγειακής θρόμβωσης καθώς αναστέλλουν τη θρομβόλυση.<sup>112-114</sup> Τα επίπεδα της Lp(a) φαίνεται ότι κληρονομούνται με επικρατητικό σωματικό γονίδιο. Η διατροφή και ο τρόπος ζωής δεν φαίνεται να τα επηρεάζουν ιδιαίτερα.<sup>115</sup> Εκτιμάται ότι αυξημένα επίπεδα Lp (a), δηλαδή  $\geq 30\text{mg/dL}$ , εμφανίζει το 30% των Καυκάσιων και έως και το 70% των Αφροαμερικανών.<sup>116</sup>

Δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες σχετικά με την επίδραση της αυξημένης Lp(a) στο καρδιαγγειακό σύστημα, κατά την παιδική ηλικία. Παιδιά με οικογενειακό ιστορικό πρόωμης ΚΑΝ φαίνεται ότι έχουν υψηλά επίπεδα Lp(a), ακόμη και από την ηλικία των 2–4 ετών.<sup>117-120</sup> Γενικά, τα συμπεράσματα των μελετών όσον αφορά στο

ρόλο της Lp(a) κατά τα αρχικά στάδια της αθηροσκλήρωσης,<sup>121-123</sup> και σε άτομα με HeFH,<sup>124</sup> είναι αντικρουόμενα.

Επιπλέον, τα αποτελέσματα των μελετών ως προς τη συχνότητα ανεύρεσης αυξημένων επιπέδων Lp(a) στα παιδιά με HeFH σε σύγκριση με τα παιδιά χωρίς HeFH είναι επίσης αντικρουόμενα. Κάποιες μελέτες έδειξαν αυξημένη Lp(a) στα παιδιά με HeFH συγκριτικά με τους μάρτυρες.<sup>125,126</sup> Υποστηρίζεται μάλιστα ότι τα υψηλά επίπεδα Lp(a), από την παιδική ηλικία, θέτουν τα άτομα με HeFH σε πιο αυξημένο κίνδυνο για αθηροσκληρυντική καρδιαγγειακή νόσο (ASCVD).<sup>127</sup> Αντιθέτως, σε άλλες μελέτες δεν διαπιστώθηκε καμία διαφορά στα επίπεδα της Lp(a) μεταξύ των παιδιών με και χωρίς HeFH.<sup>128,129</sup>

Μελέτη σε παιδιά με HeFH έχει δείξει συσχέτιση των αυξημένων επιπέδων Lp(a) με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (μειωμένο FMD).<sup>123</sup> Σε άλλη μελέτη, σε 257 παιδιά υψηλού κινδύνου από τα οποία τα 147 είχαν φυσιολογική Lp(a) και τα υπόλοιπα αυξημένη, δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση της αυξημένης Lp(a) με αυξημένο cIMT και PWV. Και σε αυτή τη μελέτη διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ αυξημένης Lp(a) και οικογενειακού ιστορικού πρώιμης ΚΑΝ, ιδίως στα παιδιά των Αφροαμερικανών. Επιπλέον, η αυξημένη Lp(a) συσχετιζόταν με χαμηλότερα επίπεδα τριγλυκεριδίων.<sup>111</sup> Στη μελέτη των Tonstad και συνεργατών,<sup>130</sup> το 42% από τα 91 HeFH παιδιά και εφήβους, ηλικίας 10-19 ετών, με γνωστή μετάλλαξη στο γονίδιο του LDL-R, είχαν αυξημένα επίπεδα Lp(a) ( $\geq 30$  mg/L). Στην ομάδα των μαρτύρων το αντίστοιχο ποσοστό ήταν 20%. Το cIMT ήταν αυξημένο στα παιδιά με HeFH σε σύγκριση με τους μάρτυρες, είχε θετική συσχέτιση με την Apo-B και το ινωδογόνο, αλλά δεν συσχετιζόταν με τα επίπεδα της Lp(a). Επιπλέον, μελετήθηκαν τα επίπεδα ομοκυστεΐνης πλάσματος τα οποία ήταν παρόμοια σε παιδιά με HeFH και μάρτυρες.<sup>130</sup> Η συμβολή της αυξημένης Lp(a) στον σχηματισμό της καρωτιδικής πλάκας είναι αμφιλεγόμενη.<sup>131</sup> Οι Sun και συνεργάτες αξιολόγησαν 148 άτομα (77 άνδρες και 71 γυναίκες) με HeFH και διαπίστωσαν ότι το cIMT και η εμφάνιση αθηρωματικής πλάκας δεν διέφεραν μεταξύ αυτών με Lp(a)  $\geq 30$ mg/dL και αυτών με Lp(a)  $< 30$ mg/dL.<sup>131</sup> Ωστόσο, σε άλλη μελέτη<sup>132</sup> παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της συχνότητας εμφάνισης της ετερογενούς(διαταραχή της ηχωγένειας) πλάκας στα άτομα με υψηλά επίπεδα Lp(a) ( $p < 0,03$ ). Σε μια πιο πρόσφατη μελέτη σε ασθενείς με HeFH ( $n = 151$ ), οι συγκεντρώσεις της Lp(a) συσχετιζόνταν με καρδιαγγειακή νόσο (CHD), αλλά όχι με καρωτιδική στένωση ή με περιφερική αρτηριακή νόσο.<sup>133</sup>

Γενικά, ο ρόλος της Lp(a) στην καρωτιδική αθηροσκλήρωση σε άτομα με HeFH δεν είναι απολύτως ξεκαθαρισμένος και απαιτεί περαιτέρω έρευνα.

Η παρουσία αυξημένης αρτηριακής συστολικής πίεσης (SBP) σε παιδιά με υπερχοληστερολαιμία φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο αθηροσκλήρυνσης. Σε μελέτη των Krebs και συνεργατών<sup>134</sup> (2009), το cIMT ήταν πιο αυξημένο στα παιδιά με υπερχοληστερολαιμία και αυξημένη SBP, συγκριτικά με των παιδιών με υπερχοληστερολαιμία και φυσιολογική SBP και των παιδιών χωρίς υπερχοληστερολαιμία με φυσιολογική ή αυξημένη SBP.

Ο προληπτικός έλεγχος για πιθανή καρωτιδική αρτηριακή στένωση (CAS) σε μη συμπτωματικά άτομα, ειδικά σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου, όπως είναι τα άτομα με FH θεωρείται ότι είναι αποτελεσματικός βάση του κόστους(cost-effective).<sup>79</sup> Η δε Ιαπωνική Παιδιατρική Εταιρεία και η Ιαπωνική κοινότητα για την αθηροσκλήρυνση προτείνουν την μέτρηση του cIMT σε όλα τα παιδιά και τους εφήβους με HeFH, για την εκτίμηση της πρόωμης αθηροσκλήρυνσης.<sup>135</sup>

#### ***A.2.4.2.1. Υπολιπιδαιμική αγωγή & cIMT***

Δεδομένου ότι, όπως έχει αναφερθεί ανωτέρω, τα παιδιά και οι έφηβοι με HeFH εμφανίζουν από ενωρίς ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και αυξημένο cIMT, η έγκαιρη και επαρκής μείωση των επιπέδων της LDL-C είναι σημαντική για την πρόληψη της εγκατάστασης ή την καθυστέρηση της εξέλιξης της αθηροσκληρυντικής διεργασίας και για την πρόληψη μελλοντικής καρδιαγγειακής νόσου.<sup>4,75,76,81,136</sup>

Ένας από τους πιο σημαντικούς στόχους για τη μείωση του κινδύνου αθηροσκλήρωσης και ΚΑΝ είναι η μείωση των επιπέδων της LDL-C και η βελτίωση των επιπέδων των μικρών-πυκνών μορίων της (sdLDL).<sup>137</sup>

Σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες, τα παιδιά με HeFH αντιμετωπίζονται με θεραπευτικές αλλαγές στον τρόπο ζωής ή και φαρμακευτική αγωγή.<sup>138</sup>

##### ***A.2.4.2.1.1. Επίδραση θεραπευτικών αλλαγών στον τρόπο ζωής στο cIMT.***

Οι θεραπευτικές αλλαγές στον τρόπο ζωής περιλαμβάνουν διαιτητικές αλλαγές, φυσική άσκηση και αποφυγή συνθησιών που βλάπτουν την καρδιαγγειακή υγεία όπως είναι η έκθεση σε καπνό και η κατανάλωση αλκοόλ και συστήνονται σε όλα τα παιδιά με υπερχοληστερολαιμία.<sup>57</sup>

Οι θεραπευτικές αλλαγές στον τρόπο ζωής, με έμφαση στην υγιεινή διατροφή, μπορούν να παίξουν σημαντικό ρόλο στην μείωση της αθηρογόνου δράσης του λιπιδαιμικού προφίλ.<sup>137</sup>

Πρόσφατη μελέτη σε παχύσαρκα παιδιά προ-εφηβικής ηλικίας, που ήταν μεταβολικά υγιή, έδειξε ότι οι παθολογικές τιμές του cIMT επανήλθαν στα φυσιολογικά επίπεδα μετά από 12-μηνη τροποποίηση στον τρόπο ζωής, που περιελάμβανε εφαρμογή Μεσογειακής διατροφής και προγράμματος φυσικής άσκησης. Επιπλέον, διαπιστώθηκαν σημαντική μείωση του σωματικού βάρους και του BMI, με μείωση του ολικού λίπους και αύξηση της μυϊκής μάζας.<sup>139</sup>

Αρκετές μελέτες αναφέρονται στην βελτίωση των αθηρογενετικών λιποπρωτεϊνών με τη συμπληρωματική χορήγηση φυσικών προϊόντων, nutraceuticals & herbal medicine π.χ. φυτοστερολών και φυτικών ελαίων, προϊόντων με μαγιά κόκκινου ρυζιού, κ.ά., με μερικά εξ αυτών να μειώνουν εκτός από την LDL-C και την sdLDL-C. Η επίδραση όλων των παραπάνω στην εξέλιξη του cIMT δεν έχει μελετηθεί επαρκώς, με τις μελέτες σε παιδιά και εφήβους να είναι από ελάχιστες έως μηδενικές.<sup>137</sup>

#### **A) Διατροφή**

Η σωστή διατροφή πρέπει να αρχίζει ενωρίς στη ζωή. Μελέτες μακροχρόνιας παρακολούθησης διαπίστωσαν ότι τα παιδιά που έχουν θηλάσει εμφανίζουν χαμηλότερα επίπεδα χοληστερόλης, χαμηλότερο BMI και χαμηλότερο cIMT στην ενήλικη ζωή.<sup>136</sup> Επίσης, η διατροφή στην παιδική ηλικία έχει επίδραση στην καρδιαγγειακή λειτουργία αργότερα στη ζωή τους.

Αυτοψίες έχουν δείξει ότι αθροίσεις λιπιδίων στον έσω χιτώνα των αρτηριών συχνά απαντούν κατά τη γέννηση, γεγονός που δείχνει ότι το προγεννητικό περιβάλλον παίζει ρόλο στην παθογένεια της αθηροσκλήρωσης. Σε ζωικά μοντέλα μια περιορισμένη ή μη ισοζυγισμένη διατροφή κατά τη διάρκεια της κύησης μπορεί να επηρεάσει την ευαισθησία στην αθηροσκλήρωση. Όμως, στους ανθρώπους η σχέση μεταξύ της διαίτας της εγκύου και της αθηρογένεσης δεν έχει διευκρινιστεί. Μελέτη του cIMT σε 216 παιδιά ηλικίας 9 χρόνων, των οποίων οι μητέρες συμμετείχαν σε μία μελέτη διατροφής κατά τη διάρκεια της κύησης, έδειξε ότι το αυξημένο cIMT των παιδιών είχε σημαντική συσχέτιση με χαμηλότερη ενεργειακή πρόσληψη κατά τα πρώιμα ή όψιμα στάδια της κύησης, αφού έγινε διόρθωση για το φύλο, το βάρος, την αρτηριακή πίεση και την φυσική άσκηση. Το cIMT ήταν μεγαλύτερο στα αγόρια, στα βαρύτερα παιδιά, σε αυτά που είχαν υψηλότερη αρτηριακή συστολική πίεση και σε αυτά που ασκούσαν

λιγότερο. Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι η χαμηλή ενεργειακή πρόσληψη κατά τη διάρκεια της κύησης μπορεί να αυξήσει την ευαισθησία στην αθηρογένεση στο παιδί.<sup>140</sup> Η διαίτα με χαμηλά ποσά κεκορεσμένου λίπους και χοληστερόλης μπορεί να μειώσει τα επίπεδα της LDL-C, κατά μέσο όρο από 7-10% (Engler και συνεργάτες),<sup>141</sup> αν και μεγαλύτερη μείωση της τάξης του 24% έχει αναφερθεί (Sanchez-Bayle & Soriano- Guillen).<sup>142</sup>

Δεν υπάρχουν αρκετές μελέτες στα παιδιά και στους εφήβους που να αποδεικνύουν τη συσχέτιση των διατροφικών προτύπων με την υποκλινική αθηροσκλήρωση, όπως αυτή εκτιμάται με την μέτρηση του cIMT.

Μελέτη 339 υπέρβαρων και παχύσαρκων παιδιών (BMI Z-score > 1), ηλικίας 6-13 ετών, έδειξε ότι το cIMT ήταν σημαντικά χαμηλότερο σε αυτά που ήταν σε υγιεινή διατροφή, αφού έγινε διόρθωση για την ηλικία, το φύλο, το στάδιο ήβης, την έκθεση σε καπνό, τη φυσική δραστηριότητα, το % λίπος σώματος και την πρόσληψη μαγνησίου και ενέργειας. Αντίθετα, δεν βρέθηκε συσχέτιση στις περιπτώσεις παραδοσιακής ή ανθυγιεινής διατροφής. Οι συγγραφείς καταλήγουν ότι η υγιεινή διατροφή μπορεί να εμποδίσει την αύξηση του cIMT στα υπέρβαρα και παχύσαρκα παιδιά.<sup>143</sup>

Η Μεσογειακή διατροφή φαίνεται να δρα προστατευτικά στο καρδιαγγειακό σύστημα, λόγω του χαμηλού ποσού λίπους και του αυξημένου ποσού αντιοξειδωτικών παραγόντων. Το λιπιδαιμικό προφίλ και η οξειδωτική κατάσταση αντιπροσωπεύουν δύο πολύ σημαντικούς παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την ενδοθηλιακή λειτουργία, ακόμη και κατά τα πρώιμα στάδια των καρδιαγγειακών νόσων. Μελέτη της επίδρασης της 12μηνιας εφαρμογής Μεσογειακής διατροφής στο λιπιδαιμικό προφίλ και στο cIMT 36 προ-εφηβικών παιδιών έδειξε τα ακόλουθα: πριν την έναρξη εφαρμογής της Μεσογειακής διαίτας, τα παιδιά με υπερχοληστερολαιμία είχαν σημαντικά υψηλότερο cIMT (δεξιά & αριστερά) συγκριτικά με τους 32 μάρτυρες, χωρίς υπερχοληστερολαιμία. Μετά από τους 12 μήνες εφαρμογής της Μεσογειακής διαίτας, στα παιδιά με υπερχοληστερολαιμία παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της ολικής χοληστερόλης, της LDL-C και του cIMT. Επιπλέον, στο τέλος της παρακολούθησης το Δ του BMI-SD και το Δ της LDL-C συσχετιζόνταν σημαντικά και ανεξάρτητα με τις αλλαγές του cIMT. Οι συγγραφείς καταλήγουν ότι η Μεσογειακή διαίτα αποτελεί μια αξιόλογη προσέγγιση στην αντιμετώπιση της υπερχοληστερολαιμίας, ακόμη και κατά την παιδική ηλικία.<sup>144</sup>

Σε μια προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη, το aIMT και το cIMT, καθώς και η εκτατότητά τους, μετρήθηκαν επανειλημμένα σε υγιή παιδιά, που ήταν σε εξατομικευμένη διατροφική συμβουλευτική από τη βρεφική ηλικία μέχρι την ενηλικίωση, στις ηλικίες των 11 (n = 439), 13 (n = 499), 15 (n = 506), 17 (n = 477) & 19 (n=429) χρόνων. Κύριος στόχος της διατροφικής συμβουλευτικής ήταν η βελτίωση της κατανομής του λίπους της τροφής στο διαιτολόγιο τους. Στόχος ήταν η σχέση κεκορεσμένου προς μονοακόρεστο & πολυακόρεστο λίπος να είναι 1:2 και το κεκορεσμένο λίπος να αποτελεί <10% της ολικής ενέργειας. Στη μελέτη περιελήφθησαν αυτοί που είχαν επιτύχει τουλάχιστον τον ένα από τους στόχους. Τα άτομα αυτά είχαν χαμηλότερο aIMT και καλύτερη αορτική εκτατότητα συγκριτικά με τα ανάλογης ηλικίας και φύλου παιδιά που δεν είχαν επιτύχει το στόχο.<sup>145</sup>

Σε μελέτη της επίδρασης διατροφικών παρεμβάσεων – διαφορετικής πρόσληψης πρωτεΐνης - κατά τη βρεφική ηλικία στο cIMT στην ηλικία των 5 χρόνων, διαπιστώθηκε ότι το cIMT δεν επηρεάζεται από την υψηλή ή χαμηλή πρόσληψη πρωτεΐνης.<sup>146</sup>

Μελέτη ανασκόπησης σε ενήλικες έδειξε χαμηλότερο cIMT σε αυτούς που προσλάμβαναν μεγαλύτερα ποσά φρούτων, δημητριακών ολικής άλεσης και υδατοδιαλυτών φυτικών ινών και χαμηλότερα ποσά κεκορεσμένου λίπους. Το ελαιόλαδο είχε αρνητική συσχέτιση με το cIMT, με σημαντικό όφελος να έχει η κατανάλωση > 34 g ημερησίως. Η κατανάλωση > 93 g φρούτων, > 0,79 μερίδων δημητριακών ολικής άλεσης, > 25g υδατοδιαλυτών φυτικών ινών ημερησίως, συσχετιζόνταν με χαμηλότερο cIMT. Αντίθετα, για κάθε αύξηση του κεκορεσμένου λίπους κατά 10 g ημερησίως παρατηρήθηκε αύξηση του cIMT κατά 0,03 mm. Οι συγγραφείς καταλήγουν ότι μια διατροφή στα πρότυπα της Μεσογειακής, η οποία περιλαμβάνει υψηλά ποσά φρούτων, δημητριακών ολικής άλεσης, υδατοδιαλυτών φυτικών ινών, ελαιόλαδου και χαμηλών ποσών κεκορεσμένου λίπους, μπορεί να βελτιώσει την εξέλιξη του cIMT.<sup>147</sup>

Η εφαρμογή υποθερμιδικής διαίτας με τροφές με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη σε παχύσαρκα παιδιά είχε ευνοϊκή επίδραση στο cIMT και την αρτηριακή σκληρότητα.<sup>143,148</sup>

Η συμπληρωματική χορήγηση φρούτων π.χ. αβοκάντο, χυμού φράουλας, αποξηραμένες φράουλες κ.ά., μειώνει τα επίπεδα των sdLDL. Σημαντική μείωση του μεγέθους των μορίων της LDL έχει επίσης αναφερθεί και μετά από κατανάλωση αμυγδάλων, φυστικιών και καρυδιών.<sup>137</sup>



Η καθημερινή χορήγηση 400 g καφέ ρυζιού (partially-abraded) σε προ-διαβητικούς, υπέρβαρους ενήλικες έδειξε σημαντική μείωση των μικρών και πολύ μικρών μορίων της LDL και αύξησή τους σε αυτούς που ελάμβαναν 400g λευκού ρυζιού.<sup>149</sup>

#### A.1) Φυτικές στερόλες και στανόλες (Plant sterols and stanols or Phytosterols)

Οι φυτικές στερόλες και στανόλες μειώνουν την απορρόφηση της χοληστερόλης αναστέλλοντας τη διαλυτότητα της στα μικκύλια.<sup>150,151</sup> Αυτό οδηγεί σε αύξηση της έκφρασης του υποδοχέα της LDL-C με αποτέλεσμα την μείωση των επιπέδων της στο αίμα.<sup>152,153</sup> Η καθημερινή κατανάλωση 2-2,5 g φυτικών στερολών/στανολών συστήνεται στα πλαίσια των θεραπευτικών αλλαγών στον τρόπο ζωής στα παιδιά και στους εφήβους με HeFH ή άλλης αιτίας υπερχοληστερολαιμία (εκτός από την σπάνια κληρονομική διαταραχή, την φυτοστερολαιμία ή σιτοστερολαιμία).<sup>154-156</sup> Η μέση μείωση των επιπέδων της LDL-C στα παιδιά με HeFH που λαμβάνουν φυτικές στερόλες/στανόλες είναι περίπου 10%.<sup>154-156</sup> Η χορήγηση είναι ασφαλής, χωρίς ανεπιθύμητες δράσεις.<sup>154,157</sup> Μελέτη των de Jongh και συνεργατών,<sup>158</sup> σε παιδιά με HeFH, ηλικίας 5–12 ετών, έδειξε ότι η ημερήσια λήψη 2,3 g φυτικών στερολών μείωσε την LDL-C κατά 14% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Μελέτη από το Ιατρείο Διαταραχών των Λιπιδίων της Β' Παιδιατρικής Κλινικής του ΕΚΠΑ, έδειξε σημαντική μείωση των επιπέδων της LDL-C, με ανάλογη μείωση και της sdLDL-C, σε 59 παιδιά και εφήβους που ελάμβαναν 2-2,5 g φυτικών στερολών καθημερινά, σε σύγκριση με 34 παιδιά και εφήβους, ανάλογης ηλικίας και φύλου που δεν είχαν δυσλιπιδαιμία.<sup>159</sup> Παρόμοια αποτελέσματα έχουν αναφερθεί και σε ενήλικες.<sup>137</sup>

Αν και αρκετές κλινικές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει τις ευεργετικές δράσεις της κατανάλωσης φυτικών στερολών/στανολών στα επίπεδα της χοληστερόλης, η σχέση μεταξύ φυτοστερολών και εξέλιξης της αθηροσκλήρωσης παραμένει αδιευκρίνιστη. Μελέτη σε ενήλικες άνδρες και γυναίκες έδειξε ότι η μέτρια αύξηση της πρόσληψης φυτικών στερολών μέσω της διατροφής δρα ευεργετικά στην πρόληψη της ανάπτυξης αθηροσκλήρωσης. Η μεγαλύτερη κατανάλωση, εκτός από χαμηλότερα επίπεδα ολικής LDL και Non-HDL-χοληστερόλης, συνοδευόταν από μικρότερο πάχος του τοιχώματος της αριστεράς έσω καρωτίδας και στα δύο φύλα, αφού προηγούμενα έγινε διόρθωση για την ηλικία, το BMI, την εμμηνορρυσιακή κατάσταση και την διαιτητική πρόσληψη ενέργειας, χοληστερόλης, κεκορεσμένου λίπους και φυτικών ινών.<sup>160</sup> Η

προσλαμβανόμενη ποσότητα φυτικών στερολών ήταν ανάλογη με αυτή της Μεσογειακής διατροφής δηλαδή 315-375 mg ημερησίως.<sup>161-164</sup> Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι οι φυτικές στερόλες μπορούν να μειώσουν την CRP, να βελτιώσουν τους δείκτες φλεγμονής και την ενδοθηλιακή λειτουργία.<sup>165</sup>

Η κατανάλωση φυτοστερολών φαίνεται να μην επιδρά στο FMD, αν και μετέπειτα μελέτες έδειξαν ευεργετικές αλλαγές στην ελαστικότητα και ενδοθηλιακή λειτουργία των αρτηριών στα άτομα με χαμηλά baseline επίπεδα.<sup>166-167</sup> Σε μία μελέτη ελέγχθηκε αν κάποιος από τους συνήθεις πολυμορφισμούς των ABCG5 & ABCG8 γονιδίων ρυθμίζει τη δομή και την λειτουργία των αγγείων καθώς και το μεταβολισμό της χοληστερόλης σε υπερχοληστερολαιμικά άτομα, πριν και 1 χρόνο μετά από τη χορήγηση φυτοστερολών. Επιπλέον, εκτιμήθηκε αν οι πολυμορφικές θέσεις ρυθμίζουν την απάντηση στη χορήγηση των φυτοστερολών με μείωση της χοληστερόλης ορού. Οι πολυμορφισμοί του ABCG8 συνδέονταν με τις διακυμάνσεις της ενδοθηλιακής λειτουργίας, ενώ δεν συνδέονταν με τις αλλαγές στην χοληστερόλη αίματος ή στην απορρόφηση των φυτοστερολών κατά τη διάρκεια χορήγησής τους. Η αύξηση των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων(PUFA) μαζί με άλλες διατροφικές αλλαγές βελτίωσε την αγγειακή λειτουργία και την ελαστικότητα των αρτηριών. Όμως, η προσθήκη των φυτοστερολών, παρά τη μείωση της χοληστερόλης, δεν οδήγησε σε επιπλέον βελτίωση της αγγειακής λειτουργίας. Τέλος, το μέγεθος της αύξησης του IMT μετά από 1 χρόνο χορήγησης συσχετιζόταν με την πολυμορφική θέση του ABCG8. Μια νέα παρατήρηση της μελέτης είναι ότι το ABCG8 είναι ένας από τους ρυθμιστές, της εξαρτώμενης από την ηλικία εξέλιξης του IMT.<sup>168</sup>

Όσον αφορά στην επίδραση της χορήγησης των φυτοστερολών στην εξέλιξη του cIMT στα παιδιά με HeFH, δεν υπάρχουν μελέτες.

## **A.2) Nutraceuticals**

Από τα Nutraceuticals, το Armolipid, το οποίο περιέχει μαγιά κόκκινου ρυζιού (Red Rice Yeast, RRY) που περιέχει μονακολίνη K (monacolin K), με δράση ανάλογη της λοβαστατίνης, καθώς επίσης πολικοναζόλες (policonasols), φυλικό οξύ, συνένζυμο Q10 και ασταξανθίνη (astaxanthin), φαίνεται να μειώνει τα επίπεδα της LDL-C σε παιδιά με δυσλιπιδαιμία.<sup>124</sup> Περισσότερες μελέτες αναφέρονται σε ενήλικες με μέτριας βαρύτητας υπερχοληστερολαιμία ή με μεταβολικό σύνδρομο, όπου η καθημερινή χορήγηση του Armolipid plus, το οποίο περιέχει επιπλέον και βερβερίνη (berberine), είχε σαν αποτέλεσμα μείωση της LDL-C και της sdLDL- C.<sup>137,169</sup>

Η μεγαλύτερη κατανάλωση σόγιας συνοδεύεται από μειωμένο cIMT και καλύτερο λιπιδαιμικό προφίλ σε μέσης ηλικίας ενήλικες.<sup>170</sup>

## **B) Φυσική άσκηση**

Δεν είναι απόλυτα ξεκαθαρισμένο πως η φυσική άσκηση και οι καθιστικές συμπεριφορές επιδρούν στην αγγειακή δομή στα παιδιά. Μελέτες σε ενήλικες<sup>49,50</sup> έχουν δείξει αρνητική συσχέτιση του cIMT με την καρδιοαναπνευστική άσκηση. Η ευνοϊκή επίδραση της άσκησης στην διαδικασία της αθηροσκλήρωσης, έχει αποδοθεί στην αύξηση του NO, που ακολουθεί την έντονη σωματική άσκηση, η οποία βελτιώνει την αγγειακή λειτουργία μέσω της αγγειοδιαστολής που προκαλεί. Παράλληλα, εμποδίζεται η συσσώρευση των αιμοπεταλίων και η προσκόλλησή τους στο ενδοθήλιο, βελτιώνεται το λιπιδαιμικό προφίλ, μειώνεται το ιξώδες στο αίμα καθώς και τα επίπεδα ινωδογόνου.<sup>171,172</sup>

Η μελέτη των Melo X και συνεργατών<sup>173</sup> (2015) περιέλαβε 265 παιδιά ηλικίας 11-13 ετών. Ελέγχθηκε η σχέση μεταξύ φυσικής άσκησης (PA), καθιστικών συμπεριφορών (SED) και καρδιοαναπνευστικής ικανότητας (CRF) με το cIMT, καθώς επίσης και αν αυτή προστίθεται σε αυτή της κοιλιακής κατανομής του λίπους με το cIMT. Μετρήθηκε επίσης η περίμετρος μέσης (ΠΜ). Οι SED και PA αξιολογήθηκαν με επιταχυνσιμετρία. Από τη μελέτη βρέθηκε ότι η CRF συσχετιζόταν με το cIMT, ανεξάρτητα από την μέτρια έως έντονη PA και τις SED. Όταν στο μοντέλο της CRF προστέθηκε η ΠΜ, δεν διαπιστώθηκε πλέον σύνδεση με το cIMT. Η ομάδα των παιδιών με υψηλότερη ΠΜ είχε αυξημένο BMI, μάζα λίπους και cIMT και χαμηλότερη PA και CRF. Οι συγγραφείς κατέληξαν ότι στα παιδιά το περιφερικό λίπος παίζει τον μεγαλύτερο ρόλο στην αρτηριακή δομή.<sup>173</sup>

Η εφαρμογή 12μηνου προγράμματος φυσικής άσκησης σε συνδυασμό με την υιοθέτηση Μεσογειακής διατροφής, σε παχύσαρκα παιδιά προ-εφηβικής ηλικίας, που ήταν μεταβολικά υγιή, οδήγησε σε σημαντική μείωση του σωματικού βάρους και του BMI, με μείωση του ολικού λίπους και αύξηση της μυϊκής μάζας. Μετά τους 12 μήνες εφαρμογής των τροποποιήσεων στον τρόπο ζωής το cIMT, στα παιδιά που ήταν παθολογικό επανήλθε σε φυσιολογικά επίπεδα.<sup>139</sup>

Παχύσαρκα προ-εφηβικής ηλικίας παιδιά που τέθηκαν σε πρόγραμμα τακτικής άθλησης (3 ώρες/εβδομάδα για 3 μήνες και στη συνέχεια 2 ώρες/εβδομάδα για άλλους 3 μήνες), στους 3 μήνες άθλησης παρουσίασαν μείωση της αρτηριακής πίεσης (συστολικής και διαστολικής), του BMI z-score και της κοιλιακής κατανομής του

λίπους και στους 6 μήνες άθλησης σημαντικές διαφορές στην αρτηριακή σκληρία και στο IMT. Τα παιδιά αυτά σε σύγκριση με τα λεπτόσωμα, πριν την έναρξη του προγράμματος άθλησης, είχαν υψηλότερη αρτηριακή πίεση, αρτηριακή σκληρία, βάρος σώματος, BMI, κοιλιακό λίπος, δείκτες αντίστασης στην ινσουλίνη και CRP, χαμηλότερο FMD και HDL-C και μειωμένη φυσική δραστηριότητα. <sup>174</sup>

Οι Idris και συνεργάτες <sup>175</sup> μέτρησαν το cIMT σε 595 παιδιά ηλικίας 5 ετών και σε 237 από αυτά και στην ηλικία των 8 ετών και το συσχέτισαν με το επίπεδο φυσικής άσκησης. Από τη μελέτη διαπιστώθηκε ότι οι αθλητικές δραστηριότητες συνδέονταν με λεπτότερο cIMT στην ηλικία των 5 ετών. Η επίδραση ήταν ισχυρότερη στα παιδιά με το μεγαλύτερο βάρος σώματος. Στην ηλικία των 8 ετών, το υψηλότερο επίπεδο άθλησης έτεινε να συνδεθεί με υψηλότερη αγγειακή εκτατότητα (distensibility), αν και αυτό δεν ήταν στατιστικά σημαντικό. Από τη μελέτη συμπεραίνεται ότι η αθλητική δραστηριότητα μπορεί να έχει ευεργετική επίδραση στις αρτηρίες των νεαρών παιδιών, ιδιαίτερα αυτών με υψηλότερο βάρος σώματος. <sup>175</sup>

Η ενωρίς έναρξη άθλησης εκτός του ότι έχει αρκετά οφέλη για την υγεία των παιδιών και εφήβων, όπως έχει πρόσφατα αποδειχθεί, προσφέρει και κάποια οφέλη αργότερα στην ενήλικη ζωή τους. Όμως, η συσχέτιση μεταξύ της συμμετοχής σε σπορ κατά την παιδική και εφηβική ηλικία και του cIMT κατά την ενήλικη ζωή, δεν είναι απολύτως διευκρινισμένη. Σε μελέτη 107 ενηλίκων, 30-50 χρόνων, παρατηρήθηκε ότι αυτοί που συμμετείχαν από μικρή ηλικία σε αθλητικές δραστηριότητες είχαν μικρότερο cIMT σε σύγκριση με αυτούς που δεν αθλούσαν, ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο, το σωματικό λίπος, την CRP, το HOMA, την κατανάλωση αλκοόλ, το κάπνισμα, την μέση αρτηριακή πίεση και την τρέχουσα φυσική δραστηριότητα. <sup>176</sup>

### **Γ) Αποφυγή έκθεσης σε συνήθειες που βλάπτουν την καρδιαγγειακή υγεία**

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η έκθεση σε καπνό κατά την παιδική ηλικία έχει ισχυρή συσχέτιση με αυξημένη επίπτωση αρκετών παραγόντων κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου συμπεριλαμβανομένων της παχυσαρκίας, της υπέρτασης, της δυσλιπιδαιμίας και του μεταβολικού συνδρόμου. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η έκθεση σε καπνό στην παιδική ηλικία προσβάλλει την δομή (αυξημένο IMT) και τη λειτουργία (μειωμένη ελαστικότητα και ενδοθηλιακή λειτουργία) των αρτηριών. Κατά την ενήλικη ζωή, οι παθητικοί καπνιστές έχουν 30-60% συχνότερα καρδιαγγειακά επεισόδια σε σύγκριση με τους μη-καπνιστές. <sup>177</sup>

Ακόμη, η έκθεση σε καπνό κατά την παιδική ή εφηβική ηλικία έχει συνδεθεί με αυξημένο cIMT στη νεαρή ενήλικη ζωή (μέχρι και 25 χρόνια αργότερα). Όταν δε και οι δύο γονείς ήταν καπνιστές, το cIMT ήταν σημαντικά υψηλότερο σε σύγκριση με αυτών που οι δύο γονείς ήταν μη καπνιστές.<sup>178</sup>

Προηγούμενη μελέτη έδειξε ότι παιδιά που είχαν εκτεθεί σε καπνό, στην ηλικία των 13 ετών είχαν υψηλότερα cIMT και aIMT και χαμηλότερο FMD, ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες κινδύνου. Στα παιδιά αυτά η έκθεση στον καπνό είχε εκτιμηθεί με την ετήσια μέτρηση της κοτινίνης (cotinine) από την ηλικία των 8 έως 13 ετών.<sup>179</sup>

Το κάπνισμα στη διάρκεια της κύησης έχει συσχετιστεί με παχύτερο cIMT σε νεαρούς ενήλικες. Γενικά, η σχέση μεταξύ της έκθεσης σε καπνό, ιδιαίτερα κατά την προγεννητική περίοδο, και της ανάπτυξης αθηρωμάτωσης στα νεαρά παιδιά είναι εν πολλοίς άγνωστη. Μελέτη έδειξε ότι το cIMT των απογόνων γονέων καπνιστών κατά τη διάρκεια της κύησης, ήταν παχύτερο κατά την νεαρή ενήλικη ζωή τους, σε σύγκριση με αυτών που οι γονείς τους ήταν μη καπνιστές. Παχύτερο cIMT είχαν αυτοί που είχαν δύο γονείς καπνιστές, ακολουθούσαν αυτοί που κάπνιζε μόνο η μητέρα και τέλος αυτοί που κάπνιζε μόνο ο πατέρας.<sup>180</sup> Σε άλλη μελέτη διαπιστώθηκε ότι η επίδραση του καπνίσματος κατά τη διάρκεια της κύησης στο αγγειακό σύστημα των παιδιών είναι ορατή ήδη από την ηλικία των 5 ετών. Τα παιδιά των μητέρων που κάπνιζαν στην κύηση είχαν παχύτερο cIMT και χαμηλότερη εκτατότητα, μετά από διόρθωση για την ηλικία του παιδιού και της μητέρας, το φύλο και το μητρικό θηλασμό. Στα παιδιά που οι μητέρες δεν κάπνιζαν κατά την κύηση αλλά κάπνιζαν μετά τον τοκετό δεν βρέθηκαν ανάλογες συσχετίσεις. Οι συσχετίσεις ήταν πιο ισχυρές όταν κάπνιζαν και οι δύο γονείς κατά την κύηση. Από τη μελέτη συμπεραίνεται ότι η έκθεση των παιδιών σε καπνό κατά την κύηση προσβάλλει τη δομή και τη λειτουργία των αρτηριών, ενωρίς στη ζωή τους.<sup>181</sup>

#### ***A.2.4.2.1.2. Επίδραση φαρμακευτικής αγωγής στο cIMT***

α) Αναστολείς της αναγωγής του HMG-CoA (στατίνες)

Όπως και στους ενήλικες, φάρμακο 1<sup>ης</sup> εκλογής για την αντιμετώπιση της υπερχοληστερολαιμίας σε παιδιά και εφήβους είναι οι αναστολείς της αναγωγής του HMG-CoA (στατίνες). Χαμηλότερες δόσεις στατινών, σε σύγκριση με αυτές που συστήνονται σε ενήλικες, μειώνουν αποτελεσματικά τα επίπεδα της LDL-C. Αρκετές μελέτες που αναφέρονται σε παιδιά και εφήβους με HeFH έχουν δείξει την βραχυπρόθεσμη και μεσοπρόθεσμη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των στατινών.

<sup>182-192</sup> Οι στατίνες είναι καλά ανεκτές και αποτελεσματικές στη μείωση της χοληστερόλης αλλά και στη μείωση του ρυθμού αύξησης του cIMT. <sup>193</sup>

Η πιο μακροχρόνια μελέτη είναι αυτή της 20ετούς χορήγησης πραβαστατίνης, με έναρξη στην παιδική ηλικία. Στη μελέτη αυτή συγκρίθηκαν η συχνότητα εμφάνισης στεφανιαίας καρδιακής νόσου και θανάτων από καρδιαγγειακά επεισόδια, μεταξύ αυτών που ξεκίνησαν να λαμβάνουν πραβαστατίνη από την παιδική ηλικία και των 156 γονέων τους οι οποίοι ξεκίνησαν να λαμβάνουν στατίνες στην ενήλικη ζωή τους. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, στην ηλικία των 30 ετών, αυτοί που ξεκίνησαν την πραβαστατίνη από την παιδική ηλικία εμφάνισαν στεφανιαία καρδιακή νόσο σε ποσοστό 1%, ενώ κανένας (0%) δεν κατέληξε από καρδιαγγειακό επεισόδιο. Αντίθετα, στην ομάδα των προσβεβλημένων γονέων τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 26% και 7%. Οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι η έναρξη αγωγής κατά την παιδική ηλικία συμβάλλει στη μείωση του κινδύνου πρώιμης ΚΑΝ και καρδιαγγειακού θανάτου. <sup>194</sup>

Οι κλινικές μελέτες που αξιολογούν την επίδραση της χορήγησης των στατινών, ιδιαίτερα της μακροχρόνιας, στην εξέλιξη της αθηροσκληρωτικής διεργασίας σε παιδιά και εφήβους είναι περιορισμένες. Οι περισσότερες από αυτές δείχνει ότι η δράση των στατινών, στα παιδιά με HeFH δεν περιορίζεται στη μείωση των επιπέδων της LDL-C, <sup>185,187,195-197</sup> αλλά επεκτείνεται και στη βελτίωση των δεικτών αθηροσκλήρυνσης, όπως είναι η βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας <sup>198</sup> και η μείωση του cIMT. <sup>197,199-201</sup> Βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας (FMD) παρατηρήθηκε σε παιδιά με HeFH μετά από 28 εβδομάδες αγωγής με στατίνη. <sup>197,198,202-204</sup>

Υποστροφή του cIMT διαπιστώθηκε σε παιδιά, 8-18 ετών, με HeFH μετά από 2ετή χορήγηση πραβαστατίνης, σε σύγκριση με τα παιδιά που έλαβαν εικονικό φάρμακο, παρά το γεγονός ότι η μέση μείωση των επιπέδων της LDL-C ήταν μόνο 24%. <sup>197</sup>

Στην προοπτική διπλή τυφλή μελέτη των Wiegman και συνεργατών <sup>197</sup> (2004) περιελήφθησαν 214 παιδιά και έφηβοι με HeFH, ηλικίας 8-18 ετών, εκ των οποίων τα 106 πήραν πραβαστατίνη και τα 108 εικονικό φάρμακο. Δεν υπήρχαν διαφορές ως προς την ηλικία, το φύλο, τη συχνότητα καπνίσματος, τη συστολική και τη διαστολική αρτηριακή πίεση μεταξύ των δύο ομάδων. Η μεταβολή του cIMT μελετήθηκε μετά 2 χρόνια χορήγησης πραβαστατίνης ή εικονικού φαρμάκου. Από τη μελέτη προέκυψε ότι στα άτομα που ελάμβαναν πραβαστατίνη το cIMT ήταν μικρότερο και τα επίπεδα της LDL-C χαμηλότερα σε σύγκριση με αυτά που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο. Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκε κάποια διαφορά στα επίπεδα της HDL-C, των τριγλυκεριδίων και της Lp(a). Η ανοχή της πραβαστατίνης, μετά από 2 έτη χορήγησης, ήταν εξαιρετική. <sup>197</sup>

Σε συνέχεια της προηγούμενης διπλής τυφλής μελέτης των 214 παιδιών και εφήβων<sup>205</sup> που ελάμβαναν πραβαστατίνη ή εικονικό φάρμακο για 2 έτη, τα 106 άτομα που ελάμβαναν πραβαστατίνη μελετήθηκαν για άλλα 2 έτη. Το cIMT μετρήθηκε στα 4 χρόνια χορήγησης πραβαστατίνης, καθώς επίσης και στα 108 άτομα που τα πρώτα 2 έτη ελάμβαναν εικονικό φάρμακο και στη συνέχεια πραβαστατίνη. Ακόμη, η χορήγηση της πραβαστατίνης για 4,5 χρόνια στα 186 από τα 214 παιδιά καθυστέρησε την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης.<sup>197</sup> Επιπλέον, οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι η πρόωμη έναρξη της θεραπείας με πραβαστατίνη συσχετιζόταν με τις μικρότερες τιμές cIMT και ότι η ηλικία στην έναρξη της στατίνης αποτελούσε ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για το cIMT. Οι ερευνητές συμπέραναν ότι η έγκαιρη έναρξη αγωγής με στατίνη καθυστερεί την εξέλιξη της αύξησης του c-IMT σε εφήβους και νεαρούς ενήλικες.<sup>203</sup> Το 91% των παιδιών με HeFH που συμμετείχαν στην προηγούμενη μελέτη<sup>204</sup> και ελάμβαναν πραβαστατίνη επανεξετάστηκαν 10 έτη μετά από την έναρξη της θεραπείας. Συγχρόνως εξετάστηκε και το 87% από τα μη HeFH αδέλφια τους. Μελετήθηκαν συνολικά οι 194 από τους 214 με HeFH, που συμμετείχαν αρχικά, ηλικίας 18 έως 30 ετών, οι οποίοι όταν ξεκίνησαν την θεραπεία με πραβαστατίνη είχαν μέση ηλικία 12,9 έτη, καθώς επίσης και 83 από τα αδέλφια τους χωρίς HeFH. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, μετά από 10 χρόνια θεραπείας με πραβαστατίνη, τα μέσα επίπεδα της LDL-C και του cIMT στα άτομα με HeFH ήταν ακόμη σημαντικά υψηλότερα σε σύγκριση με τα αδέλφια τους. Ωστόσο, η θεραπεία με στατίνη φαίνεται ότι μείωσε τον ρυθμό αύξησης του cIMT, ο οποίος ήταν πλέον παρόμοιος και στις δύο ομάδες ελέγχου. Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι η χορήγηση πραβαστατίνης από την παιδική ηλικία βελτιώνει την εξέλιξη του cIMT, παρά τη σχετικά μικρή μείωση των επιπέδων της LDL-C.<sup>204</sup>

Μετά από 20 έτη χορήγησης της πραβαστατίνης, Οι 184/214 (86%) συμμετέχοντες στη μελέτη, που έπασχαν από HeFH και ελάμβαναν για 20 έτη πραβαστατίνη καθώς και τα 77/95 (81%) από τα μη προσβεβλημένα αδέλφια τους επανεκτιμήθηκαν. Η μέση εξέλιξη του cIMT σε όλη την περίοδο παρακολούθησης ήταν της τάξης των 0,0056mm ανά έτος σε αυτούς με HeFH και 0,057mm/έτος στα μη προσβεβλημένα αδέλφια τους. Η μέση μείωση της LDL-C, από τα αρχικά επίπεδα, σε αυτούς με HeFH ήταν 32%, ενώ μόνο το 20% από αυτούς είχε επιτύχει τον στόχο μείωσης της LDL-C. Η έναρξη δηλαδή θεραπείας από την παιδική/εφηβική ηλικία καθυστερεί την εξέλιξη του cIMT στα άτομα με HeFH.<sup>205,206</sup> Επομένως, η έναρξη σε μικρότερη ηλικία μιας πιο επιθετικής

αγωγής με στατίνη θα ήταν ίσως πιο αποτελεσματική στη μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου.<sup>202,203</sup>

Καθυστέρηση της εξέλιξης του cIMT παρατηρήθηκε επίσης μετά από 2 έτη αγωγής με ροζουβοστατίνη σε 197 παιδιά και εφήβους με HeFH, 6-16 ετών. Το cIMT, πριν την έναρξη της αγωγής, ήταν σημαντικά υψηλότερο σε σύγκριση με αυτό των 65 αδελφιών τους που δεν είχαν HeFH. Όμως, η ανά έτος αλλαγή του cIMT ήταν μεγαλύτερη στα υγιή αδέρφια τους, με αποτέλεσμα μετά από τα 2 χρόνια θεραπείας να μην υπάρχει καμία σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων (Braamskamp και συνεργάτες)<sup>202,206</sup> Παρόμοια ευρήματα αναφέρονται και σε μελέτες σε ενήλικες, όπου η αγωγή με στατίνες βελτίωσε το cIMT σε αντίθεση με αυτούς που πήραν εικονικό φάρμακο.<sup>207,208</sup>

Αντίθετα, η χορήγηση φλουβαστατίνης για 2 έτη (van der Graaf και συνεργάτες),<sup>209</sup> σε 84 παιδιά και έφηβους με HeFH, ηλικίας 10-16 ετών, δεν έδειξε κάποια επίδραση στο cIMT, παρά την μείωση της LDL-C κατά 34%. Η αποτελεσματικότητα της φλουβαστατίνης στη μείωση της LDL-C και γενικά στη βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ έχει επιβεβαιωθεί σε μελέτες σε ενήλικες.<sup>210-212</sup>

Παρομοίως, καμία διαφορά δεν διαπιστώθηκε στο cIMT μετά από τη χορήγηση ατορβαστατίνης σε παιδιά με ανθεκτικό νεφρωσικό σύνδρομο, συγκριτικά με τα παιδιά που πήραν εικονικό φάρμακο. Όμως, στην συγκεκριμένη μελέτη η χορήγηση ατορβαστατίνης δεν μείωσε τα επίπεδα της LDL-C.<sup>213</sup>

Αντίθετα, μετανάλυση 14 τυχαιοποιημένων μελετών σε ενήλικες ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, στην Κίνα, έδειξε ότι η προσθήκη ατορβαστατίνης σε αυτούς που ήταν σε υπογλυκαιμική αγωγή συνοδευόταν από σημαντική μείωση του cIMT. Επιπλέον, η αυξημένη δόση ατορβαστατίνης συνδεόταν με πιο σημαντική μείωση σε σύγκριση με την χαμηλότερη δόση.<sup>214</sup>

Έτσι, τόσο το αυξημένο cIMT όσο και η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στα παιδιά με HeFH,<sup>195,213</sup> μετά από θεραπευτική αγωγή είναι δυνατό να αναστραφούν.

Η ευεργετική δράση των στατινών στην εξέλιξη του cIMT, πιθανολογείται ότι οφείλεται είτε στην μείωση των επιπέδων της LDL-C<sup>216</sup> ή και στις αντιφλεγμονώδεις δράσεις των στατινών.<sup>217</sup> Ακόμη, ο γονότυπος του LDL-υποδοχέα ίσως παίζει κάποιο ρόλο τόσο στην εξέλιξη του cIMT, όσο και στην απάντηση στην στατίνη με μείωση της LDL-C.<sup>218</sup>



β) Αναστολείς της απορρόφησης χοληστερόλης στο έντερο

β1) Εξετιμίμπη (Ezetimibe)

Σε αντίθεση με τις στατίνες, οι οποίες αναστέλλουν τη σύνθεση χοληστερόλης στο ήπαρ, η εξετιμίμπη μειώνει την απορρόφηση της χοληστερόλης και των φυτικών στερολών στο έντερο. Στους ενήλικες, η ημερήσια πρόσληψη 10 mg εξετιμίμπης μειώνει τα επίπεδα της LDL-C κατά 18%.<sup>219,220</sup> Οι μελέτες με μονοθεραπεία στα παιδιά είναι λίγες. Μείωση κατά 15% στα επίπεδα LDL-C επιτεύχθηκε με τη χορήγηση εξετιμίμπης (μονοθεραπεία) σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 5-13 ετών.<sup>221</sup>

Όσον αφορά στην επίδραση της εξετιμίμπης στην εξέλιξη του cIMT στα παιδιά με δυσλιπιδαιμία δεν υπάρχουν μελέτες, δεδομένου ότι δεν υπάρχουν αρκετές μελέτες που να χορηγούν την εξετιμίμπη ως μονοθεραπεία καθώς και μελέτες που να εξετάζουν την επίδραση της προσθήκης της σε παιδιά που είναι σε αγωγή με στατίνη.

Μελέτη σε ενήλικες έδειξε ότι η προσθήκη εξετιμίμπης σε αυτούς που ήταν ήδη σε αγωγή με σιμβαστατίνη δεν οδήγησε σε περαιτέρω μείωση του cIMT.<sup>222</sup> Πιθανές εξηγήσεις είναι ότι: α) ενώ οι στατίνες ασκούν πλειοτροπικές δράσεις, η εξετιμίμπη ίσως δεν έχει παρόμοιες δράσεις και για αυτό μπορεί να μην είναι αποτελεσματική στην καθυστέρηση της εξέλιξης της αθηροσκλήρωσης.<sup>223</sup> Όμως, μια πιο καλή ματιά στη βιβλιογραφία δείχνει ότι η εξετιμίμπη μπορεί να κάνει περισσότερα από απλά μια μείωση της LDL-C, με μερικούς να χρησιμοποιούν τη λέξη «πλειοτροπικές» για να περιγράψουν τέτοιες δράσεις<sup>224,225</sup> και β) δεδομένου ότι οι ασθενείς αυτοί ήταν ήδη σε σιμβαστατίνη και το cIMT είχε ήδη μειωθεί πριν την προσθήκη της εξετιμίμπης. Ίσως όταν το cIMT μειώνεται στα χαμηλά baseline επίπεδα να μην μπορεί να επιτευχθεί περαιτέρω μείωσή του. Το 2010, η ίδια ομάδα (ENHANCE group), διαπίστωσε ότι μια επιπλέον μείωση της LDL-C στην ομάδα που πήρε συνδυασμό εξετιμίμπης- σιμβαστατίνης, είχε σαν αποτέλεσμα μεγαλύτερη καθυστέρηση της εξέλιξης του cIMT.<sup>226</sup>

Μια άλλη μελέτη σε διαβητικούς ασθενείς διαπίστωσε ότι η χορήγηση στατίνης μόνης ή συνδυασμού στατίνης-εξετιμίμπης για 36 μήνες είχαν παρόμοιο όφελος στο cIMT, για παρόμοια μείωση της LDL-C.<sup>227</sup> Γενικά, πρόσφατη απόδειξη υποστηρίζει ότι μειώνοντας την LDL-C, με ή χωρίς την προσθήκη εξετιμίμπης, θα μειώσει ή θα αναχαιτίσει την εξέλιξη του cIMT.<sup>223</sup>

## β2) Παράγοντες που δεσμεύουν χολικά οξέα

Οι παράγοντες που δεσμεύουν χολικά οξέα μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με στατίνη για άτομα με FH, που δεν επιτυγχάνουν μείωση της LDL-C στα επίπεδα-στόχο.<sup>67</sup> Στους παράγοντες αυτούς περιλαμβάνονται οι ρητίνες (χολεστυραμίνη & κολεστιπόλη) και η μη ρητινούχος κολεσεβελάμη.

### **A.2.4.3. Υπέρταση και cIMT**

Η υπέρταση αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα κινδύνου αθηροσκλήρωσης σε ενήλικες και σε παιδιά. Επιπλέον, μελέτες έχουν δείξει συνεργική δράση της υπερχοληστερολαιμίας και της υπέρτασης στην εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης στα παιδιά.

Αρκετές μελέτες έχουν διαπιστώσει θετική συσχέτιση μεταξύ συστολικής ή και διαστολικής αρτηριακής πίεσης και δεικτών υποκλινικής αθηροσκλήρωσης όπως είναι το cIMT, αν και ο ακριβής μηχανισμός δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί.

Σε ανασκόπηση 28 μελετών διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση της αρτηριακής πίεσης, κυρίως της συστολικής, με το cIMT σε υγιή, υπερτασικά και υπέρβαρα/παχύσαρκα παιδιά. Η συσχέτιση αυτή σε μερικές μελέτες δεν υφίστατο μετά από διόρθωση για άλλους παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου.<sup>36</sup>

Στη μελέτη των Krebs και συνεργατών,<sup>134</sup> μετρήθηκε το cIMT σε 60 παιδιά με υπερχοληστερολαιμία, με ή χωρίς συνυπάρχουσα υπέρταση και σε 40 παιδιά χωρίς υπερχοληστερολαιμία, με ή χωρίς υπέρταση. Το cIMT ήταν υψηλότερο στην ομάδα των παιδιών με υπερχοληστερολαιμία και υπέρταση υποδηλώνοντας ότι αυτοί οι δύο παράγοντες έχουν συνεργική δράση στην πρόωμη αθηρογένεση. Στους πιθανούς μηχανισμούς της συνεργικής αυτής δράσης περιλαμβάνονται το αυξημένο οξειδωτικό στρες και η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.<sup>228,229</sup> Επιπλέον, μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει ότι η υπέρταση μπορεί να επιδεινώσει την αρνητική επίδραση της υπερχοληστερολαιμίας στα αγγεία του μυοκαρδίου.<sup>230</sup>

Οι Baroncini και συνεργάτες,<sup>231</sup> μελέτησαν 133 υπερτασικά παιδιά (69 αγόρια), ηλικίας  $10,5 \pm 4$  ετών και 121 μη υπερτασικά παιδιά παρόμοιας ηλικίας και φύλου και διαπίστωσαν ότι τα υπερτασικά παιδιά είχαν υψηλότερες τιμές cIMT σε σύγκριση με τους μάρτυρες ανεξαρτήτως ηλικίας, φύλου και BMI. Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα της μελέτης των Lande και συνεργατών,<sup>10</sup> όπου παρατηρήθηκε ότι η υπέρταση μπορεί να οδηγήσει σε αγγειακές διαταραχές κατά την παιδική ηλικία, ανεξάρτητα από την παρουσία ή μη παχυσαρκίας. Αυξημένο cIMT καθώς και fIMT σε παιδιά με υπέρταση έχει αναφερθεί και από άλλους μελετητές.<sup>232-234</sup>

Στη μελέτη των Sorof και συνεργατών<sup>232</sup> το cIMT 53 παιδιών με υπέρταση, ηλικίας 11-18 ετών, ήταν υψηλότερο σε σύγκριση με αυτό 33 μη υπέρτασικών παιδιών. Το cIMT είχε θετική συσχέτιση με την ηλικία, το ύψος, το βάρος, το BMI και τη συστολική αρτηριακή πίεση. Σε άλλη μελέτη διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση των cIMT και fIMT με παράγοντες κινδύνου όπως την αυξημένη ομοκυστεΐνη και την χαμηλή HDL.<sup>233</sup> Σε μελέτη των Stabouli και συνεργατών,<sup>235</sup> παιδιά με επιβεβαιωμένη πρωτοπαθή υπέρταση καθώς και παιδιά με λανθάνουσα υπέρταση εμφάνιζαν υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και υψηλότερες τιμές cIMT σε σύγκριση με τους μάρτυρες.

#### **A.2.4.4. Αυξημένο βάρος σώματος και cIMT**

Η παχυσαρκία είναι μια χρόνια μεταβολική νόσος και έχει συνδεθεί με καρδιαγγειακά νοσήματα και με υψηλό κίνδυνο θνητότητας και θνησιμότητας.<sup>19</sup>

Η επιδημική έξαρση της παιδικής παχυσαρκίας τις τελευταίες δεκαετίες έχει συμβάλλει στην αυξημένη επίπτωση της υπέρτασης, της δυσλιπιδαιμίας, του Σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2), του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) και του μεταβολικού συνδρόμου (ΜΣ), που σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες που την συνοδεύουν, όπως είναι η αποφρακτική υπνική άπνοια, αυξάνουν τον κίνδυνο πρόωμης αθηρωματικής και καρδιαγγειακής νόσου. Επιπλέον, ο αυξημένος λιπώδης ιστός οδηγεί σε υπεροξειδωση των λιπιδίων και ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων με αποτέλεσμα δυσλειτουργία του αγγειακού ενδοθηλίου και πρόωρη αθηρογένεση.<sup>236</sup>

Έχουν περιγραφεί 2 φαινότυποι της παχυσαρκίας, η μεταβολικά παθολογική παχυσαρκία (MUO) και η μεταβολικά υγιής παχυσαρκία (MHO). Η MUO αφορά παχύσαρκα άτομα με παθολογικό καρδομεταβολικό προφίλ, ενώ η MHO αναφέρεται σε παχύσαρκα άτομα χωρίς μεταβολική επιβάρυνση.<sup>35</sup> Προοπτικές μελέτες αναφέρουν χαμηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου σε άτομα με MHO συγκριτικά με άτομα με MUO. Όμως, κατά τη μετάβαση από την εφηβεία στην ενήλικη ζωή, τα άτομα με MHO φαίνεται να έχουν μια τάση να μεταπίπτουν σε MUO. Σύγχρονες μελέτες δείχνουν ότι ακόμη και τα άτομα με MUO έχουν αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου και θνησιμότητας, συγκριτικά με τα μεταβολικά υγιή φυσιολογικού βάρους άτομα, ενδεικτικό ότι η παχυσαρκία από μόνη της επιβαρύνει σημαντικά την υγεία.<sup>237,238</sup>

Σε άρθρο των Silva και συνεργατών (2012) αναφέρεται ότι η στεφανιαία αρτηριακή νόσος, η συχνότερη από τις καρδιαγγειακές νόσους, σχετίζεται με την παχυσαρκία, την υπέρταση

και τη δυσλιπιδαιμία.<sup>239</sup> Ακόμη, η εμφάνιση της παχυσαρκίας σε παιδιά και εφήβους επιταχύνει την αθηροσκλήρωση στα στεφανιαία αγγεία στην ενήλικη ζωή.<sup>240-242.</sup>

Τα παχύσαρκα άτομα εμφανίζουν σε μεγαλύτερη συχνότητα υπέρταση, μεταβολικό σύνδρομο και δυσλιπιδαιμία, παράγοντες οι οποίοι προκαλούν διαταραχές στο τοίχωμα και το ενδοθήλιο των αρτηριών. Συγκεκριμένα, στην παχυσαρκία ο αυξημένος λιπώδης ιστός απελευθερώνει προ-φλεγμονώδεις ουσίες όπως είναι η ιντερλευκίνη-6, η ρεξιστίνη και ο TNF-α, μαζί με αντιφλεγμονώδεις ουσίες όπως είναι η αδιπονεκτίνη. Οι προφλεγμονώδεις παράγοντες δρουν επιβαρυντικά στο ενδοθήλιο, ενώ οι αντιφλεγμονώδεις δρουν προστατευτικά αναστέλλοντας την προσκόλληση των μονοκυττάρων και τη συσσώρευση λιπιδίων στα μακροφάγα, η οποία προκαλεί την παραγωγή ενδοθηλιακού οξειδίου του αζώτου (NO).<sup>244</sup> Η αδιπονεκτίνη φαίνεται ότι έχει αντίστροφη σχέση με άλλους παράγοντες κινδύνου όπως είναι η αρτηριακή πίεση, η περίμετρος μέσης (ΠΜ), ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) και η αντίσταση στην ινσουλίνη και θετική συσχέτιση με τις HDL και απολιποπρωτεΐνη A1.<sup>239</sup> Η αύξηση του λιπώδους ιστού, φαίνεται να αποτελεί το πρώτο βήμα στη δημιουργία πρώιμων διαταραχών στο μεταβολισμό της γλυκόζης και στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη. Η αντίσταση στην ινσουλίνη φαίνεται ότι συμβάλει στην αύξηση διαφόρων φλεγμονωδών δεικτών σχετιζόμενων με διαταραχή του οξειδωτικού στρες και έχει σημαντικό ρόλο στα πρώιμα στάδια της αθηροσκλήρωσης (διαταραχή της ενδοθηλιακής λειτουργίας, η οποία οδηγεί στο σχηματισμό λιπιδίων ζωνών και αθηρωματικών πλακών). Εκτός από τον αυξημένο λιπώδη ιστό σε παρόμοιες διαταραχές οδηγεί και η έλλειψή του, μέσω της αυξημένης περιφερικής αντίστασης στην ινσουλίνη.

Η παχυσαρκία επιδρά αρνητικά στη δομή και στη λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος, αυξάνοντας τον όγκο παλμού και την καρδιακή παροχή.<sup>245</sup> Η αύξηση της καρδιακής παροχής έχει ως αποτέλεσμα τη διάταση των αριστερών καρδιακών κοιλοτήτων (υπερτροφία αριστερού κόλπου, αριστερής κοιλίας). Μελέτες στους ενήλικες με παχυσαρκία έχουν δείξει ότι η διάταση των καρδιακών κοιλοτήτων σχετίζεται θετικά με το βαθμό και τη διάρκεια της παχυσαρκίας αλλά και με την υπέρταση.

Εκτός από τις καρδιακές κοιλοότητες, το επικαρδιακό λίπος (λίπος που εντοπίζεται μεταξύ του περικαρδίου και του έξω τοιχώματος του μυοκαρδίου) είναι επίσης αυξημένο στα παχύσαρκα παιδιά συγκριτικά με των παιδιών παρόμοιου φύλου με φυσιολογικό BMI. Σε μελέτη των Elshorbagy και συνεργατών (2016) διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ του πάχους του επικαρδιακού λίπους και του BMI. Επιπλέον, θετική συσχέτιση φαίνεται να υπάρχει μεταξύ του επικαρδιακού λίπους και των

διαστάσεων της αριστερής κοιλίας.<sup>246</sup> Η παθολογική αύξηση του επικαρδιακού λίπους έχει άμεση συσχέτιση με την κατάσταση των στεφανιαίων αγγείων και του μυοκαρδίου και κατ' επέκταση με την παθογένεια της καρδιαγγειακής νόσου.<sup>247</sup>

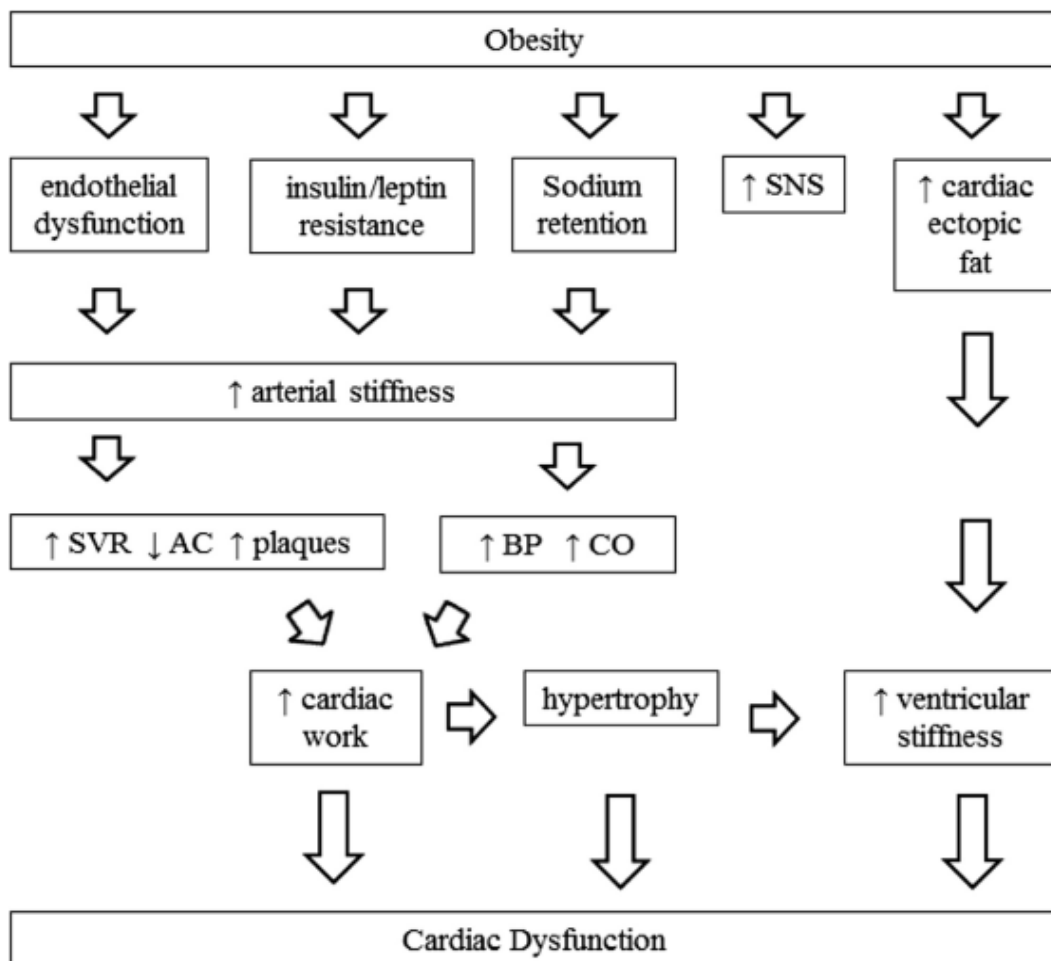
Στην Ισπανία(2014) παραγματοποιήθηκε μελέτη από τους Fernandez-Trasancos<sup>248</sup> σε 19 ασθενείς από τους οποίους ελήφθη υλικό από το επικαρδιακό λίπος (της δεξιάς κοιλίας) και από τον υποδόριο λιπώδη ιστό (από το θώρακα) μετά από εγχείρηση καρδιάς. Από το υλικό αυτό καλλιεργήθηκαν μεσεγχυματικά κύτταρα. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα μεσεγχυματικά κύτταρα του επικαρδιακού λίπους είχαν υψηλότερη αντίσταση στην ινσουλίνη και χαμηλότερη ικανότητα λιπογένεσης συγκριτικά με τα μεσεγχυματικά κύτταρα του υποδορίου λίπους θέτοντας έτσι την υπόνοια συσχέτισης της δυσλειτουργίας του επικαρδιακού λίπους με την καρδιαγγειακή νόσο.

Μελέτες σε άτομα με παχυσαρκία έχουν δείξει θετική συσχέτιση μεταξύ του επικαρδιακού λίπους και του cIMT, τόσο σε ενήλικες<sup>249</sup> όσο και σε παιδιά.<sup>250</sup> Επιπλέον, το επικαρδιακό λίπος εμφανίζει θετική συσχέτιση με την ΠΜ στους παχύσαρκους εφήβους, η οποία έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί προγνωστικό δείκτη της μάζας του σπλαχνικού και του επικαρδιακού λίπους. Τέλος, διαπίστωσαν αύξηση της CRP στα παχύσαρκα άτομα συγκριτικά με τους φυσιολογικούς μάρτυρες. Οι μετρήσεις του επικαρδιακού λίπους έγιναν με το υπερηχογράφημα καρδιάς, το οποίο αποτελεί μια απλή, εύκολη και προσιτή μέθοδο μέτρησης.

Σε πρόσφατη μετανάλυση, σε ασθενείς με ΜΣ, επιβεβαιώθηκε η αύξηση του επικαρδιακού λίπους. Στη μελέτη των Cote και συνεργατών (ΗΠΑ, 2013) προτείνονται οι πιθανοί μηχανισμοί δια μέσου των οποίων η παχυσαρκία οδηγεί σε καρδιακή δυσλειτουργία (Σχήμα 1). Στο ίδιο άρθρο αναφέρεται ότι η ανάπτυξη της καρδιακής ανεπάρκειας σχετίζεται με την διάρκεια της παχυσαρκίας.<sup>245</sup>

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης των Giannini και συνεργατών (Ιταλία, 2009), τόσο τα παχύσαρκα όσο και τα λιπόσαρκα άτομα έχουν αυξημένο c-IMT συγκριτικά με τα φυσιολογικού βάρους άτομα.<sup>251</sup> Η συσσώρευση λιπώδους ιστού σε ασθενείς με γενικευμένη ή εστιακή παχυσαρκία αφενός και η σημαντική ανεπάρκεια λιπώδους ιστού σε ασθενείς με γενετική ή επίκτητη λιποδυστροφία αφετέρου, σχετίζονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη και τις επιπλοκές της. Διάφοροι μηχανισμοί έχουν προταθεί για το πώς η έλλειψη λιπώδους ιστού προκαλεί αντίσταση στην ινσουλίνη. Σε ασθενείς με λιποδυστροφία, η έλλειψη επαρκούς αριθμού λιποκυττάρων οδηγεί σε αποθήκευση λίπους σε μη-λιποδυστροφικούς ιστούς όπως είναι το ήπαρ και οι σκελετικοί μύς, με

αποτέλεσμα να μεταβάλλεται η έκκριση της ινσουλίνης και η απάντησή της στη διέγερση με γλυκόζη. Πολλές μελέτες έχουν δείξει στενή συσχέτιση μεταξύ του λίπους, της αυξημένης αντίστασης στην ινσουλίνη, του οξειδωτικού στρες και της φλεγμονής, σε ενήλικες και σε παιδιά.<sup>241,250,251</sup> Στα παχύσαρκα άτομα, η αντίσταση στην ινσουλίνη, διαμέσου της χρόνιας φλεγμονής και του οξειδωτικού στρες, οδηγεί σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και θεωρείται σημαντικός προγνωστικός δείκτης αθηρωματικής νόσου. Αυξημένοι δείκτες οξειδωτικού στρες έχουν επίσης διαπιστωθεί σε ισχνά προεφηβικά παιδιά συγκριτικά με φυσιολογικού βάρους παιδιά με παρόμοια ηλικία, φύλο και στάδιο ήβης. Η μελέτη καταλήγει ότι όχι μόνο τα παχύσαρκα αλλά και τα ισχνά παιδιά προεφηβικής ηλικίας εμφανίζουν αυξημένο οξειδωτικό στρες, χρόνια φλεγμονή και αντίσταση στην ινσουλίνη, παράγοντες οι οποίοι φαίνεται να έχουν ως αποτέλεσμα τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και την εμφάνιση πρώιμων σημείων αθηροσκλήρωσης.<sup>251</sup>



*Σχήμα 1. Μηχανισμοί σχετιζόμενοι με την παχυσαρκία οι οποίοι ενοχοποιούνται για καρδιακή δυσλειτουργία<sup>245</sup>*

***Μελέτη της προ-κλινικής αθηροσκλήρωσης σε παιδιά και εφήβους με αυξημένο βάρος σώματος.***

***α) Μέτρηση του πάχους του τοιχώματος των καρωτιδικών αρτηριών (cIMT) - Έλεγχος της δομής***

Μελέτες σε παιδιά και εφήβους με παχυσαρκία έχουν δείξει αυξημένο cIMT συγκριτικά με των παιδιών παρόμοιας ηλικίας με φυσιολογικό BMI. Επίσης, η αύξηση του cIMT φαίνεται ότι σχετίζεται με τη σοβαρότητα της παχυσαρκίας και την κατανομή του λίπους στο σώμα.<sup>254</sup>

Σε μελέτη παχύσαρκων παιδιών και εφήβων, ηλικίας 6 έως 17 ετών, διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση της περιφέρειας μέσης με το cIMT της δεξιάς κοινής καρωτίδας.<sup>19</sup>

Σε ανασκόπηση 22 μελετών αναφέρεται σημαντικά υψηλότερο cIMT στα παχύσαρκα παιδιά και στους εφήβους συγκριτικά με τα φυσιολογικού βάρους<sup>1</sup>. Ακόμη, το αυξημένο cIMT σε παχύσαρκους ασθενείς<sup>236</sup> σχετίζεται με τα υψηλά επίπεδα ινσουλίνης.

Μετανάλυση<sup>13</sup> 164 άρθρων (2000-2010) έδειξε ότι η παχυσαρκία, σε παιδιά και εφήβους, σχετίζεται με αύξηση του cIMT και της CRP και με μείωση της αδιπονεκτίνης. Στην οξεία φάση, η CRP παράγεται από τα ηπατοκύτταρα, αυξάνεται μετά από φλεγμονώδη διεργασία και φαίνεται ότι είναι υψηλότερη σε παχύσαρκα συγκριτικά με φυσιολογικού βάρους άτομα. Σε μελέτη των Juonala και συνεργατών<sup>39</sup> (2016), σε ιθαγενείς στην Αυστραλία, φάνηκε ότι η επίδραση του μεταβολικού συνδρόμου (ΜΣ) στην παιδική ηλικία αποτυπώνεται με την αύξηση του cIMT έξι (6) χρόνια αργότερα. Επίσης, άτομα με ΜΣ στην παιδική ηλικία, το οποίο διορθώθηκε σε μεγαλύτερη ηλικία, εμφάνιζαν φυσιολογικό cIMT στη μεγαλύτερη ηλικία, αποδεικνύοντας ότι η υποκλινική αθηρωμάτωση στο ΜΣ αποτελεί μια αναστρέψιμη διεργασία. Σε άλλη μελέτη παχύσαρκων παιδιών φάνηκε ότι μόνο αυτά με εμμένον ΜΣ μετά από τρία έτη εμφάνισαν αύξηση του cIMT.<sup>255</sup> Οι Zhao και συνεργάτες (2019)<sup>35</sup> μέτρησαν το cIMT σε 2.427 παιδιά και εφήβους με ΜΣ, ηλικίας 6 έως 17 ετών, προερχόμενων από τρεις χώρες (Βραζιλία, Κίνα, Ιταλία) και το βρήκαν αυξημένο.

***β) Μέτρηση της διάτασης της βραχιονίου αρτηρίας που ελέγχεται από τη ροή (FMD) - Έλεγχος της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας***

Μελέτες έδειξαν ότι τα παχύσαρκα παιδιά έχουν χαμηλότερο FMD, ενδεικτικό ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, συγκριτικά με παιδιά φυσιολογικού βάρους.

Μελέτη των Seref Alpsoy και συνεργατών (2013, Τουρκία)<sup>256</sup> σε 182 παιδιά, 67 υπέρβαρα και 115 φυσιολογικού βάρους, έδειξε ότι το cIMT και τα επίπεδα της ινσουλίνης ήταν υψηλότερα και το FMD χαμηλότερο στα υπέρβαρα συγκριτικά με τα φυσιολογικού βάρους παιδιά. Επίσης, στα υπέρβαρα παιδιά τα επίπεδα της ινσουλίνης συσχετιζόνταν θετικά με το cIMT και αρνητικά με το FMD. Τέλος, τα υπέρβαρα είχαν υψηλότερη συστολική και διαστολική πίεση από τα παιδιά φυσιολογικού βάρους.

#### γ) Μέτρηση της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος (PWV) – Έλεγχος της σκληρότητας των αρτηριών (arterial stiffness).

Σε παιδιά και εφήβους με παχυσαρκία, μετρήσεις της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος τόσο στην καρωτίδα αρτηρία όσο και στην αορτή έχουν δείξει αυξημένη αρτηριακή σκληρότητα, συγκριτικά με παιδιά και εφήβους με φυσιολογικό BMI.

Η αυξημένη σκληρότητα παριστά λειτουργική διαταραχή του αρτηριακού τοιχώματος και συμβαίνει νωρίτερα συγκριτικά με τις δομικές αλλαγές, οι οποίες ορίζονται από την αύξηση του cIMT. Αυξημένη αρτηριακή σκληρότητα εκτός από τα παιδιά με σοβαρή παχυσαρκία παρατηρείται επίσης σε παιδιά με οικογενή υπερχοληστερολαιμία και σακχαρώδη διαβήτη.<sup>257</sup>

Σημειώνεται ότι το αρτηριακό τοίχωμα, εκτός από την παχυσαρκία, επηρεάζουν σημαντικά το φύλο και η εφηβεία. Σημαντικά μεγαλύτερη σκληρότητα των αρτηριών έχει διαπιστωθεί σε προεφηβικά κορίτσια συγκριτικά με τα αγόρια ίδιας ηλικίας. Αντίθετα, τα κορίτσια εφηβικής ηλικίας είχαν μειωμένη αρτηριακή σκληρότητα συγκριτικά με τα αγόρια ίδιας ηλικίας. Οι διαφορές αυτές πιθανολογείται ότι οφείλονται στη διαφορετική επίδραση των ορμονών του φύλου, όπως των οιστρογόνων, στη δομή και στη λειτουργία των αγγείων.<sup>257</sup>

Ο Rossi και συνεργάτες<sup>258</sup> μελετώντας την πιθανή επίδραση του φύλου στις ιδιότητες του αρτηριακού τοιχώματος, αναφέρουν ότι τα οιστρογόνα φαίνεται ότι αναστέλλουν το σχηματισμό και την αύξηση των αθηρωματικών πλακών. Τα οιστρογόνα αυξάνουν την αναλογία ελαστίνης / κολλαγόνου<sup>259,260</sup> στο αρτηριακό τοίχωμα μειώνοντας έτσι την αγγειακή σκληρότητα, ενώ ταυτόχρονα μειώνουν τη δραστηριότητα της μεταλλοπρωτεϊνάσης (MMP) η οποία σχετίζεται με το σχηματισμό ανευρύσματος.

Μελέτες σε γυναίκες στην εμμηνόπαυση όπου τα οιστρογόνα μειώνονται, έχουν επιβεβαιώσει αυξημένο κίνδυνο αθηροσκλήρωσης. Τέλος, στη δράση των οιστρογόνων αποδίδεται η χαμηλότερη αρτηριακή πίεση στις έφηβες και στις προ-εμμηνόπαυσιακές



γυναίκες συγκριτικά με τους έφηβους και τους άνδρες παρόμοιας ηλικίας, παράγοντας που φαίνεται να συμβάλει στον μειωμένο κίνδυνο αθηροσκληρωτικής νόσου.

Σε μελέτη των Weberguß και συνεργατών,<sup>261</sup> από τη Γερμανία, διαπιστώθηκε ότι τα παχύσαρκα κορίτσια προεφηβικής ηλικίας είχαν σημαντική αύξηση των παραμέτρων σκληρότητας συγκριτικά με τα αγόρια αντίστοιχης ηλικίας. Επίσης, στα αγόρια οι παράμετροι εκτατότητας (distensibility) δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ αυτών με φυσιολογικό και αυξημένο βάρος, ενώ στα παχύσαρκα κορίτσια οι παράγοντες ήταν αυξημένοι συγκριτικά με τα φυσιολογικού βάρους. Στη συγκεκριμένη μελέτη φαίνεται ότι η αυξημένη παχυσαρκία των κοριτσιών σε συνδυασμό με την πιο πρόωμη έναρξη της εφηβείας (2 έτη νωρίτερα στα κορίτσια σε σχέση με τα αγόρια) εξηγούν την αυξημένη σκληρότητα στα παχύσαρκα κορίτσια συγκριτικά με τα αγόρια, παρά την γνωστή προστατευτική δράση των οιστρογόνων. Για αυτό προτείνεται η άμεση απώλεια βάρους με στόχο την βελτίωση της κατάστασης των αγγείων και κατά συνέπεια την πρόληψη της πρόωμης αθηροσκλήρωσης, ιδίως στα κορίτσια καθώς φαίνεται ότι είναι σε μεγαλύτερο κίνδυνο συγκριτικά με τα αγόρια για ανάπτυξη αθηροσκλήρυνσης.

