

Εκτίμηση αρτηριακής λειτουργικότητας σε φυσιολογικά και παχύσαρκα παιδιά

Χ. Λυδάκης¹
Ε. Στεφανάκη²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι αγγειακές βλάβες που χαρακτηρίζουν την αθηροσκλήρωση μπορούν να ξεκινούν από την νηπιακή ηλικία. Η πρόωμη ανίχνευση των βλαβών αυτών στα παιδιά μπορεί να γίνει με τη μέτρηση του πάχους του έσω/μέσου χιτώνα, της αρτηριακής ανελαστικότητας και την εκτίμηση της ροο-εξαρτώμενης αγγειοδιαστολής. Καταστάσεις όπως η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης 1 και 2 και η παχυσαρκία συσχετίζονται με σημαντικές μεταβολές της αγγειακής λειτουργικότητας ήδη από την παιδική ηλικία. Ο αυξανόμενος επιπολασμός της παιδικής παχυσαρκίας και οι μακροχρόνιες καρδιαγγειακές επιπλοκές της επιβάλλουν την παρέμβαση είτε με φυσική άσκηση ή δίαιτα ή και με τα δύο. Πρωτόκολλα παρέμβασης σε παχύσαρκα παιδιά έχουν δείξει άμεσα θετικά αποτελέσματα σε παραμέτρους της αγγειακής λειτουργικότητας, αν και παραμένουν πολλά αναπάντητα ερωτήματα ακόμα όσον αφορά το βέλτιστο είδος παρέμβασης.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σύμφωνα με την παραδεκτή πλέον «υπόθεση των αρχών της ανάπτυξης» (developmental origins hypothesis)¹ το χαμηλό βάρος γέννησης και το χαμηλό βάρος κατά την παιδική ηλικία, που ακολουθείται από αυξημένη απόκτηση βάρους στη συνέχεια, αυξάνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο στη μετέπειτα ζωή. Επίσης, μελέτες σε παιδιά δείχνουν ότι η διαδικασία της αθηροσκλήρωσης με τη μορφή λιποειδών γραμμώσεων στον έσω/μέσο χιτώνα των αγγείων αρχίζει από την παιδική ηλικία και συνδυάζεται με παχυσαρκία² και με άλλα στοιχεία του μεταβολικού συνδρόμου που επιμένουν και στην ενήλικη ζωή. Τα στοιχεία αυτά δείχνουν ότι παραδοσιακοί καρδιαγγειακοί παράγοντες ασκούν τη δράση τους επί πολλές δεκαετίες πριν τις επίσημες εκδηλώσεις καρδιαγγειακής νόσου.

Η παχυσαρκία αποτελεί την πλέον ανησυχητική παγκόσμια επιδημία. Στις Ηνωμένες Πολιτείες η National health and Nutritional Examination Survey (NHANES) από το 1992 έως το 2002 κατέγραψε το ποσοστό των παχύσαρκων / υπέρβαρων παιδιών ηλικίας 6-19 ετών στο 31%³. Στην Ελλάδα η καταγραφή της International Obesity Task Force το ποσοστό υπέρβαρων παιδιών στην ηλικία 7-11 ετών βρέθηκε 31-33%⁴, ενώ από άλλες μελέτες η πα-

¹ Β' Παθολογική Κλινική και Αντιυπερτασικό Ιατρείο Βενιζελείου Νοσοκομείου Ηρακλείου

² Παιδιατρική Κλινική, Βενιζελείου Νοσοκομείου Ηρακλείου

χυσαρκία σε παιδιά ηλικίας 5-15 ετών καταγράφεται στο 9-14%⁵. Σε ενήλικους πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η παχυσαρκία μαζί με άλλους παράγοντες κινδύνου όπως η υπέρταση, αυξημένη LDL, χαμηλή HDL αποτελούν προδιαθετικούς παράγοντες για αυξημένη αρτηριακή ανελαστικότητα (AA) («arterial stiffness»)⁶. Η αυξημένη AA προκαλεί αφενός αύξηση του καρδιακού μεταφορτίου και κατά συνέπεια επιβάρυνση της συστολικής λειτουργικότητας και αφετέρου συσχετίζεται με αγγειακές επιπλοκές όπως εγκεφαλικό επεισόδιο και νεφρική ανεπάρκεια⁷. Η μέτρηση της AA αποτελεί μία από τις μεθόδους που διαθέτουμε για την πρόωμη ανίχνευση διαταραχών της αρτηριακής λειτουργίας τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά. Άλλα διαγνωστικά εργαλεία που χρησιμοποιούνται για αυτό τον σκοπό αποτελούν η εκτίμηση του πάχους έσω / μέσου χιτώνα (PEMX), της ενδοθηλιοεξαρτώμενης (και μη) ικανότητας αγγειοδιαστολής και σε (λιγότερο βαθμό) της στεφανιαίας ασβέστωσης. Στην παρούσα ανασκόπηση θα αναλυθούν οι μέθοδοι αυτοί και τα δεδομένα που υπάρχουν σε φυσιολογικά και υπέρβαρα / παχύσαρκα παιδιά.

