

## Αθηροσκλήρωση στην παιδική και την εφηβική ηλικία

B. Κώτσης,<sup>1</sup> Χ. Άντζα,<sup>1</sup> Σ. Σταμπουλή<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Γ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, ΑΠΘ, Ιατρείο Υπέρτασης 24ωρης Καταγραφής της Αρτηριακής Πίεσης, Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου» Θεσσαλονίκη,

<sup>2</sup>Α' Πανεπιστημιακή Παιδιατρική Κλινική, Νοσοκομείο «Ιπποκράτειο», ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

## Atherosclerosis in childhood and adolescence

V. Kotsis,<sup>1</sup> C. Antza,<sup>1</sup> S. Stabouli<sup>2</sup>

<sup>1</sup>3rd Department of Internal Medicine, Aristotle University of Thessaloniki, Hypertension-24h Ambulatory Blood Pressure Monitoring Center, “Papageorgiou” Hospital, Thessaloniki,

<sup>2</sup>1st Department of Pediatrics, “Hippokration” Hospital, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ:** Η αθηροσκληρωτική διαδικασία συνδέεται στενά με την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων και φαίνεται ότι αρχίζει από την παιδική και την εφηβική ηλικία. Σε αυτό το άρθρο ανασκόπησης γίνεται λόγος για την παθοφυσιολογία της αθηροσκλήρωσης, τις μη επεμβατικές μεθόδους μέτρησής της, καθώς και για την παρουσία τροποποιήσιμων και μη παραγόντων κινδύνου με σκοπό την πρόληψη και τη θεραπεία των πρώιμων σταδίων της νόσου στα παιδιά και τους εφήβους.

**ABSTRACT:** The process of atherosclerosis is closely linked to cardiovascular disease, and it seems to begin from early childhood and adolescence. In this review article, we discuss the pathophysiology of atherosclerosis, the non-invasive methods of measurement of subclinical arterial damage, as well as the prevalence of modifiable and non-modifiable risk factors, in order to prevent or treat early stages of atherosclerosis in children and adolescents.

**Λέξεις ευρετηρίου:** Αθηροσκλήρωση, παράγοντες κινδύνου, καρδιαγγειακή νόσος, παιδιά, έφηβοι.

**Key words:** Atherosclerosis, risk factors, cardiovascular disease, children, adolescents.

### 1. Εισαγωγή

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα είναι η κύρια αιτία θανάτου στις αναπτυγμένες αλλά και στις αναπτυσσόμενες χώρες.<sup>1</sup> Οι κλινικές εκδηλώσεις της καρδιαγγειακής νόσου, όπως το έμφραγμα του μυοκαρδίου, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και η περιφερική αγγειακή νόσος, συνήθως εμφανίζονται μετά τη μέση ηλικία. Ωστόσο, πρόσφατες ερευνητικές μελέτες δείχνουν ότι η αθηροσκληρωτική διεργασία αρχίζει να αναπτύσσεται στην παιδική ηλικία.<sup>1</sup> Νεκροτομικές μελέτες όπως η Bogalusa

Heart Study και η πολυκεντρική Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study τεκμηριώνουν μια ισχυρή σχέση μεταξύ της στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης και των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου σε εφήβους και νεαρούς ενήλικες.<sup>2–7</sup>

Η μελέτη των Berenson et al δείχνει ότι παράγοντες κινδύνου όπως η παχυσαρκία, η υψηλή συστολική αρτηριακή πίεση, οι υψηλές τιμές λιπιδίων και το κάπνισμα, συσχετίζονται σημαντικά με την έκταση των αθηροσκληρωτικών αλλοιώσεων σε εφήβους και νεα-

Βασίλειος Κώτσης

Γ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, ΑΠΘ,  
Ιατρείο Υπέρτασης, Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου»,  
Θεσσαλονίκη

Τηλ: 6974 748 860, e-mail: vkotsis@auth.gr

Vasilios Kotsis

3rd Department of Internal Medicine, Aristotle University  
of Thessaloniki, Hypertension Center, “Papageorgiou”  
Hospital, Thessaloniki, Greece

Tel: (+30) 6974 748 860, e-mail: vkotsis@auth.gr

ρούς ενήλικες, και επιβεβαιώνει τα ευρήματα των προηγούμενων μελετών. Ο επιπολασμός και η έκταση των βλαβών στις στεφανιαίες αρτηρίες, ειδικότερα όσον αφορά την παρουσία ινωδών πλακών που προβάλλουν στον αγγειακό αυλό, αυξάνεται με την ηλικία στους ασθενείς που μελετήθηκαν.<sup>4</sup> Επιπλέον, λιπώδεις γραμμώσεις στην αορτή ανευρίσκονται σε νεκροτομικές μελέτες ήδη από τη σχολική ηλικία, ενώ ινώδεις πλάκες μπορεί να αναπτυχθούν ακόμη και πριν από την ηλικία των 20 ετών. Έτσι, η αντίληψη για την αθηροσκλήρωση έχει αλλάξει από ένα μοντέλο μη μεταδοτικής χρόνιας εκφυλιστικής νόσου, που αφορούσε ασθενείς με προχωρημένη ηλικία, σε ένα μοντέλο υποκλινικής χρόνιας φλεγμονώδους νόσου που υπάρχει ήδη από την παιδική ηλικία. Η παρουσία πολλαπλών παραγόντων κινδύνου στην παιδική ηλικία που εμμένει στην αρχή της ενηλικίωσης, είναι πιθανό να συσχετίζεται με πρόωμη αθηροσκλήρωση σε παιδιά, εφήβους και νεαρούς ενήλικες.<sup>8-11</sup> Η μείωση των παραγόντων κινδύνου με αλλαγές στον τρόπο ζωής, μπορεί να οδηγήσει στην πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και την αύξηση της επιβίωσης των ασθενών.<sup>1</sup>

