



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΥΓΕΙΑΣ ΠΑΙΔΙΟΥ
ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΠΡΩΙΜΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ
ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ**

**ΧΡΥΣΟΥΛΑ ΚΟΣΜΕΡΗ
ΙΑΤΡΟΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2020



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΥΓΕΙΑΣ ΠΑΙΔΙΟΥ
ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΠΡΩΙΜΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ
ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ**

**ΧΡΥΣΟΥΛΑ ΚΟΣΜΕΡΗ
ΙΑΤΡΟΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2020

«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)»

Ημερομηνία αίτησης της κ. Κοσμέρη Χρυσούλας: 26-10-2016

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 794α/31-1-2017

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπουσα

Σιώμου Αικατερίνη, Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής με έμφαση στην Παιδιατρική Νεφρολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη

Μηλιώνης Χαράλαμπος, Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Βλάχος Αντώνιος Επίκουρος Καθηγητής Παιδοκαρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 23-2-2017

«Πρώτοι δείκτες νεφρικής και ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας σε παιδιά με δυσλιπιδαιμία»

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ 929^α/29-6-2020

Γιάπρος Βασίλειος	Καθηγητής Νεογνολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Μηλιώνης Χαράλαμπος	Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Μπαϊρακτάρη Ελένη	Καθηγήτρια Κλινικής Χημείας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Χάλλα Άννα	Καθηγήτρια Παιδιατρικής με Έμφαση στην Εργαστηριακή Διερεύνηση Νοσημάτων Μεταβολισμού των Οστών και άλλων Νοσημάτων Παιδικής Ηλικίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Βλάχος Αντώνιος	Αναπληρωτής Καθηγητής Παιδοκαρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Λυμπερόπουλος Ευάγγελος	Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Σιώμου Αικατερίνη	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής με έμφαση στην Παιδιατρική Νεφρολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 7-7-2020

Ιωάννινα 28-7-2020

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Άννα Μπατιστάτου

Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας



Η Γραμματέας του Τμήματος

ΜΑΡΙΑ ΚΑΠΙΤΟΠΟΥΛΟΥ

Αφιερώνεται με πολλή ευγνωμοσύνη στην οικογένειά μου

Πρόλογος

Η δυσλιπιδαιμία είναι ένα συχνό πρόβλημα υγείας παγκοσμίως και έχει συσχετισθεί με την εμφάνιση ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας ακόμη και στην παιδική ηλικία. Η σημασία της ανεύρεσης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας από μικρή ηλικία καθώς και των παραγόντων που την προκαλούν, έγκειται στο γεγονός ότι η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου είναι το πρώτο συμβάν στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης και παραμένει παρούσα σε όλα τα στάδια της αθηροσκλήρωσης.

Λόγω των επιβλαβών επιπτώσεων της δυσλιπιδαιμίας στο ενδοθήλιο έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι η δυσλιπιδαιμία μπορεί να επηρεάσει και τη νεφρική λειτουργία. Κατά την αναζήτηση της βιβλιογραφίας βρέθηκαν δεδομένα από πειραματικές μελέτες που συνδυάζουν την υπερλιπιδαιμία με τη νεφρική δυσλειτουργία και προτείνουν πιθανούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, ενώ προοπτικές μελέτες σε ενήλικες διαπίστωσαν μια δυσμενή επίδραση του της δυσλιπιδαιμίας στη νεφρική λειτουργία. Αντίστοιχες μελέτες σε παιδιά και εφήβους με δυσλιπιδαιμία δε βρέθηκαν, ενώ σε μελέτες παιδιών με παχυσαρκία και μεταβολικό σύνδρομο η συνύπαρξη υπερχοληστερολαιμίας συσχετίστηκε με περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να αξιολογήσει την ενδοθηλιακή λειτουργία και να ανιχνεύσει ευρήματα υποκλινικής αθηροσκλήρωσης, σε παιδιά και εφήβους με πρωτοπαθή δυσλιπιδαιμία, με μη επεμβατικές υπερηχογραφικές μεθόδους, αλλά και να εκτιμήσει στον ίδιο πληθυσμό πρώιμους δείκτες νεφρικής δυσλειτουργίας. Επιπλέον, στόχος της μελέτης ήταν να ανιχνευθούν οι λιπιδαιμικοί παράγοντες που επηρεάζουν περισσότερο την ενδοθηλιακή και νεφρική λειτουργία.