Πάχος έσω / μέσου χιτώνα

Από τα μέσα της δεκαετίας του 1990, η εκτίμηση του πάχους του μέσου / έσω χιτώνα με τη χρησιμοποίηση υψηλής ανάλυσης B-mode υπερηχογραφίας έχει αναδειχθεί ως μία από τις πλέον ισχυρές διαγνωστικές δοκιμασίες στην εκτίμηση υποκλινικής αθηροσκλήρωσης. Η μέτρηση του PEMX συνήθως γίνεται στην κοινή καρωτίδα, καθότι το σημείο αυτό έχει μελετηθεί σε σχέση με μελλοντικές καρδιαγγειακές επιπλοκές όπως εγκεφαλικό επεισόδιο και έμφραγμα μυοκαρδίου⁸. Μερικοί ερευνητές εφαρμόζουν τη μέτρηση στη λαγόνια αρτηρία, καθότι η μέτρηση αυτή συσχετίζεται με μεταβολές κατά τις παρεμβάσεις όπως η άσκηση⁹. Σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες με γνωστούς καρδιαγγειακούς παράγοντες η μέθοδος αυτή έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως. Αυξημένο PEMX καρωτίδας έχει βρεθεί σε παιδιά που πάσχουν από οικογενή υπερχοληστερολαιμία, υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, μεταβολικό σύνδρομο, HIV λοίμωξη και νόσο Kawasaki^{10,11}. Επίσης έχει διαπιστωθεί γραμμική θετική συσχέτιση μεταξύ παιδικής παχυσαρκίας και καρωτιδικού PEMX¹². Άτομα που παρουσίασαν τη μεγαλύτερη αύξηση του BMI κατά την παιδική / εφηβική ηλικία είχαν μεγαλύτερες τι-

μές PEMX. Επίσης η εφαρμογή ειδικού προγράμματος άσκησης και δίαιτας σε παχύσαρκα παιδιά είχε ως αποτέλεσμα την μείωση του PEMX¹³. Τα ευρήματα αυτά τονίζουν τη σημασία της έγκαιρης παρέμβασης στον τρόπο ζωής για την τροποποίηση παραγόντων κινδύνου σε νεαρή ηλικία. Ενδιαφέρον επίσης παρουσιάζει η ανευρεθείσα συσχέτιση μεταξύ οροθετικότητας για Chlamydia pneumoniae καθώς και του αριθμού των λαμβανομένων θεραπειών για Chlamydia Pneumoniae με το PEMX της αορτής¹⁴. Η ερμηνεία αυτού του ευρήματος μπορεί να είναι ότι επανειλημμένες λοιμώξεις έχουν τη δυνατότητα να προάγουν την αθηροσκλήρωση ανεξάρτητα από τη λήψη αντιμικροβιακών παραγόντων.

Ζητήματα που χρήζουν διευκρίνισης στην εκτίμηση του PEMX στα παιδιά είναι¹⁰: Ποιες είναι οι φυσιολογικές τιμές PEMX κατά ηλικία, φύλο, εθνικότητα; Πότε (ηλικία, σωματική ανάπτυξη) η επαναληψιμότητα των μετρήσεων είναι αξιόπιστη; Η εξέταση αυτή έχει σημαντικό όφελος από πλευράς κόστους – αποτελεσματικότητας για τον έγκαιρο εντοπισμό ατόμων υψηλού κινδύνου και από ποιά ηλικία; Είναι αρκετή η εκτίμηση στην καρωτίδα, ή χρειάζεται έλεγχος και άλλων αρτηριακών τμημάτων;

Ασβέστωση στεφανιαίων αγγείων

Μια άλλη μέθοδος εκτίμησης της αρτηριακής δομής είναι η μέτρηση του βαθμού ασβέστωσης των στεφανιαίων αρτηριών με αξονική τομογραφία δέσμης ηλεκτρονίων ή ελικοειδή αξονική τομογραφία. Η εναπόθεση ασβεστίου με τη μορφή της εναπόθεσης αδιάλυτου άλατος ασβεστίου – κρυστάλλου απατίτη γίνεται μέσα στην ινώδη πλάκα με μηχανισμό αντίστοιχο του σχηματισμού και αναδιαμόρφωσης οστίτη ιστού¹⁵. Ως εστία ασβέστωσης ορίζεται η ανεύρεση στην αξονική ≥ 3 pixels (με επιφάνεια 1.03 mm^3 πυκνότητας ≥ 130 μονάδων Hounsfield). Σε ενήλικες η ανεύρεση ασβεστίου στα στεφανιαία αγγεία έχει σημαντική διαγνωστική αξία για μελλοντική αγγειακή απόφραξη και στεφανιαία επεισόδια¹⁶. Σε παιδιά σημαντικού βαθμού στεφανιαία ασβέστωση έχει διαπιστωθεί σε πάσχοντες από οικογενή υπερχοληστερολαιμία, σε νόσο Kawasaki σε νεαρά άτομα υποβαλλόμενα σε αιμοκάθαρση από την παιδική ηλικία και σε ασθενείς με τύπου 1 σακχαρώδη διαβήτη¹⁰. Λόγω του κινδύνου ακτινοβολίας η μέθοδος αυτή περιορίζεται σε υψηλού κινδύνου παιδιά και εφήβους σε έρευνες και κλινικές δοκιμές. Ερωτήματα