## 2. Παθογενετικοί μηχανισμοί

Στην παθογένεση των καρδιαγγειακών επεισοδίων ουσιαστικό ρόλο κατέχει η παρουσία αθηροσκληρωτικών αλλοιώσεων στο αρτηριακό δίκτυο. Το αγγειακό ενδοθήλιο ρυθμίζει την αγγειακή ομοιόσταση και προκαλεί προσαρμοστικές λειτουργικές αλλαγές απελευθερώνοντας βιοδραστικούς παράγοντες με πηκτικές, αντιπηκτικές και αγγειοδραστικές λειτουργίες. Η αγγειακή ομοιόσταση είναι το αποτέλεσμα της δυναμικής ρύθμισης αυτών των λειτουργιών. Το μονοξείδιο του αζώτου (NO) είναι η κύρια αντιαθηρογενετική ουσία που παρέχει ενδοθηλιακή προστατευτική δράση.<sup>12</sup> Η απώλεια της ενδοθηλιακής προστατευτικής δράσης μπορεί να προκληθεί από την παρουσία φλεγμονωδών παραγόντων και υπό την επίδραση καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, με αποτέλεσμα αυξημένη προδιάθεση προς την αγγειοσυστολή, τη θρόμβωση, τη φλεγμονή, και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων στο τοίχωμα του αγγείου. Η απώλεια της βιολογικής δραστηριότητας του NO έχει ως αποτέλεσμα τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και την ενεργοποίηση της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας και αποτελεί έναν πρώιμο δείκτη για την παρουσία αθηροσκληρωτικής νόσου.<sup>13</sup>

Παράγοντες που συμβάλλουν στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης είναι η υπερλιποπρωτεϊναιμία, η αυξημένη συσσώρευση αιμοπεταλίων, τα μειωμένα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα και ο αυξημένος πολλαπλασιασμός των λείων μυικών κυττάρων. Τα τελευταία χρόνια η φλεγμονή έχει αναγνωριστεί ως καθοριστικός παράγοντας στην παθογένεση της αθηροσκλήρωσης και την εμφάνιση αθηροθρομβωτικών καρδιαγγειακών επεισοδίων.<sup>14-16</sup> Τα λευκοκύτταρα, τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα συμμετέχουν στην αθηροσκληρωτική διαδικασία.<sup>17</sup> Επίσης, παρατηρείται σημαντική συσχέτιση μεταξύ των υψηλών επιπέδων της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και του λιπώδους ιστού, των υψηλών τιμών τριγλυκεριδίων και της χαμηλής HDL/ολικής χοληστερόλης.<sup>18</sup> Επί παρουσίας οξειδωμένης LDL ή βλάβης των ιστών (νέκρωση ή ισχαιμία), τα λευκοκύτταρα ενεργοποιούνται και παράγουν κυτταροκίνες, ιντερλευκίνες, παράγοντα νέκρωσης όγκου, άλφα και γάμμα ιντερφερόνη. Η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) διεγείρει τα ηπατοκύτταρα με σκοπό τη δημιουργία mRNA για την παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσης, όπως το ινωδογόνο, η CRP και το αμυλοειδές A του ορού.<sup>19</sup> Μεταξύ των φλεγμονωδών δεικτών, η CRP έχει μελετηθεί εκτενώς σε άτομα με καρδιαγγειακή νόσο, που είτε εμφάνιζαν κλινικές εκδηλώσεις είτε ήταν φαινομενικά υγιή.<sup>14</sup> Υψηλά επίπεδα της CRP στο αίμα έχουν βρεθεί σε φλεγμονώδεις ιστούς και σε αθηρωματικές πλάκες.<sup>20</sup>

3. Μη επεμβατικές μέθοδοι για την εκτίμηση της υποκλινικής αθηροσκλήρωσης

Οι μη επεμβατικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της υποκλινικής αθηροσκλήρωσης στα παιδιά και τους εφήβους περιγράφονται συνοπτικά στον πίνακα 1.

## 3. Μη επεμβατικές μέθοδοι για την εκτίμηση της υποκλινικής αθηροσκλήρωσης

Οι μη επεμβατικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της υποκλινικής αθηροσκλήρωσης στα παιδιά και τους εφήβους περιγράφονται συνοπτικά στον πίνακα 1.

### 3.1. Μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας

Η μέτρηση της ταχύτητας του καρωτιδο-μηνιαίου σφυγμικού κύματος (carotid femoral pulse wave velocity, c-fPWV) είναι ευρέως καθιερωμένη μέθοδος για τον προσδιορισμό της αρτηριακής σκληρίας.<sup>21</sup> Η αρτηριακή σκληρία εξαρτάται από την αγγειακή δομή και λειτουργικότητα, αλλά και από την αρτηριακή πίεση. Διαφορετικές μέθοδοι έχουν χρησιμοποιηθεί για τη μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας στα παιδιά και τους εφήβους, μεταξύ των οποίων η τονομετρία, η ταλαντοσιμετρία, η χρήση μηχανικών μετατροπών, η υπερηχογραφία B-mode, η μαγνητική τομογραφία και η πληθυσμογραφία. Η ταχύτητα σφυγμικού κύματος υπολογίζεται σύμφωνα με την εξίσωση  $PWV=d(m)/t(s)$ , όπου η παράμετρος (t) αντιπροσωπεύει τον χρόνο μετάδοσης του αρτηριακού σφυγμού κατά μήκος της απόστασης, και η παράμετρος (d) ανταποκρίνεται

**Πίνακας 1.** Μη επεμβατικές μέθοδοι εκτίμησης της υποκλινικής αθηροσκλήρωσης σε παιδιά και εφήβους

Τεχνική	Μέθοδος	Μετρήσεις
Μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Τονομετρία</li> <li>• Ταλαντοσιμετρία, χρήση μηχανικών μετατροπών</li> <li>• Πληθυσμογραφία</li> <li>• Υπερηχογραφία B-mode</li> <li>• Μαγνητική τομογραφία</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ταχύτητα του σφυγμικού κύματος (PWV)</li> <li>• Ανάλυση της κυματομορφής του σφυγμικού κύματος (PWA)</li> <li>• Δείκτης ενίσχυσης της αορτικής πίεσης (Aix)</li> </ul>
Μέτρηση του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων αρτηριών	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Υπερηχογραφία B-mode</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Πάχος του έσω-μέσου χιτώνα (IMT)</li> <li>• Πάχος αθηροσκληρωτικών πλακών</li> </ul>
Εκτίμηση της λειτουργικότητας του ενδοθηλίου	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Υπερηχογραφία Doppler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Διαμεσολαβούμενη από ροή αγγειοδιαστολή (FMD)</li> <li>• Μη ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή</li> </ul>