Σε μελέτη της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος στην αορτή κατά τη διάρκεια της εφηβείας, από τους Hidvegi και συνεργάτες,<sup>262</sup> φάνηκε αύξηση της στα παχύσαρκα κορίτσια κατά δύο (2) έτη νωρίτερα συγκριτικά με τα αγόρια. Οι παράμετροι της αρτηριακής σκληρότητας σχετιζόνταν θετικά με το BMI, σε αντίθεση με το cIMT.

Σημαντική συσχέτιση μεταξύ του BMI και παραμέτρων αρτηριακής σκληρότητας, ειδικά στα κορίτσια, έχει διαπιστωθεί και στη μελέτη των Juonala και συνεργατών.<sup>39</sup>

Οι Dangardt και συνεργάτες<sup>263</sup> απέδωσαν την αυξημένη σκληρότητα που παρατηρείται στα παχύσαρκα παιδιά σχετικά με τους μάρτυρες, στη χρόνια αγγειοδιαστολή λόγω του αυξημένου καρδιακού όγκου.

### ***Παχυσαρκία, μη αλκοολική λιπώδης διήθηση του ήπατος (NAFLD) και cIMT***

Η μη αλκοολική λιπώδης διήθηση του ήπατος (NAFLD) είναι ο πιο συχνός τύπος χρόνιας ηπατικής νόσου, χαρακτηρίζεται από συσσώρευση λίπους στο ήπαρ, δεν συσχετίζεται με την κατανάλωση αλκοόλ και συνήθως συνυπάρχει με την παχυσαρκία.<sup>264</sup>

Το φάσμα της NAFLD περιλαμβάνει την απλή στεάτωση, τη στεατοηπατίτιδα, την ίνωση και την κίρρωση.<sup>265</sup> Η NAFLD, σε παιδιά και ενήλικες, σχετίζεται με παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου όπως: κοιλιακή παχυσαρκία,

δυσλιπιδαιμία, υπέρταση, αντίσταση στην ινσουλίνη και σακχαρώδη διαβήτη. Η απελευθέρωση φλεγμονωδών κυτταροκινών από το ήπαρ, ο παθολογικός μεταβολισμός των λιποπρωτεϊνών, η αύξηση της αντίστασης στην ινσουλίνη, η μείωση της αδιπνεκτίνης και η παραγωγή προ-πηκτικών παραγόντων ενοχοποιούνται για την αθηρογένεση σε ασθενείς με NAFLD.<sup>266</sup>

Μελέτες έχουν δείξει ότι οι αθηροσκληρωτικές βλάβες αναπτύσσονται πιο συχνά σε παχύσαρκους με NAFLD συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό αλλά και με παχύσαρκους χωρίς NAFLD.<sup>264</sup> Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι η παχυσαρκία και η NAFLD αποτελούν προγνωστικούς δείκτες καρδιαγγειακής νόσου.<sup>267</sup> Επίσης, η άμεση σύνδεση της κεντρικής παχυσαρκίας με την αντίσταση στην ινσουλίνη είναι ενδεικτική της συσχέτισης μεταξύ μεταβολικού συνδρόμου (ΜΣ) και NAFLD.<sup>268</sup>

Σε πρόσφατη μελέτη από την Τουρκία, που περιέλαβε 109 παχύσαρκα και 44 φυσιολογικού βάρους παιδιά και εφήβους, ηλικίας 9 - 15 ετών, η επίπτωση του ΜΣ αυξανόταν ανάλογα με τη σοβαρότητα της παχυσαρκίας και ο βαθμός της NAFLD σχετιζόταν με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Επίσης, διαπιστώθηκε ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη παρατηρείται συχνότερα σε παιδιά με NAFLD συγκριτικά με παχύσαρκα παιδιά που δεν έχουν λιπώδη διήθηση.<sup>264</sup>

Τα παχύσαρκα παιδιά με NAFLD είχαν μειωμένο FMD και αυξημένο cIMT συγκριτικά με τα παχύσαρκα παιδιά χωρίς NAFLD και τους μάρτυρες. Επίσης, η αύξηση του cIMT συσχετιζόταν με τη σοβαρότητα της παχυσαρκίας και το βαθμό ηπατικής στεάτωσης. Υποστηρίζεται ότι οι λειτουργικές και μορφολογικές αγγειακές αλλαγές είναι πρώιμες στα άτομα με παχυσαρκία και NAFLD. Έτσι, το FMD μειώνεται όσο η ηπατική στεάτωση αυξάνεται, χωρίς όμως οι μεταβολές αυτές να είναι στατιστικά σημαντικές, δείχνοντας ότι το FMD μειονεκτεί έναντι του cIMT ως προγνωστικός δείκτης της πρώιμης έναρξης της αθηροσκλήρυνσης σε αυτά τα παιδιά. Ακόμη, τα επίπεδα της αλκαλικής φωσφατάσης και της ALT ή SGPT (τρανσαμινάση της αλανίνης ή πυροσταφυλικής τρανσαμινάσης) ήταν σημαντικά υψηλότερα στα παχύσαρκα παιδιά με ηπατική στεάτωση βαθμού II-III, συμβάλλοντας στην αύξηση του cIMT.<sup>264</sup>

Αυξημένο cIMT, χαμηλό FMD και αυξημένα επίπεδα ALT, σε παχύσαρκα παιδιά με NAFLD, έχουν αναφερθεί και σε άλλη μελέτη.<sup>269</sup> Ακόμη, πρόσφατη μελέτη σε παχύσαρκα παιδιά με NAFLD έδειξε αυξημένο cIMT και θετική συσχέτισή του με την ηλικία, την αρτηριακή πίεση και την ινσουλίνη.<sup>270</sup> Τέλος, μελέτη των Schwimmer και συνεργατών έδειξε ότι τα παχύσαρκα παιδιά με NAFLD εμφανίζουν έξι φορές

μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης αθηροσκληρώσεως συγκριτικά με τα παχύσαρκα παιδιά χωρίς NAFLD.<sup>271</sup>

### ***Παχυσαρκία, φλεγμονή και cIMT***

Είναι γνωστό ότι η παχυσαρκία<sup>272</sup> σχετίζεται άμεσα με την αθηροσκληρωτική διεργασία μέσω της φλεγμονώδους διεργασίας. Η χρόνια φλεγμονή (όπως εκφράζεται μέσω των δεικτών φλεγμονής) διαταράσσει τη δομή του ενδοθηλίου όπως αποτυπώνεται με τη μέτρηση του cIMT σε όλα τα στάδια της αθηρογένεσης. Βελτίωση της φλεγμονώδους διεργασίας μπορεί να επιτευχθεί με την κατανάλωση τροφίμων με αντιοξειδωτική δράση όπως ψάρια, φρούτα και λαχανικά και με την αποφυγή υπερκατανάλωσης τροφίμων με προ-φλεγμονώδεις ιδιότητες όπως κρέας, τροφές πλούσιες σε λιπαρά οξέα και ανθρακούχα ποτά. Σε μετανάλυση διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ του διαιτητικού φλεγμονώδους δείκτη (DII) και της καρδιαγγειακής νόσου στους ενήλικες.

Ακόμη, η εφαρμογή υποθερμιδικής, με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη δίαιτας σε παχύσαρκα παιδιά είχε ευνοϊκή επίδραση στο cIMT και στην αρτηριακή σκληρότητα.<sup>143</sup>

Επίσης, χαμηλές συγκεντρώσεις αδιπονεκτίνης έχουν συσχετιστεί με παχυσαρκία, αρτηριοπάθεια και σακχαρώδη διαβήτη.<sup>273</sup>

Σε μελέτη των Silva και συνεργατών,<sup>273</sup> το 2013 τα παχύσαρκα παιδιά (BMI > 95%) είχαν υψηλότερο cIMT από τα μη παχύσαρκα παιδιά (BMI <85%). Το cIMT συσχετιζόταν θετικά με το BMI και την περίμετρο μέσης. Επιπλέον, τα παχύσαρκα άτομα είχαν αυξημένη CRP και μειωμένη αδιπονεκτίνη σε σύγκριση με τα μη παχύσαρκα. Η αυξημένη CRP επηρεάζει άμεσα και έμμεσα την ενδοθηλιακή λειτουργία, μειώνει το οξειδίο του αζώτου (NO) και διεγείρει τις διεργασίες φλεγμονής μέσω μηχανισμών οξειδωτικού στρες. Επίσης, η μειωμένη αδιπονεκτίνη συμβάλλει στην μειωμένη παραγωγή NO στα ενδοθηλιακά κύτταρα και έχει συσχετιστεί με διαταραχή της ενδοθηλιακής λειτουργίας. Η μειωμένη παραγωγή NO έχει ως αποτέλεσμα την αγγειοσύσπαση, την προσκόλληση των λευκοκυττάρων, την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, την εμφάνιση οξειδωτικού στρες και τελικά την αρτηριακή θρόμβωση/απόφραξη.<sup>274,275</sup>

Μελέτη έχει δείξει ότι η CRP είναι σημαντικά αυξημένη στα παχύσαρκα παιδιά σχετικά με παιδιά φυσιολογικού βάρους, ενώ φαίνεται να σχετίζεται και με την αυξημένη περίμετρο μέσης (Sonmez και συνεργάτες, 2019 Τουρκία).<sup>276</sup>

#### ***A.2.4.5. Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και cIMT***

Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) αποτελεί συχνή ενδοκρινοπάθεια και απαντάται στο 5 - 10% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας.<sup>277</sup> Το σύνδρομο εκδηλώνεται κατά τη διάρκεια της εφηβείας και οι μεταβολικές διαταραχές από τα πρώτα έτη μετά την έναρξη της εμμηνου ρύσης.

Στα χαρακτηριστικά του συνδρόμου περιλαμβάνονται: ανωμαλίες του κύκλου (αμηνόρροια, oligoαμηνόρροια, αστάθεια κύκλου), εκδηλώσεις από την υπερανδρογοναιμία (υπερτρίχωση, αλωπεκία, ακμή), διαταραχές των ορμονών του φύλου, (μείωση των επιπέδων της FSH και της LH και αύξηση των επιπέδων της τεστοστερόνης) και άλλες ορμονικές και μεταβολικές αλλαγές όπως υπερινσουλιναιμία και δυσλιπιδαιμία.<sup>278,279</sup>

Η ινσουλίνη δρα συνεργικά με την LH και εμπλέκεται στον παθογενετικό μηχανισμό της υπερανδρογοναιμίας που παρατηρείται στα άτομα με PCOS. Γυναίκες με PCOS εμφανίζουν σε αυξημένη συχνότητα σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, υπέρταση, μεταβολικό σύνδρομο και καρδιαγγειακή νόσο.

Στα υπερηχογραφικά ευρήματα του PCOS περιλαμβάνονται: η παρουσία πάνω από 12 ωοθυλακίων, διαμέτρου 2-9mm, σε κάθε ωοθήκη, και αυξημένος όγκος ωοθηκών (>10ml).

Ανασκόπηση 36 μελετών (Meyer και συνεργάτες, 2012) ανέφερε αυξημένο cIMT σε γυναίκες με PCOS συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες.<sup>280</sup> Στη μελέτη των Allameh και συνεργατών (Ιράν, 2013), σε γυναίκες με PCOS, διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ του cIMT, της περιφέρειας μέσης και των επιπέδων LDL. Συγκεκριμένα, το cIMT και τα επίπεδα της LDL ήταν υψηλότερα ενώ τα επίπεδα της HDL χαμηλότερα σε σύγκριση με των μαρτύρων.<sup>281</sup> Στη μελέτη των Meyer και συνεργατών (Αυστραλία, 2005) σε 80 υπέρβαρες γυναίκες με PCOS φάνηκε ότι η υπεργλυκαιμία, η υπερινσουλιναιμία και η υπέρταση συνοδεύονται από αυξημένο cIMT και μειωμένο FMD.<sup>282</sup>

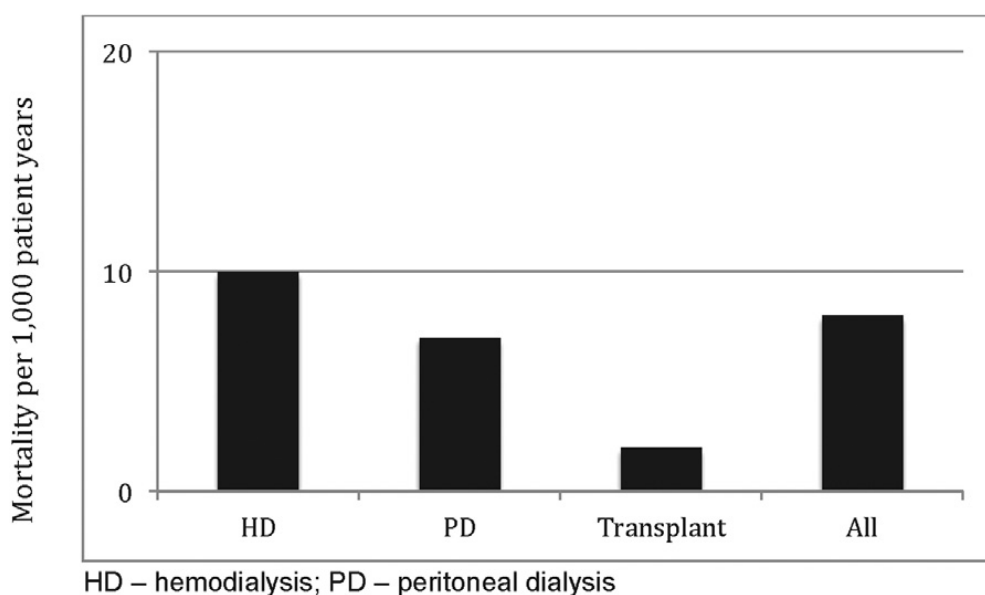
Σε γυναίκες με PCOS η υποκλινική καρδιαγγειακή νόσος επιβεβαιώνεται μέσω της αύξησης της PWV και του cIMT.<sup>283,284</sup> Μελέτη των Kelly και συνεργατών έδειξε αυξημένη PWV στις παχύσαρκες γυναίκες με PCOS συγκριτικά με τις παχύσαρκες γυναίκες χωρίς PCOS.<sup>283</sup> Επιβαρυντικοί παράγοντες για την αύξηση της PWV ήταν επίσης η ηλικία, η αυξημένη συστολική αρτηριακή πίεση και ο φαινότυπος της PCOS.<sup>285-7</sup> Άλλες μελέτες σε ενήλικες γυναίκες με PCOS έχουν δείξει αυξημένες αθηρωματικές αλλοιώσεις στην αορτή και στις στεφανιαίες αρτηρίες συγκριτικά με τους μάρτυρες, αναδεικνύοντας τη συμβολή του PCOS, της ηλικίας και του BMI στην αθηρωματική νόσο.<sup>288</sup>

Σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, 20-40 ετών, με PCOS έχουν αναφερθεί μεταβολικές διαταραχές όπως δυσλιπιδαιμία (αυξημένα τριγλυκερίδια, χαμηλή HDL) και ευρήματα πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου (αυξημένο cIMT, αθηρωμάτωση στις στεφανιαίες αρτηρίες). Επίσης, αναφέρονται μείωση του κλάσματος εξώθησης από την αριστερή κοιλία, αυξημένη μάζα αριστερής κοιλίας και διαστολική δυσλειτουργία.<sup>289</sup> Οι Orio και συνεργάτες έδειξαν ισχυρή θετική συσχέτιση μεταξύ του cIMT και του δείκτη ελεύθερων ανδρογόνων (free androgen index-FAI), θέτοντας την υπόνοια ότι η υπερανδρογοναιμία συμβάλλει στην εγκατάσταση των αθηροσκληρυντικών βλαβών στα άτομα με PCOS.<sup>290</sup> Μελέτη σε παχύσαρκες έφηβες με PCOS, στις ΗΠΑ (Hughan και συνεργάτες, 2016) έδειξε πρώιμη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία - χαμηλό FMD - συγκριτικά με τις παχύσαρκες έφηβες χωρίς PCOS και τις μάρτυρες. Ακόμη, η PWV ήταν αυξημένη στις παχύσαρκες έφηβες, με και χωρίς PCOS, συγκριτικά με τις φυσιολογικού βάρους, ενώ δεν παρατηρήθηκε ουσιώδης διαφορά στο cIMT.<sup>283</sup> Οι αλλαγές στον τρόπο ζωής όπως η άσκηση και η διαίτα με απώλεια βάρους φαίνεται να βελτιώνουν τις μεταβολικές και άλλες διαταραχές. Μελέτη των Lass και συνεργατών (Γερμανία, 2011) σε 59 παχύσαρκες έφηβες, 12-18 ετών, με PCOS έδειξε μείωση του σωματικού βάρους, των επιπέδων τεστοστερόνης και LH και του cIMT, μετά από ένα έτος εφαρμογής των αλλαγών στον τρόπο ζωής.<sup>277</sup> Σε άλλη μελέτη (Patel και συνεργάτες, ΗΠΑ, 2017), σε έφηβες με PCOS, παρατηρήθηκε βελτίωση στην αρτηριακή πίεση και μείωση του cIMT μετά από ένα έτος παρέμβασης στον τρόπο ζωής με απώλεια βάρους.<sup>289</sup> Ακόμη, μελέτες έχουν δείξει ότι η απώλεια βάρους στις παχύσαρκες γυναίκες με PCOS έχει ως αποτέλεσμα την επαναφορά του καταμήνιου κύκλου σε φυσιολογική κατάσταση.<sup>291-4</sup> Μείωση του cIMT παρατηρήθηκε σε γυναίκες με PCOS μετά από εξάμηνο πρόγραμμα άσκησης. Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκε παρόμοια μείωση στα άτομα που έλαβαν αντισυλληπτικά από το στόμα, χωρίς συνοδό άσκηση.<sup>295</sup> Στην Ελλάδα, μελέτη σε 53 γυναίκες με PCOS, ηλικίας 17-35 ετών, έδειξε αυξημένο cIMT και αυξημένες μέγιστες συστολικές ταχύτητες στην κοινή καρωτίδα, στις σπονδυλικές αρτηρίες, στην κοιλιακή αορτή και στις νεφρικές αρτηρίες, συγκριτικά με τις 53 υγιείς μάρτυρες (Τρακάκης και συνεργάτες, 2008).<sup>296</sup> Σε άλλη μελέτη (Βρυωνίδου και συνεργάτες, 2005), σε 75 γυναίκες με PCOS και σε 55 μάρτυρες παρόμοιας ηλικίας, στην οποία συμμετείχα με τη διενέργεια της υπερηχογραφικής εξέτασης, παρατηρήθηκε αύξηση του cIMT στα άτομα με PCOS συγκριτικά με τους μάρτυρες. Επιπλέον, διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ των cIMT, ηλικίας, BMI και PCOS (multiple regression analysis).<sup>297</sup>

#### ***A.2.4.6. Χρόνια νεφρική νόσος και cIMT***

Είναι γνωστό ότι τα παιδιά με χρόνια νεφρική νόσο (XNN) έχουν αυξημένο κίνδυνο θνητότητας από καρδιαγγειακή νόσο (KAN).

Σύμφωνα με μελέτη των Sethna και συνεργατών (ΗΠΑ, 2017) ο κίνδυνος θνητότητας από ΚΑΝ σε παιδιά και εφήβους ηλικίας μικρότερης των 21 ετών με τελικού σταδίου χρόνια νεφρική νόσο (ΤΣ-XNN) ήταν μεγαλύτερος μεταξύ των παιδιών που έκαναν αιμοκάθαρση (Εικόνα 1). Άτομα με ΤΣ-XNN που είναι σε αιμοκάθαρση κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας φαίνεται ότι έχουν κατά 42-53 έτη μικρότερο προσδόκιμο ζωής συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό, ενώ ακόμη και μετά από μεταμόσχευση ο αναμενόμενος χρόνος ζωής είναι 15 - 20 έτη μικρότερος συγκριτικά με του γενικού πληθυσμού.<sup>298</sup>



***Εικόνα 1*** Ρυθμός καρδιαγγειακής θνητότητας σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΤΣ-XNN<sup>298</sup>

Στα παιδιά που βρίσκονται σε αιμοκάθαρση, η θνητότητα η οποία σχετίζεται με την ΚΑΝ είναι χίλιες φορές μεγαλύτερη από των υγιών παιδιών. Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί ότι η αγγειακή αθηρωμάτωση στα παιδιά με XNN έχει θετική συσχέτιση με το χρόνο που είναι υπό αιμοκάθαρση.<sup>299</sup> Τα παιδιά με XNN εμφανίζουν υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, αριστερή κοιλιακή δυσλειτουργία, αθηροσκλήρωση, σκληρότητα της αορτής και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Σε μελέτη των do Val και συνεργατών (Βραζιλία, 2018), το 1/5 των παιδιών και εφήβων με ΤΣ-XNN, κατά τον χρόνο της μεταμόσχευσης νεφρού, εμφάνιζαν καρδιαγγειακά προβλήματα όπως υπερτροφία αριστερής κοιλίας και αυξημένο cIMT. Για αυτό η ρύθμιση της

αρτηριακής πίεσης θεωρείται σημαντική για την μείωση των καρδιαγγειακών επιπλοκών σε παιδιά με ΤΣ-ΧΝΝ.<sup>300</sup> Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία θεωρείται σημαντικός παράγοντας για την ανάπτυξη αθηροσκλήρυνσης και πιστεύεται ότι αναπτύσσεται στα πρώιμα στάδια της ΧΝΝ, όταν ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης αρχίζει να μειώνεται και η αρτηριακή πίεση να αυξάνεται.<sup>301</sup> Επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι λειτουργικές και δομικές αλλαγές στις μεγάλες αρτηρίες των ασθενών με ΤΣ-ΧΝΝ παίζουν σημαντικό ρόλο στην αυξημένη καρδιαγγειακή θνητότητα.<sup>302</sup>

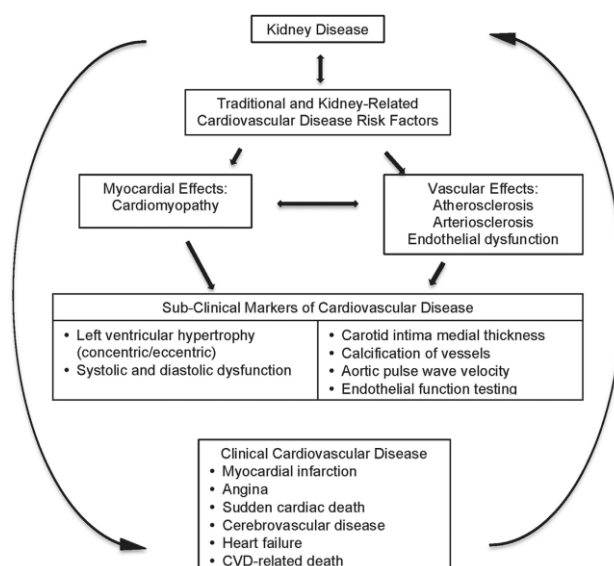
Στην εγκατάσταση της καρδιαγγειακής νόσου (ΚΑΝ) φαίνεται να συμβάλουν αρκετοί παραδοσιακοί και μη παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου (Πίνακας 1, Εικόνα 2).

**Πίνακας 1.** Παραδοσιακοί και μη παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου σε παιδιά με ΧΝΝ.<sup>298</sup>

<b>ΠΑΡΑΔΟΣΙΑΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ</b>	<b>ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΟΙ ΜΕ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ</b>
Οικογενειακό ιστορικό ΚΑΝ	Αλβουμινουρία
Ηλικία	Μειωμένος ρυθμός σπειραματικής διήθησης
Γένος	Μέθοδος διύλισης
Διατροφή/Δίαιτα	Αναιμία
Απουσία φυσικής δραστηριότητας	Αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών 23 (FGF-23)
Έκθεση σε καπνό	Διαταραχή ρύθμισης της σχέσης ασβεστίου/φωσφόρου
Υπέρταση	Υπερπαραθυρεοειδισμός
Δυσλιπιδαιμία	Ομοκυστεΐνη
Παχυσαρκία	Υπερφόρτωση υγρών (fluid volume overload)
Μεταβολικό σύνδρομο	Διαταραχή της ισορροπίας NO/ενδοθηλίνης
Δείκτες φλεγμονής	Διαταραχές λιποπρωτεϊνών
Περιγεννητικοί παράγοντες	Διαταραχή ύπνου
	Παράγοντες θρόμβωσης

Στους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνονται η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, η παχυσαρκία, η πτωχή διαίτα, η απουσία φυσικής δραστηριότητας καθώς και ο παθολογικός μεταβολισμός της γλυκόζης.<sup>298</sup> Είναι γνωστό ότι τα παιδιά με ΧΝΝ εμφανίζουν συχνά σοβαρές διαταραχές των λιπιδίων, όπως αυξημένα επίπεδα VLDL και LDL και χαμηλά επίπεδα HDL. Οι διαταραχές αυτές μπορεί να παραμένουν ακόμα και μετά από τη μεταμόσχευση νεφρού.<sup>303</sup>

Στους μη παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου, οι οποίοι σχετίζονται με τη ΧΝΝ περιλαμβάνονται η αυξημένη αλβουμίνη στα ούρα, ο μειωμένος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR), η αναιμία και θρομβογενετικοί παράγοντες. Ιδιαίτερα σημαντικό είναι το γεγονός ότι ακόμη και τα παιδιά χωρίς τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο θνητότητας από ΚΑΝ, γεγονός που σημαίνει ότι και οι μη παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου έχουν σημαίνοντα ρόλο.<sup>298</sup>



**Εικόνα 2.** Παθογένεια της αθηρωματικής και καρδιαγγειακής νόσου σε παιδιά με ΧΝΝ.<sup>298</sup>

Μετα-ανάλυση έδειξε ότι δύο παράλληλοι μηχανισμοί ενοχοποιούνται για την ανάπτυξη της ΚΑΝ στους ασθενείς με ΧΝΝ. Ο πρώτος αφορά στην υπερτροφία της αριστερής κοιλίας η οποία αποδίδεται στη μηχανική ή αιμοδυναμική αύξηση του όγκου καρδιακής παροχής (overload), ενώ ο δεύτερος σχετίζεται με αγγειακές μεταβολές όπως αθηροσκληρυντικές βλάβες και αποτιτανώσεις στα αγγεία (Εικόνα 2). Εκτός όμως από την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, ένας άλλος παράγοντας κινδύνου



KAN είναι η υποαλβουμιναιμία. Χαμηλά επίπεδα αλβουμίνης έχουν συσχετιστεί με τη φλεγμονή και την αθηροσκλήρωση.<sup>304</sup> Μελέτη σε ενήλικους ασθενείς με ΤΣ-XNN έδειξε ότι τα αυξημένα επίπεδα CRP, τα χαμηλά επίπεδα αλβουμίνης και το αυξημένο cIMT, συνοδεύονται από αυξημένη θνητότητα.<sup>305</sup> Η μελέτη των Bakaloglu και συνεργατών (Τουρκία, 2009) αναφέρει ότι η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και η διαστολική δυσλειτουργία αποτελούν πρώιμους αθηροσκληρωτικούς δείκτες στα άτομα σε αιμοκάθαρση. Οι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι για την μείωση του κινδύνου ΚΑΝ στους νεφρολογικούς ασθενείς απαιτείται καλός έλεγχος της υπέρτασης, της αναιμίας, της δυσλιπιδαιμίας αλλά και της υποαλβουμιναιμίας.<sup>304</sup> Ακόμη, η διαταραχή στην εναπόθεση ασβεστίου- φωσφόρου και η αύξηση στην αγγειακή σκληρότητα καθώς επίσης η αρτηριακή υπέρταση φαίνεται ότι συμβάλλουν στην εμφάνιση υπερτροφίας στην αριστερή κοιλία στα παιδιά με ΧΝΝ.<sup>306</sup>

Στη μελέτη των Ece και συνεργατών, σε παιδιά με ΧΝΝ (19 χωρίς αιμοκάθαρση και 10 σε περιτοναϊκή κάθαρση) παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα CRP και ινωδογόνου συγκριτικά με τους φυσιολογικές μάρτυρες, παρόμοιας ηλικίας και φύλου, εύρημα που επιβεβαιώνει ότι τα παιδιά με ΧΝΝ εμφανίζουν αυξημένους δείκτες φλεγμονής συγκριτικά με τους φυσιολογικούς μάρτυρες.<sup>307</sup>

Η φλεγμονή, η κακή διατροφή και το οξειδωτικό στρες έχουν ενοχοποιηθεί για την ανάπτυξη της ΚΑΝ σε ασθενείς με ΧΝΝ, ιδιαίτερα σε αυτούς που βρίσκονται στο τελικό στάδιο.<sup>303</sup> Στη μελέτη των Kotur-Stevuljjenić και συνεργατών, σε 52 παιδιά με ΧΝΝ (10 με ΧΝΝ, 22 με μεταμόσχευση νεφρού και 20 σε χρόνια αιμοκάθαρση) παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς που ήταν σε χρόνια αιμοκάθαρση είχαν μειωμένο BMI, αν και είχαν σημαντικά αυξημένη περίμετρο μέσης, συγκριτικά με τους 36 μάρτυρες. Παρά το γεγονός ότι η παχυσαρκία σχετίζεται με τη φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες και αποτελεί έναν από τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου για αθηροσκλήρωση, οι ασθενείς υπό αιμοκάθαρση με αυξημένο BMI φαίνεται ότι έχουν μικρότερο κίνδυνο θνητότητας από ΚΑΝ και καλύτερο προσδόκιμο επιβίωσης.<sup>303</sup> Γενικά, η κοιλιακή κατανομή του λίπους φαίνεται ότι σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θνητότητας. Τόσο τα παιδιά με ΧΝΝ και υπό αιμοκάθαρση όσο και τα μεταμοσχευμένα συχνά εμφανίζουν αυξημένη περίμετρο μέσης, γεγονός που αποδίδεται στη διατροφή, στην απουσία φυσικής άσκησης και στην κατακράτηση υγρών, καθώς και στη χρήση κορτιζόνης στα μεταμοσχευμένα παιδιά. Όλα τα παραπάνω αποτελούν αιτίες κοιλιακής παχυσαρκίας όχι μόνο στα παιδιά με αυξημένο BMI αλλά και στα λεπτόσωμα.

Επομένως, το BMI από μόνο του φαίνεται ότι δεν αποτελεί καλό δείκτη εκτίμησης του κινδύνου για ΚΑΝ στα παιδιά με ΧΝΝ.<sup>303</sup>

Μελέτες έχουν δείξει αυξημένο cIMT σε παιδιά με ΧΝΝ συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες.<sup>308-311</sup> Η αύξηση φαίνεται ότι σχετίζεται αρνητικά με τον ρυθμό πειραματικής διήθησης. Αυξημένο cIMT έχει παρατηρηθεί σε παιδιά με ΧΝΝ σταδίου 2 καθώς επίσης σε νεαρούς ενήλικες οι οποίοι ανέπτυξαν την ΧΝΝ κατά την παιδική ηλικία.<sup>311</sup> Παρόμοια, αυξημένο cIMT έχει διαπιστωθεί σε παιδιά και εφήβους, ηλικίας 10-20 ετών, με διαφορετικού σταδίου ΧΝΝ συγκριτικά με τους μάρτυρες αναλόγου ηλικίας και φύλου. Η αύξηση ήταν σημαντικότερη στους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση.<sup>311</sup> Γενικά, στους ασθενείς με ΧΝΝ και σε αυτούς υπό αιμοκάθαρση το cIMT φαίνεται ότι αυξάνεται με την πάροδο του χρόνου.<sup>298</sup>

Αυξημένο cIMT παιδιών και εφήβων με ΧΝΝ (GFR: 30-90 ml/min) συγκριτικά με τους μάρτυρες, μετά από διόρθωση για την ηλικία, το φύλο και τη φυλή, έχει επίσης αναφερθεί από τους Brady και συνεργάτες (ΗΠΑ, 2012). Οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι τα παιδιά με ΧΝΝ εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο ΚΑΝ καθώς στην πλειοψηφία τους έχουν υπέρταση, δυσλιπιδαιμία και παχυσαρκία. Επίσης, αναφέρουν ότι η παθογένεια και τα χαρακτηριστικά της δυσλιπιδαιμίας στα παιδιά με ΧΝΝ είναι διαφορετικά από των παιδιών με οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Προτείνεται μάλιστα, στα παιδιά και στους εφήβους με ΧΝΝ, να γίνεται τακτικός έλεγχος και διατροφική καθοδήγηση για τον έλεγχο ή την πρόληψη της δυσλιπιδαιμίας και της υπέρτασης.<sup>306</sup>

Στη μελέτη των Dursun και συνεργατών παρατηρήθηκε ότι τα παιδιά σε αιμοκάθαρση είχαν αυξημένο cIMT συγκριτικά με τα παιδιά στη φάση πριν την αιμοκάθαρση και τους φυσιολογικούς μάρτυρες. Επιπλέον, τα παιδιά που ήταν στην προ-αιμοκάθαρσης φάση είχαν αυξημένο cIMT συγκριτικά με τους φυσιολογικούς μάρτυρες και αυτά που ήταν σε αιμοκάθαρση υψηλότερο από αυτά που ήταν σε περιτοναϊκή διάλυση. Ακόμη, διαπιστώθηκε σημαντική θετική συσχέτιση του cIMT και της αρτηριακής πίεσης, με την CRP, τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης και τη διάρκεια της ΧΝΝ και σημαντική αρνητική συσχέτιση του cIMT με την αλβουμίνη, την αιμοσφαιρίνη και το GFR.<sup>302</sup>

Στη μελέτη του Groothoff και συνεργατών διαπιστώθηκε αυξημένη σκληρότητα στις καρωτίδες σε ενήλικες οι οποίοι έπασχαν από ΧΝΝ από την παιδική ηλικία και ήταν σε αιμοκάθαρση από την νεαρή ενήλικη ζωή, συγκριτικά με τους υγιείς ενήλικες, ενώ αντίθετα δεν επιβεβαιώθηκε διαφορά στις τιμές του cIMT. Η απουσία διαφοράς στις τιμές του cIMT πιθανολογήθηκε ότι οφείλονταν στο γεγονός ότι οι μετρήσεις

πραγματοποιήθηκαν σε ενήλικες με ΧΝΝ που είχαν επιζήσει και ότι ίσως η επιβίωση των ατόμων αυτών συσχετιζόταν με τις χαμηλές τιμές του cIMT.<sup>309</sup>

Οι Garcia-Bello και συνεργάτες<sup>312</sup> (Μεξικό, 2014), σε παιδιά με ΧΝΝ, διαπίστωσαν συσχέτιση του cIMT με τους ακόλουθους παράγοντες:

- 1) Επίπεδα ασβεστίου -φωσφόρου στο αίμα: θετική συσχέτιση με το cIMT στους ασθενείς στην προ - αιμοκάθαρσης φάση.
- 2) Χαμηλά επίπεδα αλβουμίνης στο αίμα: ισχυρός προγνωστικός δείκτης θνητότητας σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση.
- 3) Υψηλά επίπεδα παραθορμόνης: θετική συσχέτιση με cIMT. Η παραθορμόνη συμβάλλει στην αγγειακή βλάβη μέσω διάφορων μηχανισμών.
- 4) Χαμηλές συγκεντρώσεις γλουταθειόνης (GSH) στο αίμα: σε ασθενείς με ΧΝΝ η υπέρταση και η περιορισμένη κατανάλωση φρούτων και λαχανικών για την αποφυγή υπερκαλιαιμίας έχει ως αποτέλεσμα την μείωση των επιπέδων της βιταμίνης C και την παράλληλη αύξηση του οξειδωτικού στρες συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό.
- 5) Επίπεδα της LDL στο αίμα: θετική συσχέτιση με το cIMT.
- 6) Είδος θεραπείας: αυξημένο cIMT σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση συγκριτικά με αυτούς σε περιτοναϊκή διάλυση.

Τα αποτελέσματα των μελετών όσον αφορά στις μεταβολές του cIMT παιδιών και εφήβων με τελικού σταδίου ΧΝΝ μετά από μεταμόσχευση, είναι αντικρουόμενα. Μελέτη των Delucchi και συνεργατών σε 20 παιδιά και εφήβους, ηλικίας 8 -18 ετών (8 ήταν σε αιμοκάθαρση, ενώ 12 είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού), έδειξε αυξημένο cIMT συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες παρόμοιας ηλικίας και φύλου. Επίσης, η μελέτη έδειξε ότι τα άτομα που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού είχαν καλύτερο λιπιδαιμικό προφίλ συγκριτικά με τα άτομα που ήταν σε αιμοκάθαρση.<sup>301</sup> Ακόμη, θετική συσχέτιση μεταξύ του cIMT, της ηλικίας, των τριγλυκεριδίων και του αιματοκρίτη, διαπιστώθηκε σε 102 μεταμοσχευμένους ενήλικες ασθενείς.<sup>313</sup> Οι Mitsnefes και συνεργάτες (ΗΠΑ, 2004) διαπίστωσαν επίσης αυξημένο cIMT σε 31 μεταμοσχευμένα παιδιά, σε σύγκριση με 33 υγιών παιδιών παρόμοιας ηλικίας και φύλου, παρά τη φυσιολογική λειτουργία του μοσχεύματος.<sup>314</sup> Όμως, σημαντικά χαμηλότερο cIMT έχει αναφερθεί σε παιδιά μετά από επιτυχημένη μεταμόσχευση νεφρού συγκριτικά με των παιδιών σε αιμοκάθαρση.<sup>298</sup> Μάλιστα, υποστροφή του cIMT έχει παρατηρηθεί, μετά από τη μεταμόσχευση, σε παιδιατρικούς

ασθενείς που ήταν σε χρόνια αιμοκάθαρση. Η μείωση αυτή θεωρήθηκε ότι πιθανότατα σχετίζεται με την αναστροφή της ουραιμικής κατάστασης.<sup>298</sup> Το χαμηλότερο cIMT στους ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού, συγκριτικά με τους αιμοκαθαιρούμενους, έχει επίσης αποδοθεί στη χαμηλότερη αρτηριακή πίεση και στα φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης αίματος.<sup>315</sup> Ακόμη, μελέτες έδειξαν ότι τα παιδιά που είχαν μεταμοσχευθεί είχαν χαμηλότερο cIMT από των παιδιών με ΧΝΝ σταδίου 2-4 και των παιδιών που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση.<sup>311</sup>

Στη μελέτη των Bilginer και συνεργατών (Τουρκία, 2007), διαπιστώθηκε ότι η διάρκεια της ΧΝΝ καθώς και η διάρκεια της αιμοκάθαρσης πριν από τη μεταμόσχευση νεφρού συσχετιζόνταν με το cIMT. Επιπλέον, οι μεταμοσχευμένοι ασθενείς είχαν υψηλότερα επίπεδα ολικής χοληστερόλης, CRP, ομοκυστεΐνης και διαστολικής αρτηριακής πίεσης συγκριτικά με τους μάρτυρες.<sup>316</sup>

Σε μια προοπτική μελέτη 32 παιδιών σε αιμοκάθαρση διαπιστώθηκε ότι μετά από 12 μήνες, τα 19 παιδιά που είχαν μεταμοσχευθεί είχαν σημαντικά χαμηλότερο cIMT σε σύγκριση με το αρχικό, ενώ στα 13 που παρέμεναν σε αιμοκάθαρση το cIMT είχε αυξηθεί.<sup>317</sup> Αντίθετα, σε μια άλλη προοπτική μελέτη, 4 έτη μετά από τη μεταμόσχευση, το cIMT δεν μεταβλήθηκε, παρά τη σχετικά καλή λειτουργία του μοσχεύματος.<sup>318</sup>

Ακόμη, σημαντικά αυξημένο cIMT έχει αναφερθεί σε ενήλικες ασθενείς με ΧΝΝ από την παιδική τους ηλικία που ήταν σε αιμοκάθαρση συγκριτικά με αυτούς που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού. Επιπλέον, διαπιστώθηκε ότι οι αποτιτανώσεις στα στεφανιαία αγγεία αναπτύσσονται γρηγορότερα στους ασθενείς σε αιμοκάθαρση.<sup>310</sup> Αντίθετα, σε άλλη μελέτη φάνηκε ότι η μεταμόσχευση του νεφρού επέφερε μικρή αλλά όχι σημαντική μείωση του cIMT συγκριτικά με τους ασθενείς που παρέμεναν σε αιμοκάθαρση.<sup>311</sup>

Σε πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη 190 παιδιών (2019) από διάφορες χώρες, συμπεριλαμβανομένης της Ελλάδας, διαπιστώθηκε ότι τα παιδιά υπό αιμοκάθαρση εμφανίζουν συχνότερα υποκλινική καρδιαγγειακή νόσο σε σύγκριση με αυτά που είναι υπό αιμοδιήθηση. Κατά τη διάρκεια ενός έτους παρακολούθησης παρατηρήθηκε αύξηση του cIMT στα παιδιά που ήταν στη συμβατική αιμοκάθαρση ενώ δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στους ασθενείς σε αιμοδιήθηση.<sup>319</sup>

Τέλος, στη μελέτη των Siirtola και συνεργατών, το cIMT σε 13 ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού ήταν μεγαλύτερο από το cIMT των 9 ασθενών με μεταμόσχευση ήπατος.<sup>320</sup>

Παιδιά υπό αιμοκάθαρση καθώς και μεταμοσχευμένα έχουν επηρεασμένη ενδοθηλιακή λειτουργία συγκριτικά με τα υγιή παιδιά.<sup>321</sup> Οι Muscheites και συνεργάτες (Γερμανία, 2008) διαπίστωσαν ότι τα παιδιά με ΧΝΝ, που ήταν υπό συντηρητική θεραπεία, αιμοκάθαρση ή είχαν μεταμοσχευθεί, είχαν σημαντικά μεγαλύτερη μέση διάμετρο της βραχιονίου αρτηρίας και σημαντικά χαμηλότερη μέση τιμή της FMD, συγκριτικά με τους μάρτυρες. Επίσης, στους ασθενείς με ΧΝΑ η μέση τιμή του cIMT καθώς και ο δείκτης μάζας της αριστερής κοιλίας ήταν αυξημένα, ανεξάρτητα από τον τύπο θεραπείας. Στη μελέτη δεν παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ του βαθμού νεφρικής ανεπάρκειας ή του τύπου της θεραπείας και των τιμών της FMD.<sup>322</sup> Σημαντικά αυξημένη PWV σε παιδιά με ΧΝΝ που είναι σε αιμοκάθαρση σε σύγκριση με τους μάρτυρες έχει επίσης διαπιστωθεί.<sup>323</sup> Επιπλέον, οι Wang και συνεργάτες έδειξαν ότι η αορτική PWV σχετίζεται με τη διάρκεια της νεφρικής νόσου.<sup>324</sup> Σύμφωνα με μελέτες,<sup>298</sup> σε ενήλικες και σε παιδιά, η PWV βελτιώνεται μετά από τη μεταμόσχευση νεφρού, ενώ φαίνεται ότι ο αυστηρός έλεγχος της αρτηριακής πίεσης μπορεί επίσης να συμβάλει στη μείωσή της.<sup>325</sup> Στη μελέτη των Dursun και συνεργατών, στα άτομα σε αιμοκάθαρση διαπιστώθηκε αυξημένη PWV της αορτής σε σύγκριση με των ατόμων που ήταν στην προ-αιμοκάθαρσης φάση, αυτών που ήταν σε περιτοναϊκή κάθαρση και των υγιών μαρτύρων. Επιπλέον, αυτοί που ήταν στη φάση πριν την αιμοκάθαρση είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές της PWV συγκριτικά με τους μάρτυρες. Τέλος, η μελέτη καταλήγει ότι η σοβαρότητα της νεφρικής ανεπάρκειας και η μέθοδος διύλισης (αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή διάλυση) φαίνεται να έχουν σχέση με την αρτηριακή σκληρότητα.<sup>316</sup>

#### ***A.2.4.7. Νεοπλασματικές νόσοι και cIMT***

Ο καρκίνος είναι η κύρια αιτία θανάτου από ασθένεια στις ΗΠΑ σε παιδιά 1-14 ετών.<sup>326</sup> Αν και η συχνότητα των παιδιών που διαγιγνώσκεται με καρκίνο παραμένει σταθερή τις τελευταίες δεκαετίες το ποσοστό επιβίωσης αυξάνεται συνεχώς, με το 5ετές ποσοστό επιβίωσης από 58,1%, το 1975-1977, να είναι 83,1% το 2003-2009,<sup>327</sup> λόγω των σημαντικών εξελίξεων στη θεραπεία.<sup>328,329</sup> Οι επιζήσαντες από καρκίνο στην παιδική ηλικία (CCS) έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαταραχών στο μεταβολισμό και καρδιαγγειακής νόσου,<sup>330</sup> καθώς έχουν προδιάθεση για παχυσαρκία, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία και δυσανεξία στη γλυκόζη<sup>331</sup> Σύμφωνα με τις συστάσεις της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας<sup>332</sup> και του Συμβουλίου Καρδιαγγειακής Νόσου στους Νέους, ο κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς που υποβάλλονται

σε θεραπεία για καρκίνο στην παιδική ηλικία είναι κατηγορίας III, που σημαίνει αυξημένη τάση για μεταβολικό σύνδρομο και αυξημένο επιδημιολογικό κίνδυνο πρόωρης καρδιαγγειακής νόσου (KAN).<sup>333-341</sup> Τα αποτελέσματα της Μελέτης Επιζώντων από Καρκίνο της Παιδικής ηλικίας (SSCC) δείχνουν<sup>342</sup> ότι εντός 30 ετών μετά την αντινεοπλασματική θεραπεία ο κίνδυνος θανάτου από ΚΑΝ είναι 8 φορές μεγαλύτερος από ότι στο γενικό πληθυσμό. Πιο συγκεκριμένα, η στεφανιαία αρτηριακή νόσος εμφανίζεται 10 φορές συχνότερα, τα εγκεφαλικά επεισόδια 9 φορές συχνότερα και η πιθανότητα συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας έως και 15 φορές συχνότερα στους επιζώντες σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.<sup>343-344</sup> Μελέτες έχουν δείξει ότι ο κίνδυνος εμφάνισης ισχαιμικής νόσου και καρδιαγγειακών επεισοδίων είναι πολύ αυξημένος σε άτομα που, κατά την παιδική ηλικία, έλαβαν θεραπεία για λέμφωμα Hodgkin, όγκους του ΚΝΣ και οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ) καθώς και μετά από μεταμόσχευση μυελού των οστών.<sup>344-346</sup>

Η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ) είναι ο πιο κοινός καρκίνος στην παιδική ηλικία, με ετήσιο ποσοστό 3,9 ανά 100.000 παιδιά.<sup>347</sup> Οι επιζήσαντες από ΟΛΛ εμφανίζουν σε αυξημένη συχνότητα ΚΑΝ καθώς: α) τα παιδιά αυτά είναι συνήθως παχύσαρκα, β) έχουν υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία και έχουν λάβει υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών, παράγοντες που ενοχοποιούνται για κακή φυσική κατάσταση, παχυσαρκία, αυξημένο σπλαγχνικό λίπος και μειωμένη ευαισθησία των λιποκυττάρων στην ινσουλίνη.<sup>348,349</sup> Μελέτες έχουν δείξει ότι οι επιζώντες από ΟΛΛ, στην παιδική και στην εφηβική ηλικία, συχνά εμφανίζουν παχυσαρκία κατά τα πρώτα χρόνια μετά τη θεραπεία.<sup>350-358</sup>

Επίσης, μελέτες σε άτομα με ιστορικό ΟΛΛ δείχνουν ότι η ενδοθηλιακή διαταραχή, πιθανή συνέπεια της χημειοθεραπείας / ακτινοθεραπείας, δεν εμφανίζεται μόνο σε μεγαλύτερη ηλικία, αλλά και ενωρίτερα αμέσως μετά το τέλος της θεραπείας και πριν από την συχνά αναμενόμενη αύξηση του σωματικού βάρους.<sup>359</sup>

Στη μελέτη των Järvelä και συνεργατών<sup>360</sup> συμμετείχαν 21 άτομα, ηλικίας 16-30 ετών, με ιστορικό ΟΛΛ στην παιδική ηλικία (διάγνωση σε ηλικία  $\leq 16$  ετών) και 21 φυσιολογικοί μάρτυρες. Οι 17 από τους επιζήσαντες ακολούθησαν για 16 εβδομάδες ειδικό πρόγραμμα άσκησης στο σπίτι.<sup>361</sup> Υπολογίστηκαν το cIMT και το FMD πριν και μετά από το πρόγραμμα άσκησης. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν αύξηση του FMD και μείωση του cIMT στα παιδιά με ΟΛΛ που επιβίωσαν, ιδιαίτερα στα αγόρια, σε σύγκριση με τους μάρτυρες.

Άλλες μελέτες σε επιζώντες από ΟΛΛ στην παιδική ηλικία έχουν επίσης επιβεβαιώσει την αυξημένη επίπτωση των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου (CVRF) και την αυξημένη θνητότητα και θνησιμότητα από ΚΑΝ.<sup>339,345,362-367</sup> Ακόμη, οι Oeffinger και συνεργάτες<sup>339</sup> μελέτησαν το cIMT σε 26 επιζήσαντες από ΟΛΛ και διαπίστωσαν αρνητική συσχέτιση μεταξύ των τιμών IMT και IGF-1. Άλλες μελέτες έχουν επιβεβαιώσει την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (μείωση του FMD), αλλά όχι το αυξημένο cIMT σε επιζώντες με ιστορικό ΟΛΛ στην παιδική ηλικία, σε σύγκριση με τους φυσιολογικούς μάρτυρες.<sup>359,360</sup>

Οι Giordano και συνεργάτες,<sup>359</sup> διαπίστωσαν χαμηλότερο FMD σε 52 επιζήσαντες από ΟΛΛ (33 κορίτσια), ηλικίας 4-19 ετών σε σύγκριση με τους 34 μάρτυρες (17 κορίτσια), ηλικίας 4-20 ετών.

Σε άλλη μελέτη, οι 64 επιζώντες από ΟΛΛ είχαν αυξημένο cIMT συγκριτικά με τους 36 υγιείς μάρτυρες παρόμοιας ηλικίας και φύλου, επιβεβαιώνοντας ότι τα παιδιά που έλαβαν αντινεοπλασματική θεραπεία έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης πρώιμης αθηροσκλήρωσης (Sadurska και συνεργάτες).<sup>342</sup>

Οι Dengel και συνεργάτες,<sup>326</sup> μελέτησαν 319 άτομα με παιδικό καρκίνο και 208 υγιή αδέρφια τους. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν μειωμένα επίπεδα αγγειακής λειτουργίας στις βραχιόνιες και στις καρωτιδικές αρτηρίες και αυξημένο cIMT στους επιζήσαντες από όγκο του ΚΝΣ σε σύγκριση με τους επιζήσαντες από λευχαιμία.

Οι περισσότεροι μελετητές συμφωνούν ότι η ακτινοθεραπεία καθώς και ορισμένα σχήματα χημειοθεραπείας αποτελούν γνωστούς προδιαθεσικούς παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη πρόωρης αρτηριακής νόσου.<sup>368</sup>

### ***Ακτινοθεραπεία και cIMT***

Μελέτες έχουν δείξει αύξηση του cIMT μετά από ακτινοβολίες στον εγκέφαλο ή και στον τράχηλο.<sup>369,370</sup> Επιπλέον, οι επιζώντες εμφανίζουν συχνά αυξημένη αρτηριακή πίεση και δυσλιπιδαιμία.

Αυξημένη συχνότητα του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου έχει επίσης αναφερθεί και σε επιζώντες από ΟΛΛ στην παιδική ηλικία, μετά από ακτινοβολίες στον εγκέφαλο.<sup>365,367</sup>

Η τρέχουσα επικρατούσα θεωρία είναι ότι η ακτινοβολία επιταχύνει την αθηροσκλήρυνση σε ενήλικες ασθενείς αλλά προκαλεί και την εμφάνιση πρώιμης αθηροσκλήρυνσης σε νεότερους ασθενείς.<sup>371,372</sup>

Η ακτινοθεραπεία μπορεί να βλάψει το ενδοθήλιο των αρτηριών, μέσω φλεγμονωδών διεργασιών.<sup>373</sup> Πιο συγκεκριμένα, η ακτινοβολία προκαλεί μορφολογικές αλλαγές στην αγγειακή δομή, ισχαιμικές βλάβες στο αρτηριακό τοίχωμα λόγω τραυματισμού της vasa vasorum, απώλεια ελαστικότητας και ίνωση. Οι αλλαγές αυτές στο αρτηριακό τοίχωμα έχουν ως αποτέλεσμα την εμφάνιση χρόνιας φλεγμονής μέσω της δυσλειτουργίας των ενδοθηλιακών κυττάρων.<sup>339,374,375</sup> Ειδικότερα, η ακτινοβολία στον εγκέφαλο επηρεάζει, μέσω της δράσης της στον άξονα υποθαλάμου - υπόφυσης, την παραγωγή αυξητικής ορμόνης (GH). Η ανεπάρκεια GH και η παθολογική λειτουργία του άξονα GH - IGF οδηγούν σε διαταραχές των λιπιδίων, εμφάνιση παχυσαρκίας και αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη, παράγοντες που προδιαθέτουν σε αγγειακή βλάβη και πρόωρη αθηροσκλήρωση.<sup>339</sup>

Γενικά, αυξημένη συχνότητα παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου έχει παρατηρηθεί σε επιζώντες από ΟΛΛ στην παιδική ηλικία, ειδικότερα αυτών που είχαν υποβληθεί σε ακτινοβολίες στον εγκέφαλο.<sup>330,366</sup>

Η αύξηση του cIMT που έχει διαπιστωθεί μετά από ακτινοθεραπεία στο κρανίο και στον τράχηλο<sup>376,377</sup> πιθανότατα συσχετίζεται με τη δόση της ακτινοβολίας.<sup>378</sup> Οι ακτινοβολίες στον εγκέφαλο ή και στον τράχηλο επιφέρουν τραυματισμό της καρωτίδας, προδιαθέτοντας σε καρωτιδική αρτηριακή νόσο.<sup>370</sup> Όμως, στη μελέτη των Meeske και συνεργατών<sup>370</sup> δεν επιβεβαιώθηκε συσχέτιση μεταξύ της δόσης ακτινοβολίας, του cIMT και της αθηρωματικής πλάκας. Τόσο τα άτομα που έλαβαν χαμηλότερες δόσεις (1.800-3.000 cGy) όσο και αυτά που έλαβαν υψηλότερες δόσεις (>3.000 cGy) ακτινοβολίας, είχαν σημαντικά υψηλότερο cIMT και περισσότερες εναποθέσεις πλάκας συγκριτικά με τους μάρτυρες.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες για τους παιδιατρικούς ασθενείς που δημοσιεύθηκαν από την Ομάδα Παιδικής Ογκολογίας προσδιορίζουν ως υψηλού κινδύνου μόνο εκείνους που έλαβαν δόσεις ακτινοβολίας  $\geq 4.000$  cGy.<sup>379</sup>

Μελέτη των Heikens και συνεργατών,<sup>369</sup> περιέλαβε 26 ενήλικες με ιστορικό καρκίνου του εγκεφάλου στην παιδική τους, που είχαν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση και ακτινοβολία και 29 υγιή αδέρφια τους ως μάρτυρες. Τα αποτελέσματα έδειξαν αυξημένα επίπεδα LDL, apoB, σχέσης ολικής χοληστερόλης/HDL και αρτηριακής πίεσης και μειωμένα επίπεδα των HDL και apoAI στους επιζήσαντες από τον καρκίνο. Ακόμη, το cIMT ήταν αυξημένο σε όλα τα άτομα με ιστορικό καρκίνου συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες. Οι διαταραχές των λιπιδίων και η αυξημένη αρτηριακή πίεση ήταν πιο εμφανείς στα άτομα που είχαν ανεπάρκεια της GH.



Στη μονοκεντρική μελέτη των Brouwer και συνεργατών,<sup>380</sup> μετρήθηκαν το cIMT, το fIMT και το FMD σε 277 ενήλικες με ιστορικό καρκίνου στην παιδική ηλικία και σε 130 υγιή αδέρφια τους. Στους επιζήσαντες από καρκίνο, που είχαν υποβληθεί σε ακτινοβολίες στα πλαίσια της θεραπείας, παρατηρήθηκαν αύξηση του cIMT και του fIMT. Τα cIMT και fIMT συσχετίστηκαν θετικά με την ακτινοβολία και αρνητικά με τις ανθρακυκλίνες. Δεν διαπιστώθηκε διαφορά στο FMD μεταξύ των ομάδων, ούτε συσχέτισή του με τις ανθρακυκλίνες ή την πλατίνα, παρά το γεγονός ότι, σε άλλες μελέτες, οι χημειοθεραπευτικοί αυτοί παράγοντες έχουν συσχετισθεί θετικά με τη δημιουργία αγγειακών βλαβών.<sup>381,382</sup>

Οι Krawczuk-Rybak και συνεργάτες<sup>331</sup> μελέτησαν 74 ασθενείς που ολοκλήρωσαν την θεραπεία για ΟΛΛ (n = 46), οξεία μη λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΜΛΛ) (n = 4), λέμφωμα μη-Hodgkin (n = 3), λέμφωμα Hodgkin (n = 9) και συμπαγείς όγκους (n = 12), 6,4 έτη κατά μέσον όρο, μετά από την διακοπή της θεραπείας. Οι 39 από τους ασθενείς είχαν υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία στον εγκέφαλο, στον τράχηλο ή στο άνω μεσοθωράκιο. Η μελέτη έδειξε υψηλότερο cIMT στους εφήβους που υπεβλήθησαν σε θεραπεία για καρκίνο, ειδικά σε αυτούς που είχαν ακτινοβοληθεί στο άνω μεσοθωράκιο, στον τράχηλο ή στο κρανίο, σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Επίσης, σημειώθηκε ότι οι άνδρες που είχαν ακτινοβοληθεί εμφάνιζαν πιο αυξημένο cIMT συγκριτικά με τις γυναίκες, γεγονός που δείχνει μεγαλύτερη προδιάθεση για πρόωρη καρωτιδική αρτηριακή νόσο στο μέλλον. Παρόμοια αποτελέσματα ως προς το άρρεν φύλο βρέθηκαν και σε άλλες μελέτες, σε ομάδα νέων υγιών Φινλανδών.<sup>39,45,383</sup>

Αντίθετα, οι Meeske και συνεργάτες<sup>370</sup> έδειξαν ότι σε νέους επιζώντες από καρκίνο, το θήλυ φύλο αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου αύξησης του cIMT. Σε πρόσφατη μελέτη ανασκόπησης σημειώνεται ότι οι γυναίκες εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν μακροχρόνιες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την ακτινοβολία, συμπεριλαμβανομένης της γνωστικής δυσλειτουργίας, του πρωτοπαθούς υποθυρεοειδισμού και της παχυσαρκίας.<sup>384</sup> Επίσης, οι γυναίκες με ιστορικό καρκίνου εμφανίζουν πιο συχνά καρδιαγγειακά προβλήματα από τους άνδρες με καρκίνο.<sup>385</sup> Αρκετές θεωρίες έχουν προταθεί για να δικαιολογήσουν τις διαφορές αυτές μεταξύ των δύο φύλων, συμπεριλαμβανομένων των διαφορών στις ενδογενείς ορμόνες και στην ανάπτυξη του εγκεφάλου μεταξύ ανδρών και γυναικών, αν και οι βασικοί μηχανισμοί παραμένουν εν πολλοίς άγνωστοι.

Στη μελέτη των Krawczuk-Rybak,<sup>331</sup> όλοι οι ακτινοβοληθέντες ασθενείς είχαν λάβει μόνο μέτριες δόσεις ακτινοβολίας. Οι αλλαγές στο cIMT ήταν πιο διακριτές στην

ομάδα των ακτινοβοληθέντων παρά σε αυτούς που έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία, γεγονός που υποδηλώνει ότι η ακτινοβολία παίζει πρωταρχικό ρόλο στην πρόιμη ανάπτυξη της αθηροσκληρωτικής αγγειακής νόσου σε παιδιά και εφήβους, ακόμη και μετά από λήψη χαμηλών δόσεων ακτινοβολίας.

Σε προοπτική μελέτη 290 ασθενών, οι Chang και συνεργάτες παρατήρησαν στένωση της καρωτιδικής αρτηρίας σε αυτούς που είχαν προηγουμένως ακτινοβοληθεί στον εγκέφαλο ή στον τράχηλο.<sup>386</sup> Επίσης, οι King και συνεργάτες,<sup>387</sup> βρήκαν αυξημένη συχνότητα καρωτιδικής στένωσης σε νέους επιζώντες από λέμφωμα Hodgkin που είχαν υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία. Σύμφωνα με μελέτες, σε ενήλικες με καρκίνο που ακτινοβολήθηκαν σε κρανίο/τράχηλο, οι πρώτες ενδείξεις αυξημένου cIMT εμφανίζονται 1 έτος μετά από το τέλος της θεραπείας.<sup>388-390</sup>

Οι Wethal και συνεργάτες<sup>391</sup> σε μια μακροχρόνια μελέτη (5–13 και 18–27 χρόνια μετά τη θεραπεία), σε ενήλικες επιζήσαντες μετά από λέμφωμα Hodgkin, παρατήρησαν επίσης πιο έντονα στοιχεία αθηροσκλήρωσης σε αυτούς που είχαν ακτινοβοληθεί σε σύγκριση με τους μη ακτινοβοληθέντες.

Μελέτες σε ενήλικες ασθενείς με καρκίνο εγκεφάλου και τραχήλου, έδειξαν ότι η θεραπευτική ακτινοβολία στον τράχηλο αυξάνει τον κίνδυνο όχι μόνο για καρωτιδική αρτηριακή νόσο αλλά και για εγκεφαλικό επεισόδιο.<sup>392-396</sup> Παρόμοια είναι τα ευρήματα μελετών σε νεαρούς ενήλικες που επέζησαν από καρκίνο της παιδικής ηλικίας.<sup>370,397,398</sup>

Οι Dorresteijn και συνεργάτες<sup>393</sup> διαπίστωσαν 10 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα εγκεφαλικού επεισοδίου που σχετίζονται με την καρωτιδική νόσο στους ασθενείς με ιστορικό καρκίνου κεφαλής και τραχήλου που έλαβαν υψηλές δόσεις ακτινοβολίες στον τράχηλο, σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Σε άλλες μελέτες το 12-40% των ενήλικων ασθενών με ιστορικό καρκίνου που έλαβαν ακτινοβολία στον τράχηλο εμφάνισαν σημαντική στένωση της καρωτιδικής αρτηρίας.<sup>396-400</sup>

Επίσης, προοπτικές μελέτες σε ενήλικους έχουν δείξει ότι η στένωση των καρωτίδων εξελίσσεται με ταχύτερο ρυθμό στους ακτινοβοληθέντες ασθενείς συγκριτικά με τους μη ακτινοβοληθέντες.<sup>401,402</sup> Η σχέση της εγκατάστασης καρωτιδικής νόσου με την ακτινοβολία φαίνεται να επηρεάζεται από την αύξηση της ηλικίας του ασθενούς και του χρόνου που παρήλθε από την ακτινοθεραπεία.<sup>392,393</sup>

Στη μελέτη των Meeske και συνεργατών,<sup>370</sup> τα 30 άτομα με ιστορικό καρκίνου στην παιδική ηλικία, που είχαν υποβληθεί σε ακτινοβολίες τραχήλου, είχαν υψηλότερο cIMT, συγκριτικά με τους 30 υγιείς μάρτυρες παρόμοιας ηλικίας και φύλου ( $0,46\text{mm} \pm 0,12$  έναντι  $0,41\text{mm} \pm 0,06$ ,  $p < 0,001$ ). Αθηρωματικές πλάκες είχαν το 18% των

ακτινοβοληθέντων και το 2% των μη ακτινοβοληθέντων αγγείων ( $P < 0,01$ ). Μεταξύ των επιζώντων από καρκίνο, το cIMT είχε θετική συσχέτιση με το γυναικείο φύλο, τη μη λευκή φυλή, το θετικό οικογενειακό ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου / OEM, το BMI, την ολική χοληστερόλη, την υποτροπή του καρκίνου και κυρίως τα έτη εκτός θεραπείας. Επίσης, οι αθηρωματικές πλάκες συσχετίστηκαν θετικά με την υποτροπή της νόσου και την C-αντιδρώσα πρωτεΐνη. Από τη μελέτη συμπεραίνεται ότι το cIMT είναι υψηλότερο και οι αθηρωματικές πλάκες πιο συχνές στους επιζήσαντες από καρκίνο, σε σχέση με τους μάρτυρες, ευρήματα που συμφωνούν με παλαιότερες μελέτες σε ενήλικες με ιστορικό καρκίνου.<sup>397,402-405</sup>

Η μελέτη των Meeske και συνεργατών<sup>370</sup> έδειξε ότι τα παιδιά και οι έφηβοι που υπεβλήθησαν σε θεραπεία με χαμηλότερες δόσεις ακτινοβολίας στον τράχηλο (δηλαδή, 1.800-3.000 cGy) είναι σε μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρωτιδικής νόσου.

Οι Cheng και συνεργάτες<sup>403</sup> δημοσίευσαν προοπτική μελέτη που περιλάμβανε καρκινοπαθείς ασθενείς, υποβληθέντες και μη υποβληθέντες σε ακτινοβολία τραχήλου (μάρτυρες). Μετά από 3 χρόνια παρακολούθησης, η καρωτιδική νόσος εξελίχθηκε ταχύτερα στους ακτινοβοληθέντες σε σύγκριση με τους μη ακτινοβοληθέντες. Σε μια άλλη προοπτική μελέτη, σε ενήλικες καρκινοπαθείς που έλαβαν ετερόπλευρη ακτινοβολία στον τράχηλο,<sup>404</sup> το cIMT, 1 έτος μετά από την ακτινοβολία, ήταν σημαντικά αυξημένο στην πλευρά του τραχήλου που είχε ακτινοβοληθεί. Οι μελέτες αυτές υποδηλώνουν ότι η ακτινοβολία παίζει βασικό ρόλο στην εγκατάσταση της καρωτιδικής νόσου.

Μελέτες υποστηρίζουν ότι οι ακτινοθεραπείες του ΚΝΣ, που χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με ΟΛΛ, μπορούν να προκαλέσουν παχυσαρκία, δυσλειτουργία της υπόφυσης, ανεπάρκεια GH και ανάπτυξη μεταβολικού συνδρόμου<sup>333,354</sup> Όμως, ο ρόλος της ακτινοβολίας στο κρανίο στην εμφάνιση της παχυσαρκίας είναι αμφιλεγόμενος, με μερικές μελέτες να δείχνουν θετική συσχέτιση,<sup>350,355,357,358</sup> ενώ άλλες να μην δείχνουν κάποια συσχέτιση.<sup>352,354,356</sup>

Στη μελέτη των Siviero-Miachon και συνεργατών<sup>332</sup> σε 55 επιζώντες από ΟΛΛ, ηλικίας 15-24 ετών, εκ των οποίων οι 25 είχαν υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία, μετρήθηκε το cIMT και συγκρίθηκε με αυτό 24 υγιών μαρτύρων. Το cIMT συσχετιζόταν θετικά με την ακτινοβολία του κρανίου, τη διαστολική αρτηριακή πίεση και τη σχέση λεπτίνης/αδιπονεκτίνη και αρνητικά με τον υποδόριο λιπώδη ιστό.

Η ακτινοβολία κρανίου έχει ενοχοποιηθεί για αύξηση του cIMT στους νεαρούς επιζώντες από ΟΛΛ και έχει θεωρηθεί προγνωστικός δείκτης της υποκλινικής

αθηροσκλήρωσης, παρόλο που δεν έχει προσδιοριστεί ποια ακριβώς είναι η ελάχιστη δόση ακτινοβολίας που μπορεί να προκαλέσει μεταβολή της αγγειακής δομής. Επιπλέον, η έκθεση σε ακτινοβολία κρανίου σε αυτούς τους ασθενείς φαίνεται να συνδέεται και με αλλαγή στην κατανομή του λίπους, κυρίως στην κοιλιακή περιοχή,<sup>369</sup> αν και ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο τροποποιεί την κατανομή του λιπώδους ιστού δεν έχει αποσαφηνιστεί ακόμη. Γενικά, η υπερβολική συσσώρευση λίπους στην κοιλιακή χώρα θεωρείται συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια, που ακολουθεί τη θεραπεία, σε άτομα με ΟΛΛ, ιδιαίτερα σε αυτά που έχουν κάνει ακτινοβολίες. Πιθανολογείται ότι η ακτινοβολία κρανίου οδηγεί σε μεταβολές του σωματικού λίπους μέσω διαταραχής του υποθάλαμου. Επιπλέον, η ανεπάρκεια GH, σε ασθενείς ΟΛΛ που υποβάλλονται σε ακτινοβολία κρανίου, φαίνεται ότι επηρεάζει αρνητικά το μεταβολικό προφίλ.<sup>333-337,340,408</sup>

### ***Χημειοθεραπεία και cIMT***

Εκτός από την ακτινοβολία, η χημειοθεραπεία φαίνεται επίσης ότι έχει επιβαρυντικό ρόλο στο αρτηριακό τοίχωμα. Τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα εμφανίζουν καρδιοτοξικότητα και ενοχοποιούνται για ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, αυξάνοντας περαιτέρω τον κίνδυνο για ΚΑΝ<sup>409</sup> Το αναπτυσσόμενο καρδιαγγειακό σύστημα στα παιδιά είναι ιδιαίτερα ευαίσθητο στις τοξικές επιδράσεις των χημειοθεραπευτικών παραγόντων και η χορήγηση τους έχει ενοχοποιηθεί για την εγκατάσταση ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας.<sup>366,410,411</sup>

Οι ανθρακυκλίνες, οι οποίες χρησιμοποιούνται ευρέως στη θεραπεία παιδιατρικών καρκίνων αυξάνοντας τα ποσοστά επιβίωσης στο 75%,<sup>412</sup> είναι ένας από τους κυριότερους παράγοντες που ενοχοποιούνται για την ανάπτυξη αθηροσκληρυντικών βλαβών.<sup>381,413</sup> Οι ανθρακυκλίνες, όπως επίσης η σισπλατίνη και η μεθοτρεξάτη, είναι γνωστό ότι προκαλούν άμεση ενδοθηλιακή βλάβη<sup>366,414-416</sup> στο αρτηριακό τοίχωμα, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Άλλοι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες που μπορεί να συμβάλλουν στην αθηρογένεση είναι οι: μιτοξαντρόνη, κυκλοφωσφαμίδη, βλεομυκίνη, βινκριστίνη και οι αναστολείς της τυροσίνης κίνησης.<sup>346,416,418</sup>

Πρόσφατες μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει ότι η ανθρακυκλίνη έχει επιβλαβείς επιδράσεις στο αγγειακό ενδοθήλιο, προκαλώντας απόπτωση ενδοθηλιακών κυττάρων και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία προκαλεί μειωμένη

αγγειοδιαστολή και αθηροσκλήρυνση, προδιαθέτοντας σε καρδιαγγειακές παθήσεις.

381.419

Το οξειδωτικό στρες που προκαλεί η θεραπεία με ανθρακυκλίνες μπορεί να προκαλέσει καρδιακή βλάβη, με επακόλουθο την υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων.<sup>420</sup> Μελέτη σε επιζήσαντες από λέμφωμα Hodgkin, έδειξε υψηλότερη συχνότητα καρδιαγγειακών βλαβών και εγκεφαλικών επεισοδίων, όχι μόνο σε αυτούς που είχαν υποβληθεί σε ακτινοβολίες, αλλά και σε αυτούς που είχαν λάβει μόνο χημειοθεραπεία, ιδιαίτερα ανθρακυκλίνες. Σε ενήλικες, η θεραπεία του καρκίνου των όρχεων με σισπλατίνη και βλεομυκίνη συνδέθηκε με 1,9 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για έμφραγμα μυοκαρδίου, που αποδόθηκε σε ενδοθηλιακό τραυματισμό και σε ανάπτυξη μεταβολικού συνδρόμου λόγω του υπογοναδισμού.<sup>421</sup>

Αντίθετα, στη μελέτη των Ocierra και συνεργατών<sup>422</sup> (1999 - 2012), το cIMT μετρήθηκε σε 81 ασθενείς, ηλικίας 5-25 ετών, που είχαν λάβει χημειοθεραπεία για ΟΛΛ και ήταν σε ύφεση για >5 έτη και δεν διέφερε από αυτό των 52 φυσιολογικών μαρτύρων, ηλικίας 5-17 ετών. Όσοι οι ασθενείς ήταν σε ύφεση κλήθηκαν να συμμετάσχουν σε αυτή τη μελέτη.

Μελέτη των Okur και συνεργατών<sup>423</sup> σε 50 ασθενείς (35 αγόρια, 15 κορίτσια) που έλαβαν σχήματα χημειοθεραπείας, συμπεριλαμβανομένης της ανθρακυκλίνης, έδειξε σημαντικό υψηλότερο cIMT σε σύγκριση με των 30 υγιών παιδιών. Σημαντικά αυξημένο cIMT διαπιστώθηκε επίσης σε 158 ασθενείς, ηλικίας 6 έως 29 ετών, με ιστορικό αντινεοπλασματικής θεραπείας στην παιδική ηλικία, συγκριτικά με 66 υγιείς μάρτυρες παρόμοιας ηλικίας και φύλου. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στις τιμές του cIMT μεταξύ αυτών που είχαν υποβληθεί μόνο σε χημειοθεραπεία και αυτών που είχαν υποβληθεί σε συνδυασμό χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας.<sup>424</sup>

### ***Ανεπάρκεια GH***

Μελέτη σε ενήλικες με ανεπάρκεια GH έδειξε ότι τα άτομα αυτά είναι σε αυξημένο κίνδυνο για ΚΑΝ.<sup>370</sup> Σε αναδρομική μελέτη ασθενών με υποπλασία της υπόφυσης, ο κίνδυνος καρδιαγγειακής θνητότητας ήταν διπλάσιος συγκριτικά με φυσιολογικούς μάρτυρες ίδιας ηλικίας και φύλου. Όλοι οι ασθενείς στη συγκεκριμένη μελέτη είχαν υποβληθεί σε θεραπεία υποκατάστασης με κορτικοστεροειδή, θυροξίνη και ορμόνες του φύλου, αλλά όχι σε αυξητική ορμόνη. Έτσι επιβεβαιώθηκε η θετική συσχέτιση της ανεπάρκειας της GH με την αυξημένη καρδιαγγειακή θνητότητα.<sup>425</sup>

Η ανεπάρκεια της GH εμφανίζεται συχνά σε επιζώντες από όγκους του εγκεφάλου, συνήθως 3 μήνες έως 5 έτη μετά την ακτινοθεραπεία. Στους ασθενείς με όγκους εγκεφάλου που λαμβάνουν υψηλότερες δόσεις ακτινοβολίας (35-60 Gy), η συχνότητα ανεπάρκειας της GH κυμαίνεται από 50% έως 80%.<sup>426</sup>

Μελέτες σε άτομα που είναι σε θεραπεία υποκατάστασης με GH έχουν δείξει βελτίωση στο μεταβολισμό των λιπιδίων, στο BMI<sup>427</sup> καθώς επίσης μείωση του cIMT.<sup>428,429</sup>

Επίσης, σημαντικό ποσοστό των ενηλίκων επιζώντων, που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ακτινοβολίες κρανίου στην παιδική ηλικία, εμφανίζουν ανεπάρκεια GH.<sup>356,430</sup>

Μελέτη σε 59 επιζήσαντες από καρκίνο της παιδικής ηλικίας, έδειξε ότι αυτοί με μειωμένη έκκριση GH είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν παχυσαρκία, υπερινσουλιναμία και μειωμένη HDL (Talvensaari και συνεργάτες).<sup>354</sup>

### ***Συνδυασμός ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας και πρόιμη καρδιαγγειακή νόσος***

Είναι γνωστή η θεωρία του τραυματισμού του αρτηριακού ενδοθηλίου μετά από ακτινοβολία. Ο τραυματισμός του ενδοθηλίου έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή οξυγόνου και την ανάπτυξη τοπικής φλεγμονής. Η φλεγμονή προκαλεί μείωση του NO, συσσώρευση αιμοπεταλίων και πολλαπλασιασμό κυττάρων στον λείο μυ.<sup>431,432</sup> In vitro και in vivo μελέτες απέδειξαν ότι, εκτός από την ακτινοβολία, η ανθρακυκλίνη μπορεί επίσης να προκαλέσει τραυματισμό του ενδοθηλίου στα αιμοφόρα αγγεία.<sup>413,414</sup> Επομένως, η ταυτόχρονη θεραπεία με ακτινοβολία και ανθρακυκλίνη αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιακών επεισοδίων.<sup>433</sup>

Μελέτη των Oeffinger και συνεργατών,<sup>339</sup> έδειξε ότι οι ασθενείς που είχαν λάβει ακτινοβολία κρανίου ήταν πιο υπέρβαροι σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία. Αυξημένη συχνότητα παχυσαρκίας παρατηρήθηκε επίσης σε 126 επιζώντες από ΟΛΛ, που είχαν υποβληθεί σε ακτινοβολίες κρανίου. Αντίθετα, αυτοί που υποβλήθηκαν μόνο σε χημειοθεραπεία εμφάνιζαν ποσοστά παχυσαρκίας παρόμοια με του γενικού πληθυσμού.<sup>358</sup>

## B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### B.1. ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της μελέτης ήταν η εκτίμηση του πάχους του τοιχώματος των καρωτίδων αρτηριών με τη βοήθεια του B mode υπερηχογραφήματος σε παιδιά και σε εφήβους με χρόνια νοσήματα και η συσχέτισή του με το δείκτη μάζας-σώματος, τη βασική νόσο και την αντιμετώπισή της.

### B.2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

#### B.2.1. Πληθυσμός της μελέτης

Τον συνολικό πληθυσμό της μελέτης αποτελούν 1626 παιδιά και έφηβοι, 825 αγόρια και 801 κορίτσια, ηλικίας 4-18,3 ετών, που κατανέμονται στις ακόλουθες έξι (6) ομάδες (Πίνακας 1).

**Πίνακας 1.** Περιγραφή του πληθυσμού της μελέτης (N=1626)

Ομάδες A-E	N
Ομάδα A: Δυσλιπιδαιμία-Μάρτυρες	1153/286
Ομάδα B: Πριν και μετά στατίνη	27
Ομάδα Γ: Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών	33
Ομάδα Δ: Χρόνια Νεφρική Νόσος	50
Ομάδα E: Νεοπλασματικές νόσοι	77
	1626

#### *Αναλυτικότερα, στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν*

- a) 1153 παιδιά και έφηβοι (575 άρρενα, 578 θήλεα), ηλικίας 4-17 ετών, [μέση ηλικία: 9,3 ( $\pm 3$ ) διάμεση ηλικία: 9,1 έτη], με δυσλιπιδαιμία, τα οποία παρακολουθούνται στο Ιατρείο Διαταραχών των Λιπιδίων της Β' Παιδιατρικής Πανεπιστημιακής Κλινικής (ΒΠΠΚ) -Επιστημονικός Υπεύθυνος: Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Α. Γαρούφη. Ως δυσλιπιδαιμία θεωρήθηκαν επίπεδα LDL-C $\geq$ 130mg/dl ( $\pm$  Lp(a)  $\geq$  30mg/dl), σε τουλάχιστον δύο μετρήσεις που διέφεραν χρονικά τουλάχιστον 6 μήνες. Στα παιδιά αυτά ο έλεγχος γινόταν στα πλαίσια εκτίμησης της παρουσίας ή μη υποκλινικής αθηροσκλήρωσης.

