

Κλινική Έρευνα

Συσχετίσεις Μεταξύ Αρτηριακής Πίεσης και Πάχους Έσω-Μέσου Χιτώνα των Καρωτίδων σε Παιδιά και Εφήβους: Ο Ρόλος της Παχυσαρκίας

ΣΤΕΛΛΑ ΣΤΑΜΠΟΥΛΗ^{1,2}, ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ ΚΩΤΣΗΣ², ΧΡΙΣΤΙΝΑ ΚΑΡΑΓΙΑΝΝΗ³, ΝΙΚΟΣ ΖΑΚΟΠΟΥΛΟΣ⁴, ΑΝΔΡΕΑΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΟΠΟΥΛΟΣ⁵

¹Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Παιδών, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Θεσσαλονίκη, ²Ιατρείο Υπέρτασης-24ωρης Καταγραφής ΑΠ, Γ' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη,

³Β' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παιδών «Αγλαΐα Κυριακού», Αθήνα,

⁴Θεραπευτική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Αλεξάνδρα, Αθήνα, ⁵Νοσοκομείο Ιασώ Παιδών, Αθήνα, Ελλάδα

Λέξεις ευρετηρίου:
24ωρη καταγραφή αρτηριακής πίεσης, υπέρταση, αθηροσκλήρωση.

Ημερ. παραλαβής
εργασίας:
10 Ιανουαρίου 2011
Ημερ. αποδοχής:
14 Μαρτίου 2011

Διεύθυνση
Επικοινωνίας:
Στέλλα Σταμπούλη

Φιλιππουπόλεως 3,
551 32 Καλαμαριά
e-mail: [sstaboul@
med.uoa.gr](mailto:sstaboul@med.uoa.gr)

Εισαγωγή: Η μέτρηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων στα παιδιά και τους εφήβους έχει αποκτήσει τα τελευταία χρόνια ιδιαίτερο ερευνητικό και κλινικό ενδιαφέρον, καθώς παρέχει ενδείξεις ότι πρώιμες βλάβες των αρτηριών υπάρχουν ήδη σε ασυμπτωματικά παιδιά και εφήβους με καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου. Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να ερευνηθούν πιθανές συσχετίσεις μεταξύ των παραμέτρων της 24ωρης καταγραφής της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) και του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων σε παχύσαρκα και μη-παχύσαρκα παιδιά και εφήβους.

Μέθοδοι: Μελετήθηκαν 128 παιδιά και έφηβοι τα οποία παραπέμφθηκαν για διερεύνηση για πιθανή αρτηριακή υπέρταση. Όλα τα παιδιά και οι έφηβοι που συμμετείχαν στη μελέτη υποβλήθηκαν σε 24ωρη καταγραφή της ΑΠ και σε υπερηχογραφική μέτρηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των κοινών και των έσω καρωτίδων. Η παχυσαρκία ορίστηκε ως δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) ≥ 95 η εκατοστιαία θέση (ΕΘ) για την ηλικία και το φύλο.

Αποτελέσματα: Το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο σε παχύσαρκα σε σύγκριση με τα μη παχύσαρκα παιδιά και εφήβους. Παρατηρήθηκαν γραμμικές συσχετίσεις μεταξύ του μέσου πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των έσω και των κοινών καρωτίδων αρτηριών με την ΕΘ του ΔΜΣ, το z score του ΔΜΣ και τις παραμέτρους της 24ωρης καταγραφής της ΑΠ. Η πολυπαραγοντική ανάλυση συνδιακύμανσης έδειξε ότι η παχυσαρκία και η ηλικία συσχετίζονται με το μέσο πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων αρτηριών ανεξάρτητα από το φύλο και τις τιμές της ΑΠ ιατρείου και της 24ωρης καταγραφής.

Συμπεράσματα: Τα παχύσαρκα παιδιά και οι έφηβοι παρουσιάζουν αυξημένο πάχος έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων αρτηριών σε σύγκριση με τα μη παχύσαρκα παιδιά και εφήβους, ανεξάρτητα από τις τιμές της ΑΠ. Τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν τον πιθανό ρόλο της παιδικής παχυσαρκίας στην πρώιμη εμφάνιση αθηροσκλήρωσης των καρωτίδων αρτηριών.

Η υπερηχογραφία B-mode θεωρείται σήμερα μια κοινώς αποδεκτή, μη επεμβατική, ασφαλής και οικονομική μέθοδος για την μέτρηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα (intima-media thickness, IMT) των κα-

ρωτίδων αρτηριών.¹ Η αύξηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων σε ενήλικες θεωρείται ότι αντανακλά την πρώιμη αθηρωμάτωση και προβλέπει την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα.² Το IMT των αρτηριών αυξάνε-

ται φυσιολογικά σαν αντίδραση στο αιμοδυναμικό φορτίο από την εμβρυϊκή ηλικία.³ Στη παιδική και την ενήλικη ζωή το IMT αυξάνεται προοδευτικά και συσχετίζεται με την αύξηση της ΑΠ με την ηλικία.^{2,4} Αξιοσημείωτο είναι, ότι το IMT συσχετίζεται με τις τιμές της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) ακόμα και εντός των φυσιολογικών ορίων. Το εύρος της φυσιολογικής προσαρμογής (φυσιολογική αύξηση του IMT σε απάντηση στην αύξηση του αυλού των αρτηριών, λόγω της αύξησης της ΑΠ), καθώς και της παθολογικής απάντησης στο αιμοδυναμικό φορτίο, καθορίζεται από μεταβολικούς και γενετικούς παράγοντες.³