Η παρούσα διδακτορική διατριβή εκπονήθηκε στην Παιδιατρική Κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων σε συνεργασία με το Ειδικό Ιατρείο Πρόληψης Καρδιαγγειακού Κινδύνου Παίδων και Εφήβων, το Εξωτερικό Ιατρείο της Παιδιατρικής Νεφρολογίας και το Εργαστήριο του Τομέα Υγείας του Παιδιού, κατά τη χρονική περίοδο Ιανουάριος 2017 έως Ιανουάριος 2020.

Η τριμελής επιτροπή αποτελείται από την κα Αικατερίνη Σιώμου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής με έμφαση στην Παιδιατρική Νεφρολογία (επιβλέπουσα), τον κο Αντώνιο Βλάχο, Αναπληρωτή Καθηγητή Παιδοκαρδιολογίας και τον κο Χαράλαμπο Μηλιώνη, Καθηγητή Παθολογίας.

Μέρος των αποτελεσμάτων της μελέτης έχουν ανακοινωθεί στα ακόλουθα συνέδρια:

- 56ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο (25-27 Μαΐου 2018)
- 57ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο (14-16 Ιουνίου 2019)
- 18ο Συνέδριο της Διεθνούς Εταιρείας Παιδιατρικής Νεφρολογίας (IPNA) στη Βενετία, 17-21 Οκτωβρίου 2019 και δημοσιεύθηκαν με τη μορφή Abstract στο περιοδικό *Pediatric Nephrology* (October 2019, *Pediatr Nephrol* 34, page 1932).

Με αφορμή την παρούσα μελέτη έγινε εκτενής ανασκόπηση της βιβλιογραφίας η οποία και δημοσιεύθηκε με τη μορφή review στο περιοδικό *Acta Paediatrica*: Kosmeri C, et al. Review Shows That Lipid Disorders Are Associated With Endothelial but Not Renal Dysfunction in Children. *Acta Paediatr* 2019;108:19-27. doi: 10.1111/apa.145291. Επίσης, από μέρους του πληθυσμού της μελέτης έγινε η δημοσίευση: Benekos T, Kosmeri C, Vlahos A, Milionis H. Nine-year overview of dyslipidemia management in children with heterozygous familial hypercholesterolemia: a university hospital outpatient lipid clinic project in Northwestern Greece. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2020;33:533-538. doi: 10.1515/jpem-2019-0250.

Τέλος, είναι έτοιμη προς υποβολή η εργασία με όλα τα δεδομένα που προέκυψαν από την παρούσα μελέτη.

Η ολοκλήρωση της παρούσας διατριβής δε θα ήταν δυνατή χωρίς τη βοήθεια, την καθοδήγηση και την στήριξη της επιβλέπουσάς μου κας Αικατερίνης Σιώμου, Αναπληρώτριας Καθηγήτριας Παιδιατρικής/Παιδιατρικής Νεφρολογίας και Διευθύντριας της Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Η εμπιστοσύνη που μου έδειξε να αναλάβω την παρούσα διατριβή ήταν μεγάλη τιμή στο πρόσωπό μου, ενώ από τη συνεργασία μας ήδη από τα φοιτητικά μου χρόνια αποτέλεσε για εμένα πρότυπο εργατικότητας, αριστείας και αγάπης προς την ιατρική. Την ευχαριστώ για την ανεκτίμητη συμβολή της στην πραγματοποίηση και ολοκλήρωση αυτής της μελέτης.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κο Αντώνιο Βλάχο, Αναπληρωτή Καθηγητή Παιδοκαρδιολογίας, για την πολύτιμη βοήθεια του στο σχεδιασμό της μελέτης, στη συλλογή του δείγματος αλλά και στο πεδίο της χρήσης και αξιολόγησης των υπερηχογραφικών δοκιμασιών των αγγείων. Τον ευχαριστώ για την εξαιρετική συνεργασία που είχαμε και για τη σημαντική συμβολή του στην ολοκλήρωση της διατριβής.