που χρήζουν απάντησης κατά την εκτίμηση με την μέθοδο αυτή είναι: Μπορεί να χρησιμοποιηθεί η αορτή ως εστία μέτρησης της ασβέστωσης; Υπάρχει συσχέτιση της ασβέστωσης και άλλων μεθόδων εκτίμησης αρτηριακής λειτουργικότητας; Ποια η επαναληψιμότητα της μεθόδου στη νεαρή ηλικία; Σε ποιες καταστάσεις ο λόγος του κόστους / όφελος είναι ικανοποιητικός για να υπάρξει ένδειξη χρήσης της;

Αρτηριακή ανελαστικότητα

Η ικανότητα των αρτηριών να μεταβάλλουν το σχήμα τους με τις μεταβολές του όγκου και της πίεσης εκτιμάται με διάφορες έννοιες εκ των οποίων οι συνηθέστερα χρησιμοποιούμενες είναι η διατασιμότητα (distensibility), ενδοτικότητα (compliance) και αρτηριακή ανελαστικότητα (AA) (arterial stiffness). Η διατασιμότητα αποτελεί μέτρο των ελαστικών ιδιοτήτων της αορτής, η ενδοτικότητα αποτελεί το μέτρο της ικανότητας του αγγείου να αντιδρά σε μεταβολές του όγκου αίματος ενώ η AA είναι το αντίστροφο της διατασιμότητας.

Η AA εξαρτάται από δομικές παραμέτρους του αγγειακού τοιχώματος και από την πίεση διάτασης. Η πίεση διάτασης εξαρτάται από πολλούς παράγοντες όπως η καρδιακή συχνότητα, ο όγκος παλμού, οι περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις και η πρωιμότητα του ανακλώμενου κύματος αρτηριακού σφυγμού¹⁷. Η πολυπλοκότητα των αλληλεπιδρώντων παραγόντων δημιουργεί την ανάγκη προτυποποίησης στις διαδικασίες μέτρησης.

Οι δομικές παράμετροι του αρτηριακού τοιχώματος καθορίζονται από το λόγο ελαστικής / κολλαγόνου και από την ύπαρξη λείων μυϊκών κυττάρων. Η ελαστίνη προσδίδει την ελαστικότητα στο τοίχωμα, το κολλαγόνο αναλαμβάνει την αντίσταση σε υψηλές πιέσεις ενώ μέσω των λείων μυϊκών κυττάρων ασκείται η επίδραση του συμπαθητικού στο αγγείο¹⁸. Οι κεντρικές αρτηρίες (αορτή, μεγάλα αγγεία) έχουν περισσότερη αναλογία ελαστικής και λιγότερα λεία μυϊκά κύτταρα από ότι περιφερικότερα αγγεία. Συνεπώς, τα κεντρικότερα αγγεία έχουν μεγαλύτερη ελαστικότητα από τα περιφερικότερα.

Η εκτίμηση της AA γίνεται αναίμακτα κυρίως με τρεις μεθόδους: 1) ανάλυση της κυματομορφής πίεσης του αγγειακού τοιχώματος (με χαρακτηριστική παράμετρο τον αυξητικό δείκτη – augmentation index), 2) μέτρηση της αλλαγής της διαμέτρου

σε σχέση με την πίεση διάτασης με υπερηχογραφική μέθοδο (μέτρηση διατασιμότητας) και 3) μέτρηση της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος (pulse wave velocity), η οποία είναι και η πλέον χρησιμοποιούμενη τα τελευταία χρόνια.

Αυξημένη AA στους ηλικιωμένους (λόγω σκλήρυνσης της αορτής – αύξηση του κολλαγόνου σε βάρος της ελαστικής) οδηγεί στο φαινόμενο της συστολικής υπέρτασης (υψηλή διαστολική – χαμηλή διαστολική πίεση) και έχει σημαντική προογνοστική αξία για εμφάνιση στεφανιαίας νόσου¹⁹ και εγκεφαλικό επεισόδιο²⁰. Επίσης, μειωμένη αρτηριακή διατασιμότητα ανευρίσκεται σε ενηλίκους πληθυσμούς με υπέρταση²¹, υπερχοληστερολαιμία και σακχαρώδη διαβήτη²². Η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος αναδεικνύεται σε ένα από τους ισχυρότερους παράγοντες πρόγνωσης καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ενηλίκους καθότι είναι αυξημένη σε όλες τις νοσηρές εκδηλώσεις του καρδιαγγειακού φάσματος (διαβήτη, υπέρταση, υπερχοληστερολαιμία, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και καθιστική ζωή¹⁰).

Σε παιδιά και εφήβους έχει διαπιστωθεί αυξημένος αυξητικός δείκτης (augmentation index) σε σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1³ και 2²⁴. Η αρτηριακή διατασιμότητα (εκτιμώμενη με υπερηχογράφημα) βρέθηκε μειωμένη σε παιδιά με οικογενειακό ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου²⁵, αυξημένη αρτηριακή πίεση²⁶, αυξημένη χοληστερόλη²⁷, αυξημένη λεπτίνη²⁸ και υπερινσουλιναϊμία²⁹ και με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1³⁰. Η ταχύτητα σφυγμικού κύματος έχει βρεθεί αυξημένη σε αρκετές μικρές μελέτες με μικρό αριθμό παιδιών σε παθήσεις όπως σακχαρώδης διαβήτη τύπου 1, νευροϊνωμάτωση, πρωτοπαθές ροχαλητό, νόσο Kawasaki, οξώδη πολυαρτηρίτιδα και διορθωθείσα ισθμική στένωση αορτής¹⁰.