στην απόσταση μεταξύ των σημείων καταγραφής.<sup>21</sup> Η (d) μετράται απευθείας με τη χρήση ταινίας μέτρησης, ενώ ο (t) ποσοτικοποιείται ως το χρονικό διάστημα που παρεμβάλλεται μεταξύ της μετάδοσης του σφυγμικού κύματος από την καρωτίδα αρτηρία στην κερκιδική και τη μηριαία αρτηρία και του σχηματισμού των δύο αντίστοιχων κυματομορφών. Καθώς η (d) μετράται απευθείας με τη χρήση ταινίας μέτρησης φαίνεται ότι υπερεκτιμά το PWV, συνιστάται διόρθωση πολλαπλασιάζοντας με τον παράγοντα 0,8 κατά τον τύπο  $PWV = 0,8 \times d$  (m)/t (s), ώστε να υπολογίζεται το πραγματικό PWV του εξεταζόμενου.<sup>21</sup> Η ανάλυση της κυματομορφής του σφυγμικού κύματος (pulse wave analysis) επιτρέπει επίσης τον υπολογισμό του δείκτη ενίσχυσης της αορτικής πίεσης (Augmentation Index, Aix) λόγω των ανακλώμενων κυμάτων. Σε περίπτωση ελάττωσης της ελαστικότητας των αγγείων, η ταχύτητα μετάδοσης του σφυγμικού κύματος (PWV) αυξάνει, με αποτέλεσμα το ανακλώμενο αίμα να φθάνει νωρίτερα στη ρίζα της αορτής και να προστίθεται στο προς τα εμπρός συστολικό κύμα. Το φαινόμενο αυτό οδηγεί σε ενίσχυση της συστολικής πίεσης και μετρείται μέσω του Aix, ο οποίος εκφράζει τον επί της εκατό λόγο της διαφοράς μεταξύ της δεύτερης και της πρώτης συστολικής κορυφής (P2-P1) προς την πίεση σφυγμού. Οι μετρήσεις πρέπει να διενεργούνται σε ήσυχο περιβάλλον και οι ασθενείς πρέπει να αναπαύονται για τουλάχιστον 10 λεπτά πριν από την εξέταση. Κατά τη διάρκεια της μέτρησης της αρτηριακής σκληρίας οι ασθενείς πρέπει να παραμένουν σε ύπτια θέση και να μην ομιλούν ή κοιμούνται. Επίσης, θα πρέπει να απέχουν από την κατανάλωση τροφής, καφεΐνης και καπνού για τρεις ώρες πριν από

την καταγραφή, καθώς και από την κατανάλωση αλκοόλ και αγγειοδραστικών φαρμάκων για δέκα ώρες πριν από την καταγραφή. Η επαναληψιμότητα των μετρήσεων διασφαλίζεται με μια δεύτερη μέτρηση της PWV 5 λεπτά μετά από την πρώτη μέτρηση. Υπάρχουν συνεχώς αυξανόμενα δεδομένα για την αρτηριακή σκληρία, τόσο σε υγιή παιδιά και εφήβους, όσο και σε ομάδες με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο.<sup>22-28</sup> Αυξημένη PWV και Aix έχει παρατηρηθεί σε παιδιά με σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) τύπου I και II, σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες.<sup>24-26</sup> Τα παιδιά με ΣΔ τύπου II εμφανίζουν μεγαλύτερες τιμές PWV σε σύγκριση με τα παιδιά με ΣΔ τύπου I.<sup>26</sup> Η αρτηριακή υπέρταση και η υπερλιπιδαιμία έχουν συσχετιστεί με μεγαλύτερες τιμές PWV στα παιδιά και τους εφήβους.<sup>27-28</sup> Αντικρουόμενα είναι τα ερευνητικά δεδομένα σε παιδιά και εφήβους με παχυσαρκία, καθώς σε αρκετές ερευνητικές μελέτες παρατηρείται αρνητική συσχέτιση μεταξύ δείκτη μάζας σώματος και PWV, ενώ σε άλλες τα παχύσαρκα παιδιά εμφανίζουν αυξημένη αρτηριακή σκληρία.<sup>25,28-29</sup>

### 3.2. Μέτρηση του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων αρτηριών

Η υπερηχογραφία B-mode είναι μη επεμβατική, ασφαλής και οικονομική μέθοδος για τη μέτρηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα (carotid intima-media thickness, cIMT) των καρωτίδων αρτηριών.<sup>30</sup> Η πρότυπος συσκευή μέτρησης περιλαμβάνει ένα υψηλής ευκρίνειας B-mode υπερηχογραφικό σύστημα, το οποίο λειτουργεί με γραμμικό υπερηχογραφικό μετατροπέα σε συχνότητες  $\geq 7$  MHz. Οι ασθενείς εξετάζονται σε ύπτια θέση, με το κεφάλι σε υπερέκταση και σε στροφή

45° αντίθετα προς την εξεταζόμενη πλευρά. Οι υπερηχογραφικές μετρήσεις είναι δυνατόν να γίνουν σε περισσότερες από μία κατευθύνσεις (προσθιοπλάγια/πλάγια/οπισθιοπλάγια), δίνοντας καλύτερη απεικόνιση της πραγματικότητας σε περιπτώσεις έκκεντρης πάχυνσης του τοιχώματος των καρωτίδων αρτηριών. Το μέσο cIMT 12 μετρήσεων σε διαφορετικά σημεία (έσω καρωτίδα, βολβός, έξω καρωτίδα, κοινή καρωτίδα, δεξιάς και αριστεράς πλευράς) έχει βρεθεί ότι συνδέεται με στεφανιαία αθηροσκλήρωση, ισχυρότερα από ό,τι κάθε χωριστή μέτρηση.<sup>31</sup> Το πάχος των πλακών συμπεριλαμβάνεται στη μέτρηση του cIMT από μερικούς ερευνητές, ενώ το πιο σύνηθες είναι να αναλύεται χωριστά, και σπανίως δεν υπολογίζεται στις μετρήσεις.<sup>32</sup> Ο εντοπισμός του τέλους της κοινής καρωτίδας είναι απαραίτητος για τις μετρήσεις. Το cIMT είναι προτιμότερο να μετράται στο άπω τοίχωμα, γιατί οι τιμές του cIMT στο εγγύς τοίχωμα εξαρτώνται κατά πολύ από τις ρυθμίσεις ευκρίνειας του μηχανήματος και είναι λιγότερο αξιόπιστες. Οι μέσες τιμές του cIMT είναι προτιμότερες από τις μέγιστες τιμές του, γιατί είναι λιγότερο πιθανό να υπάρχουν λανθασμένα υψηλές τιμές. Είναι γενικά αποδεκτό να μετράται μια μέση τιμή μεταξύ των δεξιών και αριστερών αρτηριών, παρόλο που είναι γνωστό ότι οι αριστερές αρτηρίες εμφανίζουν μεγαλύτερες τιμές. Η ανάλυση της εικόνας γίνεται οπτικά από τον υπερηχογραφιστή. Εναλλακτικά μπορεί να γίνει με αυτοματοποιημένη υπολογιστική μέθοδο (computerized edge tracking method) ή να υπολογισθεί αυτόματα από το λογισμικό του μηχανήματος.<sup>30</sup> Η μέτρηση του cIMT έχει χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση υποκλινικής αθηροσκλήρωσης σε παιδιά και εφήβους με υπερχοληστερολαιμία, αρτηριακή υπέρταση, ΣΔ ή παχυσαρκία.<sup>33-37</sup> Τα παιδιά με τους παραπάνω παράγοντες κινδύνου είχαν υψηλότερο cIMT σε σύγκριση με υγιή παιδιά. Επίσης, το cIMT έχει βρεθεί αυξημένο σε νεαρούς ενήλικες που εμφάνιζαν παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου από την παιδική ηλικία, καθώς και οικογενειακό ιστορικό πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου.<sup>38-39</sup> Θεραπευτικές παρεμβάσεις όπως η χορήγηση υπολιπιδαιμικών ή αντιυπερτασικών φαρμάκων, έχουν συσχετιστεί με μείωση του cIMT σε παιδιά με υπερχοληστερολαιμία και υπέρταση.<sup>40-41</sup>