- b) 286 παιδιά και έφηβοι (151 άρρενα, 135 θήλεα), ηλικίας 4-18 χρόνων [μέση ηλικία: 10 ( $\pm$ 3,2) διάμεση ηλικία: 9,8 έτη], τα οποία δεν έπασχαν από κάποια χρόνια νόσο, είχαν LDL-C<130mg/dl και Lp(a)<30mg/dl, σε περισσότερες από μία μετρήσεις, που απετέλεσαν την ομάδα των μαρτύρων. Τα παιδιά αυτά στην πλειοψηφία τους προήλθαν από το Ιατρείο Διαταραχών των Λιπιδίων της ΒΠΠΚ και σε ένα ποσοστό ήταν αδέρφια παιδιών με δυσλιπιδαιμία που παρακολουθούντο στο ιατρείο. Ο αποκλεισμός της δυσλιπιδαιμίας έγινε με 2 ή περισσότερες μετρήσεις, οι οποίες διέφεραν χρονικά μεταξύ τους.
- c) 27 παιδιά και έφηβοι (20 αγόρια και 7 κορίτσια), ηλικίας 6-16 ετών, στα οποία ο έλεγχος πραγματοποιήθηκε πριν και μετά από την χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής με στατίνη (ατορβαστατίνη).
- d) 33 έφηβες, ηλικίας 13,3-18,3 ετών, οι οποίες είχαν διαγνωστεί με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) και παρακολουθούντο στο Ιατρείο Εφηβικής Γυναικολογίας του Νοσοκομείου «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ» (Υπεύθυνη: Επίκουρη Καθηγήτρια κ. Μιχαλά) και δεν είχαν αρχίσει ακόμη κάποια αγωγή. Οι έφηβες παραπέμφθηκαν στο Ιατρείο Διαταραχών των Λιπιδίων της ΒΠΠΚ για έλεγχο για πιθανό μεταβολικό σύνδρομο.
- e) 50 παιδιά και έφηβοι (29 άρρενα, 21 θήλεα), ηλικίας 4-18 χρόνων, με χρόνια νεφρική νόσο (XNN), τα οποία παρακολουθούνται και αντιμετωπίζονται στο νεφρολογικό τμήμα (Μονάδα Τεχνητού Νεφρού) του Νοσοκομείου Παιδών «Π. & Α. Κυριακού». Από τα 50 παιδιά, τα 11 ήταν σε αιμοκάθαρση, τα 18 είχαν μεταμοσχευθεί και ήταν σε ανοσοκατασταλτική θεραπεία και τα υπόλοιπα 21 παιδιά δεν απαιτούσαν περιτοναϊκή κάθαρση ή αιμοκάθαρση.
- f) 77 παιδιά και έφηβοι (50 άρρενα, 27 θήλεα), ηλικίας 4-18 ετών, με νεοπλασματική νόσο, αιματολογική ή άλλη κακοήθη νόσο, τα οποία παρακολουθούνται και αντιμετωπίζονται στο Ογκολογικό Τμήμα του Νοσοκομείου Παιδών «Π. & Α. Κυριακού». Στα παιδιά αυτά η μέτρηση έγινε κατά τον τακτικό υπερηχογραφικό ή ακτινολογικό έλεγχο που πραγματοποιείται στα πλαίσια της παρακολούθησης της βασικής τους νόσου, έτσι ώστε να μην υποστούν επιπρόσθετη ταλαιπωρία.

Σε όλα τα παιδιά πριν τη συμμετοχή τους στην παρούσα μελέτη είχε προηγηθεί ενημέρωση και συναίνεση των γονέων τους.



### **B.2.2. Κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη**

Για την εισαγωγή στη μελέτη απαιτείτο ηλικία άνω των 4 ετών και απουσία κάποιας οξείας ιογενούς ή άλλης λοίμωξης ή νοσηλείας ή χειρουργικής επέμβασης, ένα μήνα πριν την μέτρηση του cIMT.

### **B.2.3. Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη**

*Από όλες τις ομάδες αποκλείστηκαν παιδιά :*

- ηλικίας κάτω των 4 ετών
- που δεν ανήκαν στην Καυκάσια φυλή
- με νευρολογικά ή σοβαρά αναπτυξιακά προβλήματα
- με ενδοκρινολογικά προβλήματα όπως υποθυρεοειδισμό, σακχαρώδη διαβήτη, ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης ή πρόωμη ήβη
- με χρόνια ηπατική νόσο
- με άλλα χρόνια νοσήματα π.χ. αυτοφλεγμονώδη και αυτοάνοσα,
- με χρόνια νεφρική νόσο (εκτός από την 4<sup>η</sup> ομάδα που αφορά σε παιδιά με χρόνια νεφρική νόσο)

*Από την ομάδα των παιδιών με δυσλιπιδαιμία αποκλείστηκαν επιπλέον παιδιά:*

- που βρίσκονταν ήδη σε υπολιπιδαιμική αγωγή ή ήταν σε κάποια άλλη φαρμακευτική αγωγή

*Από την ομάδα των εφήβων με PCOS αποκλείστηκαν:*

- αυτές που ελάμβαναν ήδη κάποια αγωγή

*Από την ομάδα των παιδιών με XNN αποκλείστηκαν παιδιά:*

- που αντιμετωπίζονταν με περιτοναϊκή κάθαρση

*Από την ομάδα των παιδιών με νεοπλασματική νόσο αποκλείστηκαν:*

- παιδιά τα οποία νοσηλεύονταν λόγω κάποιας λοίμωξης

### **B.2.4. Ατομικό και οικογενειακό ιστορικό**

Σε όλα τα παιδιά και τους εφήβους, με εξαίρεση αυτά με νεοπλασματικές νόσους, καταγράφηκαν στοιχεία από το ιστορικό κύησης και το περιγεννητικό ιστορικό π.χ. εβδομάδες κύησης, δίδυμη ή πολύδυμη κύηση, λήψη ορμονών κατά την κύηση,

σακχαρώδης διαβήτης κύησης, προεκλαμψία, βάρος γέννησης, διάρκεια μητρικού θηλασμού κ.ά.

Από το ατομικό ιστορικό αξιολογήθηκαν η αναφορά επεισοδίων από το αναπνευστικό σύστημα και ο τρόπος αντιμετώπισής τους π.χ. εισπνεόμενα ή από του στόματος κορτικοστεροειδή και η αναφορά συχνών εμπύρετων λοιμώξεων.

Ακόμη, στα παιδιά με δυσλιπιδαιμία και τους μάρτυρες έγινε καταγραφή του διαιτολογίου τους, του επιπέδου φυσικής άσκησης και της έκθεσης τους σε καπνό.

Από το οικογενειακό ιστορικό καταγράφηκαν η παρουσία δυσλιπιδαιμίας ή και πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου σε 1<sup>ο</sup> και 2<sup>ο</sup> βαθμού συγγενείς, καθώς επίσης και ο τρόπος αντιμετώπισής τους. Καταγράφηκε η ηλικία των συγγενών που κατέληξαν από καρδιαγγειακή νόσο. Επίσης, καταγράφηκαν η παρουσία υπέρτασης, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 ή 2, παχυσαρκίας, κοιλιακής παχυσαρκίας και υπερουριχαιμίας, καθώς επίσης και ο τρόπος αντιμετώπισής τους. Στις περιπτώσεις θετικού οικογενειακού ιστορικού ή νέας ηλικίας των παππούδων – γιαγιάδων, το ιστορικό επεκτάθηκε και στους 3<sup>ο</sup> βαθμού συγγενείς.

#### **B.2.5. Κλινικός έλεγχος**

Σε όλα τα παιδιά και τους εφήβους, με εξαίρεση αυτά με νεοπλασματικές νόσους, έγινε πλήρης κλινικός έλεγχος κατά τον χρόνο διεξαγωγής της μέτρησης του cIMT.

Στα παιδιά που τέθηκαν σε φαρμακευτική αγωγή με ατορβαστατίνη, ο κλινικός έλεγχος έγινε πριν την έναρξη της αγωγής και κατά την επανεξέταση, μετά από την χορήγηση της στατίνης για διάστημα τουλάχιστον 7 μηνών.

#### ***Συγκεκριμένα,***

- Μετρήθηκε το βάρος σώματος (ΒΣ) σε ζυγαριά ακριβείας στο πλησιέστερο 0,1 Kg, με τα παιδιά ξυπόλυτα και με ελαφρά ένδυση
- Μετρήθηκε το ύψος (Υ) στο πλησιέστερο 1cm, με τα παιδιά ξυπόλυτα
- Υπολογίστηκε ο Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI) από τον τύπο:  
$$\text{ΒΣ (Kg)} / \text{Ύψος(m)}^2$$
- Μετρήθηκε η αρτηριακή πίεση, με περιχειρίδα ανάλογη της ηλικίας και του σωματότυπου του παιδιού. Έγιναν 3 μετρήσεις και καταγράφηκε η μέση τιμή τους.
- Εκτιμήθηκε η παρουσία κοιλιακής κατανομής του λίπους
- Μετρήθηκε η Περίμετρος Μέσης (ΠΜ) σε cm και υπολογίστηκε η σχέση της προς το Ύψος (ΠΜ/Υ).

- Καταγράφηκε το στάδιο ήβης κατά Tanner (I-V) για αγόρια και κορίτσια. [Tanner JM. Growth at Adolescence (2nd ed.): Thomas. 1962]
- Υπολογίστηκαν τα z-scores του ΒΣ, του Υ και του ΒΜΙ
- Έγινε ακρόαση της καρδιάς και καταγραφή τυχόν φυσήματος, αναπνευστικής ή άλλης αρρυθμίας, καθώς επίσης και ψηλάφηση των μηριαίων αρτηριών
- Έγινε ψηλάφηση της κοιλιάς για την παρουσία τυχόν ηπατομεγαλίας ή σπληνομεγαλίας
- Ελέγχθηκε το δέρμα για την παρουσία ξανθωμάτων ή μελάγχρωσης

### **B.2.6. Εργαστηριακός έλεγχος**

Όλα τα παιδιά και οι έφηβοι, με εξαίρεση αυτά με νεοπλασματικές νόσους, είχαν πλήρη εργαστηριακό έλεγχο, ο οποίος είχε διεξαχθεί μέσα στον προηγούμενο μήνα ή κατά τον χρόνο διεξαγωγής της μέτρησης του cIMT.

Ο έλεγχος γινόταν πρωί μετά από 10-12 ώρες νηστείας σε εξωτερικό εργαστήριο ή στα εργαστήρια του Νοσοκομείου.

Στα παιδιά που τέθηκαν σε φαρμακευτική αγωγή με ατορβαστατίνη, ο έλεγχος έγινε πριν την έναρξη της αγωγής και μετά από την χορήγηση για τουλάχιστον 7 μήνες.

#### ***Περιελάμβανε:***

- Μέτρηση ολικής χοληστερόλης (TC), HDL-χοληστερόλης (HDL-C), τριγλυκεριδίων (TG), απολιποπρωτεϊνών A1 & B (ApoA1 & ApoB) και λιποπρωτεΐνης (a), Lp(a).
- Υπολογισμό της LDL-χοληστερόλης (LDL-C) από την εξίσωση του Friedewald:  $LDL-C = TC - [(HDL-C) + (1/5 TG)]$
- Υπολογισμό της Non-HDL-χοληστερόλης (Non-HDL-C) από τον τύπο:  $TC - (HDL-C)$
- Υπολογισμό των αθηρωματικών δεικτών δηλαδή των σχέσεων: TC/HDL-C, LDL-C/HDL-C, Non-HDL-C/HDL-C, LDL-C/ApoB, TG/HDL-C, ApoB/ApoA1,
- Προσδιορισμό των τρανσαμινασών (SGOT, SGPT), της γGT, της αλκαλικής φωσφατάσης (ALP), της κρεατινίνης (Cr) και του ουρικού οξέος τουλάχιστον σε έναν από τους ελέγχους
- Στις έφηβες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών περιλαμβανόταν και έλεγχος για αντίσταση στην ινσουλίνη

- Στα παιδιά με χρόνια νεφρική νόσο ο έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας ήταν πιο εκτεταμένος
- Στις περιπτώσεις φαρμακευτικής αγωγής γινόταν μέτρηση της κρεατινοκινάσης (CPK)
- Σε όλα τα παιδιά έγινε γενική αίματος και καταγραφή Αιμοσφαιρίνης (Hb), Αιματοκρίτη (Hct), Μέσου όγκου ερυθρών (MCV), Λευκών αιμοσφαιρίων & Τύπου και Αιμοπεταλίων (PLT)
- Μέτρηση φερριτίνης

Όλες οι λιπιδιακές παράμετροι εκφράζονται σε mg/dl.

Για την ταξινόμηση των επιπέδων των λιπιδίων-λιποπρωτεϊνών-απολιποπρωτεϊνών σε «επιθυμητά», «οριακά» και «υψηλά» ή «χαμηλά», χρησιμοποιήθηκαν οι τιμές που έχει θεσπίσει το NCEP για παιδιά ηλικίας 2-19 ετών (Πίνακας 2)

**Πίνακας 2.** Επίπεδα λιπιδίων, λιποπρωτεϊνών και απολιποπρωτεϊνών σε παιδιά και εφήβους 2-19 ετών\*.

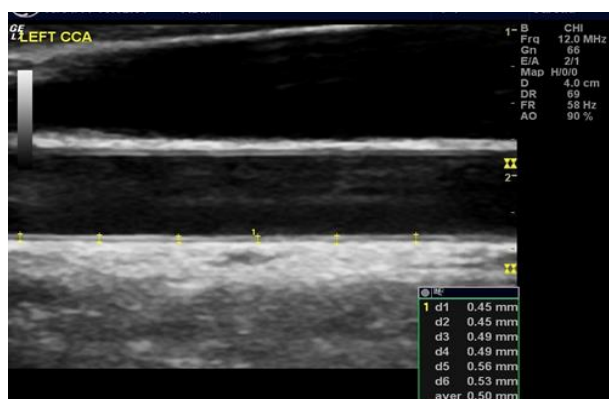
mg/dl	«Επιθυμητά»	«Οριακά»	«Αυξημένα» ή «Χαμηλά»
<b>TC</b>	<170	170-199	≥200
<b>LDL-C</b>	<110	110-129	≥130
<b>HDL-C</b>	>45	40-45	<40
<b>Non-HDL-C</b>	<120	120-144	≥145
<b>TG 2-9</b>	<75	75-99	≥100
<b>10-19</b>	<90	90-129	≥130
<b>ApoA1</b>	>120	115-20	<115
<b>ApoB</b>	<90	90-109	≥110
<b>Lp(a)</b>	<30		≥30

\*NCEP Definition for Dyslipidemia in Children and Adolescents, 2011

### B.2.7. Μέτρηση του cIMT

Σε όλα τα παιδιά, για την μέτρηση του cIMT χρησιμοποιήθηκε η ίδια μεθοδολογία σε συγκεκριμένο υπερηχοτομογράφο (General Electric Logiq 7 ultrasound system). Χρησιμοποιήθηκε γραμμικός ηχοβολέας 12 MHz με μήκος 4εκ.

Η μέθοδος εξέτασης είχε ως εξής: Κάθε εξεταζόμενος τοποθετείται σε ύπτια θέση πάνω στο εξεταστικό τραπέζι με το κεφάλι σε έκταση και με κλίση 45° περίπου. Με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνεται η απεικόνιση του άπω τμήματος της κοινής καρωτίδας από τον καρωτιδικό βολβό σε μεγάλο μήκος (τουλάχιστον 3 cm). Ο ηχοβολέας



τοποθετείται στον τράχηλο του εξεταζόμενου με τέτοια κλίση ώστε η δέσμη των υπερήχων να είναι κάθετη στο τοίχωμα της καρωτίδας. Οι εικόνες μεγεθύνονται και οι ρυθμίσεις του υπερηχοτομογράφου βελτιστοποιούνται στο μέγιστο βαθμό ώστε τα τοιχώματα της

κοινής καρωτίδας αρτηρίας (πρόσθιο και οπίσθιο τοίχωμα) να είναι διακριτά σε μήκος τουλάχιστον 10 χιλιοστών (mm). Στην υπερηχογραφική τομή για τη λήψη των μετρήσεων πρέπει να απεικονίζεται ευκρινώς το οπίσθιο τοίχωμα της κοινής καρωτίδας αρτηρίας, παράλληλο προς την οθόνη του υπερηχοτομογράφου, και να μην εμφανίζονται ανακάμψεις της αρτηρίας. Οι μετρήσεις πραγματοποιούνται μόνο στο οπίσθιο τοίχωμα της κοινής καρωτίδας αρτηρίας. Λαμβάνονται 6 μετρήσεις με τη χειροκίνητη μέθοδο σε κλίμακα χιλιοστών στο οπίσθιο τοίχωμα, μεταξύ του μέσου και έσω χιτώνα, της δεξιάς και 6 αντίστοιχα της αριστερής κοινής καρωτίδας αρτηρίας σε μήκος 10 mm και σε απόσταση 1 cm περίπου από τον σύστοιχο καρωτιδικό βολβό. Η θέση των 6 μετρήσεων σε κάθε πλευρά (δεξιά και αριστερή κοινή καρωτίδα) δεν είναι τυχαία αλλά ορίζεται μέσω ειδικού λογισμικού του υπερηχοτομογράφου. Τα αποτελέσματα εκφράστηκαν με τη μέση τιμή (average) των έξι μετρήσεων σε χιλιοστά σε κάθε πλευρά όπως φαίνεται και στην παρακάτω εικόνα.

Να σημειωθεί ότι ο εξεταστής δεν γνώριζε το ιστορικό του εξεταζόμενου, τα επίπεδα των λιπιδίων, την αγωγή που ακολουθούσε καθώς και τυχόν προηγούμενες μετρήσεις. Τέλος, εκτιμήθηκε η μεταβλητότητα/μεταβολή των μετρήσεων τόσο στον ίδιο εξεταστή (30 μετρήσεις) όσο και μεταξύ του εκτελούντος την εξέταση και άλλου εξεταστή (intra- and inter-observer variation) (24 μετρήσεις).

### **B.2.8. Στατιστική ανάλυση**

Στα παιδιά και στους εφήβους με και χωρίς δυσλιπιδαιμία η καταγραφή των δεδομένων έγινε με τα προγράμματα Microsoft Excel v. 2016 και Stata for windows v. 15.0. Έγινε διερεύνηση της κανονικότητας των ποσοτικών μεταβλητών τόσο γραφικά, όσο και με τη χρήση του στατιστικού κριτηρίου Shapiro-Wilk. Οι ποσοτικές μεταβλητές φάνηκαν να ακολουθούν ικανοποιητικά την κανονική κατανομή.

Οι συγκρίσεις ανάμεσα στις ποιοτικές μεταβλητές έγιναν με τη χρήση του στατιστικού κριτηρίου  $\chi^2$ . Ανάμεσα στις ποσοτικές μεταβλητές οι συγκρίσεις έγιναν με το κριτήριο T-test, όταν υπήρξε σύγκριση ανάμεσα σε δύο ομάδες, ενώ χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση διακύμανσης (Analysis of Variance - ANOVA) όταν υπήρξε σύγκριση ανάμεσα σε τρεις ή περισσότερες ομάδες, με την κατάλληλη διόρθωση κατά Bonferroni για τις πολλαπλές αυτές συγκρίσεις.

Χρησιμοποιήθηκε επίσης η απλή αλλά και η πολλαπλή ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης (Linear Regression) για την ανίχνευση των πιθανών σημαντικών προβλεπτικών παραγόντων (predictive factors) αλλά και την ανίχνευση των συγχυτικών παραγόντων (confounding factors). Σε όλες τις αναλύσεις στατιστικά σημαντικό θεωρήθηκε το  $p < 0.05$

Για τη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων στην ομάδα των παιδιών-εφήβων που μελετήθηκαν πριν και μετά τη χορήγηση ατορβαστατίνης, οι μέσες τιμές και η σταθερά απόκλιση ( $\pm$ SD) χρησιμοποιήθηκαν ως συνεχείς μεταβλητές και για την ποσοτικοποίηση των δεδομένων. Για την εκτίμηση των διαφορών χρησιμοποιήθηκαν το t test και chi-square tests. Μοντέλα ανάλυσης γραμμικής παλινδρόμησης χρησιμοποιήθηκαν για τη μελέτη της επίδρασης της μέσης τιμής του cIMT σε πιθανούς παράγοντες κινδύνου. Στους πιθανούς παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνονται: ασθενής/μάρτυρας(case/control), φύλο(gender), ηλικιακή ομάδα (age-group) κατηγορίες ανά διαιτησία (biennial categories), εφηβεία (yes/no), κατηγορίες BMI (βασισμένες στο z score), LDL-C, and apoB επίπεδα (per unit) και επίπεδα της Lp(a), φυσιολογικά/αυξημένα. Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το STATA version πρόγραμμα 13. Στατιστικά σημαντικό θεωρήθηκε  $p < 0,05$  (2-sided).

Σε όλες τις άλλες ομάδες, δηλαδή παιδιά και έφηβοι με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, με χρόνια νεφρική νόσο και με νεοπλασματική νόσο, τα ποιοτικά δεδομένα παρουσιάζονται με απόλυτες και σχετικές συχνότητες (%), ενώ τα ποσοτικά με μέση τιμή, τυπική απόκλιση, διάμεση και ενδοτεταρτημοριακό εύρος, αναλόγως αν

ακολουθούσαν την κανονική κατανομή ή όχι. Η κανονικότητα ελέγχθηκε με το κριτήριο Kolmogorov-Smirnov, και γραφικά με ιστογράμματα.

Η συσχέτιση των παραγόντων με τα cIMT-R, cIMT-L και cIMT-AV ελέγχθηκε με τα κριτήρια Mann - Whitney και Kruskal - Wallis στην περίπτωση που ο παράγοντας ήταν ποιοτικός με 2 ή παραπάνω από 2 κατηγορίες αντίστοιχα καθώς και τον συντελεστή συσχέτισης Spearman's rho στην περίπτωση που ο παράγοντας ήταν ποσοτικός.

Στην συνέχεια πραγματοποιήθηκε πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση για την εκτίμηση της επίδρασης των παραγόντων που βρέθηκαν ότι συσχετίζονται με τα cIMT-R, cIMT-L και cIMT-AV. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται με  $\beta$  συντελεστές παλινδρόμησης και 95% Διαστήματα Εμπιστοσύνης. Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το  $\alpha=5\%$ . Όλες οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το στατιστικό πακέτο SPSS v25.

### B.3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΛΕΤΗΣ

#### B.3.1. Ομάδα παιδιών & εφήβων με και χωρίς δυσλιπιδαιμία (Ομάδα Α)

##### Σύνολο πληθυσμού μελέτης

Συμπεριλήφθηκαν 1439 παιδιά & έφηβοι, 726 αγόρια (50,5%) και 713 κορίτσια (49,5%), ηλικίας 5-18 ετών. Από αυτά:

- 1) τα 1153 (80%), 575 αγόρια (50%) και 578 κορίτσια (50%), ηλικίας 4-17 ετών, είχαν δυσλιπιδαιμία δηλαδή επίπεδα  $LDL \geq 130 \text{mg/dl}$  ή και  $Lp(a) \geq 30 \text{mg/dl}$  ( $\pm$  χαμηλά επίπεδα HDL,  $\pm$  υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων, σε πολλαπλές μετρήσεις. Κανένα από τα παιδιά με δυσλιπιδαιμία δεν ήταν υπό φαρμακευτική ή άλλη υπολιπιδαιμική αγωγή κατά την εισαγωγή του στη μελέτη.
- 2) τα 286 (20%), 151 αγόρια (53%) και 135 κορίτσια (47%), ηλικίας 5-18 ετών, είχαν επίπεδα  $LDL (<130 \text{mg/dl})$  και  $Lp(a) < 30 \text{mg/dl}$ , σε επανειλημμένες μετρήσεις και απετέλεσαν την ομάδα των μαρτύρων (Ομάδα Α1).

Στους Πίνακες Α1-Α7 φαίνονται τα περιγραφικά χαρακτηριστικά στο σύνολο, στα παιδιά με δυσλιπιδαιμία και στους μάρτυρες.

Η κατανομή αγοριών/κοριτσιών δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων (Πίνακας Α1)

##### Πίνακας Α1. Κατανομή αρρένων/θηλέων ( $p > 0.05$ )

Φύλο	Αγόρια (n, %)	Κορίτσια (n, %)
Σύνολο (n=1439)	726 (50,5%)	713 (49,5%)
Δυσλιπιδαιμία (n=1153)	575 (49,9%)	578 (50,1%)
Ομάδα Α1 (n=286)	151 (52,8%)	135 (47,2%)

Επίσης, η μέση και διάμεση ηλικία δεν παρουσίαζε στατιστικά σημαντική διαφορά (Πίνακας Α2). Στον Πίνακα Α3 φαίνεται η κατανομή τους στις επτά ηλικιακές ομάδες που ταξινομήθηκαν, δηλαδή  $<6$ ,  $\geq 6 - <8$ ,  $\geq 8 - <10$ ,  $\geq 10 - <12$ ,  $\geq 12 - <14$ ,  $\geq 14 - <16$  και  $\geq 16$  ετών.

##### Πίνακας Α2. Ηλικία σε έτη ( $p > 0.05$ )

Ηλικία (έτη)	Mean $\pm$ SD	Median (Range)	IQR (25 <sup>η</sup> , 75 <sup>η</sup> Ε.Θ)
Δυσλιπιδαιμία (n=1153)	9,3 $\pm$ 3,0	9,1 (4-17)	7,0 - 11,3
Ομάδα Α1 (n=286)	10,0 $\pm$ 3,2	9,8 (5-18)	7,8 - 12,1



**Πίνακας Α3.** Κατανομή των ηλικιακών ομάδων

<b>Ηλικιακή ομάδα (/2ετία)</b>	<b>Σύνολο (n, %)</b>	<b>Δυσλιπιδαιμία (n, %)</b>	<b>Μάρτυρες (n, %)</b>
<b>1<sup>η</sup>: &lt; 6 ετών</b>	143 (9,9%)	139 (12,1%)	24 (8,4%)
<b>2<sup>η</sup>: 6-8 ετών</b>	347 (24,1%)	291 (25,2%)	56 (19,6%)
<b>3<sup>η</sup>: 8-10 ετών</b>	348 (24,2%)	280 (24,3%)	68 (23,8%)
<b>4<sup>η</sup>: 10-12 ετών</b>	298 (20,7%)	234 (20,3%)	64 (22,4%)
<b>5<sup>η</sup>: 12-14 ετών</b>	158 (11%)	118 (10,2%)	40 (14%)
<b>6<sup>η</sup>: 14-16 ετών</b>	91 (6,3%)	66 (5,7%)	23 (8%)
<b>7<sup>η</sup>: 16-18 ετών</b>	35 (2,4%)	25 (2,2%)	11 (3,8%)

Από το σύνολο των συμμετεχόντων, το 68% ήταν σε προ-εφηβικό στάδιο (στάδιο ήβης κατά Tanner I), το 16,6% σε ενωρίς στάδιο εφηβείας (στάδια II & III) και το 15,4% σε προχωρημένο στάδιο εφηβείας (IV & V) (Πίνακας Α4).

**Πίνακας Α4.** Κατανομή σταδίου ήβης κατά Tanner

<b>Στάδια ήβης</b>	<b>Σύνολο (%)</b>	<b>Δυσλιπιδαιμία (%)</b>	<b>Μάρτυρες (%)</b>
<b>Προ-εφηβεία (Tanner I)</b>	68%	70,7%	57,2%
<b>Εφηβεία (Tanner II-V)</b>	32%	29,3%	42,8%
<b>Ενωρίς εφηβεία (Tanner II &amp; III)</b>	16,6%	15,7%	20,2%
<b>Όψιμη εφηβεία (Tanner IV &amp; V)</b>	15,4%	13,6%	22,6%

$$X^2=30.39, p<0.001$$

Σε όλα τα παιδιά υπολογίστηκε το BMI (ΒΣ σε kg / Ύψος σε m<sup>2</sup>) καθώς επίσης και το z-score του BMI, σύμφωνα με το οποίο κατατάχθηκαν σε 3 κατηγορίες: α) αυτά με φυσιολογικό BMI (z-score <1), β) υπέρβαρα (z-score ≥1 και <2) και παχύσαρκα (z-score ≥2). Οι μέσες, διάμεσες τιμές και τα τεταρτημόρια του BMI και του BMI z-score στα παιδιά με και χωρίς δυσλιπιδαιμία και η κατάταξή τους σε νορμοβαρή, υπέρβαρα και παχύσαρκα δείχνονται στους Πίνακες Α5-Α7.

Η κατανομή τόσο του BMI όσο και του BMI z-score δεν παρουσίαζαν καμία σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων (Πίνακες A5 & A6).

**Πίνακας A5.** Κατανομή του BMI

<b>BMI</b>	<b>Δυσλιπιδαιμία (n=1150)</b>	<b>Μάρτυρες (n=285)</b>	<b>p*</b>
Mean ± SD	18,5±3,7	18,7±3,7	<i>p=0,17</i>
Median	17,7	18,3	
IQR	15,7 20,7	15,7 21,2	

\*Δοκιμασία T-test

**Πίνακας A6.** Κατανομή του BMI z-score

<b>BMI z-score</b>	<b>Δυσλιπιδαιμία (n=1150)</b>	<b>Μάρτυρες (n=285)</b>	<b>p*</b>
Mean ± SD	0,59±1,26	0,51±1,19	<i>p=0,17</i>
Median	0,58	0,44	
IQR	-0,26 1,50	-0,38 1,44	

\*Δοκιμασία T-test

Στον Πίνακα A7 δείχνονται τα ποσοστά των παιδιών που ήταν νορμοβαρή, υπέρβαρα ή παχύσαρκα στο σύνολο και σε κάθε ομάδα ξεχωριστά. Με τη δοκιμασία  $\chi^2$  δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των παιδιών με και χωρίς δυσλιπιδαιμία ( $p=0,598$ ).

**Πίνακας A7.** Ποσοστά υπερβαρότητας/παχυσαρκίας σύμφωνα με το BMI z-score.

	<b>Σύνολο (1435)</b>	<b>Δυσλιπιδαιμία (1150)</b>	<b>Μάρτυρες (285)</b>	<b>p *</b>
Νορμοβαρή (n, %)	1002 (69,8%)	796 (69,2%)	206 (72,3%)	0,598
Υπέρβαρα (n, %)	331 (23,1%)	271 (23,6%)	60 (21%)	
Παχύσαρκα (n, %)	102 (7,1%)	83 (7,2%)	19 (6,7%)	

\*Δοκιμασία  $\chi^2$

Και στις δύο ομάδες ένα σημαντικό ποσοστό παιδιών και εφήβων είχε αυξημένο βάρος σώματος. Το 30,2 % του συνόλου ήταν υπέρβαρα (23,1%) ή παχύσαρκα (7,1%), ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά για τα παιδιά με δυσλιπιδαιμία και τα παιδιά με φυσιολογικά

λιπίδια ήταν 30,8% (23,6% υπέρβαρα, 7,2% παχύσαρκα) και 27,7% (21% υπέρβαρα, 6,7% παχύσαρκα) (Πίνακας Α7).

Στον Πίνακα Α8 δείχνονται τα μέσα ( $\pm$  SD) και τα διάμεσα επίπεδα και στον Πίνακα Α9 τα τεταρτημόρια (IQR: 25<sup>η</sup> & 75<sup>η</sup> Ε.Θ) των λιπιδίων, λιποπρωτεϊνών, απολιποπρωτεϊνών και αθηρωματικών δεικτών στα παιδιά με και χωρίς δυσλιπιδαιμία.

**Πίνακας Α8.** Επίπεδα λιπιδίων, λιποπρωτεϊνών, απολιποπρωτεϊνών και αθηρωματικών δεικτών στα παιδιά με δυσλιπιδαιμία και στους μάρτυρες

<b>Mean, SD (Median)</b>	<b>Δυσλιπιδαιμία</b>	<b>Μάρτυρες</b>	<b><i>p</i></b>
<b>TC (mg/dl)</b>	236 $\pm$ 52 (227)	180 $\pm$ 24 (183)	<b>&lt;0,001</b>
<b>LDL-C (mg/dl)</b>	161 $\pm$ 53 (149)	101 $\pm$ 19 (103)	<b>&lt;0,001</b>
<b>HDL-C (mg/dl)</b>	61 $\pm$ 14 (60)	67 $\pm$ 17 (66)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Non-HDL-C (mg/dl)</b>	176 $\pm$ 53 (164)	113 $\pm$ 20 (115)	<b>&lt;0,001</b>
<b>TG (mg/dl)</b>	74 $\pm$ 41 (64)	61 $\pm$ 25 (55)	<b>&lt;0,001</b>
<b>ApoA1 (mg/dl)</b>	149 $\pm$ 23 (148)	160 $\pm$ 25 (160)	<b>&lt;0,001</b>
<b>ApoB (mg/dl)</b>	115 $\pm$ 33 (109)	77 $\pm$ 13 (78)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Lp(a) (mg/dl)</b>	41 $\pm$ 43 (27)	10 $\pm$ 7	<b>&lt;0,001</b>
<b>LDL/HDL</b>	2,84 $\pm$ 1,31(2,52)	1,60 $\pm$ 0,54(1,57)	<b>&lt;0,001</b>
<b>LDL/ApoB</b>	1,41 $\pm$ 0,22(1,39)	1,30 $\pm$ 0,16((1,29)	<b>&lt;0,001</b>
<b>TG/HDL</b>	1,36 $\pm$ 1,12(1,05)	1,00 $\pm$ 0,70(0,82)	<b>&lt;0,001</b>

\* *Two-sample t test with equal variances*

**Πίνακας Α9.** Επίπεδα λιπιδίων, λιποπρωτεϊνών, απολιποπρωτεϊνών και αθηρωματικών δεικτών στα παιδιά με δυσλιπιδαιμία και στους μάρτυρες

<b>IQR</b>	<b>Δυσλιπιδαιμία</b>		<b>Μάρτυρες</b>		<b><i>P</i></b>
<b>TC (mg/dl)</b>	202	262	149	196	<b>&lt;0,001</b>
<b>LDL-C (mg/dl)</b>	126	186	89	115	<b>&lt;0,001</b>
<b>HDL-C (mg/dl)</b>	50	70	56	75	<b>&lt;0,001</b>
<b>Non-HDL-C (mg/dl)</b>	140	200	102	128	<b>&lt;0,001</b>
<b>TG (mg/dl)</b>	49	84	44	73	<b>&lt;0,001</b>
<b>ApoA1 (mg/dl)</b>	133	162	142	177	<b>&lt;0,001</b>
<b>ApoB (mg/dl)</b>	92	131	70	86	<b>&lt;0,001</b>
<b>Lp(a) (mg/dl)</b>	9	60	5	14	<b>&lt;0,001</b>

<b>LDL/HDL</b>	1,96	3,39	1,23	1,90	<b>&lt;0,001</b>
<b>LDL/ApoB</b>	1,28	1,53	1,18	1,41	<b>&lt;0,001</b>
<b>TG/HDL</b>	0,76	1,55	0,62	1,14	<b>&lt;0,001</b>

\* *Two-sample t test with equal variances*

Από την ανάλυση προέκυψε ότι στα παιδιά με δυσλιπιδαιμία τα επίπεδα των TC, LDL-C, Non-HDL-C, TG, ApoB και Lp(a) ήταν πολύ υψηλότερα από αυτά των παιδιών χωρίς δυσλιπιδαιμία ( $p < 0,001$ ), ενώ τα επίπεδα των HDL-C και ApoA1 ήταν σημαντικά χαμηλότερα ( $p < 0,001$ ). Όσον αφορά τους αθηρωματικούς δείκτες, αυτοί ήταν σημαντικά υψηλότεροι στα παιδιά με δυσλιπιδαιμία σε σύγκριση με τους μάρτυρες (Πίνακες A8 & A9).

Τα επίπεδα των λιπιδίων, λιποπρωτεϊνών και απολιποπρωτεϊνών ταξινομήθηκαν επίσης σε κατηγορίες ανάλογα με το πόσο υψηλά ή χαμηλά ήταν. Η ταξινόμηση τους φαίνεται στον Πίνακα A10.

**Πίνακας A10.** Κατηγοριοποίηση των επιπέδων λιπιδίων, λιποπρωτεϊνών και απολιποπρωτεϊνών.

<b>Κατηγορία</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>LDL-C</b>	<130	$\geq 130 < 160$	$\geq 160 < 190$	$\geq 190$
<b>Non-HDL</b>	<145	$\geq 145 < 175$	$\geq 175 < 207$	$\geq 207$
<b>Lp(a)</b>	<30	$> 30 < 100$	$\geq 100 < 200$	$\geq 200$
<b>HDL-C</b>	$\geq 60$	$> 45 < 60$	$\geq 40 < 45$	<40
<b>TG &lt;10 ετών</b>	<75	75-99	$\geq 100 < 200$	$\geq 200$
<b>&gt;10 ετών</b>	<90	90-129	$\geq 130 < 200$	$\geq 200$
<b>ApoA1</b>	>120	$> 115 < 120$	<115	
<b>ApoB</b>	<90	$> 90 < 130$	$\geq 130$	

Στον Πίνακα A11 φαίνεται η κατανομή των 4 κατηγοριών των επιπέδων των LDL-C, Non-HDL-C & Lp(a) στις δύο ομάδες παιδιών και στον Πίνακα A12 η κατανομή των διαφόρων κατηγοριών των επιπέδων των HDL-C, TG, ApoA1 & ApoB.

Το 42% των παιδιών με δυσλιπιδαιμία είχαν LDL  $\geq 160$ mg/dl και NON-HDL C  $\geq 190$ , με το 23% να έχει LDL  $\geq 190$ mg/dl και Non-HDL C  $\geq 207$ . Επιπλέον, το 54,4% των

δυσλιπιδαιμικών παιδιών είχαν Lp(a) >30mg/dl, με το 8,3% να έχει >100mg/dl (Πίνακας A11).

Το 51% των παιδιών με δυσλιπιδαιμία και το 67,5% των μαρτύρων είχαν προστατευτικά επίπεδα HDL-C, δηλαδή  $\geq 60$  mg/dl. Τα επίπεδα της ApoA1 ήταν  $\geq 120$  mg/dl στο 93% των παιδιών με δυσλιπιδαιμία και στο 94% των μαρτύρων. Μόνο το 19,7% των παιδιών με δυσλιπιδαιμία είχαν φυσιολογικά επίπεδα απολιποπρωτεΐνης Β δηλαδή < 90 mg/dl (Πίνακας A12).

**Πίνακας A11.** Κατανομή των κατηγοριών των LDL-C, Non-HDL-C & Lp(a) στα παιδιά με δυσλιπιδαιμία και στους μάρτυρες (Pearson  $\chi^2$ ),  $p < 0.001$ )

Κατηγορία	Δυσλιπιδαιμία			Μάρτυρες			
	N (%)	LDL	Non-HDL	Lp(a)	LDL	Non-HDL	Lp(a)
0		332(28,8)	349(30,4)	525(45,6)	286(100)	280(100)	286(100)
1		335(29,1)	325(28,3)	364(31,6)	0	6	0
2		221(19,2)	220(19,1)	89(7,7)	0	0	0
3		263(22,9)	255(22,2)	7(0,6)	0	0	0
		1151	1149	1151	286	286	286

$\chi^2=514$ ,  $p < 0.001$ ,  $\chi^2=496$ ,  $p < 0.001$  &  $\chi^2=209$ ,  $p < 0.001$  για LDL, NON-HDL & Lp(a) , αντίστοιχα

**Πίνακας A12.** Κατανομή των κατηγοριών των HDL-C, TG, ApoA1 και ApoB στα παιδιά με δυσλιπιδαιμία και στους μάρτυρες ( $p < 0.001$ )

Κατηγορία	Δυσλιπιδαιμία				Μάρτυρες				
	N (%)	HDL-C	TG	ApoA1	ApoB	HDL-C	TG	ApoA1	ApoB
0		586(50,9)	826(71,6)	760(92,6)	173(19,7)	193(67,5)	242(84,6)	247(93,6)	221(83,7)
1		431(37,4)	200(17,3)	24(2,9)	462(52,7)	73(25,5)	31(10,8)	11(4,2%)	43(16,3)
2		86(7,5)	107(9,3)	37(4,5)	241(27,5)	9(3,1)	13(4,5)	6(2,3)	0
3		49(4,2)	20(1,7)			11(3,8)	0		
		1152	1153	821	876	286	286	264	264

$\chi^2=27,47$ ,  $p < 0.001$ ,  $\chi^2=22,36$ ,  $p < 0.001$ ,  $\chi^2=4,09$ ,  $p=0,394$ ,  $\chi^2=373,62$ ,  $p < 0.001$ , για HDL, TG, ApoA1 & ApoB, αντίστοιχα

Οι μέσες ( $\pm$ SD) και οι διάμεσες τιμές του δεξιού (cIMT-R), αριστερού (cIMT-L) και μέσου cIMT (cIMT-Average) στα παιδιά με και χωρίς δυσλιπιδαιμία δείχνονται στον Πίνακα A13, ενώ στον Πίνακα A14 δείχνονται οι εκατοστιαίες θέσεις τους.

Από τη σύγκριση μεταξύ των παιδιών με δυσλιπιδαιμία και των μαρτύρων δεν προέκυψε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς το cIMT. Η διάμεση τιμή για τα cIMT-R, cIMT-L & cIMT-Average ήταν 0,44mm, 0,45mm & 0,445mm στα παιδιά με δυσλιπιδαιμία και 0,445mm, 0,45mm & 0,445mm αντίστοιχα για τα παιδιά χωρίς δυσλιπιδαιμία (Πίνακας A13).

**Πίνακας A13.** Σύγκριση του cIMT (mm) μεταξύ παιδιών με και χωρίς δυσλιπιδαιμία\*.

<b>Mean, SD (Median)</b>	<b>Δυσλιπιδαιμία</b>	<b>Μάρτυρες</b>	<b>t</b>	<b>p</b>
<b>cIMT-R</b>	0,445 $\pm$ 0,049 (0,44)	0,446 $\pm$ 0,047 (0,445)	0,359	0,35
<b>cIMT-L</b>	0,452 $\pm$ 0,052 (0,45)	0,456 $\pm$ 0,048 (0,45)	1,206	0,11
<b>cIMT-Average</b>	0,448 $\pm$ 0,047 (0,445)	0,451 $\pm$ 0,044 (0,445)	0,855	0,19

\*Two-sample t test with equal variances

**Πίνακας A14.** Εκατοστιαίες θέσεις (Ε.Θ) του cIMT στα παιδιά με και χωρίς δυσλιπιδαιμία (Two-sample t test with equal variances)

<b>Ε.Θ</b>	<b>Δυσλιπιδαιμία (N=1153)</b>			<b>Μάρτυρες (N=286)</b>		
	<b>cIMT-R</b>	<b>cIMT-L</b>	<b>cIMT-A</b>	<b>cIMT-R</b>	<b>cIMT-L</b>	<b>cIMT-A</b>
<b>1%</b>	0,34	0,34	0,350	0,34	0,35	0,360
<b>5%</b>	0,37	0,38	0,380	0,37	0,39	0,385
<b>10%</b>	0,39	0,39	0,395	0,39	0,4	0,400
<b>25%</b>	0,41	0,42	0,420	0,41	0,43	0,425
<b>50%</b>	0,44	0,45	0,445	0,445	0,45	0,445
<b>75%</b>	0,47	0,48	0,475	0,47	0,48	0,475
<b>90%</b>	0,5	0,51	0,505	0,5	0,52	0,505
<b>95%</b>	0,54	0,54	0,535	0,53	0,55	0,535
<b>99%</b>	0,58	0,61	0,585	0,57	0,59	0,580

**cIMT-R:** 95% CI: 0,4405 - 0,4515 (Μάρτυρες), 0,4420 - 0,4476 (Δυσλιπιδαιμία) & 0,4425 - 0,4476 (Σύνολο)

**cIMT-L:** 95% CI: 0,4504 - 0,4616 (Μάρτυρες), 0,4489 - 0,4549 (Δυσλιπιδαιμία) & 0,4500 - 0,4553 (Σύνολο)

**cIMT-A:** 95% CI: 0,4458 - 0,4561 (Μάρτυρες), 0,4456 - 0,4511 (Δυσλιπιδαιμία) & 0,4465 - 0,4513 (Σύνολο)

### **Μονοπαραγοντικές συσχετίσεις με ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης**

Από τη μονοπαραγοντική ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης (Simple Linear Regression Analysis) στο σύνολο των παιδιών με και χωρίς δυσλιπιδαιμία, με εξαρτημένη μεταβλητή το cIMT (Πίνακες A15-A17), προέκυψε σημαντική επίδραση στη διαμόρφωση του cIMT:

- a) του φύλου,
- b) της ηλικίας (και ηλικιακής ομάδας),
- c) του σταδίου Tanner,
- d) του BMI, της υπερβαρότητας-παχυσαρκίας,
- e) της περιμέτρου μέσης και
- f) της συστολικής αρτηριακής πίεσης

Επιπλέον,

- g) Η κοιλιακή κατανομή του λίπους και η σχέση περιμέτρου μέσης/Υψος είχαν σημαντική επίδραση στο αριστερό και στο μέσο cIMT

Αντίθετα, το βάρος γέννησης, ο τύπος της διατροφής και ο βαθμός της φυσικής άσκησης δεν είχαν καμία επίδραση στη διαμόρφωση του cIMT.

Όσον αφορά στα επίπεδα των λιπιδίων, λιποπρωτεϊνών και απολιποπρωτεϊνών (Πίνακες A15-A17), δεν προέκυψε κάποια επίδραση των επιπέδων:

- a) ολικής χοληστερόλης,
- b) LDL-χοληστερόλης
- c) Non-HDL-χοληστερόλης,
- d) Lp(a) και
- e) ApoB.

στη διαμόρφωση του cIMT. Αντίθετα,

- a) τα χαμηλά επίπεδα της HDL-χοληστερόλης και της ApoA1 είχαν σημαντική αντίστροφη επίδραση στο cIMT και
- b) τα αυξημένα επίπεδα TG είχαν σημαντική θετική επίδραση στο cIMT.

Τέλος, τα επίπεδα της TSH δεν επιδρούσαν στο cIMT.

**Πίνακας A15.** Ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης για το δεξιό cIMT στο σύνολο των παιδιών με και χωρίς δυσλιπιδαιμία.

**cIMT –R**

	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>b(beta)</b>	<b>Beta 95% C.I.</b>	<b>t</b>	<b>p</b>
<b>Φύλο</b> (άρρεν=0)	0,020	-0,0139	-0,0189 -0,00894	-5,48	<b>&lt;0,001</b>
<b>Ηλικία</b> (έτη)	0,055	0,00375	0,0029 0,00456	9.14	<b>&lt;0,001</b>
<b>Ηλικιακή Ομάδα</b> (/2έτη)	0,057	0,00771	0,0060 0,00934	9.31	<b>&lt;0,001</b>
<b>Στάδιο Tanner</b> (1-5)	0,025	0,00587	0,0040 0,00777	6.05	<b>&lt;0,001</b>
<b>Tanner stage</b> (1vs.2,3 vs.4,5)	0,028	0,011031	0,0000 0,007689	-6,47	<b>&lt;0,001</b>
<b>Tanner stage</b> (1vs.2,3,4,5)	0,026	0,017161	0,0000 0,0116651	6,24	<b>&lt;0,001</b>
<b>BMI</b> (Kg/m2)	0,036	0,00247	0,00180 0,00314	7,26	<b>&lt;0,001</b>
<b>BMI-Κατηγορίες*</b>	0,007	0,00654	0,00244 0,01064	3,13	<b>0,0018</b>
<b>BMI z-score</b>	0,011	0,00421	0,00209 0,00634	3,89	<b>&lt;0,001</b>
<b>Κουλ. Παχυσαρκία</b>	0,002	0,00596	-0,00052 0,01246	1,80	0,0713
<b>ΠΜ</b> (cm)	0,042	0,00091	0,00067 0,00116	7,32	<b>&lt;0,001</b>
<b>ΠΜ/Υψος</b>	0,0011	0,02928	-0,0204 0,07893	1,16	0,2476
<b>ΣΑΠ</b> (mmHg)	0,021	0,0005751	0,0003705 0,0007797	5,51	<b>&lt;0,001</b>
<b>ΔΑΠ</b> (mmHg)	0,0026	0,0003251	-3,94 *10 <sup>-06</sup> 0,0006542	1,94	0,0528
<b>Βάρος γέννησης</b> (g)	0,0003	1,64*10 <sup>-06</sup>	-3,46 *10 <sup>-06</sup> 6,73 *10 <sup>-06</sup>	0,63	0,529
<b>Διατροφή**</b>	0,0010	-0,0008184	-0,0043491 0,0027122	-0,45	0,649
<b>Φυσική άσκηση***</b>	0,0010	0,0019995	-0,001385 0,005384	1,16	0,247
<b>Δυσλιπιδαιμία</b>	0,0001	-0,0011568	-0,0074758 0,0051621	-0,36	0,720
<b>TC</b> (mg/dl)	0,0002	-0,000013	-0,000061 0,000035	-0,54	0,59
<b>TC-Κατηγορίες#</b>	0,0003	-0,001091	-0,004205 0,002024	-0,69	0,492
<b>LDL</b> (mg/dl)	0,0000	-1,93 *10 <sup>-06</sup>	-0,0000491 0,0000452	-0,08	0,936
<b>LDL- Κατηγορίες#</b>	0,0000	-0,000142	-0,001941 0,001657	-0,16	0,877
<b>HDL</b> (mg/dl)	0,0062	-0,000254	-0,000421 -0,000087	-2,99	<b>0,0029</b>
<b>HDL- Κατηγορίες#</b>	0,0057	0,0046547	0,004617 0,007848	2,86	<b>0,0043</b>
<b>Non-HDL</b> (mg/dl)	0,0001	7,10 *10 <sup>-06</sup>	-0,0000392 0,0000534	0,30	0, 764



<b>Non-HDL- Κατηγορίες#</b>	0,0000	0,000154	-0,0016888 0,0019977	0,16	0, 869
<b>TG (mg/dl)</b>	0,005	0,0000901	0,0000245 0,0001556	2,7	<b>0, 007</b>
<b>TG- Κατηγορίες#</b>	0,002	0,003161	-0,0004634 0,006786	1,71	0, 087
<b>VLDL (mg/dl)</b>	0,005	0,000450	0,0001226 0,0007779	2,7	<b>0, 007</b>
<b>Apo-A1 (mg/dl)</b>	0,0013	-0,0000757	-0,0002 0,0000485	-1,28	0, 232
<b>Apo-A1 Κατηγορίες#</b>	0,0040	0,0061448	0,0003975 0,0118921	2,10	<b>0, 036</b>
<b>Apo-B (mg/dl)</b>	0,0000	3,26 *10 <sup>-06</sup>	-0,000082 0,0000885	0,08	0,940
<b>Apo-B Κατηγορίες#</b>	0,0007	-0,0016542	-0,0052779 0,9919695	-0,90	0, 371
<b>Lp(a) (mg/dl)</b>	0,0001	-0,0000105	-0,0000774 0,0000563	-0,31	0,757
<b>Lp(a)- Κατηγορίες#</b>	0,0000	-0,0004681	-0,0046326 0,0036965	-0,22	0,825
<b>TSH</b>	0,0000	-0,0000158	-0,0003395 0,0003079	-0,10	0,924
<b>LDL/HDL</b>	0,0010	0,001196	-0,0007462 0,0031382	1,21	0,130
<b>LDL/ApoB</b>	0,0002	0,0035119	-0,0101674 0,0171913	0,50	0,615
<b>TG/HDL</b>	0,0046	0,0031196	0,0007505 0,0054887	2,58	<b>0,01</b>

\*Φυσιολογικό BMI, Υπέρβαροι, Παχύσαρκοι, \*\*Υγιεινή, Μέτρια, Ανθυγιεινή \*\*\* Μικρή, Μέτρια, Έντονη #Κατηγορίες (Πίνακας 10)

Από τους αθηρωματικούς δείκτες μόνο η σχέση TG/HDL-C είχε σημαντική επίδραση στο δεξιό, αριστερό και μέσο cIMT (Πίνακες A15-A17)

**Πίνακας A16.** Ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης για το αριστερό cIMT στο σύνολο των παιδιών με και χωρίς δυσλιπιδαιμία.

#### cIMT-L

	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>b(beta)</b>	<b>Beta 95% C.I.</b>	<b>t</b>	<b>p</b>
<b>Φύλο</b> (άρρην=0)	0,031	-0,017951	-0,023178, -0,0127241	-6,74	<b>&lt;0,001</b>
<b>Ηλικία</b> (έτη)	0,056	0,00398	0,0031324 0,0048275	9,21	<b>&lt;0,001</b>
<b>Ηλικιακή Ομάδα</b> (/2έτη)	0,058	0,008223	0,0065141 0,0099318	9,44	<b>&lt;0,001</b>
<b>Στάδιο Tanner</b> (1-5)	0,020	0,0054658	0,0034591 0,007426	5,34	<b>&lt;0,001</b>
<b>Tanner stage</b> (1vs.2,3 vs.4,5)	0,024	0,0105797	0,0000 0,0070565	5,89	<b>&lt;0,001</b>

Tanner stage (1vs.2,3,4,5)	0,021	0,0159255	0,0000 0,0102823	5,54	<b>&lt;0,001</b>
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	0,063	0,0034694	0,0027766 0,0041622	9,82	<b>&lt;0,001</b>
BMI-Κατηγορίες*	0,018	0,0111728	0,0068745 0,0154711	5,10	<b>&lt;0,001</b>
BMI z-score	0,026	0,0068787	0,0046574 0,0091001	6,07	<b>&lt;0,001</b>
Κοιλ. Παχυσαρκία	0,009	0,0124384	0,0056224 0,019254	3,58	<b>0,004</b>
ΠΜ (cm)	0,061	0,0011716	0,0009126 0,0014305	8,88	<b>&lt;0,001</b>
ΠΜ/Υψος	0,0064	0,0751909	0,0223668 0,128015	2,79	<b>0,0053</b>
ΣΑΠ (mmHg)	0,0204	0,000598	0,0003824 0,0008136	5,44	<b>&lt;0,001</b>
ΔΑΠ (mmHg)	0,0010	0,0002081	-0,0001388 0,0005551	1,18	0,239
Βάρος γέννησης (g)	0,0024	4,95 *10 <sup>-06</sup>	-3,61 *10 <sup>-06</sup> 0,0000103	1,83	0,0677
Διατροφή**	0,0006	0,0017183	-0,0019973 0,0054339	0,91	0,364
Φυσική άσκηση***	0,0028	0,0035214	-0,0000336 0,0070764	1,94	0,0522
Δυσλιπιδαιμία	0,0010	-0,0040883	-0,0107366 0,00256		0,228
TC (mg/dl)	0,0009	-0,0000297	-0,00008 0,0000205	-1,16	0,246
TC-Κατηγορίες#	0,0016	-0,0025495	-0,0058259 0,000727	-1,53	0,127
LDL (mg/dl)	0,0005	-0,0000211	-0,0000707 0,0000285	-0,83	0,405
LDL- Κατηγορίες#	0,0007	-0,0009781	-0,002871 0,0009149	-1,01	0,311
HDL (mg/dl)	0,0053	-0,0002483	-0,0004242 -0,0000725	-2,77	<b>0,0057</b>
HDL- Κατηγορίες#	0,0091	0,006196	0,0028402 0,0095518	3,62	<b>0,0003</b>
Non-HDL (mg/dl)	0,0001	-8,97 *10 <sup>-06</sup>	-0,0000577 0,0000398	-0,36	0,718
Non-HDL- Κατηγορίες#	0,0003	-0,0006898	-0,0026294 0,0012498	-0,70	0,485
TG (mg/dl)	0,0073	0,000114	0,0000451 0,0001829	3,25	<b>0,0012</b>
TG- Κατηγορίες#	0,0040	0,0046968	0,0008852 0,0085084	2,42	<b>0,016</b>
VLDL (mg/dl)	0,0073	0,0005702	0,0002256 0,0009147	3,25	<b>0,0012</b>
Apo-A1 (mg/dl)	0,0014	-0,0000811	-0,0002105 0,0000483	-1,23	0,219
Apo-A1 Κατηγορίες#	0,0078	0,0088596	0,0028848 0,0148344	2,91	0,0037
Apo-B (mg/dl)	0,0000	2,81 *10 <sup>-06</sup>	-0,0000864 0,000092	0,06	0,951
Apo-B Κατηγορίες#	0,0014	-0,0024193	-0,006197 0,0013583	-1,26	0,289
Lp(a) (mg/dl)	0,0000	8,79 *10 <sup>-06</sup>	-0,0000617 0,0000793	0,24	0,807

<b>Lp(a)- Κατηγορίες#</b>	0,0000	0,0005439	-0,0038466 0,0049344	0,24	0,808
<b>TSH</b>	0,0001	0,0000606	-0,0002837 0,0004049	0,35	0,730
<b>LDL/HDL</b>	0,0005	0,0009173	-0,0011275 0,0029622	0,88	0,379
<b>LDL/ApoB</b>	0,0006	-0,0057784	-0,0200909 0,0085341	-0,79	0,428
<b>TG/HDL</b>	0,0083	0,004486	0,0019195 0,0068977	3,47	<b>0,0005</b>

\*Φυσιολογικό BMI, Υπέρβαροι, Παχύσαρκοι, \*\*Υγιεινή, Μέτρια, Ανθυγιεινή \*\*\* Μικρή, Μέτρια, Έντονη #Κατηγορίες (Πίνακας 10)

**Πίνακας A17.** Ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης για το μέσο cIMT στο σύνολο των παιδιών με και χωρίς δυσλιπιδαιμία.

#### cIMT-A

	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>b(beta)</b>	<b>Beta 95% C.I.</b>	<b>t</b>	<b>p</b>
<b>Φύλο (άρρεν=0)</b>	0,029	-0,0159424	-0,0206745 -0,0112102	-6,61	<b>&lt;0,001</b>
<b>Ηλικία (έτη)</b>	0,064	0,0038658	0,0031024 0,0046292	9,93	<b>&lt;0,001</b>
<b>Ηλικιακή Ομάδα (/2έτη)</b>	0,067	0,0079682	0,0064291 0,0095073	10,16	<b>&lt;0,001</b>
<b>Στάδιο Tanner (1-5)</b>	0,026	0,0056684	0,0038575 0,0074793	6,14	<b>&lt;0,001</b>
<b>Tanner stage (1vs.2,3 vs.4,5)</b>	0,030	0,0108053	0,0000 0,0076266	6,67	<b>&lt;0,001</b>
<b>Tanner stage (1vs.2,3,4,5)</b>	0,027	0,0164708	0,0000 0,0113791	6,35	<b>&lt;0,001</b>
<b>BMI (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	0,057	0,0029694	0,0023407 0,0035981	9,27	<b>&lt;0,001</b>
<b>BMI-Κατηγορίες*</b>	0,014	0,008857	0,0049619 0,0127521	4,46	<b>&lt;0,001</b>
<b>BMI z-score</b>	0,020	0,0055463	0,0035318 0,0075607	5,40	<b>&lt;0,001</b>
<b>Κοιλ. Παχυσαρκία</b>	0,006	0,0092011	0,0030338 0,015368	2,93	<b>0,0035</b>
<b>ΠΜ (cm)</b>	0,060	0,001043	0,0000 0,0008104	8,8	<b>&lt;0,001</b>
<b>ΠΜ/Υψος</b>	0,003	0,0522337	0,0047498 0,099717	2,16	<b>0,0311</b>
<b>ΣΑΠ (mmHg)</b>	0,024	0,0005866	0,0003921 0,000781	5,92	<b>&lt;0,001</b>
<b>ΔΑΠ (mmHg)</b>	0,002	0,0002666	-0,0000468 0,00058	1,67	0,0954
<b>Βάρος γέννησης (g)</b>	0,0013	3,29 *10 <sup>-06</sup>	-1,53 *10 <sup>-06</sup> 8,12 *10 <sup>-06</sup>	1,34	0,181
<b>Διατροφή**</b>	0,0000	0,0004499	-0,0029128 0,0038126	0,26	0,793
<b>Φυσική άσκηση***</b>	0,0021	0,0027604	-0,0004657 0,0059866	1,68	0,0935

Δυσλιπιδαιμία	0,0005	-0,0026226	-0,0086393 0,0033942	-0,86	0,393
TC (mg/dl)	0,0006	-0,0000214	-0,0000669 0,000024	-0,92	0,355
TC-Κατηγορίες#	0,001	-0,0018201	-0,0047854 0,0011453	-1,20	0,229
LDL (mg/dl)	0,0002	-0,0000115	-0,0000564 0,0000334	-0,50	0,615
LDL- Κατηγορίες#	0,0003	-0,0005602	-0,0022734 0,001153	-0,64	0,521
HDL (mg/dl)	0,0066	-0,0002513	-0,0004104 -0,0000923	-3,10	<b>0,002</b>
HDL- Κατηγορίες#	0,0085	0,0054254	0,0023884 0,0084623	3,50	<b>0,0005</b>
Non-HDL (mg/dl)	0,0000	-9,38 *10 <sup>-06</sup>	-0,000045 0,0000431	-0,04	0,967
Non-HDL- Κατηγορίες#	0,0001	-0,0002677	-0,002023 0,0014876	-0,30	0,765
TG (mg/dl)	0,0071	0,000102	0,0000397 0,0001644	3,21	<b>0,0014</b>
TG- Κατηγορίες#	0,0035	0,0039291	0,0004794 0,0073787	2,23	<b>0,026</b>
VLDL (mg/dl)	0,0071	0,0005102	0,0001985 0,0008219	3,21	<b>0,0014</b>
Apo-A1 (mg/dl)	0,0016	-0,0000784	-0,0001958 0,000039	-1,31	0,190
Apo-A1 Κατηγορίες#	0,0068	0,0075022	0,0020783 0,0129261	2,71	<b>0,0068</b>
Apo-B (mg/dl)	0,0000	3,04 *10 <sup>-06</sup>	-0,0000778 0,0000838	0,07	0,941
Apo-B Κατηγορίες#	0,0012	-0,0020368	-0,0054678 0,0013942	-1,16	0,244
Lp(a) (mg/dl)	0,0000	-8,67 *10 <sup>-06</sup>	-0,0000645 0,0000627	-0,03	0,979
Lp(a)- Κατηγορίες#	0,0000	0,0000379	-0,0039232 0,003999	0,02	0,985
TSH	0,0000	0,0000224	-0,0002877 0,0003325	0,14	0,887
LDL/HDL	0,0009	0,0010567	-0,0007931 0,0029065	1,12	0,263
LDL/ApoB	0,0000	-0,0011333	-0,0141016 -0,0118351	-0,17	0,864
TG/HDL	0,0074	0,0037641	0,001511 0,0060172	3,28	<b>0,0011</b>

### *Πολυπαραγοντικές συσχετίσεις με ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης*

Στην πολυπαραγοντική ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης (Multiple Linear Regression Analysis), ακολουθήθηκε η διαδικασία Forward Stepwise (από τα απλά μοντέλα στο σύνθετο μοντέλο). Στο σύνθετο (πολλαπλό μοντέλο) παρέμειναν ταυτόχρονα στατιστικά σημαντικές μόνο οι εξής μεταβλητές (Πίνακες A18-A20):

- 1) το φύλο
- 2) η ηλικία
- 3) το BMI.

Οποιαδήποτε άλλη μεταβλητή προστίθετο έχανε τη σημαντικότητά της.

Καταλήγουμε λοιπόν στα εξής πολλαπλά μοντέλα.

**Πίνακας A18.** Πολυπαραγοντική ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης (Multiple Linear Regression Analysis) για το δεξιό cIMT στο σύνολο των παιδιών με και χωρίς δυσλιπιδαιμία.

#### **IMT-R multiple linear regression model**

<b>overall model R<sup>2</sup>=0.078, F(3, 1430)=40.40, p&lt;0.001</b>				
<b>factor</b>	<b>b (beta)</b>	<b>beta 95%C.I.</b>	<b>t</b>	<b>p</b>
<b>Φύλο</b>	-0.0115	-0.0164 -0.0067	-4.62	<b>&lt;0.001</b>
<b>Ηλικιακή ομάδα</b>	0.0072	0.0056 0.0088	8.66	<b>&lt;0.001</b>
<b>BMI z-score</b>	0.028	0.0008 0.0048	2.80	<b>0.005</b>

#### *Με συνάρτηση παλινδρόμησης*

Δεξιό cIMT= 0,42- (0,0011\*Φύλο) + (0,007 \*Ηλικιακή ομάδα) + (0,0028 \* Z-score BMI)

Αγόρια: δεξιό cIMT= (0,42+0,007)\*Ηλικιακή ομάδα + (0,0028 \* Z-score BMI)

Κορίτσια: δεξιό cIMT=( 0,42-0,011) + (0,007 \*Ηλικιακή ομάδα) + (0,0028 \* Z-score BMI)

**Πίνακας A19.** Πολυπαραγοντική ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης (Multiple Linear Regression Analysis) για το αριστερό cIMT στο σύνολο των παιδιών με και χωρίς δυσλιπιδαιμία.

**IMT-L multiple linear regression model**

<b>overall model R<sup>2</sup>=0.100 F(3, 1430)=52,96, p&lt;0.001</b>				
<b>factor</b>	<b>b (beta)</b>	<b>beta 95%C.I.</b>	<b>t</b>	<b>p</b>
<b>Φύλο</b>	-0.0151	-0.0202 -0.0101	-5,84	<b>&lt;0.001</b>
<b>Ηλικιακή ομάδα</b>	0.0073	0.0056 0.0090	8,49	<b>&lt;0.001</b>
<b>BMI z-score</b>	0.0054	0.0033 0.0074	5.14	<b>&lt;0.001</b>

**Με συνάρτηση παλινδρόμησης**

Αριστερό cIMT= 0,43 - (0,0015\*Φύλο) + (0,007 \*Ηλικιακή ομάδα) + (0,005 \* Z-score BMI)

Αγόρια: αριστερό cIMT= 0,42+ (0,007\*Ηλικιακή ομάδα) + (0,005 \* Z-score BMI)

Κορίτσια: αριστερό cIMT= (0,43-0,015) + (0,007 \*Ηλικιακή ομάδα) + (0,005 \* Z-score BMI)

**Πίνακας A20.** Πολυπαραγοντική ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης (Multiple Linear Regression Analysis) για το μέσο cIMT στο σύνολο των παιδιών με και χωρίς δυσλιπιδαιμία.

**IMT-A multiple linear regression model**

<b>overall model R<sup>2</sup>=0.103, F(3, 1430)=54.44, p&lt;0.001</b>				
<b>factor</b>	<b>b (beta)</b>	<b>beta 95%C.I.</b>	<b>t</b>	<b>p</b>
<b>Φύλο</b>	-0.0133	-0.0179 -0.00872	-5.69	<b>&lt;0.001</b>
<b>Ηλικιακή ομάδα</b>	0.00726	0.00573 0.00879	9,31	<b>&lt;0.001</b>
<b>BMI z-score</b>	0.00409	0.00224 0.00594	4.33	<b>&lt;0.001</b>

**Με συνάρτηση παλινδρόμησης**

Μέσο cIMT= 0,42 - (0,0013\*Φύλο) + (0,007 \*Ηλικιακή ομάδα) + (0,004 \* Z-score BMI)

Αγόρια: μέσο cIMT= 0,42+ (0,007\*Ηλικιακή ομάδα) + (0,004 \* Z-score BMI)

Κορίτσια: μέσο cIMT= (0,43-0,013) + (0,007 \*Ηλικιακή ομάδα) + (0,004 \* Z-score BMI)

Από την ανάλυση προκύπτει ότι η ηλικία, το φύλο και το BMI z-score αποτελούν σημαντικούς ανεξάρτητους προβλεπτικούς παράγοντες του cIMT. Όσο πιο μεγάλη η ηλικία τόσο υψηλότερο το cIMT. Το ίδιο ισχύει και για το BMI z-score.

Όσον αφορά στο φύλο, τα κορίτσια έχουν σημαντικά χαμηλότερο cIMT σε σύγκριση με τα αγόρια.

Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, μετά από διόρθωση για φύλο, ηλικία και BMI z-score δεν είχαν κάποια επίδραση στη διαμόρφωση του δεξιού, αριστερού ή μέσου cIMT οι παρακάτω παράμετροι:

- 1) LDL  $\geq$ 130mg/dl (p=0,109, 0,479 & 0,213)
- 2) LDL  $\geq$ 160mg/dl (p=0,157, 0,676 & 0,325)
- 3) LDL  $\geq$ 190mg/dl (0,053, 0,559 & 0,176)
- 4) κατηγοριοποίηση της LDL στις 3 ομάδες (p=0,051, 0,68 & 0,158)
- 5) Non-HDL  $\geq$ 145mg/dl (p=0,062, 0,458 & 0,161)
- 6) TC  $\geq$ 200mg/dl (p=0,359, 0,432 & 0,356)
- 7) HDL <45mg/dl (p=0,57, 0,226 & 0,331)
- 8) TG  $\geq$ 100mg/dl 1(p=0,752, 0,719 & 0,713)
- 9) TG  $\geq$ 130mg/dl (p=0,077, 0,135 & 0,077)
- 10) Lp(a)  $\geq$ 30mg/dl (p=0,635, 0,923 & 0,760)
- 11) Lp(a)  $\geq$ 50mg/dl (p=0,178, 0,949 & 0,452)
- 12) Lp(a)  $\geq$ 100mg/dl (p=0,635, 0,923 & 0,760)
- 13) ApoA1 <115mg/dl (p=0,588, 0,586 & 0,555)
- 14) AI-3 (TG/HDL) (p=0,513, 0,466 & 0,454).

**Αντίθετα, οι παρακάτω δείκτες είχαν σημαντική επίδραση στη διαμόρφωση του cIMT:**

- 1) Επίπεδα ApoB >130mg/dl είχαν σημαντική επίδραση στο δεξιό (p=0,032) και μέσο cIMT (p=0,045) και μη σημαντική στο αριστερό cIMT (p=0,120)
- 2) Ο AI-1 (LDL/HDL) είχε σημαντική επίδραση στο δεξιό (p=0,012), το αριστερό (p=0,049) και το μέσο cIMT (p=0,015)
- 3) Ο AI-2 (LDL/ApoB) είχε σημαντική επίδραση μόνο στο δεξιό cIMT (p=0,038) και καμία επίδραση στο αριστερό (p=0,342) και το μέσο cIMT (p= 0,103).
- 4) Ο αθηρωματικός δείκτης Non-HDL/HDL είχε σημαντική επίδραση στο δεξιό cIMT (p=0,015) και μέσο cIMT (p=0,018) και οριακή στο αριστερό cIMT (p=0,053)

### **Διατροφικά πρότυπα και φυσική δραστηριότητα**

Στο σύνολο του πληθυσμού τα διατροφικά πρότυπα (υγιεινή- μετρίως υγιεινή – ανθυγιεινή – στερητική, 0-3) δεν είχαν κάποια επίδραση στο cIMT. Το ίδιο και ο βαθμός φυσικής δραστηριότητας (καμία – μικρή – έντονη- πρωταθλητισμός, 0-3).

Ειδικότερα η κατανομή των διατροφικών προτύπων και του βαθμού φυσικής δραστηριότητα στο σύνολο των συμμετεχόντων και ξεχωριστά στην ομάδα με δυσλιπιδαιμία και στους μάρτυρες είχαν ως εξής:

Διατροφή*	Μάρτυρες N (%)	Δυσλιπιδαιμία N (%)	Σύνολο N (%)	Άθληση** N (%)	Μάρτυρες N (%)	Δυσλιπιδαιμία N (%)	Σύνολο N (%)
<b>0</b>	98 (34,3)	365 (31,7)	463 (32,2)	<b>0</b>	27 (10,5)	161 (14,5)	188 (13,8)
<b>1</b>	143 (50)	552 (47,9)	695 (48,3)	<b>1</b>	83 (32,2)	187 (25,9)	370 (27,1)
<b>2</b>	44 (15,4)	223 (20,2)	277 (19,2)	<b>2</b>	142 (55)	625 (56,4)	767 (56,1)
<b>3</b>	1 (0,3)	3 (0,3)	4 (0,3)	<b>3</b>	6 (2,3)	35 (3,2)	41 (3)
<b>Σύνολο</b>	286	1153	1439	<b>Σύνολο</b>	258	1108	1366

\* 0=υγιεινή, 1= μετρίως υγιεινή, 2=ανθυγιεινή, 3=στερητική

\*\* 0=καμία, 1=μικρή, 2=έντονη, 3=πρωταθλητισμός

Από την μελέτη της επίδρασης του οικογενειακού ιστορικού δυσλιπιδαιμίας, πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου, καρδιαγγειακής νόσου λόγω δυσλιπιδαιμίας ή άλλων παραγόντων κινδύνου στη διαμόρφωση του cIMT των παιδιών προέκυψε ότι:

#### **α) Σε 1<sup>ο</sup> βαθμού συγγενείς**

Η απουσία οικογενειακού ιστορικού δυσλιπιδαιμίας και πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου είχε σημαντική αρνητική επίδραση στη διαμόρφωση του δεξιού, αριστερού και μέσου cIMT ( p=0,036, p=0,015 & p=0,014),

Αντίθετα, η παρουσία δυσλιπιδαιμίας σε συνδυασμό με πρώιμη καρδιαγγειακή νόσο είχε σημαντική θετική επίδραση στη διαμόρφωση του δεξιού, αριστερού και μέσου cIMT ( p=0,015, p=0,003 & p=0,004)



β) Σε 2<sup>ο</sup> βαθμού συγγενείς

Η παρουσία δυσλιπιδαιμίας σε συνδυασμό με πρόωμη καρδιαγγειακή νόσο (κάτω από την ηλικία των 60 ετών) είχε σημαντική θετική επίδραση στη διαμόρφωση του δεξιού, αριστερού και μέσου cIMT (  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$  &  $p < 0,001$ )

Αντίθετα, η παρουσία μόνον δυσλιπιδαιμίας δεν είχε καμία σημαντική επίδραση. Το ίδιο και στις περιπτώσεις δυσλιπιδαιμίας που η καρδιαγγειακή νόσος εμφανίστηκε μετά από την ηλικία των 60 ετών.

### Ταξινόμηση των παιδιών με και χωρίς δυσλιπιδαιμία ανάλογα με το φύλο

#### *1<sup>ο</sup>* ) Μελέτη μεταξύ αγοριών

Τα επίπεδα λιπιδίων, λιποπρωτεϊνών, απολιποπρωτεϊνών στα αγόρια των δύο ομάδων (Δυσλιπιδαιμία - Μάρτυρες) φαίνονται στον Πίνακα A21.

**Πίνακας A21.** Επίπεδα λιπιδίων, λιποπρωτεϊνών , απολιποπρωτεϊνών και αθηρωματικών δεικτών στα αγόρια με δυσλιπιδαιμία (N=575) και στα αγόρια μάρτυρες (N=151)

Mean, SD (Median)[IQR]	Δυσλιπιδαιμία	Μάρτυρες	<i>p</i>
<b>TC</b>	234±49 (227)[203, 257]	178±25 (182) [163, 196]	<b>&lt;0,001</b>
<b>LDL-C</b>	159±49 (151) [127, 182]	99±19 (102) [89, 113]	<b>&lt;0,001</b>
<b>HDL-C</b>	61±14 (59) [51, 70]	67±16 (66) 58, 75]	<b>&lt;0,001</b>
<b>Non-HDL</b>	174±50 (165) [140-195]	111±20 (112) [100, 124]	<b>&lt;0,001</b>
<b>TG</b>	74±43 (63) [48, 84]	59±25 (52) [42, 74]	<b>&lt;0,001</b>
<b>ApoA1</b>	149±23 (148) [133, 163]	160±25 (160) [140, 178]	<b>&lt;0,001</b>
<b>ApoB</b>	115±30 (110) [93, 130]	77±12 (76) [70, 84]	<b>&lt;0,001</b>
<b>Lp(a)</b>	43±43 (29) [10, 64]	10±7(8,5) [5, 13]	<b>&lt;0,001</b>
<b>LDL/HDL</b>	2,82±1,28 (2,54) [1,96 3,45]	1,57±0,51(1,55) [1,20 1,86]	<b>&lt;0,001</b>
<b>LDL/ApoB</b>	1,40±0,23 (1,38) [1,27 1,52]	1,30±0,16(1,30) [1,19 1,42]	<b>&lt;0,001</b>
<b>TG/HDL</b>	1,37±1,13 (1,05) [0,72 1,57]	0,97±0,69(0,81) [0,6 1,14]	<b>&lt;0,001</b>

\* Δοκιμασία *T-test* : Two-sample *t test with equal variances*

Στον Πίνακα A22 δείχνονται οι μέσες και διάμεσες τιμές του cIMT και στον Πίνακα A23 οι εκατοστιαίες θέσεις τους, στα αγόρια με και χωρίς δυσλιπιδαιμία.

Από τη συγκριτική μελέτη του cIMT μεταξύ των δυσλιπιδαιμικών και των μη-δυσλιπιδαιμικών αγοριών δεν προέκυψε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά (Πίνακες A22 & A23).

Η 25<sup>η</sup>, 50<sup>η</sup> και 75<sup>η</sup> Ε.Θ. του δεξιού cIMT στα αγόρια με δυσλιπιδαιμία και στα αγόρια-μάρτυρες ήταν 0,42, 0,44 & 0,48 και 0,42, 0,45 & 0,49, αντίστοιχα. Οι αντίστοιχες θέσεις για το αριστερό cIMT ήταν 0,42, 0,45 & 0,49 και 0,43, 0,46 & 0,49.

Τέλος, η 25<sup>η</sup>, 50<sup>η</sup> και 75<sup>η</sup> Ε.Θ. του μέσου cIMT στα αγόρια με δυσλιπιδαιμία δεν διέφεραν από αυτές των αγοριών χωρίς δυσλιπιδαιμία και ήταν 0,425, 0,450 & 0,480 και 0,430, 0,460 & 0,485, αντίστοιχα (Πίνακες A22 & A23).

**Πίνακας A22.** Σύγκριση του cIMT (mm) στα αγόρια με δυσλιπιδαιμία και στα αγόρια μάρτυρες (Two-sample t test with equal variances).

Mean, SD (Median)	Δυσλιπιδαιμία	Μάρτυρες	t	p
<b>cIMT-R</b>	0,451±0,052 (0,44)	0,457±0,051 (0,45)	1,30	0,096
<b>cIMT-L</b>	0,460±0,056 (0,45)	0,465±0,052 (0,46)	0,98	0,16
<b>cIMT-Average</b>	0,456±0,050 (0,45)	0,461±0,048 (0,46)	1,22	0,11

**Πίνακας A23.** Εκατοστιαίες θέσεις (Ε.Θ) του cIMT στα αγόρια με δυσλιπιδαιμία (N=575) και στα αγόρια μάρτυρες (N=151) (Two-sample t test with equal variances)

Ε.Θ	Δυσλιπιδαιμία (N=575)			Μάρτυρες (N=151)		
	cIMT-R	cIMT-L	cIMT-A	cIMT-R	cIMT-L	cIMT-A
<b>1%</b>	0,34	0,35	0,350	0,34	0,35	0,360
<b>5%</b>	0,38	0,38	0,385	0,38	0,39	0,390
<b>10%</b>	0,39	0,40	0,400	0,39	0,40	0,405
<b>25%</b>	0,42	0,42	0,425	0,42	0,43	0,430
<b>50%</b>	0,44	0,45	0,450	0,45	0,46	0,460
<b>75%</b>	0,48	0,49	0,480	0,49	0,49	0,485
<b>90%</b>	0,52	0,53	0,520	0,52	0,54	0,535
<b>95%</b>	0,55	0,57	0,550	0,54	0,57	0,550
<b>99%</b>	0,60	0,62	0,605	0,60	0,61	0,580

Με την ανάλυση πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης ελέγχθηκε η επίδραση της ηλικίας και του BMI (z-score) στη διαμόρφωση του cIMT και βρέθηκε ήταν παρόμοια σε αγόρια μάρτυρες και με δυσλιπιδαιμία (p=0,416).