Η ενδοτικότητα (compliance) της αορτής (και των καρωτίδων) μειώνεται κατά τη διάρκεια της παιδικής και εφηβικής ηλικίας με τη μεγαλύτερη μείωση να συμβαίνει κατά τα πρώτα έτη της ζωής³¹. Παράλληλα, η αορτική χωρητικότητα (capacitance) (το μέγεθος της ροής σε μία δεδομένη πίεση) αυξάνει με την πάροδο της ηλικίας. Αυτό σημαίνει ότι η αύξηση του μεγέθους της αορτής αντισταθμίζει την αύξηση της AA του τοιχώματος, παρεμποδίζοντας την αύξηση του μεταφορτίου και προλαβαίνοντας την επιβάρυνση της αριστεράς κοιλίας. Η αύξηση της ανελαστικότητας των αρτηριών ήδη από τα πρώτα χρόνια αποδόθηκε σε

πρώιμη «εκφύλιση» με αλλαγή της περιεκτικότητας ελαστίνης / κολλαγόνου και έναρξη αθηροσκληρωτικής διαδικασίας³². Αυτή η υπόθεση είναι συμβατή με την παρατήρηση ανεύρεσης αυξημένης AA σε παιδιά με αυξημένη αρτηριακή πίεση, BMI και καθιστική ζωή.

Περιορισμοί των μεθόδων εκτίμησης ελαστικότητας των αγγείων αποτελεί η έλλειψη μελετών αξιολόγησης και επαναληψιμότητας στην παιδική ηλικία. Χρυσή μέθοδος εκτίμησης της ελαστικότητας θα αποτελούσε η ενδαρτηριακή τοποθέτηση καθετήρων, διαδικασία που θα θεωρούνταν ως «ανήθικη» αιματηρή τεχνική σε παιδιά για τους σκοπούς μόνον μίας μελέτης αξιολόγησης. Έτσι φαίνεται ότι είναι μάλλον απίθανο τέτοιες μελέτες αξιολόγησης να πραγματοποιηθούν ποτέ. Παρόλα αυτά, από την άλλη μεριά δεν υπάρχει καταφανής λόγος για τον οποίο οι προαναφερόμενες μέθοδοι να είναι λιγότερο αξιόπιστες ή ή με λιγότερο αναπαραγωγή αποτελέσματα από ότι στους ενήλικες. Δεδομένης της ανυπαρξίας μελετών αξιολόγησης στα παιδιά, η ύπαρξη ακρίβειας (precision) (δυνατότητα εξαγωγής παρόμοιου αποτελέσματος υπό τις ίδιες συνθήκες) είναι πιο σημαντική από την αξιοπιστία (validity) (η μέση τιμή των μετρήσεων να αντανακλά την πραγματική μέση τιμή) της μεθόδου για τη σύγκριση μεταξύ ομάδων. Ερωτήματα επίσης που μένει να απαντηθούν κατά τη μέτρηση των ελαστικών ιδιοτήτων των αρτηριών αποτελούν τα εξής: ποια είναι καλύτερη μέθοδος εκτίμησης; Πώς συσχετίζονται οι μετρήσεις μεταξύ τους; Ποια η μέθοδος με την μεγαλύτερη επαναληψιμότητα σε σχέση με ηλικία, φύλο, υποκείμενη νόσο; Ποιο είναι το εύρος των φυσιολογικών τιμών; Πώς αξιολογούνται από πλευράς κόστους αποτελέσματα;

Ενδοθηλιακή λειτουργία

Η ενδοθηλιακή λειτουργία στους ενήλικες εκτιμάται με την έγχυση ακετυλοχολίνης η οποία προκαλεί αγγειοδιαστολή μέσω παραγωγής ενδοθηλιοεξαρτώμενης NO και χάλασης των λείων μυϊκών ινών. Λόγω της αιματηρής φύσης αυτής της τεχνικής δεν θεωρείται «ηθική» για χρήση σε υγιή παιδιά. Εναλλακτικά χρησιμοποιείται η μη επεμβατική τεχνική της ροο-εξαρτώμενης αγγειοδιαστολής (PEA) (flow – mediated dilation) (FMD). Κατά την τεχνική αυτή, η αγγειοδιαστολή που προκαλείται από απελευθέρωση NO από shear stress κατά την φάση αυξημένης ροής μετά από περίοδο ισχαιμίας εκτιμάται με υπερηχογραφική μέθοδο.

Επίσης μπορεί να μετρηθεί και η μη ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή (MEEA) (non endothelium dependent dilation) (NEDD) μετά από χορήγηση υπογλώσσιας νιτρογλυκερίνης, η οποία εκτιμάει κυρίως την αντιδραστικότητα των λείων μυϊκών ινών¹⁰.

Σε ενήλικους, η μειωμένη PEA συσχετίζεται με πλειάδα καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου¹⁰ όπως αυξημένη LDL, ινσουλινοαντοχή, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, κάπνισμα και φλεγμονή. Διάφορες παρεμβάσεις μπορούν να βελτιώσουν την PEA όπως η αερόβια άσκηση, η κατανάλωση Ω3 λιπαρών οξέων και η χορήγηση στατινών και αντιοξειδωτικών όπως βιταμίνη C¹⁰.