### 3.3. Εκτίμηση της λειτουργικότητας του ενδοθηλίου - Διαμεσολαβούμενη από ροή αγγειοδιαστολή

Η λειτουργικότητα του ενδοθηλίου μπορεί να εκτιμηθεί με τη μέτρηση της εξαρτώμενης από το ενδοθηλίο αγγειοδιαστολής με τη χρήση υπερήχων

υψηλής συχνότητας στη βραχιόνιο αρτηρία (Flow mediated dilatation, FMD).<sup>42</sup> Η ροή στη βραχιόνιο αρτηρία παρεμποδίζεται με την εφαρμογή πίεσης από αεροθάλαμο, που τοποθετείται περιφερικά του τριγώνου του αγκώνα, 50 mmHg πάνω από την ΑΠ του εξεταζόμενου για 3-5 λεπτά. Η προκαλούμενη ισχαιμία έχει ως αποτέλεσμα την αγγειοδιαστολή περιφερικότερα της περιόδου. Η άρση της ισχαιμίας προκαλεί αντιδραστική υπεραϊμία βραχείας διάρκειας στη βραχιόνιο αρτηρία, ώστε να γίνει η πλήρωση των διεσταλμένων αγγείων. Η αυξημένη ροή αίματος επάγει την παραγωγή NO από το ενδοθηλίο, το οποίο προκαλεί τοπική αγγειοδιαστολή στη βραχιόνιο αρτηρία. Οι μετρήσεις γίνονται με τον ασθενή σε ύπτια θέση. Οι ασθενείς θα πρέπει να απέχουν από την κατανάλωση αγγειοδραστικών ουσιών, π.χ. καφεΐνη, βιταμίνη C και καπνό, καθώς και από συμμετοχή σε άσκηση για 8-12 ώρες πριν από την καταγραφή. Απαιτείται υπερηχογραφικό σύστημα υψηλής ευκρίνειας, με σύστημα Doppler, το οποίο λειτουργεί με γραμμικό υπερηχογραφικό μετατροπέα σε συχνότητες 7-12 MHz. Οι δύο διαστάσεων υπερηχογραφικές εικόνες λαμβάνονται κατά τον επιμήκη άξονα της αρτηρίας με ταυτόχρονη ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή, δεδομένου ότι η διάμετρος των αρτηριών μεταβάλλεται κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου. Η FMD εκφράζεται ως το ποσοστό της αλλαγής της διαμέτρου της αρτηρίας, η οποία μετράται υπερηχογραφικά στο τέλος της διαστολής μετά την άρση της περιόδου, σε σχέση με την αρχική διάμετρό της. Επίσης, μετά από ξεκούραση του ασθενούς για 10 τουλάχιστον λεπτά μπορεί να μετρηθεί η μη ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή με τη χορήγηση νιτρογλυκερίνης υπογλωσσίως, η οποία εκφράζει κυρίως τη λειτουργικότητα των λείων μυικών κυττάρων των αρτηριών. Η μέγιστη διαστολή του αγγείου παρατηρείται μετά από 15 sec, ενώ γίνεται συνεχής υπερηχογραφική καταγραφή. Έφηβοι με θετικό οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου εμφανίζουν χαμηλότερο FMD σε σχέση με εφήβους ομάδας ελέγχου, ενώ ακόμη χαμηλότερες τιμές FMD έχουν παρατηρηθεί σε παιδιά με οικογενή υπερχοληστερολαιμία και οικογενή συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία.<sup>43-45</sup> Οι Aggoun et al βρήκαν αρνητική συσχέτιση μεταξύ της LDL χοληστερόλης και της FMD.<sup>45</sup> Συσχετίσεις έχουν επίσης παρατηρηθεί μεταξύ της ΑΠ, της ινσουλίνης και FMD σε παχυσάρκα παιδιά.<sup>46</sup> Σημαντικοί περιορισμοί υπάρχουν στην καθιέρωση της μεθόδου στην καθημερινή κλινική πράξη, καθώς δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τις φυσιολογικές τιμές στην παιδική και εφηβική ηλικία.<sup>47, 48</sup>

## 4. Παράγοντες κινδύνου για αθηροσκλήρωση στην παιδική και εφηβική ηλικία

### 4.1. Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου

Οι μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου είναι η ηλικία, το φύλο και το οικογενειακό ιστορικό (πίνακας 2). Ο κίνδυνος για αθηροσκλήρωση αυξάνεται με την ηλικία. Η διερεύνηση γενετικής προδιάθεσης για καρδιαγγειακά νοσήματα απαιτεί τη λήψη λεπτομερούς οικογενειακού ιστορικού.<sup>1</sup> Στη μελέτη των Romaldini et al, μεταξύ 109 παιδιών και εφήβων με οικογενειακό ιστορικό πρόωρης καρδιαγγειακής νόσου, το 41,1% είχε έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου για αθηροσκλήρωση.<sup>49</sup>

### 4.2. Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου

Στους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου συμπεριλαμβάνονται η δυσλιπιδαιμία, η υπέρταση, οι διατροφικές συνήθειες, το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η παχυσαρκία και καθιστικός τρόπος ζωής.