### **2<sup>ον</sup> ) Μελέτη μεταξύ κοριτσιών**

Τα επίπεδα λιπιδίων, λιποπρωτεϊνών, απολιποπρωτεϊνών στα κορίτσια των δύο ομάδων (Δυσλιπιδαιμία - Μάρτυρες) φαίνονται στον Πίνακες A24.

**Πίνακας A24.** Επίπεδα λιπιδίων, λιποπρωτεϊνών , απολιποπρωτεϊνών και αθηρωματικών δεικτών στα κορίτσια με δυσλιπιδαιμία (N=578) και στα κορίτσια μάρτυρες (N=135)

<b>Mean, SD (Median) [IQR]</b>	<b>Δυσλιπιδαιμία</b>	<b>Μάρτυρες</b>	<b>p</b>
TC	238±54 (227) [201, 267]	182±24 (184) [164, 198]	<0,001
LDL-C	163±55 (148) [126, 191]	103±19 (105) [91, 119]	<0,001
HDL-C	61±14 (60) [50, 75]	67±17 (66) [56, 78]	<0,001
Non-HDL	177±56 (163) [140, 203]	115±20 (118) [103, 131]	<0,001
TG	74±39 (65) [51, 84]	63±25 (56) [47, 72]	0,001
ApoA1	149±23 (148) [134, 162]	160±26 (160) [143, 177]	<0,001
ApoB	115±36 (107) [91, 132]	78±14 (80) [70, 89]	<0,001
Lp(a)	40±43 (24) [7, 58]	11±7(7) [6, 15]	<0,001
LDL/HDL	2,85±1,35 (2,49) [1,96 3,46]	1,65±0,57(1,57) [1,23 1,95]	<0,001
LDL/ApoB	1,42±0,20 (1,39) [1,29 1,54]	1,29±0,16(1,28) [1,18 1,39]	<0,001
TG/HDL	1,35±1,11 (1,07) [0,78 1,51]	1,06±0,72(0,84) [0,64 1,15]	0,0017

\* Δοκιμασία T-test: Two-sample t test with equal variances

Από τη σύγκριση του cIMT μεταξύ των δυσλιπιδαιμικών και των μη-δυσλιπιδαιμικών κοριτσιών δεν προέκυψε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά. (Πίνακες A25 & A26).

**Πίνακας A25.** Σύγκριση του cIMT (mm) στα κορίτσια με δυσλιπιδαιμία (N=578) και στα κορίτσια μάρτυρες (N=135) (Two-sample t test with equal variances)

Mean, SD (Median)	Δυσλιπιδαιμία	Μάρτυρες	t	p
<b>cIMT-R</b>	0,439±0,046 (0,44)	0,433±0,040 (0,44)	-1,21	0,11
<b>cIMT-L</b>	0,443±0,047 (0,44)	0,445±0,041 (0,44)	0,475	0,31
<b>cIMT-Average</b>	0,441±0,042 (0,44)	0,439±0,036 (0,435)	-0,387	0,34

\* Δοκιμασία T-test: Two-sample t test with equal variances

Η 25<sup>η</sup>, 50<sup>η</sup> και 75<sup>η</sup> Ε.Θ. του δεξιού cIMT στα κορίτσια με δυσλιπιδαιμία και στα κορίτσια -μάρτυρες ήταν 0,41, 0,44 & 0,47 και 0,41, 0,44 & 0,46, αντίστοιχα. Οι αντίστοιχες θέσεις για το αριστερό cIMT ήταν 0,41, 0,44 & 0,47 και 0,42, 0,44 & 0,47. Τέλος, η 25<sup>η</sup>, 50<sup>η</sup> και 75<sup>η</sup> Ε.Θ. του μέσου cIMT στα κορίτσια με δυσλιπιδαιμία δεν διέφεραν από αυτές των κοριτσιών χωρίς δυσλιπιδαιμία και ήταν 0,410, 0,440 & 0,470 και 0,420, 0,435 & 0,465, αντίστοιχα (Πίνακας A26).

**Πίνακας A26.** Εκατοστιαίες θέσεις (Ε.Θ) του cIMT τα κορίτσια με δυσλιπιδαιμία και στα κορίτσια μάρτυρες (Two-sample t test with equal variances).

Ε.Θ	Δυσλιπιδαιμία (N=578)			Μάρτυρες (N=135)		
	cIMT-R	cIMT-L	cIMT-A	cIMT-R	cIMT-L	cIMT-A
<b>1%</b>	0,34	0,34	0,345	0,33	0,35	0,345
<b>5%</b>	0,37	0,37	0,380	0,36	0,39	0,380
<b>10%</b>	0,38	0,39	0,390	0,38	0,40	0,395
<b>25%</b>	0,41	0,41	0,410	0,41	0,42	0,420
<b>50%</b>	0,44	0,44	0,440	0,44	0,44	0,435
<b>75%</b>	0,47	0,47	0,470	0,46	0,47	0,465
<b>90%</b>	0,49	0,50	0,485	0,48	0,49	0,485
<b>95%</b>	0,52	0,51	0,510	0,50	0,52	0,500
<b>99%</b>	0,57	0,59	0,575	0,50	0,54	0,520

Με πολλαπλή παλινδρόμηση, έχοντας ελέγξει την επίδραση της ηλικίας και του BMI (z-score), η δυσλιπιδαιμία δεν επιδρούσε στη μεταβολή του δεξιού, αριστερού και μέσου cIMT (p=0,11, 0,81 & 0,46)). Το ίδιο ισχύει και με την χρησιμοποίηση της ANOVA (p=0,11, 0,81 & 0,46).

### **Ταξινόμηση των παιδιών και εφήβων ανάλογα με το BMI**

Δεδομένου ότι όπως δείξαμε προηγούμενα, εκτός από την ηλικία και το φύλο, το BMI αποτελεί ανεξάρτητο προβλεπτικό παράγοντα για το cIMT, τα παιδιά ταξινομήθηκαν σε 3 ομάδες σύμφωνα με το BMI z-score:

Ομάδα 1<sup>η</sup>: Φυσιολογικό BMI

Ομάδα 2<sup>η</sup>: Υπέρβαρα

Ομάδα 3<sup>η</sup>: Παχύσαρκα

Στην προκειμένη περίπτωση η μεταβλητή ενδιαφέροντος είναι οι 3 κατηγορίες του BMI και ελέγχθηκε η μεταξύ τους συσχέτιση και σύγκριση, δηλαδή ανά 2 ομάδες. Για το λόγο αυτό χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία ANOVA, με διόρθωση κατά BONFERONI για τις πολλαπλές συγκρίσεις. Στις περιπτώσεις που η συνολική επίδραση ήταν σημαντική έγιναν οι επιμέρους συγκρίσεις.

Η κατανομή των υπέρβαρων και παχύσαρκων παιδιών στο σύνολο του πληθυσμού, δηλαδή δυσλιπιδαιμικά και μάρτυρες, δείχνεται στον Πίνακα A27.

**Πίνακας A27.** Κατανομή υπέρβαρων και παχύσαρκων παιδιών και εφήβων

<b>Κατηγορία BMI</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Ομάδα 1<sup>η</sup></b>	1002	69,8
<b>Ομάδα 2<sup>η</sup></b>	331	23,1
<b>Ομάδα 3<sup>η</sup></b>	102	7,1
<b>Σύνολο</b>	1435	100

Τα επίπεδα λιπιδίων, λιποπρωτεϊνών, απολιποπρωτεϊνών και αθηρωματικών δεικτών στις 3 ομάδες φαίνονται στον Πίνακα A28.

Τα παιδιά με αυξημένο βάρος είχαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα HDL, ApoA1 & του αθηρωματικού δείκτη LDL/ApoB και σημαντικά υψηλότερα επίπεδα TG και του αθηρωματικού δείκτη TG/HDL.

Τα TG αυξάνονταν όσο αυξανόταν το βάρος, με το 80% των παιδιών με φυσιολογικό βάρος να έχει απόλυτα φυσιολογικά TG, ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά για τα υπέρβαρα και παχύσαρκα ήταν 67% και 43%. Επιπλέον, ένα σημαντικό ποσοστό από τα υπέρβαρα και παχύσαρκα είχαν οριακά αυξημένα τριγλυκερίδια (20% & 21%, έναντι 14% αυτών με φυσιολογικό βάρος). Τα παχύσαρκα παιδιά εμφάνιζαν σε πολύ

μεγαλύτερο ποσοστό αυξημένα TG (36%) σε σύγκριση με τα υπέρβαρα (13%) και τα φυσιολογικού βάρους (6%) (Δοκιμασία  $\chi^2$ ,  $p < 0,001$ ).

**Πίνακας A28.** Επίπεδα λιπιδίων, λιποπρωτεϊνών, απολιποπρωτεϊνών και αθηρωματικών δεικτών στις 3 κατηγορίες παιδιών και εφήβων, ανάλογα με το BMI

Mean, SD (Median)	Ομάδα 1η	Ομάδα 2η	Ομάδα 3η	R <sup>2</sup>	p
TC	227±54 (218)	220±51 (213)	221±52 (215)	0,034	0,086
LDL-C	150±55 (138)	145±58 (135)	146±50 (136)	0,020	0,245
HDL-C*	64±15 (63)	59±16 (58)	55±13 (54)	0,0367	<b>&lt;0,001</b>
Non-HDL-C	163±56 (151)	161±51 (152)	167±52 (157)	0,0006	0,65
TG**	65±27 (59)	81±51 (70)	102±58 (88)	0,0829	<b>&lt;0,001</b>
ApoA1***	153±24 (152)	148±24 (145)	145±23 (143)	0,0130	<b>&lt;0,001</b>
ApoB	106±34 (98)	106±35 (100)	107±33 (99)	0,0000	0,97
Lp(a)	34±42 (16)	38±39 (24)	30±32 (15)	0,0025	0,209
LDL/HDL	1,73±1,95 (2,22)	2,67±1,30 (2,39)	2,82±1,10 (2,74)	0,0040	0,058
LDL/ApoB #	1,39±0,20 (1,38)	1,36±0,23 (1,36)	1,35±0,18 (1,34)	0,007	<b>0,016</b>
TG/HDL ##	1,10±0,66 (0,94)	1,61±1,53 (1,16)	2,11±1,64 (1,52)	0,084	<b>&lt;0,001</b>

\* Ομάδα 1<sup>η</sup> v.s. 2<sup>η</sup>  $p < 0,001$ , Ομάδα 1<sup>η</sup> v.s. 3<sup>η</sup>  $p < 0,001$  Ομάδα 2<sup>η</sup> v.s. 3<sup>η</sup>  $p = 0,035$

\*\* Ομάδα 1<sup>η</sup> v.s. 2<sup>η</sup>  $p < 0,001$ , Ομάδα 1<sup>η</sup> v.s. 3<sup>η</sup>  $p < 0,001$  Ομάδα 2<sup>η</sup> v.s. 3<sup>η</sup>  $p < 0,001$

\*\*\* Ομάδα 1<sup>η</sup> v.s. 2<sup>η</sup>  $p = 0,008$ , Ομάδα 1<sup>η</sup> v.s. 3<sup>η</sup>  $p = 0,024$  Ομάδα 2<sup>η</sup> v.s. 3<sup>η</sup>  $p = 0,99$

# Ομάδα 1<sup>η</sup> v.s. 2<sup>η</sup>  $p = 0,025$ , Ομάδα 1<sup>η</sup> v.s. 3<sup>η</sup>  $p = 0,428$  Ομάδα 2<sup>η</sup> v.s. 3<sup>η</sup>  $p = 0,99$

## Ομάδα 1<sup>η</sup> v.s. 2<sup>η</sup>  $p < 0,001$ , Ομάδα 1<sup>η</sup> v.s. 3<sup>η</sup>  $p < 0,001$  Ομάδα 2<sup>η</sup> v.s. 3<sup>η</sup>  $p < 0,001$

Αν και τα μέσα επίπεδα της Lp(a) δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των 3 ομάδων, η κατανομή τους ήταν διαφορετική με τα παιδιά που είχαν αυξημένο βάρος να έχουν συχνότερα αυξημένα επίπεδα Lp(a) ( $\geq 30\text{mg/dl}$ ) (Δοκιμασία  $\chi^2$ ,  $p = 0,035$ ).

Στον Πίνακα A29 δείχνονται οι τιμές του cIMT στις 3 κατηγορίες. Τα παχύσαρκα παιδιά & έφηβοι είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές του αριστερού και μέσου cIMT σε σύγκριση τόσο με τα φυσιολογικού βάρους παιδιά όσο και με τα υπέρβαρα. Τα παχύσαρκα παιδιά είχαν επίσης υψηλότερο δεξιό cIMT από τα φυσιολογικού βάρους αλλά όχι από τα υπέρβαρα. Τα υπέρβαρα παιδιά είχαν υψηλότερο αριστερό και μέσο cIMT από τα φυσιολογικού BMI παιδιά (Πίνακας A29).

**Πίνακας A29.** cIMT στις 3 κατηγορίες παιδιών και εφήβων, ανάλογα με το BMI

Mean, SD Median (IQR)	Ομάδα 1η	Ομάδα 2η	Ομάδα 3η	R <sup>2</sup>	p
<b>cIMT-R*</b>	0,44±0,049 0,44 (0,41-0,47)	0,45±0,047 0,45 (0,42-0,48)	0,46±0,052 0,455(0,43-0,49)	0,0070	<b>0,006</b>
<b>cIMT-L**</b>	0,45±0,049 0,44 (0,42-0,48)	0,46±0,054 0,45 (0,42-0,49)	0,47±0,060 0,47 (0,43-0,50)	0,018	<b>&lt;0,001</b>
<b>cIMT-A***</b>	0,45±0,045 0,44 (0,41-0,47)	0,45±0,046 0,45 (0,42-0,48)	0,47±0,051 0,46 (0,43-0,49)	0,0142	<b>&lt;0,001</b>

\* Ομάδα 1<sup>η</sup> v.s. 2<sup>η</sup> p=0,248, Ομάδα 1<sup>η</sup> v.s. 3<sup>η</sup> p=0,0012 Ομάδα 2<sup>η</sup> v.s. 3<sup>η</sup> p =0,28

\* \* Ομάδα 1<sup>η</sup> v.s. 2<sup>η</sup> p=0,020, Ομάδα 1<sup>η</sup> v.s. 3<sup>η</sup> p<0,001 Ομάδα 2<sup>η</sup> v.s. 3<sup>η</sup> p =0,013

\* Ομάδα 1<sup>η</sup> v.s. 2<sup>η</sup> p=0,047, Ομάδα 1<sup>η</sup> v.s. 3<sup>η</sup> p<0,001 Ομάδα 2<sup>η</sup> v.s. 3<sup>η</sup> p =0,041

Η συσχέτιση των τριγλυκεριδίων (TG) και της HDL-C με το cIMT αναζητήθηκε στην ομάδα των παχύσαρκων παιδιών (n=102). Στο πολλαπλό μοντέλο που περιελάμβανε το φύλο και την ηλικιακή ομάδα δεν προέκυψε κάποια σημαντική συσχέτιση των TG με το cIMT, ούτε της HDL-C με το cIMT.

#### **Διαφορά μεταξύ δεξιού και αριστερού cIMT [(cIMT-R)-(cIMT-L)]**

Διαφορά δεξιού από αριστερό cIMT (Δ)

cIMT-R)-(cIMT-L)	Median (50%)	Mean (SD)	IQR (25 <sup>th</sup> 75 <sup>th</sup> )
<b>Σύνολο</b>	-0,01	-0,0765 (0,0374)	-0,03 0,01
<b>Μάρτυρες</b>	-0,01	-0,01 (0,371)	-0,04 0,01
<b>Δυσλιπιδαιμία</b>	-0,01	-0,0707 (0,0374)	-0,03 0,01

Στο σύνολο του πληθυσμού, η διαφορά (Δ) είχε σημαντική θετική συσχέτιση με το φύλο (p=0,041) και σημαντική αρνητική συσχέτιση με το BMI (p<0,001, t -3,78), την κατάταξη του BMI σε φυσιολογικού βάρους, υπέρβαρους και παχύσαρκους (p=0,004, t -2,88) και το BMI z-score (p=0,001, t -3,38).

Δεν διαπιστώθηκε καμία σημαντική συσχέτιση του Δ με την ηλικία, την ηλικιακή ομάδα, την εφηβεία και την δυσλιπιδαιμία.

Στα διπλά μοντέλα που μελετήθηκαν η μεταβλητή που έχει την καλύτερη συμπεριφορά είναι το BMI. Στο διπλό μοντέλο φύλο και BMI και οι δύο μεταβλητές είναι σημαντικές

με  $p=0,039$  ( $t\ 2,07$ ) και  $p<0,004$  ( $t\ -2,87$ ) αντίστοιχα. Στο διπλό μοντέλο φύλο και BMI z-score τα αντίστοιχα  $p$  ήταν  $0,062$  και  $0,001$ . Στο διπλό μοντέλο φύλο και ηλικία ήταν σημαντικό μόνο το φύλο.

Από τη μελέτη του  $\Delta$  ξεχωριστά στην ομάδα των παιδιών χωρίς δυσλιπιδαιμία η μόνη σημαντική συσχέτιση είναι με το BMI z-score ( $p=0,040$ ,  $t\ -2,0738$ ). Στο διπλό μοντέλο φύλο και BMI z-score, το BMI z-score συνέχιζε να είναι σημαντικό ( $p=0,036$ ,  $t\ -2,10$ ). Από την μελέτη του  $\Delta$  ξεχωριστά στην ομάδα των παιδιών με δυσλιπιδαιμία σημαντική συσχέτιση είχαν το φύλο ( $p=0,010$ ,  $t\ 2,56$ ), το BMI ( $p=0,001$ ,  $t\ -3,37$ ), η κατάταξη του BMI σε φυσιολογικού βάρους, υπέρβαρους και παχύσαρκους ( $p=0,018$ ,  $t\ -2,38$ ) και το BMI z-score ( $p=0,005$ ,  $t\ -2,79$ ). Στα διπλά μοντέλα του φύλο με τις παραπάνω παραμέτρους του BMI και οι δύο μεταβλητές συνέχιζαν να είναι σημαντικές ( $p=0,017$ ,  $t\ 2,40$  &  $p=0,001$ ,  $t\ -3,20$ ,  $p=0,010$ ,  $t\ 2,59$  &  $p=0,0198$ ,  $t\ -2,35$ ,  $p=0,015$ ,  $t\ 2,43$  &  $p=0,009$ ,  $t\ -2,62$ ).

Στη συνέχεια μελετήθηκε η διαφορά ( $\Delta$ ) ως αρνητική, μηδενική και θετική, στο σύνολο του πληθυσμού. Το αρνητικό  $\Delta$  συσχετιζόταν θετικά μόνο με το BMI z-score ( $p=0,035$ ,  $t\ 2,11$ ), δηλαδή όσο υψηλότερο το BMI z-score τόσο μικρότερο το  $\Delta$ . Στο διπλό μοντέλο φύλο και BMI z-score η συσχέτιση αυτή διατηρήθηκε ( $p=0,046$ ,  $t\ 2,0$ ). Το θετικό  $\Delta$  συσχετιζόταν αρνητικά με το BMI z-score ( $p=0,035$ ,  $t\ -2,11$ ) και η συσχέτιση παρέμενε σημαντική και στο διπλό μοντέλο φύλο και BMI z-score ( $p=0,046$ ,  $t\ -2,00$ ).

### ***B.3.3.1. Ομάδα παιδιών & εφήβων με δυσλιπιδαιμία***

Στην μονοπαραγοντική ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης (Simple Linear Regression Analysis), στην ομάδα των παιδιών με δυσλιπιδαιμία (N=1153), με εξαρτημένη μεταβλητή το cIMT, εκτός από το φύλο ( $p<0,001$ ), την ηλικία ( $p<0,001$ ) και το BMI z-score ( $p<0,001$ ), σημαντική επίδραση στη διαμόρφωση του cIMT είχε επίσης το στάδιο Tanner ( $p<0,001$ ). Ο τύπος της διατροφής και ο βαθμός φυσικής δραστηριότητας δεν είχαν καμία σημαντική επίδραση.

Με την μονοπαραγοντική ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης (Simple Linear Regression Analysis), στην ομάδα των παιδιών με δυσλιπιδαιμία, με εξαρτημένη μεταβλητή το cIMT, ελέγχθηκε επίσης η επίδραση των επιπέδων λιπιδίων, λιποπρωτεϊνών, απολιποπρωτεϊνών και αθηρωματικών δεικτών στη διαμόρφωση του δεξιού, αριστερού ή μέσου cIMT και δεν βρέθηκε να έχουν κάποια επίδραση οι παρακάτω παράμετροι:



- 1) TC  $\geq$ 200mg/dl (p=0,127, 0,122 & 0,098)
- 2) LDL  $\geq$ 130mg/dl (p=0,88, 0,541 & 0,676)
- 3) LDL $\geq$ 160mg/dl (p=0,942, 0,463 & 0,657)
- 4) LDL $\geq$ 190mg/dl (0,935, 0,288 & 0,585)
- 5) κατηγοριοποίηση της στις 3 ομάδες (p=0,95, 0,33568 & 0,571)
- 6) Non-HDL $\geq$ 145mg/dl (p=0,508, 0,979 & 0,741)
- 7) ApoB >130mg/dl (p=0,331, 0,423 & 0,341)
- 8) Lp(a)  $\geq$ 30mg/dl (p=0,782, 0,828 & 0,981)
- 9) Lp(a)  $\geq$ 50mg/dl (p=0,515, 0,283 & 0,798)
- 10) Lp(a)  $\geq$ 100mg/dl (p=0,782, 0,828 & 0,981)
- 11) LDL/HDL (p=0,113, 0,189 & 0,120)
- 12) LDL/ApoB (p=0,949, 0,385 & 0,655)
- 13) ApoB/ApoA1 (p=0,405, 0,240 & 0,401)

Αντίθετα, σημαντική επίδραση είχαν:

- 1) Τα χαμηλά επίπεδα της HDL (<45mg/dl) στο δεξιό (p=0,005), αριστερό (p<0,001) και μέσο cIMT ( $\leq$ 0,001) (αντίστροφη συσχέτιση)
- 2) Τα αυξημένα επίπεδα TG ( $\geq$ 100mg/dl) στο δεξιό (p=0,018), αριστερό (p=0,003) και μέσο cIMT (p=0,004)(θετική συσχέτιση)
- 3) Τα αυξημένα επίπεδα TG ( $\geq$ 130mg/dl) στο δεξιό (p=0,001), αριστερό (p<0,001) και μέσο cIMT (p<0,001)(θετική συσχέτιση)
- 4) Τα χαμηλά επίπεδα ApoA1 (<115mg/dl) στο αριστερό (p=0,032) και μέσο cIMT (p=0,033) (αντίστροφη συσχέτιση), ενώ δεν είχαν επίδραση στο δεξιό cIMT (p=0,069)
- 5) Ο αθηρωματικός δείκτης TG/HDL στο δεξιό (p=0,003), αριστερό (p<0,001) και μέσο cIMT (p<0,001)
- 6) Οι αθηρωματικοί δείκτες TC/HDL & Non-HDL/HDL στο μέσο cIMT (p=0,044 & 0,044), στα όρια της σημαντικότητας στο δεξιό cIMT (p=0,052 & 0,051), ενώ δεν είχαν επίδραση στο αριστερό cIMT (p=0,072 & 0,073)

Τέλος, τα επίπεδα της TSH δεν επιδρούσαν στο cIMT.

Στην πολυπαραγοντική ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης (Multiple Linear Regression Analysis), με εξαρτημένη μεταβλητή το cIMT, στην ομάδα των παιδιών με δυσλιπιδαιμία, μόνο η ηλικία (και ηλικιακή ομάδα), το φύλο και το BMI z-score αποτελούσαν ανεξάρτητους προβλεπτικούς παράγοντες του cIMT. Το στάδιο Tanner που στην μονοπαραγοντική ανάλυση ήταν λίαν σημαντικό ( $p < 0,001$ ) έχανε την σημαντικότητά του όταν έμπαινε στο πολλαπλό μοντέλο ( $p > 0,05$ ).

Στην πολυπαραγοντική ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης (Multiple Linear Regression Analysis), στην ομάδα των παιδιών με δυσλιπιδαιμία, με εξαρτημένη μεταβλητή το cIMT, μετά από διόρθωση για την ηλικία, το φύλο και το BMI z-score, δεν προέκυψε κάποια επίδραση στη διαμόρφωση του δεξιού, αριστερού και μέσου cIMT των επιπέδων:

- 1) TC  $\geq 200$ mg/dl ( $p=0,612$ ,  $p=0,587$ ,  $p=0,569$ )
- 2) LDL-C  $\geq 130$  mg/dl ( $p=0,055$ ,  $p=0,140$ ,  $p=0,067$ )
- 3) LDL-C  $\geq 160$  mg/dl ( $p=0,132$ ,  $p=0,423$ ,  $p=0,214$ )
- 4) HDL-χοληστερόλης  $< 45$ mg/dl ( $p=0,196$ ,  $p=0,071$ ,  $p=0,092$ ),
- 5) TG  $\geq 100$  mg/dl ( $p=0,857$ ,  $p=0,926$ ,  $p=0,883$ ),
- 6) TG  $\geq 130$  mg/dl ( $p=0,14$ ,  $p=0,216$ ,  $p=0,0142$ )
- 7) Lp(a)  $\geq 30$  mg/dl ( $p=0,541$ ,  $p=0,933$ ,  $p=0,711$ ),
- 8) Lp(a)  $\geq 50$  mg/dl ( $p=0,085$ ,  $p=0,935$ ,  $p=0,338$ ),
- 9) Lp(a)  $\geq 100$ mg/dl ( $p=0,541$ ,  $p=0,933$ ,  $p=0,711$ )
- 10) ApoA1  $< 115$  mg/dl ( $p=0,386$ ,  $p=0,295$ ,  $p=0,298$ )
- 11) LDL/ApoB ( $p=0,052$ ,  $p=0,240$ ,  $p=0,093$ )
- 12) TG/HDL ( $p=0,441$ ,  $p=0,496$ ,  $p=0,432$ )

Αντίθετα, σημαντική επίδραση είχαν:

- 1) επίπεδα LDL-C  $\geq 190$  mg/dl μόνο στο δεξιό cIMT ( $p=0,045$ )(θετική συσχέτιση).
- 2) η διαφοροποίηση της LDL-C στις 3 κατηγορίες μόνο στο δεξιό cIMT ( $p=0,028$ ).
- 3) επίπεδα non-HDL-C  $\geq 145$  mg/dl στο δεξιό και μέσο cIMT ( $p=0,026$  &  $p=0,047$ ) και καμία στο αριστερό cIMT ( $p=0,143$ )
- 4) επίπεδα ApoB  $>130$  mg/dl στο δεξιό και μέσο cIMT ( $p=0,033$ ,  $p=0,036$ )
- 5) Ο αθηρωματικός δείκτης TC/HDL στο δεξιό ( $p=0,006$ ), αριστερό ( $p=0,020$ ) και μέσο cIMT ( $p=0,006$ )
- 6) Ο αθηρωματικός δείκτης LDL/HDL στο δεξιό ( $p=0,005$ ), αριστερό ( $p=0,017$ ) και μέσο cIMT ( $p=0,005$ )
- 7) Ο αθηρωματικός δείκτης Non-HDL/HDL στο δεξιό ( $p=0,006$ ), αριστερό ( $p=0,020$ ) και μέσο cIMT ( $p=0,006$ )
- 8) Ο αθηρωματικός δείκτης ApoB/ApoA1 στο αριστερό ( $p=0,047$ ) και μέσο cIMT ( $p=0,039$ )

#### Ταξινόμηση των παιδιών ανάλογα με τον τύπο της δυσλιπιδαιμίας

Τα παιδιά με δυσλιπιδαιμία ταξινομήθηκαν σε 3 ομάδες, ανάλογα με τα επίπεδα των LDL-C και Lp(a). Η ομάδα 1 περιέλαβε παιδιά με αυξημένη LDL-C και φυσιολογική Lp(a), η ομάδα 2 παιδιά με αυξημένη LDL-C και αυξημένη Lp(a) και η ομάδα 3 παιδιά που είχαν μόνο αυξημένη Lp(a) (Πίνακας A30).

**Πίνακας A30.** Ταξινόμηση παιδιών με δυσλιπιδαιμία ανάλογα με τα επίπεδα LDL-C & Lp(a)

	<u>%</u>
<b>Ομάδα 1:</b> LDL-C $\geq 130$ mg/dl και Lp(a) <30mg/dl	42,8
<b>Ομάδα 2:</b> LDL-C $\geq 130$ mg/dl και Lp(a) $\geq 30$ mg/dl	31,5
<b>Ομάδα 3:</b> LDL-C < 130mg/dl και Lp(a) >30mg/dl	25,7

Το 31,5% του συνόλου των παιδιών με δυσλιπιδαιμία είχε αυξημένα επίπεδα τόσο της LDL-C όσο και της Lp(a) και το 25,7% του συνόλου είχε αυξημένη μόνο την Lp(a), ενώ η LDL-C ήταν φυσιολογική ή οριακή (<130mg/dl).

Η κατανομή του δεξιού, αριστερού και μέσου cIMT στις 3 ομάδες παρουσιάζεται στον Πίνακα A31.

**Πίνακας A31.** Εκατοστιαίες θέσεις (Ε.Θ) του cIMT στις 3 ομάδες των παιδιών με δυσλιπιδαιμία

Ε.Θ	Ομάδα 1			Ομάδα 2			Ομάδα 3		
	cIMT-R	cIMT-L	cIMT-A	cIMT-R	cIMT-L	cIMT-A	cIMT-R	cIMT-L	cIMT-A
<b>1%</b>	0,34	0,34	0,350	0,35	0,35	0,360	0,33	0,35	0,345
<b>5%</b>	0,37	0,37	0,380	0,38	0,38	0,380	0,37	0,38	0,385
<b>10%</b>	0,39	0,39	0,390	0,38	0,39	0,395	0,39	0,40	0,400
<b>25%</b>	0,41	0,41	0,415	0,41	0,42	0,420	0,41	0,43	0,425
<b>50%</b>	0,44	0,45	0,445	0,44	0,45	0,443	0,44	0,45	0,445
<b>75%</b>	0,47	0,48	0,475	0,47	0,48	0,475	0,47	0,48	0,475
<b>90%</b>	0,51	0,52	0,510	0,51	0,52	0,505	0,50	0,50	0,490
<b>95%</b>	0,54	0,55	0,535	0,54	0,55	0,540	0,51	0,51	0,505
<b>99%</b>	0,58	0,60	0,585	0,58	0,62	0,595	0,57	0,59	0,555

Στην πολυπαραγοντική ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης, μετά από διόρθωση για το φύλο, την ηλικία και το BMI z-score, διαπιστώθηκε ότι ο τύπος της δυσλιπιδαιμίας είχε σημαντική επίδραση στο δεξιό και μέσο cIMT και καμία επίδραση στο αριστερό cIMT (Πίνακας A32).

**Πίνακας A32.** Πολυπαραγοντική ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης (Multiple Linear Regression Analysis) για το cIMT στις 3 ομάδες των παιδιών με δυσλιπιδαιμία.

**a) IMT- R multiple linear regression model**

**overall model R<sup>2</sup>=0.0824 F(4, 1090)=24,46, p<0.001**

factor	b (beta)	beta 95%C.I.		t	p
<b>Φύλο</b>	-0,008606	-0,014054	-0,003158	-3,10	0,002
<b>Ηλικία</b>	0,003754	0,002817	0,004691	7,86	<0,001
<b>BMI z-score</b>	0.0040876	0.001917	0.006258	3,69	<0,001
<b>Ομάδα (1,2,3)</b>	-0,0040527	-0,007479	-0,000626	-2,32	<b>0,020</b>

**b) IMT- L multiple linear regression model**overall model  $R^2=0.105$   $F(4, 1090)=31,99$ ,  $p<0.001$ 

factor	b (beta)	beta 95%C.I.		t	p
<b>Φύλο</b>	-0,0142832	-0,0200266	-0,0085398	-4,88	<0,001
<b>Ηλικία</b>	0,0036978	0,0027098	0,0046858	7,34	<0,001
<b>BMI z-score</b>	0.0064464	0.0041579	0.0087349	5,53	<0,001
<b>Ομάδα (1,2,3)</b>	-0,0027077	-0,0063202	0,0009048	-1,47	<b>0,142</b>

**c) IMT- A multiple linear regression model**overall model  $R^2=0.107$   $F(4, 1090)=32,79$ ,  $p<0.001$ 

factor	b (beta)	beta 95%C.I.		t	p
<b>Φύλο</b>	-0,0114446	-0,0165998	-0,0062894	-4,36	<0,001
<b>Ηλικία</b>	0,0037259	0,0028391	0,0046127	8,24	<0,001
<b>BMI z-score</b>	0.005267	0.0032129	0.0073212	5,03	<0,001
<b>Ομάδα (1,2,3)</b>	-0,0033802	-0,0066228	-0,0001377	-2,05	<b>0,041</b>

**B.3.3.2. Ομάδα παιδιών & εφήβων χωρίς δυσλιπιδαιμία (μάρτυρες)**

Στην μονοπαραγοντική ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης (Simple Linear Regression Analysis), που περιορίστηκε στην ομάδα των παιδιών χωρίς δυσλιπιδαιμία (Μάρτυρες,  $N=286$ ), με εξαρτημένη μεταβλητή το cIMT, σημαντική επίδραση είχαν:

- 1) το φύλο και η ηλικία στο δεξιό, αριστερό και μέσο cIMT ( $p<0,0013$ ,  $p<0,001$  &  $p<0,001$  και  $p=0,004$ ,  $p=0,006$  &  $p=0,002$ , αντίστοιχα)
- 2) το στάδιο ήβης στο δεξιό και μέσο cIMT ( $p=0,023$  &  $p=0,044$ )
- 3) το BMI στο αριστερό και μέσο cIMT ( $p=0,010$  &  $p=0,035$ ), ενώ το BMI z-score, η κοιλιακή παχυσαρκία, η περίμετρος μέσης και η σχέση ΠΜ/Υψος δεν είχαν κάποια σημαντική επίδραση
- 4) η συστολική πίεση και ο τύπος της διατροφής στο δεξιό και μέσο cIMT ( $p=0,013$  &  $p=0,022$  και  $p=0,023$  &  $p=0,036$ , αντίστοιχα).
- 5) από τους λιπιδαιμικούς δείκτες, μόνο οι κατηγορίες της απολιποπρωτεΐνης Β (επιθυμητή, οριακή) (cIMT-R:  $p=0,019$ , & cIMT-A:  $p=0,058$ ), η Lp(a) (cIMT-R:

p=0,029) και οι κατηγορίες της (cIMT-R: p=0,049), δηλαδή Lp(a)  $\leq$ 10mg/dl και  $>$ 10 αλλά  $<$ 30mg/dl, επιδρούσαν στη διαμόρφωση του cIMT

- 6) ο βαθμός φυσικής δραστηριότητας στο δεξιό, αριστερό και μέσο cIMT (p=0,05/t 1,95, p=0,032/ t 2,16 & p=0,027/ t2,33)
- 7) ο τύπος της διατροφής συσχετιζόταν με το δεξιό, αριστερό και μέσο cIMT (p=0,022, p=0,025 & p=0,013)

Στην πολυπαραγοντική ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης (Multiple Linear Regression Analysis), με εξαρτημένη μεταβλητή το cIMT, μόνο η ηλικία (p=0,012, p=0,015 & p=0,007) και το φύλο (p<0,001, p=0,001 & p<0,001) αποτελούσαν ανεξάρτητους προβλεπτικούς παράγοντες του cIMT.

Το στάδιο Tanner που στην μονοπαραγοντική ανάλυση είχε σημαντική επίδραση στο δεξιό (p= 0,023) και μέσο (p=0,044) cIMT καθώς και το BMI που είχε σημαντική επίδραση στο αριστερό (p=0,010) και μέσο (p=0,035) cIMT έχαναν την σημαντικότητά τους όταν έμπαιναν στο πολλαπλό μοντέλο.

Καμία επίδραση των επιπέδων λιπιδίων, λιποπρωτεϊνών, απολιποπρωτεϊνών και αθηρωματικών δεικτών, καθώς και όλων των άλλων παραγόντων που φαίνονταν να επιδρούν στη διαμόρφωση του cIMT στην μονοπαραγοντική ανάλυση, δεν διαπιστώθηκε.

### **B.3.2. Ομάδα παιδιών & εφήβων με δυσλιπιδαιμία που ελέγχθηκαν πριν και μετά τη χορήγηση ατορβαστατίνης (Ομάδα B)**

(Karapostolakis G και συνεργάτες, Angiology 2020)<sup>434</sup>

Στην ομάδα αυτή συμπεριλήφθηκαν 27 παιδιά και έφηβοι (20 αγόρια και 7 κορίτσια), ηλικίας 6-16 ετών, με σοβαρή υπερχοληστερολαιμία (LDL-C  $\geq$ 190 mg/dL,  $\pm$  Lp(a)  $\geq$ 30 mg/dL).

Κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη ήταν: Καυκάσια φυλή, ηλικία  $\geq$ 6 ετών, LDL-C levels  $\geq$ 190 mg/dL σε  $\geq$  3μετρήσεις για χρονικό διάστημα  $\geq$  1 έτος, πριν την ένταξή τους στη μελέτη.

Όλα τα παιδιά είχαν πολύ πιθανή ή σίγουρη ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία (HeFH), σύμφωνα με τα Dutch Lipid Clinic Network κριτήρια<sup>57</sup> και θετικό οικογενειακό ιστορικό υπερχοληστερολαιμίας (LDL  $\geq$  95<sup>η</sup> θέση) και τα περισσότερα από αυτά θετικό οικογενειακό ιστορικό πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου σε συγγενείς 1<sup>ου</sup> ή 2<sup>ου</sup> βαθμού. Κανένα δεν είχε κλινικά σημεία αθηροσκλήρυνσης πχ ξανθώματα, ξανθελάσματα ή γεροντότοξο. Κανένα παιδί δεν είχε μέτρια ή σημαντική

υπερτριγλυκεριδαμία, ακόμη και αυτά με αυξημένο BMI. Σε όλους τους συμμετέχοντες, οι δείκτες νεφρικής, ηπατικής και θυρεοειδικής λειτουργίας και η γενική εξέταση αίματος ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων.

Τα 27 παιδιά τέθηκαν σε αγωγή με ατορβαστατίνη κατά την διάρκεια της μελέτης. Το cIMT μετρήθηκε πριν (ομάδα A1) και 7-35 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με ατορβαστατίνη (ομάδα A2). Παιδιά που δεν συμμορφώθηκαν στην υπολιπιδαιμική θεραπεία (λήψη <80% του συνταγογραφούμενου φαρμάκου τους τελευταίους 6 μήνες), καθώς και τα παιδιά που τέθηκαν σε 2<sup>ο</sup> υπολιπιδαιμικό φάρμακο ή έγινε αλλαγή του τύπου της στατίνης, αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Σε όλα είχε συστηθεί δίαιτα με χαμηλό κεκορεσμένο λίπος, ημερήσια πρόσληψη χοληστερόλης και φυσική άσκηση. Έγινε σύγκριση του cIMT πριν και μετά την χορήγηση, αφού έγινε διόρθωση για τις αλλαγές σε ηλικία, στάδιο ήβης και BMI. Επιπλέον, το cIMT των δυσλιπιδαιμικών παιδιών, πριν από την έναρξη θεραπείας (ομάδα A1), συγκρίθηκε με το cIMT 54 παιδιών (αναλογία 2:1), αναλόγου ηλικίας (6-16 ετών) και φύλου (40 αγόρια, 14 κορίτσια), με LDL-C <130 mg/dL και Lp(a) < 30 mg/dL (ομάδα A3) σε περισσότερες από 1 μετρήσεις.

Στην ομάδα A3 το cIMT μετρήθηκε μια φορά στο χρόνο διεξαγωγής της μελέτης.

Τα χαρακτηριστικά των παιδιών με δυσλιπιδαιμία, πριν και μετά την χορήγηση ατορβαστατίνης και των παιδιών χωρίς δυσλιπιδαιμία (μάρτυρες) παρουσιάζονται στον Πίνακα B1.

Ο μέσος όρος και η διάμεση ηλικία για την έναρξη της ατορβαστατίνης ήταν 10,3 (SD: 1,8) έτη και 9,7 έτη (εύρος μεταξύ τεταρτημορίων [IQR]: 8,8-11,7 έτη), αντίστοιχα.

Η μέση διάρκεια της θεραπείας με ατορβαστατίνη ήταν 18,2 (SD: 7,7) μήνες και η διάμεση ήταν 18,9 μήνες (IQR: 15,4-22,8 μήνες).

Το μέσο διάστημα μεταξύ της πρώτης και της δεύτερης μέτρησης του cIMT ήταν 24 (SD: 12) μήνες, και το διάμεσο 19 μήνες (IQR: 15-27 μήνες).

Δεν αναφέρθηκαν σημαντικές αλλαγές στη διατροφή ή στην άσκηση κατά τη διάρκεια της αγωγής.

Η απόλυτη διαφορά στον ίδιο εξεταστή (inter-observer absolute difference) του μέσου cIMT ήταν  $0,006 \pm 0,003$  (εύρος: 0-0,01) και στη συσχέτιση Pearson  $\rho = 0,979$  ( $p < 0,001$ ). Οι αντίστοιχες τιμές στους δύο εξεταστές (intra-observer difference) ήταν  $0,012 \pm 0,022$  (εύρος: 0-0,11) και  $\rho = 0,834$  ( $P < 0,001$ ).

Το ποσοστό των δυσλιπιδαιμικών που ήταν στην εφηβεία και αυτών που είχαν αυξημένο βάρος σώματος (υπέρβαρα / παχύσαρκα), πριν την έναρξη της αγωγής

(Ομάδα A1) δεν διέφερε στατιστικά σημαντικά από των μαρτύρων (Ομάδα A3). Επιπλέον, το z-score ύψους, συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων (Πίνακας B1).

Από τη σύγκριση των δυσλιπιδαιμικών παιδιών, πριν και μετά την θεραπεία (Ομάδες A1 & A2), διαπιστώθηκε ότι άλλα 8 παιδιά είχαν περάσει στην εφηβεία (προ αγωγής: έφηβοι 7/27, μετά την αγωγή: έφηβοι 15/27), ενώ το ποσοστό των υπέρβαρων / παχύσαρκων και τα z-scores ύψους, συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης δεν διέφεραν σημαντικά (Πίνακας B1).

Τα επίπεδα των TC, LDL-C, Non-HDL-C, apoB, Lp(a) και των AI-1 έως AI-3, ήταν σημαντικά υψηλότερα και των HDL-C και apoA1 σημαντικά χαμηλότερα στα παιδιά με δυσλιπιδαιμία, πριν την έναρξη αγωγής με ατορβαστατίνη (Ομάδα A1) σε σύγκριση με τους μάρτυρες (Ομάδα A3).

Τα επίπεδα των TG δεν διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων (Πίνακας B1). Η χορήγηση της ατορβαστατίνης οδήγησε σε σημαντική μείωση των TC, LDL-C, Non-HDL-C, apoB, AI-1 και AI-2.

Τα επίπεδα των HDL-C, apoA1 και AI-3 δεν διέφεραν μεταξύ των δύο μετρήσεων (προ και μετά την θεραπεία, Ομάδες A1 & A2).

**Πίνακας B1.** Περιγραφικά χαρακτηριστικά των παιδιών με δυσλιπιδαιμία, πριν και μετά την θεραπεία με ατορβαστατίνη (Ομάδες A1 & A2), και των μαρτύρων (Ομάδα A3)

	<b>Ομάδα A1 (N=27)</b>	<b>Ομάδα A3 (N=54)</b>	<b>p-value</b>	<b>Ομάδα A2 (N=27)</b>	<b>p-value* A1/A2</b>
Φύλο % (N)	74 / 26	74 / 26		74 / 26	
Άρρενα/Θήλεια	(20/7)	(40/14)	> 0,999	(20/7)	
Ηλικία ομάδα % (N)					
6-8 χρ.	7,4 (2)	7,4 (4)		3,7 (1)	
8-10 χρ.	48,2 (13)	48,2 (26)		11,1 (3)	
10-12 χρ.	29,6 (8)	29,6 (16)		40,7 (11)	
12-14 χρ.	14,8 (4)	14,8 (8)		33,3 (9)	
14-16 χρ.	0 (0)	0 (0)	> 0,999	11,1 (3)	
Εφηβεία/Προ-εφηβεία	26 /74	31 /69		56 /44	
% (N)	(7/20)	(17/37)	0,570	(15/12)	<b>0,027</b>
BMI z-score (%) N					
Φυσιολογικό ΒΣ	70 (19)	65 (34)		59 (16)	
Υπέρβαρα	26 (7)	27 (14)		41 (11)	



Παχύσαρκα	4 (1)	8 (4)	0,771	0 (0)	0,342
Missing, N	0	2		0	
z-score Ύψους	0,46 (0,96)	0,45 (0,73)	0,954	0,23 (0,85)	0,790
z-score ΣΑΠ	0,24 (1,1)	0,55 (0,87)	0,200	0,43 (0,95)	0,829
z-score ΔΑΠ	0,09 (0,75)	-0,03 (0,54)	0,471	0,00 (0,73)	0,646
TC (mg/dl)	293 (40)	185 (29)	<b>&lt;0,001</b>	216 (39)	<b>&lt;0,001</b>
LDL-C (mg/dl)	224 (42)	99 (20)	<b>&lt;0,001</b>	146 (36)	<b>&lt;0,001</b>
HDL-C (mg/dl)	55 (14)	75 (18)	<b>&lt;0,001</b>	55 (13)	0,937
Non HDL-C (mg/dl)	238 (44)	111 (21)	<b>&lt;0,001</b>	161 (37)	<b>&lt;0,001</b>
TG (mg/dl)	71 (39)	59 (27)	0,114	76 (44)	0,690
apoA1 (mg/dl)	142 (21)	170 (24)	<b>&lt;0,001</b>	141 (22)	0,845
apoB (mg/dl)	145 (31)	75 (14)	<b>&lt;0,001</b>	103 (20)	<b>&lt;0,001</b>
Lp(a) (mg/dl)	33 (29)	10 (8)	<b>&lt;0,001</b>	37 (34)	0,656
AI-1 (LDL-C/HDL-C)	4,6 (2,4)	1,4 (0,5)	<b>&lt;0,001</b>	2,8 (0,9)	<b>&lt;0,001</b>
AI-2 (LDL-C/apoB)	1,6 (0,2)	1,3 (0,2)	<b>&lt;0,001</b>	1,4 (0,2)	<b>0,006</b>
AI-3 (TG/HDL-C)	1,5 (1,3)	0,9 (0,9)	<b>0,012</b>	1,5 (1,3)	0,993

ΣΑΠ: Συστολική αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ: Διαστολική αρτηριακή πίεση, TC: Ολική χοληστερόλη,

TG: Τριγλυκερίδια, apoA1: Απολιποπρωτεΐνη A1, apoB: Απολιποπρωτεΐνη B, Lp(a): Λιποπρωτεΐνη (α),

AI: Αθηρωματικός δείκτης

Οι τιμές του cIMT στο σύνολο των δυσλιπιδαιμικών παιδιών, πριν και μετά την θεραπεία με ατορβαστατίνη (Ομάδες A1 & A2) και των μαρτύρων (Ομάδα A3), καθώς και για κάθε φύλο ξεχωριστά παρουσιάζονται στον Πίνακα Β2. Επίσης στην εικόνα Β1 απεικονίζεται το μέσο cIMT στους μάρτυρες και στα δυσλιπιδαιμικά παιδιά πριν και μετά τη θεραπεία.

**Πίνακας Β2.** cIMT (mean +/- SD) σε mm στο σύνολο των παιδιών των 3 ομάδων (A1, A2 & A3) και ξεχωριστά για άρρενα και θήλεα

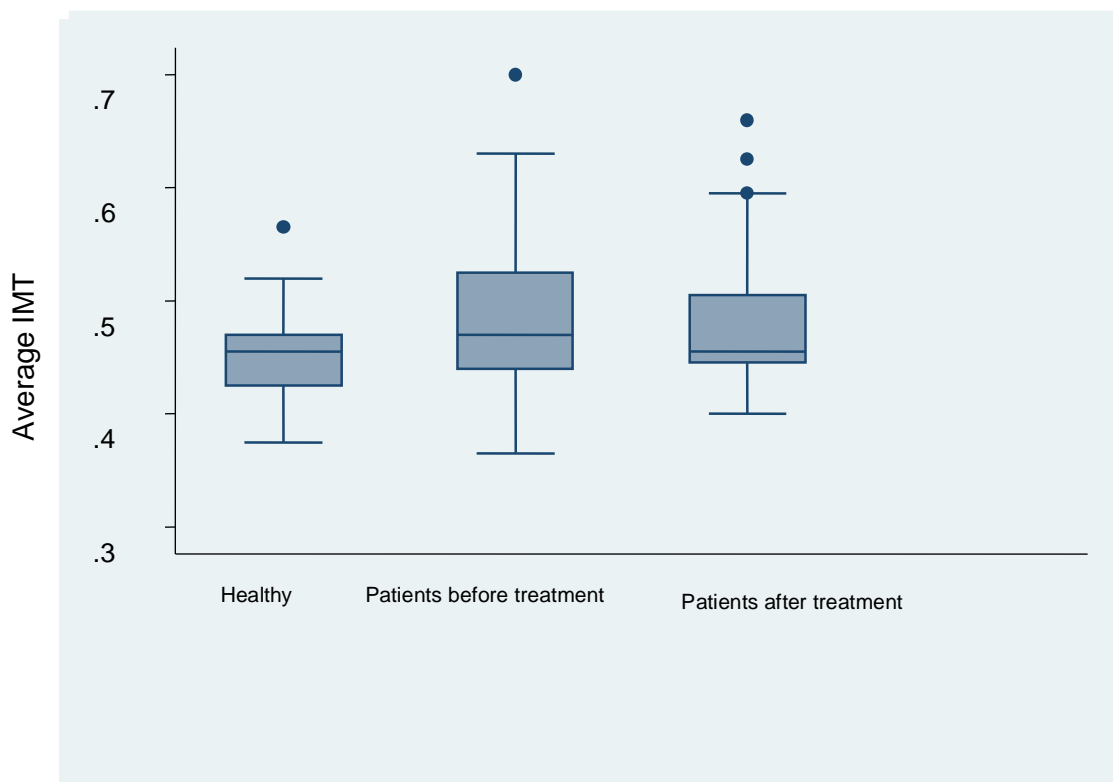
	<b>Ομάδα A1</b>	<b>Ομάδα A3</b>	<b>p-value</b>	<b>Ομάδα A2</b>	<b>p-value*</b> A1/A2
<b>α) Σύνολο</b>	(N=27)	(N=54)		(N=27)	
cIMT-R	0.487 (0.082)	0.446 (0.041)	<b>0.004</b>	0.467 (0.058)	0.308
cIMT-L	0.492 (0.077)	0.455 (0.041)	<b>0.006</b>	0.487 (0.080)	0.809
cIMT-A	0.490 (0.075)	0.451 (0.036)	<b>0.002</b>	0.477 (0.063)	0.507
<b>β) Άρρενα</b>	(N=20)	(N=40)		(N=20)	
cIMT-R	0.504 (0.078)	0.446 (0.043)	<b>&lt;0.001</b>	0.472 (0.054)	0.136
cIMT-L	0.505 (0.084)	0.455 (0.036)	<b>0.002</b>	0.487 (0.079)	0.489
cIMT-A	0.504(0.078)	0.451 (0.034)	<b>&lt;0.001</b>	0.479 (0.061)	0.261
<b>γ) Θήλεα</b>	(N=7)	(N=14)		(N=7)	
cIMT-R	0.439 (0.078)	0.446 (0.038)	0.757	0.454 (0.072)	0.704
cIMT-L	0.457 (0.032)	0.457 (0.053)	0.999	0.489 (0.089)	0.395
cIMT-A	0.448 (0.047)	0.452 (0.043)	0.851	0.471 (0.075)	0.494

Τα παιδιά με δυσλιπιδαιμία στο σύνολό τους, πριν την έναρξη αγωγής με ατορβαστατίνη, είχαν σημαντικά υψηλότερο cIMT σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Από την ανάλυση ξεχωριστά αγοριών / κοριτσιών προέκυψε ότι η διαφορά ήταν λίαν σημαντική στα δυσλιπιδαιμικά αγόρια σε σύγκριση με τα μη δυσλιπιδαιμικά αγόρια, ενώ δεν διαπιστώθηκε κάποια σημαντική διαφορά μεταξύ δυσλιπιδαιμικών και μη-δυσλιπιδαιμικών κοριτσιών (Πίνακας Β2).

Στα παιδιά με δυσλιπιδαιμία, η 75<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση του cIMT ήταν 0,525 mm και στους μάρτυρες 0,470 mm.

Από τη σύγκριση των τιμών του cIMT στα δυσλιπιδαιμικά παιδιά πριν και μετά την θεραπεία δεν διαπιστώθηκε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά, τόσο στο σύνολο όσο και στην ομάδα των αγοριών και στην ομάδα των κοριτσιών. Στα αγόρια υπήρχε μια τάση μείωσης (μέση τιμή cIMT μετά την θεραπεία: 0,479 έναντι 0,504 mm) ενώ στα κορίτσια μια τάση αύξησης (μέση τιμή cIMT μετά την θεραπεία: 0,494 έναντι 0,448 mm) (Πίνακας Β2).

Η μέση διαφορά του cIMT μεταξύ των 2 μετρήσεων ήταν 0,0126 (SD: -0,10) και η διάμεση ήταν 0,010. Η 75<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση για τη μέση τιμή του cIMT, πριν και μετά την ατορβαστατίνη ήταν 0,525 και 0,505 mm, αντίστοιχα.



**Εικόνα Β1:** Box plot του average cIMT σε υγιή παιδιά και σε παιδιά με δυσλιπιδαιμία, πριν και μετά την θεραπεία.

Το 48% των δυσλιπιδαιμικών παιδιών πριν από τη θεραπεία και το 26% των παιδιών μετά τη θεραπεία είχαν τιμές cIMT  $\geq 75^{\text{η}}$  εκατοστιαία θέση των μαρτύρων ( $p=0,079$ ). Δεν σημειώθηκε σημαντική διαφορά στο αριστερό, στο δεξιό ή στο μέσο cIMT μεταξύ των παιδιών που ελάμβαναν 10 mg και εκείνων που ελάμβαναν 5 mg ατορβαστατίνης ( $p > 0,05$ ).

Με τη χορήγηση της ατορβαστατίνης, ο στόχος μείωσης της LDL-C ( $<130$  mg / dL) επιτεύχθηκε σε 11 (41%) από τα 27 παιδιά, σε 7 από τα 20 αγόρια (35%) και σε 4 από τα 7 κορίτσια (57%). Η μέση ποσοστιαία μείωση των LDL-C, Non-HDL-C και apoB ήταν 34,2% (SD: 14,5, IQR: 26,1-46,8), 31,5% (SD: 14,9, IQR: 22.1-43.5) και 27.3% (SD: 17.0, IQR: 19.1-39.1), αντίστοιχα.

Η ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης με τη διάμεση τιμή cIMT ως εξαρτημένη μεταβλητή, έδειξε ότι τα παιδιά με δυσλιπιδαιμία πριν από την έναρξη της ατορβαστατίνης είχαν υψηλότερο cIMT ( $\Delta = 0,0652$  mm,  $p = 0,053$ ), χωρίς η διαφορά να είναι στατιστικά σημαντική, σε σύγκριση με τους μάρτυρες, μετά από διόρθωση για

το φύλο, την ηλικιακή ομάδα, το BMI z score, το στάδιο ήβης και τα επίπεδα των LDL-C, apoB και Lp (a).

Από τη σύγκριση μεταξύ αγοριών και κοριτσιών προέκυψε ότι τα κορίτσια είχαν χαμηλότερο cIMT από τα αγόρια ( $\Delta=0,0326$  mm,  $p= 0,053$ ) μετά από διόρθωση για τους παραπάνω συγχυτικούς παράγοντες, χωρίς η διαφορά να είναι στατιστικά σημαντική.

Η ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης, περιορισμένη μόνο στα αγόρια, έδειξε ότι τα αγόρια με δυσλιπιδαιμία πριν από τη θεραπεία, είχαν υψηλότερο cIMT από τα αγόρια χωρίς δυσλιπιδαιμία ( $\Delta= 0,0922$  mm,  $p =0,049$ ), με τη διαφορά να είναι στα όρια της στατιστικής σημαντικότητας (Πίνακας B3).

**Πίνακας B3.** Ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης (Linear regression analysis) για το διάμεσο μέσο (median average) cIMT ( $\times 10^{-3}$ ) μεταξύ αγοριών με δυσλιπιδαιμία πριν την θεραπεία και των αγοριών-μαρτύρων, μετά από διόρθωση για ηλικιακή ομάδα, στάδιο ήβης, BMI z-score και επίπεδα LDL-C, apoB και Lp(a).

<b>Covariate</b>	<b>Factor</b>	<b>Coefficient</b>	<b>p-value</b>	<b>95% CI</b>
<b>Healthy controls</b>	Patients	92.2	<b>0.049</b>	(0.6, 183.9)
<b>Age group</b> (every 2 years)		11.6	0.384	(-15.0, 38.2)
<b>Puberty</b>	Pubertal	2.7	0.913	(-46.4, 51.7)
<b>BMI (z-score)</b>	Overweight	7.0	0.700	(-29.3, 43.3)
	Obese	22.2	0.614	(-66.0, 110.3)
<b>LDL-C</b> (per unit)	Increase	-0.6	0.248	(-1.6, 0.4)
<b>Apo B</b> (per unit)	Increase	0.7	0.398	(-1.0, 2.3)
<b>Lp(a)</b> (Normal <30mg/dl)	High	-22.5	0.430	(-79.6, 34.5)

Τέλος, από τη σύγκριση του μέσου cIMT ανάμεσα στα παιδιά με δυσλιπιδαιμία που είχαν φυσιολογικά επίπεδα Lp(a) ( $n =14, 12,0\pm 6,5$ mg/dL) και αυτών που είχαν αυξημένα επίπεδα Lp (a) ( $n=13, 57,5\pm 22,6$ mg/dL), πριν από την έναρξη της θεραπείας με atorβαστατίνη, δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά ( $0,500 \pm 0,088$  έναντι  $0,479 \pm 0,058$  mm,  $p =0,461$ ).

### **B.3.3. Ομάδα εφήβων με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) (Ομάδα Γ)**

Στη μελέτη συμμετείχαν 33 έφηβες, ηλικίας 13,4 – 18,4 ετών, μέσης ηλικίας 15,7 ± 1,5 έτη και διάμεσης 15 έτη. Όλες συμπλήρωναν τουλάχιστον 2 από τα 3 κριτήρια ESHRE / ASRM (Rotterdam 2003), που έχουν θεσπιστεί για την διάγνωση του PCOS (Πίνακας Γ1).

#### **Πίνακας Γ1. Κριτήρια για τη διάγνωση του PCOS**

1. Ολιγο- και/ή αμηνόρροια
2. Υπερανδρογονισμός (κλινική ή βιοχημική απόδειξη)
3. Πολυκυστικές ωοθήκες

*Bart C.J.M.Fauser , “Revised 2003 Consensus on diagnostic criteria and long- term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Human Reproduction 2004; Vol.19, No.1 pp. 41±47.*

Σε όλες τις έφηβες καταγράφηκαν τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά και έγινε πλήρης εργαστηριακός έλεγχος. Το cIMT μετρήθηκε ακολουθώντας την ίδια μεθοδολογία με των άλλων ομάδων ελέγχου και συγκρίθηκε με αυτό 29 εφήβων με φυσιολογικά λιπίδια αίματος.

Τα περιγραφικά χαρακτηριστικά στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης δείχνονται στον Πίνακα Γ2 και κάθε ομάδα ξεχωριστά στον Πίνακα Γ3.

#### **Πίνακας Γ2. Περιγραφικά χαρακτηριστικά στο σύνολο των εφήβων με και χωρίς PCOS**

	<b>Μέσος (ΤΑ)</b>
<b>cIMT -R</b>	0.45 (0.04)
<b>cIMT- L</b>	0.45 (0.04)
<b>cIMT-AV</b>	0.45 (0.03)
<b>ΠΜ</b>	79 (11)
<b>ΠΜ/Υψος</b>	0.48 (0.07)
<b>ΣΑΠ</b>	115(12)
<b>ΔΑΠ</b>	66 (8)
<b>Non HDL</b>	103(23)

LDL-C	91 (22)
HDL-C	56 (13)
<b>Διάμεσος (Ενδ.Εύρος)</b>	
<b>Ηλικία (σε έτη)</b>	15 (14-16,4)
<b>BMI Z score</b>	1.09 (0.21-1.71)
<b>TGs</b>	65(52-87)
<b>LP(a)</b>	9.45 (5.00-18.05)

**Πίνακας Γ3.** Περιγραφικά χαρακτηριστικά στις έφηβες με PCOS και στις μάρτυρες

	<b>PCOS (N=34)</b>	<b>CONTROLS (N=29)</b>	<b>P value</b>
<b>ΗΛΙΚΙΑ</b>	15,7 (1,5)	14,6 (1,7)	<b>0,010</b>
<b>BMI</b>	27,5 (5,2)	22,1 (3,3)	<b>&lt;0,001</b>
<b>BMI z-score</b>	1,26 (0,97)	0,54 (0,81)	<b>0,002</b>
<b>ΠΜ</b>	83,6 (11,2)	72,5 (7,7)	<b>&lt;0,001</b>
<b>ΠΜ/Υψος</b>	0,52 (0,07)	0,45 (0,05)	<b>&lt;0,001</b>
<b>ΣΑΠ</b>	118 (13)	111 (11)	<b>0,017</b>
<b>ΔΑΠ</b>	69 (8)	63 (7)	<b>0,002</b>
<b>cIMT -R</b>	0,45 (0,04)	0,44 (0,04)	0,341
<b>cIMT- L</b>	0,46 (0,04)	0,45 (0,04)	0,275
<b>cIMT-AV</b>	0,45 (0,04)	0,44 (0,03)	0,230
<b>TC</b>	153 (22)	166 (25)	0,034
<b>Non-HDL</b>	100 (21)	108 (24)	0,182
<b>LDL</b>	88 (19)	94 (24)	0,358
<b>HDL</b>	54 (12)	59 (14)	0,133
<b>TG</b>	78 (44)	70 (26)	0,393
<b>APOA1</b>	138 (20)	149 (22)	0,069
<b>APOB</b>	64 (14)	72 (18)	0,082

Οι 10 από τις 33 έφηβες με PCOS είχαν φυσιολογικό (30,3%), ενώ οι υπόλοιπες 23 είχαν αυξημένο βάρος σώματος (69,7%), με τις 6 να είναι υπέρβαρες (18,2%) και τις 17 να είναι παχύσαρκες (51,5%).

Από τις 29 έφηβες χωρίς PCOS, φυσιολογικό βάρος είχαν οι 20 (69%) και αυξημένο οι 9 (31%), εκ των οποίων 4 ήταν υπέρβαρες (14%) και 5 παχύσαρκες (17%).

Οι παράγοντες που βρέθηκαν να συσχετίζονται στατιστικώς σημαντικά με το cIMT είναι οι εξής (Πίνακας Γ4):

- 1) Η σχέση της ΠΜ/Υψος συσχετιζόταν μόνο με το αριστερό και το μέσο cIMT (cIMT-L: rho=0.362, p=0.005/ cIMT -AV: rho=0.347, p=0.007). Όσο μεγαλύτερη η τιμή της σχέσης ΠΜ/Υψος τόσο μεγαλύτερη και η τιμή του cIMT (θετικός συντελεστής συσχέτισης).
- 2) Το BMI Z score συσχετιζόταν μόνο με το αριστερό και μέσο cIMT (cIMT-L: rho=0.393, p=0.002/ cIMT-AV: rho=0.372, p=0.003). Όσο μεγαλύτερη η τιμή του BMI Z score τόσο μεγαλύτερη και η τιμή του cIMT (θετικός συντελεστής συσχέτισης).
- 3) Η συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) συσχετιζόταν θετικά με το δεξιό, αριστερό και μέσο cIMT (cIMT-R: rho=0.444, p<0.001 / cIMT-L: rho=0.282, p=0.026/ cIMT-AV: rho=0.402, p=0.001). Όσο μεγαλύτερη η τιμή της ΣΑΠ τόσο μεγαλύτερη και η τιμή του cIMT (θετικός συντελεστής συσχέτισης).
- 4) Η διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) συσχετιζόταν μόνο με το αριστερό cIMT (cIMT-L: rho=0.253, p=0.045). Όσο μεγαλύτερη η τιμή της ΔΑΠ τόσο μεγαλύτερη και η τιμή του cIMT-L (θετικός συντελεστής συσχέτισης).

**Πίνακας Γ4.** Συσχέτιση των ποσοτικών παραγόντων με το cIMT στο σύνολο του πληθυσμού

	cIMT-R			cIMT-L			cIMT-AV		
	n	rho	p-value	n	rho	p-value	n	rho	p-value
<b>Ηλικία (σε έτη)</b>	62	0.020	0.880	62	0.169	0.188	62	0.133	0.304
<b>BMI Zscore</b>	62	0.214	0.095	62	0.393	<b>0.002</b>	62	0.372	<b>0.003</b>
<b>ΠΜ/ΥΨΟΣ</b>	59	0.221	0.093	59	0.362	<b>0.005</b>	59	0.347	<b>0.007</b>
<b>ΣΑΠ</b>	62	0.444	<b>&lt;0.001</b>	62	0.282	<b>0.026</b>	62	0.402	<b>0.001</b>
<b>ΔΑΠ</b>	62	0.080	0.534	62	0.253	<b>0.045</b>	62	0.186	0.144
<b>NON-HDL</b>	62	0.161	0.213	62	0.091	0.481	62	0.139	0.283
<b>LDL</b>	62	0.213	0.096	62	0.069	0.596	62	0.154	0.231
<b>TGs</b>	62	0.008	0.950	62	0.229	0.074	62	0.142	0.269
<b>LP(a)</b>	50	0.097	0.502	50	0.131	0.366	50	0.152	0.292

Αντίθετα, δεν διαπιστώθηκε κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την παρουσία ή μη συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών (Πίνακας Γ5)

**Πίνακας Γ5.** Συσχέτιση των ποιοτικών παραγόντων με το cIMT (cIMT-R, cIMT-L, cIMT-AV)

	<b>cIMT-R</b> (Ενδ.Εύρος)	<b>p-value</b>	<b>cIMT-L</b> (Ενδ.Εύρος)	<b>p-value</b>	<b>cIMT-AV</b> (Ενδ.Εύρος)	<b>p-value</b>
<b>PCOS- Μάρτυρες</b>		0.745		0.357		0.450
PCOS	0.44(0.42-0.47)		0.45(0.42-0.48)		0.45(0.43-0.47)	
Μάρτυρες	0.44(0.41-0.47)		0.44(0.42-0.47)		0.44(0.43-0.47)	

**Εκτίμηση της επίδρασης των διαφόρων παραγόντων στο cIMT**

1) Επίδραση στο δεξιό cIMT

Αύξηση της ΣΑΠ κατά 100 μονάδες αυξάνει την τιμή του cIMT-R κατά 0,2 μονάδες (Πίνακας Δ6).

**Πίνακας Γ6.** Εκτίμηση της επίδρασης των παραγόντων στο cIMT-R

	<b>β (95% ΔΕ)</b>	<b>p-value</b>
<b>ΣΑΠ</b>	0.002(0.001-0.002)	<b>&lt;0.001</b>

2) Επίδραση στο αριστερό cIMT

Έπειτα από διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, τα επίπεδα του BMI Z score, της σχέσης ΠΜ/Υψος, της ΣΑΠ καθώς και της ΔΑΠ παύουν να συσχετίζονται με το cIMT-L (Πίνακας Δ7)1.

**Πίνακας Γ7.** Εκτίμηση της επίδρασης των παραγόντων στο IMT LT CCA

	<b>β (95% ΔΕ)</b>	<b>p-value</b>
<b>BMI Z score</b>	0.010(-0.012-0.032)	0.375
<b>ΠΜ/ΥΨΟΣ</b>	0.048(-0.243-0.339)	0.743
<b>ΣΑΠ</b>	0.001(0.000-0.002)	0.185
<b>ΔΑΠ</b>	0.000(-0.001-0.002)	0.671

1 Αυτό το αποτέλεσμα οφείλεται, κατά πάσα πιθανότητα, στην ύπαρξη συγγραμικότητας μεταξύ των ανεξάρτητων μεταβλητών. Η συγγραμικότητα αφορά την ύπαρξη υψηλής συσχέτισης μεταξύ των ανεξάρτητων μεταβλητών ενός μοντέλου παλινδρόμησης και οδηγεί στην εσφαλμένη εκτίμηση των συντελεστών παλινδρόμησης και των τιμών p, με αποτέλεσμα να προκύπτουν παραπλανητικά συμπεράσματα.



Ωστόσο, αν εφαρμόσουμε την μέθοδο της βηματικής παλινδρόμησης (αυτή η μέθοδος μπορεί να βοηθήσει σε περιπτώσεις ύπαρξης πολυσυγγραμικότητας) ο μαθηματικός αλγόριθμος αρχίζει με όλες τις ανεξάρτητες μεταβλητές ταυτόχρονα και αφαιρεί τη μεταβλητή με την μεγαλύτερη τιμή  $p$  εφόσον η τιμή αυτή  $p$  είναι μεγαλύτερη από κάποιο προκαθορισμένο κριτήριο παραμονής των ανεξάρτητων μεταβλητών στο πολυμεταβλητό μοντέλο ( $p > 0.10$ ). Έπειτα αφαιρούνται διαδοχικά οι υπόλοιπες ανεξάρτητες μεταβλητές με βάση τις τιμές  $p$  κατά φθίνουσα σειρά και εφόσον οι τιμές αυτές  $p$  είναι  $> 0,10$ .

Με την μέθοδο αυτή τα επίπεδα του BMI Z score εξακολουθούν να συσχετίζονται με το cIMT-L. Αύξηση του BMI Z-score κατά 100 μονάδες αυξάνει την τιμή του cIMT-L κατά 1,7 μονάδες (Πίνακας Γ8).

**Πίνακας Γ8.** Εκτίμηση της επίδρασης των παραγόντων στο cIMT-L με τη μέθοδο της βηματικής παλινδρόμησης

	<b><math>\beta</math> (95% ΔΕ)</b>	<b>p-value</b>
<b>BMI Z score</b>	0.017(0.007-0.028)	<b>0.002</b>

### 3) Επίδραση στο μέσο cIMT

Έπειτα από διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, τα επίπεδα της ΣΑΠ συνεχίζουν να συσχετίζονται με το cIMT-AV (Πίνακας Γ8). Αύξηση της ΣΑΠ κατά 100 μονάδες αυξάνει την τιμή του cIMT-AV κατά 0,1 μονάδες ( $\beta=0.001$  95%ΔΕ [(0.000 – 0.002],  $p=0.002$ ).

Έπειτα από διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, τα επίπεδα του BMI Z score καθώς και της σχέσης ΠΜ/Υψος παύουν να συσχετίζονται με το cIMT-AV (Πίνακας Γ9).

**Πίνακας Γ9.** Εκτίμηση της επίδρασης των παραγόντων στο cIMT-AV

	<b><math>\beta</math> (95% ΔΕ)</b>	<b>p-value</b>
<b>BMI Z score</b>	0.002(-0.015-0.019)	0.812
<b>ΠΜ/ΥΨΟΣ</b>	0.091(-0.136-0.319)	0.423
<b>ΣΑΠ</b>	0.001(0.000-0.002)	<b>0.002</b>

### **B.3.4. Ομάδα παιδιών & εφήβων με Χρόνια Νεφρική Νόσο (XNN) (Ομάδα Δ)**

#### **α. Περιγραφή Πληθυσμού**

Στην μελέτη συμπεριλήφθηκαν 50 παιδιά και έφηβοι με χρόνια νεφρική νόσο (XNN), 29 αγόρια και 21 κορίτσια, από τα οποία τα 21 (14 αγόρια) ήταν σε συντηρητική αγωγή, τα 11 (6 αγόρια) σε αιμοκάθαρση και τα 18 (9 αγόρια) είχαν μεταμοσχευθεί.

Σε όλα τα παιδιά έγινε πλήρης κλινικός και εργαστηριακός έλεγχος. Μετρήθηκαν το βάρος, το ύψος, το BMI, η συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση και υπολογίστηκαν τα z-scores τους καθώς και η σχέση περιμέτρου μέσης προς το ύψος. Έγινε έλεγχος της νεφρικής, ηπατικής και θυρεοειδικής λειτουργίας και του λιπιδαιμικού προφίλ. Επιπλέον, καταγράφηκαν η διάρκεια νόσου, η διάρκεια αιμοκάθαρσης και μεταμόσχευσης.

Σε όλα τα παιδιά, κατά τον χρόνο ένταξής τους στη μελέτη, μετρήθηκε το c-IMT, το οποίο συγκρίθηκε με αυτό 50 υγιών παιδιών και εφήβων, ανάλογης ηλικίας και φύλου. Στον Πίνακα Δ1 παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά του συνολικού πληθυσμού της μελέτης (Ασθενείς & Μάρτυρες: 50+50=100).

#### **β. Συσχέτιση του cIMT μεταξύ ασθενών και μαρτύρων**

Μελετήθηκε η συσχέτιση του cIMT ανάμεσα στους ασθενείς και στους μάρτυρες συνολικά, αλλά και ξεχωριστά για τους ασθενείς που δεν ήταν σε περιτοναϊκή κάθαρση ή σε αιμοκάθαρση, τους αιμοκαθαιρούμενους και τους μεταμοσχευμένους, με τους αντίστοιχους μάρτυρες. Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων, προέκυψαν τα εξής συμπεράσματα (Πίνακας Δ2):

- a) Το σύνολο των ασθενών είχαν σημαντικά μεγαλύτερο cIMT [cIMT-R (διάμεσος 0.47), cIMT-L (διάμεσος 0.49), cIMT-AVG (διάμεσος 0.47)] σε σχέση με τους μάρτυρες [cIMT-R (διάμεσος 0.43), cIMT-L (διάμεσος 0.44), cIMT-AVG (διάμεσος 0.43)] (cIMT-R:  $p < 0.001$ , cIMT-L:  $p < 0.001$ , cIMT-AVG:  $p < 0.001$ )
- b) Οι ασθενείς υπό αιμοκάθαρση είχαν σημαντικά μεγαλύτερο αριστερό και μέσο cIMT [cIMT-L (διάμεσος 0.52), cIMT-AVG (διάμεσος 0.52)] σε σχέση με τους αντίστοιχους μάρτυρες [cIMT-L (διάμεσος 0.45), cIMT-AVG (διάμεσος 0.43)] (cIMT-L:  $p = 0.010$ , cIMT-AVG:  $p = 0.033$ ).
- c) Οι μεταμοσχευμένοι ασθενείς είχαν σημαντικά μεγαλύτερο cIMT [cIMT-R (διάμεσος 0.47), cIMT-L (διάμεσος 0.50), cIMT-AVG (διάμεσος 0.48)] σε σχέση με τους αντίστοιχους μάρτυρες [cIMT-R (διάμεσος 0.43), cIMT-L (διάμεσος

0.43), cIMT-AVG (διάμεσος 0.43)] (cIMT-R: p=0.044, cIMT-L: p=0.008, cIMT-AVG: p=0.005).