Στα παιδιά έχουν διαπιστωθεί ανωμαλίες στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σε ποικίλες καταστάσεις. Οποιαδήποτε κατάσταση συστηματικής φλεγμονής που αυξάνει την CRP μπορεί να επηρεάσει την ενδοθηλιακή λειτουργία. Μείωση της PEA παρατηρείται τόσο σε παιδιά με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, σε χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, σε εφήβους με οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου και σε παιδιά με ιστορικό χαμηλού βάρους γέννησης¹⁰. Υπέρβαρα και παχύσαρκα παιδιά επίσης βρέθηκαν με χαμηλότερες τιμές PEA σε σχέση με ομάδα ελέγχου¹³. Η άσκηση³³ και τα επίπεδα φολλικού σε διαβήτη τύπου 1³⁴ επίσης συσχετίζονται θετικά με την PEA. Ο ρόλος περιβαλλοντολογικών παραγόντων επιβεβαιώθηκε σε μία μελέτη, όπου σε 402 υγιή παιδιά διαπιστώθηκε αρνητική συσχέτιση PEA και επιπέδων κοτινίνης (παράγωγο νικοτίνης)³⁵. Η χορήγηση δεκαεξανοϊκού οξέος (συστατικού του ιχθυελαίου) και αντιοξειδωτικής βιταμίνης C είχαν σαν αποτέλεσμα αυξημένη PEA^{36,37}. Η χρησιμότητα της MEEA στα παιδιά (όπως και στους ενήλικες) έχει αποφέρει λιγότερο σταθερά και χρήσιμα αποτελέσματα όσον αφορά τη συσχέτιση με καρδιακούς παράγοντες κινδύνου.

Ερωτήματα που χρήζουν απάντησης είναι: ποια είναι η ακριβής παθοφυσιολογία; Ποια είναι η επαναληψιμότητα σε σχέση με την ηλικία, φύλο, εθνικότητα; Ποια είναι η πιο αποτελεσματική μέθοδος από πλευράς κόστους αποτελέσματος;

ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΚΑΙ ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΛΕΙΠΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Η παχυσαρκία στον παιδικό πληθυσμό συσχετίζεται με πρώιμη εμφάνιση καρδιαγγειακών

παραγόντων κινδύνου όπως υπέρταση³⁸, δυσλιπιδαιμία³⁹, και ινσουλινοαντοχή⁴⁰. Επίσης η παιδική παχυσαρκία συμμετέχει στην αιτιολογία της ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου στους ενήλικες μέσω της παραμονής της έως και την ενήλικη ζωή⁴⁰. Πολλαπλοί μηχανισμοί έχουν προταθεί που συνδέουν την παχυσαρκία με αγγειακή δυσλειτουργία. Προτείνες οξειδίας φάσης και χρόνιας φλεγμονής χαμηλής έντασης (CRP, IL 6, TNF)^{41,42}, μεταβολικοί δείκτες ινσουλινοαντοχής (αντιπνευκτίνη⁴³, λεπτίνη⁴⁴, γρελίνη⁴⁵, ελεύθερα λιπαρά οξέα⁴⁶) συνδέουν αιτιολογικά την παχυσαρκία με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Σε παχύσαρκους ενήλικες έχει διαπιστωθεί μειωμένη PEA⁴⁷ και αντοχή στην προκαλούμενη από την ινσουλινη μείωση της AA⁴⁸. Επίσης σε άλλη μελέτη δείχθηκε ότι η πιθανότητα παχυσαρκίας στην ενήλικη ζωή τριπλασιάζεται όταν υπάρχει ιστορικό παχυσαρκίας ή αυξημένου βάρους στην παιδική ηλικία (3-9 ετών)⁴⁹. Στην ίδια μελέτη φάνηκε ότι παχύσαρκοι ενήλικοι που ήταν παχύσαρκοι και στην παιδική ηλικία είχαν στατιστικά μεγαλύτερο PEMX από φυσιολογικού βάρους ενήλικες που ήταν παχύσαρκοι στην παιδική ηλικία⁴⁹. Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν την επίδραση της παραμένουσας παχυσαρκίας από την παιδική έως στην ενήλικη ζωή πάνω στο αγγειακό τοίχωμα.

Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι η AA είναι υψηλότερη σε παχύσαρκα από ότι σε φυσιολογικού βάρους παιδιά^{50,51}. Η συνύπαρξη παχυσαρκίας και μεταβολικού συνδρόμου επιδεινώνει ακόμα περισσότερο την AA, όπως δείχθηκε σε μελέτη σύγκρισης παχύσαρκων άνευ μεταβολικού συνδρόμου παιδιών με παιδιά αντίστοιχου BMI και με μεταβολικό σύνδρομο⁵². Επίσης, η συχνά ανευρισκόμενη αυξημένη αρτηριακή πίεση σε παχύσαρκα παιδιά αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα μειωμένης αγγειακής ελαστικότητας σε νεαρούς ενήλικες και συμμετέχει αιτιοπαθογενετικά στην αυξημένη σύνθεση κολλαγόνου, υπερπλασία και υπερτροφία λείων μυϊκών ινών, που καταλήγει σε αυξημένη AA⁵³. Αν και τα στοιχεία στην παιδική ηλικία είναι περιορισμένα, αυξημένη αρτηριακή πίεση έχει συσχετισθεί με αυξημένη ταχύτητα σφυγμικού κύματος⁵⁴, και επίσης παιδιά υπερτασικών γονέων έχουν αυξημένη αορτική και καρωτιδική ανελαστικότητα⁵⁵, που δείχνει ότι υπάρχει γενετική προδιάθεση.