Ευχαριστώ επίσης θερμά τον κο Χαράλαμπο Μηλιώνη, Καθηγητή Παθολογίας και Διευθυντή της Α' Παθολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων για τη σημαντική συμβολή του στο σχεδιασμό της παρούσας μελέτης, στην επεξεργασία των δεδομένων και στην τελική συγγραφή της. Οι ιδέες του τόσο στο θεωρητικό όσο και ειδικό μέρος της διατριβής και η παρότρυνσή του για συνεχή βελτίωση της έρευνας οδήγησαν αυτή τη διατριβή στη βέλτιστη μορφή της και αποτέλεσαν για μένα πρότυπο ερευνητικής δραστηριότητας που θα με ακολουθεί σε οποιαδήποτε άλλη μελλοντική μου επιστημονική μελέτη.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω το προσωπικό του Εργαστηρίου του Τομέα Υγείας του Παιδιού και συγκεκριμένα την κα Άννα Χάλλα, Βιοχημικό, Καθηγήτρια Παιδιατρικής με έμφαση στην εργαστηριακή διερεύνηση νοσημάτων μεταβολισμού των οστών και άλλων νοσημάτων της παιδικής ηλικίας, τον κο Βασίλειο Χολέβα ΕΔΙΠ και την κα Αφροδίτη Παπαγιάννη ΕΤΕΠ για την σημαντική βοήθεια τους στην πραγματοποίηση των ειδικών βιοχημικών μεθόδων της παρούσας μελέτης και για την άψογη συνεργασία που είχαμε.

Θα ήθελα ακόμη να ευχαριστήσω τον κο Βασίλειο Γιάπρο, Καθηγητή Νεογνολογίας, για τη σημαντική βοήθεια του και τις εύστοχες παρατηρήσεις του στη συγγραφή της διατριβής.

Ακόμη θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά και τα υπόλοιπα μέλη της επταμελούς επιτροπής, την κα Ελένη Μπαϊρακτάρη, Καθηγήτρια Κλινικής Χημείας και τον κο Ευάγγελο Λυμπερόπουλο, Αναπληρωτή Καθηγητή Παθολογίας.

Ευχαριστώ την κα Δομουζόγλου Ελένη, Παιδιάτρο, Λέκτορα 407 του Τομέα Υγείας Παιδιού, για τη βοήθεια της τόσο στην εκπαίδευση μου στη χρήση του υπερήχου όσο και στη συλλογή του δείγματος της μελέτης.

Επίσης, θα ήθελα να πω ένα μεγάλο ευχαριστώ στους γονείς των παιδιών που δέχθηκαν να συμμετέχουν στην παρούσα μελέτη.

Τέλος, ευχαριστώ από την καρδιά μου την οικογένειά μου για τη στήριξη και την αγάπη τους.

Περιεχόμενα

1	Μεταβολισμός των λιπιδίων και δυσλιπιδαιμίες.....	9
1.1	Τα χαρακτηριστικά των λιποπρωτεϊνών και των απολιποπρωτεϊνών	9
1.2	Ο μεταβολισμός των λιπιδίων	12
	<i>Εξωγενής οδός μεταβολισμού των λιπιδίων.....</i>	<i>12</i>
	<i>Ενδογενής οδός μεταβολισμού των λιπιδίων.....</i>	<i>13</i>
	<i>Ανάστροφη μεταφορά χοληστερόλης</i>	<i>15</i>
1.3	Λιποπρωτεΐνη (α): δομή, μεταβολισμός και λειτουργία.....	15
1.4	Φυσιολογικές τιμές λιπιδίων στα παιδιά	15
1.5	Επιδημιολογικά δεδομένα δυσλιπιδαιμίας στα παιδιά	18
1.6	Ταξινόμηση δυσλιπιδαιμίας στην παιδική ηλικία	19
	<i>Πρωτοπαθής δυσλιπιδαιμία</i>	<i>19</i>
	<i>Δευτεροπαθής δυσλιπιδαιμία.....</i>	<i>23</i>
2	Η επίδραση της δυσλιπιδαιμίας στην ενδοθηλιακή λειτουργία	25
2.1	Η λειτουργία του ενδοθηλίου	25
	<i>Ενεργοποίηση του ενδοθηλίου.....</i>	<i>27</i>
	<i>Δυσλειτουργία του ενδοθηλίου.....</i>	<i>27</i>
2.2	Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και αθηροσκλήρωση	27
2.3	Πρώιμοι δείκτες ενδοθηλιακής και αγγειακής δυσλειτουργίας σε παιδιά με δυσλιπιδαιμία	31
	<i>Υπερηχογραφικοί δείκτες.....</i>	<i>31</i>
	<i>Μέτρηση προφλεγμονωδών και προθρομβωτικών παραγόντων.....</i>	<i>32</i>
2.4	Θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας και αναστρεψιμότητα της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας....	33
	<i>Υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση</i>	<i>33</i>
	<i>Φαρμακευτική αγωγή</i>	<i>33</i>
3	Η επίδραση της δυσλιπιδαιμίας στη νεφρική λειτουργία.....	35
3.1	Δείκτες εκτίμησης της νεφρικής λειτουργίας στα παιδιά	35
3.2	Η επίδραση της δυσλιπιδαιμίας στη νεφρική λειτουργία και δομή σε πειραματικές μελέτες	37