- d) Οι ασθενείς που δεν ήταν σε κάθαρση (περιτοναϊκή ή αιμοκάθαρση) δεν παρουσίαζαν καμία σημαντική διαφορά από τους ανάλογους μάρτυρες

**Πίνακας Δ1.** Χαρακτηριστικά των παιδιών και εφήβων με ΧΝΝ (N=50) και των μαρτύρων(N=50)

	<b>N(%)</b>
<b>Φύλο</b>	
Άρρεν	58(58.0%)
Θήλυ	42(42.0%)
<b>Ασθεν- Μάρτυρες</b>	
Ασθενείς	50(50.0%)
Μάρτυρες	50(50.0%)
<b>Τύπος Θεραπείας</b>	
Συντηρητική	21(21.0%)
Αιμοκάθαρση	11(11.0%)
Μεταμόσχευση	18(18.0%)
Μάρτυρες	50(50.0%)
<b>Στάδια εφηβείας</b>	
Προ-εφηβεία	41(41.0%)
Ενωρίς εφηβεία	18(18.0%)
Προχωρημένη εφηβεία	41(41.0%)
	<b>Μέσος (ΤΑ)</b>
<b>Ηλικία (σε έτη)</b>	12.21(3.45)
<b>BMI Z-score</b>	0.27 (1.17)
	<b>Διάμεσος (Ενδ.Εύρος)</b>
<b>ΠΜ/Υψος</b>	0.47(0.42-0.52)
<b>TC</b>	161.00(140.50-182.50)
<b>LDL-C</b>	87.80(72.00-102.10)
<b>Non-HDL</b>	102.00(88.50-115.00)
<b>TG</b>	67.00(50.50-97.50)
<b>VLDL</b>	13.40(10.10-19.50)

<b>LP(a)</b>	10.40(5.00-19.25)
<b>CR</b>	0.80(0.6-1.50)
<b>cIMT- R</b>	0.45(0.41-0.49)
<b>cIMT- L</b>	0.46(0.42-0.49)
<b>cIMT- AVG</b>	0.45(0.43-0.48)

**Πίνακας Δ2.** Συσχέτιση των ποιοτικών παραγόντων με τα cIMT-R, cIMT-L & cIMT-AVG.

	cIMT-R		cIMT-L		cIMT-AVG	
	(Ενδ.Εύρος)	p-value	(Ενδ.Εύρος)	p-value	(Ενδ.Εύρος)	p-value
<b>Φύλο</b>		0.513		0.071		0.171
Άρρεν	0.45(0.41-0.48)		0.46(0.44-0.49)		0.46(0.43-0.49)	
Θήλυ	0.44(0.41-0.48)		0.44(0.41-0.49)		0.44(0.42-0.47)	
<b>Ομάδες</b>		<b>&lt;0.001</b>		<b>&lt;0.001</b>		<b>&lt;0.001</b>
Ασθενείς	0.47(0.41-0.52)		0.49(0.43-0.52)		0.47(0.44-0.52)	
Μάρτυρες	0.43(0.41-0.46)		0.44(0.41-0.46)		0.43(0.42-0.46)	
<b>Στάδια εφηβείας</b>		0.344		0.519		0.632
Προ-εφηβεία	0.44(0.41-0.49)		0.44(0.41-0.49)		0.45(0.41-0.48)	
Ενωρίς εφηβεία	0.45(0.42-0.53)		0.45(0.42-0.49)		0.45(0.43-0.50)	
Προχ. εφηβεία	0.45(0.41-0.47)		0.46(0.44-0.49)		0.45(0.43-0.48)	
<b>Αντιμετώπιση</b>		<b>0.014</b>		<b>0.001</b>		<b>0.001</b>
Συντηρητική(n=21)	0.45(0.42-0.50)		0.45(0.43-0.50)		0.45(0.43-0.50)	
Αιμοκάθαρση (n=11)	0.49(0.41-0.58)		0.52(0.49-0.54)		0.52(0.43-0.55)	
Μεταμόσχευση (n=18)	0.47(0.41-0.52)		0.50(0.42-0.51)		0.48(0.45-0.50)	
Μάρτυρες (n=50)	0.43(0.41-0.46)		0.44(0.41-0.46)		0.43(0.42-0.46)	
<b>Αντιμετώπιση</b>		0.069		0.311		0.080
Συντηρητική (n=21)	0.45(0.42-0.50)		0.45(0.43-0.50)		0.45(0.43-0.50)	
Μάρτυρες (n=21)	0.43(0.41-0.46)		0.45(0.43-0.46)		0.43(0.42-0.46)	
<b>Αντιμετώπιση</b>		0.086		<b>0.010</b>		<b>0.033</b>
Αιμοκάθαρση (n=11)	0.49(0.41-0.58)		0.52(0.49-0.54)		0.52(0.43-0.55)	
Μάρτυρες (n=11)	0.43(0.40-0.47)		0.45(0.40-0.48)		0.43(0.40-0.47)	
<b>Αντιμετώπιση</b>		<b>0.044</b>		<b>0.008</b>		<b>0.005</b>
Μεταμόσχευση (n=18)	0.47(0.41-0.52)		0.50(0.42-0.51)		0.48(0.45-0.50)	
Μάρτυρες (n=18)	0.43(0.40-0.46)		0.43(0.40-0.44)		0.43(0.41-0.45)	

<b>Αντιμετώπιση</b>		0.330	0.102	0.218
Συντηρητική	0.45(0.42-0.50)		0.45(0.43-0.50)	
Αιμοκάθαρση	0.49(0.41-0.58)		0.52(0.49-0.54)	
<b>Αντιμετώπιση</b>		0.641	0.621	0.455
Συντηρητική	0.45(0.42-0.50)		0.45(0.43-0.50)	
Μεταμόσχευση	0.47(0.41-0.52)		0.50(0.42-0.51)	
<b>Αντιμετώπιση</b>		0.343	0.290	0.271
Αιμοκάθαρση	0.49(0.41-0.58)		0.52(0.49-0.54)	
Μεταμόσχευση	0.47(0.41-0.52)		0.50(0.42-0.51)	

Από τη σύγκριση του cIMT μεταξύ των τριών ομάδων των ασθενών (συντηρητική αγωγή – αιμοκάθαρση – μεταμόσχευση), δεν διαπιστώθηκε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά

### γ. Συσχέτιση του cIMT με διάφορες άλλες παραμέτρους

Στη συνέχεια μελετήθηκε η συσχέτιση του cIMT στο σύνολο του πληθυσμού με την ηλικία, το φύλο, το στάδιο εφηβείας, το BMI, την σχέση περίμετρος μέσης/ύψος, καθώς επίσης με τα επίπεδα των λιπιδίων και της κρεατινίνης. Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων, οι παράγοντες που βρέθηκαν να συσχετίζονται στατιστικώς σημαντικά με το cIMT είναι οι εξής (Πίνακες Δ3 & Δ4):

- 1) **Η σχέση ΠΜ/Υψος:** Όσο μεγαλύτερη η τιμή της σχέσης ΠΜ/Υψος τόσο μεγαλύτερη και η τιμή του cIMT (θετικός συντελεστές συσχέτισης).  
cIMT-R: rho=0.234, p=0.020  
cIMT-L: rho=0.333, p=0.001  
cIMT-AVG: rho=0.320, p=0.001
- 2) **Τα επίπεδα της Non-HDL:** Όσο υψηλότερα τα επίπεδα της NON-HDL τόσο μεγαλύτερη και η τιμή του cIMT (θετικός συντελεστές συσχέτισης)  
cIMT-R: rho=0.215, p=0.032  
cIMT-L: rho=0.250, p=0.012  
cIMT-AVG: rho=0.258, p=0.009
- 3) **Τα επίπεδα των TG,** συσχετίζονταν μόνο με το cIMT-L και cIMT-AVG. Όσο υψηλότερα ήταν τα επίπεδα των TG τόσο μεγαλύτερη και η τιμή του cIMT-L και cIMT-AVG (θετικός συντελεστές συσχέτισης). Το ίδιο ισχύει και για τα επίπεδα των VLDL, τα οποία αποτελούν το 1/5 των TG.  
cIMT-L: rho=0.279, p=0.005

cIMT-AVG: rho=0.219, p=0.028

- 4) **Η κρεατινίνη (Cr):** Όσο μεγαλύτερη η τιμή της Cr τόσο μεγαλύτερη και η τιμή του cIMT (θετικός συντελεστές συσχέτισης).

cIMT-R: rho=0.356, p=<0.001

cIMT-L: rho=0.386, p=<0.001

cIMT-AVG: rho=0.401, p=<0.001

**Πίνακας Δ3.** Συσχέτιση των ποιοτικών παραγόντων με τα cIMT-R, cIMT-L & cIMT-AVG.

	cIMT-R (Ενδ.Εύρος)	p-value	cIMT-L (Ενδ.Εύρος)	p-value	cIMT-AVG (Ενδ.Εύρος)	p-value
<b>Φύλο</b>		0.513		0.071		0.171
Άρρεν	0.45(0.41-0.48)		0.46(0.44-0.49)		0.46((0.43-0.49)	
Θήλυ	0.44(0.41-0.48)		0.44(0.41-0.49)		0.44(0.42-0.47)	
<b>Στάδια εφηβείας</b>		0.344		0.519		0.632
Προ-εφηβεία	0.44(0.41-0.49)		0.44(0.41-0.49)		0.45(0.41-0.48)	
Ενωρίς εφηβεία	0.45(0.42-0.53)		0.45(0.42-0.49)		0.45(0.43-0.50)	
Προχ. εφηβεία	0.45(0.41-0.47)		0.46(0.44-0.49)		0.45(0.43-0.48)	

**Πίνακας Δ4.** Συσχέτιση των ποσοτικών παραγόντων με τα cIMT-R, cIMT-L & cIMT-AVG.

	cIMT-R			cIMT-L			cIMT-AVG		
	n	rho	p-value	n	rho	p-value	n	rho	p-value
<b>Ηλικία (σε έτη)</b>	100	0.119	0.237	100	0.179	0.075	100	0.169	0.093
<b>BMI Z-score</b>	100	0,098	0,330	100	0,112	0.268	100	0.132	0.192
<b>ΠΜ/Υψος</b>	99	0.234	<b>0.020</b>	99	0.333	<b>0.001</b>	99	0.320	<b>0.001</b>
<b>TC</b>	100	0.095	0.346	100	0.116	0.249	100	0.123	0.224
<b>LDL-C</b>	100	0.174	0.083	100	0.176	0.080	100	0.194	0.053
<b>Non-HDL</b>	100	0.215	<b>0.032</b>	100	0.250	<b>0.012</b>	100	0.258	<b>0.009</b>
<b>TG</b>	100	0.117	0.245	100	0.279	<b>0.005</b>	100	0.219	<b>0.028</b>
<b>VLDL</b>	100	0.117	0.245	100	0.279	<b>0.005</b>	100	0.219	<b>0.028</b>
<b>LP(a)</b>	96	0.108	0.297	96	0.006	0.956	96	0.061	0.554
<b>Cr</b>	98	0.356	<b>&lt;0.001</b>	98	0.386	<b>&lt;0.001</b>	98	0.401	<b>&lt;0.001</b>

- a. Κατόπιν πραγματοποιήθηκε πολυπαραγοντική ανάλυση προκειμένου να διαπιστωθεί εάν η συσχέτιση των επιπέδων του cIMT με τους διάφορους παράγοντες, δηλαδή την σχέση ΠΜ/Υψος καθώς και τα επίπεδα της Non-HDL, των TG και της κρεατινίνης, παραμένει σημαντική και μετά από διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.

### ***I. Παράγοντες που επιδρούν στο δεξιό cIMT (cIMT-R)***

Έπειτα από διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, τα επίπεδα της Cr συνεχίζουν να συσχετίζονται με το cIMT-R. Αύξηση της Cr κατά 100 μονάδες αυξάνει την τιμή του cIMT-R κατά 1,6 μονάδες ( $\beta=0.016$  95%ΔΕ [(0.005 – 0.028],  $p=0.006$ ). Αντίθετα, έπειτα από την διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, η σχέση ΠΜ/Υψος καθώς και τα επίπεδα της Non-HDL παύουν να συσχετίζονται με το cIMT-R (Πίνακας Δ5).

**Πίνακας Δ5.** Εκτίμηση της επίδρασης των παραγόντων στο cIMT-R

	<b><math>\beta</math> (95% ΔΕ)</b>	<b>p-value</b>
<b>ΠΜ/Υψος</b>	0.126(-0.042-0.293)	0.140
<b>Non- HDL</b>	0.000(0.000-0.001)	0.547
<b>Cr</b>	0.016(0.005-0.028)	<b>0.006</b>

### ***II. Παράγοντες που επιδρούν στο αριστερό cIMT (cIMT-L)***

Έπειτα από διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, τα επίπεδα της Cr συνεχίζουν να συσχετίζονται με το cIMT-L. Αύξηση της Cr κατά 100 μονάδες αυξάνει την τιμή του cIMT-L κατά 1,6 μονάδες ( $\beta=0.016$  95%ΔΕ[(0.004 – 0.028],  $p=0.011$ ). Αντίθετα, η σχέση ΠΜ/Υψος και τα επίπεδα των TG καθώς και τα επίπεδα της Non HDL (έστω οριακά) παύουν να συσχετίζονται με το cIMT-L (Πίνακας Δ6).

**Πίνακας Δ6.** Εκτίμηση της επίδρασης των παραγόντων στο cIMT-L

	<b><math>\beta</math> (95% ΔΕ)</b>	<b>p-value</b>
<b>ΠΜ/Υψος</b>	0.155(-0.006-0.316)	0.059
<b>Non- HDL</b>	0.000(0.000-0.001)	0.055
<b>Cr</b>	0.016(0.004-0.028)	<b>0.011</b>
<b>TG</b>	0.000(0.000-0.000)	0.508

### III. Παράγοντες που επιδρούν στο μέσο cIMT (cIMT- AVG)

Έπειτα από διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, τα επίπεδα της Cr καθώς και της σχέσης ΠΜ/Υψος συνεχίζουν να συσχετίζονται με το cIMT- AVG. Αύξηση της Cr κατά 100 μονάδες αυξάνει την τιμή του cIMT- AVG κατά 2,0 μονάδες ( $\beta=0.020$  95%ΔΕ[(0.008 – 0.031],  $p=0.001$ ). Αύξηση της σχέσης ΠΜ/Υψος κατά 100 μονάδες αυξάνει την τιμή του cIMT- AVG κατά 17,2 μονάδες ( $\beta=0.172$  95%ΔΕ[(0.019 – 0.324],  $p=0.028$ ). Αντίθετα, τα επίπεδα των TG καθώς και της Non-HDL παύουν να συσχετίζονται με το cIMT-AVG (Πίνακας Δ7).

Πίνακας Δ7. Εκτίμηση της επίδρασης των παραγόντων στο cIMT- AVG

	<b><math>\beta</math> (95% ΔΕ)</b>	<b>p-value</b>
<b>ΠΜ/Υψος</b>	0.172(0.019-0.324)	<b>0.028</b>
<b>Non -HDL</b>	0.000(0.000-0.001)	0.072
<b>Cr</b>	0.020(0.008-0.031)	<b>0.001</b>
<b>TG</b>	0.000(-0.001-0.000)	0.147

#### δ. Συσχέτιση του cIMT με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και δείκτες της νεφρικής λειτουργίας στα παιδιά και στους εφήβους με ΧΝΝ

Στην ανάλυση αυτή συμπεριλήφθηκαν 55 ασθενείς με ΧΝΝ (33 αγόρια και 22 κορίτσια) αντί για τους 50 ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στις προηγούμενες αναλύσεις. Ο μικρότερος αριθμός ασθενών που χρησιμοποιήθηκε προηγούμενα οφειλόταν στην απουσία μαρτύρων προς σύγκριση του cIMT των ασθενών που ανήκαν σε ακραίες ηλικιακές ομάδες. Από τους 55 συμμετέχοντες, οι 24 ήταν σε συντηρητική αγωγή, οι 13 σε αιμοκάθαρση και οι 18 είχαν μεταμοσχευθεί.

Τα χαρακτηριστικά των 55 ασθενών παρουσιάζονται στον Πίνακα Δ8.



**Πίνακας Δ8.** Χαρακτηριστικά στοιχεία του συνόλου των ασθενών με ΧΝΝ

	N(%)
<b>Φύλο</b>	
Άρρεν	33(60.0%)
Θήλυ	22(40.0%)
<b>Τύπος Θεραπείας</b>	
Συντηρητική	24(43.6%)
Αιμοκάθαρση	13(23.6%)
Μεταμόσχευση	18(32.7%)
<b>Hypertension-As-Rf</b>	
Normal BP/No Drugs	15(27.3%)
Normal BP/Yes Drugs	29(52.7%)
High BP/No Drugs	2(3.6%)
High BP/Yes Drugs	9(16.4%)
<b>CKD STAGES</b>	
2	7(12.7%)
3	24(43.6%)
4	9(16.4%)
5	15(27.3%)
<b>Μέσος (TA)</b>	
<b>Διάρκεια Νόσου (έτη)</b>	8.8(4.3)
<b>SDS-SBP</b>	0.71 (1.53)
<b>SDS-DBP</b>	0.57 (1.15)
<b>Διάμεσος (Ενδ.Εύρος)</b>	
<b>SCWARTZ</b>	34.00(9.00-52.00)
<b>Κρεατινίνη (Cr)</b>	1.60(1.10-5.20)
<b>Cystatin-C</b>	1.86(1.40-4.77)
<b>cIMT-R</b>	0.47(0.42-0.52)
Συντηρητική	0.45(0.42-0.50)
Αιμοκάθαρση	0.49(0.41-0.57)
Μεταμόσχευση	0.47(0.41-0.52)
<b>cIMT-L</b>	0.49(0.44-0.52)
Συντηρητική	0.45(0.42-0.51)

Αιμοκάθαρση	0.51(0.48-0.53)
Μεταμόσχευση	0.50(0.42-0.51)
<b>cIMT-AV</b>	0.47(0.44-0.51)
Συντηρητική	0.46(0.43-0.51)
Αιμοκάθαρση	0.51(0.44-0.54)
Μεταμόσχευση	0.48(0.45-0.50)
<b>cIMT-R</b>	
Normal BP/No Drugs	0.47(0.40-0.51)
Normal BP/Yes Drugs	0.47(0.43-0.51)
High BP/No Drugs	0.48(0.45-)
High BP/Yes Drugs	0.49(0.41-0.57)
<b>cIMT-L</b>	
Normal BP/No Drugs	0.44(0.41-0.51)
Normal BP/Yes Drugs	0.49(0.45-0.51)
High BP/No Drugs	0.49(0.46-)
High BP/Yes Drugs	0.50(0.43-0.54)
<b>cIMT-AV</b>	
Normal BP/No Drugs	0.45(0.40-0.51)
Normal BP/Yes Drugs	0.47(0.45-0.51)
High BP/No Drugs	0.48(0.45-)
High BP/Yes Drugs	0.49(0.44-0.54)

*SBP: Systolic Blood Pressure, DBP: Diastolic Blood Pressure*

Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων, οι παράγοντες που βρέθηκαν να συσχετίζονται στατιστικώς σημαντικά με το cIMT είναι οι εξής (Πίνακες Δ9 & Δ10):

**1) Το στάδιο της νόσου:**

- Στάδιο CKD 2 και 3: Τα παιδιά του σταδίου 3 είχαν μεγαλύτερο cIMT-R (διάμεσος 0.48) σε σχέση με τα παιδιά του σταδίου 2 (διάμεσος 0.41)  
cIMT-R:  $p=0.026$
- Στάδιο CKD 3 και 4: Τα παιδιά του σταδίου 3 είχαν μεγαλύτερο cIMT [cIMT-R (διάμεσος 0.48), cIMT-L (διάμεσος 0.49), cIMT-AVG (διάμεσος 0.49) σε

σχέση με τα παιδιά του σταδίου 4 [cIMT-R (διάμεσος 0.45), cIMT-L (διάμεσος 0.44), cIMT-AVG (διάμεσος 0.45)].

cIMT-R:  $p=0.041$

cIMT -L:  $p=0.023$

cIMT-AVG,  $p=0.026$

- Το στάδιο CKD 4 και 5: Τα παιδιά του σταδίου 5 είχαν μεγαλύτερο cIMT-L (διάμεσος 0.49) και cIMT-AVG (διάμεσος 0.48) σε σχέση με τα παιδιά του σταδίου 4 [c-IMTL (διάμεσος 0.44), cIMT- AVG (διάμεσος 0.45)].

cIMT-L:  $p=0.009$

cIMT-AVG:  $p=0.016$

## 2) Τα επίπεδα της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης:

- SDS-BPS: Όσο μεγαλύτερη η τιμή του SDS-BPS τόσο μεγαλύτερη και η τιμή του cIMT (θετικός συντελεστής συσχέτισης).

cIMT-R:  $\rho=0.386$ ,  $p=0.004$

cIMT-L:  $\rho=0.386$ ,  $p=0.004$

cIMT-AVG:  $\rho=0.426$ ,  $p=0.001$

- SDS-BPD: Όσο μεγαλύτερη η τιμή του SDS-BPD τόσο μεγαλύτερη και η τιμή του cIMT (θετικός συντελεστής συσχέτισης).

cIMTR:  $\rho=0.291$ ,  $p=0.031$

cIMT-L:  $\rho=0.308$ ,  $p=0.022$

cIMT-AVG:  $\rho=0.340$ ,  $p=0.011$

**Πίνακας Δ9.** Συσχέτιση των ποιοτικών παραγόντων με το cIMT (RT – LT- AVG)

	cIMT-R (Ενδ.Εύρος)	p-value	cIMT-L (Ενδ.Εύρος)	p-value	cIMT-AV (Ενδ.Εύρος)	p-value
<b>Τύπος Θεραπείας</b>		0.593		0.203		0.304
Συντηρητική	0.45(0.42-0.50)		0.45(0.42-0.51)		0.46(0.43-0.51)	
Αιμοκάθαρση	0.49(0.41-0.57)		0.51(0.48-0.53)		0.51(0.44-0.54)	
Μεταμόσχευση	0.47(0.41-0.52)		0.50(0.42-0.51)		0.48(0.45-0.50)	
<b>Υπέρταση/Φάρμακα</b>		0.606		0.592		0.496
Φ/ΟΧΙ	0.47(0.40-0.51)		0.44(0.41-0.51)		0.45(0.40-0.51)	
Φ/ΝΑΙ	0.47(0.43-0.51)		0.49(0.45-0.51)		0.47(0.45-0.51)	
Υψηλή/ΟΧΙ	0.48(0.45-)		0.49(0.46-)		0.48(0.45-)	
Υψηλή/ΝΑΙ	0.49(0.41-0.57)		0.50(0.43-0.54)		0.49(0.44-0.54)	
<b>Στάδια XNN</b>		<b>0.047</b>		0.065		<b>0.051</b>
2	0.41(0.39-0.47)		0.50(0.38-0.51)		0.46(0.38-0.50)	
3	0.48(0.43-0.53)		0.49(0.44-0.53)		0.49(0.44-0.52)	
4	0.45(0.41-0.46)		0.44(0.41-0.45)		0.45(0.41-0.46)	
5	0.49(0.42-0.57)		0.49(0.48-0.53)		0.48(0.45-0.53)	
<b>Στάδια XNN</b>		<b>0.026</b>		0.585		0.193
2	0.41(0.39-0.47)		0.50(0.38-0.51)		0.46(0.38-0.50)	
3	0.48(0.43-0.53)		0.49(0.44-0.53)		0.49(0.44-0.52)	
<b>Στάδια XNN</b>		0.873		0.150		0.340
2	0.41(0.39-0.47)		0.50(0.38-0.51)		0.46(0.38-0.50)	
4	0.45(0.41-0.46)		0.44(0.41-0.45)		0.45(0.41-0.46)	
<b>Στάδια XNN</b>		0.060		0.571		0.138
2	0.41(0.39-0.47)		0.50(0.38-0.51)		0.46(0.38-0.50)	
5	0.49(0.42-0.57)		0.49(0.48-0.53)		0.48(0.45-0.53)	
<b>Στάδια XNN</b>		<b>0.041</b>		<b>0.023</b>		<b>0.026</b>
3	0.48(0.43-0.53)		0.49(0.44-0.53)		0.49(0.44-0.52)	
4	0.45(0.41-0.46)		0.44(0.41-0.45)		0.45(0.41-0.46)	
<b>Στάδια XNN</b>		0.874		0.623		0.806
3	0.48(0.43-0.53)		0.49(0.44-0.53)		0.49(0.44-0.52)	
5	0.49(0.42-0.57)		0.49(0.48-0.53)		0.48(0.45-0.53)	
<b>Στάδια XNN</b>		0.106		<b>0.009</b>		<b>0.016</b>
4	0.45(0.41-0.46)		0.44(0.41-0.45)		0.45(0.41-0.46)	
5	0.49(0.42-0.57)		0.49(0.48-0.53)		0.48(0.45-0.53)	

**Πίνακας Δ10.** Συσχέτιση των ποσοτικών παραγόντων με το cIMT

	cIMT-R			cIMT-L			cIMT-AV		
	n	rho	p-value	n	rho	p-value	n	rho	p-value
<b>SCWARTZ</b>	55	-0.087	0.527	55	0.029	0.831	55	-0.016	0.910
<b>Cr</b>	55	0,055	0.688	55	-0,029	0.831	55	-0.002	0.990
<b>Cystatin-C</b>	55	0.053	0.699	55	-0.026	0.852	55	0.005	0.973
<b>Διάρκεια νόσου</b>	53	0.035	0.804	53	-0.118	0.398	53	-0.036	0.796
<b>SDS-SBP</b>	55	0.386	<b>0.004</b>	55	0.386	<b>0.004</b>	55	0.426	<b>0.001</b>
<b>SDS-DBP</b>	55	0.291	<b>0.031</b>	55	0.308	<b>0.022</b>	55	0.340	<b>0.011</b>

b. Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε πολυπαραγοντική ανάλυση προκειμένου να διαπιστωθεί εάν η συσχέτιση των επιπέδων του cIMT με το στάδιο της νόσου, καθώς και με τα επίπεδα της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης, παραμένει σημαντική και μετά από διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.

#### **1). Παράγοντες που επιδρούν στο δεξιό cIMT (cIMT-R)**

Έπειτα από διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, τα επίπεδα του SDS-SBP συνεχίζουν να συσχετίζονται με το cIMT-R (Πίνακας Δ11). Αύξηση του SDS-SBP κατά 100 μονάδες αυξάνει την τιμή του cIMT-R κατά 2,5 μονάδες ( $\beta=0.025$  95%ΔΕ[(0.007 – 0.042],  $p=0.007$ ).

Από την άλλη, έπειτα από διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, τα επίπεδα του SDS- DBP καθώς και των σταδίων XNN παύουν να συσχετίζονται με το cIMT-R (Πίνακας Δ11).

**Πίνακας Δ11.** Εκτίμηση της επίδρασης των παραγόντων στο cIMT-R

	<b><math>\beta</math> (95% ΔΕ)</b>	<b>p-value</b>
<b>SDS-SBP</b>	0.025(0.007-0.042)	<b>0.007</b>
<b>SDS-DBP</b>	-0.012(-0.036-0.012)	0.306
<b>Στάδια XNN</b>		
2	-0.032(-0,104-0.041)	0.381
3	0.045(-0.010-0.100)	0.106
4	Κατ.Αναφ.	
5	0.027(-0.035-0.090)	0.384

### II). Παράγοντες που επιδρούν στο αριστερό cIMT (cIMT-L)

Έπειτα από διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, τα επίπεδα του SDS-BPS, SDS-DBP καθώς και των σταδίων XNN παύουν να συσχετίζονται με το cIMT-L (Πίνακας Δ12).

Πίνακας Δ12. Εκτίμηση της επίδρασης των παραγόντων στο cIMT-L

	<b>β (95% ΔΕ)</b>	<b>p-value</b>
<b>SDS-SBP</b>	0.015(-0.001-0.031)	0.073
<b>SDS-DBP</b>	-0.004(-0.026-0.018)	0.718
<b>Στάδια XNN</b>		
2	0.008(-0.059-0.075)	0.810
3	0.038(-0.013-0.088)	0.141
4	Κατ.Αναφ.	
5	0.043(-0.014-0.100)	0.139

### III). Παράγοντες που επιδρούν στο μέσο cIMT (cIMT-AVG)

Έπειτα από διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, τα επίπεδα του SDS-SBP συνεχίζουν να συσχετίζονται με το cIMT-AVG (Πίνακας Δ13). Αύξηση του SDS-SBP κατά 100 μονάδες αυξάνει την τιμή του cIMT-AVG κατά 2,0 μονάδες ( $\beta=0.020$  95%ΔΕ[(0.005 – 0.035],  $p=0.012$ ).

Από την άλλη, έπειτα από διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, τα επίπεδα του SDS-DBP καθώς και των σταδίων XNN παύουν να συσχετίζονται με το cIMT-AVG (Πίνακας Δ13).

Πίνακας Δ13. Εκτίμηση της επίδρασης των παραγόντων στο cIMT-AVG

	<b>β (95% ΔΕ)</b>	<b>p-value</b>
<b>SDS-SBP</b>	0.020(0.005-0.035)	<b>0.012</b>
<b>SDS-DBP</b>	-0.008(-0.029-0.012)	0.429
<b>Στάδια XNN</b>		
2	-0.012(-0,074-0.050)	0.702
3	0.041(-0.006-0.088)	0.085
4	Κατ.Αναφ.	
5	0.035(-0.018-0.089)	0.194

### B.3.5. Ομάδα παιδιών & εφήβων με νεοπλασματική νόσο (Ομάδα E)

Μετρήθηκε το c-IMT σε 77 παιδιά και εφήβους με νεοπλασματικά νοσήματα (50 αγόρια και 27 κορίτσια), ηλικίας 4-18 ετών (μέση ηλικία  $12,3 \pm 3,6$  έτη και διάμεση 13 έτη), το οποίο συγκρίθηκε με αυτό 77 παιδιών και εφήβων αναλόγου ηλικίας και φύλου (αναλογία 1:1). Τα 29 από τα 77 παιδιά είχαν ηλικία <12 ετών και τα 48 ηλικία ίση ή μεγαλύτερη των 12 ετών.

Τα μέσα, διάμεσα, μέγιστα και ελάχιστα επίπεδα καθώς και οι εκατοστιαίες θέσεις του δεξιού, αριστερού και μέσου c-IMT στο σύνολο των ασθενών και μαρτύρων παρουσιάζονται στους Πίνακες E1 & E2

**Πίνακας E1. c-IMT (mm) στα παιδιά με νεοπλασματική νόσο και στους μάρτυρες.**

	Ασθενείς (N=77)			Μάρτυρες (N=77)		
	cIMT-R	cIMT-L	cIMT-A	cIMT-R	cIMT-L	cIMT-A
Mean	0,46	0,47	0,47	0,45	0,46	0,45
SD	0,05	0,05	0,045	0,05	0,05	0,05
Median	0,46	0,47	0,47	0,45	0,45	0,45
Min	0,36	0,35	0,36	0,34	0,35	0,36
Max	0,63	0,61	0,60	0,60	0,59	0,58
25 <sup>η</sup> ΕΘ	0,42	0,44	0,44	0,41	0,43	0,42
50 <sup>η</sup> ΕΘ	0,46	0,47	0,47	0,45	0,45	0,45
75 <sup>η</sup> ΕΘ	0,50	0,50	0,49	0,48	0,48	0,48
90 <sup>η</sup> ΕΘ	0,52	0,52	0,53	0,51	0,54	0,52
97 <sup>η</sup> ΕΘ	0,59	0,59	0,57	0,57	0,59	0,57

**Πίνακας E2. c-IMT (mm) στο σύνολο, σε ασθενείς και σε μάρτυρες (Διάμεσος – Ενδοτεταρτομοριακό Εύρος)**

	Σύνολο (N=154)	Ασθενείς (N=77)	Μάρτυρες (N=77)	<i>p</i>
Ηλικία (έτη)	12.8 (9.9-14.9)	13.0 (9.9-14.9)	12.7 (9.9-14.8)	
cIMT -R	0.45 (0.42-0.49)	0.46 (0.42-0.50)	0.45 (0.41-0.48)	<b>0.086</b>
cIMT-L	0.46 (0.44-0.49)	0.47 (0.44-0.50)	0.45 (0.43-0.48)	<b>0.047</b>
cIMT-Average	0.46 (0.43-0.48)	0.46 (0.43-0.49)	0.45 (0.42-0.48)	<b>0,057</b>

Από τη συγκριτική μελέτη μεταξύ ασθενών-μαρτύρων προέκυψε ότι μόνο το αριστερό cIMT των ασθενών ήταν σημαντικά μεγαλύτερο (διάμεσος 0.47) σε σχέση με των μαρτύρων (διάμεσος 0.45) (Πίνακας E2).

Τα μέσα, διάμεσα, μέγιστα και ελάχιστα επίπεδα καθώς και οι εκατοστιαίες θέσεις του δεξιού, αριστερού και μέσου c-IMT στο σύνολο των αρρένων και θηλέων παρουσιάζονται στους Πίνακες E3 & E4

Από τη συγκριτική μελέτη μεταξύ αγοριών –κοριτσιών στο σύνολο ασθενών – μαρτύρων διαπιστώθηκε ότι τα αγόρια είχαν σημαντικά υψηλότερο δεξιό, αριστερό και μέσο cIMT σε σύγκριση με τα κορίτσια, ενώ η ηλικία τους δεν είχε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά (Πίνακας E3).

**Πίνακας E3. c-IMT (mm) στα παιδιά με νεοπλασματική νόσο και στους μάρτυρες.**

	Αγόρια (N=100)				Κορίτσια (N=54)			
	Ηλικία	cIMT-R	cIMT-L	cIMT-A	Ηλικία	cIMT-R	cIMT-L	cIMT-A
<b>Mean</b>	12,2	0,46	0,47	0,469	12,2	0,438	0,448	0,443
<b>Median</b>	12,5	0,47	0,470	0,467	12,9	0,440	0,445	0,447
<b>SD,</b>	3,36	0,055	0,050	0,048	3,63	0,041	0,044	0,038
<b>Range</b>	13,7	0,27	0,25	0,22	14,1	0,25	0,26	0,25
<b>25<sup>η</sup> ΕΘ</b>	9,9	0,420	0,440	0,435	9,9	0,410	,420	0,420
<b>50<sup>η</sup> ΕΘ</b>	12,5	0,470	0,470	0,467	12,9	0,440	0,445	0,447
<b>75<sup>η</sup> ΕΘ</b>	14,8	0,500	0,500	0,500	15,0	0,460	0,470	0,465

**Πίνακας E4. c-IMT (mm) σε αγόρια και κορίτσια στο σύνολο ασθενών – μαρτύρων (Διάμεσος – Ενδοτεταρτομοριακό Εύρος)**

	Άρρενες	Θήλεα	<i>p</i>
N (%)	100 (64.9%)	54 (35.1%)	
Ασθενείς/Μάρτυρες	77 (50.0%)	77 (50.0%)	
Ηλικία (έτη)	12.5 (9.9-14.8)	12.9 (9.9-15.0)	
cIMT –R	0.47 (0.42-0.50)	0.44 (0.41-0.46)	<b>0.002</b>
cIMT-L	0.47 (0.44-0.50)	0.44 (0.42-0.47)	<b>&lt;0,001</b>
cIMT-Average	0.47 (0.43-0.50)	0.45 (0.42-0.46)	<b>&lt;0,001</b>



Όσον αφορά στην ηλικία, όσο μεγαλύτερη τόσο υψηλότερη η τιμή του δεξιού, αριστερού και μέσου cIMT (θετικός συντελεστής συσχέτισης) (Πίνακας E5).

**Πίνακας E5.** Συσχέτιση των ποσοτικών παραγόντων με το cIMT

	cIMT-R			cIMT-L			cIMT-AVG		
	n	rho	p-value	n	rho	p-value	n	rho	p-value
<b>Ηλικία (σε έτη)</b>	154	0.252	<b>0.002</b>	154	0.218	<b>0.007</b>	154	0.266	<b>0.001</b>

Έπειτα από διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες:

- a) το φύλο και η ηλικία συνεχίζουν να συσχετίζονται με το cIMT-R. Πιο συγκεκριμένα, τα κορίτσια είχαν χαμηλότερο cIMT-R κατά 0.026 μονάδες σε σχέση με τα αγόρια ( $\beta=-0.026$  95%ΔΕ[-0.042—0.010],  $p=0.002$ ). Ακόμη, αύξηση της ηλικίας κατά 1 έτος αυξάνει την τιμή του cIMT-R κατά 0.004 μονάδες ( $\beta=0.004$  95%ΔΕ[(0.002 – 0.006)],  $p<0.001$ ) (Πίνακας E6).

**Πίνακας E6.** Εκτίμηση της επίδρασης των παραγόντων στο cIMT-R

	$\beta$ (95% ΔΕ)	p-value
<b>Φύλο</b>		
Άρρεν	Κατ.Αναφ.	
Θήλυ	-0.026(-0.042—0.010)	<b>0,002</b>
<b>Ηλικία</b>	0.004(0.002-0.006)	<b>&lt;0.001</b>

- b) το φύλο και η ηλικία συνεχίζουν να συσχετίζονται με το cIMT-L, με τα θήλεα να έχουν χαμηλότερο cIMT-L κατά 0.027 μονάδες σε σχέση με τα αγόρια ( $\beta=-0.027$  95%ΔΕ[-0.043—0.011],  $p=0.001$ ) και την αύξηση της ηλικίας κατά 1 έτος να συνοδεύεται από αύξηση του cIMT-L κατά 0.003 μονάδες ( $\beta=0.003$  95%ΔΕ[(0.001 – 0.005)],  $p=0.006$ ). Αντίθετα, η συσχέτιση του cIMT-L με την παρουσία νεοπλασματικής νόσου παύει να υφίσταται( Πίνακας E7).

**Πίνακας Ε7.** Εκτίμηση της επίδρασης των παραγόντων στο cIMT-L

	<b>β (95% ΔΕ)</b>	<b>p-value</b>
<b>Φύλο</b>		
Άρρεν	Κατ.Αναφ.	
Θήλυ	-0.027(-0.043—0.011)	<b>0.001</b>
<b>Ασθενείς -Μάρτυρες</b>		
Ασθενείς	Κατ.Αναφ.	
Μάρτυρες	-0.011(-0.026-0.004	0.137
<b>Ηλικία</b>	0.003(0.001-0.005)	<b>0.006</b>

- c) το φύλο και η ηλικία συνεχίζουν να συσχετίζονται με το cIMT-AVG. Τα κορίτσια έχουν χαμηλότερο cIMT-AVG κατά 0.026 μονάδες σε σχέση με τα αγόρια ( $\beta = -0.026$  95%ΔΕ[-0.041—0.012],  $p < 0.001$ ), ενώ η αύξηση της ηλικίας κατά 1 έτος αυξάνει την τιμή του cIMT-AVG κατά 0.004 μονάδες ( $\beta = 0.004$  95%ΔΕ[(0.002 – 0.006],  $p < 0.001$ ) (Πίνακας Ε8).

**Πίνακας Ε8.** Εκτίμηση της επίδρασης των παραγόντων στο cIMT-AVG

	<b>β (95% ΔΕ)</b>	<b>p-value</b>
<b>Φύλο</b>		
Άρρεν	Κατ.Αναφ.	
Θήλυ	-0.026(-0.041—0.012)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Ηλικία</b>	0.004(0.002-0.006)	<b>&lt;0.001</b>

#### **B.4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ**

*Από τη μελέτη μας προέκυψαν τα ακόλουθα αποτελέσματα:*

##### **A) cIMT σε 1435 παιδιά και εφήβους με και χωρίς δυσλιπιδαιμία**

Από τη μελέτη 1435 παιδιών και εφήβων, εκ των οποίων τα 1149 είχαν δυσλιπιδαιμία και τα 286 είχαν φυσιολογικά (ή οριακά) επίπεδα LDL-C (<130mg/dl) και φυσιολογική Lp(a)(<30mg/dl), σε πολλαπλές μετρήσεις, παρατηρήσαμε ότι η μέση ηλικία καθώς και τα ποσοστά αρρένων και θηλέων, δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των παιδιών με και χωρίς δυσλιπιδαιμία.

Ακόμη, το BMI και το BMI z-score δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων, ενώ τα ποσοστά υπερβαρότητας και παχυσαρκίας ήταν το ίδιο υψηλά και στις δύο ομάδες, χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά. Συγκεκριμένα, στην ομάδα των παιδιών με δυσλιπιδαιμία το 30,8% είχε αυξημένο βάρος (23,1% υπέρβαρα & 7,1% παχύσαρκα) και το αντίστοιχο ποσοστό στην ομάδα των μαρτύρων ήταν 27,7% (21% υπέρβαρα & 6,7% παχύσαρκα).

Παρόμοια υψηλά ποσοστά υπέρβαρων και παχύσαρκων παιδιών έχουν αναφερθεί τα τελευταία χρόνια στη χώρα μας, τόσο σε αστικές όσο και σε αγροτικές περιοχές.<sup>435</sup>

Όπως είναι αναμενόμενο τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, της LDL-C, της Non-HDL-C, της ApoB και της Lp(a) ήταν πολύ υψηλότερα στα παιδιά με δυσλιπιδαιμία σε σύγκριση με τους μάρτυρες ( $p<0,001$ ). Επιπλέον, τα παιδιά με δυσλιπιδαιμία είχαν σημαντικά υψηλότερα τριγλυκερίδια και σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα των HDL-C και ApoA1 ( $p<0,001$ ). Οι αθηρωματικοί δείκτες, ήταν επίσης σημαντικά υψηλότεροι στα παιδιά με δυσλιπιδαιμία σε σύγκριση με τους μάρτυρες.

Στην παρούσα μελέτη, από την πολυπαραγοντική ανάλυση μετά από διόρθωση για την επίδραση της ηλικίας, του φύλου και του BMI (και BMI z-score), δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά των μέσων και διάμεσων τιμών του cIMT μεταξύ των παιδιών με και χωρίς δυσλιπιδαιμία. Η διάμεση τιμή για τα cIMT-R, cIMT-L & cIMT-Average ήταν 0,44mm, 0,45mm & 0,445mm στα παιδιά με δυσλιπιδαιμία και 0,445mm, 0,45mm & 0,445mm αντίστοιχα στα παιδιά χωρίς δυσλιπιδαιμία. Το ίδιο ίσχυε και από την συγκριτική μελέτη ξεχωριστά μεταξύ αγοριών με και χωρίς δυσλιπιδαιμία και κοριτσιών με και χωρίς δυσλιπιδαιμία.

Αντίθετα, από τη συγκριτική μελέτη που κάναμε μεταξύ των παιδιών που τέθηκαν σε αγωγή με ατορβαστατίνη και των μάρτυρων, τα παιδιά με δυσλιπιδαιμία είχαν υψηλότερο cIMT σε σύγκριση με τους μάρτυρες πριν την έναρξη της θεραπείας.<sup>434</sup>

Η διαφορά αυτή μεταξύ των αποτελεσμάτων μας πιθανόν οφείλεται στο γεγονός ότι η ομάδα αυτή των παιδιών που τέθηκε σε αγωγή με ατορβαστατίνη είχαν πολύ πιο υψηλά επίπεδα LDL-χοληστερόλης και σοβαρό οικογενειακό ιστορικό πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου.

Τα αποτελέσματα αρκετών μελετών έχουν δείξει αυξημένο cIMT στα παιδιά με HeFH συγκριτικά με τα υγιή αδέρφια τους ή τους μάρτυρες,<sup>9,16,67,76,77,80,85</sup> ενώ άλλες μελέτες δεν έχουν διαπιστώσει κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ παιδιών με HeFH και παιδιών χωρίς HeFH αναλόγου ηλικίας και φύλου.<sup>9,78,94</sup>

Σε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας<sup>9</sup> μέχρι το 2013, σε 9 μελέτες σε παιδιά με HeFH βρέθηκε πάχυνση του cIMT συγκριτικά με τα υγιή αδέρφια τους. Στην ίδια ανασκόπηση σε 3 μελέτες μεταξύ παιδιών με και χωρίς HeFH δεν σημειώθηκε διαφορά στις τιμές του cIMT. Στη μετανάλυση των 9 μελετών σε παιδιά με HeFH συγκριτικά με τα υγιή αδέρφια τους ή με φυσιολογικούς μάρτυρες παρόμοιας ηλικίας και φύλου, το cIMT ήταν μεγαλύτερο στα άτομα με HeFH. Η αύξηση του cIMT κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας, στα παιδιά με HeFH, φαίνεται ότι είναι 5 φορές πιο γρήγορη συγκριτικά με την αύξηση στα υγιή αδέρφια τους.<sup>76,83</sup>

Στη μελέτη των Rodríguez-Bozjabad και συνεργατών<sup>94</sup> σε 183 παιδιά και εφήβους ηλικίας 4-18 ετών (82 με FH και 101 φυσιολογικοί μάρτυρες), παρότι τα άτομα με FH είχαν κατά 35% αυξημένη LDL (>154) και κατά 33% υψηλότερα επίπεδα των small LDL μορίων, η μέση τιμή του cIMT δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων.

Στην πολυπαραγοντική ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης, η ηλικία και το φύλο ήταν ανεξάρτητοι σημαντικοί προβλεπτικοί παράγοντες στη διαμόρφωση του cIMT, στο σύνολο των παιδιών της μελέτης.

Τα αποτελέσματα αυτά είναι σύμφωνα με της πλειοψηφίας των μελετών σε παιδιά και εφήβους με οικογενή υπερχοληστερολαιμία και στα αδέρφια τους ή τους μάρτυρες που δεν έπασχαν από υπερχοληστερολαιμία, με την ηλικία και το φύλο να αποτελούν ανεξάρτητους προβλεπτικούς παράγοντες του cIMT.<sup>5, 9,16,76,436</sup>

Στην παρούσα μελέτη, τα κορίτσια είχαν σημαντικά χαμηλότερο cIMT από τα αγόρια, μετά από διόρθωση για την ηλικία και το BMI z-score. Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρονται και σε άλλες μελέτες σε παιδιά και εφήβους.<sup>24, 27,28,30,76,436</sup>

Το χαμηλότερο cIMT στα κορίτσια συγκριτικά με τα αγόρια παρόμοιας ηλικίας πιθανολογείται ότι μπορεί να οφείλεται στην προστατευτική δράση των οιστρογόνων, η οποία φαίνεται ότι εμποδίζει την ανάπτυξη της αθηροσκλήρυνσης.<sup>40</sup>

Στο σύνολο των παιδιών, αλλά και ξεχωριστά στην ομάδα των δυσλιπιδαιμικών και των μαρτύρων, το στάδιο ήβης κατά Tanner, παρόλο που στην μονοπαραγοντική ανάλυση φαινόταν να επιδρά στη διαμόρφωση του cIMT, έχανε τη σημαντικότητά του όταν προστίθετο στο πολλαπλό μοντέλο.

Τα αποτελέσματα των μελετών που αναφέρονται στην επίδραση της εφηβείας στη διαμόρφωση του cIMT δίστανται, με άλλες να αναφέρουν σημαντική επίδραση<sup>24,436</sup> και άλλες όχι.<sup>25,437</sup>

Σε μελέτη 61 εφήβων που πραγματοποιήθηκε στη Βραζιλία διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση του cIMT με το στάδιο ήβης.<sup>24</sup> Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε ότι το cIMT αυξανόταν στην εφηβεία συγκριτικά με την παιδική ηλικία, τόσο στα κορίτσια όσο και στα αγόρια, πιθανότατα λόγω επίδρασης των φυλετικών ορμονών.

Στην πιο πρόσφατη και πολυάριθμη μελέτη σε υγιή παιδιά και εφήβους, Καυκάσιας φυλής, το cIMT αυξανόταν, σε αγόρια και κορίτσια, από την προ-εφηβεία στην μεσο-εφηβεία και από την προ-εφηβεία την προχωρημένη εφηβεία ( $p < 0.001$ ).<sup>436</sup>

Στην παρούσα μελέτη, εκτός από την ηλικία και το φύλο, το BMI (και BMI z-score) αποτελούσε ανεξάρτητο προβλεπτικό παράγοντα του cIMT στο σύνολο του πληθυσμού και στην ομάδα των παιδιών με δυσλιπιδαιμία, ενώ στην πολυπαραγοντική ανάλυση που περιοριζόταν μόνο στην ομάδα των παιδιών χωρίς δυσλιπιδαιμία έχανε τη σημαντικότητά του.

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας στην ομάδα των μαρτύρων συμφωνούν με αυτά των Baroncinì και συνεργατών, οι οποίοι δεν διαπίστωσαν συσχέτιση του BMI με το cIMT σε παιδιά έως 15 ετών.<sup>438</sup> Αντίθετα, σε μια πρόσφατη μελέτη σε υγιή παιδιά και

εφήβους, Καυκάσιας φυλής, το SDS-BMI είχε ισχυρή επίδραση στην διαμόρφωση του cIMT, κατά την εφηβεία.<sup>436</sup>

Εκείνο που είναι ιδιαίτερα σημαντικό είναι η θετική γραμμική συσχέτιση που έχει παρατηρηθεί μεταξύ της παχυσαρκίας της παιδικής ηλικίας και του cIMT στη νεαρή ενήλικη ζωή.<sup>439,440</sup>

Από τη συγκριτική μελέτη μεταξύ των παιδιών με φυσιολογικό και αυξημένο βάρος σώματος, όπως αυτό εκτιμήθηκε με τη χρήση του z-score του BMI, τα υπέρβαρα και παχύσαρκα παιδιά είχαν υψηλότερο cIMT από τα φυσιολογικού βάρους παιδιά, μετά από διόρθωση για συγχυτικούς παράγοντες. Επιπλέον, στα παχύσαρκα το αριστερό cIMT ήταν υψηλότερο από ότι στα υπέρβαρα.

Η επίδραση του BMI στη διαμόρφωση του cIMT έχει αναφερθεί σε αρκετές μελέτες. Σε ανασκόπηση μελετών, η παιδική παχυσαρκία, η υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία κατά την εφηβεία προβλέπουν την παρουσία αυξημένου cIMT κατά την ενήλικη ζωή. Η παχυσαρκία θεωρείται ως ο παράγων κινδύνου που συνδέεται πιο ισχυρά με αυξημένο cIMT, αυξάνοντας τον κίνδυνο κατά 3,7 φορές (2.0–7.0 fold).

Σε πρόσφατη δημοσιευμένη μελέτη<sup>35</sup> σε 2427 παιδιά και εφήβους, ηλικίας 6-17 ετών, από 3 κράτη (Βραζιλία, Κίνα και Ιταλία) έχει επιβεβαιωθεί ότι το αυξημένο βάρος σώματος αποτελεί ανεξάρτητο επιβαρυντικό παράγοντα αύξησης του cIMT συγκριτικά με τους βιοχημικούς παράγοντες (HDL, LDL, τριγλυκερίδια). Τόσο σε παλαιότερες όσο και σε πιο πρόσφατη μελέτη,<sup>273</sup> τα παχύσαρκα παιδιά (BMI  $\geq$  95%) εμφάνιζαν υψηλότερο cIMT από τα μη παχύσαρκα (BMI <85%). Η συσχέτιση του cIMT με τη σοβαρότητα της παχυσαρκίας και την κατανομή του λίπους στο σώμα, έχει επίσης αναφερθεί σε παχύσαρκα παιδιά και εφήβους.<sup>254</sup>

Όσον αφορά στα επίπεδα λιπιδίων-λιποπρωτεϊνών, τα παιδιά της μελέτης μας που είχαν αυξημένο βάρος είχαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα HDL, ApoA1 και του αθηρωματικού δείκτη LDL/ApoB και υψηλότερα επίπεδα TG και του αθηρωματικού δείκτη TG/HDL. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν αναφερθεί και σε άλλες μελέτες.

Στην παρούσα μελέτη, αν και τα μέσα επίπεδα της Lp(a) δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ φυσιολογικού βάρους, υπέρβαρων και παχύσαρκων παιδιών, η κατανομή τους

ήταν διαφορετική με τα παιδιά που είχαν αυξημένο βάρος να έχουν συχνότερα αυξημένα επίπεδα Lp(a) ( $\geq 30\text{mg/dl}$ ) (Δοκιμασία  $\chi^2$ ,  $p=0,035$ ).

Ανασκόπηση μελετών έδειξε ότι  $>60\%$  των εφήβων με παχυσαρκία έχουν πρόσθετους παράγοντες κινδύνου όπως υπέρταση και δυσλιπιδαιμία. Ισχυρή σύνδεση μεταξύ παχυσαρκίας και δυσλιπιδαιμίας, που χαρακτηρίζεται κυρίως από αυξημένα τριγλυκερίδια και χαμηλά επίπεδα αναφέρεται. Αντίθετα, η σύνδεση μεταξύ παχυσαρκίας και επιπέδων LDL-C είναι λιγότερο ισχυρή.<sup>441</sup>

Όσον αφορά στα επίπεδα της Lp(a) στα παχύσαρκα παιδιά, κάποιες μελέτες δεν ανέφεραν να διαφέρουν από τα επίπεδα παιδιών με φυσιολογικό βάρος.<sup>442,443</sup> Να σημειωθεί ότι στην μελέτη των Jugie και συνεργατών<sup>442</sup>, το 39% των παχύσαρκων και το 30% των μη παχύσαρκων παιδιών είχαν Lp(a)  $\geq 30\text{ mg/dl}$  ( $p>0,05$ ).

Στην μονοπαραγοντική ανάλυση της μελέτης μας η περίμετρος μέσης, η κοιλιακή κατανομή του λίπους και η συστολική αρτηριακή πίεση είχαν σημαντική επίδραση στη διαμόρφωση του cIMT. Η σημαντικότητα αυτή δεν διαπιστώθηκε στο πολλαπλό μοντέλο.

Αντίθετα, σε πρόσφατη μελέτη<sup>436</sup> σε υγιή παιδιά και εφήβους, η περίμετρος μέσης αποτελούσε σημαντικό παράγοντα στη διαμόρφωση του cIMT, με αυτό να αυξάνει ακόμη περισσότερο όταν συγχρόνως υπήρχε και αυξημένο BMI. Ακόμη, η ΠΜ επιδρούσε στο cIMT από μικρότερη ηλικία σε σύγκριση με το BMI, το οποίο γινόταν σημαντικός παράγοντας κατά την εφηβεία.

Αρκετές μελέτες έχουν διαπιστώσει θετική συσχέτιση μεταξύ συστολικής ή και διαστολικής αρτηριακής πίεσης και δεικτών υποκλινικής αθηροσκλήρωσης όπως είναι το cIMT, αν και ο ακριβής μηχανισμός δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Σε ανασκόπηση 28 μελετών<sup>36</sup> διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση της αρτηριακής πίεσης, κυρίως της συστολικής, με το cIMT σε υγιή, υπέρτασικά και υπέρβαρα/παχύσαρκα παιδιά. Η συσχέτιση αυτή σε μερικές μελέτες δεν υφίστατο μετά από διόρθωση για άλλους παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου. Σε άλλη μελέτη<sup>134</sup> σε παιδιά με υπερχοληστερολαιμία, με ή χωρίς συνυπάρχουσα υπέρταση και σε παιδιά χωρίς υπερχοληστερολαιμία, με ή χωρίς υπέρταση, το cIMT ήταν υψηλότερο στην ομάδα των παιδιών με υπερχοληστερολαιμία και υπέρταση υποδηλώνοντας ότι αυτοί οι δύο παράγοντες έχουν συνεργική δράση στην πρόωμη αθηρογένεση.<sup>134</sup> Υψηλότερο cIMT

έχει παρατηρηθεί σε παιδιά με υπέρταση σε σύγκριση με των παιδιών χωρίς υπέρταση.<sup>232</sup>

Στην μελέτη των Urbina και συνεργατών σε παιδικό πληθυσμό, τα μη υπερτασικά επίπεδα της συστολικής αρτηριακής πίεσης συσχετιζόνταν με το cIMT<sup>444</sup>

Από τα επίπεδα λιπιδίων, λιποπρωτεϊνών, απολιποπρωτεϊνών και αθηρωματικών δεικτών, σημαντική επίδραση στη διαμόρφωση του cIMT, στην πολυπαραγοντική ανάλυση, είχαν τα ιδιαίτερα αυξημένα επίπεδα της ApoB (>130mg/dl) και οι αθηρωματικοί δείκτες LDL/HDL, LDL/ApoB και Non-HDL/HDL. Αντίθετα, τα χαμηλά επίπεδα της HDL-C (αρνητική συσχέτιση) και τα υψηλά επίπεδα των τριγλυκεριδίων (θετική συσχέτιση), που έδειχναν να επιδρούν στις μονοπαραγοντικές αναλύσεις δεν είχαν πλέον καμία σημαντική επίδραση μετά την διόρθωση για συγχυτικούς παράγοντες.

Να σημειωθεί ότι όταν οι δύο ομάδες, δηλαδή παιδιά με και χωρίς δυσλιπιδαιμία, ελέχθησαν ξεχωριστά με το πολυπαραγοντικό μοντέλο, κανένας από τους λιπιδαιμικούς παράγοντες δεν είχε σημαντική επίδραση στη διαμόρφωση του cIMT των παιδιών και εφήβων χωρίς δυσλιπιδαιμία.

Αντίθετα, η πολυπαραγοντική ανάλυση στην ομάδα των παιδιών με δυσλιπιδαιμία, έδειξε ότι σημαντική επίδραση στη διαμόρφωση του cIMT είχαν οι αθηρωματικοί δείκτες Non-HDL/LDL, LDL/HDL. Επίσης, τα πολύ αυξημένα επίπεδα της LDL ( $\geq 190$  mg/dl) είχαν σημαντική επίδραση μόνο στο δεξιό cIMT, τα επίπεδα της NON-HDL και της ApoB στο δεξιό και στο μέσο cIMT και ο αθηρωματικός δείκτης ApoB/ApoA1 στο αριστερό και στο μέσο cIMT. Άλλοι παράγοντες όπως τα αυξημένα τριγλυκερίδια και τα χαμηλά επίπεδα HDL και ApoA1, που στην μονοπαραγοντική είχαν σημαντική επίδραση, στο πολλαπλό μοντέλο έχαναν την σημαντικότητά τους.

Παρόμοια αποτελέσματα όσον αφορά τη συσχέτιση της LDL και Apo B με το cIMT έχουν φανεί και στη μελέτη των Guardamagna και συνεργατών,<sup>67</sup> σε 264 παιδιά με HeFH τα οποία είχαν υψηλότερες τιμές LDL-C, Apo B και cIMT συγκριτικά με τα 100 φυσιολογικά αδέρφια τους. Σε αρκετές μελέτες σε παιδιά με HeFH, τα υψηλά επίπεδα της LDL ήταν σημαντικός ανεξάρτητος προβλεπτικός δείκτης του cIMT,<sup>76,80,84</sup> ενώ άλλες δεν διαπίστωσαν σημαντική συσχέτιση.<sup>77</sup>

Στην παρούσα μελέτη, ένα σημαντικό ποσοστό (42,4%) από τα παιδιά και εφήβους με δυσλιπιδαιμία είχαν, εκτός από αυξημένη LDL-C, αυξημένη Lp(a) ( $\geq 30$  mg/L). Από



τη συγκριτική μελέτη των παιδιών που είχαν μόνο αυξημένη LDL-C, αυτών με μόνο αυξημένη Lp(a) και αυτών που είχαν αυξημένες και τις δύο παραμέτρους, δεν προέκυψε κάποια σημαντική διαφορά στο cIMT. Το ίδιο ίσχυε και όταν το cutoff για την Lp(a) τίθετο σε  $\geq 100$  mg/dl.

Γενικά, πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι τα παιδιά με δυσλιπιδαιμία έχουν αυξημένο cIMT από την παιδική ηλικία.<sup>136</sup> Επιπλέον, η δυσλιπιδαιμία της παιδικής ηλικίας, όπως και η υπέρταση, συσχετίζονται με υψηλό cIMT στην ενήλικη ζωή.<sup>445</sup>

Παρόμοια είναι τα αποτελέσματα άλλων μελετών ως προς την επίδραση των αυξημένων επιπέδων της Lp(a) στη διαμόρφωση του cIMT.<sup>111</sup> Παρόμοιο με της μελέτης μας ήταν και το ποσοστό των παιδιών με δυσλιπιδαιμία που είχαν και αυξημένη Lp(a) στη μελέτη των Tonstad και συνεργατών.<sup>130</sup> Συγκεκριμένα, το 42% των παιδιών με HeFH αλλά και το 20% των μαρτύρων είχαν αυξημένα επίπεδα Lp(a) ( $\geq 30$  mg/L). Στην δική μας μελέτη οι μάρτυρες είχαν επιλεγεί να έχουν φυσιολογικά επίπεδα Lp(a). Επιπλέον, στην μελέτη των Tonstad και συνεργατών<sup>130</sup> το cIMT ήταν αυξημένο στα παιδιά με HeFH σε σύγκριση με τους μάρτυρες, είχε θετική συσχέτιση με την Apo-B και το ινωδογόνο, αλλά δεν συσχετιζόταν με τα επίπεδα της Lp(a).

Γενικά, η συμβολή της αυξημένης Lp(a) στον σχηματισμό της καρωτιδικής πλάκας είναι αμφιλεγόμενη. Μελέτη σε ενήλικες με HeFH δεν έδειξε κάποια διαφορά στο cIMT και στην εμφάνιση αθηρωματικής πλάκας μεταξύ αυτών με Lp(a)  $\geq 30$  mg/dL και αυτών με Lp(a)  $< 30$  mg/dL.<sup>131</sup> Ωστόσο, σε άλλη μελέτη<sup>132</sup> παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της συχνότητας εμφάνισης της ετερογενούς πλάκας στα άτομα με υψηλά επίπεδα Lp(a), ενώ σε πιο πρόσφατη μελέτη<sup>133</sup> σε ασθενείς με HeFH, οι συγκεντρώσεις της Lp(a) συσχετιζόνταν με καρδιαγγειακή νόσο (CHD), αλλά όχι με καρωτιδική στένωση ή με περιφερική αρτηριακή νόσο.

Από τους υπόλοιπους παράγοντες που μελετήθηκαν, ο τύπος της διατροφής (υγιεινή-μετρίως υγιεινή –ανθυγιεινή – στερητική) και ο βαθμός φυσικής άσκησης (καμία – μικρή – έντονη- πρωταθλητισμός) δεν είχαν καμία επίδραση στη διαμόρφωση του cIMT. Να σημειωθεί ότι 19% είχαν ανθυγιεινή διατροφή και 14% δεν είχε καμία φυσική δραστηριότητα.

Οι μελέτες στα παιδιά και στους εφήβους που αναφέρονται στην επίδραση των διατροφικών προτύπων και της φυσικής δραστηριότητας στην διαμόρφωση του cIMT

είναι περιορισμένες, με μερικές να δείχνουν βελτίωση του cIMT μετά την εφαρμογή ενός υγιεινού τρόπου ζωής.

Μελέτη <sup>143</sup>σε υπέρβαρα και παχύσαρκα παιδιά (BMI Z-score > 1), ηλικίας 6-13 ετών, έδειξε ότι το cIMT ήταν σημαντικά χαμηλότερο σε αυτά που ήταν σε υγιεινή διατροφή, αφού έγινε διόρθωση για συγχυτικούς παράγοντες. Αντίθετα, δεν βρέθηκε συσχέτιση στις περιπτώσεις παραδοσιακής ή ανθυγιεινής διατροφής. Οι συγγραφείς καταλήγουν ότι η υγιεινή διατροφή μπορεί να εμποδίσει την αύξηση του cIMT στα υπέρβαρα και παχύσαρκα παιδιά. Η 12μηνη εφαρμογή Μεσογειακής δίαιτας σε παιδιά με υπερχοληστερολαιμία οδήγησε σε σημαντική μείωση του cIMT, παράλληλα με μείωση της ολικής χοληστερόλης και της LDL-C. Επιπλέον, στο τέλος της παρακολούθησης το Δ του BMI-SD και το Δ της LDL-C συσχετιζόνταν σημαντικά και ανεξάρτητα με τις αλλαγές του cIMT. Οι συγγραφείς καταλήγουν ότι η Μεσογειακή δίαιτα αποτελεί μια αξιόλογη προσέγγιση στην αντιμετώπιση της υπερχοληστερολαιμίας, ακόμη και κατά την παιδική ηλικία. <sup>144</sup>

Μια ακόμη πρόσφατη μελέτη <sup>139</sup> σε παχύσαρκα παιδιά προ-εφηβικής ηλικίας, που ήταν μεταβολικά υγιή, έδειξε ότι οι παθολογικές τιμές του cIMT επανήλθαν στα φυσιολογικά επίπεδα μετά από 12-μηνη τροποποίηση στον τρόπο ζωής, που περιελάμβανε εφαρμογή Μεσογειακής διατροφής και προγράμματος φυσικής άσκησης. Επιπλέον, διαπιστώθηκαν σημαντική μείωση του σωματικού βάρους και του BMI, με μείωση του ολικού λίπους και αύξηση της μυϊκής μάζας.

Ο ρόλος της φυσικής άσκησης και των καθιστικών συμπεριφορών στη διαμόρφωση του cIMT, κατά την παιδική ηλικία, δεν είναι απόλυτα ξεκαθαρισμένος. Μελέτες σε ενήλικες <sup>49,50</sup> έχουν δείξει αρνητική συσχέτιση του cIMT με την καρδιοαναπνευστική άσκηση. Σε παιδιά έχει αναφερθεί βελτίωση του cIMT μετά από εφαρμογή προγράμματος φυσικής άσκησης σε συνδυασμό με διαιτητικές παρεμβάσεις. <sup>139</sup> Παχύσαρκα παιδιά, προ-εφηβικής ηλικίας, που τέθηκαν σε πρόγραμμα τακτικής άθλησης (3 ώρες/εβδομάδα για 3 μήνες και στη συνέχεια 2 ώρες/εβδομάδα για άλλους 3 μήνες), στους 6 μήνες άθλησης παρουσίασαν μείωση στο IMT. <sup>174</sup> Συσχέτιση του επιπέδου φυσικής άσκησης με το cIMT, με τις αθλητικές δραστηριότητες να συνδέονται με λεπτότερο cIMT, ιδιαίτερα στα παιδιά με αυξημένο βάρος σώματος έχει επίσης διαπιστωθεί. <sup>175</sup>

Αντίθετα, στην μελέτη των Ried-Larsen και συνεργατών<sup>42</sup> (2013, Δανία-Νορβηγία) σε 254 παιδιά, ηλικίας 8–10 ετών, όπως και στην δική μας μελέτη, δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση του cIMT με τη φυσική δραστηριότητα.

Στη μελέτη μας, δεν διαπιστώθηκε κάποια σημαντική επίδραση του βάρους γέννησης και των επιπέδων της TSH\_ση διαμόρφωση του cIMT.

Στην μελέτη των Dratva<sup>446</sup> και συνεργατών, το αυξημένο βάρος γέννησης ήταν ανεξάρτητος παράγοντας αυξημένου cIMT στην ηλικία των 11 χρόνων. Οι συγγραφείς δεν διαπίστωσαν κάποια επίδραση του χαμηλού βάρους γέννησης στο cIMT. Το μέσο cIMT στον πληθυσμό της μελέτης ήταν 0.57 mm. Επιπλέον, στην μελέτη αυτή διαπιστώθηκε ότι το cIMT συσχετιζόταν θετικά με την καισαρική τομή ( $P = 0.006$ ) και την προωρότητα ( $P = 0.075$ ). Αντίθετα, άλλες μελέτες έχουν δείξει συσχέτιση μεταξύ των SGA, IUGR ή με χαμηλό βάρος γέννησης με την διαμόρφωση του αγγειακού δένδρου.<sup>447</sup> Σε πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση με μετανάλυση, αναφέρεται ότι το μικρό μέγεθος για την διάρκεια κύησης είχε την πιο σταθερή συσχέτιση με το αυξημένο cIMT.<sup>48</sup>

Η συσχέτιση μεταξύ υποκλινικού υποθυρεοειδισμού και cIMT έχει αναφερθεί κυρίως σε ενήλικες και η ορμονική θεραπεία υποκατάστασης φαίνεται να επιδρά ευεργετικά στο cIMT.<sup>448,449</sup>

Στα παιδιά, οι μελέτες είναι περιορισμένες, με τους Isik-Balci και συνεργάτες να αναφέρουν σημαντικό αυξημένο cIMT σε 53 παιδιά με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό σε σύγκριση με τους μάρτυρες.<sup>450</sup> Σε μια άλλη μελέτη<sup>451</sup>, το cIMT ήταν σημαντικά αυξημένο στα παχύσαρκα παιδιά με NAFLD σε σύγκριση με τα παχύσαρκα παιδιά χωρίς NAFLD. Οι συγγραφείς αναφέρουν θετική συσχέτιση του cIMT με την TSH.

Γενικά, ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός συνοδεύεται από δυσλιπιδαιμία. Μελέτη σε παιδιά έδειξε υψηλότερο cIMT σε αυτά με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό σε σύγκριση με τους μάρτυρες ( $p=0.001$ ) χωρίς όμως η αύξηση να συσχετίζεται με τα λιπίδια-λιποπρωτεΐνες ή τα αυξημένα τους επίπεδα. Στην μελέτη δεν διαπιστώθηκε διαφορά ως προς τις τιμές του cIMT μεταξύ των παιδιών με ηπίως αυξημένα και αυτών με υψηλά επίπεδα TSH<sup>452</sup>.

Αντίθετα, οι Delitala και συνεργάτες<sup>453</sup> αξιολόγησαν τις υποκλινικές διαταραχές της θυρεοειδικής λειτουργίας (υποκλινικός υπο- και υπερ-θυρεοειδισμός) σε 5815 άτομα, μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονταν και έφηβοι άνω των 14 ετών. Από την μελέτη

δεν διαπιστώθηκε καμία σημαντική συσχέτιση μεταξύ των διαταραχών του θυρεοειδούς και του cIMT. Το μειονέκτημα της μελέτης ήταν η εφάπαξ μέτρηση των TSH και fT4, δεδομένου ότι τα ηπίως αυξημένα επίπεδα της TSH στο 70% των περιπτώσεων μπορεί να έχουν επανέλθει στα φυσιολογικά σε επόμενη μέτρηση.<sup>454</sup>

Καμία διαφορά στις μέσες τιμές του cIMT μεταξύ παιδιών με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό και ευθυροειδικών δεν παρατηρήθηκε σε μία άλλη πρόσφατη μελέτη.<sup>455</sup>

Από την μελέτη της επίδρασης του θετικού οικογενειακού ιστορικού δυσλιπιδαιμίας και πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου σε 1<sup>ο</sup> και 2<sup>ο</sup> βαθμού συγγενείς στη διαμόρφωση του cIMT των παιδιών προέκυψε ότι η απουσία θετικού ιστορικού στους πρώτους βαθμού συγγενείς είχε αρνητική συσχέτιση, ενώ το θετικό ιστορικό δυσλιπιδαιμίας σε συνδυασμό με πρώιμη καρδιαγγειακή νόσο ήταν σημαντικός προβλεπτικός παράγοντας του cIMT (θετική συσχέτιση). Επιπλέον, το θετικό ιστορικό δυσλιπιδαιμίας και καρδιαγγειακής νόσου σε ηλικία μικρότερη των 60 χρόνων σε δευτέρου βαθμού συγγενείς ήταν σημαντικός προβλεπτικός παράγοντας του cIMT των παιδιών (θετική συσχέτιση).

Οι απόγονοι ασθενών με KAN είναι σε αυξημένο κίνδυνο πρώιμης αθηροσκλήρωσης. Ο κίνδυνος σε 1<sup>ο</sup> βαθμού συγγενείς κυμαίνεται από 1,5 – 7%<sup>456</sup> Οι ανατομικές βλάβες της αθηροσκλήρωσης σε μερικά παιδιά αρχίζουν πολύ ενωρίς ακόμη και στην βρεφική ηλικία, ιδιαίτερα σε αυτά με θετικό οικογενειακό ιστορικό KAN.<sup>457</sup> Μελέτες έχουν δείξει ότι τα παιδιά που έχουν γονείς με KAN έχουν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα TC, LDL-C και TG και μειωμένα επίπεδα HDL-C συγκριτικά με τους μάρτυρες και απαντούν στις διατροφικές παρεμβάσεις.<sup>458</sup>

Μελέτη σε υγιείς ενήλικες 18-25 ετών έδειξε ότι αυτοί με θετικό οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου (KAN), χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου, είχαν σημαντικά υψηλότερο cIMT ( $0.57 \pm 0.08\text{mm}$  vs.  $0.46 \pm 0.05\text{mm}$ ) συγκριτικά με αυτών με αρνητικό οικογενειακό ιστορικό KAN, οι οποίοι δεν διέφεραν ως προς την ηλικία, το φύλο, το BMI και την αρτηριακή πίεση. Επιπλέον, οι απόγονοι με θετικό ιστορικό KAN είχαν δυσμενέστερο λιπιδαιμικό προφίλ. Μια άμεση συσχέτιση μεταξύ cIMT και TG διαπιστώθηκε. Το οικογενειακό ιστορικό KAN ήταν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για το cIMT (Multiple logistic regression analysis). Από την μελέτη

συμπεραίνεται ότι οι διαταραχές του αρτηριακού τοιχώματος, στα άτομα με θετικό οικογενειακό ιστορικό ΚΑΝ, είναι παρούσες σε νεαρά ηλικία.<sup>459</sup>

Η διαφορά ( $\Delta$ ) μεταξύ του IMT της δεξιάς και αριστερής καρωτίδας αρτηρίας (Δεξιό cIMT – Αριστερό cIMT) είχε σημαντική θετική συσχέτιση με το φύλο και σημαντική αρνητική συσχέτιση με το BMI, την κατάταξη του BMI σε φυσιολογικού βάρους, υπέρβαρους και παχύσαρκους και το BMI z-score, ενώ δεν συσχετιζόταν με την ηλικία, την ηλικιακή ομάδα, την εφηβεία και την δυσλιπιδαιμία. Στα διπλά μοντέλα ανάλυσης, το BMI z-score είχε την σημαντικότερη συσχέτιση με το  $\Delta$  του cIMT. Στην ομάδα των παιδιών με δυσλιπιδαιμία, στο διπλό μοντέλο ανάλυσης, τόσο το BMI z-score όσο και το φύλο είχαν σημαντική συσχέτιση με το cIMT.

Στη συνέχεια μελετήθηκε η διαφορά ( $\Delta$ ) ως αρνητική, μηδενική και θετική, στο σύνολο του πληθυσμού. Από την ανάλυση προέκυψε ότι το αρνητικό  $\Delta$  συσχετιζόταν θετικά μόνο με το BMI z-score, δηλαδή όσο υψηλότερο το BMI z-score τόσο μικρότερο το  $\Delta$ , ενώ το θετικό  $\Delta$  συσχετιζόταν αρνητικά με το BMI z-score, συσχετίσεις που έμεναν σημαντικές και στο διπλό μοντέλο που περιελάμβανε το φύλο.

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία το cIMT στην αριστερή ΚΚΑ είναι μεγαλύτερο συγκριτικά με της δεξιάς ΚΚΑ<sup>17</sup> πιθανότατα επειδή το πάχος του έσω - μέσου χιτώνα (IMT) της δεξιάς κοινής καρωτίδας σχετίζεται με αιμοδυναμικές παραμέτρους, ενώ το IMT της αριστερής κοινής καρωτίδας επηρεάζεται από βιοχημικούς παράγοντες, όπως είναι τα επίπεδα της ολικής- και LDL- χοληστερόλης και της γλυκόζης στο αίμα.

Στην μελέτη των Luo και συνεργατών<sup>13</sup>, το αριστερό cIMT ήταν σημαντικά υψηλότερο συγκριτικά με το δεξιό στις ηλικίες 35-65 ετών, ενώ το δεξιό αυξανόταν 10 χρόνια αργότερα από το αριστερό. Το δεξιό cIMT συσχετιζόταν καλύτερα με τις αιμοδυναμικές παραμέτρους και το αριστερό cIMT με τις βιοχημικές παραμέτρους.

## **B) cIMT σε 27 παιδιά και εφήβους με σοβαρή δυσλιπιδαιμία, πριν και μετά από τη χορήγηση ατορβαστατίνης**

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης μας, τα αγόρια με δυσλιπιδαιμία, πριν την χορήγηση της ατορβαστατίνης, είχαν σημαντικά υψηλότερο cIMT από τα αγόρια, αναλόγου ηλικίας, που δεν έπασχαν από δυσλιπιδαιμία (αναλογία ασθενών- μαρτύρων 1:2). Η διαφορά παρέμενε και μετά από διόρθωση για ηλικία, στάδιο ήβης, BMI z-score και τα επίπεδα των LDL-C, ApoB & Lp(a). Μετά από την αγωγή με

ατορβαστατίνη, το μέσο cIMT στα αγόρια ήταν χαμηλότερο από το προ θεραπείας, αν και η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Όμως, δεδομένου ότι η ηλικία είχε αυξηθεί και πολλά παιδιά είχαν γίνει πλέον έφηβοι, θα ανέμενε κανείς αύξηση και όχι μείωση του cIMT. Διαπιστώθηκε δηλαδή μια τάση μείωσης μετά τη θεραπεία στα αγόρια με δυσλιπιδαιμία, αν και το 65% από αυτά δεν είχε πετύχει τον στόχο μείωσης της LDL-C, δηλαδή <130 mg/dl. Η 75<sup>η</sup> Ε.Θ. για το μέσο cIMT στα παιδιά με δυσλιπιδαιμία προ και μετά θεραπεία ήταν 0,525 και 0,505 αντίστοιχα και στους μάρτυρες 0,470. Επιπλέον, ένα 48% των παιδιών με δυσλιπιδαιμία είχε cIMT ≥75<sup>η</sup> Ε.Θ. προ θεραπείας έναντι 26% μετά από τη θεραπεία.

Στην βιβλιογραφία δεν βρήκαμε μελέτες που να αναφέρονται στην επίδραση της αγωγής με ατορβαστατίνη σε παιδιά και σε εφήβους με HeFH. Μία μελέτη που αξιολογεί την επίδραση της ατορβαστατίνης στο cIMT, αφορά σε παιδιά με ανθεκτικό νεφρωσικό σύνδρομο και υπερχοληστερολαιμία. Μετά από 1 έτος χορήγησης, το cIMT δεν διέφερε μεταξύ των παιδιών που έλαβαν ατορβαστατίνη και αυτών που έλαβαν εικονικό (placebo) φάρμακο. Να σημειωθεί όμως ότι στη μελέτη αυτή τα επίπεδα της LDL-C δεν παρουσίασαν σημαντική μείωση μετά την χορήγηση της ατορβαστατίνης.<sup>57</sup> Αντίθετα, μετανάλυση 14 τυχαιοποιημένων μελετών σε ενήλικες ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, στην Κίνα, έδειξε ότι η προσθήκη ατορβαστατίνης σε αυτούς που ήταν σε υπογλυκαιμική αγωγή συνοδευόταν από σημαντική μείωση του cIMT. Επιπλέον, η αυξημένη δόση ατορβαστατίνης συνδεόταν με πιο σημαντική μείωση σε σύγκριση με την χαμηλότερη δόση.<sup>214</sup>

Οι περισσότερες και πιο μακροχρόνιες μελέτες στα παιδιά και στους εφήβους με HeFH αφορούν στη χορήγηση πραβαστατίνης και έχουν δείξει σημαντική βελτίωση του cIMT μετά την θεραπεία σε σύγκριση με παιδιά που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο ή σε σύγκριση με το cIMT των αδελφών τους, παρά το γεγονός ότι η μείωση των επιπέδων της LDL-C δεν ήταν η επιθυμητή.<sup>197, 202-205</sup> Καθυστέρηση της εξέλιξης του cIMT παρατηρήθηκε επίσης μετά από 2 έτη αγωγής με ροζουβοστατίνη σε παιδιά και εφήβους με HeFH. Στα 2 χρόνια αγωγής, τα παιδιά με HeFH είχαν cIMT που δεν διέφερε σημαντικά από των υγιών αδελφών τους, ενώ πριν την έναρξη της αγωγής είχαν σημαντικά υψηλότερο cIMT σε σύγκριση με τα αδέλφια τους που δεν είχαν HeFH.<sup>202,206</sup> Αντίθετα, η χορήγηση φλουβαστατίνης για 2 έτη σε παιδιά και εφήβους

με HeFH δεν έδειξε κάποια επίδραση στο cIMT, παρά την μείωση της LDL-C κατά 34%.<sup>209</sup>

Η ευεργετική δράση των στατινών στην εξέλιξη του cIMT, πιθανολογείται ότι οφείλεται είτε στην μείωση των επιπέδων της LDL-C<sup>216</sup> ή και στις αντιφλεγμονώδεις δράσεις των στατινών.<sup>217</sup> Ακόμη, ο γονότυπος του LDL-υποδοχέα ίσως παίζει κάποιο ρόλο τόσο στην εξέλιξη του cIMT, όσο και στην απάντηση στην στατίνη με μείωση της LDL-C.<sup>218</sup> Στην μελέτη μας, όπως έχει ήδη αναφερθεί, δεν διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση των επιπέδων της LDL-C με το cIMT. Επιπλέον, στην ομάδα υπό ατορβαστατίνη, το Δ της LDL-C δεν συσχετιζόταν με το Δ του cIMT.

Ο μόνος ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας του cIMT στη μελέτη μας ήταν το φύλο. Η ηλικία και το BMI δεν αποτελούσαν σημαντικούς παράγοντες στη διαμόρφωση του cIMT. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με την μελέτη του συνόλου των παιδιών με δυσλιπιδαιμία όπου διαπιστώθηκε ότι όχι μόνο το φύλο αλλά και η ηλικία και το BMI επιδρούσαν σημαντικά και ανεξάρτητα στη διαμόρφωση του cIMT. Η διαφορά αυτή στα αποτελέσματά μας πιθανότατα οφείλεται στον μικρό αριθμό των παιδιών που ήταν υπό αγωγή με ατορβαστατίνη.

Επίσης, δεν διαπιστώθηκε κάποια διαφορά στο cIMT των δυσλιπιδαιμικών παιδιών μεταξύ αυτών με αυξημένα και αυτών με φυσιολογική Lp(a). Παρόμοια αποτελέσματα έχουν αναφερθεί σε μελέτη<sup>460</sup> 257 παιδιών με δυσλιπιδαιμία όπου δεν σημειώθηκε συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων Lp (a) και του cIMT όπως και μεταξύ των επιπέδων Lp (a) και LDL-C ή επιπολασμού της LDL-C $\geq$ 190 mg / dL.

### **Γ) cIMT σε 33 έφηβες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS)**

Από τη μελέτη 33 εφήβων με PCOS προέκυψε ότι το cIMT δεν διέφερε από το cIMT εφήβων, ανάλογης ηλικίας και σταδίου Tanner, χωρίς PCOS.

Τα αποτελέσματα των μελετών που αναφέρονται σε έφηβες με PCOS είναι αντικρουόμενα, με άλλες να αναφέρουν υψηλότερο cIMT σε σύγκριση με των μαρτύρων και άλλες να μην διαπιστώνουν καμία σημαντική διαφορά. Αντίθετα, οι περισσότερες μελέτες που αναφέρονται σε νεαρές ενήλικες γυναίκες δείχνουν υψηλότερο cIMT σε αυτές με PCOS σε σύγκριση με τους μάρτυρες αναλόγου ηλικίας και BMI.

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας συμφωνούν με αυτά των Hughan και συνεργάτες,<sup>283</sup>, οι οποίοι δεν διαπίστωσαν καμία διαφορά στο cIMT παχύσαρκων PCOS-εφήβων και παχύσαρκων μη-PCOS εφήβων. Καμία διαφορά δεν βρέθηκε επίσης σε άλλες δύο μελέτες.<sup>283,461</sup>

Αντίθετα, στη μελέτη των Patel και συνεργάτες<sup>289</sup> οι έφηβες με PCOS είχαν αυξημένο cIMT από τις έφηβες χωρίς PCOS. Ακόμη, στη μελέτη του Jabbour και συνεργατών<sup>462</sup>, το PCOS ήταν ο πιο σημαντικός προβλεπτικός δείκτης του cIMT και ήταν ανεξάρτητος από το BMI. Η εφαρμογή αλλαγών στον τρόπο ζωής με μείωση του βάρους σε έφηβες με PCOS οδήγησε σε μείωση του cIMT.<sup>277</sup>

Σε ανασκόπηση 36 μελετών (Meyer και συνεργάτες, 2012) έχει επιβεβαιωθεί αυξημένο cIMT σε γυναίκες με PCOS συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες.<sup>280</sup> Σε μελέτη από την Ελλάδα<sup>297</sup> σε 75 γυναίκες με PCOS και 55 φυσιολογικούς μάρτυρες παρόμοιας ηλικίας παρατηρήθηκε αύξηση του cIMT στα άτομα με PCOS συγκριτικά με τους μάρτυρες. Στην ίδια μελέτη διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ των cIMT, ηλικίας, BMI και PCOS (multiple regression analysis).