Η μέτρηση του καρωτιδικού IMT στα παιδιά και τους εφήβους έχει αποκτήσει τα τελευταία χρόνια ιδιαίτερο ερευνητικό και κλινικό ενδιαφέρον, καθώς παρέχει ενδείξεις ότι πρώιμες βλάβες των αρτηριών υπάρχουν ήδη σε ασυμπτωματικά παιδιά και εφήβους με καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου.⁵ Η Bogalusa Heart Study αναφέρει ότι σε νεαρούς ενήλικες, ηλικίας 20-38 ετών, το IMT των καρωτίδων αρτηριών αυξανόταν ανάλογα με τον αριθμό των προδιαθεσικών παραγόντων.⁶ Οι Sass και συν. μέτρησαν το IMT των καρωτίδων αρτηριών σε υγιή παιδιά, εφήβους και ενήλικες και διαπίστωσαν ότι οι τιμές του IMT δεν επηρεάζονται από το φύλο μέχρι την ηλικία των 18 ετών.⁷ Επίσης, οι Joudan και συν. μέτρησαν το IMT της κοινής καρωτίδας αρτηρίας σε υγιείς εφήβους.⁴ Τα αποτελέσματα των ανωτέρω μελετών παρέχουν φυσιολογικές τιμές αναφοράς για το IMT σε παιδιά και εφήβους.

Στην παρούσα μελέτη αναζητήθηκαν οι πιθανές συσχετίσεις μεταξύ του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων αρτηριών και της ΑΠ, με βάση τις μετρήσεις της ΑΠ ιατρείου και της 24ωρης καταγραφής της ΑΠ σε παχύσαρκα και μη-παχύσαρκα παιδιά και εφήβους της ίδιας ηλικίας. Επίσης, μελετήθηκαν οι παράμετροι που επηρεάζουν το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων, καθώς και οι μεταβλητές που επιδρούν ανεξάρτητα σε αυτό.

Μέθοδοι

Ασθενείς

Το υλικό της μελέτης αποτέλεσαν παιδιά και έφηβοι που παραπέμφθηκαν από τον παιδίατρό τους για διερεύνηση για πιθανή αρτηριακή υπέρταση, επειδή εμφάνιζαν τιμές ΑΠ ιατρείου μεγαλύτερες από την 90η εκατοστιαία θέση (ΕΘ) για την ηλικία, το φύλο και το ύψος τους, σε περισσότερες από 3 διαφορετικές επισκέψεις. Παιδιά με κλινικά ή εργαστηρια-

κά ευρήματα δευτεροπαθούς υπέρτασης, καθώς και παιδιά που ελάμβαναν υπολιπιδαιμική ή αντιυπερτασική αγωγή ή φάρμακα που αυξάνουν την ΑΠ δε συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) υπολογίστηκε ως βάρος σώματος σε κιλά (Kg) διαιρούμενο δια του τετραγώνου του ύψους σε μέτρα (m²).⁸ Η παχυσαρκία ορίστηκε ως ΔΜΣ \geq 95η ΕΘ για την ηλικία και το φύλο. Το z score του ΔΜΣ υπολογίστηκε με τη μέθοδο LMS του Cole.⁹ Τα παιδιά και οι γονείς τους ενημερώθηκαν για το ερευνητικό πρωτόκολλο και συμμετείχαν στη μελέτη με τη συγκατάθεσή τους. Η επιστημονική επιτροπή και η επιτροπή ηθικής και δεοντολογίας του ΓΝΠΑ «Π. & Α. Κυριακού» ενέκριναν το ερευνητικό πρωτόκολλο.

Μέτρησεις ΑΠ

Η ΑΠ στο ιατρείο μετρήθηκε τρεις φορές, με μεσοδιαστήματα 1 λεπτού, με υδραργυρικό σφυγμομόμετρο. Πριν από την μέτρηση της ΑΠ, οι συμμετέχοντες στη μελέτη παραμείναν καθιστοί σε ηρεμία για 5 λεπτά, ενώ κατά τη διάρκεια των μετρήσεων ήταν καθιστοί, με υποστηρίξη στην πλάτη, τα πόδια στο πάτωμα και το χέρι τους τοποθετημένο αναπαυτικά στο ύψος της καρδιάς. Το κατάλληλο μέγεθος περιχειρίδας, ανάλογα με τη ηλικία και το μέγεθος του βραχίονα του παιδιού ή του εφήβου, χρησιμοποιήθηκε για την ακριβή μέτρηση της ΑΠ. Η ΑΠ ιατρείου υπολογίστηκε ως η μέση τιμή των τριών μετρήσεων. Η υπέρταση ορίστηκε ως ΑΠ ιατρείου \geq 95η ΕΘ για την ηλικία, το φύλο και το ύψος.¹⁰ Όλοι οι συμμετέχοντες στη μελέτη υπεβλήθησαν σε 24ωρη περιπατητική καταγραφή της ΑΠ, κατά τη διάρκεια μιας καθημερινής ημέρας. Για την καταγραφή χρησιμοποιήθηκε το σύστημα συνεχούς καταγραφής αρτηριακής πίεσης Spacelabs 90217 ambulatory BP monitor (Spacelabs Inc., Redmond, Wash). Το κατάλληλο μέγεθος περιχειρίδας, ανάλογα με τη ηλικία και το μέγεθος του βραχίονα του παιδιού ή του εφήβου, τοποθετούνταν στο μη επικρατούν άνω άκρο. Οι μετρήσεις της ΑΠ γινόταν αυτόματα, κάθε 15-20 λεπτά κατά τη διάρκεια της ημέρας και κάθε 20-30 λεπτά κατά τη διάρκεια της νύχτας. Οι συμμετέχοντες στη μελέτη και οι γονείς τους πληροφορήθηκαν σχετικά με τη λειτουργία της συσκευής και έλαβαν οδηγίες να ξεκουραστούν ή να κοιμηθούν μεταξύ των ωρών 00:00 και 06:00 (νύχτα) και να συνεχίσουν τις καθημερινές τους δραστηριότητες μεταξύ 08:00 και 22:00 (ημέρα). Η υπέρταση με βάση την 24ωρη καταγραφή της ΑΠ ορίστηκε ως μέση συστολική και/ή διαστολική ΑΠ 24ωρου ή ημέρας ή νύχτας \geq 95η ΕΘ για το