**Πίνακας 2.** Παράγοντες κινδύνου για αθηροσκλήρωση στην παιδική ηλικία

#### Παραδοσιακοί μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου

Οικογενειακό ιστορικό αθηροσκληρωτικής νόσου

Ηλικία

Φύλο

#### Παραδοσιακοί τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου

Δυσλιπιδαιμία

Υπέρταση

Σακχαρώδης διαβήτης/Διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης

Διατροφικές συνήθειες

Παχυσαρκία

Καθιστικός τρόπος ζωής

Κάπνισμα (παθητικό/ενεργητικό)

Περιγεννητικοί παράγοντες

#### Μη παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου

Αδипονεκτική

Λεπτίνη

Ινωδογόνο

Παράγοντας ενεργοποίησης του πλασμινογόνου (PAI-1)

C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP)

Παράγοντας νέκρωσης όγκου (TNF-α)

Ιντερλευκίνη-6 (IL-6)

Πρόσφατα στοιχεία από τη National Health and Nutrition Survey στις ΗΠΑ δείχνουν ότι το 10% των παιδιών και των εφήβων έχει προϋπέρταση, ενώ το 4% πάσχει από υπέρταση.<sup>50-53</sup> Επίσης, παρατηρείται συχνά υποδιάγνωση των περιπτώσεων υπέρτασης στα παιδιά και τους εφήβους. Σε μια μελέτη σε 14.187 παιδιά και εφήβους που είχαν μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης σε τουλάχιστον 3 επισκέψεις σε παιδιατρικά ιατρεία, 507 ασθενείς πληρούσαν τα κριτήρια για την υπέρταση, αλλά μόνο οι 131 (26%) είχαν αυτή τη διάγνωση τεκμηριωμένη στο ηλεκτρονικό αρχείο υγείας τους.<sup>54</sup> Τα παιδιά με υψηλότερα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης τείνουν να διατηρήσουν υψηλότερα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης καθώς μεγαλώνουν, συνεπώς εμφανίζουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν υπέρταση ως έφηβοι και έπειτα ως ενήλικοι.<sup>55</sup>

Σύμφωνα με το National Cholesterol Education Program, η υψηλή χοληστερόλη αίματος, ιδιαίτερα η αυξημένη LDL, είναι κύριος προγνωστικός παράγοντας για την εκδήλωση της καρδιαγγειακής νόσου.<sup>56</sup> Αντίθετα τα αυξημένα επίπεδα HDL στον ορό μειώνουν τον σχετικό κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα. Ο μηχανισμός αυτής της προστατευτικής επίδρασης οφείλεται στην ιδιότητα της HDL να εκτελεί αντίστροφη μεταφορά χοληστερόλης, δηλαδή από τα κύτταρα στο ήπαρ, για περαιτέρω απέκκριση. Η HDL αποτρέπει επίσης την οξειδωση και συσσωμάτωση των σωματιδίων LDL στο αρτηριακό τοίχωμα, μειώνοντας έτσι το δυναμικό της αθηρογόνου λιποπρωτεΐνης.<sup>57</sup>

Ο ΣΔ είναι ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα δημόσιας υγείας σε ολόκληρο τον κόσμο.<sup>58</sup> Στην παθογένεση της αθηροσκλήρωσης στον ΣΔ κύριο ρόλο παίζουν η υπεργλυκαιμία και η υπερτριγλυκεριδαιμία, που προκαλούν τροποποιήσεις στην αγγειακή δομή με την ενεργοποίηση μοριακών και κυτταρικών διαδικασιών που οδηγούν σε αθηροσκλήρωση.<sup>59</sup> Οι Faienza et al έδειξαν ότι τα παχύσαρκα παιδιά με ΣΔ τύπου I παρουσίαζαν υψηλότερες μέσες τιμές στο cIMT σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Το cIMT συσχετίστηκε θετικά με τα επίπεδα της γλυκόζης νηστείας και αρνητικά με τις χορηγούμενες μονάδες ινσουλίνης ανά kg ανά ημέρα.<sup>60</sup>

Η παιδική παχυσαρκία είναι επίσης ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα.<sup>1,61</sup> Αλλοιώσεις των αρτηριακών τοιχωμάτων παρατηρούνται σε σημαντικά ποσοστά σε παχύσαρκα παιδιά.<sup>37,46</sup> Η παχυσαρκία στην παιδική ηλικία και την εφηβεία έχει βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες συνέπειες επειδή σχετίζεται με παθολογικό λιπιδαιμικό προφίλ, με αυξημένες συγκεντρώσεις ολικής χοληστερόλης

και τριγλυκεριδίων, και μειωμένη HDL.<sup>1,62</sup> Σύμφωνα με τα στατιστικά δεδομένα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (World Health Organization, WHO) για το 2012, περισσότερα από 40 εκατομμύρια παιδιά κάτω των 5 ετών ήταν υπέρβαρα ή παχύσαρκα. Περισσότερα από 30 εκατομμύρια υπέρβαρα παιδιά ζουν στις αναπτυσσόμενες χώρες και 10 εκατομμύρια παιδιά στις αναπτυσσόμενες χώρες.<sup>63</sup>

Η χρήση του καπνού από τα παιδιά και τους εφήβους είναι ένα παγκόσμιο πρόβλημα.<sup>64</sup> Καθημερινά υπολογίζεται ότι 82.000 έως 99.000 νέοι ξεκινούν το κάπνισμα, πολλοί από αυτούς είναι παιδιά ηλικίας κάτω των 10, ενώ οι περισσότεροι διαμένουν σε χώρες χαμηλού ή μεσαίου εισοδήματος.<sup>64</sup> Όσον αφορά στο παθητικό κάπνισμα, σύμφωνα με τη Global Youth Tobacco Survey που διεξήχθη σε 137 χώρες, σχεδόν τα μισά από τα παιδιά που δεν είχαν καπνίσει ποτέ είχαν εκτεθεί σε παθητικό κάπνισμα, τόσο στο σπίτι (46,8%) όσο και έξω από το σπίτι (47,8%).<sup>65</sup> Οι Juonala et al έδειξαν ότι το παθητικό κάπνισμα σχετίζεται με διαταραχή της λειτουργικότητας του ενδοθηλίου σε παιδιά και εφήβους.<sup>66</sup>