Στην μελέτη μας, η συστολική αρτηριακή πίεση είχε σημαντική θετική συσχέτιση με το δεξιό και μέσο-cIMT, μετά τη διόρθωση για συγχυτικούς παράγοντες. Η συσχέτιση μεταξύ της διαστολικής αρτηριακής πίεσης και του cIMT δεν παρέμενε στην πολυπαραγοντική ανάλυση. Επιπλέον, σημαντική επίδραση στη διαμόρφωση του αριστερού cIMT είχε το BMI z-score ενώ η σχέση περιμέτρου μέσης προς ύψος (ΠΜ/Υ). Όσο υψηλότερο το BMI z-score τόσο υψηλότερο το cIMT.

Θετική συσχέτιση μεταξύ της συστολικής αρτηριακής πίεσης και του cIMT έχει επίσης αναφερθεί σε νεαρές γυναίκες με PCOS από τους Jabbour και συνεργάτες<sup>462</sup>.

Από τη σύγκριση του cIMT μεταξύ των παχύσαρκων και των υγιούς βάρους εφήβων με PCOS δεν διαπιστώθηκε κάποια σημαντική διαφορά. Η μη ανεύρεση διαφοράς πιθανόν να οφείλεται και στον μικρό πληθυσμό της μελέτης, ιδιαίτερα των εφήβων με φυσιολογικό βάρος.

Το αυξημένο cIMT στις γυναίκες με PCOS συγκριτικά με τις γυναίκες χωρίς PCOS, που αναφέρεται σε διάφορες μελέτες, πιθανολογείται ότι μπορεί να οφείλεται σε παράγοντες όπως η δυσλιπιδαιμία, η αντίσταση στην ινσουλίνη, η παχυσαρκία και η φλεγμονή, που απαντώνται συχνά στις πάσχουσες από το PCOS.<sup>283</sup> Οι διαφορές που παρατηρούνται μεταξύ των μελετών μπορούν να εξηγηθούν, εν μέρει, από την



διαφορετική επίπτωση των διαφόρων φαινοτύπων του PCOS και την επίπτωση των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου μεταξύ αυτών.<sup>462</sup>

#### **Δ) cIMT σε 50 παιδιά και εφήβους με χρόνια νεφρική νόσο (XNN)**

Από τη μελέτη 50 παιδιών με XNN (23 υπό καμία ή συντηρητική αγωγή, 11 υπό αιμοκάθαρση και 16 μεταμοσχευμένα) και 50 υγιών παιδιών αναλόγου ηλικίας και φύλου προέκυψε ότι τα παιδιά με XNN είχαν υψηλότερο cIMT σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Τα μεταμοσχευμένα παιδιά είχαν σημαντικά υψηλότερο cIMT από τους μάρτυρες αναλόγου ηλικίας και φύλου. Στα παιδιά υπό αιμοκάθαρση διέφερε σημαντικά μόνο το αριστερό και μέσο cIMT.

Από τους δείκτες νεφρικής λειτουργίας, τα αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης αποτελούσαν ανεξάρτητο προβλεπτικό παράγοντα του cIMT, μετά από διόρθωση για άλλους συγχυτικούς παράγοντες, στο σύνολο των ασθενών.

Από τη μελέτη στο σύνολο των ασθενών-μαρτύρων, οι παράγοντες που συσχετιζόνταν με το cIMT ήταν η σχέση ΠΜ/Υψος, τα επίπεδα της Non-HDL, των τριγλυκεριδίων και της κρεατινίνης. Μετά από διόρθωση για τους συγχυτικούς παράγοντες, το cIMT είχε σημαντική θετική συσχέτιση με την κρεατινίνη, ενώ το μέσο cIMT είχε επίσης σημαντική θετική συσχέτιση με τη σχέση ΠΜ/Υψος. Αύξηση της Cr κατά 100 μονάδες αυξάνει την τιμή του μέσου cIMT κατά 2,0 μονάδες. Αύξηση της σχέσης ΠΜ/Υψος κατά 100 μονάδες αυξάνει την τιμή του cIMT- AVG κατά 17,2 μονάδες. Αντίθετα, δεν διαπιστώθηκε κάποια σημαντική συσχέτιση του cIMT με την παρουσία ή μη δυσλιπιδαιμίας και αντίστασης στην ινσουλίνη.

Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με τα αποτελέσματα άλλων μελετών, όπου τα παιδιά με XNN έχουν αυξημένο cIMT σε σύγκριση με τους μάρτυρες.<sup>306, 308-311</sup> Η αύξηση αυτή φαίνεται ότι σχετίζεται αρνητικά με τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης.<sup>303</sup> Αυξημένο cIMT έχει παρατηρηθεί σε παιδιά και εφήβους, ηλικίας 10-20 ετών, με διαφορετικού σταδίου XNN συγκριτικά με τους μάρτυρες αναλόγου ηλικίας και φύλου. Η αύξηση ήταν σημαντικότερη στους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση.<sup>312</sup> Γενικά, στους ασθενείς με XNN και σε αυτούς υπό αιμοκάθαρση το cIMT φαίνεται ότι αυξάνεται με την πάροδο του χρόνου.<sup>298</sup> Αυξημένο cIMT παιδιών και εφήβων με XNN (GFR: 30-90 ml/min) συγκριτικά με τους μάρτυρες, μετά από διόρθωση για την ηλικία, το φύλο και τη φυλή, έχει επίσης αναφερθεί από τους Brady και συνεργάτες (ΗΠΑ,

2012). Οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι τα παιδιά με ΧΝΝ εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο ΚΑΝ καθώς στην πλειοψηφία τους έχουν υπέρταση, δυσλιπιδαιμία και παχυσαρκία.<sup>306</sup> Παλαιότερη μελέτη από τους Mitsnefes και συνεργάτες (ΗΠΑ, 2004)<sup>314</sup> είχε δείξει αυξημένο cIMT σε 31 μεταμοσχευμένα παιδιά, σε σύγκριση με 33 υγιή παιδιά παρόμοιας ηλικίας και φύλου, παρά τη φυσιολογική λειτουργία του μοσχεύματος θέτοντας την υπόνοια της πρόωμης αθηροσκλήρυνσης.

Σημαντικά χαμηλότερο cIMT σε παιδιά μετά από επιτυχημένη μεταμόσχευση νεφρού συγκριτικά με των παιδιών σε αιμοκάθαρση,<sup>298, 311</sup> αλλά και αυτών με ΧΝΝ σταδίου 2-4 έχουν αναφερθεί.<sup>312</sup> Μάλιστα, μετά από τη μεταμόσχευση παρατηρήθηκε υποστροφή του cIMT των ασθενών που ήταν σε χρόνια αιμοκάθαρση, η οποία πιθανολογήθηκε ότι σχετίζεται με την αναστροφή της ουραιμικής κατάστασης.<sup>298</sup> Επίσης, η χαμηλότερη αρτηριακή πίεση και τα φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης αίματος σε σύγκριση με τους αιμοκαθαιρούμενους, ίσως παίζουν κάποιο ρόλο.<sup>315</sup> Αντίθετα, σε μια άλλη προοπτική μελέτη, 4 έτη μετά από τη μεταμόσχευση, το cIMT δεν μεταβλήθηκε, παρά τη σχετικά καλή λειτουργία του μοσχεύματος.<sup>318</sup>

#### **Ε) cIMT σε 77 παιδιά και εφήβους με νεοπλασματική νόσο**

Από τα αποτελέσματα της μελέτης στα παιδιά με νεοπλασματική νόσο φάνηκε ότι το cIMT δεν διέφερε σημαντικά από αυτό των μαρτύρων, ανάλογης ηλικίας και φύλου (αναλογία ασθενείς – μάρτυρες 1:1).

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας συμφωνούν με παλαιότερες μελέτες σε άτομα με ιστορικό ΟΛΛ στην παιδική ηλικία, συγκριτικά με τους φυσιολογικούς μάρτυρες όπου δεν παρατηρήθηκε αύξηση στο cIMT.<sup>359,360</sup>

Στην μελέτη των Sadurska και συνεργατών,<sup>342</sup> οι 64 επιζώντες από ΟΛΛ είχαν αυξημένο cIMT συγκριτικά με τους 36 υγιείς μάρτυρες παρόμοιας ηλικίας και φύλου, επιβεβαιώνοντας ότι τα παιδιά που έλαβαν αντινεοπλασματική θεραπεία έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης πρόωμης αθηροσκλήρωσης. Επίσης, αυξημένο cIMT έχει αναφερθεί στους επιζήσαντες από όγκο του ΚΝΣ σε σύγκριση με τους επιζήσαντες από λευχαιμία.<sup>326</sup> Οι περισσότεροι μελετητές συμφωνούν ότι η ακτινοθεραπεία καθώς και ορισμένα σχήματα χημειοθεραπείας αποτελούν γνωστούς προδιαθεσικούς παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη πρόωρης αρτηριακής νόσου.<sup>368</sup>

Επίσης, όπως και στο σύνολο των παιδιών με και χωρίς δυσλιπιδαιμία που μελετήσαμε, τα αγόρια είχαν υψηλότερο cIMT σε σύγκριση με τα κορίτσια, ενώ η διάμεση ηλικία δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων.

Η ηλικία ήταν σημαντικός προβλεπτικός παράγοντας του cIMT σε ασθενείς και μάρτυρες. Όμως εξετάζοντας ξεχωριστά αγόρια-κορίτσια, στα κορίτσια η ηλικία δεν είχε κάποια επίδραση στο cIMT. Αντίθετα, στα αγόρια η ηλικία είχε σημαντική επίδραση στο δεξιό, αριστερό και μέσο cIMT ( $p<0,001$   $p=0,008$  &  $p<0,001$ ) μέχρι και την ηλικία των 15 ετών ενώ στη συνέχεια έχανε τη σημαντικότητά της.



## B.5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

1. Το μέσο και διάμεσο cIMT δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ παιδιών και εφήβων με και χωρίς δυσλιπιδαιμία, γεγονός που δείχνει ότι η κατάλληλη παρέμβαση μπορεί να καθυστερήσει ή να προλάβει την εξέλιξη της αθηροσκληρωτικής νόσου. Το ίδιο ίσχυε και από την συγκριτική μελέτη ξεχωριστά μεταξύ αγοριών με και χωρίς δυσλιπιδαιμία και κοριτσιών με και χωρίς δυσλιπιδαιμία.
2. Η ηλικία, το φύλο και το BMI, αποτελούν ανεξάρτητους προβλεπτικούς παράγοντες του cIMT στα παιδιά και στους εφήβους με δυσλιπιδαιμία. Όσο μεγαλύτερη η ηλικία τόσο υψηλότερο το cIMT. Τα κορίτσια έχουν σημαντικά χαμηλότερο cIMT από τα αγόρια, ανεξάρτητα από ηλικία και BMI. Τα παχύσαρκα παιδιά έχουν σημαντικά υψηλότερο cIMT σε σύγκριση με τα φυσιολογικού βάρους αλλά και τα υπέρβαρα. Η ηλικία και το φύλο αποτελούν επίσης καθοριστικούς παράγοντες του cIMT στα παιδιά με φυσιολογικά επίπεδα λιπιδίων-λιποπρωτεϊνών, ενώ το BMI έχανε τη σημαντικότητά του στο πολλαπλό μοντέλο.
3. Στο σύνολο των παιδιών, αλλά και ξεχωριστά στην ομάδα των δυσλιπιδαιμικών και των μαρτύρων, το στάδιο ήβης κατά Tanner, παρόλο που στην μονοπαραγοντική ανάλυση φαινόταν να επιδρά στη διαμόρφωση του cIMT, έχανε τη σημαντικότητά του όταν προστίθετο στο πολλαπλό μοντέλο.
4. Από τα επίπεδα λιπιδίων, λιποπρωτεϊνών και απολιποπρωτεϊνών, η πολυπαραγοντική ανάλυση στην ομάδα των παιδιών με δυσλιπιδαιμία, έδειξε ότι σημαντική επίδραση στη διαμόρφωση του cIMT είχαν τα πολύ αυξημένα επίπεδα της LDL ( $\geq 190$  mg/dl), τα επίπεδα της Non-HDL και της ApoB και οι αθηρωματικοί δείκτες LDL/HDL και ApoB/ApoA1. Αντίθετα, άλλοι παράγοντες όπως τα αυξημένα τριγλυκερίδια και τα χαμηλά επίπεδα των HDL και ApoA1, που στην μονοπαραγοντική είχαν σημαντική επίδραση, στο πολλαπλό μοντέλο έχαναν την σημαντικότητά τους.
5. Το 42,4% των παιδιών και εφήβων με δυσλιπιδαιμία είχαν, εκτός από αυξημένη LDL-C, και αυξημένη Lp(a) ( $\geq 30$  mg/L). Τα επίπεδα της Lp(a) δεν φάνηκε να

επιδρούν στη διαμόρφωση του cIMT, ακόμη και όταν το cutoff για την Lp(a) τίθετο σε  $\geq 100$  mg/dl.

6. Το θετικό οικογενειακό ιστορικό δυσλιπιδαιμίας και πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου αποτελούσε σημαντικό προβλεπτικό παράγοντα του cIMT των παιδιών
7. Η χορήγηση ατορβαστατίνης στα παιδιά με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία, είχε ως αποτέλεσμα μια τάση μείωσης του cIMT, μόνο στα αγόρια, αν και στην πλειοψηφία τους δεν είχαν επιτύχει τον στόχο μείωσης της LDL-C. Επιπλέον, οι τιμές του cIMT ήταν σημαντικά υψηλότερες στα αγόρια με δυσλιπιδαιμία, πριν την χορήγηση της φαρμακευτικής αγωγής, συγκριτικά με των μαρτύρων ανάλογης ηλικίας και φύλου. Ακόμη, τα αγόρια είχαν σημαντικά υψηλότερο cIMT από τα κορίτσια.
8. Στις έφηβες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, το cIMT δεν διέφερε σημαντικά από των μαρτύρων ανάλογης ηλικίας και σταδίου Tanner .
9. Τα παιδιά με XNN, συμπεριλαμβανομένων και αυτών που είχαν μεταμοσχευθεί, είχαν σημαντικά υψηλότερο cIMT από τους ανάλογης ηλικίας και φύλου μάρτυρες. Τα επίπεδα κρεατινίνης αποτελούσαν ανεξάρτητο προβλεπτικό παράγοντα του cIMT. Επιπλέον, στο μέσο cIMT επιδρούσε σημαντικά και η σχέση ΠΜ/Υψος.
10. Στα παιδιά με νεοπλασματική νόσο, το cIMT δεν διέφερε σημαντικά από των υγιών παιδιών ανάλογης ηλικίας και φύλου. Τα αγόρια είχαν υψηλότερο cIMT σε σύγκριση με τα κορίτσια και η ηλικία ήταν σημαντικός προβλεπτικός παράγοντας του cIMT σε αντίθεση με τα κορίτσια.

## B.6. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Η αθηροσκλήρυνση ξεκινά από την παιδική ηλικία και εκδηλώνεται στην ενήλικη ζωή. Η έγκαιρη ανίχνευσή της είναι σημαντική για την αποφυγή ή καθυστέρηση εκδήλωσης καρδιαγγειακής νόσου. Η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη μη επεμβατική μέθοδος για την εκτίμηση της αθηροσκλήρυνσης είναι η μέτρηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα στην κοινή καρωτίδα (cIMT). Η μέτρηση του cIMT αποτελεί μια απλή, φθηνή και αναπαραγώγιμη μέθοδο για την εκτίμηση και παρακολούθηση των παιδιών και των εφήβων που είναι σε αυξημένο κίνδυνο πρόωμης αθηροσκληρωτικής νόσου όπως είναι αυτά με δυσλιπιδαιμία.

**Σκοπός:** Σκοπός της μελέτης είναι η εκτίμηση του cIMT με τη βοήθεια του B-mode υπερηχογραφήματος σε παιδιά και εφήβους με δυσλιπιδαιμία και άλλα χρόνια νοσήματα και η συσχέτισή του με το δείκτη μάζας-σώματος, τη βασική νόσο και την αντιμετώπισή της.

**Υλικό – Μέθοδος:** Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελείται από 1626 παιδιά και εφήβους (825 άρρενα), ηλικίας 4 - 18,3 ετών, 1149 με δυσλιπιδαιμία, 286 με φυσιολογικό λιπιδόγραμμα (μάρτυρες), 27 με οικογενή υπερχοληστερολαιμία που τέθηκαν σε αγωγή με ατορβαστατίνη, 33 έφηβες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS), 50 με χρόνια νεφρική νόσο (XNN) και 77 με νεοπλασματική νόσο. Σε όλους τους συμμετέχοντες, το cIMT μετρήθηκε σε 6 σημεία σε κάθε πλευρά και υπολογίστηκε ο μέσος όρος με τη χειροκίνητη μέθοδο. Επιπλέον, ελήφθη ατομικό και οικογενειακό ιστορικό και έγινε λεπτομερής κλινική εξέταση. Ο εργαστηριακός έλεγχος περιελάμβανε πλήρες λιπιδόγραμμα νηστείας, έλεγχο νεφρικής, ηπατικής και θυρεοειδικής λειτουργίας και γενική αίματος. Στα παιδιά με XNN, ο έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας ήταν πιο εκτεταμένος και στις έφηβες με PCOS έγινε έλεγχος για αντίσταση στην ινσουλίνη. Τα παιδιά που τέθηκαν σε φαρμακευτική αγωγή εκτιμήθηκαν πριν και μετά την αγωγή.

**Αποτελέσματα:** Τα αποτελέσματα της μελέτης ανά ομάδα πληθυσμού έχουν ως εξής:  
**1<sup>ον</sup>) Ομάδα ατόμων με και χωρίς δυσλιπιδαιμία:** Το μέσο και διάμεσο cIMT δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων, ακόμη και στο ίδιο φύλο. Η ηλικία και το φύλο ήταν σημαντικοί ανεξάρτητοι προβλεπτικοί παράγοντες του cIMT και στις δύο

ομάδες. Όσο μεγαλύτερη η ηλικία τόσο υψηλότερο το cIMT, ενώ τα κορίτσια είχαν σημαντικά χαμηλότερο cIMT από τα αγόρια, ανεξάρτητα από ηλικία και BMI. Το BMI ήταν σημαντικός ανεξάρτητος προβλεπτικός παράγοντας μόνο στην ομάδα με δυσλιπιδαιμία. Τα παχύσαρκα παιδιά, στο σύνολό τους, είχαν σημαντικά υψηλότερο cIMT σε σύγκριση με τα φυσιολογικού βάρους και τα υπέρβαρα. Το στάδιο ήβης κατά Tanner, μετά από διόρθωση για συγχυτικούς παράγοντες, δεν επιδρούσε στη διαμόρφωση του cIMT. Στην ομάδα της δυσλιπιδαιμίας, σημαντική επίδραση στη διαμόρφωση του cIMT είχαν οι: LDL  $\geq$ 190 mg/dl, Non-HDL, ApoB, αθηρωματικοί δείκτες LDL/HDL & ApoB/ApoA1 (πολυπαραγοντική ανάλυση). Το 42,4% των ατόμων με δυσλιπιδαιμία είχαν επίσης αυξημένη Lp(a) ( $\geq$  30 mg/L), η οποία δεν επιδρούσε στη διαμόρφωση του cIMT, ακόμη και όταν το cutoff) τίθετο σε  $\geq$ 100 mg/dl. Το θετικό οικογενειακό ιστορικό δυσλιπιδαιμίας και πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου αποτελούσε σημαντικό προβλεπτικό παράγοντα του cIMT των παιδιών.

**2<sup>ον</sup>) Ομάδα δυσλιπιδαιμίας που έλαβαν αγωγή με ατορβαστατίνη:** Τα αγόρια εμφάνισαν τάση μείωσης του cIMT μετά από 7-35 μήνες χορήγησης, αν και στο 65% δεν είχε επιτευχθεί ο στόχος μείωσης της LDL-C (<130 mg/dl). Το cIMT πριν την έναρξη της αγωγής, ήταν σημαντικά υψηλότερο από των αγοριών ανάλογης ηλικίας με φυσιολογικό λιπιδόγραμμα. Τα αγόρια είχαν σημαντικά υψηλότερο cIMT από τα κορίτσια.

**3<sup>ον</sup>) Ομάδα εφήβων με PCOS:** Το cIMT δεν διέφερε από το cIMT εφήβων, ανάλογης ηλικίας και σταδίου Tanner, χωρίς PCOS. Σημαντική θετική συσχέτιση με το cIMT είχαν η συστολική αρτηριακή πίεση και το BMI z-score.

**4<sup>ον</sup>) Ομάδα ατόμων με XNN:** Από τους 50 συμμετέχοντες, οι 11 ήταν υπό αιμοκάθαρση και οι 16 μεταμοσχευμένοι. Στο σύνολο των ασθενών, το cIMT ήταν σημαντικά υψηλότερο από αυτό των 50 υγιών μαρτύρων αναλόγου ηλικίας και φύλου και είχε σημαντική θετική συσχέτιση με τη σχέση περιμέτρου μέσης προς ύψος (ΠΜ/Υψος). Στην ομάδα των ασθενών, τα αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης αποτελούσαν σημαντικό ανεξάρτητο προβλεπτικό παράγοντα του cIMT.

**5<sup>ον</sup>) Ομάδα ατόμων με νεοπλασματική νόσο:** Το cIMT δεν διέφερε σημαντικά από αυτό των μαρτύρων, ανάλογης ηλικίας και φύλου. Στο σύνολο ασθενών – μαρτύρων, τα αγόρια είχαν σημαντικά υψηλότερο cIMT σε σύγκριση με τα κορίτσια, ενώ η ηλικία τους δεν διέφερε σημαντικά. Μόνο στα αγόρια, η ηλικία επιδρούσε σημαντικά στο cIMT.



**Συμπεράσματα:** Η απουσία σημαντικής διαφοράς στο cIMT των παιδιών και εφήβων με δυσλιπιδαιμία ή με νεοπλασματική νόσο και των εφήβων με PCOS από των υγιών παιδιών και εφήβων με φυσιολογικό λιπιδόγραμμα, δείχνει ότι η κατάλληλη παρέμβαση μπορεί να καθυστερήσει ή να προλάβει την εξέλιξη της αθηροσκληρωτικής νόσου. Η ηλικία και το φύλο αποτελούν τους πιο σημαντικούς προβλεπτικούς παράγοντες του cIMT. Τα παχύσαρκα παιδιά με δυσλιπιδαιμία έχουν σημαντικά υψηλότερο cIMT από τα λεπτόσωμα. Μόνο τα πολύ υψηλά επίπεδα της LDL φαίνεται να επιδρούν στη διαμόρφωση του cIMT. Το θετικό οικογενειακό ιστορικό δυσλιπιδαιμίας και πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου είναι σημαντικός προβλεπτικός παράγοντας του cIMT των παιδιών. Η αγωγή με ατορβαστατίνη φαίνεται ότι μειώνει τον ρυθμό εξέλιξης του cIMT στα αγόρια με οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Οι ασθενείς με XNN, συμπεριλαμβανομένων των μεταμοσχευμένων, βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο πρώιμης αθηροσκλήρωσης, όπως αυτό προκύπτει από το σημαντικά υψηλότερο cIMT σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Επιπλέον, σημαντική επίδραση στην αύξηση του cIMT έχει η κοιλιακή κατανομή του λίπους, όπως εκτιμήθηκε από τη σχέση της ΠΜ/Υψος και ο βαθμός έκπτωσης της νεφρικής τους λειτουργίας.



## B.7. ABSTRACT

**Introduction:** Atherosclerosis begins in childhood and manifests itself in adulthood. Early detection is important to prevent or delay the onset of cardiovascular disease. The most widely used non-invasive method for the assessment of atherosclerosis is the measurement of the intima media thickness in the common carotid artery (cIMT). The cIMT measurement is a simple, inexpensive, and reproducible method for assessing and monitoring children and adolescents who are at increased risk for early atherosclerotic disease such as those with dyslipidemia.

**Objectives:** The aim of the study was to evaluate cIMT with the help of B-mode ultrasound in children and adolescents with dyslipidemia and other chronic diseases and its correlation with body mass index, the underlying disease and its treatment.

**Material and Methods:** The study population consists of 1626 children and adolescents (825 males), aged 4 - 18.3 years, 1149 with dyslipidemia, 286 with normal lipid profile (controls), 27 with familial hypercholesterolemia treated with atorvastatin, 33 adolescents with polycystic ovary syndrome (PCOS), 50 with chronic kidney disease (CKD) and 77 with neoplastic disease. cIMT was measured at 6 points on each side in all participants and the mean of the measurements was calculated by the manual method. Moreover, an individual and family history was obtained and a detailed clinical examination was performed. A fasting lipid profile, markers of renal, hepatic and thyroid function, and a complete blood count were assessed. In children with CKD, a more extensive monitoring of renal function was performed and adolescents with PCOS were evaluated for insulin resistance. Children who were on medication were evaluated before and after treatment.

**Results:** The results of the study by population group are as follows:

**1<sup>st</sup>) Group of individuals with and without dyslipidemia:** Mean and median cIMT did not differ significantly between the two groups, even in the same sex. Age and gender were important independent predictors of cIMT in both groups. The older the age the higher cIMT, while girls had significantly lower cIMT than boys, regardless of age and BMI. BMI was a significant independent predictor only in the group with dyslipidemia. Obese children had significantly higher cIMT compared to normal

weight and overweight ones. Tanner's pubertal stage, after correction for confounding factors, did not affect cIMT. In the dyslipidemia group, cIMT was significantly correlated with LDL  $\geq 190$  mg / dl, Non-HDL, ApoB, and atherosclerotic markers LDL / HDL & ApoB / ApoA1 (multifactorial analysis). 42.4% of subjects with dyslipidemia had also elevated Lp (a) ( $\geq 30$  mg / L), which did not affect cIMT, even when the cutoff was  $\geq 100$  mg / dl. A positive family history of dyslipidemia and early cardiovascular disease was an important predictor of pediatric cIMT.

**2<sup>nd</sup>) Dyslipidemia group treated with atorvastatin:** Males showed a tendency to decrease cIMT after 7-35 months of administration, although in 65% of them the LDL-C reduction target ( $< 130$  mg / dl) was not achieved. The cIMT before treatment was significantly higher than that of males of similar age with a normal lipid profile. Males had significantly higher cIMT than females.

**3<sup>rd</sup>) Group of adolescents with PCOS:** The cIMT was no different from the cIMT of adolescents, of similar age and Tanner stage, without PCOS. Systolic blood pressure and BMI z-score had a significant positive correlation with cIMT.

**4<sup>th</sup>) Group of individuals with CKD:** Among the 50 participants, 11 were on dialysis and 16 were renal transplant recipients. The cIMT of CKD patients was significantly higher than that of the 50 sex- and age-matched healthy controls and had a significant positive correlation with the waist-to-height (PM / Height) ratio. In the patient group, elevated creatinine levels were a significant independent predictor of cIMT.

**5<sup>th</sup>) Group of participants with neoplastic disease:** the cIMT did not differ significantly to sex- and age-matched controls. In the total population (patients and controls), boys had significantly higher cIMT compared to girls, while their age did not differ significantly. The age had a significant correlation with cIMT only in boys.

**Conclusions:** The absence of a significant difference in cIMT of children and adolescents with dyslipidemia or neoplastic disease and of adolescents with PCOS from healthy children and adolescents with normal lipid profiles indicates that appropriate intervention may delay or prevent the progression of atherosclerotic disease. Age and gender are the most important predictors of cIMT. Obese children with dyslipidemia have a significantly higher cIMT than leptosomes. Only very high levels of LDL appear to affect cIMT. A positive family history of dyslipidemia and early cardiovascular disease is an important predictor of cIMT in the pediatric population. Atorvastatin treatment appears to reduce the rate of cIMT progression in boys with familial

hypercholesterolemia. Patients with CKD, including transplant recipients, are at increased risk of early atherosclerosis, as they have significantly higher cIMT compared to controls. In addition, a significant effect on the increase of cIMT has the abdominal fat distribution, as estimated by the ratio of PM / Height, as well as the degree of renal impairment.



## **B.8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Rodrigues AN, Abreu GR, Resende RS, Goncalves WLS, Gouvea SA. Cardiovascular risk factor investigation: a pediatric issue. *Int J Gen Med.* 2013; 6: 57–66.
2. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman III WP, Tracy RE, Wattigney WA, for the Bogalusa Heart Study. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Engl J Med.* 1998;338:1650-6.
3. McGill HC Jr, McMahan CA, Herderick EE, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP, for the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr.* 2000; 72:1307S-15S.
4. Wiegman A, Gidding S, Watts G, et al., for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J.* 2015;36: 2425–37.
5. Järvisalo MJ, Jartti L, Näntö-Salonen K, et al. Increased aortic intima-media thickness: a marker of preclinical atherosclerosis in high-risk children. *Circulation.* 2001;104: 2943–7.
6. Skrzypczyk P, Panczyk-Tomaszewska M. Methods to evaluate arterial structure and function in children - State-of-the art knowledge. *Adv Med Sci.* 2017;62:280-94.
7. Rubba P, Iannuzzi A, Faccenda F, De Leo F, Pauciullo P. Non-invasive vascular detection of early signs of atherosclerosis in hypercholesterolemic children: why and how. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2001;11 (Suppl 5):10-15.
8. Bots ML, Sutton-Tyrrell K. Lessons from the past and promises for the future for carotid intima-media thickness. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:1599-1604.
9. Narverud I, Retterstøl K, Iversen PO, et al. Markers of atherosclerotic development in children with familial hypercholesterolemia: a literature review. *Atherosclerosis.* 2014;235:299–309.
10. Lande MB, Carson NL, Roy J, Meagher CC. Effects of childhood primary hypertension on carotid intima media thickness: a matched controlled study. *Hypertension.* 2006;48:40–4.

11. Κώτσης Β., Αντζα Χ., Σταμπούλη Σ. Αθηροσκλήρωση στην παιδική και την εφηβική ηλικία. *Hellenic Journal of Atherosclerosis* 2015; 6(1):27–35.
12. Stein JH. Carotid ultrasound in children: a window to arterial ageing. *Heart* 2009; 95: 611-2.
13. Luo X, Yang Y, Cao T, Li Z. Differences in left and right carotid intima-media thickness and the associated risk factors. *Clin Radiol* 2011; 66(5):393-8
14. Najjar SS, Scuteri A, Lakatta EG. Arterial aging: is it an immutable cardiovascular risk factor? *Hypertension* 2005;;46(3):454-62.
15. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Desvarieux M, et al.; Advisory Board of the 3rd Watching the Risk Symposium 2004, 13th European Stroke Confere. Mannheim intima-media thickness consensus *Cerebrovasc Dis* 2004;18:346-9.
16. Dalla Pozza R, Ehringer-Schetitska D, Fritsch P, et al. Association for European Paediatric Cardiology Working Group Cardiovascular Prevention. Intima media thickness measurement in children: A statement from the Association for European Paediatric Cardiology (AEPIC) Working Group on Cardiovascular Prevention endorsed by the Association for European Paediatric Cardiology. *Atherosclerosis* 2015; 238(2):380-7.
17. Foerch C, Buehler A, von Kegler S, Sitzer M. Intima-media thickness side differences are limited to the common carotid artery. *Hypertension*. 2003 Dec;42(6):e17.
18. Urbina EM, Williams RV, Alpert BS, et al. American Heart Association Atherosclerosis. Obesity in Youth Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Y, Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents: recommendations for standard assessment for clinical research: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2009; 54: 919-50.
19. Epifanio M, Baldisserotto M, Sarria EE, et al. Ultrasound Evaluation of Carotid Intima-Media Thickness in Children. *J Atheroscler Thromb* 2015;22(11):1141-7.
20. Davis PH, Dawson JD, Blecha MB, et al. Measurement of aortic intimal-medial thickness in adolescents and young adults. *Ultrasound Med Biol* 2010;36(4):560-5.



21. Vilas Freire CM, Pinho Ribeiro AL, Lima Barbosa FB, et al. Comparison between automated and manual measurements of carotid intima-media thickness in clinical practice. *Vasc Health Risk Manag* 2009; 24:811-7.
22. Huang K, Zou CC, Yang XZ, et al. Carotid intima-media thickness and serum endothelial marker levels in obese children with metabolic syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010;164(9):846-51.
23. Bohm B, Hartmann K, Buck M, Oberhoffer R. Sex differences of carotid intima-media thickness in healthy children and adolescents, *Atherosclerosis* 2009; 206:458-63.
24. Zanini JLSS, Rodrigues TMB, Barra CB, Filgueiras MFTF, Silva IN. Intima - media thickness of the carotid arteries is affected by pubertal maturation in healthy adolescents. *Rev Paul Pediatr* 2019;37(4):428-34.
25. Jourdan C, Wühl E, Litwin M, et al. Normative values for intima-media thickness and distensibility of large arteries in healthy adolescents. *J Hypertens* 2005;23:1707-15.
26. Sarkola T, Manhiot C, Slorach C, Bradley TJ, Hui W, Mertens L, et al. Evolution of the arterial structure and function from infancy to adolescence is related to anthropometric and blood pressure changes *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32(10):2516-24.
27. Doyon A, Kracht D, Bayazit AK, et al, 4C Study Consortium. Carotid artery intima-media thickness and distensibility in children and adolescents: reference values and role of body dimensions. *Hypertension* 2013;62(3):550-6.
28. Wiegman A, de Groot E, Hutten BA, Rodenburg J, Gort J, Bakker HD, et al. Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolaemia. *Lancet* 2004 Jan 31;363(9406):369-70.
29. Engelen L, Ferreira I, Stehouwer CD, ET AL. Reference Values for Arterial Measurements Collaboration. Reference intervals for common carotid intima-media thickness measured with echotracking: relation with risk factors. *Eur Heart J* 2013; 34:2368-80.
30. Osika W, Dangardt F, Montgomery SM, Volkmann R, Gan LM, Friberg P. Sex differences in peripheral artery intima, media and intima media thickness in children and adolescents *Atherosclerosis* 2009 Mar;203(1):172-7.
31. Sass C, Herbeth B, Chapet O, et al. Intima-media thickness and diameter of carotid and femoral arteries in children, adolescents and adults from the

- Stanislas cohort: effect of age, sex, anthropometry and blood pressure. *J Hypertens* 1998;16:1593-602.
32. Morrison KM, Dyal L, Conner W, Helden E, Newkirk L, Yusuf S, Lonn E. Cardiovascular risk factors and non-invasive assessment of subclinical atherosclerosis in youth. *Atherosclerosis* 2010 Feb;208(2):501-5.
  33. Stabouli S, Kotsis V, Karagianni C, Zakopoulos N, Konstantopoulos A. Blood pressure and carotid artery intima-media thickness in children and adolescents: the role of obesity *Hellenic J Cardiol* 2012;53(1):41-7.
  34. Ishizu T, Ishimitsu T, Yanagi H, et al. Effect of age on carotid arterial intima-media thickness in childhood. *Heart Vessels* 2004;19(4):189-95.
  35. Zhao M, López-Bermejo A, Caserta CA, Medeiros CCM, Kollias A, Bassols J, et al., International Childhood Vascular Structure Evaluation Consortium. Metabolically Healthy Obesity and High Carotid Intima-Media Thickness in Children and Adolescents: International Childhood Vascular Structure Evaluation Consortium. *Diabetes Care* 2019 Jan;42(1):119-25.
  36. Day TG, Park M, Kinra S. The association between blood pressure and carotid intima-media thickness in children: a systematic review *Cardiol Young* 2017 Sep;27(7):1295-305.
  37. Foegh ML, Asotra S, Howell MH, Ramwell PW. Estradiol inhibition of arterial neointimal hyperplasia after balloon injury. *J Vasc Surg* 1994; 19:722–6.
  38. Morales DE, McGowan KA, Grant DS, et al. Estrogen promotes angiogenic activity in human umbilical vein endothelial cells in vitro and in a murine model. *Circulation* 1995; 91:755–63.
  39. Juonala M, Magnussen CG, Venn A, et al. Influence of age on associations between childhood risk factors and carotid intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study, the Childhood Determinants of Adult Health Study, the Bogalusa Heart Study, and the Muscatine Study for the International Childhood Cardiovascular Cohort (i3C) Consortium. *Circulation* 2010;122:2514-20.
  40. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999; 340:1801–11.
  41. Tamura H, Suzue T, Jitsunari F, Hirao T. Evaluation of carotid arterial intima-media thickness (IMT) and its relation to clinical parameters in Japanese children. *Acta Med Okayama* 2011;65(1):21-5.

42. Ried-Larsen M, Grøntved A, Møller NC, Larsen KT, Froberg K, Andersen LB. Associations between objectively measured physical activity intensity in childhood and measures of subclinical cardiovascular disease in adolescence: prospective observations from the European Youth Heart Study. *Br J Sports Med* 2014;48:1502-7.
43. Calabrò MP, Carerj S, Russo MS, et al. Carotid artery intima-media thickness and stiffness index  $\beta$  changes in normal children: role of age, height and sex. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2017;18(1):19-27.
44. Schmidt C, Wendelhag I. How can the variability in ultrasound measurement of intima-media thickness be reduced? Studies of interobserver variability in carotid and femoral arteries. *Clin Physiol* 1999; 19:45–55.
45. Mittelman SD, Gilsanz P, Mo AO, Wood J, Dorey F, Gilsanz V. Adiposity predicts carotid intima-media thickness in healthy children and adolescents *J Pediatr* 2010 Apr;156(4):592-7.
46. White D, Place R, Michael T, Hoffman E, Gordon PM, Visich P. The Relationship between Coronary Artery Disease Risk Factors and Carotid Intima-Media Thickness in Children *J Pediatr* 2017 Nov;190:38-42.
47. Epure AM, Leyvraz MI, Mivelaz Y, Di Bernardo S, da Costa B, Chiolero A, Sekarski N. Risk factors and determinants of carotid intima-media thickness in children: protocol for a systematic review and meta-analysis *BMJ Open* 2018 Jun 4;8(6):e019644.
48. Epure AM, Rios-Leyvraz M, Anker D, Di Bernardo S, da Costa BR, Chiolero A, Sekarski N. Risk factors during first 1,000 days of life for carotid intima-media thickness in infants, children, and adolescents: A systematic review with meta-analyses. *PLoS Med* 2020 Nov 23;17(11):e1003414.
49. Berenson GS. Bogalusa Heart Study: a long-term community study of a rural biracial (Black/White) population. *Am J Med Sci* 2001; 322:293–300.
50. Montali A, Truglio G, Martino F, et al. Atherogenic dyslipidemia in children: evaluation of clinical, biochemical and genetic aspects. *PLoS One* 2015; 10:e0120099.
51. Ference BA, Majeed F, Penumetcha R, et al. Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: a 2x2 factorial mendelian randomization study. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65:1552–61.

52. McMahan CA, Gidding SS, Fayad ZA, et al. Risk scores predict atherosclerotic lesions in young people. *Arch Intern Med* 2005;165: 883–90.
53. Arts J, Fernandez ML, Lofgren IE. Coronary heart disease risk factors in college students. *Adv Nutr* 2014; 5:177–87.
54. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolaemia, in: C.R. Scriver, A.L. Beaudet, W.S. Sly, D. Vale (Eds.), *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, vol. III, McGraw Hill, New York, 2001, pp. 2863E2914.
55. Whitfield AJ, Barrett PH, van Bockxmeer FM, Burnett JR. Lipid disorders and mutations in the ApoB gene, *Clin Chem* 2004;50:1725e-32e.
56. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism, *J Lipid Res* 2009;50:Suppl:S172-7.
57. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013;34(45):3478-3490a.
58. Usifo E, Leigh SE, Whittall RA, et al. Low-density lipoprotein receptor gene familial hypercholesterolemia variant database: update and pathological assessment. *Ann Hum Genet*. 2012;76(5):387-401.
59. Iacocca MA, Wang J, Sarkar S, et al. Whole-Gene duplication of PCSK9 as a novel genetic mechanism for severe familial hypercholesterolemia. *Can J Cardiol*. 2018;34(10):1316-24.
60. Sjouke B, Kusters DM, Kindt I, et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *Eur Heart J* 2015;36:560–5.
61. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, et al., European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2014;35:2146–57.
62. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986;232:34–47.

63. van Wijk DF, Sjouke B, Figueroa A, , et al. Nonpharmacological lipoprotein apheresis reduces arterial inflammation in familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1418–26.
64. Stocker R, Keaney JF Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev* 2004;84:1371–8.
65. Brown MS, Kovanen PT, Goldstein JL, et al. Prenatal diagnosis of homozygous familial FH in children and adolescents Page 13 of 17 Downloaded from <http://eurheartj.oxfordjournals.org/> by guest on September 27, 2015 hypercholesterolaemia. Expression of a genetic receptor disease in utero. *Lancet* 1978;1:526–9.
66. Buja LM, Kovanen PT, Bilheimer DW. Cellular pathology of homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Pathol* 1979;97:327–57.
67. Guardamagna O, Restagno G, Rolfo E, et al. The type of LDLR gene mutation predicts cardiovascular risk in children with familial hypercholesterolemia. *J Pediatr* 2009;155:199–204.
68. Widhalm K, Genser D. Increased lipoprotein(a) levels in children with familial hypercholesterolaemia. *Lancet* 1988;2:1262.
69. Bellanger N, Orsoni A, Julia Z, et al. Atheroprotective reverse cholesterol transport pathway is defective in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:1675–81.
70. Soutar AK, Naoumova RP. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007;4:214e25.
71. Goldstein JL, Brown MS. The LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:431e8.
72. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986;256:2823–8.
73. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PWF, et al. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. *JAMA* 1986;256:2835–8.
74. Wiegman A, Rodenburg J, de Jongh S, et al. Family history and cardiovascular risk in familial hypercholesterolemia: data in more than 1000 children. *Circulation* 2003;107:1473-8.

75. De Jongh S, Lilien MR, Bakker HD, et al. Family history of cardiovascular events and endothelial dysfunction in children with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2002;163:193–7.
76. Wiegman A, de Groot E, Hutten BA, et al. Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolemia. *Lancet* 2004;363:369–70.
77. Aggoun Y, Bonnet D, Sidi D, et al. Arterial mechanical changes in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(9):2070-5.
78. Riggio S, Mandraffino G, Sardo MA, et al. Pulse wave velocity and augmentation index, but not intima-media thickness, are early indicators of vascular damage in hypercholesterolemic children. *Eur J Clin Invest*.2010 Mar;40(3):250-7.
79. Tonstad S, Joakimsen O, Leren TP, et al. Does maternal or paternal heredity affect carotid atherosclerosis in children with familial hypercholesterolaemia? *Acta Paediatr* 2000;89:1490-2.
80. Masoura C, Pitsavos C, Aznaouridis K, et al. Arterial endothelial function and wall thickness in familial hypercholesterolemia and familial combined hyperlipidemia and the effect of statins. A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2011;214:129–38.
81. Kusters DM, Wiegman A, Kastelein JJ, Hutten BA. Carotid intima-media thickness in children with familial hypercholesterolemia. *Circ Res* 2014;114:307–10.
82. Junyent M, Gilabert R, Zambon D, et al. Femoral atherosclerosis in heterozygous familial hypercholesterolemia:influence of the genetic defect. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28: 580–6.
83. Rodenburg J, Vissers MN, Wiegman A, et al. Familial hypercholesterolemia in children. *Curr Opin Lipidol* 2004;15:405-11.
84. Pires A, Sena C, Seic,a R. Dyslipidemia and cardiovascular changes in children. *Curr Opin Cardiol* 2016;31:95-100.
85. Lavrencic A, Kosmina B, Keber I, et al. Carotid intima-media thickness in young patients with familial hypercholesterolaemia. *Heart* 1996;76:321-5.
86. Krauss RM, Burke DJ, Identification of multiple subclasses of plasma low density lipoproteins in normal humans. *J Lipid Res* 1982;23: 97-104.

87. Tribble DL, Holl LG, Wood PD, Krauss RM. Variations in oxidative susceptibility among six low density lipoprotein subfractions of differing density and particle size, *Atherosclerosis* 1992;93: 189-199.
88. Campos H, Arnold KS, Balestra ME, et al. Differences in receptor binding of LDL subfractions, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:794-801.
89. de Graaf J, Hak-Lemmers HL, Hectors MP, et al. Enhanced susceptibility to in vitro oxidation of the dense low density lipoprotein subfraction in healthy subjects, *Arterioscler Thromb* 1991;11: 298-306.
90. Blake GJ, Otvos JD, Rifai N, Ridker PM. Low-density lipoprotein particle concentration and size as determined by nuclear magnetic resonance spectroscopy as predictors of cardiovascular disease in women, *Circulation* 2002;106:1930-7.
91. Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, et al. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction, *JAMA* 1988;260:1917-21.
92. Mora S, Buring JE, Ridker PM. Discordance of low-density lipoprotein (LDL) cholesterol with alternative LDL-related measures and future coronary events, *Circulation* 129 (2014) 553-61.
93. Tehrani DM, Zhao Y, Blaha MJ, S. et al., Discordance of low-density lipoprotein and high-density lipoprotein cholesterol particle versus cholesterol concentration for the prediction of cardiovascular disease in patients with metabolic syndrome and Diabetes Mellitus (from the multi-ethnic Study of atherosclerosis [MESA]), *Am J Cardiol* 2016;117:1921-7.
94. Rodríguez-Borjabad C, Ibarretxe D, Girona J, et al., DECOPIN Group. Lipoprotein profile assessed by 2D-1H-NMR and subclinical atherosclerosis in children with familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 2018;270:117-22.
95. Vuorio AF, Kovanen PT, Gylling H. Hypolipidemic treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia: a lifelong challenge. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2004;2:405-15.
96. Hopkins PN. Familial hypercholesterolemia -improving treatment and meeting guidelines. *Int J Cardiol* 2003;89:13-23.
97. Slack J. Risk of ischaemic heart disease in familial hyperlipoproteinaemic states. *Lancet* 1969;2:1380-2.

98. Virkola K, Pesonen E, Akerblom HK, Siimes MA. Cholesterol and carotid artery wall in children and adolescents with familial hypercholesterolaemia: a controlled study by ultrasound. *Acta Paediatr* 1997;86:1203-7.
99. Tonstad S, Thompson GR. Management of hyperlipidemia in the pediatric population. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2004;6:431-7.
100. Ueland T, Vissers MN, Wiegman A, et al. Increased inflammatory markers in children with familial hypercholesterolaemia. *Eur J Clin Invest* 2006;36:147–52.
101. Kuromori Y, Okada T, Iwata F, et al. Familial combined hyperlipidemia (FCHL) in children: the significance of early development of hyperapoB lipoproteinemia, obesity and aging. *J Atheroscler Thromb* 2002;9:314–20.
102. Blann AD, Nadar SK, Lip GY. The adhesion molecule P-selectin and cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2003;24:2166–79.
103. Siegel-Axel DI, GawazM. Platelets and endothelial cells. *Semin Thromb Hemost* 2007;33:128–35.
104. Ridker PM, Buring JE, Rifai N. Soluble P-selectin and the risk of future cardiovascular events. *Circulation* 2001;103:491–5.
105. Reiner AP, Carlson CS, Thyagarajan B, et al. Soluble P-selectin, SELP polymorphisms, and atherosclerotic risk in European-American and African-American young adults: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1549–55.
106. Kawano H, Motoyama T, Hirai N, et al. Endothelial dysfunction in hypercholesterolemia is improved by L-arginine administration: possible role of oxidative stress. *Atherosclerosis*. 2002;161(2):375–80.
107. Martino F, Loffredo L, Carnevale R, et al. Oxidative stress is associated with arterial dysfunction and enhanced intima-media thickness in children with hypercholesterolemia: the potential role of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate oxidase. *Pediatrics* 2008; 122:e648–e655.
108. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically elevated lipoprotein (a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA* 2009;301:2331–9.
109. Willeit J, Kiechl S, Santer P, et al. Lipoprotein(a) and asymptomatic carotid artery disease. Evidence of a prominent role in the evolution of advanced carotid plaques: the Bruneck Study. *Stroke* 1995; 26:1582–7.



110. Nordestgaard BG, Langsted A. How does elevated lipoprotein(a) cause aortic valve stenosis? *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1247–9.
111. Qayum O, Alshami N, Ibezim CF, et al. Lipoprotein (a): examination of cardiovascular risk in a pediatric referral population. *Pediatr Cardiol* 2018;39:540-6.
112. Kronenberg F, Kronenberg MF, Kiechl S, et al. Role of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotype in atherogenesis: prospective results from the Bruneck study. *Circulation* 1999;100:1154–60.
113. Maranhão RC, Carvalho PO, Strunz CC, Pileggi F. Lipoprotein (a): structure, pathophysiology and clinical implications. *Arq Bras Cardiol* 2014;103:76–84.
114. van der Valk FM, Bekkering S, Kroon J et al. Oxidized phospholipids on lipoprotein(a) elicit arterial wall inflammation and an inflammatory monocyte response in humans. *Circulation* 2016;134:611–24.
115. Koschinsky ML, Boffa MB. Lipoprotein (a): an important cardiovascular risk factor and a clinical conundrum. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2014;43:949–62.
116. Tsimikas S, Hall JL. Lipoprotein (a) as a potential causal genetic risk factor of cardiovascular disease: a rationale for increased efforts to understand its pathophysiology and develop targeted therapies. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:716–21.
117. De Simone M, Verrotti A, Cappa M et al. Lipoprotein (a) in childhood: correlations with family history of cardiovascular disease. *J Endocrinol Invest* 2003;26:414–19.
118. Glowinska B, Urban M, Koput A. Cardiovascular risk factors in children with obesity, hypertension and diabetes: lipoprotein(a) levels and body mass index correlate with family history of cardiovascular disease. *Eur J Pediatr* 2002; 161:511–8.
119. Guardamagna O, Abello F, Anfossi G, Pirro M. Lipoprotein (a) and family history of cardiovascular disease in children with familial dyslipidemias. *J Pediatr* 2011;159:314–9.
120. Gaeta G, Cuomo S, Capozzi G, et al. Lipoprotein (a) levels are increased in healthy young subjects with parental history of premature myocardial infarction. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18:492–6.

121. Prati P, Vanuzzo D, Casaroli M, et al. Prevalence and determinants of carotid atherosclerosis in a general population. *Stroke* 1992; 23:1705-11.
122. Salonen JT, Salonen R. Risk factors for carotid and femoral atherosclerosis in hypercholesterolaemic men. *J Intern Med.* 1994; 236:561-6.
123. Sorensen KE, Celermajer DS, Georgakopoulos D, et al. Impairment of endothelium-dependent vasodilation is an early event in children with familial hypercholesterolemia, and is related to the Lp (a) level. *J Clin Invest.* 1994; 93:50-5.
124. Tatò F, Keller C, Schuster H, et al. Relation of lipoprotein (a) to coronary heart disease and duplexsonographic findings of the carotid arteries in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 1993; 101:69-77.
125. Widhalm K, Genser D. Elevated levels of lipoprotein (a) in children with familial hypercholesterolemia. *Wien Klin Wochenschr* 1994;106:197-200.
126. Vaya A, Martínez M, Dalmau J, et al. Hemorheological changes in children with familial hypercholesterolemia. *Clin Hemorheol Microcirc* 1996;16:549-57.
127. Masana L, Zamora A, Plana N, et al. Incidence of cardiovascular disease in patients with familial hypercholesterolemia phenotype: analysis of 5 years follow-up of real-world data from more than 1.5 million patients. *J Clin Med.* 2019;8(7).
128. Ryu SK, Hutten BA, Vissers MN, et al. Lipoprotein- associated phospholipase A2 mass and activity in children with heterozygous familial hypercholesterolemia and unaffected siblings: effect of pravastatin. *J Clin Lipidol* 2011;5:50-6.
129. Stubiger G, Aldover-Macasaet E, Bicker W, et al. Targeted profiling of atherogenic phospholipids in human plasma and lipoproteins of hyperlipidemic patients using MALDI-QIT-TOFMS/ MS. *Atherosclerosis* 2012;224:177-86.
130. Tonstad S, Joakimsen O, Stensland-Bugge E, et al. Risk factors related to carotid intima-media thickness and plaque in children with familial hypercholesterolemia and control subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16(8):984-91.
131. Sun D, Zhou BY, Zhao X, et al. Lipoprotein (a) level associates with coronary artery disease rather than carotid lesions in patients with familial hypercholesterolemia. *J Clin Lab Anal* 2018;32(7):e22442.

132. Sidhu PS, Naoumova RP, Maher VM, et al. The extracranial carotid artery in familial hypercholesterolaemia: relationship of intimal-medial thickness and plaque morphology with plasma lipids and coronary heart disease. *J Cardiovasc Risk*. 1996;3(1):61-7.
133. Cao YX, Liu HH, Sun D, et al. The different relations of PCSK9 and Lp(a) to the presence and severity of atherosclerotic lesions in patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2018;277:7-14.
134. Krebs A, Schmidt-Trucksass A, Alt J, et al. Synergistic effects of elevated systolic blood pressure and hypercholesterolemia on carotid intima-media thickness in children and adolescents. *Pediatr Cardiol* 2009;30:1131–6.
135. Harada-Shiba M, Ohta T, Ohtake A, et al., Joint Working Group by Japan Pediatric Society and Japan Atherosclerosis Society for Making Guidance of Pediatric Familial Hypercholesterolemia. *Guidance for Pediatric Familial Hypercholesterolemia 2017*. *J Atheroscler Thromb* 2018;25:539-53.
136. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular H, Risk Reduction in C, Adolescents, National Heart L, Blood I. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011;128 Suppl 5:S213-56.
137. Talebi S, Bagherniya M, Atkin SL, et al. The beneficial effects of nutraceuticals and natural products on small dense LDL levels, LDL particle number and LDL particle size: a clinical review *Lipids Health Dis* 2020;19 (1):66.
138. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation*. 1993;87(suppl II):II-56-II-65.
139. Gallardo-Escribano C, Vargas-Candela A, Vilches-Perez AI, et al. Lifestyle Modification Improves Insulin Resistance and Carotid Intima-Media Thickness in a Metabolically Healthy Obese Prepubescent Population *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2021;72(1):127-34.
140. Gale CR, Jiang, Robinson SM, et al. Maternal diet during pregnancy and carotid intima-media thickness in children. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26(8):1877-82.
141. Engler MM, Engler MB, Malloy MJ, et al. Antioxidant Vitamins C and E Improve Endothelial Function in Children With Hyperlipidemia. *Endothelial Assessment of Risk from Lipids in Youth (EARLY) Trial*. *Circulation* 2003; 108:1059–63.

142. Sanchez-Bayle M, Soriano-Guillen L. Influence of dietary intervention on growth in children with hypercholesterolaemia. *Acta Paediatr* 2003; 92:1043–1046.
143. Akbari-Sedigh A, Asghari G, Yuzbashian E, et al. Association of dietary pattern with carotid intima media thickness among children with overweight or obesity. *Diabetol Metab Syndr*.2019;11:77.
144. Giannini C, Diesse L, D'Adamo E, et al. Influence of the Mediterranean diet on carotid intima-media thickness in hypercholesterolaemic children: a 12-month intervention study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*.2014;24(1):75-82.
145. Laitinen TT, Nuotio J, Rovio SP, et al. Dietary Fats and Atherosclerosis From Childhood to Adulthood *Pediatrics*.2020;145(4):e20192786.
146. Gruszfeld D, Weber M, Nowakowska-Rysz M, et al, European Childhood Obesity Study Group. Protein intake in infancy and carotid intima media thickness at 5 years--a secondary analysis from a randomized trial. *Ann Nutr Metab*.2015;66(1):51-9.
147. Petersen KS, Clifton PM, Keogh JB. The association between carotid intima media thickness and individual dietary components and patterns *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;24(5):495-502.
148. Guardamagna O, Abello F, Saracco P, et al. Endothelial activation, inflammation and premature atherosclerosis in children with familial dyslipidemia. *Atherosclerosis* 2009;207:471-5.
149. Araki R, Ushio R, Fujie K, et al. Effect of partially-abraded brown rice consumption on body weight and the indicators of glucose and lipid metabolism in pre-diabetic adults: a randomized controlled trial. *Clin Nutr ESPEN* 2017;19:9–15.
150. Child P, Kuksis A. Investigation of the role of micellar phospholipid in the preferential uptake of cholesterol over sitosterol by dispersed rat jejunal villus cells. *Biochem Cell Biol* 1986;64:847–53.
151. Child P, Kuksis A. Critical role of ring structure in the differential uptake of cholesterol and plant sterols by membrane preparations in vitro. *J Lipid Res* 1983; 24:1196–209.
152. Gylling H, Puska P, Vartiainen E, Miettinen TA. Serum sterols during stanol ester feeding in a mildly hypercholesterolemic population. *J Lipid Res* 1999; 40:593–600.

153. Sudhop T, Lutjohann D, Kodal A, et al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation* 2002; 106:1943–8.
154. Gylling H, Siimes MA, Miettinen TA. Sitostanol ester margarine in dietary treatment of children with familial hypercholesterolemia. *J Lipid Res* 1995; 36:1807–12.
155. Becker M, Staab D, von Bergmann K. Treatment of severe familial hypercholesterolemia in childhood with sitosterol and sitostanol. *J Pediatr* 1993; 122:292–6.
156. Katan MB, Grundy SM, Jones P, et al. Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clin Proc* 2003; 78:965–78.
157. Amundsen A, Ose L, Ntanios F. Effects of plant sterol ester-enriched spread on plasma lipids and safety parameters in children with familial hypercholesterolemia (FH) in controlled and follow-up periods [abstract]. *Ann Nutr Metabol* 2001; 46:125.
158. de Jongh S, Vissers MN, Rol P, et al. Plant sterols lower LDL cholesterol without improving endothelial function in prepubertal children with familial hypercholesterolaemia. *J Inherit Metab Dis* 2003; 26:343–51.
159. Garoufi A, Vorre S, Soldatou A, et al. Plant sterols-enriched diet decreases small, dense LDL-cholesterol levels in children with hypercholesterolemia: a prospective study. *Ital J Pediatr*.2014 May 3;40:42.
160. Wang P, Chen Y-M, He L-P, et al. Association of natural intake of dietary plant sterols with carotid intima-media thickness and blood lipids in Chinese adults: a cross-section study *PLoS One* 2012;7(3):e32736.
161. Escuriol V, Cofan M, Moreno-Iribas C, et al. (2010) Phytosterol plasma concentrations and coronary heart disease in the prospective Spanish EPIC cohort. *J Lipid Res* 51: 618–24.
162. Escuriol V, Cofan M, Serra M, et al. Serum sterol responses to increasing plant sterol intake from natural foods in the Mediterranean diet. *Eur J Nutr* 2009; 48: 373–82.
163. Jimenez-Escrig A, Santos-Hidalgo AB, Saura-Calixto F. Common sources and estimated intake of plant sterols in the Spanish diet. *J Agric Food Chem* 2006; 54: 3462–71.

164. Cofan M, Escuriol V, Garcia-Otin AL, et al. Association of plasma markers of cholesterol homeostasis with metabolic syndrome components. A cross-sectional study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011; 21: 651–7.
165. Derdemezis CS, Filippatos TD, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Review article: effects of plant sterols and stanols beyond low-density lipoprotein cholesterol lowering. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2010;15: 120–34.
166. Raitakari OT, Salo P, Gylling H, et al. (2008) Plant stanol ester consumption and arterial elasticity and endothelial function. *Br J Nutr* 100, 603 –608. 10.
167. de Jong A, Plat J & Hoeks AP, et al. (2007) Effects of long-term plant sterol or stanol ester consumption on endothelial function and arterial stiffness in patients on statin treatment. *Atheroscler Suppl* 8, WO-OR-3 (Abstr)
168. Gylling H, Hallikainen M, Raitakari OT, et al. Long-term consumption of plant stanol and sterol esters, vascular function and genetic regulation. *Br J Nutr* 2009;101(11):1688-95.
169. Galletti F, Fazio V, Gentile M, et al. Efficacy of a nutraceutical combination on lipid metabolism in patients with metabolic syndrome: a multicenter, double blind, randomized, placebo controlled trial *Lipids Health Dis* 2019 Mar 18;18(1):66.
170. Zhang B, Chen YM, Huang LL et al. Greater habitual soyfood consumption is associated with decreased arotid intima-media thickness and better plasma lipids in Chinese middle-aged adults. *Atherosclerosis* 2008 Jun;198(2):403-11.
171. Lee CD, Jae SY, Iribarren C, et al. Physical fitness and carotid atherosclerosis in men. *Int J Sports Med* 2009;30:672-6.
172. Thijssen DH, Cable NT, Green DJ. Impact of exercise training on arterial wall thickness in humans. *Clin Sci (Lond)* 2012;122(7):311-22.
173. Melo X, Santa-Clara H, Pimenta NM, et al. Intima-media thickness in 11- to 13-year-old children: variation attributed to sedentary behavior, physical activity, cardiorespiratory fitness, and waist circumference. *J Phys Act Health*.2015 May;12(5):610-7.
174. Farpour-Lambert NJ, Aggoun Y, Marchand LM, et al. Physical activity reduces systemic blood pressure and improves early markers of atherosclerosis in pre-pubertal obese children *J Am Coll Cardiol* 2009;54(25):2396-406.
175. Idris NS, Evelein AMV, Geerts CC, et al. Effect of physical activity on vascular characteristics in young children. *Eur J Prev Cardiol* 2015 May;22(5):656-64.

176. Werneck AO, Lima M CS, Agostinete RR, et al. Association between Sports Participation in Early Life and Arterial Intima-Media Thickness among Adults *Medicina (Kaunas)* 2018;54(5):85.
177. Juonala M, Magnussen CG, Raitakari OT. Parental smoking produces long-term damage to vascular function in their children. *Curr Opin Cardiol* 2013 Sep;28(5):569-74.
178. Gall S, Long Huynh Q, Magnussen CG, et al. Exposure to parental smoking in childhood or adolescence is associated with increased carotid intima-media thickness in young adults: evidence from the Cardiovascular Risk in Young Finns study and the Childhood Determinants of Adult Health Study. *Eur Heart J* 2014 ;35(36):2484-91.
179. Kallio K, Jokinen E, Saarinen M, et al. Arterial intima-media thickness, endothelial function, and apolipoproteins in adolescents frequently exposed to tobacco smoke. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010 Mar;3(2):196-203.
180. Geerts CC, Bots ML, Grobbee DE, Uiterwaal CSPM. Parental smoking and vascular damage in young adult offspring: is early life exposure critical? The atherosclerosis risk in young adults study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008 Dec;28(12):2296-302.
181. Geerts CC, Bots ML, van der Ent CK, et al. Parental smoking and vascular damage in their 5-year-old children. *Pediatrics* 2012 Jan;129(1):45-54
182. Ducobu J, Brasseur D, Chaudron JM, et al. Simvastatin use in children. *Lancet* 1992; 339:1488.
183. Sinzinger H, Schmid P, Pirich C, et al. Treatment of hypercholesterolaemia in children. *Lancet* 1992; 340:548–9.
184. Lambert M, Lupien PJ, Gagne C, et al. Treatment of familial hypercholesterolemia in children and adolescents: effect of lovastatin. Canadian Lovastatin in Children Study Group. *Pediatrics* 1996; 97:619–28.
185. Knipscheer HC, Boelen CC, Kastelein JJ, et al. Short-term efficacy and safety of pravastatin in 72 children with familial hypercholesterolemia [published erratum appears in *Pediatr Res* 1996; 40 (6):866]. *Pediatr Res* 1996; 39:867–71.
186. Couture P, Brun LD, Szots F, et al. Association of specific LDL receptor gene mutations with differential plasma lipoprotein response to simvastatin in young French Canadians with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18:1007–12.

187. Stein EA, Illingworth DR, Kwiterovich PO Jr, et al. Efficacy and safety of lovastatin in adolescent males with heterozygous familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 281:137–44.
188. Stefanutti C, Lucani G, Vivenzio A, Di Giacomo S. Diet only and diet plus simvastatin in the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia in childhood. *Drugs Exp Clin Res* 1999; 25:23–8.
189. de Jongh S, Ose L, Szamosi T, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with simvastatin. *Circulation* 2002; 106:2231–7.
190. Athyros VG, Papageorgiou AA, Kontopoulos AG. Long-term treatment with atorvastatin in adolescent males with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2002; 163:205–6.
191. McCrindle BW, Ose L, Marais AD. Efficacy and safety of atorvastatin in children and adolescents with familial hypercholesterolemia or severe hyperlipidemia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2003; 143:74–80.
192. Dirisamer A, Hachemian N, Bucek RA, et al. The effect of low-dose simvastatin in children with familial hypercholesterolaemia: a 1-year observation. *Eur J Pediatr* 2003; 162:421–5.
193. Avis HJ, Vissers MN, Stein EA, et al. A systematic review and meta-analysis of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27:1803–10.
194. Braamskamp MJ, Kusters DM, Avis HJ, et al. Patients with familial hypercholesterolemia who initiated statin treatment in childhood are at lower risk for CHD than their affected parents. *AHA Dallas 2013*, Abstract 1783-7.
195. Clauss SB, Holmes KW, Hopkins P, et al. Efficacy and safety of lovastatin therapy in adolescent girls with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Pediatrics* 2005;116:682-8.
196. Hedman M, Matikainen T, Fohr A, et al. Efficacy and safety of pravastatin in children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia: a prospective clinical follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1942-52.
197. Wiegman A, Hutten BA, de Groot E, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *JAMA* 2004;292:331-7.



198. de Jongh S, Lilien MR, op't Roodt J, et al. Early statin therapy restores endothelial function in children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2117-21.
199. Nolting PR, de Groot E, Zwinderman AH, et al. Regression of carotid and femoral artery intima-media thickness in familial hypercholesterolemia: treatment with simvastatin. *Arch Intern Med* 2003;163:1837-41.
200. Neunteufl T, Heher S, Katzenschlager R, et al. Late prognostic value of flow-mediated dilation in the brachial artery of patients with chest pain. *Am J Cardiol* 2000; 86:207-10.
201. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, et al. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000; 101:948-54.
202. Braamskamp MJAM, Langslet G, McCrindle BW, et al. Effect of rosuvastatin on carotid intima-media thickness in children with heterozygous familial hypercholesterolemia: the charon study (hypercholesterolemia in children and adolescents taking rosuvastatin Open Label). *Circulation* 2017;136:359-66.
203. Rodenburg J, Vissers MN, Wiegman A, et al. Statin treatment in children with familial hypercholesterolemia: the younger, the better. *Circulation* 2007;116:664-8.
204. Kusters DM, Avis HJ, de Groot E, et al. Ten-year follow-up after initiation of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *JAMA* 2014;312:1055-7.
205. Luirink IK, Wiegman A, Kusters DM, et al. 20-Year Follow-up of Statins in Children with Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2019 Oct 17;381(16):1547-56.
206. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR\* Trial). *Am J Cardiol*. 2003;92:152-60.
207. Bots ML. Carotid intima-media thickness as a surrogate marker for cardiovascular disease in intervention studies. *Curr Med Res Opin*. 2006;22:2181-90.
208. Crouse JR, 3rd, Raichlen JS, Riley WA, et al. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA*. 2007;297:1344-53.

209. van der Graaf A, Nierman MC, Firth JC, et al. Efficacy and safety of fluvastatin in children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Acta Paediatr* 2006;95:1461-6.
210. Zavoral JH, Haggerty BJ, Winick AG, Bergmann SD. Efficacy of fluvastatin, a totally synthetic 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor. FLUENT Study Group. Fluvastatin Long-Term Extension Trial. *Am J Cardiol* 1995; 76:37A-40A.
211. Banga JD, Jacotot B, Pfister P, Mehra M. Long-term treatment of hypercholesterolemia with fluvastatin: a 52-week multicenter safety and efficacy study. French-Dutch Fluvastatin Study Group. *Am J Med* 1994;96:87S-93S.
212. Ballantyne CM, Pazzucconi F, Pinto X, et al. Efficacy and tolerability of Fluvastatin extended-release delivery system: a pooled analysis. *Clin Ther* 2001;23:177-92.
213. Hari P, Khandelwal P, Satpathy A, et al. Effect of atorvastatin on dyslipidemia and carotid intima-media thickness in children with refractory nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *Pediatr Nephrol* 2018 Dec;33(12):2299-309.
214. Fang N, Han W, Gong D, et al. Atorvastatin Treatment for Carotid Intima-Media Thickness in Chinese Patients with Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015;94 (44):e1920.
215. Tonstad S, Joakimsen O, Stensland-Bugge E, et al. Carotid intima-media thickness and plaque in patients with familial hypercholesterolaemia mutations and control subjects. *Eur J Clin Invest* 1998; 28:971-9.
216. Fahed AC, Habib RH, Nemer GM, et al. Low-density lipoprotein levels and not mutation status predict intima-media thickness in familial hypercholesterolemia. *Ann Vasc Surg* 2014;28 (2):421-6.
217. Vogiatzi G, Oikonomou E, Siasos G, et al. Statins and inflammation in cardiovascular disease. *Curr Pharm Des.* 2017 Oct 9. doi: 10.2174/1381612823666171009141201.
218. Koeijvoets KCMC, Rodenburg J, Hutten BA, et al. Low-density lipoprotein receptor genotype and response to pravastatin in children with familial hypercholesterolemia: substudy of an intima-media thickness trial. *Circulation.* 2005 Nov 15;112(20):3168-73.

219. Knopp RH, Gitter H, Truitt T, et al. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. *Eur Heart J* 2003; 24:729–41.
220. Bays HE, Moore PB, Drehobl MA, et al. Effectiveness and tolerability of ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia: pooled analysis of two phase II studies. *Clin Ther* 2001; 23:1209–30.
221. Yeste D, Chacón P, Clemente M, et al. Ezetimibe as monotherapy in the treatment of hypercholesterolemia in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009;22(6):487-92.
222. Smith D. Making sense of ENHANCE: ezetimibe (Zetia) lowers LDL cholesterol but doesn't decrease carotid intima-media thickness. *Mt Sinai J Med*. Mar-Apr 2008;75(2):143-7.
223. Paraskevas KI, Veith FJ, Mikhailidis DP. Carotid intima-media thickness and ezetimibe: the end of a misunderstanding? *Curr Vasc Pharmacol*. 2011 Jul 1;9(4):381-4.
224. Lioudaki E, Ganotakis ES, Mikhailidis DP. Ezetimibe; more than a low density lipoprotein cholesterol lowering drug? an update after 4 years. *Curr Vasc Pharmacol* 2011; 9: 62-86.
225. Sarigianni M, Katsiki N, Mikhailidis DP. Ezetimibe in diabetes: more than cholesterol lowering? *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 2517-20
226. Duivenvoorden R, Vergeer M, Kastelein JJ. Niacin compared with ezetimibe. *N Engl J Med* 2010; 362: 1046-7
227. Fleg JL, Mete M, Howard BV, et al. Effect of statins alone versus statins plus ezetimibe on carotid atherosclerosis in type 2 diabetes: the SANDS (Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Dec 16;52(25):2198-205.
228. Feletou M, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: a multifaceted disorder. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;291:985–1002.
229. Rodriguez-Porcel M, Lerman LO, Herrmann J, et al. Hypercholesterolemia and hypertension have synergistic deleterious effects on coronary endothelial function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:885–91.
230. Rodriguez-Porcel M, Lerman A, Herrmann J, et al. Hypertension exacerbates the effect of hypercholesterolemia on the myocardial microvasculature. *Cardiovasc Res* 2003;58:213–21.

231. Baroncini LAV, Sylvestre LC, Baroncini CV, Pecoits RF. Assessment of Carotid Intima-Media Thickness as an Early Marker Of Vascular Damage In Hypertensive Children. *Arq Bras Cardiol* 2017;108(5):452-7.
232. Sorof J, Alexandrov AV, Garami Z, et al. Carotid ultrasonography for detection of vascular abnormalities in hypertensive children. *Pediatr Nephrol* 2003;18:1020–4.
233. Litwin M, Trelewicz J, Wawer ZT, et al. Intima-media thickness and functional properties of arterial wall in elastic and muscular type arteries in children and adolescents with arterial hypertension: controlled study. *Pediatr Nephrol* 2004;19:767–74
234. Sorof JM, Alexandrov AV, Cardwell NG, Portman RJ. Carotid intima-media thickness and left ventricular hypertrophy in children with elevated blood pressure. *Pediatrics* 2003;111:61–6
235. Stabouli S, Kotsis V, Toumanidis S, et al. White-coat and masked hypertension in children: association with target-organ damage. *Pediatr Nephrol* 2005; 20:1151–1155
236. Ciccone MM, Faienza MF, Altomare M, et al. Endothelial and Metabolic Function Interactions in Overweight/Obese Children. *Atheroscler Thromb.* 2016;23:950-9.
237. St-Pierre AC, Cantin B, Mauriège P, et al. Insulin resistance syndrome, body mass index and the risk of ischemic heart disease. *CMAJ* 2005;172:1301–5.
238. Meigs JB, Wilson PWF, Fox CS, et al. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2906–12.
239. Silva LR, Stefanello JM, Pizzi J, et al. Atherosclerosis subclinical and inflammatory markers in obese and nonobese children and adolescents. *Rev Bras Epidemiol* 2012; 15:804-16.
240. McGill HCJr, Sachdev HP, Herderick EE, McMahan CA, Zieske AW, Malcolm GT et al. Atherosclerosis in youth. *Minerva Pediatrica* 2002; 54(5): 437-47.
241. Zhu W, Huang X, He J, et al. Arterial intima-media thickening and endothelial dysfunction in obese Chinese children. *Eur J Pediatr* 2005; 164: 337- 44.
242. Singhal A. Endothelial dysfunction: role in obesity-related disorders and the early origins of CVD. *Proc Nutr Soc* 2005; 64, 15-22.

243. Giannini C, Giorgis T, Scarinci A, et al. Obese related effects of inflammatory markers and insulin resistance on increased carotid intima media thickness in pre-pubertal children. *Atherosclerosis* 2008; 197: 448-56.
244. Arnaiz P, Acevedo M, Barja S, et al. Adiponectin levels, cardiometabolic risk factors and markers of subclinical atherosclerosis in children. *Int J Cardiol* 2008;138: 138-44.
245. Cote AT, Harris KC, Panagiotopoulos C, et al. Childhood obesity and cardiovascular dysfunction *J Am Coll Cardio* 2013;62:1309-19.
246. Hatem Hamed Elshorbagy, ElSaeed R. Fouda, Naglaa M. Kamal, Mohammed M. Bassiouny, Waleed M. Fathi. Evaluation of epicardial fat and carotid intima-media thickness in obese children *Iran J Pediatr*. 2016 Feb; 26(1): e2968.
247. Alexopoulos N, McLean DS, Janik M, et al. Epicardial adipose tissue and coronary artery plaque characteristics. *Atherosclerosis*. 2010; 210(1):150–4.
248. Fernández-Trasancos A, Fandiño-Vaquero R, Agra RM, et al. Impaired adipogenesis and insulin resistance in epicardial fat-mesenchymal cells from patients with cardiovascular disease. *J Cell Physiol* 2014;229:1722-30.
249. Iacobellis G, Pellicelli AM, Sharma AM, et al. Relation of subepicardial adipose tissue to carotid intimamedia thickness in patients with human immunodeficiency virus. *Am J Cardiol* 2007;99:1470–2.
250. Abaci A, Tascilar ME, Saritas T, et al. Threshold value of subepicardial adipose tissue to detect insulin resistance in obese children. *Int J Obes* 2009;33:440–6.
251. Giannini C, de Giorgis T, Scarinci A, et al. Increased carotid intima-media thickness in pre-pubertal children with constitutional leanness and severe obesity: the speculative role of insulin sensitivity, oxidant status, and chronic inflammation *Eur J Endocrinol* 2009; 161:73-80.
252. Steinberger J & Daniels SR. Obesity, insulin resistance, diabetes, and cardiovascular risk in children: an American Heart Association scientific statement from the Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee (Council on Cardiovascular Disease in the Young) and the Diabetes Committee (Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism). *Circulation* 2003;107: 1448–53.
253. Raitakari OT, Juonala M, Kahonen M, et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA* 2003; 290: 2277–83.

254. Ozcetin M, Celikyay ZR, Celik A, et al. The importance of carotid artery stiffness and increased intima-media thickness in obese children. *S Afr Med J* 2012;102:295–9.
255. Juonala M, Viikari JSA, Kahonen M, et al. Childhood levels of serum apolipoproteins B and A-I predict carotid intima-media thickness and brachial endothelial function in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:293–9.
256. Alpsoy S, Akyuz A, Cayan Det al. Is Overweight a Risk of Early Atherosclerosis in Childhood? *Angiology* 2013;71:438-43.
257. Ahimastos AA, Formosa M, Dart AM, Kingwell BA. Gender differences in large artery stiffness pre- and post-puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5375–80.
258. Rossi P, Francès Y, Kingwell BA, Ahimastos AA. Gender differences in artery wall biomechanical properties throughout life. *J Hypertens* 2011;29(6):1023-33.
259. Natoli AK, Medley TL, Ahimastos AA, et al. Sex steroids modulate human aortic smooth muscle cell matrix protein deposition and matrix metalloproteinase expression. *Hypertension* 2005; 46:1129–34.
260. Woodrum DT, Ford JW, Ailawadi G, et al. Gender differences in rat aortic smooth muscle cell matrix metalloproteinase-9. *J Am Coll Surg* 2005; 201:398–404
261. Weberruß H, Pirzer R, Böhm B, et al. Intima-media thickness and arterial function in obese and non-obese children. *BMC Obes.* 2016 Jan 9;3:2.
262. Hidvegi EV, Illyes M, Benczur B, et al. Reference values of aortic pulse wave velocity in a large healthy population aged between 3 and 18 years. *J Hypertens* 2012;30:2314–21.
263. Dangardt F, Osika W, Volkmann R, et al. Obese children show increased intimal wall thickness and decreased pulse wave velocity. *Clin Physiol Funct Imaging* 2008;28:287–93.
264. Torun E, Aydın S, Gökçe S, et al. Carotid intima-media thickness and flow-mediated dilation in obese children with non-alcoholic fatty liver disease. *Turk J Gastroenterol* 2014;25(Suppl 1):92-8.