φύλο και το ύψος.¹¹ Ο δείκτης της ΑΠ ημέρας υπολογίστηκε ως μέση ΑΠ ημέρας δια την 95η ΕΘ για το φύλο και το ύψος.¹²

Υπερηχογράφημα καρωτίδων αρτηριών

Η εξέταση έγινε με ένα υψηλής ευκρίνειας υπερηχογραφικό μηχάνημα Doppler, χρησιμοποιώντας έναν γραμμικό μορφομετατροπέα 7 MHz. Όλοι οι συμμετέχοντες στη μελέτη εξετάστηκαν σε ύπτια θέση, με το κεφάλι σε υπερέκταση και σε στροφή 45° αντίθετα προς την εξεταζόμενη πλευρά. Οι δύο καρωτίδες απεικονίστηκαν επιμήκως, ώστε να γίνει εμφανές το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα του άπω τοιχώματος τους.^{1,13} Οι καλύτερες εικόνες του άπω τοιχώματος χρησιμοποιήθηκαν για να υπολογισθεί το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των κοινών και των έσω καρωτίδων. Η τιμή του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα ορίστηκε ως η μέση τιμή των μετρήσεων μεταξύ των δεξιών και των αριστερών καρωτίδων αρτηριών, υπολογισμένη από 10 μετρήσεις σε κάθε πλευρά, 10 mm από το διχασμό των κοινών καρωτίδων.

Στατιστική ανάλυση

Για την στατιστική ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL.). Το t test χρησιμοποιήθηκε για να μελετηθούν οι διαφορές μεταξύ παχύσαρκων και μη παχύσαρκων παιδιών και έφηβων. Το Levene test για την ισότητα της διακύμανσης των μέσων τιμών των παραμέτρων που μελετήθηκαν εξέτασε την φυσιολογική κατανομή των παραμέτρων στις ομάδες. Η συσχέτιση μεταξύ δύο παραμέτρων εξετάστηκε με την διαπραγοντική συσχέτιση κατά Pearson. Η πολυπαραγοντική ανάλυση συνδιακύμανσης (ANCONA analysis of covariance) χρησιμοποιήθηκε για τη μελέτη της ανεξάρτητης συσχέτισης του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων με παραμέτρους, όπως η παχυ-

σαρκία, το φύλο, η ηλικία και οι τιμές της ΑΠ. Πιθανότητα (P) μικρότερη του 0.05 θεωρήθηκε στατιστικώς σημαντική.

Αποτελέσματα

Συνολικά 128 παιδιά και έφηβοι (50 παχύσαρκα και 78 μη παχύσαρκα), ηλικίας 10-19 ετών, συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Οι δύο ομάδες (μη παχύσαρκοι-παχύσαρκοι) δεν διέφεραν μεταξύ τους ως προς την ηλικία, το φύλο και το ύψος. Τα βασικά δημογραφικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού φαίνονται στον πίνακα 1. Οι τιμές της ΑΠ ιατρείου και των παραμέτρων της 24ωρης καταγραφής της ΑΠ φαίνονται στον πίνακα 2 (μέσες τιμές ± σταθερά απόκλιση).

Τα παχύσαρκα παιδιά και οι έφηβοι παρουσίαζαν στατιστικά σημαντικά αυξημένο μέσο πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των κοινών καρωτίδων σε σύγκριση με τα μη παχύσαρκα παιδιά και εφήβους (P< 0,000). Επίσης, τα παχύσαρκα παιδιά και οι έφηβοι παρουσίαζαν στατιστικά σημαντικά αυξημένο μέσο πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των έσω καρωτίδων σε σύγκριση με τα μη παχύσαρκα παιδιά και εφήβους (P< 0,000) (Εικόνα 1).