Η θετική συσχέτιση AA και BMI έχει διαπιστωθεί και σε υγιείς παιδιατρικούς πληθυσμούς^{54,56},

καθώς και σε μεγάλη επιδημιολογική μελέτη με άτομα από την παιδική έως και την τρίτη ηλικία⁵⁰.

Σε παχύσαρκα παιδιά έχει δειχθεί ότι η άσκηση, η δίαιτα ή και ο συνδυασμός προσφέρουν σαφή βραχυπρόθεσμα οφέλη. Πρωτόκολλα 6 εβδομάδων άσκησης (3-4 φορές / εβδομάδα, 60 min συμμετοχή σε σπόρ⁵⁷, διαιτητικής παρέμβασης (ισορροπημένης υποθερμιδικής δίαιτας¹³ ή συνδυασμού και των δύο¹³ βελτίωσαν σημαντικά την EAD σε παιδιά 9-12 ετών. Το όφελος αυτό μετά τη βραχυχρόνια παρέμβαση αποδίδεται σε βελτιωμένη λειτουργικότητα του ενδοθηλίου λόγω αυξημένης διαθεσιμότητας NO, χωρίς δομικές μεταβολές του τοιχώματος. Σε πλέον μακρόχρονη παρέμβαση (12 μήνες) σε παχύσαρκους προ-εφήβους το θετικό αποτέλεσμα φάνηκε μόνο σε αυτούς που παρουσίασαν απώλεια βάρους⁵⁸. Ευεργετική επίπτωση είχε επίσης και η χορήγηση αντιοξειδωτικών (τοκοφερόλη, βιταμίνης C) σε παιδιά με δυσλιπιδαιμία, δεκαεξανοϊκού οξέως (Ω3) σε παιδιά με οικογενή υπερχοληστερολαιμία⁵⁹ και βιταμίνης Β6 και φυλλικού σε παιδιά με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1⁶⁰.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Η αναίμακτη διερεύνηση της λειτουργικότητας των αρτηριών από την πρώιμη παιδική ηλικία έως την ενηλικίωση έχει γίνει εφικτή χάρις στις τελευταίες προόδους της τεχνολογίας. Είναι πλέον γνωστό ότι οι αθηροσκληρωτικοί μηχανισμοί είναι υπαρκτοί από τα πρώτα χρόνια της ζωής και τόσο βραχυπρόθεσμα όσο και μακροπρόθεσμα προκαλείται ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και μειωμένη αρτηριακή ελαστικότητα. Οι καταβολές των καρδιαγγειακών νόσων (υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, δυσλιπιδαιμία) είναι ορατές από την πρώιμη παιδική ηλικία και είναι λογική υπόθεση ότι η παρέμβαση (άσκηση ± δίαιτα) πρέπει να αρχίζει από την προσχολική ηλικία, καθότι παιδιά με μεγαλύτερο BMI εκκίνησης παρουσιάζουν μεγαλύτερο ρυθμό αύξησης του BMI με την πάροδο του χρόνου. Παραμένει άγνωστος ο ακριβής μηχανισμός του πώς οι παρεμβάσεις αυτές επιφέρουν βελτίωση στις παραμέτρους της αγγειακής λειτουργίας. Ακόμα περισσότερο δεν έχει αποσαφηνιστεί το είδος της καταλληλότερης άσκησης, δίαιτας και συμπληρωμάτων ή συνδυασμών αυτών. Τέλος, μένει να αποδειχθεί με ποιο τρόπο η βελτίωση της αγγειακής λειτουργικότητας στην παιδική

ηλικία θα τροποποιήσει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο στην ενήλικη ζωή. Καλά σχεδιασμένες προοπτικές μελέτες καλούνται να δώσουν αυτές τις απαντήσεις στο μέλλον.

SUMMARY

Lydakis C, Stefanaki E. Arterial function in normal and obese children. *Arterial Hypertention 2010*; 19: 14-21.