265. Koot BG, de Groot E, van der Baan-Slootweg OH, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk in children with obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2015;23:1239-43.
266. Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al, Relations between carotid artery wall thickness and liver histology in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes Care* 2006; 29:1325-30.
267. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2614-18.
268. Schwimmer JB, Deutsch R, Behling C, Lavine JE. Fatty liver as a determinant of atherosclerosis. *Hepatology* 2005; 42: 610A.
269. Pacifico L, Cantisani V, Ricci P, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and carotid atherosclerosis in children. *Pediatr Res* 2008;63(4):423-7.
270. Özkan EA, Khosroshah HE, Serin Hİ, et al. The evaluation of carotid intima-media thickness and mean platelet volume values and correlation with cardiac functions in obese children. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(12):22557-63.
271. Schwimmer JB, Behling C, Newbury R, et al. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 42: 641-9.
272. Rahbarinejad P, Asghari G, Yuzbashian E, et al. Dietary Inflammatory Index in Relation to Carotid Intima Media Thickness among Overweight or Obese Children and Adolescents *Ann Nutr Metab* 2019;75(3):179-86.
273. Silva LR, Cavaglieri C, Wendell A et al. Endothelial wall thickness, cardiorespiratory fitness and inflammatory markers in obese and non-obese adolescents. *Braz J Phys Ther* 2014;18(1):47-55.
274. Higashi Y, Noma K, Yoshizumi M, Kihara Y. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Circ J* 2009;73(3):411-8.
275. Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: the first step toward coronary arteriosclerosis. *Circ J* 2009;73:7.
276. Sönmez HE, Canpolat N, Ağbaş A, et al. The relationship between the waist circumference and increased carotid intima thickness in obese children. *Child Obes* 2019; 15:468-75.
277. Lass N, Kleber M, Winkel K, et al. Effect of lifestyle intervention on features of polycystic ovarian syndrome, metabolic syndrome, and intima-media

- thickness in obese adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(11):3533-40.
278. Franks S. Polycystic ovary syndrome in adolescents. *Int J Obes(Lond)* 2008;32:1035–41.
279. Zawadski J, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens J, Haseltine F, Merriam G, eds. *Polycystic ovary syndrome*. Boston: Blackwell Scientific 1992; 377–384.
280. Meyer ML, Malek AM, Wild RA, et al. Carotid artery intima media thickness in polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta analysis. *Hum Reprod Update* 2012;18: 112–26.
281. Allameh Z, Rouholamin S, Adibi A, et al. Does Carotid Intima-media Thickness have Relationship with Polycystic Ovary Syndrome? *Int J Prev Med* 2013;4(11):1266-70.
282. Meyer C, McGrath BP, Cameron J, et al. Vascular dysfunction and metabolic parameters in polycystic ovary syndrome *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(8):4630-5.
283. Hughan KS, Tfayli H, Warren-Ulanch JG, et al. Early Biomarkers of Subclinical Atherosclerosis in Obese Adolescent Girls with Polycystic Ovary Syndrome *J Pediatr* 2016; 168:104-11.
284. Meyer C, McGrath BP, Teede HJ. Overweight women with polycystic ovary syndrome have evidence of subclinical cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:5711–6.
285. Kelly CJ, Speirs A, Gould GW, et al. Altered vascular function in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:742–6.
286. Armeni E, Stamatelopoulos K, Rizos D, et al. Arterial stiffness is increased in asymptomatic nondiabetic postmenopausal women with a polycystic ovary syndrome phenotype. *J Hypertens* 2013; 31:1998–2004.
287. Sasaki A, Emi Y, Matsuda M, et al. Increased arterial stiffness in mildly-hypertensive women with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol Res* 2011; 37:402–11.
288. Talbott EO, Zborowski JV, Rager JR, et al. Evidence for an association between metabolic cardiovascular syndrome and coronary and aortic calcification among women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:5454–61.



289. Patel SS, Truong U, King M, et al. Obese adolescents with polycystic ovarian syndrome have elevated cardiovascular disease risk markers. *Vasc Med* 2017;22(2):85-95.
290. Orio F Jr, Palomba S, Cascella T, et al. Early impairment of endothelial structure and function in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:4588–93.
291. Badawy A, Elnashar A. Treatment options for polycystic ovary syndrome. *Int J Womens Health* 2011; 3:25–35.
292. Moran LJ, Lombard CB, Lim S, et al. Polycystic ovary syndrome and weight management. *Women’s Health (Lond Engl)* 2010;6:271–283.
293. Hoeger K, Davidson K, Kochman L, et al. The impact of metformin, oral contraceptives, and lifestyle modification on polycystic ovary syndrome in obese adolescent women in two randomized, placebo-controlled clinical trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4299–306
294. Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;2:CD007506.
295. Orio F, Muscogiuri G, Giallauria F, et al. Oral contraceptives versus physical exercise on cardiovascular and metabolic risk factors in women with polycystic ovary syndrome: A randomized controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016; 85:764–71.
296. Trakakis E, Balanika A, Baltas C, et al. Hemodynamic alterations and wall properties in large arteries of young, normotensive, and non-obese women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 2008; 31(11): 1001-7.
297. Vryonidou A, Papatheodorou A, Tavridou A, et al. Association of hyperandrogenemic and metabolic phenotype with carotid intima-media thickness in young women with polycystic ovary syndrome *Clin Endocrinol Metab* 2005;90(5):2740-6.
298. Sethna CB, Merchant K, Reyes A. Cardiovascular Disease Risk in Children With Kidney Disease. *Semin Nephrol* 2018 May;38(3):298-313.
299. Chavarria LA, Aguilar-Kitsu A, Rosas P, et al. Intima media thickness in children undergoing dialysis. *Pediatr Nephrol* 2012;27(9):1557-64.

300. de Val ML, Menezes FS, Massaoka HT, et al. Cardiovascular risk in children and adolescents with end stage renal disease. *Clinics (Sao Paulo)*. 2019;74:e859.
301. Delucchi A, Dinamarca H, Gainza H, et al. Carotid intima-media thickness as a cardiovascular risk marker in pediatric end-stage renal disease patients on dialysis and in renal transplantation. *Transplant Proc* 2008;40(9):3244-6.
302. Dursun I, Poyrazoglu HM, Gunduz Z, et al. The relationship between circulating endothelial microparticles and arterial stiffness and atherosclerosis in children with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(8):2511-8.
303. Kotur-Stevuljević J, Peco-Antić A, Spasić S, et al. Hyperlipidemia, oxidative stress, and intima media thickness in children with chronic kidney disease *Pediatr Nephrol* 2013;28(2):295-303.
304. Bakkaloglu SA, Saygili A, Sever L, et al. Assessment of cardiovascular risk in paediatric peritoneal dialysis patients: a Turkish Pediatric Peritoneal Dialysis Study Group (TUPEPD) report *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(11):3525-32.
305. Akdag I, Yilmaz Y, Kahvecioglu S, et al. Clinical value of the malnutrition-inflammation-atherosclerosis syndrome for long-term prediction of cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease: a 5-year prospective study. *Nephron Clin Pract* 2008; 108:c99–c105
306. Brady TM, Schneider MF, Flynn JT, et al. Carotid intima-media thickness in children with CKD: results from the CKiD study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7(12):1930-7.
307. Ece A, Gürkan F, Kervancıoğlu M, et al. Oxidative stress, inflammation and early cardiovascular damage in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 2006;21(4):545-52.
308. Litwin M, Niemirska A. Intima-media thickness measurements in children with cardiovascular risk factors. *Pediatr Nephrol* 2009;24(4):707-19.
309. Groothoff JW, Gruppen MP, Offringa M, et al. Increased arterial stiffness in young adults with end-stage renal disease since childhood. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(12):2953-61.
310. Oh J, Wunsch R, Turzer M, et al. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation* 2002;106(1):100-5.

311. Litwin M, Wuhl E, Jourdan C, et al. Altered morphologic properties of large arteries in children with chronic renal failure and after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(5):1494-500.
312. Garcia-Bello JA, Gómez-Díaz RA, Contreras-Rodríguez A, et al. Carotid intima media thickness, oxidative stress, and inflammation in children with chronic kidney disease *Pediatr Nephrol* 2014;29(2):273-81
313. Töz H, Duman S, Altunel E, et al. Intima media thickness as a predictor of atherosclerosis in renal transplantation. *Transplant Proc* 2004;36(1):156-8.
314. Mitsnefes MM, Kimball TR, Witt SA, et al. Abnormal carotid artery structure and function in children and adolescents with successful renal transplantation. *Circulation* 2004;110(1):97-101.
315. Suwelack B, Gerhardt U, Witta J, et al. Effect of homocysteine on carotid intima-media thickness after renal transplantation. *Clin Transplant* 2000;14(6):555-60.
316. Bilginer Y, Ozaltin F, Basaran C, et al. Carotid intima-media thickness in children and young adults with renal transplant: Internal carotid artery vs. common carotid artery *Pediatr Transplant* 2007;11(8):888-94.
317. Litwin M, Wuhl E, Jourdan C, et al. Evolution of large vessel arteriopathy in pediatric patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(8):2552-7.
318. Krmar RT, Balzano R, Jogestrand T, et al. Prospective analysis of carotid wall structure in pediatric renal transplants with ambulatory normotension and in treated hypertensive recipients. *Pediatr Transplant* 2008;12(4):412-9.
319. Shroff R, Smith C, Ranchin B, et al. Effects of Hemodiafiltration versus Conventional Hemodialysis in Children with ESKD: The HDF, Heart and Height Study *J Am Soc Nephrol* 2019;30(4):678-691.
320. Siirtola A, Kallio T, Ala-Houhala M, et al. Carotid intima-media thickness after pediatric renal or liver transplantation at high-resolution B-mode ultrasonography. *Transplant Proc* 2010; 42 (5): 1695-8.
321. Lilien MR, Koomans HA, Scroder CH. Hemodialysis acutely impairs endothelial function in children. *Pediatr Nephrol* 2005; 20:200.
322. Muscheites J, Meyer AA, Drueckler E, et al. Assessment of the cardiovascular system in pediatric chronic kidney disease: a pilot study. *Pediatr Nephrol* 2008;23(12):2233-9.

323. Covic A, Mardare N, Gusbeth-Tatomir P, et al. Increased arterial stiffness in children on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:729–35.
324. Wang MC, Tsai WC, Chen JY, et al. Stepwise increase in arterial stiffness corresponding with the stages of chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 494–501.
325. Sinha MD, Keehn L, Milne L, et al. Decreased arterial elasticity in children with nondialysis chronic kidney disease is related to blood pressure and not to glomerular filtration rate. *Hypertension* 2015;66:809-15.
326. Dengel DR, Kelly AS, Zhang L, et al. Signs of early sub-clinical atherosclerosis in childhood cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Mar;61(3):532-7.
327. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al., editors. SEER cancer statistics review, 1975–2010. Bethesda, MD: National Cancer Institute. [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2010/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/). Based on November 2012 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2013.
328. J, Bondy ML. Epidemiology of childhood cancer. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principles and practice of pediatric oncology*, 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. pp 1–13.
329. Meadows AT. Pediatric cancer survivors: Past history and future challenges. *Curr Probl Cancer* 2003;27:112–26.
330. Oeffinger K, Adams-Huet B, Victor R, et al. Insulin Resistance and risk factors for cardiovascular disease in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2009;27:3698–704.
331. Krawczuk-Rybak M, Tomczuk-Ostapczuk M, Panasiuk A, Goscik E. Carotid intima-media thickness in young survivors of childhood cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2017;61(1):85-92.
332. Siviero-Miachon AA, Spinola-Castro AM, de Martino Lee ML, et al. Subcutaneous adipose tissue plays a beneficial effect on subclinical atherosclerosis in young survivors of acute lymphocytic leukemia *Vasc Health Risk Manag* 2015; 11: 479-88.
333. Link K, Moëll C, Garwicz S, et al. Growth hormone deficiency predicts cardiovascular risk in young adults treated for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:5003–12.
334. Kavey RE, Allada V, Daniels SR, et al; American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science, American Heart Association

- Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, American Heart Association Council on High Blood Pressure Research, American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing, American Heart Association Council on the Kidney in Heart Disease, Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*. 2006;114:2710–38.
335. Siviero-Miachon AA, Spinola-Castro AM, Guerra-Junior G. Detection of metabolic syndrome features among childhood cancer survivors: a target to prevent disease. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4:825–36.
  336. Siviero-Miachon AA, Spinola-Castro AM, Guerra-Junior G. Adiposity in childhood cancer survivors: insights into obesity physiopathology. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009;53:190–200.
  337. Siviero-Miachon AA, Spinola-Castro AM, Lee ML, et al. Cranial radiotherapy predisposes to abdominal adiposity in survivors of childhood acute lymphocytic leukemia. *Radiat Oncol*. 2013;8:39.
  338. van Waas M, Neggers SJ, Pieters R, van den Heuvel-Eibrink MM. Components of the metabolic syndrome in 500 adult long-term survivors of childhood cancer. *Ann Oncol*. 2010;21:1121–1126.
  339. Oeffinger KC, Buchanan GR, Eshelman DA, et al. Cardiovascular risk factors in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2001;23:424–30.
  340. Janiszewski PM, Oeffinger KC, Church TS, et al. Abdominal obesity, liver fat, and muscle composition in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92: 3816–21.

341. Siviero-Miachon AA, Monteiro CM, Pires LV, et al. Early features of metabolic syndrome in pediatric post-cancer survivors: outcomes in adolescents and young adults treated for childhood medulloblastoma. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2011;55:653–60.
342. Sadurska E, Zaucha-Prażmo A, Brodzisz A, et al. Premature atherosclerosis after treatment for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Ann Agric Environ Med* 2018; 25(1): 71-6.
343. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med.* 2006; Oct 12; 355(15): 1572–82.
344. Diller L, Chow EJ, Gurney JG, et al. Chronic disease in the Childhood Cancer Survivor Study cohort: a review of published findings. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 2339–55.
345. Mulrooney DA, Yeazel M, Kawashima T, et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer. *BMJ* 2009; 339: b4606.
346. Chen MH, Collan SD, Diller L, et al. Cardiovascular Disease. Cause of morbidity and mortality in adult survivors of childhood cancers. *Circulation Res.* 2011; 108: 619–28.
347. Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treat Rev* 2010; 36: 277-85.
348. Faienza MF, Delvecchio M, Giordano P, et al. Metabolic syndrome in childhood leukemia survivors: a meta-analysis. *Endocrine* 2015; 49:353-60.
349. Iughetti L, Bruzzi P, Predieri B, Paolucci P. Obesity in patients with acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Ital J Ped* 2012; 38:4.
350. Zee P, Chen CH. Prevalence of obesity in children after therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1986;8:294–9.
351. Odame I, Reilly JJ, Gibson BE, et al. Patterns of obesity in boys and girls after treatment of acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child* 1994;71:147–9.
352. Van Dongen-Melman JE, Hokken-Koelega AC, Hahlen K, et al. Obesity after successful treatment of acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Pediatr Res* 1995;38:86–90.
353. Didi M, Didcock E, Davies HA, et al. High incidence of obesity in young adults after treatment of acute lymphoblastic leukemia in childhood. *J Pediatr* 1995; 127:63–7.

354. Talvensaari KK, Lanning M, Tapanainen P, et al. Long-term survivors of childhood cancer have an increased risk of manifesting the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3051–5.
355. Groot-Loonen JJ, Otten BJ, van't Hof MA, et al. Influence of treatment modalities on body weight in acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1996;27:92–7.
356. Birkebaek NH, Fisker S, Clausen N, et al. Growth and endocrinological disorders up to 21 years after treatment of acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Med Pediatr Oncol* 1998;30:351–6.
357. Nysom K, Holm K, Michaelsen KF, et al. Degree of fatness after treatment of acute lymphoblastic leukemia in childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4591–6.
358. Sklar CA, Mertens AC, Walter A, et al. Changes in body mass index and prevalence of overweight in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: role of cranial irradiation. *Med Pediatr Oncol* 35:91–5, 2000.
359. Giordano P, Muggeo P, Delvecchio M, et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk factors in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors. *Int J Cardiol* 2017;228:621-7.
360. Järvelä LS, Niinikoski H, Heinonen OJ, et al. Endothelial function in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: effects of a home-based exercise program. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(9):1546-51.
361. Jarvela LS, Kempainen J, Niinikoski H, et al. Effects of a home-based exercise program on metabolic risk factors and fitness in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59:155–60.
362. Jarfelt M, Lannering B, Bosaeus I, et al. Body composition in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Eur J Endocrinol* 2005;153:81–9.
363. Ness KK, Baker KS, Dengel DR, et al. Body composition, muscle strength deficits and mobility limitations in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49:975–81.
364. Steffens M, Beauloye V, Brichard B, et al. Endocrine and metabolic disorders in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia (ALL) or non-Hodgkin lymphoma (NHL). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69:819–27.

365. Oudin C, Simeoni MC, Sirvent N, et al. Prevalence and risk factors of the metabolic syndrome in adult survivors of childhood leukemia. *Blood* 2011;117:4442–8.
366. Oeffinger KC. Are survivors of acute lymphoblastic leukemia (ALL) at increased risk of cardiovascular disease? *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:462–7.
367. Armstrong GT, Liu Q, Yasui Y, et al. Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: A summary from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2009;27:2328–38.
368. Moris B, Partap S, Yeom K et al. Cerebrovascular disease in childhood cancer survivors: a children’s oncology group report. *Neurology* 2009; 73: 1906–13.
369. Heikens J, Ubbink MC, van der Pal HP, et al: Long term survivors of childhood brain cancer have an increased risk for cardiovascular disease. *Cancer* 2000;88:2116-21,
370. Meeske KA, Siegel SE, Gilsanz V, et al: Premature carotid artery disease in pediatric cancer survivors treated with neck irradiation. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:615-621
371. Murros KE, Toole JF. The effect of radiation on carotid arteries. A review article. *Arch Neurol.* 1989; 46:449–455.
372. Feehs RS, McGuirt WF, Bond MG, et al. Irradiation: A significant risk factor for carotid atherosclerosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1991; 117:1135–7.
373. Silverberg GD, Britt RH, Goffinet DR. Radiation-induced carotid artery disease. *Cancer* 1978; 41: 130–7.
374. Gianicolo ME, Gianicolo EA, Tramacere F, et al. Effects of external irradiation of the neck region on intima media thickness of the common carotid artery. *Cardiovasc Ultrasound* 2010; 8: 8. doi: 10.1186/1476- 7120-8-8.
375. Zelcar S, Chen B, Mangel J et al. Impaired vascular function in asymptomatic young adult survivors of Hodgkin Lymphoma following mediastinal radiation. *J Cancer Surviv* 2010; 4: 218–24.
376. Ciccone MM, Scicchitano P, Salerno C, et al. Aorta structural alterations in term neonates: the role of birth and maternal characteristics. *Biomed Res Int* 2013;; 459168



377. Dengel DR, Ness KK, Glasser SP, et al. Endothelial function in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008 Jan;30(1):20-25.
378. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Prediction of future cardiovascular outcomes by flow-mediated vasodilatation of brachial artery: a meta-analysis. *Int J Cardiovasc Imaging* 2010;26:631-40
379. Hudson MM, Landier W, Eshelman D, et al. For the Late Effects Committee, Children's Oncology Group. Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancers (version 2.0). 2006 Available online at. <http://www.survivorshipguidelines.org>.
380. Brouwer CA, Postma A, Hooimeijer HL, et al. Endothelial damage in long-term survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(31):3906-13.
381. Chow AY, Chin C, Dahl G, et al: Anthracyclines cause endothelial injury in pediatric cancer patients: A pilot study. *J Clin Oncol* 2006;24:925-8.
382. Nuver J, Smit AJ, Sleijfer DT, et al: Microalbuminuria, decreased fibrinolysis, and inflammation as early signs of atherosclerosis in long-term survivors of disseminated testicular cancer. *Eur J Cancer* 2004;40:701-6.
383. Vercoza AM, Baldisserotto M, de Los Santos CA, et al. Cardiovascular risk factors and carotid intima-media thickness in asymptomatic children. *Pediatr Cardiol* 2009; 30: 1055-60.
384. Armstrong GT, Sklar CA, Hudson MM, et al. Long-term health status among survivors of childhood cancer: Does sex matter? *J Clin Oncol*. 2007; 25:4477-89.
385. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM, et al. Female sex and drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *N Engl J Med* 1995; 332:1738-43.
386. Chang YJ, Chang TC, Lee TH, et al. Predictors of carotid artery stenosis after radiotherapy for head and neck cancers. *J Vasc Surg* 2009; 50: 280-5.
387. King LJ, Hasnain SN, Webb JA et al. Asymptomatic carotid arterial disease in young patients following neck radiation therapy for Hodgkin Lymphoma. *Radiology* 1999; 213: 167-72.
388. Muzaffar K, Collins SL, Labropoulos N, et al. A prospective study of the effects of irradiation on the carotid artery. *Laryngoscope* 2000; 110: 1811-4.

389. Faruolo M, Fiorentino A, Gallucci G, et al. Intimal-medial thickness and carotid arteries lumen in irradiated patients for head and neck cancer: preliminary data of an observational study. *Clin Trans Oncol* 2013; 15: 861–4.
390. So NM, Lam WW, Chook P, et al. Carotid intima-media thickness in patients with head and neck irradiation for the treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Clin Radiol* 2002; 57:600–3.
391. Wethal T, Nedregaard B, Andersen R, et al. Atherosclerotic lesions in lymphoma survivors treated with radiotherapy. *Radiother Oncol* 2014; 110: 448–54.
392. Cheng SW, Wu LL, Ting AC, et al. Irradiation-induced extracranial carotid stenosis in patients with head and neck malignancies. *Am J Surg* 1999;323–8.
393. Dorresteijn LD, Kappelle AC, Boogerd W, et al. Increased risk of ischemic stroke after radiotherapy of the neck in patients younger than 60. *J Clin Oncol* 2002; 20:282–8.
394. Carolei A, Marini C, Nencini P, et al. Prevalence and outcome of symptomatic carotid lesions in young adults. *Br Med J* 1995; 310:1363–6.
395. Freymiller EG, Sung EC, Friedlander AH. Detection of radiation-induced cervical atherosclerosis by panoramic radiograph. *Oral Oncol* 2000; 36:175–9.
396. Bowers DC, McNeil DE, Liu Y, et al. Stroke as a late treatment effect of Hodgkin's disease: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2005; 23:6508–15.
397. Patel DA, Kochanski J, Suen AW, et al. Clinical manifestations of noncoronary atherosclerotic vascular disease after moderate dose irradiation. *Cancer* 2006; 106:718–25.
398. Dubec JJ, Munk PL, Tsang V, et al. Carotid artery stenosis in patients who have undergone radiation therapy for head and neck malignancy. *Br J Radiol* 1998; 71:872–875.
399. Carmody BJ, Arora S, Avena R, et al. Accelerated carotid artery disease after high-dose head and neck radiotherapy: Is there a role for routine carotid duplex surveillance? *J Vasc Surg* 1999; 30:1045–1051.
400. Lam WW, Leung SF, So NM, et al. Incidence of carotid stenosis in nasopharyngeal carcinoma patients after radiotherapy. *Cancer* 2001; 92:2357–63.

401. Steele SR, Martin MJ, Mulleniz PS, et al. Focused high-risk population screening for carotid arterial stenosis after radiation therapy for head and neck cancer. *Am J Surg* 2004; 187:594–8.
402. Moritz MW, Higgins RF, Jacobs JR. Duplex imaging and incidence of carotid radiation injury after high-dose radiotherapy for tumors of the head and neck. *Arch Surg.* 1990; 125:1181–3.
403. Cheng SW, Ting AC, Ho P, et al. Accelerated progression of carotid stenosis in patients with previous external neck irradiation. *J Vasc Surg* 2004; 39:409–15.
404. Dorresteijn LD, Kappelle AC, Scholz NM, et al. Increased carotid wall thickening after radiotherapy of the neck. *Eur J Cancer* 2005; 41:1026–30.
405. Feehs RS, McGuirt WF, Bond MG, et al. Irradiation: A significant risk factor for carotid atherosclerosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 117:1135–7.
406. Elerding SC, Fernandez RN, Grotta J, et al. Caroti artery disease following external cervical irradiation. *Ann Surg.* 1981; 194:609–615.
407. Hull MC, Morris CG, Pepine CJ, et al. Valvular function and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of Hodgkin Lymphoma treated with radiation therapy. *JAMA* 2003; 290:2831–7.
408. Reilly JJ, Kelly A, Ness P, et al; ALSPAC Study Team. ALSPAC Study Team: premature adiposity rebound in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2775–8.
409. Giordano P, Molinari AC, Del Vecchio GC, Saracco P, Russo G, Altomare M, et al. Prospective study of hemostatic alterations in children with acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol* 2010; 85: 325-30.
410. Lipshultz SE, Adams MJ, Colan SD, et al; American Heart Association Congenital Heart Defects Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Basic Cardiovascular Sciences; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Radiology. Long-term cardiovascular toxicity in children, adolescents, and young adults who receive cancer therapy: Pathophysiology, course, monitoring, management, prevention, and research directions. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013;128(17):1927–95.
411. Kubota M, Nakata R, Adachi S, et al. Plasma homocysteine, methionine and S-adenosylhomocysteine levels following high-dose methotrexate treatment in

- pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia or Burkitt lymphoma: Association with hepatotoxicity. *Leuk Lymphoma* 2014;55(7):1591–95.
412. Bryant J, Picot J, Baxter L, et al. Use of cardiac markers to assess the toxic effects of anthracyclines given to children with cancer: a systematic review. *Eur J Cancer* 2007;43:1959–66.
413. Adams MJ, Lipshultz SE, Schwartz C, et al. Radiation-associated cardiovascular disease: manifestations and management. *Semin Radiat Oncol* 2003; 13: 346–56.
414. Murata T, Yamawaki H, Yoshimoto R, et al. Chronic effect of doxorubicin on vascular endothelium assessed by organ culture study. *Life Sci* 2001;69:2685–95.
415. Wu S, Ko YS, Teng MS, et al. Adriamycin-induced cardiomyocyte and endothelial cell apoptosis: In vitro and in vivo studies. *J Mol Cell Cardiol* 2002;34:1595–607.
416. Nuver J, Smit AJ, van der Meer J, et al. Acute chemotherapy-induced cardiovascular changes in patients with testicular cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:9130–7.
417. Fulbright JM. Review of cardiotoxicity in pediatric cancer patients: during and after therapy. *Cardiol Res Pract* 2011; 942090. Doi:10.4061/2011/942090
418. Shankar SM, Marina N, Hudson MM, et al. Cardiovascular Disease Task Force of the Children’s Oncology G. Monitoring for cardiovascular disease in survivors of childhood cancer: report from the Cardiovascular Disease Task Force of the Children’s Oncology Group. *Pediatrics*. 2008; 121: 387–96
419. Grethe S, Coltella N, Di Renzo MF, et al. p38 MAPK downregulates phosphorylation of Bad in doxorubicin-induced endothelial apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;347:781–90.
420. Kalabova H, Melichar B, Ungermann L et al. Intimamedia thickness, myocardial perfusion and laboratory risk factors of atherosclerosis in patients with breast cancer treated with anthracycline-based chemotherapy. *Med Oncol* 2011; 28: 1281–7.
421. Vaughn D, Palmar SC, Carver JR et al. Cardiovascular risk in long-term survivors of testicular cancer. *Cancer* 2008; 112: 1949–53.

422. Ociepa T, Posio W, Sawicki M, Urański T. CIMT does not identify early vascular changes in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors. *Adv Clin Exp Med* 2020;29:243-9.
423. Okur A, Karadeniz C, Oktar SÖ, et al. Assessment of brachial artery reactivity, carotid intima-media thickness, and adhesion molecules in pediatric solid tumor patients treated with anthracyclines. *Pediatr Hematol Oncol* 2016;33(3):178-85.
424. Sadurska E, Brodzisz A, Zaucha-Prażmo A, Kowalczyk J. The Estimation of Intima-Media Thickness and Cardiovascular Risk Factors in Young Survivors of Childhood Cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2016; 38(7):549-54.
425. Rosen T, Bengtsson BA. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet* 1990;336:285–8.
426. Constine LS, Woolf PD, Cann D, et al. Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *N Engl J Med* 1993;328:87–94.
427. Russel-Jones DL, Watts GF, Weissberger A, et al. The effect of growth hormone replacement on serum lipids, lipoproteins, apolipoproteins and cholesterol precursors in adult growth hormone deficient patients. *Clin Endocrinol* 1994;41:345–50.
428. Borson-Chazot F, Serusclat A, Kalfallah Y, et al. Decrease in carotid intima-media thickness after one year growth hormone treatment in adults with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84: 1329–33.
429. Pfeifer M, Verhovec R, Zizek B, et al. Growth hormone treatment reverse early atherosclerotic changes in GH-deficient adults. *Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:453–7.
430. Brennan BM, Rahim A, Mackie EM, et al. Growth hormone status in adults treated for acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48:777–83.
431. Sugihara T, Hattori Y, Yamamoto Y, et al. Preferential impairment of nitric oxide-mediated endothelium-dependent relaxation in human cervical arteries after irradiation. *Circulation* 1999; 100: 635–41.
432. Beckman JA, Thakore A, Kalinowski BH, et al. Radiation therapy impairs endothelium-dependent vasodilation in humans. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37: 761–76.
433. Grinsky T, Cosset JM. Pulmonary and cardiac late effects of ionizing radiations alone or combined with chemotherapy. *Cancer Radiother.* 1997; 1: 735–43.

434. Karapostolakis G, Vakaki M, Attilakos A, et al. The effect of long-term atorvastatin therapy on carotid intima-media thickness of children with dyslipidemia. *Angiology* 2021;72(4):322-331.
435. Garoufi A, Grammatikos Ev, Kollias A et al Associations between obesity, adverse behavioral patterns and cardiovascular risk factors among adolescent inhabitants of a Greek island. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2017 ;30(4):445-454.
436. Torkar D, Plesnik E, Groselj U, et al. Carotid Intima-Media Thickness in Healthy Children and Adolescents: Normative Data and Systematic Literature Review. *Front. Cardiovasc. Med.*, 26 November 2020; 26(7):597768.
437. O'Leary DH, Bots ML. Imaging of atherosclerosis: carotid intima-media thickness. *Eur Heart J.* (2010) 31:1682–9.
438. Baroncini LAV, Sylvestre LC, Pecoits-Filho RF. Assessment of intima–media thickness in healthy children aged 1 to 15 years old. *BBA Clin.* 2015; 3:S1–S2.
439. Freedman DS, Dietz WH, Tang R, et al. The relation of obesity throughout life to carotid intima-media thickness in adulthood: the Bogalusa heart study. *Int J Obes.* 2004; 28:159–66.
440. Oren A, Vos LE, Uiterwaal CS, et al. Change in body mass index from adolescence to young adulthood and increased carotid intima-media thickness at 28 years of age: the atherosclerosis risk in young adults study. *Int J Obes.* 2003; 27:1383–90.
441. Turer C, Brady T, de Ferranti S, et al. Obesity, Hypertension and Dyslipidemia in Childhood Are Key Modifiable Antecedents of Adult Cardiovascular Disease A Call to Action. Editorial. *Circulation* 2018;137:1256–1259.
442. Jugie, M.\*; Tounian, P.\*; Pressac, M.\*\*; Parlier, G.\*; Girardet, J.Ph. Effect of obesity on plasma Lipoprotein(a) levels in children. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition: May 1999 - Volume 28 - Issue 5 - p 591.*
443. Chandrasekhar T, Suchitra M, Pallavi M, et al. Risk Factors for Cardiovascular Disease in Obese Children. *Indian Pediatrics Volume 54, 2017: 752-755.*
444. Urbina EM, Khoury PR, McCoy C, Daniels SR, Kimball TR, Dolan LM. Cardiac and vascular consequences of pre-hypertension in youth. *J Clin Hypertens.* 2011; 13:332–42.
445. Koskinen J, Juonala M, Dwyer T, et al.. Impact of lipid measurements in youth in addition to conventional clinic-based risk factors on predicting preclinical

- atherosclerosis in adulthood: International Childhood Cardiovascular Cohort Consortium. *Circulation*. 2018;137:1246–1255.
446. Dratva J, Breton C, Hodis H, et al. Birth Weight and Carotid Artery Intima-Media Thickness. *J Pediatr*. 2013 May ; 162(5): 906–11.
447. Norman M. Low birth weight and the developing vascular tree: a systematic review. *Acta Paediatr*. 2008; 97:1165–72.
448. Valentina VN, Marijan B, Chedo D, Branka K. Subclinical hypothyroidism and risk to carotid atherosclerosis. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2011;55:475–480.
449. Kim SK, Kim SH, Park KS, Park SW, Cho YW. Regression of the increased common carotid artery-intima media thickness in subclinical hypothyroidism after thyroid hormone replacement. *Endocr J*. 2009;56:753–758.
450. Isik-Balci Y, Agladioglu S, Agladioglu K, et al. Impaired Hemorheological Parameters and Increased Carotid Intima-Media Thickness in Children with Subclinical Hypothyroidism. *Horm Res Paediatr*. 2016;85(4):250-6.
451. Sert A, Aypar E, Pirgon O, et al. Left ventricular function by echocardiography, tissue Doppler imaging, and carotid intima-media thickness in obese adolescents with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Cardiol*. 2013 Aug 1;112(3):436-43.
452. Unal E , Akın A, Yıldırım R, et al. Association of Subclinical Hypothyroidism with Dyslipidemia and Increased Carotid Intima-Media Thickness in Children *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2017;9(2):144-149.
453. Delitala AP, Filigheddu F, Orru M, et al. No evidence of association between subclinical thyroid disorders and common carotid intima medial thickness or atherosclerotic plaque. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25:1104–1110.
454. Lazar L, Frumkin RB, Battat E, et al. Natural history of thyroid function tests over 5 years in a large pediatric cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:1678–1682.
455. Yogesh Yadav, Uma Kaimal Saikia et al. Cardiovascular Risk Factors in Children and Adolescents with Subclinical Hypothyroidism. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* | Volume 21 | Issue 6 | November-December 2017Q 823-829.
456. Lloyd-Jones DM, Nam BH, D’Agostino RB, et al. Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring. *JAMA*. 2004;291:2204– 2211.

457. Kaprio J, Norio R, Pesonen E, Sarna S. Intimal thickening of the coronary arteries in infants in relation to family history of coronary artery disease. *Circulation*. 1993;87:1960–1968.sar
458. Mendes GA, Martinez TL, Isar M, et al. Lipid profile and nutrition counseling effects in adolescents with family history of premature coronary artery disease. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2006;86(5):361-365.
459. Sadasivam K, Nagarajan P, Durai I, et al. Carotid Artery Intima-Media Thickness in Young Adults with Family History of Coronary Artery Disease. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2015 Sep, Vol-9(9): CC01-CC04.
460. Qayum O, Alshami N, Ibezim CF, et al. Lipoprotein (a): examination of cardiovascular risk in a pediatric referral population. *Pediatr Cardiol*. 2018; 39:540-6.
461. Deveer M, Deveer R, Basaran O, et al. Serum copeptin, pentraxin 3, anti-Mullerian hormone levels with echocardiography and carotid artery intima-media thickness in adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Clin Med Res*. 2015; 7:989–994.
462. Jabbour R, Ott J, Eppel W, et al. Carotid intima-media thickness in polycystic ovary syndrome and its association with hormone and lipid profiles. *PLOS ONE* 2020 ;24:15(4):e0232299.



**ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ & ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ  
ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΜΕ ΤΟ ΘΕΜΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**



# The Effect of Long-Term Atorvastatin Therapy on Carotid Intima-Media Thickness of Children With Dyslipidemia

Georgios Karapostolakis, MD<sup>1</sup>, Marina Vakaki, MD, PhD<sup>1</sup>, Achilleas Attilakos, MD, PhD<sup>2</sup>, Antonios Marmarinos, MD, PhD<sup>3</sup>, Maria Papadaki, MD<sup>4</sup>, Chrysoula Koumanidou, MD, PhD<sup>1</sup>, Eftymia Alexopoulou, MD, PhD<sup>5</sup>, Dimitrios Gourgiotis, PhD<sup>3</sup>, and Anastasia Garoufi, MD, PhD<sup>4</sup> 

Angiology  
1-10  
© The Author(s) 2020  
Article reuse guidelines:  
sagepub.com/journals-permissions  
DOI: 10.1177/0003319720975635  
journals.sagepub.com/home/ang



## Abstract

Carotid intima-media thickness (cIMT) has been proposed as an early marker of subclinical atherosclerosis in high risk children. Children with heterozygous familial hypercholesterolemia have greater cIMT than matched healthy controls or their unaffected siblings. Statin therapy may delay the progression of cIMT, although long-term studies in children are scarce. We evaluated the effect of atorvastatin treatment on cIMT in children with dyslipidemia. We studied 81 children/adolescents, 27 with severe dyslipidemia (low-density lipoprotein cholesterol [LDL-C]  $\geq 190$  mg/dL) and 54 sex- and age-matched healthy controls; LDL-C  $\leq 130$  mg/dL and lipoprotein (a), Lp(a),  $\leq 30$  mg/dL. In the children with dyslipidemia, cIMT was measured twice, before and on treatment (18.2  $\pm$  7.7 months). Anthropometric data, a full lipid profile, liver, kidney, and thyroid function were evaluated. Males with dyslipidemia had a greater cIMT than male controls after adjustment for other factors ( $P = .049$ ). In addition, a nonstatistically significant decrease in cIMT was observed after treatment ( $P = .261$ ). Treatment with atorvastatin resulted in a significantly improved lipid profile. Females with dyslipidemia had a significantly thinner cIMT than males. Children with normal and high Lp(a) levels had similar cIMT values. In conclusion, treatment with atorvastatin had a beneficial effect on the lipid profile and cIMT progression in children with severe dyslipidemia.

## Keywords

subclinical atherosclerosis, carotid intima-media thickness, familial hypercholesterolemia, statin therapy, lipoprotein (a).

## Introduction

It is well known that atherosclerosis has its origins in childhood, and the early recognition and management of causative factors may prevent or delay the appearance of cardiovascular diseases (CVDs) in adulthood.<sup>1</sup> The earlier lesions of atherosclerosis are fatty streaks, which have been found in vessels of children and adolescents with known cardiovascular risk (CVR) factors such as dyslipidemia and hypertension.<sup>2,3</sup>

In the past decades, the measurement of carotid intima-media thickness (cIMT) by ultrasonography has become the most used method for the assessment of subclinical atherosclerosis in high risk children.<sup>4,5</sup> An increase of cIMT precedes the formation of atherosclerotic plaques and might help stratify future CVD risk and decision-making for earlier optimal therapeutic interventions in high risk children.<sup>6</sup> The sonographic measurement of cIMT is easily applied, cheap, and without exposure to radiation.<sup>7</sup> Moreover, it is a reproducible method (if standardized protocols are applied), with

proven applicability for research and clinical practice in children aged  $\geq 6$  years with a height of  $\geq 120$  cm.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Radiology Department, "P. & A. Kyriakou" Childrens' Hospital, Athens, Greece

<sup>2</sup>Third Department of Pediatrics, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Attikon General Hospital, Chaidari, Athens, Greece

<sup>3</sup>Laboratory of Clinical Biochemistry - Molecular Diagnostic, Second Department of Pediatrics, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, "P. & A. Kyriakou" Childrens' Hospital, Athens, Greece

<sup>4</sup>Outpatient Lipid Unit, Second Department of Pediatrics, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, "P. & A. Kyriakou" Childrens' Hospital, Athens, Greece

<sup>5</sup>Radiology Department, Medical School, Attikon General Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Chaidari, Athens, Greece

## Corresponding Author:

Anastasia Garoufi, Second Department of Pediatrics, Medical, School, National and Kapodistrian University of Athens, "P. & A. Kyriakou", Children's Hospital, Thivon & Levadias, Goudi 11527, Athens, Greece.

Emails: garoufi@yahoo.gr; garoufi.lipids@yahoo.com

Many studies in children and adolescents have shown that the presence of traditional CVR factors such as dyslipidemia, hypertension, obesity, diabetes mellitus, and smoking is associated with an increased cIMT.<sup>8-12</sup> Moreover, CVR factors in childhood are predictive of cIMT in adulthood.<sup>13</sup> Thus, cIMT could be an early marker of subclinical atherosclerosis, before the development of arterial stenosis later in life.<sup>13</sup> The measurement of cIMT has been proposed for children at high or moderate CVR for detection of early atherosclerosis and for designing preventive strategies.<sup>14</sup>

Increased cIMT in children with heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH) compared with healthy ones or their nonaffected siblings has been reported.<sup>8,14</sup> A large cross-sectional cohort study of pediatric HeFH demonstrated that children with HeFH have a 5-fold more rapid increase of cIMT during childhood than their nonaffected siblings.<sup>15</sup> Moreover, cIMT changes have been linked to atherogenic lipids with low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels as a strong and independent predictor of cIMT.<sup>15,16</sup>

The progression of cIMT in healthy and high risk children and adolescents is difficult to assess. The normal specific sex and age values vary because of the substantial heterogeneity of ultrasonographic techniques used to measure cIMT.<sup>14</sup> This fact limits its usefulness as a surrogate marker of atherosclerosis in high risk children. In 2015, the Working Group on Cardiovascular Prevention, endorsed by the Association for European Paediatric Cardiology, proposed a standardized examination protocol for cIMT measurement in children. This protocol is thought to be a significant tool in decreasing bias caused by the variability in the methods used.<sup>14</sup>

It is not yet fully clarified at what age and how often cIMT should be assessed.<sup>14</sup> Most studies include children aged 10 years and older and the data in younger healthy children, especially in those aged 6 to 7 years, are scarce.<sup>14,17</sup> Some authors have proposed an annual follow-up for children with cIMT values in the upper tertile of the distribution for that age.<sup>6</sup>

Studies evaluating the effects of different preventive strategies, such as lifestyle changes (diet and exercise) and medications, on the progression of cIMT in children with known CVR factors are few and with controversial results. Some studies showed that normalization of blood pressure (BP), body weight (BW), and metabolic abnormalities leads to a decrease in the cIMT.<sup>10,18,19</sup>

Nowadays, statins, combined with a healthy lifestyle, are the drugs of choice for the treatment of children with HeFH.<sup>20,21</sup> The beneficial effects of statins are not only limited to a strong hypolipidemic action but also to their anti-inflammatory action.<sup>22</sup>

Studies evaluating the effect of long-term therapy with statins on the progression of cIMT in children with HeFH are scarce. However, lipid lowering by statins has been reported to be accompanied by cIMT regression.<sup>23</sup>

The purpose of the present study is to evaluate the effect of long-term atorvastatin therapy on the progression of cIMT on children and adolescents with dyslipidemia.

## Materials and Methods

### Study Design

This is a single center observational study, conducted from January 2011 to December 2017. The study was approved by the local Institutional Review Board, and parental informed written consent was obtained prior to enrollment.

### Study Population

The study population consisted of 81 Caucasian children and adolescents, aged 6 to 16 years, 60 males and 21 females. All participants were recruited from the outpatient Lipid Unit of the Second Department of Pediatrics of the National and Kapodistrian University of Athens, "P. & A. Kyriakou" Children's Hospital.

Inclusion criteria were Caucasian origin, age  $\geq 6$  years, and LDL-C levels  $\geq 190$  mg/dL in  $\geq 3$  measurements for  $\geq 1$  year. The control group consisted of healthy age- and sex-matched children with LDL-C levels  $< 130$  mg/dL combined with Lp(a) concentration  $< 30$  mg/dL, in  $> 1$  measurement.

Exclusion criteria included small for gestational age; the presence of hypertension, diabetes, or other chronic disease; abnormal liver, kidney, or thyroid function; the use of hypolipidemic or other medication before the entrance in the study; and growth or developmental disorders. Children with a lack of adherence to lipid-lowering therapy, defined as taking  $< 80\%$  of the prescribed drugs in the last 6 months, were also excluded. When a second hypolipidemic drug was started or a change in the statin initially used (atorvastatin) was done, children did not further participate in the study.

At the time of evaluation, all children were healthy. Children with an acute infection, prior hospitalization or immobility, were checked at least 2 months later. A healthy diet (fat restricted) and exercise were recommended to all the participants.

Among the 81 participants, 27 had severe hypercholesterolemia (LDL-C  $\geq 190$  mg/dL in repeated measurements, for  $\geq 1$  year before entry to the study) and initiated atorvastatin therapy, during the study period (group A). In this group, cIMT was measured before (group A1) and 7 to 35 months after the initiation of atorvastatin therapy (group A2). At the time of re-examination, 15 children were receiving 10 mg, 14 children 5 mg, and only 2 children 20 mg of atorvastatin daily, for  $\geq 7$  months. Fifty-four children, sex- and age-matched with group A1 (a proportion of 2:1), with LDL-C and Lp(a) levels  $< 130$  mg/dL and 30 mg/dL, respectively, were included as the control group (group B). In group B, cIMT was measured once, at the time of the enrollment in the study.

All children with dyslipidemia had a positive family history for hypercholesterolemia (LDL  $\geq 95$ th percentile) and most of them had a positive family history for premature CVD ( $< 55$  years for males and  $< 60$  years for females) in first or/and second degree relatives. None of the children with dyslipidemia had clinical signs of atherosclerosis, for example, xanthomas, xanthelasma, or corneal arcus. All children with

dyslipidemia had a score above 6 on the Dutch Lipid Clinic Network criteria.<sup>24</sup> Only a few children in group A had a genetic diagnosis of HeFH. None of the children had moderate or significant hypertriglyceridemia, even those with increased body mass index (BMI).

### Clinical and Laboratory Evaluation

In all participants, the following parameters were evaluated: age in years, BW in kg, height (H) in cm, BMI in kg/m<sup>2</sup>, BMI *z* score, systolic BP (SBP) and diastolic BP (DBP) in mm Hg, SBP and DBP *z* scores, pubertal stage, cIMT in mm, full lipid profile after an overnight fast, and liver, kidney, and thyroid tests. In group A, the age of atorvastatin initiation, the duration of therapy until the re-examination, the interval between the first and second measurements, and the percentage decrease in LDL-C, non-high density lipoprotein-cholesterol (non-HDL-C), and apolipoprotein B (apoB) after atorvastatin therapy were also calculated.

Body weight and H were measured to the nearest 0.1 kg and 0.1 cm, respectively (TANITA, Corporation Tokyo). Children were barefoot and lightly dressed. The BMI was calculated as BW in kg per H in m<sup>2</sup>. Standard deviation (SD) values (*z* scores) for BMI were also calculated with a standardized sex- and age-specific reference (<https://web.emmes.com/study/ped/resource>), and children were classified as normal weight (*z* score < 1 SD), overweight (1 SD ≤ *z* score < 2 SD), and obese (*z* score ≥ 2SD). Blood pressure was measured using an automated oscillometric device (Dinamap V100, GE Medical Systems Information Technologies). An appropriate cuff size was used according to arm circumference. The average of 3 measurements was used in the statistical analysis. The stage of puberty was recorded according to Tanner stages (I-V) for boys and girls.<sup>25</sup>

Total cholesterol (TC), LDL-C, high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C), triglycerides (TGs), apolipoprotein A1 (apoA1), apoB, and lipoprotein (a), Lp(a), levels were evaluated in serum, after an overnight fast (water was allowed). In the same samples, urea, creatinine, uric acid, glucose, aspartate and alanine aminotransferases, alkaline phosphatase,  $\gamma$ -glutamyltransferase, creatine kinase (CK), and thyroid-stimulating hormone were also assessed. A full blood count was performed in all participants.

Total cholesterol, HDL-C, and TG were measured using an enzymatic method (Roche Diagnostics) on an automatic analyzer (Cobass Integra 800). Apolipoprotein A1, apoB, and Lp(a) were evaluated by an immunonephelometric assay (Siemens BNII Nephelometer Analyser) with an intra-assay and inter-assay variation <5% for all 3 tests. The LDL-C levels were calculated by the Friedewald equation: LDL-C = TC – (HDL-C) – 1/5 TG (in mg/dL) and non-HDL-C levels by subtracting HDL-C from TC. The atherosclerotic indexes (AI): LDL-C/HDL-C (AI-1), LDL-C/apoB (AI-2), and TG/HDL-C (AI-3) were also calculated. Thyroid-stimulating hormone was determined by electrochemiluminescence immunoassay (Roche Diagnostics GmbH).

All other parameters were measured using standard laboratory methods according to the manufacturers' instructions.

All lipid, lipoprotein, and apolipoprotein values are expressed in mg/dL. For the classification of lipid, lipoprotein, and apolipoprotein levels as "acceptable," "borderline," and "high" or "low," the recommendations by the National Education Cholesterol Program Expert Panel on Cholesterol levels in children and adolescents cutoff points were used.<sup>21</sup>

### Measurement of cIMT

In all children, cIMT was measured by 2 experienced pediatric radiologists using the same method: a high-resolution B-Mode ultrasound system (General Electric Logiq 7 ultrasound system) equipped with a 40 mm linear 12 MHz probe.

Children were examined by ultrasound in the supine position with the neck extended and turned 45° opposite to the side being scanned. The probe was adjusted to ensure that the 2-dimensional ultrasound beam was perpendicular to the arterial walls. The images were magnified and the ultrasound settings were optimized so that the walls of the common carotid artery (CCA) were clearly indentified for 10 mm in length. The cIMT measurements were taken from the far wall of the CCA, in order to achieve minimum inter- and intraobserver variability, according to the literature.<sup>17</sup> Furthermore, image frames were selected on the basis of areas where the intimal-medial complex was best visualized and in its thickest appearance and not according to a point in the cardiac cycle.<sup>17</sup>

Within the far wall, 2 bright lines were clearly separated by a darker area: the lumen-intima and the media-adventitia interface. The cIMT was defined as the distance between the lumen and the media-adventitia interface of the far wall of the carotid artery.<sup>26</sup> The cIMT was measured manually (in mm) at the right and the left CCA, 1 cm proximal to the carotid bulb, not including the beginning of the bulb (5 mm below the bulb). Six measurements were manually obtained by placing electronic calipers at the edge of the far wall of each segment in a region of interest of 10 mm length. The average of the 6 measurements for each side was used for analysis.<sup>27</sup> The position of the 6 measurements at the edge of the far wall was defined by the specific software of the ultrasound system.

The 2 pediatric radiologists performed the measurements of cIMT, blinded to previous cIMT results, lipid profile, and the administration of atorvastatin. Inter- and intraobserver variation was assessed for the 2 examiners remeasuring 20 children's cIMT on the same ultrasound system.

### Statistical Analysis

For the descriptive statistics, the mean values and SDs were used for continuous variables and the percentages for categorical data. To evaluate the differences between variables, *t* test and chi-square tests were performed.

Models of linear regression analysis were used, in order to investigate how the mean average cIMT is affected by various potential risk factors. Potential risk factors that were introduced in the models included case/control, gender, age-group

**Table 1.** Descriptive Characteristics of Dyslipidemic Children Before and After Treatment With Atorvastatin (Groups A1 and A2) and Healthy Controls (Group B).<sup>a</sup>

	Group A1 (n = 27)	Group B (n = 54)	P (A1 vs B)	Group A2 (n = 27)	P (A1 vs A2) <sup>b</sup>
Gender, % (n)					
Males/females	74/26 (20/7)	74/26 (40/14)	>.999	74/26 (20/7)	
Age group, % (n)					
6-8 yrs	7.4 (2)	7.4 (4)	>.999	3.7 (1)	
8-10 yrs	48.2 (13)	48.2 (26)		11.1 (3)	
10-12 yrs	29.6 (8)	29.6 (16)		40.7 (11)	
12-14 yrs	14.8 (4)	14.8 (8)		33.3 (9)	
14-16 yrs	0 (0)	0 (0)		11.1 (3)	
Pubertal/prepubertal stage, % (n)	26/74 (7/20)	31/69 (17/37)	.570	56/44 (15/12)	<b>.027</b>
BMI z score, (% n)					
Normal weight	70 (19)	65 (34)	0.771	59 (16)	.342
Overweight	26 (7)	27 (14)		41 (11)	
Obese	4 (1)	8 (4)		0 (0)	
Missing, n	0	2		0	
Height z score	0.46 (0.96)	0.45 (0.73)	.954	0.23 (0.85)	.790
SBP z score	0.24 (1.1)	0.55 (0.87)	.200	0.43 (0.95)	.829
DBP z score	0.09 (0.75)	-0.03 (0.54)	.471	0.00 (0.73)	.646
TC, mg/dL	293 (40)	185 (29)	<b>&lt;.001</b>	216 (39)	<b>&lt;.001</b>
LDL-C, mg/dL	224 (42)	99 (20)	<b>&lt;.001</b>	146 (36)	<b>&lt;.001</b>
HDL-C, mg/dL	55 (14)	75 (18)	<b>&lt;.001</b>	55 (13)	.937
Non-HDL-C, mg/dL	238 (44)	111 (21)	<b>&lt;.001</b>	161 (37)	<b>&lt;.001</b>
TG, mg/dL	71 (39)	59 (27)	.114	76 (44)	.690
ApoA1, mg/dL	142 (21)	170 (24)	<b>&lt;.001</b>	141 (22)	.845
ApoB, mg/dL	145 (31)	75 (14)	<b>&lt;.001</b>	103 (20)	<b>&lt;.001</b>
Lp(a), mg/dL	33 (29)	10 (8)	<b>&lt;.001</b>	37 (34)	.656
AI-1, LDL-C/HDL-C	4.6 (2.4)	1.4 (0.5)	<b>&lt;.001</b>	2.8 (0.9)	<b>&lt;.001</b>
AI-2, LDL-C/apoB	1.6 (0.2)	1.3 (0.2)	<b>&lt;.001</b>	1.4 (0.2)	<b>.006</b>
AI-3, TG/HDL-C	1.5 (1.3)	0.9 (0.9)	<b>.012</b>	1.5 (1.3)	.993

Abbreviations: AI, atherogenic index; apoA1, apolipoprotein A1; apoB, apolipoprotein B; BMI, body mass index; DBP, diastolic blood pressure; HDL-C, high density lipoprotein-cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein-cholesterol; Lp(a), lipoprotein (a); non-HDL-C, non-high density lipoprotein-cholesterol; SBP, systolic blood pressure; SD, standard deviation; TC, total cholesterol; TG, triglycerides; yrs, years.

<sup>a</sup>Values are expressed as % (n) or mean (SD). Bold font indicates statistical significance ( $P < .05$ ).

<sup>b</sup>P value between dyslipidemic children before (group A1) and after (group A2) atorvastatin therapy. Group B is the controls at baseline.

(biennial categories), puberty (yes/no), BMI categories (based on z scores), LDL-C, and apoB levels (per unit) and levels of Lp(a), normal/increased. Statistical analysis was performed using the STATA version 13 program. A 2-sided  $P < .05$  was considered significant.

## Results

The median and mean age for atorvastatin initiation were 9.7 (interquartile range [IQR]: 8.8-11.7 years) and 10.3 (SD: 1.8) years, respectively. The mean duration of atorvastatin therapy was 18.2 (SD: 7.7) months and the median was 18.9 months (IQR: 15.4-22.8 months). The treatment was well tolerated and no serious side effects were reported. Only one of the participants experienced a small transient increase in CK following intense exercise. The mean interval between the first and second measurements of cIMT was 24 (SD: 12) months, and the median was 19 months (IQR: 15-27 months). No significant changes in diet or exercise were reported during atorvastatin treatment.

The interobserver absolute difference of average cIMT was  $0.006 \pm 0.003$  (range: 0-0.01) and the Pearson correlation coefficient showed a  $\rho = 0.979$  ( $P < .001$ ). The respective values for intraobserver difference were  $0.012 \pm 0.022$  (range: 0-0.11) and  $\rho = 0.834$  ( $P < .001$ ).

In all participants, markers of kidney, liver, and thyroid function as well as the full blood count were within normal limits (data not shown). The descriptive characteristics (anthropometric data and lipid profile) of all groups are presented in Table 1 and the cIMT values in Table 2. There were no statistically significant differences in the percentages of pubertal/nonpubertal, normal BMI, overweight, or obese children between children with dyslipidemia before treatment and healthy controls (group A1 vs group B). A greater percentage of children with dyslipidemia (group A1) were overweight and in pubertal stage after treatment (group A2; Table 1).

Children with dyslipidemia before the initiation of atorvastatin (group A1) had significantly higher LDL-C, non-HDL-C, apoB, and Lp(a) levels as well as all AI (AI-1 to AI-3) and lower HDL-C and apoA1 levels compared with sex- and age-matched healthy ones (group B). There was no difference

**Table 2.** Carotid Intima-Media Thickness Values (mean  $\pm$  SD) in mm (a) in Total Population, (b) in Males, and (c) in Females.

	Group A1	Group B	P (A1 vs B)	Group A2	P* (A1 vs A2)
(a) Total	(n = 27)	(n = 54)		(n = 27)	
cIMT-R	0.487 (0.082)	0.446 (0.041)	.004	0.467 (0.058)	.308
cIMT-L	0.492 (0.077)	0.455 (0.041)	.006	0.487 (0.080)	.809
cIMT-A	0.490 (0.075)	0.451 (0.036)	.002	0.477 (0.063)	.507
(b) Males	(n = 20)	(n = 40)		(n = 20)	
cIMT-R	0.504 (0.078)	0.446 (0.043)	<.001	0.472 (0.054)	.136
cIMT-L	0.505 (0.084)	0.455 (0.036)	.002	0.487 (0.079)	.489
cIMT-A	0.504 (0.078)	0.451 (0.034)	<.001	0.479 (0.061)	.261
(c) Females	(n = 7)	(n = 14)		(n = 7)	
cIMT-R	0.439 (0.078)	0.446 (0.038)	.757	0.454 (0.072)	.704
cIMT-L	0.457 (0.032)	0.457 (0.053)	.999	0.489 (0.089)	.395
cIMT-A	0.448 (0.047)	0.452 (0.043)	.851	0.471 (0.075)	.494

Abbreviations: cIMT, carotid intima-media thickness; cIMT-A, average cIMT of right and left common carotid arteries; cIMT-L, cIMT of left common carotid artery; cIMT-R, cIMT of right common carotid artery; SD, standard deviation.

<sup>a</sup>All values are expressed as mean (SD).

<sup>b</sup>P value between dyslipidemic children before (group A1) and after (group A2) atorvastatin therapy; group B is the controls at baseline.

in TG levels between the 2 groups (Table 1). The mean average cIMT was significantly greater only in males with dyslipidemia. In girls with dyslipidemia, the mean average cIMT was similar to that of healthy controls (Table 2). The 75th percentile for cIMT was 0.525 mm in children with dyslipidemia and 0.470 mm in healthy ones.

The mean average cIMT of males with dyslipidemia after atorvastatin therapy was lower than the mean average cIMT prior to initiation of treatment (0.479 vs 0.504 mm). This difference did not achieve statistical significance (Table 2). The mean difference of cIMT between the 2 measurements was  $-0.0126$  (SD:  $-0.10$ ) and the median was  $-0.010$ . The 75th percentile for the mean average cIMT, before and after atorvastatin treatment, was 0.525 and 0.505 mm, respectively. Forty eight percent of dyslipidemic children before treatment and 26% of children after treatment had cIMT values  $\geq$ 75th percentile for healthy controls ( $P = .079$ ). There was no significant difference in left, right, or average cIMT between children treated with 10 mg and those treated with 5 mg of atorvastatin ( $P > .05$ ). In addition, the use of atorvastatin resulted in a significant reduction of LDL-C, non-HDL-C, apoB, and AI-1 and AI-2 (Table 1). The LDL-C target ( $<130$  mg/dL) was achieved in 11 (41%) of 27 children, 7 (35%) of 20 males, and 4 (57%) of 7 females. The mean percentage reduction of LDL-C, non-HDL-C, and apoB was 34.2% (SD: 14.5, IQR: 26.1-46.8), 31.5% (SD: 14.9, IQR: 22.1-43.5), and 27.3% (SD: 17.0, IQR: 19.1-39.1), respectively. Linear regression analysis with median average cIMT as the dependent variable showed that children with dyslipidemia before the initiation of atorvastatin had a marginally non-significant higher cIMT ( $\Delta = 0.0652$  mm,  $P = .053$ ) compared with healthy controls after adjustment for sex, age-group, BMI z score, pubertal stage, LDL-C, apoB, and Lp(a) levels. Moreover, females had lower cIMT than males ( $\Delta = 0.0326$  mm,  $P = .053$ ) after adjustment for all other factors. Linear regression analysis, limited to healthy males and males with

dyslipidemia, showed a borderline significant difference between the 2 groups ( $\Delta = 0.0922$  mm,  $P = .049$ ; data not shown).

The mean average cIMT in children having dyslipidemia with normal Lp(a) levels ( $n = 14$ ,  $12.0 \pm 6.5$  mg/dL) before the initiation of atorvastatin treatment was not different from that for those with elevated Lp(a) levels ( $n = 13$ ,  $57.5 \pm 22.6$  mg/dL;  $0.500 \pm 0.088$  vs  $0.479 \pm 0.058$  mm,  $P = .461$ ).

## Discussion

In the present study, males with dyslipidemia had significantly ( $P < .001$ ) higher cIMT than sex- and age-matched healthy ones. After adjustment for age, pubertal stage, BMI z score, LDL-C, apo B, and Lp(a) levels, males with dyslipidemia had, also, a greater cIMT than healthy controls ( $P = .049$ ). Moreover, the mean average cIMT after treatment with atorvastatin was smaller, but not statistically significant, compared to baseline cIMT ( $P = .261$ ). This is contrary to what would have been expected, since children with dyslipidemia, at re-evaluation, were older and many of them had even become adolescents. The 75th percentile for cIMT for healthy controls (mean LDL-C 99 mg/dL) was 0.470 mm. The respective values for the group of children with dyslipidemia before (mean LDL-C 224 mg/dL) and after atorvastatin treatment (mean LDL 146 mg/dL) were 0.525 and 0.505 mm. Forty eight percent of children with dyslipidemia before treatment and 26% of children after treatment had cIMT values  $\geq$ 75th percentile for healthy controls ( $P = .079$ ). Interestingly, trends toward cIMT regression were seen in males with dyslipidemia, although 65% of them did not achieve the LDL-C target of  $\leq 130$  mg/dL. Gender was the only independent predictor of cIMT, with females having a significantly lower cIMT compared with males.

Most studies evaluating cIMT in children with HeFH have reported significantly greater cIMT values in patients compared with those of their nonaffected siblings or to sex- and

age-matched healthy controls.<sup>28-34</sup> Other studies have shown no differences in cIMT between children with HeFH and matched controls.<sup>35,36</sup> The variability of these results, both among children with dyslipidemia and healthy ones, is related to the characteristics of study populations such as race, age-group, gender, pubertal stage, BMI, and CVR factors as well as to the heterogeneity of the methods used to measure cIMT. In a meta-analysis of 37 publications, only 7 had the intima-media thickness (IMT) measured in the CCA both in children with HeFH and normal controls.<sup>8</sup> Moreover, most of the studies in children and adolescents have used different ultrasound protocols, regarding location, cardiac cycle, angle, calculations using mean or mean and max, and so on.<sup>37</sup>

Studies, involving both healthy and HeFH children and adolescents, have shown significant positive correlations between cIMT and gender and/or age, pubertal stage, BP, and obesity.<sup>26,29,38,39</sup>

In the present study, only gender was correlated with cIMT. Females had lower mean average cIMT compared with males, after adjustment for all other factors, including age-group, pubertal stage, BMI *z* score, and LDL-C, apoB, and Lp(a) levels. The thicker cIMT in males compared with females, observed in our study, has also been reported by others.<sup>26,29,38,40</sup> Therefore, differences in preclinical atherosclerosis between genders may appear very early in life. Hormonal influences may also play a role in sex-specific cIMT differences.<sup>40</sup> On the other hand, some studies have found no sex differences in healthy children.<sup>27,41</sup> In the study of Sass et al,<sup>41</sup> a significant difference between males and females was observed after the age of 18 years with women having a thinner cIMT compared with men.

We observed no correlation trend between age and cIMT in both genders in healthy and children with dyslipidemia. There are few studies evaluating age-related progression of cIMT in healthy children and adolescents with variable results.<sup>26,27,38,39,41</sup> Some investigators have shown that age constituted an independent predictor of cIMT in youth.<sup>29,30,42</sup> Ishizu et al observed a linear increase in cIMT with age, in 60 healthy Japanese aged 5 to 14 years, in a sample similar in size to ours (*n* = 54).<sup>43</sup>

Although a significant number of children and adolescents of all groups were overweight or obese, we did not find any correlation trend between cIMT and BMI *z* score. Increased cIMT in obese children compared with normal BMI controls has been observed in other studies.<sup>42,44</sup> In a recent study including results from 5 countries (Brazil, China, Greece, Italy, and Spain), metabolically healthy obese/overweight children and adolescents (*n* = 158/388) had an increased cIMT compared with metabolically healthy normal weight ones (*n* = 1393).<sup>45</sup> Moreover, obese children were shown to have a higher cIMT as adults.<sup>46</sup>

We have also observed no correlation between SBP and DBP and their *z* scores, with the mean cIMT; none of the participants was hypertensive. The results of other studies that assessed the association of BP and cIMT are variable. In a recent review of 28 studies, a positive correlation between BP, mainly SBP, and cIMT was reported in healthy,

hypertensive, and overweight/obese children.<sup>47</sup> In some studies, this association remained after adjustment for other CVR factors,<sup>26,43,48</sup> while in others it ceased to exist.<sup>49</sup> In a Greek study, cIMT was greater in overweight and obese children compared with normal weight children, independently of BP.<sup>38</sup> Furthermore, analyses from 4 longitudinal childhood cohort studies showed that cIMT of hypertensive children was reduced in adulthood in the cases that became normotensive.<sup>50</sup> In our study, the inability to find significant differences between cIMT values and age, Tanner stage, BMI *z* scores, and BP may be partial due to the small number of observations.

In the present study, the IMT of the left CCA was mildly, but not significantly, greater than the right CCA. The results of other studies in children and adults are variable. A greater left cIMT compared with the right cIMT as well as no significant differences have been reported.<sup>48,51</sup> In the study of Luo et al,<sup>52</sup> the progression of the left cIMT was more rapid than that of the right cIMT in young adults. The authors suggested that this may be explained by the fact that the left CCA arises from the aortic arch and thus is more susceptible to early atherosclerotic changes and biochemical alterations than the right CCA. The right CCA is thought to be correlated mainly with hemodynamic alterations.<sup>52</sup> Similarly, in a study involving Greek adolescents, the left cIMT was strongly associated with CVR factors.<sup>48</sup> These differences support the significance of measuring IMT in both common carotid arteries.<sup>48,51-53</sup>

The changes of cIMT in children and adolescents with dyslipidemia after statin therapy, especially long-term, have not been extensively studied. Most of the studies have shown that statins are effective not only in lowering LDL-C levels but also in delaying the progression of cIMT.<sup>19,54-56</sup>

In our study, the administration of atorvastatin in males with HeFH decreased the progression of the mean average cIMT. Although the difference between the 2 measurements was not statistically significant, the second mean average and median cIMT were lower than the baseline, despite the fact that children were older and more of them had become adolescents. The mean difference of cIMT between the 2 measurements was -0.0126 (SD: -0.10) and the median was -0.010. A significant relationship between cIMT and LDL-C levels was not observed. This may be due to the small number of participants and/or the inability to achieve the target values of LDL-C levels.

There is only one study that evaluates the effect of 1-year treatment with atorvastatin on cIMT in children with refractory nephrotic syndrome. The cIMT did not differ between children treated with atorvastatin (*n* = 15) and those who received the placebo (*n* = 15). Of note, atorvastatin was not superior to placebo, in the reduction of LDL-C levels.<sup>57</sup> The authors speculated that podocyte damage upregulates serum proprotein convertase subtilisin kexin type 9 resulting in acquired LDL receptor deficiency that may hamper the action of statins.<sup>57</sup> In contrast, in another study, 2-year treatment with pravastatin (*n* = 106) resulted in a trend toward regression of cIMT in children with HeFH compared with placebo, whereas a trend toward progression was observed in the placebo group



(n = 108). The mean SD change between the 2 groups was significant.<sup>54</sup> Furthermore, the administration of pravastatin for 4.5 years (n = 186) delayed the progression of cIMT while the age of statin initiation was an independent predictor of cIMT. The authors concluded that early statin initiation is associated with a subsequently thinner cIMT.<sup>55</sup> In addition, the 91% of participants with HeFH and the 87% of their unaffected siblings were re-examined 10 years after entering in the study, at the ages between 18 and 30 years.<sup>56</sup> The cIMT was greater in HeFH compared with their unaffected siblings, but its progression was similar in the 2 groups, although they had not achieved the target of LDL-C lowering.<sup>56</sup> Children, who started pravastatin therapy at a younger age, had thinner cIMT at follow-up.<sup>55,56</sup> Treatment with rosuvastatin for 2 years in 197 children with HeFH, aged 6 to <16 years, resulted in a delay of the progression of cIMT.<sup>19</sup> Baseline mean cIMT in children with HeFH was greater than that of their healthy siblings (n = 65), the per year change was significantly greater in their healthy siblings and the difference in mean cIMT between the 2 groups was no longer significant after 2 years of follow-up.<sup>19</sup> In contrast, 2-year treatment with fluvastatin in 80 children with HeFH, 10 to 16 years, decreased LDL-C by 33.9% but showed no significant change of cIMT compared with baseline.<sup>58</sup>

The delay in the progression of cIMT on statin therapy may be due either to lower LDL-C levels<sup>59</sup> and/or to the anti-inflammatory effects of statins.<sup>22</sup> Moreover, the genotype of LDL receptor may play a role in the cIMT values and the response to statin therapy.<sup>60</sup>

In the present study, none of lipid, lipoproteins, apolipoproteins levels or atherosclerotic indexes had a strong association with cIMT values. This is in accordance with the study of Önal et al, who did not observe any correlation between lipid levels, atherogenic index (TG/HDL-C), and cIMT in 200 children (100 obese, 100 normal weight), aged 6 to 15 years.<sup>61</sup> In contrast, a positive correlation of cIMT mainly with LDL-C levels has been reported in other studies.<sup>29,34,62</sup> Moreover, Morrison et al observed that among traditional CVR factors, dyslipidemia and family history of early CVD were independent predictors of cIMT.<sup>30</sup> Positive correlations of cIMT with TGs, apoB, and atherosclerotic index LDL-C/HDL-C and a negative one with HDL-C/TC ratio have also been reported.<sup>29,32-34,62,63</sup> In addition, a positive correlation between small dense LDL (sdLDL) molecules and cIMT has been observed. The authors concluded that total LDL-C and sdLDL contributed to the determination of the mean cIMT in children with HeFH.<sup>63</sup>

In our study, a 48% of children with dyslipidemia had Lp(a) levels >30 mg/dL. Atorvastatin administration had no effect on Lp(a) levels. The cIMT of children having dyslipidemia with elevated Lp(a) levels was similar to those with normal Lp(a) levels. The results of the studies evaluating the effect of Lp(a) levels on cIMT are controversial. Some authors have reported no differences in cIMT and plaque formation between those with increased ( $\geq 30$  mg/dL) and those with normal Lp(a) levels (<30 mg/dL), while others have found an association of Lp(a) with carotid atherosclerosis, in patients with HeFH.<sup>64</sup>

In a study involving 257 children with dyslipidemia, no association was observed between Lp(a) levels and cIMT as well as between Lp(a) and LDL-C levels or the prevalence of LDL-C  $\geq 190$  mg/dL.<sup>65</sup>

In the present study, the daily administration of atorvastatin lowered LDL-C and non-HDL-C levels by 34.2% (SD: 14.5, IQR: 26.1-46.8) and 31.5% (SD: 14.9, IQR: 22.1-43.5), respectively. A reduction of LDL-C lower than 130 mg/dL was achieved in 35% of males and 57% of females. In a rosuvastatin trial, 38% of children achieved an LDL-C decrease below 110 mg/dL.<sup>19</sup> In contrast, a decrease to <130 or <100 mg/dL in children and adolescents (n = 97) with high CVR was reported in 60% at the first year of statin (simvastatin, atorvastatin, or pravastatin) treatment and in 87% at the third year of treatment. The greater rates at the third year of treatment were attributed to increases in statin doses and the use of additional agents.<sup>66</sup>

### Limitations

The main limitations of the present study include the small number of children studied, the absence of second measurement of cIMT in the healthy controls, and the differences in the dose and the interval between the first and the second measurements of cIMT in patients. Also, other CV parameters such as dietary habits and physical activity were not addressed in detail during the study period. However, the design of the study allowed, in part, the evaluation of the same patients before and after treatment, eliminating possible confounders from sampling bias such as genetic factors. Finally, the small percentage of patients who achieved the target of LDL-C lowering may play a role in shaping the results.

### Conclusions

Our results support a beneficial effect of atorvastatin therapy not only on the levels of atherogenic lipoproteins but also in the progression of cIMT, although a significant number of children had not achieved the LDL-C lowering target. Since cIMT is included in the surrogate markers for atherosclerosis, its reduction in children with severe dyslipidemia may reduce the risk for early atherosclerosis and future CVD.

More prospective studies are needed to evaluate if statins may reverse the adverse effects of high LDL-C levels on cIMT as well as to investigate the effect of other CV risk factors that may influence the cIMT. The beneficial effect of the earlier and more aggressive pharmacological interventions on the markers of subclinical atherosclerosis remains to be confirmed. Furthermore, more studies in healthy children and adolescents are needed in order to establish reference ranges for cIMT in various populations using a standardized technique.

### Authors' Note

All authors substantially contributed to (1) conception and design, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data; (2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content;

and (3) final approval of the version to be published. This article was not presented orally or as a poster at any professional meeting.


#### Declaration of Conflicting Interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

#### Funding

The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

#### ORCID iD

Anastasia Garoufi  <https://orcid.org/0000-0002-3610-8457>

#### References

- Wiegman A, Gidding S, Watts G, et al. for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J*. 2015;36:2425-37.
- Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman III WP, Tracy RE, Wattigney WA, for the Bogalusa Heart Study. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Engl J Med*. 1998;338:1650-6.
- McGill HC Jr, McMahan CA, Herderick EE, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP, for the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr*. 2000;72:1307S-15 S.
- Järvisalo MJ, Jartti L, Nantö-Salonen K, et al. Increased aortic intima-media thickness: a marker of preclinical atherosclerosis in high-risk children. *Circulation*. 2001;104:2943-7.
- Skrzypczyk P, Panczyk-Tomaszewska M. Methods to evaluate arterial structure and function in children - State-of-the art knowledge. *Adv Med Sci*. 2017;62:280-94.
- Rubba P, Iannuzzi A, Faccenda F, De Leo F, Pauciullo P. Non-invasive vascular detection of early signs of atherosclerosis in hypercholesterolemic children: why and how. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2001;11 (Suppl 5):10-5.
- Bots ML, Sutton-Tyrrell K. Lessons from the past and promises for the future for carotid intima-media thickness. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1599-604.
- Narverud I, Retterstøl K, Iversen PO, et al. Markers of atherosclerotic development in children with familial hypercholesterolemia: a literature review. *Atherosclerosis*. 2014;235:299-309.
- Lande MB, Carson NL, Roy J, Meagher CC. Effects of childhood primary hypertension on carotid intima media thickness: a matched controlled study. *Hypertension*. 2006;48:40-4.
- Reinehr Th. Calculating cardiac risk in obese adolescents before and after onset of lifestyle intervention. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2013;11:297-306.
- Singh TP, Groehn H, Kazmers A. Vascular function and carotid intimal-medial thickness in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:661-5.
- Dratva J, Probst-Hensch N, Schmidt-Trucksäss A, et al. Atherogenesis in youth—early consequence of adolescent smoking. *Atherosclerosis*. 2013;230:304-9.
- Juonala M, Magnussen CG, Venn A, et al. Influence of age on associations between childhood risk factors and carotid intima-media thickness in adulthood: the cardiovascular risk in Young Finns Study, the Childhood Determinants of Adult Health Study, the Bogalusa Heart Study, and the Muscatine Study for the International Childhood Cardiovascular Cohort (I3c) Consortium. *Circulation*. 2010;122:2514-20.
- Dalla Pozza R, Ehringer-Schetitska D, Fritsch P, Jokinen E, Petropoulos A, Oberhoffer L. On behalf of the Association for European Paediatric Cardiology Working Group Cardiovascular Prevention. 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;238:380e-7e.
- Rodenburg J, Vissers MN, Wiegman A, Trip MD, Bakker HD, Kastelein JJ. Familial hypercholesterolemia in children. *Curr Opin Lipidol*. 2004;15:405-11.
- Pires A, Sena C, Seiça R. Dyslipidemia and cardiovascular changes in children. *Curr Opin Cardiol*. 2016;31:95-100.
- Urbina EM, Williams RV, Alpert BS, et al. Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents recommendations for standard assessment for clinical research a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2009;54:919-50.
- Litwin M, Niemirska A. Intima-media thickness measurements in children with cardiovascular risk factors. *Pediatr Nephrol*. 2009;24:707-19.
- Braamskamp MJAM, Langslet G, McCrindle BW, et al. Effect of rosuvastatin on carotid intima-media thickness in children with heterozygous familial hypercholesterolemia: the charon study (hypercholesterolemia in children and adolescents taking rosuvastatin Open Label). *Circulation*. 2017;136:359-66.
- Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2019;11:CD006401.
- Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents & National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report. *Pediatrics*. 2011;128:213-56.
- Vogiatzi G, Oikonomou E, Siasos G, et al. Statins and inflammation in cardiovascular disease. *Curr Pharm Des*. 2017;23:7027-39.
- Braamskamp MJAM, Hutten BA, Wiegman A. Early initiation of statin treatment in children with familial hypercholesterolemia. *Curr Opin Lipidol*. 2015;26:236-9.
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013; 34:3478-90a.
- Tanner JM. *Growth at Adolescence* (2nd ed.). Thomas. 1962

26. Böhm B, Hartmann K, Buckb M, Oberhoffer R. Sex differences of carotid intima-media thickness in healthy children and adolescents. *Atherosclerosis*. 2009;206:458-63.
27. Jourdan C, Wühl E, Litwin M, et al. Normative values for intima-media thickness and distensibility of large arteries in healthy adolescents. *J Hypertens*. 2005;23:1707-15.
28. Kusters DM, Wiegman A, Kastelein JJP, Hutten BA. Carotid intima-media thickness in children with familial hypercholesterolemia. *Circ Res*. 2014;114:307-10.
29. Wiegman A, de Groot E, Hutten BA, et al. Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolemia. *Lancet*. 2004;363:369-70.
30. Morrison KM, Dyal L, Conner W, et al. Cardiovascular risk factors and non-invasive assessment of subclinical atherosclerosis in youth. *Atherosclerosis*. 2010;208:501-5.
31. Guardamagna O, Abello F, Saracco P, Baracco V, Rolfo E, Pirro M. Endothelial activation, inflammation and premature atherosclerosis in children with familial dyslipidemia. *Atherosclerosis*. 2009;207:471-5.
32. Lavrencic A, Kosmina B, Keber I, Videcnik V, Keber B. Carotid intima-media thickness in young patients with familial hypercholesterolemia. *Heart*. 1996;76:321-5.
33. Tonstad S, Joakimsen O, Stensland-Bugge E, et al. Risk factors related to carotid intima-media thickness and plaque in children with familial hypercholesterolemia and control subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996;16:984-91.
34. Virkola K, Pesonen E, Akerblom HK, Siimes MA. Cholesterol and carotid artery wall in children and adolescents with familial hypercholesterolemia: a controlled study by ultrasound. *Acta Paediatr*. 1997;86:1203-7.
35. Aggoun Y, Bonnet D, Sidi D, et al. Arterial mechanical changes in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:2070-5.
36. Riggio S, Mandraffino G, Sardo MA, et al. Pulse wave velocity and augmentation index, but not intima-media thickness, are early indicators of vascular damage in hypercholesterolemic children. *Eur J Clin Invest*. 2010;40:250-7.
37. Weberruß H, Pirzer R, Dalla Pozza R, Netz H, Oberhoffer R. Intima-media thickness does not differ between two common carotid artery segments in children. *PLOS ONE*. 2016;11:e0149057.
38. Doyon A, Kracht D, Bayazit AK, et al, for the 4C study consortium. Carotid artery intima-media thickness and distensibility in children and adolescents reference values and role of body dimensions. *Hypertension*. 2013;62:550-6.
39. Engelen L, Ferreira I, Stehouwer CD, Boutouyrie P, Laurent S, On behalf of the reference values for arterial measurements collaboration. Reference intervals for common carotid intima-media thickness measured with echotracking: relation with risk factors. *Eur Heart J*. 2013;34:2368-80.
40. Osika W, Dangardt F, Montgomery SM, Volkman R, Gan LM, Friberg B. Sex differences in peripheral artery intima, media and intima media thickness in children and adolescents. *Atherosclerosis*. 2009;203:172-7.
41. Sass C, Herbeth B, Chapet O, Siest G, Visvikis S, Zannad F. Intima-media thickness and diameter of carotid and femoral arteries in children, adolescents and adults from the stanislaus cohort: effect of age, sex, anthropometry and blood pressure. *J Hypertens*. 1998;16:1593-602.
42. Stabouli S, Kotsis V, Karagianni Ch, Zakopoulos N, Konstantopoulos A. Blood pressure and carotid artery intima-media thickness in children and adolescents: the role of obesity. *Hellenic J Cardiol*. 2012;53:41-7.
43. Ishizu T, Ishimitsu T, Yamagi H, et al. Effect of age on carotid arterial intima-media thickness in childhood. *Heart Vessels*. 2004;19:189-95.
44. Gooty VD, Sinaiko AR, Ryder JR, Dengel DR, Jacobs DR Jr, Steinberger J. Association between carotid intima media thickness, age, and cardiovascular risk factors in children and adolescents. *Metab Syndr Relat Disord*. 2018;16:122-6.
45. Zhao M, Lopez-Bermejo A, Caserta CA, et al. Metabolically healthy obesity and high carotid intima-media thickness in children and adolescents: International childhood vascular structure evaluation consortium. *Diabetes Care*. 2019;42:119-25.
46. Raitakari OT, Juonala M, Kähönen M, et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the cardiovascular risk in Young Finns Study. *JAMA*. 2003;290:2277-83.
47. Day TG, Park MH, Kinra S. The association between blood pressure and carotid intima-media thickness in children: a systematic review. *Cardiol Young*. 2017;27:1295-305.
48. Kollias A, Psilopatis I, Karagiaouri E, et al. Adiposity, blood pressure, and carotid intima-media thickness in Greek adolescents. *Obesity*. 2013;21:1013-7.
49. Mittelman SD, Gilsanz P, Mo AO, Wood J, Dorey F, Gilsanz V. Adiposity predicts carotid intima-media thickness in healthy children and adolescents. *J Pediatr*. 2010;156:592-7.e2.
50. Juhola J, Magnussen CG, Berenson GS, et al. Combined effects of child and adult elevated blood pressure on subclinical atherosclerosis: the International Childhood Cardiovascular Cohort Consortium. *Circulation*. 2013;128:217-24.
51. Loizou CP, Nicolaides A, Kyriacou E, Georgiou N, Griffin M, Pattichis CS. A comparison of ultrasound intima-media thickness measurements of the left and right common carotid artery. *IEEE J Transl Eng Health Med*. 2015;3:1900410.
52. Luo X, Yanga Y, Caob T, Li Z. Differences in left and right carotid intima-media thickness and the associated risk factors. *Clin Radiol*. 2011;66:393-8.
53. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004–2006–2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34:290-6.
54. Wiegman A, Hutten BA, de Groot E, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292:331-7.
55. Rodenburg J, Vissers MN, Wiegman A, et al. Statin treatment in children with familial hypercholesterolemia: the younger, the better. *Circulation*. 2007;116:664-8.