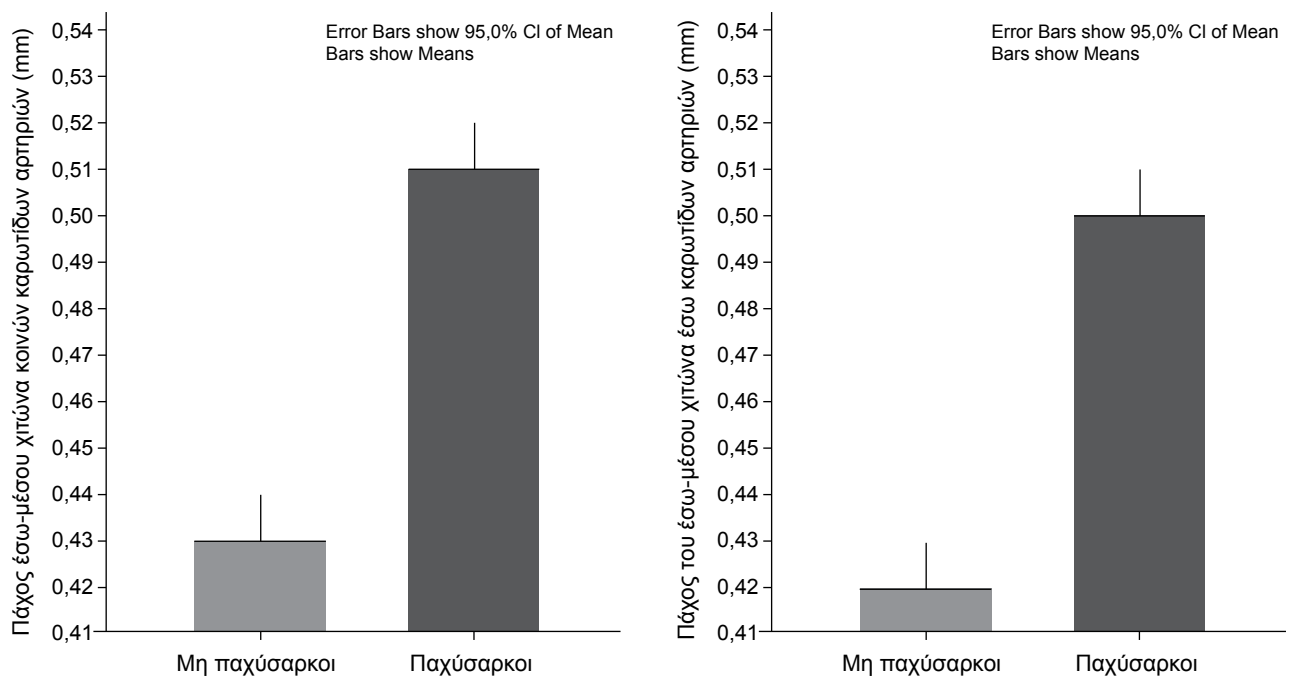
Η συστολική και η διαστολική ΑΠ ιατρείου συσχετιζόταν θετικά με το μέσο πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των κοινών, καθώς και των έσω καρωτίδων αρτηριών. Από τις παραμέτρους της 24ωρης καταγραφής της ΑΠ, η μέση συστολική ΑΠ 24ωρου, η πίεση παλμού 24ωρου, η μέση συστολική ΑΠ ημέρας, η πίεση παλμού ημέρας, η μέση συστολική ΑΠ νύχτας και η πίεση παλμού νύχτας συσχετιζόταν θετικά με το μέσο πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των κοινών και των έσω καρωτίδων (Πίνακας 3). Το μέσο πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των κοινών καρωτίδων αρτηριών συσχετιζόταν θετικά με την ΕΘ του ΔΜΣ (r=0,29, P< 0,01) και το z score ΔΜΣ (r=0,31, P< 0,01). Παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν για το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των έσω καρωτίδων αρτηριών και

Πίνακας 1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού (Οι στατιστικά σημαντικές διαφορές υποσημειώνονται με έντονη γραφή).

	Μη παχύσαρκοι (N=78)	Παχύσαρκοι (N=50)	P
Ηλικία (έτη)	13,7 ± 4,1	12,7 ± 4,0	0,24
Φύλο (αγόρια/κορίτσια) %	34,4 / 26,6	25,8 / 13,3	0,18
Βάρος σώματος (Kg)	63,6 ± 17,3	80,4 ± 29,2	0,000
Βάρος σώματος (Kg)	63,6 ± 17,3	80,4 ± 29,2	0,000
ΕΘ ύψους σώματος	66,3 ± 28,3	67,6 ± 28,0	0,72
ΔΜΣ (Kg/m ²)	22,1 ± 3,3	30,1 ± 6,0	0,000
ΕΘ ΔΜΣ	55,3 ± 28,3	96,4 ± 0,9	0,000

Πίνακας 2. Τιμές ΑΠ ιατρείου και 24ωρης καταγραφής της ΑΠ σε παχύσαρκα και μη παχύσαρκα παιδιά και εφήβους.

	Μη παχύσαρκοι (N=78)	Παχύσαρκοι (N=50)	p
ΣΑΠ ιατρείου (mmHg)	120,2 ± 14,4	132,4 ± 18,6	0,000
ΔΑΠ ιατρείου (mmHg)	74,9 ± 9,9	80,0 ± 11,6	0,001
Μέση ΣΑΠ 24ωρου (mmHg)	116,6 ± 12,0	122,3 ± 13,2	0,002
Μέση ΔΑΠ 24ωρου (mmHg)	68,7 ± 7,5	69,0 ± 8,7	0,80
Καρδιακή συχνότητα 24ωρου (σφ/λεπτό)	78,7 ± 10,6	83,5 ± 10,3	0,003
Πίεση παλμού 24ωρου (mmHg)	47,9 ± 9,1	53,1 ± 9,0	0,000
Μέση ΣΑΠ ημέρας (mmHg)	118,8 ± 12,4	124,3 ± 12,7	0,005
Μέση ΔΑΠ ημέρας (mmHg)	70,9 ± 7,7	71,4 ± 7,9	0,69
Πίεση παλμού ημέρας (mmHg)	47,8 ± 9,4	52,9 ± 8,9	0,000
Δείκτης ΣΑΠ ημέρας	0,90 ± 0,08	0,95 ± 0,9	0,000
Δείκτης ΔΑΠ ημέρας	0,85 ± 0,09	0,86 ± 0,09	0,54
Μέση ΣΑΠ νύχτας (mmHg)	111,8 ± 12,7	117,1 ± 14,7	0,008
Μέση ΔΑΠ νύχτας (mmHg)	63,7 ± 8,5	63,6 ± 11,5	0,91
Καρδιακή συχνότητα νύχτας (σφ/λεπτό)	71,9 ± 11,5	75,8 ± 10,0	0,02
Πίεση παλμού νύχτας (mmHg)	48,0 ± 9,1	53,5 ± 9,9	0,000

**Εικόνα 1.** Πάχος έσω-μέσου χιτώνα καρωτίδων σε παχύσαρκα και μη παχύσαρκα παιδιά και εφήβους.

την ΕΘ του ΔΜΣ ($r=0,28$, $p < 0,01$) και το z score του ΔΜΣ ($r=0,33$, $p < 0,01$). Παρατηρήθηκε γραμμική αύξηση του μέσου πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των κοινών και των έσω καρωτίδων αρτηριών με την ΕΘ του ΔΜΣ, το z score του ΔΜΣ και τις παραμέτρους της 24ωρης καταγραφής της ΑΠ (Εικόνα 2).