Η χαμηλή κατανάλωση φρούτων και λαχανικών και η αυξημένη κατανάλωση κορεσμένων λιπών και ζωικού λίπους, με αποτέλεσμα τη μείωση αντιοξειδωτικών μικροθρεπτικών συστατικών, τα οποία είναι σημαντικά για τη ρύθμιση της δράσης των ελευθέρων ριζών στο σώμα, συσχετίζεται με την αύξηση των καρδιαγγειακών παθήσεων.<sup>1</sup>

Ο καθιστικός τρόπος ζωής έχει επισημανθεί ως ένας άλλος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, ήδη από την παιδική ηλικία και την εφηβεία. Έχει βρεθεί ότι τα παιδιά επιδίδονται πλέον σε ελάχιστες αθλητικές δραστηριότητες στον ελεύθερο χρόνο τους, ενώ παρατηρείται αύξηση των καθιστικών δραστηριοτήτων όπως η παρακολούθηση τηλεόρασης, τα βιντεοπαιχνίδια και η χρήση του ηλεκτρονικού υπολογιστή.<sup>1</sup> Η σωματική άσκηση είναι γνωστό ότι έχει θετική επίδραση στον καρδιαγγειακό κίνδυνο, τόσο στους ενήλικες όσο και στα παιδιά.<sup>1,67</sup> Επιπλέον, τα χαμηλότερα επίπεδα σωματικής δραστηριότητας και η καθιστική ζωή συνδέονται με την αυξημένη συχνότητα παιδικής παχυσαρκίας.<sup>68</sup>

Η θεωρία ότι η μετέπειτα καρδιαγγειακή υγεία προγραμματίζεται πολύ νωρίς, ήδη πριν από τη γέννηση, κατά την εμβρυική και την περιγεννητική περίοδο, υπό την επίδραση γενετικών και επιγενετικών παραγόντων (early developmental origin of adult onset disease) αναπτύχθηκε για πρώτη φορά από τον David Barker το 1995.<sup>69-70</sup> Σημαντικός αριθμός δημοσιεύσεων από μελέτες κοόρτης –τόσο στην Ευρώπη όσο και σε ασιατι-

κές χώρες– δείχνουν ότι το χαμηλό βάρος γέννησης ή η καθυστέρηση της εμβρυικής ανάπτυξης αποτελούν σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για αθηροσκλήρωση και καρδιαγγειακά νοσήματα στην ενήλικη ζωή.<sup>71-73</sup> Το βάρος γέννησης παρουσίαζε σημαντική U-shaped συσχέτιση με την παχυσαρκία και άλλους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου στην ηλικία των 8 ετών σε μελέτη κοόρτης από την Αυστραλία, ενώ η επίδραση παραγόντων μετά τη γέννηση φαινόταν να έχει περαιτέρω επίδραση στη συσσώρευση των παραγόντων κινδύνου.<sup>74</sup> Τα δεδομένα αυτά είναι πιθανό να οδηγήσουν στην επικέντρωση μελλοντικών προγραμμάτων υγείας σε νέες προσεγγίσεις για τη μείωση του μελλοντικού καρδιαγγειακού κινδύνου, εστιάζοντας στην πρόληψη παραγόντων πριν και μετά τη γέννηση στα πρώτα χρόνια της ζωής.

#### 4.3. Μη παραδοσιακοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου

Μετρήσεις στη συγκέντρωση στο πλάσμα του αίματος διαφόρων μορίων ως δεικτών της ενδοθηλιακής βλάβης, ενεργοποίησης και δυσλειτουργίας ενδοθηλίου ή φλεγμονής, μελετώνται ως νεότεροι μη παραδοσιακοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.<sup>75</sup> Μεταξύ αυτών των μορίων είναι η αδιπνεκτίνη, η λεπτίνη, το ινωδογόνο, ο παράγοντας ενεργοποίησης του πλασμινογόνου (PAI-1), η CRP, ο παράγοντας νέκρωσης όγκου (TNF-α) και η ιντερλευκίνη-6 (IL-6). Η μέχρι τώρα μελέτη αυτών των βιοδεικτών σε σχέση με παθολογικές καταστάσεις ή θεραπευτικά αποτελέσματα έχει γίνει μόνο για ερευνητικούς σκοπούς. Η πραγματική κλινική τους χρησιμότητα δεν έχει ακόμη αποδειχτεί ή εφαρμοστεί στην καθημερινή πράξη.

### 5. Συμπεράσματα

Σημαντικός αριθμός μελετών σε παιδιά και εφήβους δείχνουν την παρουσία παραγόντων κινδύνου για αθηροσκλήρωση και συχνά, ιδίως σε παιδιά με χρόνια νοσήματα, την ύπαρξη υποκλινικής αθηροσκλήρωσης με τη χρήση μη επεμβατικών τεχνικών. Η πλειοψηφία αυτών είναι μελέτες παρατήρησης, ενώ σε ελάχιστες μελέτες έχει διερευνηθεί η επίδραση θεραπευτικών παρεμβάσεων. Η ενίσχυση της μελλοντικής έρευνας στην πρόληψη της αθηροσκλήρωσης από την παιδική ηλικία με μακροχρόνιες, τυχαίοποιημένες, διπλές τυφλές μελέτες, φαίνεται απαραίτητη με βάση τα υπάρχοντα ερευνητικά δεδομένα στα παιδιά, αλλά και την αναγωγή γνώσεων από μελέτες σε ενήλικες.