Atherosclerotic lesions may appear from the early years of life. Early detection of alterations in arterial function can be made by measurement of intima / medial thickness, arterial stiffness and flow mediated dilation. Hypertension, diabetes mellitus type 1 and 2, dislipidemia and obesity are accompanied with definite changes of arterial function even from childhood. The increasing prevalence of obesity and its long term cardiovascular consequences makes it necessary to implement measures like physical activity, diet or both. Interventions in obese children have shown positive results on parameters of arterial function, even though there are unresolved issues regarding the optimal interventional method.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Barker DJ*. Developmental origins of adult health and disease. *J Epidemiol Community Health* 2004; 58: 114-5.
2. *Καφάτος Α, Χατζής Χ, Λιναρδάκης Μ, και συν*. Αθηρογόνοι παράγοντες ξινδύνου σε παιδιά προσχολικής ηλικίας του νομού Χανίων. *Παιδιατρική* 2007; 70: 97-106.
3. *Kant AK, Graubard BI*. Secular trends in patterns of self-reported food consumption of adult Americans: NHANES 1971-1975 to NHANES 1999-2002.
4. *Lobstein T, Frelut ML*. Prevalence of overweight in Europe. *Obes Rev* 2003; 4: 195-200.
5. *Βλαχοπαπαδοπούλου Ε, Καραγάλιου Φ, Παπαδοπούλου Ν, Τσαρμακλής Γ, Μιχαλάκος Σ*. Επιπολασμός παχυσαρκίας σε παιδιά δημοτικών σχολείων της περιοχής Αττικής. *Δελτίο Α΄ Παιδιατρ Κλιν Πανεπ Αθηνών* 2006; 53: 47-53.
6. *Juonala M, Jarvisalo MJ, Maki-Torkko N, Kahonen M, Viikari JS, Raitakari OT*. Risk factors identified in childhood and decreased carotid artery elasticity in adulthood: the Cardiovascular Risk in Youth Finns Study. *Circulation* 2005; 112: 1486-93.
7. *O'Rourke MF, Safar ME*. Relationship between arterial stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy. *Hypertension* 2005; 46: 200-4.
8. *Lemne C, Jogestrand T, de Faire U*. Carotid intima – media thickness and plaque in borderline hypertension. *Stroke* 1995; 26: 34-9.
9. *Dinenno FA, Tanaka H, Monahan KD, et al*. Regular endurance exercise induces expansive arterial remodeling in the trained limbs of healthy men. *J Physiol* 2001; 287-95.
10. *Urbina E, Williams R, Alpert B, et al*. Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents. *Hypertension* 2009; 54: 919-50.
11. *Fernhall B, Agiovlasitis S*. Arterial function in youth: window into cardiovascular risk. *J Appl Physiol* 2008; 105: 325-33.
12. *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 Relat Metab Disord* 2003; 27: 1383-90.
13. *Woo KS, Chook P, Yu CW, et al*. Effects of diet and exercise on obesity related vascular dysfunction in children. *Circulation* 2004; 109: 1981-6.
14. *Volanen I, Jarvisalo MJ, Vainionpaa R, et al*. Increases aortic intima media thickness in 11 year old healthy children with persistent Chlamydia pneumonia seropositivity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 649-55.
15. *Anderson HC*. Calcific diseases: a concept. *Arch Path Lab Med* 1983; 107: 341-8.
16. *Margolis JR, Chen JT, Kong Y, Peter RH, Behar VS, Kisslo JA*. The diagnostic and prognostic significance of coronary artery calcification: a report of 800 cases. *Radiology* 1980; 137: 609-16.
17. *Safar ME, London BM*. The arterial system in human hypertension. In Swales JD, ed *Textbook of Hypertension*. London: Blackwell Scientific, 1994: 187-254.
18. *Bank AJ, Wang H, Holte JF, Mullen K, Shammas R, Kubo SH*. Contribution of collagen, elastin and smooth muscle to in vivo human brachial artery wall stress and elastic modulus. *Circulation* 1996; 94: 3263-70.
19. *Franklin SS, Larson MG, Khan SA, et al*. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease change with aging? The Framingham Heart study. *Circulation* 2001; 103: 1245-9.
20. *Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME*. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular disease in hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 33: 1111-7.
21. *Lopez-Bertran EA, Blackshear PL, Finkelstein SM, Cohn JN*. Non invasive studies of peripheral vascular compliance using a non occluding photo plethysmographic method. *Med Biol Eng Comput*. 1998; 36: 748-53.
22. *Hopkins KD, Lehmann ED, Jones RL, Turay RC, Gosling RG*. A family history of NIDDM is associated with decreased aortic distensibility in normal healthy young adult subjects. *Diabetes Care* 1996; 19: 501-3.
23. *Haller MJ, Samyn M, Nichols WW, et al*. Radial artery tonometry demonstrates arterial stiffness in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2911-7.