Η πολυπαραγοντική ανάλυση συνδιακύμανσης έδειξε ότι η παχυσαρκία συσχετίζεται με το μέσο

πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των κοινών και των έσω καρωτίδων αρτηριών ανεξάρτητα από παραμέτρους, όπως το φύλο και οι τιμές της ΑΠ ιατρείου και της 24ωρης καταγραφής ΑΠ ($R^2 = 0,36$ και $R^2 = 0,30$, αντίστοιχα), (Πίνακας 4). Στη συνέχεια υπολογίστηκαν οι μέσες τιμές του μέσου πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των κοινών και των έσω καρωτίδων αρτηριών στις ομάδες των παχύσαρκων και των

Πίνακας 3. Διαπραγοντική συσχέτιση κατά Pearson μεταξύ ΑΠ και πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων.

	IMT κοινής καρωτίδας αρτ.		IMT έσω καρωτίδας αρτ.	
	r	p	r	p
ΣΑΠ ιατρείου	0,41	0,000	0,33	0,000
ΔΑΠ ιατρείου	0,32	0,000	0,30	0,001
Μέση ΣΑΠ 24ωρου	0,29	0,001	0,23	0,007
Μέση ΔΑΠ 24ωρου	0,07	0,43	0,07	0,43
Πίεση παλμού 24ωρου	0,32	0,000	0,25	0,004
Μέση ΣΑΠ ημέρας	0,29	0,001	0,23	0,006
Μέση ΔΑΠ ημέρας	0,08	0,32	0,08	0,32
Πίεση παλμού ημέρας	0,31	0,000	0,24	0,005
Μέση ΣΑΠ νύχτας	0,26	0,002	0,21	0,01
Μέση ΔΑΠ νύχτας	0,05	0,58	0,05	0,51
Πίεση παλμού νύχτας	0,32	0,000	0,25	0,004

μη παχύσαρκων παιδιών και εφήβων μετά από διόρθωση για την ηλικία, το φύλο, την ΑΠ ιατρείου, τη μέση συστολική και διαστολική ΑΠ 24ωρου. Το μέσο πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των κοινών καρωτίδων αρτηριών στους μη παχύσαρκους ασθενείς, μετά από διόρθωση για τις παραπάνω μεταβλητές, ήταν 0,43 mm (0,40 έως 0,45, 95% CI). Το μέσο πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των κοινών καρωτίδων στους παχύσαρκους ασθενείς, μετά από διόρθωση για τις παραπάνω μεταβλητές, ήταν 0,51 mm (0,48 έως 0,54, 95% CI). Μεταξύ των διορθωμένων μέσων τιμών (EMMEANS) των ομάδων υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ($P < 0,000$), μετά από τη διόρθωση του Bonferroni για πολλαπλές συγκρίσεις. Το μέσο πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των έσω καρωτίδων αρτηριών μετά από διόρθωση για την ηλικία, το φύλο, την ΑΠ ιατρείου, τη μέση συστολική και διαστολική ΑΠ 24ωρου ήταν 0,42 mm (0,40 έως 0,44, 95% CI) στα μη παχύσαρκα και 0,50 mm (0,47 έως 0,53, 95% CI) στα παχύσαρκα παιδιά και εφήβους. Μεταξύ των διορθωμένων μέσων τιμών (EMMEANS) των ομάδων υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ($P < 0,000$), μετά από τη διόρθωση του Bonferroni για πολλαπλές συγκρίσεις.