Η παρουσία παραγόντων κινδύνου για αθηροσκλήρωση από την παιδική ηλικία καθιστά απαραίτητη την αξιολόγηση του καρδιαγγειακού κινδύνου στα παιδιά και τους εφήβους. Οι παρεμβάσεις που σχετίζονται με τους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου, όπως είναι η πρόληψη του καπνίσματος, ο έλεγχος του σωματικού βάρους στην παιδική ηλικία, καθώς και η ενθάρρυνση της σωματικής άσκησης και υγιεινής διατροφής, αν ξεκινήσουν νωρίς στη ζωή, μπορεί να επιβραδύνουν την ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης. Τέλος, ομάδες παιδιών και εφήβων με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο όπως τα παιδιά με ΣΔ ή αρτηριακή υπέρταση θα πρέπει να ελέγχονται και για άλλους παράγοντες κινδύνου, με στόχο τη έγκαιρη εφαρμογή αποτελεσματικών παρεμβάσεων που θα μειώσουν τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα στο μέλλον. Μελλοντικές μελέτες είναι σημαντικό να μελετήσουν περαιτέρω παράγοντες κινδύνου, βιοδείκτες που μπορεί να σχετίζονται με την αθηροσκλήρωση από την παιδική ηλικία για την πιο αποτελεσματική πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων.

## Βιβλιογραφία

- American Academy of Pediatrics. Reports of the expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents. *Pediatrics* 2011, 128(Suppl 5):S213–56
- Newman WP III, Freedman DS, Voors AW et al. Relation of serum lipoprotein levels and systolic blood pressure to early atherosclerosis: the Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1986, 314:138–144
- Berenson GS, Wattigney WA, Tracy RE et al. Atherosclerosis of the aorta and coronary arteries and cardiovascular risk factors in persons aged 6 to 30 years and studied at necropsy (the Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol* 1992, 70:851–858
- Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Engl J Med* 1998, 338:1650–1656
- McGill HC Jr, Strong JP, Tracy RE et al. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Relation of a postmortem renal index of hypertension to atherosclerosis in youth. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995, 15:2222–2228
- McGill HC Jr, McMahan CA, Malcom GT et al. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Relation of glycohemoglobin and adiposity to atherosclerosis in youth. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995, 15:431–440
- McGill HC Jr, McMahan CA, Malcom GT et al. Effects of serum lipoproteins and smoking on atherosclerosis in young men and women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997, 17:95–106
- Webber LS, Voors AW, Srinivasan SR et al. Occurrence in children of multiple risk factors for coronary artery disease: the Bogalusa Heart Study. *Prev Med* 1979, 8:407–418
- Khoury P, Morrison JA, Kelly K et al. Clustering and interrelationships of coronary heart disease risk factors in schoolchildren, ages 6–19. *Am J Epidemiol* 1980, 112:524–538
- Smoak CG, Burke GL, Webber LS et al. Relation of obesity to clustering of cardiovascular disease risk factors in children and young adults: the Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol* 1987, 125:364–372
- Bao W, Srinivasan SR, Wattigney WA et al. Persistence of multiple cardiovascular risk clustering related to syndrome X from childhood to young adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Arch Intern Med* 1994, 154:1842–1847
- Ganz P, Vita JA. Testing vasomotor function: nitric oxide, a multipotent molecule. *Circulation* 2003, 108:2049–2053
- Kimlay S, Libby P, Ganz P. Endothelial function and coronary artery disease. *Curr Opin Lipidol* 2001, 12:383–389
- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation* 1998, 97:425–428
- Ford ES. C-reactive protein concentration and cardiovascular disease risk factors in children: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2000. *Circulation* 2003, 108:1053
- Paoletti R, Gotto AM Jr, Hajjar DP. Inflammation in atherosclerosis and implications for therapy. *Circulation* 2004, 109:20–26
- Belay BL, Belamarich P, Racine AD. Pediatric precursors of adult atherosclerosis. *Pediatr Rev* 2004, 25:4–6
- Das UN. Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition* 2001, 17:953–966
- Ibert M, Danielson E, Rifai N et al. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin Inflammation/CRP Evaluation (PRINCE): a randomized trial Cohort Study. *JAMA* 2001, 286:64–70
- Folsom AR, Pankow J, Tracy R et al. Association of C-reactive protein with markers of prevalent atherosclerotic disease. *Am J Cardiol* 2001, 88:112–117
- Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P et al. Artery Society; European Society of Hypertension Working Group on Vascular Structure and Function; European Network for Noninvasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens* 2012, 30:445–448
- Kotsis V, Stabouli S, Karafillis I et al. Early vascular aging and the role of central blood pressure. *J Hypertens* 2011, 29:1847–1853
- Reusz GS, Cseperekal O, Temmar M et al. Reference values of pulse wave velocity in healthy children and teenagers. *Hypertension* 2010, 56:217–224
- Sakuragi S, Abhayaratna K, Gravenmaker KJ et al. Influence of adiposity and physical activity on arterial stiffness in healthy children: the lifestyle of our kids study. *Hypertension* 2009, 53:611–616
- Urbina EM, Kimball TR, Khoury PR et al. Increased arterial stiffness is found in adolescents with obesity or obesity-related type 2 diabetes mellitus. *J Hypertens* 2010, 28:1692–1698
- Wadwa RP, Urbina EM, Anderson AM et al. SEARCH Study Group. Measures of arterial stiffness in youth with type 1 and type 2 diabetes: the SEARCH for diabetes in youth study. *Diabetes Care* 2010, 33:881–886
- 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, 40:250–257
- Lurbe E, Torro I, Garcia-Vicent C et al. Blood pressure and obesity exert independent influences on pulse wave velocity in youth. *Hypertension* 2012, 60:550–555
- Chalmers LJ, Copeland KC, Hester CN et al. Paradoxical increase in arterial compliance in obese pubertal children. *Angiology* 2011, 62:565–570