24. Brooks BA, Molyneaux LM, Yue DK. Augmentation of central arterial pressure in type 2 diabetes. *Diabetes Med* 2001; 18: 374-80.
25. Riley WA, Freedman DS, Higgs NA, Barnes RW, Zinkgraf SA, Berenson GS. Decreased arterial elasticity associated with cardiovascular disease risk factors in the young: Bogalusa Heart Study. *Arteriosclerosis* 1986; 6: 378-86.
26. Whincup PH, Gilg JA, Donald AE, et al. Arterial distensibility in adolescents: the influence of adiposity, the metabolic syndrome and classic risk factors. *Circulation* 2005; 112: 1789-97.
27. Leeson CP, Whincup PH, Cook DG, et al. Cholesterol and arterial distensibility in the first decade of life: a population based study. *Circulation* 2000; 101: 1533-8.
28. Singhal A, Farooqi IS, Cole TJ, et al. Influence of leptin on arterial distensibility: a novel link between obesity and cardiovascular disease? *Circulation* 2002; 106: 1919-24.
29. Urbina EM, Bean JA, Daniels SR, D' Alesio D, Dolan LM. Overweight and hyperinsulinemia provide individual contributions to compromises in brachial artery distensibility in healthy adolescents and young adults: brachial distensibility in children: *J Am Soc Hypertens* 2007; 1: 200-7.
30. Parikh A, Sochett EB, McCrindle BW, et al. Carotid artery distensibility and cardiac function in adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2000; 137: 465-9.
31. 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.
32. Newman WP, 3rd Wattigney W, Berenson GS. Autopsy studies in United States children and adolescents. Relationship of risk factors to atherosclerotic lesions. 1991; 623: 16-25.
33. Abott RA, Harkness MA, Davies PS. Correlation of habitual physical activity levels with flow-mediated dilation of the brachial artery in 5-10 year old children. *Atherosclerosis* 2002; 160: 233-9.
34. Wiltshire EJ, Gent RE, Hirte C, Pena A, Thomas DW, Couper JJ. Endothelial dysfunction relates to folate status in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 2282-6.
35. Kallio K, Jokinen E, Raitakari OT, et al. Tobacco smoke exposure is associated with attenuated endothelial function in 11 year old healthy children. *Circulation* 2007; 115: 3205-12.
36. Engler MM, Engler MB, Malloy M, et al. Docosahexanoic acid restores endothelial function in children with hyperlipidemia: results from the EARLY study. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2004; 42: 672-69.
37. Engler MM, Engler MB, Malloy MJ, et al. Antioxidant vitamins C and E improve endothelial dysfunction in children with hyperlipidemia: Endothelial assessment of risk from lipids in youth (EARLY) Trial. *Circulation* 2003; 108: 1059-63.
38. Thompson DR, Obarzanek E, Franco DL, et al. Childhood overweight and cardiovascular disease risk factors: the National Heart, Lung and Blood Institute Growth and Health Study. *J Pediatr* 2007; 150: 18-25.
39. Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, Johnson CL. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents. *JAMA* 2002; 288: 1728-32.
40. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart study. *Pediatrics* 1999; 103: 1175-82.
41. Halle M, Korsten-Reck U, Wolfarth B, Berg A. Low grade systemic inflammation in overweight children: impact of physical fitness. *Exerc Immunol Rev* 2004; 10: 66-74.
42. Weiss R, Caprio S. The metabolic consequences of childhood obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19: 406-19.
43. Whitehead JP, Richards AA, Hickman IJ, Macdonald GA, Prins JB. Adiponectin a key adipokine in the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8: 264-80.
44. Silha JV, Krsek M, Skrha JV, Sucharda P, Nyomba BL, Murphy LJ. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 331-5.
45. Asakawa A, Inui I, Kaga T, et al. Antagonism of ghrelin receptor reduces food intake and body weight gain in mice. *Gut* 2003; 52: 947-52.
46. de Jongh RT, Serne EH, Ijerman RG, de Vries G, Stehouwer SD. Free fatty acid levels modulate microvascular function: relevance for obesity associated insulin resistance, hypertension, and microangiopathy. *Diabetes* 2004; 53: 2873-82.
47. Arcaro G, Zamboni M, Rossi L, et al. Body fat distribution predicts the degree of endothelial dysfunction in uncomplicated obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23: 936-42.
48. Westerbacka J, Vehkavaara S, Bergholm R, Wilkinson I, Cockcroft J, Yki - Jarvinen H. Marked resistance of the ability of insulin to decrease arterial stiffness characterizes human obesity. *Diabetes* 1999; 48: 821-7.
49. Juonala M, Raitakari M, Viikari JS, Raitakari OT. Obesity in youth is not an independent predictor of carotid IMT in adulthood. The Cardiovascular Risk in young Finns Study. *Atherosclerosis* 2006; 185: 388-93.
50. Zebekakis PE, Nawrot T, This L, et al. Obesity is associated with increased arterial stiffness from adolescence until old age. *J Hypertens* 2005; 1839-46.
51. Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, et al. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *Lancet* 2001; 358: 1400-4.
52. Jannuzzi A, Licenziati MR, Acampora C, et al. Carotid artery stiffness in obese children with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2006; 97: 528-31.
53. Vanhala M, Vanhala P, Kumpusalo E, Halonen P, Takala

- J. Relation between obesity from childhood to adulthood and the metabolic syndrome: population based study. *BMJ* 1998; 317-9.
54. Schack -Nielsen L, Molgaard C, Larsen D, Martyn C, Michaelsen KF. Arterial stiffness in 10-year-old children: current and early determinants. *Br J Nutr* 2005; 94: 1004-11.
55. Meaney E, Samaniego V, Alva F, et al. Increased arterial stiffness in children with a parental history of hypertension. *Pediatr Cardiol* 1999; 20: 203-5.
56. Niboshi A, Hamaoka K, Sakata K, Inoue F. Characteristics of brachial – ankle pulse wave velocity in Japanese children. *Eur J Pediatr* 2006; 165: 625-9.
57. Watts K, Beye P, Sifarakas A, et al. Effects of exercise training on vascular function in obese children. *J Pediatr* 2004; 144: 620-5.
58. Wunsch R, de Sousa G, Toschke AM, Reinher T. Intima media thickness in obese children before and after weight loss. *Pediatrics* 2006; 118: 2334-40.
59. de Jongh S, Ose L, Szamozi T, et al. Efficacy and safety on statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo controlled trial with simvastatin. *Circulation* 2002; 2231-7.
60. MacKenzie KE, Wiltshire EJ, Cent R, Hirte C, Piotto L, Couper JJ. Folate and vitamin B6 rapidly normalize endothelial dysfunction in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics* 2006; 118: 241-53.