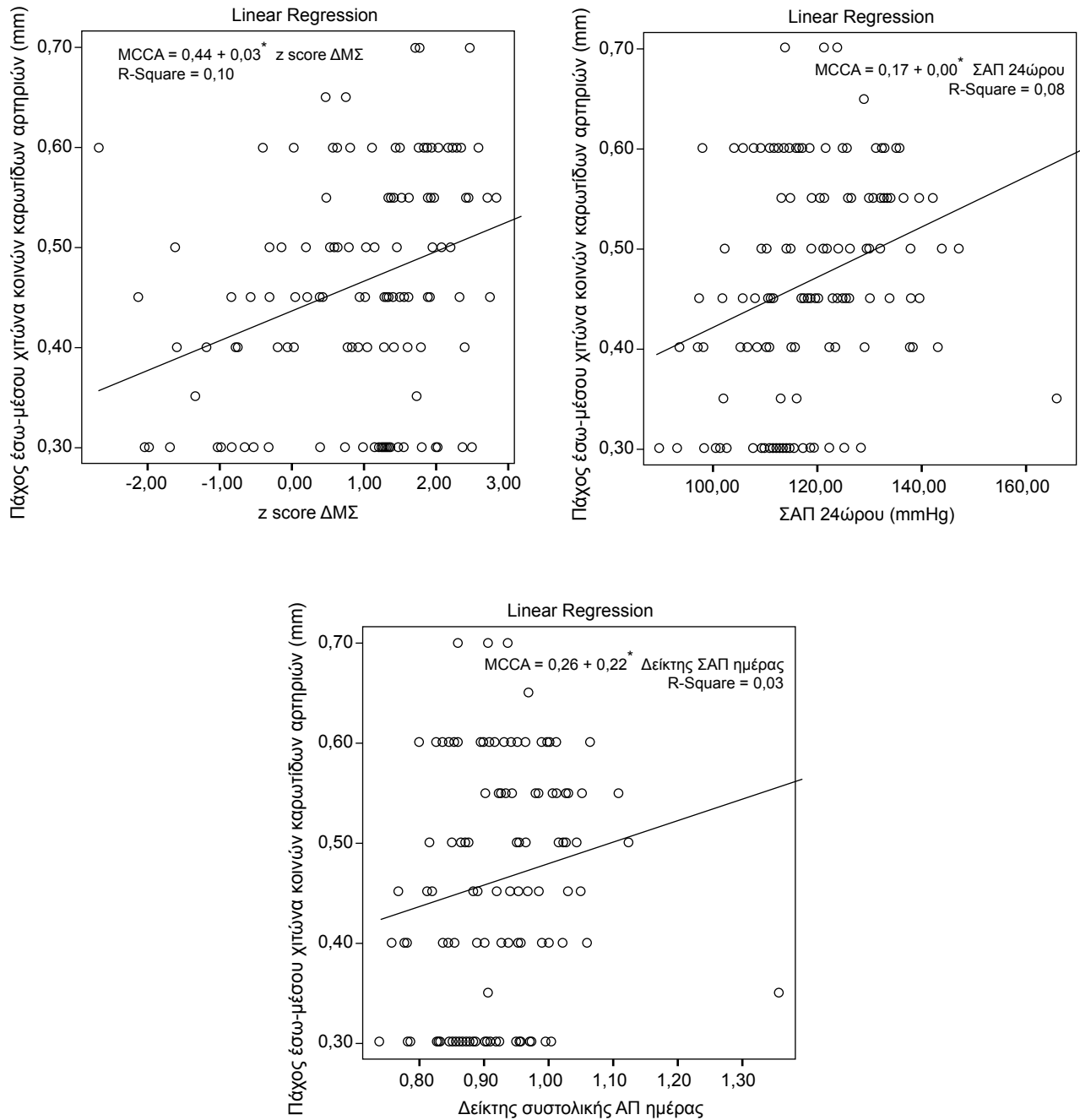
Συζήτηση

Η παρούσα μελέτη παρέχει σημαντικές ενδείξεις ότι πρώιμες αγγειακές βλάβες υπάρχουν σε παχύσαρκα παιδιά και εφήβους. Το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων αρτηριών συσχετιζόταν θετικά με την ηλικία, τις τιμές της ΑΠ, την ΕΘ και το z score του ΔΜΣ, αλλά μόνον η ηλικία και η ύπαρξη παχυσαρκίας ήταν ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων αρτη-

ριών. Μελέτες σε ενήλικες έδειξαν ότι το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων αρτηριών αυξάνει από το χαμηλότερο προς το υψηλότερο τεταρτημόριο του ΔΜΣ.¹⁴ Το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων αρτηριών βρέθηκε στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερο σε παχύσαρκα άτομα συγκρινόμενα με άτομα φυσιολογικού βάρους, σε ομάδες ασθενών όμοιες ως προς την ηλικία, το φύλο και τις τιμές 24ωρης ΑΠ, υποδεικνύοντας ότι η παχυσαρκία per se αποτελεί ένα παράγοντα μείζονος κινδύνου για την αθηροσκλήρωση των καρωτίδων αρτηριών.

Ο ρόλος της συστολικής υπέρτασης στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα έχει αναφερθεί σε πολλές μελέτες στους ενήλικες.^{15,16} Οι Sorof και συν έδειξαν ότι μόνο οι αυξημένες τιμές της 24ωρης συστολικής ΑΠ σχετιζόταν με την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας σε υπερτασικά παιδιά.¹² Στην παρούσα μελέτη οι συστολικές τιμές της ΑΠ της 24ωρης καταγραφής και όχι οι διαστολικές, συσχετιζόταν με το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων αρτηριών. Επιπλέον, η γραμμική συσχέτιση μεταξύ του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων αρτηριών και του δείκτη της 24ωρης συστολικής ΑΠ, υποδεικνύει ότι η βαρύτητα της συστολικής υπέρτασης ίσως παίζει σημαντικό ρόλο στην πρόκληση πρώιμης αγγειακής βλάβης. Στην παρούσα μελέτη βρέθηκαν ισχυρές θετικές συσχετίσεις μεταξύ της πίεσης παλμού της 24ωρης καταγραφής της ΑΠ και του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων αρτηριών. Η πίεση παλμού έχει αναγνωριστεί ως σημαντικός προγνωστικός παράγοντας νοσηρότητας και θνητότητας από στεφανιαία νόσο και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια σε ενήλικους πληθυσμούς.¹⁷⁻¹⁹

Οι περισσότερες μελέτες στα παιδιά και τους εφήβους δεν κατάφεραν να δείξουν ανεξάρτητη επί-



Εικόνα 2. Γραμμικές συσχετίσεις μεταξύ του μέσου πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των κοινών καρωτίδων αρτηριών με το z score του ΔΜΣ, τη ΣΑΠ 24ωρου και το δείκτη ΣΑΠ 24ωρου.

δραση της παχυσαρκίας και της υπέρτασης, ώστε να εξηγήσουν το αυξημένο πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων. Δεδομένου ότι τα παιδιά με πρωτοπαθή υπέρταση είναι συνήθως υπέρβαρα ή παχύσαρκα, η υψηλή ΑΠ και οι μεταβολικές διαταραχές της παχυσαρκίας δρουν συνεργικά και είναι δύσκο-

λο να διαχωριστεί η επίδραση της ΑΠ από αυτή των συνοδών μεταβολικών διαταραχών. Οι Sorof και συν μέτρησαν το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων σε υπερτασικά παιδιά και εφήβους και βρήκαν ότι συσχετίζεται θετικά με το ΔΜΣ και το δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας, αλλά όχι με τις τι-

Πίνακας 4. Πολυπαραγοντική ανάλυση συνδιακύμανσης για την επίδραση της ηλικίας, του φύλου, της ΑΠ και της παχυσαρκίας στο πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων αρτηριών.