30. Stein J, Korcarz C, Hurst R et al. Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. *JASE* 2008, 21:93–111
31. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S et al. Carotid Intima-Media Thickness Consensus (2004–2006). *Cerebrovasc Dis* 2007, 23:75–80
32. Persson J, Stavenow L, Wikstrand J et al. Noninvasive quantification of atherosclerotic lesions: reproducibility of ultrasonographic measurement of arterial wall thickness and plaque size. *Arterioscler Thromb* 1992, 12:261–266
33. Meyer A, Kundt G, Steiner M et al. Impaired Flow-Mediated Vasodilation, Carotid Artery Intima-Media Thickening, and Elevated Endothelial Plasma Markers in Obese Children: The Impact of Cardiovascular Risk Factors. *Pediatrics* 2006, 117:1560–1567
34. Pilz S, Horejsi R, Moller R et al. Early Atherosclerosis in Obese Juveniles Is Associated with Low Serum Levels of Adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90:4792–4796
35. Megnien JL, Garipey J, Saudubray JM et al. Evidence of carotid artery wall hypertrophy in homozygous homocystinuria. *Circulation* 1998, 98:2276–2281
36. Wiegman A, de Groot E, Hutten BA et al. Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolemia. *Lancet* 2004, 363:369–370
37. Stabouli S, Kotsis V, Papamichael C et al. Adolescent obesity is associated with high ambulatory blood pressure and increased carotid intimal-medial thickness. *J Pediatr* 2005, 147:651–656
38. Gaeta G, De Michele M, Cuomo S et al. Arterial abnormalities in the offspring of patients with premature myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000, 343:840–846
39. Wang TJ, Nam BH, D'Agostino RB et al. Carotid intima-media thickness is associated with premature parental coronary heart disease: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003, 108:572–576
40. 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, 292:331–337
41. Litwin M, Niemirska A, Sladowska-Kozłowska J et al. Regression of target organ damage in children and adolescents with primary hypertension. *Pediatr Nephrol* 2010, 25:2489–2499
42. Deanfield J, Donald A, Ferri C et al. Endothelial function and dysfunction: part I: methodological issues for assessment in the different vascular beds: a statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2005, 23:7–17
43. de Jongh S, Lilien MR, Bakker HD et al. Family history of cardiovascular events and endothelial dysfunction in children with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2002, 163:193–197
44. Mietus-Snyder M, Malloy MJ. Endothelial dysfunction occurs in children with two genetic hyperlipidemias: improvement with anti-oxidant vitamin therapy. *J Pediatr* 1998, 133:35–40
45. Aggoun Y, Bonnet D, Sidi D et al. Arterial mechanical changes in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000, 20:2070–2075
46. Aggoun Y, Farpour-Lambert N, Marchand L et al. Impaired endothelial and smooth muscle functions and arterial stiffness appear before puberty in obese children and are associated with elevated ambulatory blood pressure. *Eur Heart J* 2008, 29:792–799
47. Leeson CP, Whincup PH, Cook DG et al. Cholesterol and arterial distensibility in the first decade of life: a population-based study. *Circulation* 2000, 101:1533–1538
48. Jarvisalo MJ, Ronnema T, Volanen I et al. Brachial artery dilatation responses in healthy children and adolescents. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002, 282:H87–H92
49. Romaldini CC, Issler H, Cardoso AL et al. Risk factors for atherosclerosis in children and adolescents with family history of premature coronary artery disease. *J Pediatr (Rio J)* 2004, 80:135–140
50. McNiece KL, Poffenbarger TS, Tuner JL et al. Prevalence of hypertension and pre-hypertension among adolescents. *J Pediatr* 2007, 150:640–644.e1
51. Moore WE, Eichner JE, Cohn EM et al. Blood pressure screening of school children in a multiracial school district: the Healthy Kids Project. *Am J Hypertens* 2009, 22:351–356
52. Falkner B. What exactly do the trends mean? *Circulation* 2007, 116:1437–1439
53. Feber J, Ahmed M. Hypertension in children: new trends and challenges. *Clin Sci (Lond)* 2010, 119:151–161
54. Hansen ML, Gunn PW, Kaelber DC. Under diagnosis of hypertension in children and adolescents. *JAMA* 2007, 298:874–879
55. Chen X, Wang Y. Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: a systematic review and meta-regression analysis. *Circulation* 2008, 24, 117:3171–3180
56. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001, 285:2486–2497
57. Giullum RF. Index of tissue distribution, apolipoproteins B and AI, lipoprotein, and triglycerides concentration in children age 4–11 years: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Epidemiol* 2000, 54:367–375
58. 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, 12, 114:2710–2738
59. Mautner SL, Lin F, Roberts WC. Composition of atherosclerotic plaques in the epicardial coronary arteries in juvenile (type 1) diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1992, 70:1264–1268
60. Faienza MF, Acquafredda A, Tesse R et al. Risk Factors for Subclinical Atherosclerosis in Diabetic and Obese Children. *Int J Med Sci* 2013, 10:338–343
61. Kelly AS, Barlow SE, Rao G et al. American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young



- Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, and Council on Clinical Cardiology. Severe obesity in children and adolescents: identification, associated health risks, and treatment approaches: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013, 8:1689–1712
62. Cook GD. C-reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 2000, 149:139–150
63. World Health Organization. Obesity and overweight. WHO, Fact sheets. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
64. Lando H, Hipple B, Muramoto M et al. Tobacco is a global paediatric concern. *Bull World Health Organiz* 2010, 88:2–2
65. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Exposure to second hand smoke among students aged 13–15 years-worldwide, 2000–2007. *MMWR* 2007, 25, 56:497–500
66. Juonala M, Magnussen CG, Venn A et al. Parental smoking in childhood and brachial artery flow-mediated dilatation in young adults: the Cardiovascular Risk in Young Finns study and the Childhood Determinants of Adult Health study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012, 32:1024–1031
67. Watts K. Effects of exercise training on vascular function in obese children. *J Pediatr* 2004, 144:620–622
68. Steinbeck KS. The importance of physical activity in the prevention of overweight and obesity in childhood: to review and in opinion. *Obes Rev* 2001, 2:117–130
69. Barker DJP. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ* 1995, 311:171–174
70. Barker DJ, Martyn CN. The maternal and fetal origins of cardiovascular disease. *J Epidemiol Community Health* 1992, 46:8–11
71. Andersen LG, Angquist L, Eriksson JG et al. Birth weight, childhood body mass index and risk of coronary heart disease in adults: combined historical cohort studies. *PLoS ONE* 2010, 5:e14126
72. Kajantie E, Osmond C, Barker DJP et al. Preterm birth—a risk factor for type 2 diabetes? the Helsinki Birth cohort study. *Diabetes Care* 2010, 33:2623–2625
73. Fan Z, Zhang Z-X, Li Y et al. Relationship between birth size and coronary heart disease in China. *Ann Med* 2010, 42:596–602
74. Huang RC, Burke V, Newnham JP et al. Perinatal and childhood origins of cardiovascular disease. *Int J Obes (Lond)*, 2007 31:236–244
75. Balagopal PB, de Ferranti SD, Cook S et al. American Heart Association Committee on Atherosclerosis Hypertension and Obesity in Youth of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism; Council on Epidemiology and Prevention. Nontraditional risk factors and biomarkers for cardiovascular disease: mechanistic, research, and clinical considerations for youth: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011, 14:2749–2769

Ημερομηνία Υποβολής 31/08/2014

Ημερομηνία Αποδοχής 14/11/2014