56. Kusters DM, Avis HJ, de Groot E, et al. Ten-year follow-up after initiation of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *JAMA*. 2014;312:1055-7.
57. Hari P, Khandelwal P, Satpathy A, et al. Effect of atorvastatin on dyslipidemia and carotid intima-media thickness in children with refractory nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *Pediatr Nephrol*. 2018;33:2299-309.
58. van der Graaf A, Nierman MC, Firth JC, Wolmarans KH, Marais AD, de Groot E. Efficacy and safety of fluvastatin in children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Acta Paediatr*. 2006;95:1461-6.
59. Fahed AC, Habib RH, Nemer GM, et al. Low-density lipoprotein levels and not mutation status predict intima-media thickness in familial hypercholesterolemia. *Ann Vasc Surg*. 2014;28:421-6.
60. Koeijvoets K, Rodenburg J, Hutten BA, Wiegman A, Kastelein JJP, Sijbrands EJG. Low-density lipoprotein receptor genotype and response to pravastatin in children with familial hypercholesterolemia substudy of an intima-media thickness trial. *Circulation*. 2005;112:3168-73.
61. Önal ZE, Soydan L, Öztürk HE, et al. Carotid intima media thickness in obese children: is there an association with hyperlipidemia? *J Pediatr Endocrinol Met*. 2016;29:157-62.
62. Guardamagna O, Restagno G, Rolfo E, et al. The type of LDLR gene mutation predicts cardiovascular risk in children with familial hypercholesterolemia. *J Pediatr*. 2009;155:199-204.
63. Rodriguez-Borjabad C, Ibarretxe D, Girona J, et al, on behalf of the DECOPIN Group. Lipoprotein profile assessed by 2D-1H-NMR and subclinical atherosclerosis in children with familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*. 2018;270:117-22.
64. Anagnostis P, Vaitis K, Mintzioti G, Goulis DG, Mikhailidis DP. Non-coronary atherosclerotic cardiovascular disease in patients with familial hypercholesterolaemia. *Curr Med Res Opin*. 2020;36:731-40.
65. Qayum O, Alshami N, Ibezim CF, Reid KJ, Noel-McDonnell JR, Raghuvver G. Lipoprotein (a): examination of cardiovascular risk in a pediatric referral population. *Pediatr Cardiol*. 2018;39:540-6.
66. Mendelson MM, Regh T, Chan J, et al. Correlates of achieving statin therapy goals in children and adolescents with dyslipidemia. *J Pediatr*. 2016;178:149-55e9.

**Scientific Poster Presentation 84, ESPR 2015 Graz AUSTRIA Pediatr Radiol (2015) 45 (Suppl 2):S247–S368.**

**Title: Carotid Intima-Media Thickness (c-IMT) as a marker of preclinical atherosclerosis in pediatric patients with chronic kidney disease (CKD): A prospective study.**

Authors: G. KARAPOSTOLAKIS, S. DRAPANIOTI, M. VAKAKI, A. GAROUFI, C. STEFANIDIS, C. KOUMANIDOU; Athens/GR

### **Purpose**

Cardiovascular diseases (CVD) are the principal causes of morbidity and mortality among young adults with chronic kidney disease (CKD). The main reason for cardiovascular disease is atherosclerosis which starts in childhood. One of the most commonly used non-invasive diagnostic methods of preclinical atherosclerosis in pediatric population is measurement of the Intima-Media-Thickness (IMT) of the common carotid artery (CCA) by ultrasound. The aim of this study was to evaluate the c-IMT as a marker of preclinical atherosclerosis in children and adolescents with CKD, end-stage renal disease (ESRD) on dialysis and after renal transplantation.

### **Materials and Methods**

This prospective study enrolled 136 (76 boys, 59 girls) children and adolescents, aged 6 to 15 years (median age: 11.5 yrs). Of these: 17 had CKD, 11 had ESRD and were on dialysis, 16 were renal transplant recipients and 92 were healthy and served as controls. The groups were comparable in terms of age and gender. Laboratory investigations were carried out including creatinine and lipidemic profile after an overnight fast.

The carotid arteries were evaluated with high-resolution B-mode ultrasonography using a 12-MHz linear transducer (GE 7) in multiple projections by an experienced radiologist who was blinded to the study group. The c-IMT measurements were performed with the patient in the supine position with the neck slightly extended and turned 45 degrees towards the opposite of the examined side to probe. All the c-IMT measurements were taken 1 cm proximal to the carotid bulb from the "far wall" of the right and left common carotid artery. Within this wall, 2 bright lines separated by a darker area could be identified: the lumen-intima and the media-adventitia interface. C-IMT was defined as the leading edge-to- leading edge distance between both bright interfaces. Six c-IMT measurements were obtained in each side and the mean value of them , calculated in millimeters , was used for the analyses.

Statistical analysis was performed using STATA for Windows. v. 8.5. P<0.05 was considered as statistically significant.

### **Results**

The mean ( $\pm$ SD) c-IMT of both CCA of the study population is shown in Table I. Patients on dialysis had significantly higher c-IMT values compared to other groups. Moreover, a

statistically significant negative correlation between HDL-cholesterol and creatinine levels was revealed (Table II).

### Conclusion

Taking into consideration its relation to cardiovascular risk factors, measurement of c- IMT affords an easy, reliable, non-invasive method to assess the progression of atherosclerotic disease in CKD patients. Furthermore, pediatric patients undergoing dialysis are at greater risk for early atherosclerosis

Group	N	Mean	Std. Dev.	p-value
CKD	17	0.47	0.08	
ESRD on dialysis	11	0.49	0.08	
RTR	16	0.48	0.08	
Controls	92	0.45	0.05	
Total	136	0.46	0.06	0.0359

	AGE	BMI	TC	LDL	NON-HDL	HDL	TGs	Lp(a)	CR	RT c-IMT	LT c-IMT
AGE											
BMI	0.51 <0.001										
TC	-0.12 0.140	-0.11 0.190									
LDL	-0.15 0.063	-0.02 0.853	0.793 <0.001								
NON-HDL	-0.09 0.264	0.04 0.600	0.833 <0.001	0.863 <0.001							
HDL	-0.07 0.381	-0.26 0.001	0.48 <0.001	0.06 0.488	-0.09 0.282						
TG	0.04 0.663	0.15 0.073	0.17 0.038	0.12 0.136	0.48 <0.001	-0.45 <0.001					
Lp(a)	0.18 0.072	0.18 0.040	0.08 0.401	0.08 0.360	0.17 0.053	-0.15 0.1067	0.22 0.015				
CR	0.10 0.218	-0.14 0.098	-0.24 0.003	-0.22 0.008	-0.03 0.704	-0.38 <0.001	0.59 <0.001	0.07 0.448			
RT c-IMT	0.16 0.052	0.16 0.045	-0.10 0.215	-0.027 0.742	0.01 0.952	-0.19 0.019	0.09 0.255	0.27 0.002	0.17 0.044		
LT c-IMT	0.20 0.012	0.15 0.074	-0.08 0.410	0.02 0.772	0.05 0.525	-0.20 0.012	0.16 0.047	0.10 0.278	0.21 0.009	0.68 <0.001	

TC: Total Cholesterol; BMI: Body Mass Index; TG; Triglycerides; Lp(a): Lipoprotein(a); Non-HDL: Non High Density Lipoprotein-cholesterol; HDL: High Density Lipoprotein-cholesterol; LDL: Low Density Lipoprotein-cholesterol; CR Creatinine; RT c-IMT: c-IMT of Right Common Carotid artery; LT c-IMT: c-IMT of Left Common Carotid Artery;

## Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΑΤΟΡΒΑΣΤΑΤΙΝΗΣ ΣΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ ΝΗΣΤΕΙΑΣ ΚΑΙ ΣΤΟ ΡΥΘΜΟ ΑΥΞΗΣΗΣ ΠΑΙΔΙΩΝ ΜΕ ΕΤΕΡΟΖΥΓΗ ΟΙΚΟΓΕΝΗ ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΑΙΜΙΑ

<sup>1</sup>Ανδρομάχη Σταμάτη, <sup>1</sup>Νεφέλη Παράσχου, <sup>2</sup>Γεώργιος Καραποστολάκης, <sup>3</sup>Ασπασία Φωτεινού, <sup>4</sup>Αντώνης Δρακάτος, <sup>1</sup>Αναστασία Γαρούφη



1 Β' Παιδιατρική Πανεπιστημική Κλινική, Ιατρείο Διαταραχών Λιπιδίων, Νοσοκομείο Παιδών «Π. & Α. Κυριακού»  
2 401 Γ ΣΝΑ, Τμήμα Υπερήχων Νοσοκομείο Παιδών «Π. & Α. Κυριακού»,  
3 Ορμονολογικό & 4 Βιοχημικό Εργαστήριο Νοσοκομείο Παιδών «Π. & Α. Κυριακού»,

### ΣΚΟΠΟΣ

Μελέτη της επίδρασης της ατορβαστατίνης στα επίπεδα ινσουλίνης ορού και στο ρυθμό αύξησης παιδιών με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία.

### ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ

- ❖ 37 παιδιά & έφηβοι (26 αγόρια)
- ❖ Ηλικία: 5,5-13χρόνων(ΜΗ: 9,3 χρόνια)
- ❖ Αγωγή με ατορβαστατίνη: 5-20mg
- ❖ Σε όλα τα παιδιά καταγράφηκαν τα:
  - α) τα σωματομετρικά στοιχεία
  - β) ο BMI (kg/m<sup>2</sup>)
  - γ) τα z-scores Ύψους, Βάρους & BMI
  - δ) τα επίπεδα λιπιδίων-λιποπρωτεϊνών
  - ε) τα επίπεδα τρανσαμινασών, γGT & CPK
- ❖ πριν και 4-75 μήνες (Μέση διάρκεια:35,2 ) μετά τη χορήγηση ατορβαστατίνης
- ❖ Στα 18/37 παιδιά, προσδιορίστηκαν:
  - α) Γλυκόζη & Ινσουλίνη νηστείας
  - β) Σχέση γλυκόζης προς ινσουλίνη
  - γ) HOMA-IR
- ❖ Παθολογική θεωρήθηκε σχέση GI/INS<7
- ❖ Στατιστική ανάλυση: SPSS 17.0.  
P<0,05 θεωρήθηκε στατιστικά σημαντικό.

### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

	ΠΡΙΝ	ΜΕΤΑ	P value
TC	308±42	208±40	p<0,001
LDL	238±45	139±35	p<0,001
Non-HDL-C	253±46	154±34	p<0,001
ApoB	145±26	105±25	p<0,001
HDL-C	54±13	54±13	p=0,816
TG	75±38	75±39	p=0,958
ApoA1	137±23	133±17	p=0,956
Lp(a)	33±32	32±32	p=0,479
GL	87±7	86±6	p=0,577
INS	6,8±3,8	10,8±5,4	p<0,001
GI/INS	16,4±8,7	9,2±3,3	p<0,001
HOMA-IR	1,36±0,85	2,2±1,19	p=0,001
C-IMT(R)	0,49±0,07	0,47±0,07	
C-IMT(L)	0,49±0,07	0,49±0,07	

### Η χορήγηση ατορβαστατίνης:

- ❖ Οδήγησε σε σημαντική μείωση των επιπέδων της LDL-C:
  - ο Διαφορά LDL1 – LDL2:
  - ο % Μείωση της LDL:
  - ο LDL-C<129mg/dl:
  - ο LDL<110mg/dl
- ❖ Οδήγησε σε σημαντική:
  - α) αύξηση των επιπέδων της ινσουλίνης ορού νηστείας
  - β) μείωση της σχέσης γλυκόζης/ινσουλίνης
  - γ) αύξηση του HOMA-IR
- ❖ Στο 33,3% των παιδιών είχε σαν αποτέλεσμα παθολογική σχέση γλυκόζης/ινσουλίνης (<7)
- ❖ Δεν είχε καμία σημαντική επίδραση στο ρυθμό αύξησης: τα z-scores ΒΣ, Υ & BMI μεταξύ των 2 μετρήσεων δεν είχαν καμία σημαντική διαφορά (p>0,05)
- ❖ Σε κανένα παιδί δεν προκάλεσε:
  - α) αύξηση των τρανσαμινασών ή της γGT
  - β) σημαντική αύξηση της CPK (>10πλάσια φυσιολογικού)
  - γ) αύξηση της γλυκόζης
- ❖ Σε 2 παιδιά (το 1 με στοιχεία ΜΣ) προκάλεσε παροδική μέτρια αύξηση, που υπεχώρησε με ολιγοήμερη διακοπή

### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

#### Η χορήγηση ατορβαστατίνης σε παιδιά με HeFH:

- Είναι αποτελεσματική στη μείωση της LDL-χοληστερόλης
- Δεν προκαλεί σοβαρές ανεπιθύμητες δράσεις
- Δεν επιδρά στο ρυθμό αύξησης
- ΟΜΩΣ οδηγεί σε σημαντική αύξηση της ινσουλίνης
- Η αύξηση είναι ανεξάρτητη από τη δόση και τη διάρκεια θεραπείας
- ΕΠΟΜΕΝΩΣ τα παιδιά που τίθενται σε αγωγή με ατορβαστατίνη πρέπει να ακολουθούν υγιεινό τρόπο ζωής, με διατήρηση φυσιολογικού βάρους και να βρίσκονται υπό στενή παρακολούθηση.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Arambepola C et al. Atherosclerosis 2007;339–37
2. Craig I et al. Curr Med Res Opin 2008;24:5:1359-136
3. Clodagh S. et al. Pediatr Cardiol 2009; 30:482–9.
4. Kwang Kon Kon, et al. J Amer Coll Cardiol 2010;
5. Cederberg H et al. Diabetologia 2015;58:1109–17

## Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΤΟΡΒΑΣΤΑΤΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΟΥ ΠΑΧΟΥΣ ΤΟΥ ΕΣΩ ΚΑΙ ΜΕΣΟΥ ΧΙΤΩΝΑ ΤΩΝ ΚΑΡΩΤΙΔΙΚΩΝ ΑΡΤΗΡΙΩΝ (CIMT) ΠΑΙΔΙΩΝ ΜΕ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ

Γ. Καραποστολάκης<sup>1</sup>, Α. Ατπλάκος<sup>2</sup>, Μ. Βακάκη<sup>1</sup>, Α. Μαρμαρινός<sup>3</sup>, Μ. Παπαδάκη<sup>4</sup>, Χ. Κουμανίδου<sup>1</sup>, Ε. Αλεξοπούλου<sup>5</sup>, Δ. Γουργιώτης<sup>3</sup>, Α. Γαρούφλη<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Ακτινολογικό Τμήμα, Ν. Παίδων «Π. & Α. Κυριακού», <sup>2</sup> Γ. Παθολογική Κλινική ΕΚΠΑ, <sup>3</sup> Εργαστήριο Κλινικής Βιοχημείας-Μοριακής Διάγνωσης, Β' Παθολογική Κλινική ΕΚΠΑ, <sup>4</sup> Μονάδα Διαταραχών των Λιπιδίων, Β' Παθολογική Κλινική ΕΚΠΑ, <sup>5</sup> Β' Εργαστήριο Ακτινολογίας ΕΚΠΑ, Π.Γ.Ν Αθηνών «ΑΤΤΙΚΟΝ»



Ελληνική Ένωση Αιματολόγων  
Ελληνική Ένωση Ακτινολογίας  
Ελληνική Ένωση Παιδίατρων  
Ελληνική Ένωση Καρδιολογίας  
Ελληνική Ένωση Νεφρολόγων

### ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ

- Το cIMT έχει προταθεί ως ένας πρώιμος δείκτης αθηρωμάτωσης σε παιδιά με δυσλιπιδαιμία.
- Παιδιά με οικογενή υπερχοληστερολαιμία έχουν παχύτερο τοίχωμα των καρωτιδικών αρτηριών από τα υγιή αδελφία τους ή τους μάρτυρες.
- Η θεραπεία με στατίνες οδηγεί σε καθυστέρηση της εξέλιξης του cIMT.

### ΣΤΟΧΟΣ

Η αξιολόγηση της επίδρασης της ατορβαστατίνης στην εξέλιξη του cIMT παιδιών με δυσλιπιδαιμία...

### ΜΕΘΟΔΟΙ

**Υλικό μελέτης:** 81 παιδιά/έφηβοι (60 αγόρια, 21 κορίτσια), 6-16 ετών, 27 με δυσλιπιδαιμία & 54 μάρτυρες (LDL-C <130mg/dl, Lp(a) <30mg/dl), αναλόγου ηλικίας και φύλου.

**Μέτρηση cIMT:** Στα παιδιά με δυσλιπιδαιμία πριν χορήγηση 5mg-20mg/μέρα ατορβαστατίνης.

**Κλινικοεργαστηριακός έλεγχος:** Καταγραφή των ανθρωπομετρικών στοιχείων, υπολογισμός BMI z-score & πλήρης έλεγχος λιπιδίων-λιποπρωτεϊνών, ρητακτικής, νεφρικής & θυροειδικής λειτουργίας.

**Παιδιά με δυσλιπιδαιμία:** Κανένα δεν ελάμβανε υπολιπιδαιμική αγωγή κατά την έναρξη του στη μελέτη.

**Στατιστική ανάλυση:** STATA v.13

p<0,05 =στατιστικά σημαντικά

### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

- Τα αγόρια με δυσλιπιδαιμία, πριν την έναρξη θεραπείας, είχαν σημαντικά υψηλότερο cIMT από τους μάρτυρες (πίνακας, p<0.001) [linear regression analysis: 92,2x10<sup>-3</sup>, p=0,049, μετά από διόρθωση για ηλικιακή ομάδα, εφηβεία, BMI z-score, LDL-C, apoB και Lp(a)].
- Η 75<sup>η</sup> Ε.Θ ήταν 0,525 mm και 0,470 mm, αντιστοίχως.
- Τα ποσοστά εφήβων, υπέρβαραν και παχύσαρκων δεν διέφεραν μεταξύ παιδιών με δυσλιπιδαιμία και μάρτύρων.
- Τα παιδιά με δυσλιπιδαιμία, μετά από χορήγηση 5-20mg ατορβαστατίνης (median 18,9 μήνες, IQR: 15,4 – 22,8) είχαν μικρότερο cIMT συγκριτικά με το αρχικό (0,479 mm v.s. 0,505 mm) αν και είχαν μεγαλύτερη ηλικία και αρκετά από αυτά είχαν γίνει εφήβοι. Η μέση διαφορά ήταν -0,0126 (SD:-0,10) και η διάμεση -0,010. Η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική (p=0,053).
- Τα κορίτσια είχαν μικρότερο cIMT από τα αγόρια, μετά από διόρθωση για τους συγγενικούς παράγοντες (32,6x10<sup>-3</sup>, p=0,053).
- Το cIMT δεν διέφερε μεταξύ των παιδιών με υψηλή (>30 mg/dl) και φυσιολογική Lp(a) (0,500 ± 0,088 vs. 0,479 ± 0,058, p=0,461).
- Η χορήγηση της ατορβαστατίνης μείωσε σημαντικά την ολική-, LDL- και nonHDL-χοληστερόλη και την apoB (p<0,001, Πίνακας)
- Το 60% των παιδιών δεν μείωσαν την LDL-C στα επιθυμητά επίπεδα (<130mg/dl)

❖ Inter-observer absolute difference of average cIMT: 0.006 ± 0.003 (range: 0-0.011) & η Pearson's correlation coefficient έδειξε: ρ=0.979 (p<0.001).  
❖ Intra-observer absolute difference of average cIMT : 0.012 ± 0.022 (range: 0-0.11) & η Pearson's correlation coefficient έδειξε: ρ=0.834 (p<0.001).

	A1 (N=27)		B (N=54)		p-value	AZ (N=27)		p (A1/AZ)
	Προ αγωγής	Μάρτυρες	Μετά αγωγή	Μετά αγωγή				
TC	293 (40)	185 (29)	<0.001	216 (39)	<0.001	<0.001		
LDL-C	224 (42)	99 (20)	<0.001	146 (36)	<0.001			
HDL-C	55 (14)	75 (18)	<0.001	55 (13)	0.937			
nonHDL-C	238 (44)	111 (21)	<0.001	161 (37)	<0.001			
TG	71 (39)	59 (27)	0.114	76 (44)	0.690			
apoA1	142 (21)	170 (24)	<0.001	141 (22)	0.845			
apoB	145 (31)	75 (14)	<0.001	103 (20)	<0.001			
Lp(a)	33 (29)	10 (8)	<0.001	37 (34)	0.656			
cIMT-A: (Average)	σε mm							
cIMT-A (Σύνολο)	0.490 (0.075)	0.451 (0.036)	0.002	0.477 (0.063)	0.507			
cIMT-A (Αγόρια)	0.504(0.078)	0.451 (0.034)	<0.001	0.479 (0.061)	0.261			
cIMT-A (Κορίτσια)	0.448 (0.047)	0.452 (0.043)	0.851	0.471 (0.075)	0.494			

### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στα παιδιά με δυσλιπιδαιμία, η θεραπεία με ατορβαστατίνη έχει ευνοϊκή επίδραση όχι μόνο στο λιπιδαιμικό προφίλ αλλά και στην εξέλιξη του cIMT.

### ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ

- 1) Dalla Pozza R, et al., *Atherosclerosis* 2015; 2) Litwin M, Niemirska A, *Ped Nephrol* 2009; 3) Braamskamp et al. *Circulation* 2017, 4) de Groot et al., *Circulation* 2004, 5) Wiegman et al. *Lancet* 2004, 6) Hari et al. *Ped Nephrol* 2018., 7) Narverud et al. *Atherosclerosis* 2014

### Στοιχεία Επικοινωνίας

**Αναστασία Γαρούφλη**, e-mail: [garoufi@yahoo.gr](mailto:garoufi@yahoo.gr)  
[garoufi.lipids@yahoo.com](mailto:garoufi.lipids@yahoo.com)



## **ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ**

**Εγκρίθηκε από την Επιτροπή Ηθικής & Δεοντολογίας και  
το Επιστημονικό Συμβούλιο του Νοσοκομείου Παιδών «Π. & Α. Κυριακού»  
με αριθμό πρωτοκόλλου 8870 / 28/05/2013**



# ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

## Θέμα: «Μεταβολές του τοιχώματος των καρωτίδων σε παιδιά με χρόνια νοσήματα»

### Εισαγωγή

#### **A. Απεικονιστικές μέθοδοι διάγνωσης της υποκλινικής αθηρωμάτωσης**

Οι πρώτες μορφολογικές αλλοιώσεις του αρτηριακού τοιχώματος, η πάχυνση του έσω και μέσου χιτώνα (αύξηση του c-IMT), μπορεί να απεικονιστεί με το B-Mode υψηλής ευκρίνειας υπερηχογράφημα. Η πάχυνση, η οποία προηγείται κατά δεκαετίες από τις κλινικές εκδηλώσεις καρδιαγγειακής νόσου, αναφέρεται στους ενήλικες σαν ένας δείκτης γενικευμένης αθηροσκλήρωσης. Στους ενήλικες, η αύξηση του c-IMT συσχετίζεται με τις επιβεβαιωμένες, με αρτηριογραφία, βλάβες και με τις συνέπειές τους, δηλαδή το έμφραγμα μυοκαρδίου και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, καθώς επίσης με την παρουσία γνωστών παραγόντων κινδύνου ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου, όπως είναι ο σακχαρώδης διαβήτης και η παχυσαρκία. Η χρήση του δείκτη του c-IMT σαν ρουτίνα έχει συστηθεί για πολλές επιδημιολογικές και παρεμβατικές δοκιμές σε ενήλικες με αναφερόμενη αγγειακή νόσο. Η μέτρηση του c-IMT έχει ευρέως πλέον ενσωματωθεί στην κλινική πρακτική της Ιατρικής ενηλίκων<sup>1</sup>.

Η μη επεμβατική, υπερηχογραφική μέτρηση της διάτασης που ελέγχεται από τη ροή (flow-mediated dilation, FMD), εφαρμόστηκε τη δεκαετία του 1990 και χρησιμοποιείται ευρέως στους ενήλικες για να διαπιστώσει την ακεραιότητα της ενδοθηλιακής λειτουργίας. Η δοκιμασία γίνεται στη βραχιόνιο αρτηρία και μετρά την αγγειοδιασταλτική απάντηση στην αυξημένη αιματική ροή. Η απάντηση αυτή είναι γνωστό ότι σχετίζεται με το ενδοθήλιο και με την ικανότητά του να παράγει νιτρικό οξύ, σαν απάντηση στο στρες, που με τη σειρά του προκαλεί χάλαση του λείου μυ. Μελέτες σε ενήλικες έχουν αναδείξει τη στενή συσχέτιση μεταξύ της περιφερικής ενδοθηλιακής λειτουργίας και της στεφανιαίας κυκλοφορίας. Στους ενήλικες η εκτίμηση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας με το FMD φαίνεται να αποτελεί ανεξάρτητο ανιχνευτικό δείκτη των καρδιαγγειακών επεισοδίων, τόσο βραχυχρόνια όσο και μακροχρόνια<sup>1</sup>. Την τελευταία 10ετία, η σύνδεση της αθηρωμάτωσης με τους παράγοντες κινδύνου πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου στην παιδική ηλικία έχει αποδειχθεί με τη χρήση μη επεμβατικών μεθόδων, όπως η μέτρηση του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτιδικών αρτηριών (c-IMT) και της αορτής (a-IMT), η μελέτη της ενδοθηλιακής λειτουργίας με τη μέτρηση της, ελεγχόμενης από τη ροή, διάτασης της βραχιονίου αρτηρίας (FMD), και η μελέτη της «σκληρότητας» των αρτηριών (Pulse Wave Velocity). Με την τελευταία μέθοδο αξιολογείται η ικανότητα διάτασης των αρτηριών. Πιο συγκεκριμένα ελέγχονται οι ελαστικές ιδιότητες του αρτηριακού τοιχώματος με τη μετάδοση του παλμικού κύματος κατά μήκος των αρτηριών.

Από αυτές τις μεθόδους η μέτρηση του πάχους του τοιχώματος της κοινής καρωτιδικής αρτηρίας φαίνεται ότι αποτελεί μια εύκολη και αξιόπιστη εξέταση στην ανίχνευση της πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου.<sup>1</sup>

### **A.1. Μέτρηση του πάχους του τοιχώματος των καρωτίδων**

Η κοινή καρωτιδική αρτηρία εκφύεται δεξιά από την ανώνυμη αρτηρία και αριστερά από το αορτικό τόξο. Στο ύψος του άνω χείλους του θυρεοειδούς χόνδρου του λάρυγγα διχάζεται σε έσω και έξω καρωτίδα αμφοτερόπλευρα. Το τοίχωμα των καρωτίδων και όλων των αρτηριών του ανθρώπινου σώματος, αποτελείται, από μέσα προς τα έξω, από 3 χιτώνες. Ο έσω χιτώνας, επενδύεται από ενδοθηλιακά κύτταρα. Ο μέσος χιτώνας αποτελείται από λεία μυϊκά κύτταρα και από ένα δίκτυο ελαστίνης, κολλαγόνου και πρωτεογλυκανών. Τέλος, ο έξω χιτώνας περιέχει κολλαγόνο, ελαστικές ίνες και τροφοφόρα αγγεία.

Οι απεικονιστικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται σήμερα για την εκτίμηση του τοιχώματος των καρωτίδων είναι οι εξής: α) το υπερηχογράφημα, β) η αξονική αγγειογραφία (CTA), γ) η ψηφιακή αγγειογραφία (DSA) και δ) η μαγνητική αγγειογραφία (MRA).

Από τις μεθόδους αυτές το υπερηχογράφημα, με τη B mode τεχνική και με τη χρήση υψίσυχνων ηχοβολέων, πλεονεκτεί έναντι των άλλων μεθόδων καθώς:

- ✓ Είναι πιο προσιτό και επιτρέπει πιο εύκολα τη συχνή παρακολούθηση (follow up) του ασθενούς.
- ✓ Δεν έχει ακτινοβολία
- ✓ Έχει χαμηλότερο κόστος
- ✓ Δεν απαιτεί χορήγηση σκιαγραφικού μέσου
- ✓ Δεν είναι επεμβατικό
- ✓ Δεν απαιτείται καταστολή

Έτσι, σύμφωνα με τα σύγχρονα βιβλιογραφικά δεδομένα<sup>2,3</sup> το B mode υπερηχογράφημα αποτελεί μια εφικτή, άμεση, οικονομική και μη επεμβατική μέθοδο, ικανή να εκτιμήσει αξιόπιστα το τοίχωμα των καρωτίδων. Η μέτρηση του τοιχώματος των καρωτίδων έχει καθιερωθεί να περιλαμβάνει το πάχος του έσω και του μέσου χιτώνα στο άπω (οπίσθιο) τοίχωμα και σε απόσταση 10 χιλιοστών περίπου από το διχασμό.<sup>4,5,6</sup>

#### **A.1.1. c-IMT σε φυσιολογικά παιδιά και εφήβους**

Δυστυχώς μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν διεθνώς αποδεκτές μετρήσεις του c-IMT σε παιδιά, ανάλογα με την ηλικία, το φύλο και τη φυλή. Σε άρθρο της Αμερικάνικης Καρδιολογικής Εταιρίας αθηροσκλήρωσης, υπέρτασης και παχυσαρκίας στους νέους<sup>7</sup> που δημοσιεύτηκε το 2009 παρουσιάζεται μια ανασκόπηση των δημοσιευμένων μελετών σε σχέση με τις φυσιολογικές τιμές του c-IMT στα παιδιά και στους εφήβους όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα. Σημειώνεται ότι σε όλες τις μελέτες οι μετρήσεις του c-IMT πραγματοποιήθηκαν στο οπίσθιο τοίχωμα της κοινής καρωτίδας σε απόσταση 10 χιλιοστά από τον καρωτιδικό βολβό.

<b>Μέσος όρος πάχους έσω-μέσω χιτώννα (c-IMT) σε παιδιά και εφήβους<sup>7</sup></b>				
Μέσος όρος ηλικίας (έτη)	Αριθμός περιστατικών	Φύλο	Μέσος όρος c IMT (χιλ)	Μελέτη
11± 2,0	30	A,Θ	0,42±0,04	Jarvisalo και συνεργάτες (2004)
11,1± 3,0	27	A,Θ	0,5±0,03	Aggoun και συνεργάτες (2000)
11± 1,0	28	A,Θ	0,42±0,04	Jarvisalo και συνεργάτες (2001)
14,2± 2,3	20	A	0,48±0,06	Tonstad και συνεργάτες (1996)
13,9± 2,4	10	Θ	0,42±0,05	Tonstad και συνεργάτες (1996)
14,7± 2,1	20	A,Θ	0,39±0,05	Meyer και συνεργάτες (2006)
15,7± 2,7	35	A,Θ	0,32±0,08	Woo και συνεργάτες (2004)
13,5± 4,0	33	A,Θ	0,38±0,06	Mitsnefes και συνεργάτες (2004)
16,3± 4,7	20	A.Θ	0,48±0,08	Noto και συνεργάτες (2001)
11± 2,0	60	A,Θ	0,44±0,05	Ishizu και συνεργάτες (2004)
12± 2,0	41	A	0,38± 0,04	Jourdan και συνεργάτες (2004)
12 ± 2,0	61	Θ	0,38± 0,03	Jourdan και συνεργάτες (2004)
15±1,9	51	A	0,40±0,04	Jourdan και συνεργάτες (2004)
15±1,9	34	Θ	0,39± 0,05	Jourdan και συνεργάτες (2004)

A: άρρεν, Θ: θήλυ

Τέλος, σε πιο πρόσφατη μελέτη του 2007, ο Yang και οι συνεργάτες του όρισαν ως φυσιολογική τιμή του c-IMT σε παιδιά μικρότερα των 10 ετών τη μικρότερη των 0,45χιλ ενώ για παιδιά-εφήβους ηλικίας 10 έως 18 ετών τιμή μικρότερη των 0,55χιλ.<sup>8</sup>

## **B) Μεταβολές του τοιχώματος των καρωτίδων σε παιδιά και σε εφήβους με χρόνια προβλήματα**

Είναι γνωστό ότι το πάχος του έσω και μέσου χιτώνα των καρωτίδων (c-IMT) έχει συσχετισθεί με την ύπαρξη παραγόντων κινδύνου για στεφανιαία νόσο και στους ενήλικες ο υπολογισμός του έχει καθιερωθεί και χρησιμοποιείται τόσο για την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου όσο και για την παρακολούθηση της εξέλιξης της αθηροσκλήρωσης.<sup>9,10</sup>

Ήδη από το 1990 το B mode υπερηχογράφημα χρησιμοποιείται στους ενήλικες για τη μέτρηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα (c-IMT) ως αξιόπιστη μέθοδος για την εκτίμηση της υποκλινικής αθηροσκλήρωσης .

Είναι επίσης γνωστό ότι η διαδικασία της αθηροσκλήρωσης ξεκινά από την παιδική ηλικία με εναπόθεση λιπιδίων στον έσω χιτώνα των αρτηριών με τη μορφή επάλληλων στρωμάτων γνωστές ως γραμμώσεις λίπους (fatty streaks)<sup>11</sup>. Μάλιστα σχεδόν σε όλα τα παιδιά από την ηλικία των 3 ετών εμφανίζονται τέτοιες γραμμώσεις στο αορτικό τοίχωμα, οι οποίες αυξάνονται μετά από την ηλικία των 8 ετών και εξελίσσονται συχνά σε αθηρωματικές πλάκες αργότερα, στην εφηβεία και στη νεαρή ενήλικη ζωή.<sup>12</sup> Η αθηροκληρωτική αυτή διεργασία έχει σαν αποτέλεσμα δομικές και λειτουργικές αλλοιώσεις του αρτηριακού δένδρου.

Το Δεκέμβριο του 2006 η Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρία σε συνεργασία με την Αμερικάνικη Ακαδημία της Παιδιατρικής δημοσίευσαν κατευθυντήριες οδηγίες, σύμφωνα με τις οποίες παιδιά που πάσχουν από οικογενή υπερχοληστερολαιμία, σακχαρώδη διαβήτη, χρόνια νεφρική νόσο, νόσο Kawasaki, συγγενή καρδιοπάθεια, νεοπλασματική ή χρόνια φλεγμονώδη νόσο, θεωρούνται ασθενείς υψηλού κινδύνου για πρόωμη καρδιαγγειακή νόσο.<sup>13</sup>

Με βάση τα δεδομένα αρκετών μελετών, η μέτρηση του πάχους του έσω – μέσου χιτώνα των καρωτίδων (c-IMT) στα παιδιά θεωρείται αξιόπιστος δείκτης εκτίμησης της υποκλινικής αθηρωματικής νόσου.<sup>14</sup>

Τα τελευταία χρόνια επιδημιολογικές μελέτες σε παιδιά συσχετίζουν το c-IMT, ως δείκτη αθηροσκλήρωσης, με γνωστούς προδιαθεσικούς παράγοντες ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου όπως δυσλιπιδαιμία, παθητικό κάπνισμα, υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) και παχυσαρκία. Ακόμη, σε μελέτες σε παιδιά και σε εφήβους με χρόνια νοσήματα, όπως χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και αυτοάνοσα νοσήματα, παρατηρήθηκε αύξηση του πάχους του τοιχώματος των καρωτίδων, στοιχείο ενδεικτικό αθηρωμάτωσης. Το ίδιο έχει διαπιστωθεί σε έφηβες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, ιδιαίτερα σε αυτές που είναι παχύσαρκες.

### **B.1. c-IMT και Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ ή BMI).**

Παιδιά με αυξημένο δείκτη μάζας-σώματος (BMI) εμφανίζουν αυξημένο c-IMT και κατά συνέπεια αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου στην ενήλικη ζωή.

Σε μελέτη των Le και συνεργατών του που δημοσιεύτηκε το 2010 παρατηρήθηκε ότι παιδιά και έφηβοι ,6-19 ετών-με BMI $\geq$ 95<sup>η</sup> Ε.Θ για την ηλικία και το φύλο και παράγοντες που προάγουν την αθηρωματική διεργασία, όπως

η υπέρταση και η αντίσταση στην ινσουλίνη, εμφάνιζαν αυξημένο c-IMT ( $0.53 \pm 0.05$  mm). Στην ίδια μελέτη, το 75% των παχύσαρκων παιδιών είχε προχωρημένη αγγειακή ηλικία (c-IMT παρόμοιο με ενήλικα 45 ετών ίδιου φύλου και φυλής), και ιδίως σε αυτά που τα τριγλυκερίδια ήταν αυξημένα ( $>120$ mg/dl).<sup>15</sup>

Μάλιστα, σύμφωνα με την Bogalusa μελέτη, έχει παρατηρηθεί ότι τα παχύσαρκα παιδιά που είχαν αυξημένο c-IMT παρέμειναν παχύσαρκα και στην ενήλικη ζωή, ενώ αντίθετα τα παχύσαρκα παιδιά με φυσιολογικό c-IMT όταν ενηλικιώθηκαν είχαν φυσιολογικό βάρος.<sup>16</sup>

Αυξημένο c-IMT σε παχύσαρκα παιδιά σε σύγκριση με παιδιά με φυσιολογικό BMI έχει διαπιστωθεί και σε άλλες μελέτες.<sup>2,17</sup>

Ο Fang και οι συνεργάτες του, το 2010, σε σύνολο 108 παιδιών ηλικίας 7 έως 13 ετών, παρατήρησαν σημαντική αύξηση του c-IMT των παχύσαρκων παιδιών με ή χωρίς μεταβολικό σύνδρομο, συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες ίδιου φύλου και ηλικίας.<sup>18</sup> Παρόμοια αποτελέσματα είχε μελέτη σε 82 παιδιά 9-16 ετών. Σύμφωνα με αυτήν, τα παιδιά με παχυσαρκία ή δυσλιπιδαιμία εμφάνισαν αυξημένο c-IMT συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες.<sup>19,20</sup>

Επίσης, σε υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, αντίσταση στην ινσουλίνη ή και Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2, καταστάσεις που συχνά συνοδεύουν την παχυσαρκία, το c-IMT είναι σημαντικά υψηλότερο συγκριτικά με των υγιών μαρτύρων.<sup>2,17</sup>

Παράλληλα έχει διαπιστωθεί ότι σε παιδιά με σοβαρή παχυσαρκία συνυπάρχει υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας, σε βαθμό που συνδέεται με αυξημένη θνησιμότητα στην ενήλικη ζωή τους.<sup>21,22</sup>

Η αύξηση του c-IMT στην παιδική και εφηβική ηλικία φαίνεται ότι αποτελεί αναστρέψιμη διαδικασία, καθώς η μείωση του βάρους και η επαναφορά σε φυσιολογικά επίπεδα των δεικτών του μεταβολικού συνδρόμου (MΣ) συνοδεύεται από μείωση του c-IMT.<sup>23</sup> Επιπλέον, αναφέρεται βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας με τη συστηματική άσκηση.<sup>7</sup>

Τέλος, η μελέτη των Σταμπουλή και συνεργατών<sup>24</sup> σε 50 παχύσαρκα και 78 φυσιολογικού BMI Ελληνόπουλα έδειξε ότι τα παχύσαρκα παιδιά και οι έφηβοι παρουσιάζουν αυξημένο πάχος έσω-μέσου χιτώνα των καρωτιδικών αρτηριών σε σύγκριση με τα μη παχύσαρκα παιδιά και εφήβους, ανεξάρτητα από τις τιμές της αρτηριακής πίεσης. Τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν τον πιθανό ρόλο της παιδικής παχυσαρκίας στην πρώιμη εμφάνιση αθηροσκλήρωσης των καρωτιδικών αρτηριών.

## **B.2. c-IMT και Δυσλιπιδαιμίες**

Σε πρόσφατες μελέτες έχει διαπιστωθεί ότι παιδιά με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία ή με οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου σε νεαρή ηλικία εμφάνιζαν υψηλότερο c-IMT συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες.<sup>2,17,19,20</sup>

Σε μελέτη των Le και συνεργατών του ,που δημοσιεύτηκε το 2010 ,σε παιδιά και εφήβους 6-19 χρόνων, με οικογενή δυσλιπιδαιμία, το 73% εμφάνιζε αύξηση του c-IMT ( $0.52 \pm 0.04$  mm).<sup>2</sup>

Μελέτη σε 201 παιδιά με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία (HeFH) και σε 80 μη προσβεβλημένα αδέρφια τους, που είχαν ανάλογη ηλικία, φύλο, BMI και αρτηριακή πίεση, έδειξε ότι η μέση τιμή του c-IMT ήταν 0,494mm (SD 0.051) στα παιδιά με HeFH και 0,472mm (SD 0,049) (p=0.002) στα αδέρφια τους. Η μέση διαφορά μεταξύ παιδιών με HeFH και μη προσβεβλημένων αδελφών τους ήταν 0.022mm (95% CI 0.005-0.031, p=0.006). Οι πάσχοντες παρουσίαζαν τουλάχιστον 5 φορές ταχύτερη αύξηση του c-IMT συγκριτικά με τους μάρτυρες (0.005 mm/έτος vs <0.001 mm/έτος). Η ηλικία, η LDL-χοληστερόλη και το φύλο ήταν ανεξάρτητοι ανιχνευτικοί δείκτες του πάχους του τοιχώματος των καρωτίδων<sup>25</sup>.

Μελέτες έχουν δείξει ότι τα άτομα με οικογενή υπερχοληστερολαιμία, 100 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης στεφανιαίας αρτηριακής νόσου στην ηλικία των 20-40 χρόνων. Είναι επομένως απαραίτητο να προσδιοριστεί σε ποια ηλικία πρέπει να αρχίζουν οι παρεμβάσεις μείωσης των επιπέδων χοληστερόλης, πριν οι κλινικές επιπλοκές γίνουν μη αναστρέψιμες, καθώς και ποιά είναι τα αποτελέσματα της παρέμβασης όσον αφορά στην ασφάλειά της και στην αποτελεσματικότητά της. Για αυτό οι κλινικές έρευνες πρέπει να επικεντρωθούν στη θεραπεία της ετερογενούς οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας (HeFH), ξεκινώντας πιθανόν πριν από την εφηβεία, έτσι ώστε να προστατευτεί η φυσιολογική σύσταση του αρτηριακού τοιχώματος, δεδομένου ότι αυτά τα παιδιά αντιμετωπίζουν υψηλό κίνδυνο για πρόωμης έναρξης στεφανιαίας αρτηριακής νόσου στο μέλλον, εφόσον δεν θεραπευτούν.<sup>25</sup>

### **B.3. c-IMT και Χρόνια Νεφρική Νόσος**

Η καρδιαγγειακή νόσος ευθύνεται για το 40% των θανάτων παιδιατρικών ασθενών με τελικού σταδίου νεφρική νόσο. Η τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια έχει τεράστια επίδραση στο καρδιαγγειακό σύστημα, αφού ο κίνδυνος καρδιακού θανάτου είναι 700 φορές μεγαλύτερος συγκριτικά με τα υγιή παιδιά της ίδιας ηλικίας. Δεδομένου ότι η νόσος δεν είναι πολύ συχνή στα παιδιά, δεν υπάρχουν προοπτικές μελέτης παρακολούθησης των παραγόντων κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου σε αυτόν τον παιδιατρικό πληθυσμό. Οι μέχρι τώρα πληροφορίες δείχνουν ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, στα παιδιά με νεφρική ανεπάρκεια, αρχίζει νωρίς και ότι ακολουθείται από επασβέσωση του αρτηριακού μέσω χιτώννα, η οποία οδηγεί σε μείωση της ελαστικότητας του αρτηριακού τοιχώματος, με τελικό αποτέλεσμα την υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας. Η υπέρταση, ο δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός, καθώς και η μακροχρόνια κάθαρση, φαίνεται ότι αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου στα παιδιά με νεφρική ανεπάρκεια.<sup>26</sup> Εκτός όμως από αυτούς τους παράγοντες, στην πρόωμη εμφάνιση της αθηροσκλήρωσης και κατά συνέπεια στην αύξηση του c-IMT στα παιδιά με χρόνια νεφρική νόσο συμβάλλουν και οι αιμοδυναμικές διαταραχές κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η χρόνια φλεγμονή και οι διαταραχές των λιπιδίων.<sup>27</sup>

Έτσι, όλα τα παιδιά με χρόνια νεφρική νόσο εμφανίζουν αύξηση του c-IMT. Μάλιστα έχει διαπιστωθεί ότι το c-IMT είναι μεγαλύτερο σε παιδιά με χρόνια



νεφρική νόσο που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση συγκριτικά με τα παιδιά που δεν κάνουν αιμοκάθαρση,<sup>28,29</sup> ή με παιδιά που κάνουν περιτοναϊκή κάθαρση.<sup>28</sup> Επίσης, ο Shroff και οι συνεργάτες του<sup>30</sup> έδειξαν ότι τα παιδιά που υποβάλλονται σε κάθαρση και έχουν διπλάσια τουλάχιστον αύξηση της τιμής της παραθορμόνης εμφανίζουν πολύ μεγαλύτερη αύξηση του c-IMT συγκριτικά με τα παιδιά που έχουν μικρότερη αύξηση της τιμής της παραθορμόνης ( $0.58 \pm 0.02$  mm έναντι  $0.39 \pm 0.01$  mm).

#### **B.4. c-IMT και Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών (PCOS)**

Κορίτσια με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου και επομένως αθηρωματικής νόσου.

Σε μελέτη των Lass και συνεργατών το 2011, σε 59 κορίτσια ηλικίας 12-18 ετών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και παχυσαρκία, παρατηρήθηκε αυξημένο c-IMT. Από τα 59 κορίτσια, μέσα σε ένα χρόνο μετά από συστηματική άσκηση και δίαιτα, τα 26 (44%) πέτυχαν απώλεια του σωματικού τους βάρους και ταυτόχρονα μείωση του c-IMT.<sup>31</sup>

Επίσης σε μελέτη των Orio και συνεργατών σε νέες γυναίκες με φυσιολογικό βάρος χωρίς υπέρταση και δυσλιπιδαιμία παρατηρήθηκαν υψηλότερες τιμές του c-IMT συγκριτικά με φυσιολογικούς μάρτυρες.<sup>32</sup>

Τέλος, έχει διαπιστωθεί ότι σε κορίτσια με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, τα αυξημένα ανδρογόνα συνδέονται με αυξημένο c-IMT.<sup>33,34</sup>

#### **B.5. c-IMT και Νεοπλασματικές Νόσοι**

Είναι γνωστό ότι τα ενδοθηλιακά κύτταρα του τοιχώματος των αρτηριών είναι ευαίσθητα στην ακτινοβολία με αποτέλεσμα καρκινοπαθείς που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπείες στον εγκέφαλο και στον τράχηλο να εμφανίζουν συχνά υψηλά ποσοστά αθηροσκλήρωσης.<sup>35</sup>

Ενήλικες με καρκίνο που αντιμετωπίστηκαν με ακτινοβολία τραχήλου εμφανίζουν καρωτιδική αρτηριακή νόσο και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια. Όμως, δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες για το τι συμβαίνει στα άτομα που επιζούν μετά από καρκίνο της παιδικής ηλικίας που έχει αντιμετωπιστεί με ακτινοβολία του τραχήλου.

Σε μελέτη 26 επιζώντων μετά από παιδικό καρκίνο εγκεφάλου διαπιστώθηκαν διαταραχές λιπιδίων, αυξημένη σχέση περιμέτρου μέσης προς ισχίων και αύξηση του c-IMT, αλλά μόνο στον καρωτιδικό βολβό. Οι συγγραφείς καταλήγουν ότι τα παιδιά που επιζούν μετά από κακοήθεις όγκους εγκεφάλου εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου ενωρίς στην ενήλικη ζωή τους, γεγονός που αποδίδεται στη δυσλιπιδαιμία, την κεντρική παχυσαρκία και την αυξημένη αρτηριακή πίεση, ιδιαίτερα σε αυτούς που παρουσιάζουν ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης.<sup>36</sup>

Παρόμοια ήταν τα συμπεράσματα μελέτης των Oeffinger KC και συνεργατών<sup>37</sup>, σε επιζήσαντες μετά από οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία της παιδικής ηλικίας.

Τα άτομα αυτά, ιδιαίτερα όσα είχαν αντιμετωπιστεί με ακτινοβολία του κρανίου, στη νεαρή ενήλικη ζωή τους παρουσίαζαν αυξημένο κίνδυνο παχυσαρκίας, δυσλιπιδαιμίας, αντίστασης στην ινσουλίνη, υπέρτασης και καρδιαγγειακής νόσου.

Η πιο πρόσφατη μελέτη είναι των Meeske και συνεργατών<sup>38</sup> και περιλαμβάνει 30 επιζήσαντες από καρκίνο που είχαν εμφανίσει στην παιδική ηλικία και που είχαν ακτινοβοληθεί στον τράχηλο και 30 υγιή άτομα. Οι επιζήσαντες μετά από παιδικό καρκίνο παρουσίαζαν συχνότερα καρωτιδική αρτηριακή νόσο σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Το c-IMT συσχετιζόταν θετικά με το θήλυ φύλο, το θετικό οικογενειακό ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή καρδιακού επεισοδίου, τον BMI, την ολική χοληστερόλη, την υποτροπή της νόσου και τα χρόνια θεραπείας. Η παρουσία αθηρωματικής πλάκας συσχετιζόταν θετικά με την υποτροπή της νόσου και με τη CRP, ενώ δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ της δόσης της ακτινοβολίας και του c-IMT ή της πλάκας.

Σε μελέτη 26 ασθενών με λέμφωμα Hodgkin,<sup>39</sup> ηλικίας 12-30 χρόνων, μειωμένη ενδοθηλιακή λειτουργία διαπιστώθηκε μόνο σε αυτούς που υπεβλήθησαν σε ακτινοβολία μεσοθωρακίου στα πλαίσια της θεραπευτικής αγωγής. Ο έλεγχος έγινε τουλάχιστον 2 χρόνια μετά από τη θεραπεία. Επομένως η ακτινοβολία του μεσοθωρακίου επιταχύνει την αθηρωματική διεργασία και αποτελεί πρόσθετο παράγοντα κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου σε νεαρή ηλικία.

Κλινικές εκδηλώσεις μη στεφανιαίας αθηροσκληρωτικής αγγειακής νόσου έχουν επίσης αναφερθεί μετά από μέτρια δόση ακτινοβολίας. Ο διάμεσος χρόνος από την ακτινοβολία μέχρι τη διάγνωση της αγγειακής στένωσης ήταν 15 χρόνια. Ο κίνδυνος πρώιμης εμφάνισης αγγειακής νόσου σε άτομα που έχουν εκτεθεί σε μέτρια δόση ακτινοβολίας καθιστά αναγκαία την αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας και τη μείωση παραγόντων κινδύνου αγγειακής νόσου στο διάστημα που ακολουθεί τη θεραπεία.<sup>35</sup>

Αυξημένη επίπτωση των παραγόντων κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου παρατηρείται επίσης σε επιζήσαντες μετά από μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων στην παιδική τους ηλικία. Μελέτη 18 ασθενών,<sup>40</sup> 18,2 χρόνια μετά από τη μεταμόσχευση και 18 μαρτύρων, έδειξε ότι 3 ασθενείς (17%), αλλά κανένας μάρτυρας, συμπλήρωναν τα κριτήρια του μεταβολικού συνδρόμου. Οι ασθενείς εμφάνιζαν αυξημένο c-IMT σε σύγκριση με τους μάρτυρες.

Γενικά, τα άτομα που επιζούν από καρκίνο έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου (KAN), που μπορεί να συνδέεται με παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου KAN. Μελέτη των παραγόντων κινδύνου KAN σε 110 επιζήσαντες από καρκίνο, ηλικίας 15-39 χρόνων,<sup>41</sup> έδειξε ότι είχαν πτωχή καρδιομεταβολική υγεία, που όμως δεν διέφερε από των αδελφών τους, γεγονός που δείχνει την ανάγκη αντιμετώπισης των παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου KAN .

## **Σκοπός της μελέτης**

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η εκτίμηση του τοιχώματος των καρωτίδων με τη βοήθεια του B mode υπερηχογραφήματος σε παιδιά και σε εφήβους με χρόνια νοσήματα και η συσχέτισή του με το δείκτη μάζας-σώματος (BMI), τη βασική νόσο και την αντιμετώπισή της.

## **Υλικό και μεθοδολογία της μελέτης**

Τον πληθυσμό της μελέτης θα αποτελέσουν παιδιά και έφηβοι, ηλικίας 6-16 χρόνων, με νεοπλασματική νόσο, με χρόνια νεφρική νόσο και με οικογενή υπερχοληστερολαιμία, καθώς επίσης έφηβες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Την ομάδα των μαρτύρων θα αποτελέσουν υγιή παιδιά και έφηβοι αναλόγου ηλικίας και φύλου.

### ***1. Παιδιά με Νεοπλασματικά Νοσήματα***

Περιλαμβάνονται παιδιά και έφηβοι που πάσχουν από αιματολογική ή άλλη κακοήγη νόσο, τα οποία παρακολουθούνται και αντιμετωπίζονται στο Ογκολογικό Τμήμα του Νοσοκομείου Παιδών «Π. & Α. Κυριακού» (Συντονίστρια Διευθύντρια Ε. Κοσμίδη).

Τα στοιχεία θα αντλούνται από το ιστορικό των παιδιών και ο έλεγχος θα γίνεται όταν απαιτείται υπερηχογραφικός ή ακτινολογικός έλεγχος λόγω της βασικής τους νόσου, έτσι ώστε να μην υποστούν ούτε στο ελάχιστο πρόσθετη ταλαιπωρία.

Στα παιδιά που ο έλεγχος θα γίνεται στην αρχή της διάγνωσης, αυτός θα επαναλαμβάνεται στους 6-12 και στους 24 μήνες αγωγής (χημειοθεραπεία, ακτινοβολία, μεταμόσχευση).

### ***2. Παιδιά με Χρόνια Νεφρική Νόσο***

Περιλαμβάνονται παιδιά που παρακολουθούνται και αντιμετωπίζονται στη Μονάδα Τεχνητού Νεφρού (Συντονιστής Διευθυντής Κ. Στεφανίδης). Στην ομάδα αυτή θα περιληφθούν παιδιά που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση, παιδιά που έχουν μεταμοσχευθεί και βρίσκονται σε ανοσοκαταστολή, καθώς επίσης και παιδιά με χρόνια νεφρική νόσο που δεν απαιτεί κάθαρση.

### ***3. Παιδιά με Οικογενή Υπερχοληστερολαιμία***

Περιλαμβάνονται παιδιά με οικογενή υπερχοληστερολαιμία, τα οποία παρακολουθούνται στο Ιατρείο Διαταραχών των Λιπιδίων της Β' Παιδιατρικής Πανεπιστημιακής Κλινικής ΒΠΠΚ (Διευθύντρια: Καθηγήτρια Χ. Μπακούλα, Επιστημονικός Υπεύθυνος: Επίκουρη Καθηγήτρια Α. Γαρούφη).

Στα παιδιά αυτά ο έλεγχος θα γίνεται πριν και ένα χρόνο μετά από την έναρξη οιασδήποτε παρέμβασης, διατροφικής ή φαρμακευτικής.

#### **4. Έφηβες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS)**

Θα περιληφθούν έφηβες, με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών που παραπέμπονται στο Ιατρείο Διαταραχών των Λιπιδίων της ΒΠΠΚ για έλεγχο λόγω πιθανού μεταβολικού συνδρόμου.

#### **5. Υγιή Παιδιά και Έφηβοι (Ομάδα Μαρτύρων)**

Στην ομάδα αυτή θα περιληφθούν παιδιά που δεν πάσχουν από χρόνια νόσημα, δεν βρίσκονται σε χρόνια φαρμακευτική αγωγή και δεν έχουν γνωστή υπερλιπιδαιμία.

Τα παιδιά θα προέρχονται από τα τακτικά ιατρεία της ΒΠΠΚ και από τα νοσηλευόμενα στην Πανεπιστημιακή Κλινική για κάποιο οξύ πρόβλημα, όπως γαστρεντερίτιδα ή ιογενή λοίμωξη.

Ο αριθμός των μαρτύρων θα είναι υπερδιπλάσιος του αριθμού των ασθενών κάθε ομάδας.

Όλα τα παιδιά θα συμπεριληφθούν στη μελέτη μετά από ενημέρωση και έγγραφη συναίνεση των γονέων τους.

Σε όλα τα παιδιά θα καταγράφονται η ηλικία, το φύλο, το βάρος σώματος, το ύψος, η αρτηριακή πίεση και το στάδιο ήβης (Tanner). Ο ΔΜΣ θα υπολογίζεται από τη σχέση  $BΣ(kg)/Υ^2(m^2)$  και για την κατάταξη σε φυσιολογικού BMI, υπέρβαρα και παχύσαρκα θα χρησιμοποιηθούν οι καμπύλες των Cole και συνεργατών. Για την αρτηριακή πίεση θα γίνονται 3 μετρήσεις με τη χρήση περιχειρίδας κατάλληλης για την ηλικία του παιδιού.

Στα κορίτσια με PCOS θα αναζητούνται και άλλα στοιχεία μεταβολικού συνδρόμου. Θα καταγράφονται η παρουσία ακμής, υπερτρίχωσης ή μελανίζουσας ακάνθωσης και οι διαταραχές της εμμήνου ρύσεως. Στις υπέρβαρες και παχύσαρκες έφηβες θα γίνεται λιπομέτρηση με δερματοπτυχόμετρο και έλεγχος για λιπώδη διήθηση του ήπατος.

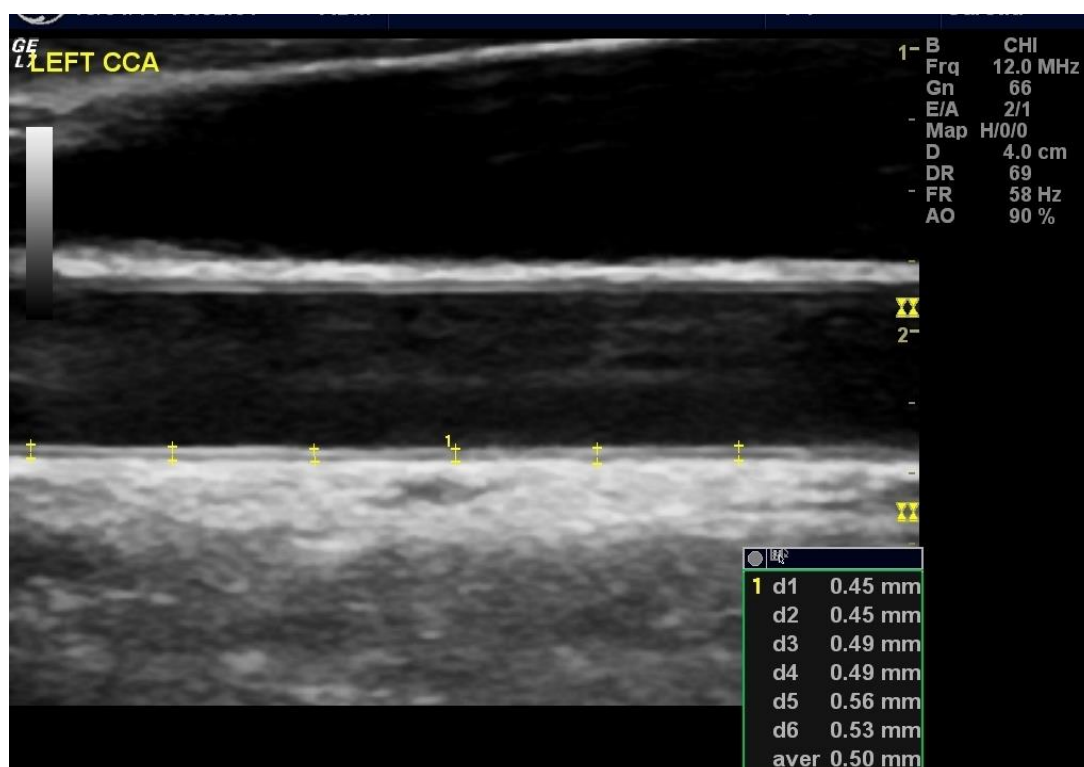
Σε όλα τα παιδιά θα καταγράφονται βασικές διατροφικές συνήθειες, όπως η κατανάλωση αποβουτυρωμένων, ημιαποβουτυρωμένων ή πλήρων γαλακτοκομικών προϊόντων και η φυσική άσκηση.

Από το οικογενειακό ιστορικό θα αναζητούνται παράγοντες κινδύνου ή παρουσία πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου σε α' και β' βαθμού συγγενείς.

Σε όλες τις ομάδες θα μετρηθεί, με B mode υπερηχογράφημα, το πάχος του έσω & μέσου χιτώνα των καρωτίδων (c-IMT). Η εξέταση θα πραγματοποιηθεί με υπερηχοτομογράφο τελευταίας τεχνολογίας και υψίσυχνους ηχοβολείς (10-14MHZ) και σύμφωνα με την μέθοδο της συντριπτικής πλειοψηφίας των δημοσιευμένων διεθνών μελετών του υπολογισμού του c-IMT σε παιδιά και εφήβους.

Σύμφωνα με την μέθοδο αυτή: Ο ασθενής τοποθετείται σε ύπτια θέση στο εξεταστικό τραπέζι με το κεφάλι σε έκταση και με κλίση 45° περίπου. Με τον τρόπο αυτό ο ακτινοδιαγνώστης επιτυγχάνει να απεικονίσει το περιφερικό τμήμα του οπίσθιου τοιχώματος της κοινής καρωτίδας σε μεγάλο μήκος

(τουλάχιστον 3εκ) πλησίον του καρωτιδικού βολβού. Στην τομή που θα πραγματοποιηθούν οι μετρήσεις του c-IMT πρέπει να απεικονίζεται ευκρινώς το οπίσθιο τοίχωμα της κοινής καρωτίδας, παράλληλο προς την οθόνη του υπερηχοτομογράφου και να μην εμφανίζονται ανακάμψεις του αγγείου. Στη συνέχεια λαμβάνονται 6 μετρήσεις σε κλίμακα χιλιοστών του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα στο οπίσθιο τοίχωμα της δεξιάς και 6 αντίστοιχα της αριστερής κοινής καρωτίδας αρτηρίας σε μήκος 10 χιλ και σε απόσταση 1 με 1,5 εκ περίπου από τον σύστοιχο καρωτιδικό βολβό. Τα αποτελέσματα εκφράζονται σαν η μέση τιμή των έξι μετρήσεων σε χιλιοστά όπως φαίνεται και στην παρακάτω εικόνα.



Όλα τα στοιχεία θα καταγράφονται κωδικοποιημένα σε Excel, έτσι ώστε να τηρηθούν τα προσωπικά δεδομένα των συμμετεχόντων.

Τα αποτελέσματα των μετρήσεων του c-IMT των ασθενών θα συγκριθούν με αυτά των μαρτύρων, καθώς και με αυτά άλλων δημοσιευμένων διεθνών μελετών που αφορούν σε παιδιά Καυκάσιας φυλής και ανάλογης ηλικίας. Στα παιδιά με οικογενή υπερχοληστερολαιμία θα συγκριθούν και με τα αποτελέσματα των μετρήσεων αδελφών τους, που έχουν φυσιολογικά λιπίδια, εφόσον ο αριθμός που θα συμπεριληφθεί στη μελέτη θεωρηθεί επαρκής. Τα αδέλφια θα ελέγχονται σε διαφορετικούς χρόνους, έτσι ώστε οι ηλικίες ελέγχου να μην διαφέρουν σημαντικά.

Το c-IMT θα συσχετιστεί με το ΔΜΣ (BMI), το φύλο, την ηλικιακή ομάδα, την αρτηριακή πίεση και το οικογενειακό ιστορικό πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου. Στα χρονίως πάσχοντα παιδιά π.χ. με νεοπλασίες ή χρόνια νεφρική νόσο θα αναζητηθεί συσχέτιση του c-IMT με τη διάρκεια της υποκείμενης νόσου και τον τρόπο αντιμετώπισης. Στα παιδιά με οικογενή υπερχοληστερολαιμία θα αναζητηθεί συσχέτιση του c-IMT με τα επίπεδα των λιπιδίων και θα εκτιμηθούν

πιθανές μεταβολές του μετά τη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής. Στα κορίτσια με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών το c-IMT θα συσχετιστεί επιπλέον με την παρουσία ή μη αντίστασης στην ινσουλίνη.

Η ομάδα των μαρτύρων θα κατηγοριοποιηθεί σε ηλικιακές ομάδες, ξεχωριστά για κάθε φύλο, έτσι ώστε να καταστεί δυνατόν να προσδιοριστούν τα ανώτερα φυσιολογικά όρια και οι φυσιολογικές μεταβολές που συμβαίνουν με την αύξηση της ηλικίας και το στάδιο ήβης.

Για τη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων θα χρησιμοποιηθεί το στατιστικό πακέτο SPSS 17.0.

### **Συμβολή της μελέτης**

Με την παρούσα μελέτη θα αξιολογηθούν οι επιπτώσεις της χρόνιας νόσου και του τρόπου αντιμετώπισής της στα αγγεία.

Η γνώση της παρουσίας ή μη αυξημένου πάχους του τοιχώματος των καρωτιδικών αρτηριών θα επιτρέψει τον έγκαιρο πληρέστερο έλεγχο και συνεπώς την έγκαιρη λήψη των κατάλληλων προληπτικών μέτρων για την αποφυγή της περαιτέρω εξέλιξης της αθηρωματικής νόσου και την πρόληψη της πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου αργότερα στη ζωή τους.

Δεδομένου ότι τα παιδιά που πάσχουν από καρκίνο και ακτινοβολούνται έχουν σημαντικά μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν προχωρημένη καρωτιδική νόσο ενωρίς στην ενήλικη ζωή τους, η οποία ως γνωστό συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο ΑΕΕ, η έγκαιρη διάγνωση θα βοηθήσει στην πρόληψή τους.

Προκειμένου για τα παιδιά με οικογενή υπερχοληστερολαιμία θα συμβάλλει στον καθορισμό της πλέον κατάλληλης ηλικίας, για κάθε παιδί ξεχωριστά, έναρξης της φαρμακευτικής αγωγής. Επίσης, θα εκτιμηθεί η επάρκεια ή μη της εφαρμοζόμενης αγωγής, διατροφικής ή φαρμακευτικής.

Τέλος, από τη μελέτη των υγιών παιδιών θα εξαχθούν πολύτιμα συμπεράσματα, αφού θα επιτρέψει τον καθορισμό φυσιολογικών ορίων c-IMT, με βάση την ηλικία και το φύλο, για παιδιά και εφήβους στην Ελλάδα, ώστε αυτά να μπορούν να χρησιμοποιηθούν, διαχρονικά, σαν τιμές αναφοράς και σε άλλες μελέτες ομάδων αυξημένου κινδύνου.

## **Βιβλιογραφία**

1. J.Groner, M.Joshi, J.Bauer. Pediatric precursors of adult cardiovascular disease: noninvasive assessment of early vascular changes in children and adolescents. *Pediatrics* 2006 Oct;118(4):1683-91.
2. Le J, Zhang D, Menees S, Chen J, Raghuvveer G. "Vascular age" is advanced in children with atherosclerosis-promoting risk factors. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010 Jan;3(1):8-14
3. Giannini C, de Giorgis T, Scarinci A, Cataldo I, Marcovecchio ML, Chiarelli F, Mohn A. Increased carotid intima-media thickness in pre-pubertal children with constitutional leanness and severe obesity: the speculative role of insulin sensitivity, oxidant status, and chronic inflammation. *Eur J Endocrinol*. 2009 Jul;161(1):73-80.
4. Molinari F, Zeng G, Suri JS. A state of the art review on intima-media thickness (IMT) measurement and wall segmentation techniques for carotid ultrasound. *Comput Methods Programs Biomed*. 2010 Dec;100(3):201-21
5. Dick TJ, Lesser IA, Leipsic JA, Mancini GB, Lear SA. The effect of obesity on the association between liver fat and carotid atherosclerosis in a multi-ethnic cohort. *Atherosclerosis* 2013 Jan;226(1):208-13.
6. Acevedo M, Arnáiz P, Barja S, Bambs C, Berríos X, Guzmán B, Carvajal J, Cassis B, Navarrete C. Relationship of C-reactive protein to adiposity, cardiovascular risk factors and subclinical atherosclerosis in healthy children. *Rev Esp Cardiol*. 2007 Oct;60(10):1051-8.
7. Urbina EM, Williams RV, Alpert BS, Collins RT, Daniels SR, Hayman L, Jacobson M, Mahoney L, Mietus-Snyder M, Rocchini A, Steinberger J, McCrindle B. Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents: recommendations for standard assessment for clinical research: a scientific statement from the American Heart Association. American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Hypertension*. 2009 Nov;54(5):919-50.
8. Yang XZ, Liu Y, Mi J, Tang CS, DU JB. Pre-clinical atherosclerosis evaluated by carotid artery intima-media thickness and the risk factors in children. *Chin Med J (Engl)*. 2007 Mar 5;120(5):359-62.
9. Vasović O, Trifunović D, Despotović N, Milosević. Chronic low-grade inflammation, lipid risk factors and mortality in functionally dependent elderly DP *Vojnosanit Pregl*. 2010 Jul;67(7):562-8.
10. Cece H, Yetisgin A, Abuhandan M, Yildiz S, Calik M, Karakas O, Karakas E, Iscan A. Evaluation of carotid intima-media thickness, a marker of subclinical atherosclerosis, in children with cerebral palsy. *Pediatr Radiol*. 2012 Jun;42(6):679-84
11. McGill H Jr. The pathogenesis of atherosclerosis. *Clin Chem* 1988;34(8B):B33-9. Review.
12. Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, Glagov S, Insull W Jr, Richardson M, Rosenfeld ME, Schaffer SA, Schwartz CJ, Wagner WD. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1992 Jan;85(1):391-405.

13. Jednacz E, Rutkowska-Sak L. Atherosclerosis in juvenile idiopathic arthritis. *Mediators Inflamm.* 2012;2012:714732
14. Elkiran O, Yilmaz E, Koc M, Kamanli A, Ustundag B, Ilhan N. The association between intima media thickness, central obesity and diastolic blood pressure in obese and overweight children: A cross-sectional school-based study. *Int J Cardiol.* 2011 Oct 17.
15. Le J, Zhang D, Menees S, Chen J, Raghuvveer G. "Vascular age" is advanced in children with atherosclerosis-promoting risk factors. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2010 Jan;3(1):8-14
16. Güven A, Özgen T, Güngör O, Aydın M, Baysal K. Association between the corrected QT interval and carotid artery intima-media thickness in obese children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2010 2(1):21-7.
17. Dawson JD, Sonka M, Blecha MB, Lin W, Davis PH. Risk factors associated with aortic and carotid intima-media thickness in adolescents and young adults: the Muscatine Offspring Study. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Jun 16;53(24):2273-9.
18. Fang J, Zhang JP, Luo CX, Yu XM, Lv LQ. Carotid Intima-media thickness in childhood and adolescent obesity relations to abdominal obesity, high triglyceride level and insulin resistance. *Int J Med Sci.* 2010 Aug 18;7(5):278-83.
19. Torrejón C, Hevia M, Ureta E, Valenzuela X, Balboa P. Intima-media thickness in obese adolescents and their relation with metabolic syndrome. *Nutr Hosp.* 2012 Jan-Feb;27(1):192-7
20. Juonala M, Viikari JS, Kähönen M, Taittonen L, Laitinen T, Hutri-Kähönen N, Lehtimäki T, Jula A, Pietikäinen M, Jokinen E, Telama R, Räsänen L, Mikkilä V, Helenius H, Kivimäki M, Raitakari OT. Life-time risk factors and progression of carotid atherosclerosis in young adults: the Cardiovascular Risk in Young Finns study. *Eur Heart J.* 2010 Jul;31(14):1745-51
21. Meyer AA, Kundt G, Lenschow U, Schuff-Werner P, Kienast W. Improvement of early vascular changes and cardiovascular risk factors in obese children after a six-month exercise program. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Nov 7;48(9):1865-70
22. Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, Varille V, Guy-Grand B, Sidi D, Girardet JP, Bonnet D. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *Lancet.* 2001 Oct 27;358(9291):1400-4.
23. Wunsch R, de Sousa G, Toschke AM, Reinehr T. Intima-media thickness in obese children before and after weight loss. *Pediatrics.* 2006 Dec;118(6):2334-40.
24. S.Stabouli, V.Kotsis, C.Karagianni, N.Zakopoulos, A.Konstantopoulos. Blood pressure and carotid artery intima-media thickness in children and adolescents: the role of obesity. *Hellenic J Cardiol* 2012 Jan-Feb;53(1):41-7.
25. Wiegman A, de Groot E, Hutten BA, Rodenburg J, Gort J, Bakker HD, Sijbrands EJ, Kastelein JJ. Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolaemia. *Lancet.* 2004 Jan 31;363(9406):369-70.
26. Lilien MR, Groothoff JW. Cardiovascular disease in children with CKD or ESRD. *Nat Rev Nephrol.* 2009 Apr;5(4):229-35.



27. Chavarria LA, Aguilar-Kitsu A, Rosas P, Fajardo A, Mendoza-Guevara L, Sanchez L, Zepeda C, Ibarra P, Luna A, Lindholm B, García-López E. Intima media thickness in children undergoing dialysis. *Pediatr Nephrol*. 2012 Sep;27(9):1557-64.
28. Dursun I, Poyrazoglu HM, Gunduz Z, Ulger H, Yykyilmaz A, Dusunsel R, Patyroglu T, Gurgoze M. The relationship between circulating endothelial microparticles and arterial stiffness and atherosclerosis in children with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Aug;24(8):2511-8.
29. Litwin M, Wühl E, Jourdan C, Trelewicz J, Niemirska A, Fahr K, Jobs K, Grenda R, Wawer ZT, Rajszyz P, Tröger J, Mehls O, Schaefer F. Altered morphologic properties of large arteries in children with chronic renal failure and after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2005 May;16(5):1494-500.
30. Shroff RC, Donald AE, Hiorns MP, Watson A, Feather S, Milford D, Ellins EA, Storry C, Ridout D, Deanfield J, Rees . Mineral metabolism and vascular damage in children on dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Nov;18(11):2996-3003.
31. Lass N, Kleber M, Winkel K, Wunsch R, Reinehr T. Effect of lifestyle intervention on features of polycystic ovarian syndrome, metabolic syndrome, and intima-media thickness in obese adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Nov;96(11):3533-40.
32. Orio P Jr F, alomba S, Cascella T, de Simone B, di Biase S, Russo T, Labella D, Zullo F, Lombardi G, Colao A. Early impairment of endothelial structure and function in young normal weight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004. Sep;89(9):4588-93.
33. De Sousa G, Brodoswki C, Kleber M, Wunsch R, Reinehr T. Association between androgens, intima-media thickness and the metabolic syndrome in obese adolescent girls. *Clin Endocrinol* 2010 Jun;72(6):770-4.
34. Vural B, Caliskan E, Turkoz E, Kilic T, Demirci A. Evaluation of metabolic syndrome frequency and premature carotid atherosclerosis in young women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2005 Sep;20(9):2409-13.
35. Patel DA, Kochanski J, Suen AW, Fajardo LF, Hancock SL, Knox SJ. Clinical manifestations of noncoronary atherosclerotic vascular disease after moderate dose irradiation. *Cancer*. 2006 Feb 1;106(3):718-25.
36. Heikens J, Ubbink MC, van der Pal HP, Bakker PJ, Fliers E, Smilde TJ, Kastelein JJ, Trip MD. Long term survivors of childhood brain cancer have an increased risk for cardiovascular disease. *Cancer*. 2000. May 1;88(9):2116-21.
37. Oeffinger KC, Buchanan GR, Eshelman DA, Denke MA, Andrews TC, Germak JA, Tomlinson GE, Snell LE, Foster BM. Cardiovascular risk factors in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2001. Oct;23(7):424-30.
38. Meeske KA, Siegel SE, Gilsanz V, Bernstein L, Nelson MB, Sposto R, Weaver FA, Lavey RS, Mack MP, Nelson MD Jr. Premature carotid artery disease in pediatric cancer survivors treated with neck irradiation. *Pediatr Blood Cancer*. 2009 Oct;53(4):615-21
39. Zelcer S, Chen B, Mangel J, Vujovic O, Thiessen-Philbrook HR, Reider M, Mahmud FH. Impaired vascular function in asymptomatic young adult

- survivors of Hodgkin Lymphoma following mediastinal radiation. *J Cancer Surviv.* 2010Sep;4(3):218-24.
40. Frisk P, Arvidson J, Larsson M, Naessén T. Risk factors for cardiovascular disease are increased in young adults treated with stem cell transplantation during childhood. *Pediatr Transplant.* 2012Jun;16(4):385-91.
  41. Landy DC, Miller TL, Lopez-Mitnik G, Lipsitz SR, Hinkle AS, Constone LS, French CA, Rovitelli AM, Adams MJ, Lipshultz SE. Aggregating traditional cardiovascular disease risk factors to assess the cardiometabolic health of childhood cancer survivors: an analysis from the Cardiac Risk Factors in Childhood Cancer Survivors Study. *Am Heart J.* 2012 Feb;163(2):295-301.e2

## ΤΜΗΜΑ ΥΠΕΡΗΧΩΝ - ΙΑΤΡΕΙΟ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΤΩΝ ΛΙΠΙΔΙΩΝ

### ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗ ΓΟΝΕΑ

Ο/Η -----, αφού ενημερώθηκα από τους γιατρούς , συμφωνώ το παιδί μου ----- να συμμετάσχει σε μελέτη που περιλαμβάνει τη διενέργεια υπερηχογραφήματος καρωτίδων, το οποίο, όπως ενημερώθηκα, αποτελεί δείκτη εκτίμησης της προκλινικής αθηρωματικής νόσου.

Τα αποτελέσματα της μελέτης μπορούν να χρησιμοποιηθούν, μόνο με την προϋπόθεση ότι θα διασφαλισθούν τα προσωπικά δεδομένα του παιδιού μου.

Η εξέταση δεν θα επιβαρύνει οικονομικά εμένα ή το ταμείο μου.

Ημερομηνία ελέγχου

Υπογραφή