Μοντέλο	Εξαρτημένη μεταβλητή ^{1,2} : IMT κοινής καρωτίδας αρτ. (mm)		Εξαρτημένη μεταβλητή ^{a,b} : IMT έσω καρωτίδας αρτ. (mm)	
	B(95% CI)	p	B(95% CI)	p
Intercept	0,252 (0,045 έως 0,458)	0,01	0,302 (0,115 έως 0,489)	0,002
Παχυσαρκία (όχι-ναι)	-0,082 (-0,126 έως -0,039)	0,000	-0,083 (-0,122 έως -0,044)	0,000
Ηλικία	0,007 (0,003 έως 0,012)	0,001	0,007 (0,003 έως 0,011)	0,002
ΣΑΠ ιατρείου	0,001 (-0,001 έως 0,002)	0,37	0,000 (-0,001 έως 0,001)	0,95
ΔΑΠ ιατρείου	0,001 (-0,001 έως 0,003)	0,53	0,000 (-0,001 έως 0,002)	0,65
Μέση ΣΑΠ 24ωρου	0,002 (-0,001 έως 0,004)	0,14	0,001 (-0,001 έως 0,003)	0,89
Μέση ΔΑΠ 24ωρου	-0,002 (-0,006 έως 0,001)	0,20	0,000 (-0,003 έως 0,003)	0,93

¹Computed using alpha = 0,05
²Weighted Least Squares
 Regression για το φύλο

μές της ΑΠ ιατρείου.²⁰ Οι Litwin και συν αναφέρουν μεγαλύτερο πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων αρτηριών σε υπερτασικά σε σύγκριση με νορμοτασικά παιδιά. Όταν όμως εξέτασαν το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων αρτηριών σε υποομάδες του πληθυσμού τους δεν βρήκαν διάφορες μεταξύ παχύσαρκων νορμοτασικών και υπερτασικών παιδιών, ούτε μεταξύ παχύσαρκων και μη παχύσαρκων νορμοτασικών παιδιών, προτείνοντας ότι η συνύπαρξη της υπέρτασης και της παχυσαρκίας οδηγούσε σε αυξημένο πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων αρτηριών.²¹ Οι Lande και συν αντιστοιχισαν υπερτασικά με νορμοτασικά παιδιά ίδιας ηλικίας και ΔΜΣ προκειμένου να διορθώσουν για την επίδραση της παχυσαρκίας στο πληθυσμό τους και βρήκαν ότι τα υπερτασικά παιδιά είχαν υψηλότερες τιμές πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων αρτηριών.²²

Λειτουργικές διαταραχές του αγγειακού τοιχώματος και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία έχουν αναφερθεί σε παιδιά και εφήβους. Οι Litwin και συν αναφέρουν αυξημένη σκληρία των καρωτίδων αρτηριών σε υπερτασικά παιδιά, ενώ οι Tounian και συν έδειξαν αυξημένη σκληρία των καρωτίδων σε νορμοτασικά παχύσαρκα παιδιά.^{21,23} Και οι δύο αυτές μελέτες δεν βρήκαν διαφορές μεταξύ παχύσαρκων και μη παχύσαρκων παιδιών, όσο αφορά το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων αρτηριών. Οι Aggoun και συν²⁴ έδειξαν ότι τα παχύσαρκα προεφηβικής ηλικίας παιδιά εμφάνιζαν σημαντικά ελαττωμένη αγγειοδιαστολή που διαμεσολαβείται από τη ροή της βραχιονίου αρτηρίας, διαταραγμένη διατασιμότητα της βραχιονίου αρτηρίας μετά από χορήγηση νιτρογλυκερίνης (Nitroglycerin-mediated dilation-NTGMD), συ-

στολική και διαστολική υπέρταση κατά την 24ωρη καταγραφή της ΑΠ. Ωστόσο, τα παχύσαρκα παιδιά δεν είχαν αυξημένο πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων αρτηριών σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι σε παχύσαρκα παιδιά πριν την εφηβεία υπάρχουν διαταραχές της ενδοθηλιακής λειτουργίας των αγγείων, οι οποίες πιθανόν αποτελούν την πιο πρόωμη βλάβη στη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης. Η μακροχρόνια επίδραση της παχυσαρκίας μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του πάχους έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων κατά την εφηβεία.

Σε αντίθεση με τις παραπάνω μελέτες οι Meyer και συν και οι Pilz και συν διαπίστωσαν αυξημένο πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων αρτηριών σε παχύσαρκα παιδιά, ηλικίας 9-16 χρόνων.^{25,26} Όμοια στην παρούσα μελέτη, το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των κοινών και των έσω καρωτίδων ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο στα παχύσαρκα σε σχέση με τα μη παχύσαρκα παιδιά και εφήβους. Οι διαφορές μεταξύ των αποτελεσμάτων των διαφόρων μελετών μπορεί να οφείλονται σε πιθανές διαφορές στα χαρακτηριστικά των πληθυσμών. Η ηλικία, η διάρκεια και ο βαθμός της παχυσαρκίας, η συνύπαρξη υπέρτασης, η διάρκεια και η βαρύτητα της υπέρτασης, ο αριθμός των συνοδών καρδιαγγειακών παραγόντων κίνδυνου, η σωματική άσκηση ή η καθιστική ζωή και η γενετική προδιάθεση για βλάβες σε όργανα στόχους μπορεί να επηρεάζουν τα αποτελέσματα των μελετών. Η μελλοντική έρευνα μπορεί να διευκρινίσει το ρόλο της διάρκειας και της βαρύτητας των ανωτέρω παραγόντων στην ανάπτυξη πρόωμης αθηροσκλήρωσης σε παιδιά και εφήβους.

Συμπερασματικά, η παρούσα μελέτη παρέχει

ενδείξεις ότι η παιδική παχυσαρκία είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την πρόωμη εμφάνιση υπέρτασης και αθηροσκληρωτικών αλλοιώσεων στις καρωτίδες αρτηρίες. Η πρόβλεψη του κινδύνου αθηροσκλήρωσης σε παχύσαρκα παιδιά, αποκτά τα τελευταία χρόνια ιδιαίτερη κλινική σημασία. Προοπτικές μελέτες κατευθυνόμενες στην περαιτέρω διερεύνηση των μηχανισμών πρόκλησης αγγειακής βλάβης σε παχύσαρκα παιδιά και εφήβους με υπέρταση και άλλους καρδιαγγειακούς κίνδυνους θα βοηθήσουν στη βελτίωση της καρδιαγγειακής πρόγνωσης. Επίσης, η μακροχρόνια παρακολούθηση των παιδιών και των εφήβων με αυξημένο πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων, ώστε να προσδιοριστούν τα όρια των τιμών του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων αρτηριών στην παιδική και εφηβική ηλικία που σχετίζονται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα στην ενήλικη ζωή, θα βοηθήσει στην καλύτερη διαστρωμάτωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Μέχρι τότε, το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων αρτηριών και η 24ωρη καταγραφή της ΑΠ μπορεί να αποτελέσουν χρήσιμα εργαλεία στην κλινική πράξη για την αναγνώριση και την παρακολούθηση των παχύσαρκων παιδιών και εφήβων με υψηλό κίνδυνο για μελλοντικές καρδιαγγειακές επιπλοκές.

Βιβλιογραφία

- 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. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008; 21: 93-111.
- Kotsis V, Stabouli S, Pitiriga V, Toumanidis S, Papamichael C, Zakopoulos N. Ambulatory blood pressure monitoring and target organ damage: effects of age and sex. *Blood Press Monit.* 2006; 11: 9-15.
- Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Increased common carotid intima-media thickness. Adaptive response or a reflection of atherosclerosis? Findings from the Rotterdam Study. *Stroke.* 1997; 28: 2442-2447.
- Jourdan C, Wöhl E, Litwin M, et al. Normative values for intima-media thickness and distensibility of large arteries in healthy adolescents. *J Hypertens.* 2005; 23: 1707-1715.
- Stabouli S, Kotsis V, Papamichael C, Constantopoulos A, Zakopoulos N. Adolescent obesity is associated with high ambulatory blood pressure and increased carotid intimal-medial thickness. *J Pediatr.* 2005; 147: 651-656.
- Berenson G. Childhood risk factors predict adult risk associated with subclinical cardiovascular disease. The Bogalusa Heart Study. *Am J Cardiol.* 2002; 10: L3-L7.
- Sass C, Herbeth B, Chapet O, Siest G, Visvikis S, Zannad F. Intima-media thickness and diameter of carotid and femoral arteries in children, adolescents and adults from the Stanislas cohort: effect of age, sex, anthropometry and blood pressure. *J Hypertens.* 1998; 16: 1593-1602.
- American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Prevention of pediatric overweight and obesity. *Pediatrics.* 2003; 112: 424-430.
- Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ.* 2000; 320: 1240-1243.
- American Academy of Pediatrics, National High Blood Pressure Educational Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2004; 114: 555-576.
- Wuhl E, Witte K, Soergel M, Mehls O, Schaefer F; German Working Group on Pediatric Hypertension. Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: normalized reference values and role of body dimensions. *J Hypertens.* 2002; 20: 1995-2007.
- Sorof JM, Cardwell G, Franco K, Portman RJ. Ambulatory blood pressure and left ventricular mass index in hypertensive children. *Hypertension.* 2002; 39: 903-908.
- Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness Consensus (2004-2006). *Cerebrovasc Dis.* 2007; 23: 75-80.
- Kotsis V, Stabouli S, Papamichael C, Zakopoulos N. Impact of obesity in intima media thickness of carotid arteries. *Obesity* 2006; 14: 1708-1715.
- Staessen JA, Thijs L, Fagard R, et al. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Effects of immediate versus delayed antihypertensive therapy on outcome in the Systolic Hypertension in Europe Trial. *J Hypertens.* 2004; 22: 847-857.
- Beevers DG. Epidemiological, pathophysiological and clinical significance of systolic, diastolic and pulse pressure. *J Hum Hypertens.* 2004; 18: 531-533.
- Viazzi F, Leoncini G, Parodi D, et al. Pulse pressure and subclinical cardiovascular damage in primary hypertension. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17: 1779-1785.
- Casiglia E, Palatini P, Da Ros S, et al. Effect of blood pressure and physical activity on carotid artery intima-media thickness in stage 1 hypertensives and controls. *Am J Hypertens.* 2000; 13: 1256-1262.
- Vemmos KN, Tsiygoulis G, Spengos K, et al. Pulse pressure in acute stroke is an independent predictor of long-term mortality. *Cerebrovasc Dis.* 2004; 18: 30-36.
- Sorof JM, Alexandrov AV, Cardwell G, Portman RJ. Carotid artery intimal-medial thickness and left ventricular hypertrophy in children with elevated blood pressure. *Pediatrics.* 2003; 111: 61-66.
- Litwin M, Trelewicz J, Wawer Z, et al. Intima-media thickness and arterial elasticity in hypertensive children: controlled study. *Pediatr Nephrol.* 2004; 19: 767-774.
- 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: 40-44.
- Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, et al. Presence of increased stiffness of common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *Lancet.* 2001; 358: 1400-1404.
- Aggoun Y, Farpour-Lambert N, Marchand L, Golay E, Maggioni A, Beghetti M. Impaired endothelial and smooth mus-

- cle 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.
25. Meyer A, Kundt G, Steiner M, Schuff-Werner P, Kienast W. Impaired Flow-Mediated Vasodilation, Carotid Artery Intima-Media Thickening, and Elevated Endothelial Plasma Markers in Obese Children: The Impact of Cardiovascular Risk Factors. *Pediatrics.* 2006; 117: 1560-1567.
26. 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.