3.3	Μελέτες σε ενήλικες.....	38
3.4	Μελέτες σε παιδιά	39
3.5	Ο ρόλος της δυσλιπιδαιμίας στην εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου.....	40
3.6	Ο ρόλος της υπολιπιδαιμικής αγωγής στην αναστρεψιμότητα της νεφρικής δυσλειτουργίας.....	41
4	Σκοπός της μελέτης.....	43
5	Υλικό και μέθοδοι.....	45
5.1	Πληθυσμός της μελέτης	45
5.2	Εργαστηριακές εξετάσεις.....	47
5.3	Περιγραφή των εργαστηριακών μεθόδων	47
5.4	Υπερηχογραφικός έλεγχος των αγγείων	49
5.5	Στατιστική ανάλυση	51
6	Αποτελέσματα.....	53
6.1	Δημογραφικά χαρακτηριστικά	53
6.2	Οικογενειακό ιστορικό	54
6.3	Λιπιδαιμικοί παράμετροι.....	55
6.4	Επίπεδα γλυκόζης και ουρικού οξέος ορού.....	55
6.5	Υπερηχογραφικοί δείκτες ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και πρώιμης αθηροσκλήρωσης..	56
6.6	Εκτίμηση δεικτών νεφρικής δυσλειτουργίας	62
6.7	Επίπεδα βιταμίνης 25(OH)D	66
7	Συζήτηση.....	67
	Συμπεράσματα	81
	Περίληψη	83
	Summary	85
	Βιβλιογραφικές αναφορές.....	87

Συντομογραφίες με αλφαβητική σειρά

ABCA1:	ATP binding cassette protein A1
Apo:	apolipoprotein
BMI:	body mass index
cGMP:	cyclic guanosine 3',5'-monophosphate
Chol:	cholesterol
CM:	chylomicron
eGFR:	estimated glomerular filtration rate
eNOS:	endothelial nitric oxide synthase
FH:	familial hypercholesterolemia
FMD:	flow mediated dilation
HDL:	high density lipoprotein
heFH:	heterozygous familial hypercholesterolemia
HTGL:	hepatic triglyceride lipase
IDL:	intermediate density lipoprotein
IMT:	intima-media thickness
LCAT:	lecithin-cholesterol acyltransferase
LDL:	low density lipoprotein
LDLR:	low density lipoprotein receptor
Lp:	lipoprotein
Lp(a):	lipoprotein (a)
LPL:	lipoprotein lipase
NO:	nitric oxide
PL:	phospholipids
Pr:	protein
TRG:	triglycerides
VLDL:	very low density lipoprotein
XNN:	χρόνια νεφρική νόσος

1 Μεταβολισμός των λιπιδίων και δυσλιπιδαιμίες

1.1 Τα χαρακτηριστικά των λιποπρωτεϊνών και των απολιποπρωτεϊνών

Τα κύρια λιπίδια του πλάσματος είναι τα λιπαρά οξέα, τα τριγλυκερίδια, τα φωσφολιπίδια, η χοληστερόλη και οι εστέρες της. Είναι απαραίτητα ως υποστρώματα ενέργειας για μια ποικιλία κυττάρων, ως δομικά συστατικά των μεμβρανών και ως πρόδρομα των στεροειδών ορμονών και των χολικών οξέων. Τα λιπίδια καθώς δεν είναι υδατοδιαλυτά, μεταφέρονται στο πλάσμα προσδεδεμένα σε πρωτεΐνες. Η αλβουμίνη είναι ο κύριος μεταφορέας των ελεύθερων λιπαρών οξέων, ενώ τα υπόλοιπα λιπίδια κυκλοφορούν σε πολύπλοκα συμπλέγματα γνωστά ως λιποπρωτεΐνες.

Οι λιποπρωτεΐνες αποτελούνται από έναν υδροφοβικό μη πολικό πυρήνα τριγλυκεριδίων και εστέρων χοληστερόλης και από μια επιφανειακή υδρόφιλη στιβάδα αποτελούμενη από φωσφολιπίδια, μη εστεροποιημένη χοληστερόλη και απολιποπρωτεΐνες (1). Όσο μεγαλύτερος είναι ο λόγος λιπιδίων προς πρωτεϊνών στις λιποπρωτεΐνες, τόσο μεγαλύτερο είναι το μέγεθός τους και τόσο μικρότερη η πυκνότητά τους. Οι λιποπρωτεΐνες ταξινομούνται σε 7 κατηγορίες, με βάση το μέγεθός τους, την περιεκτικότητά τους σε λιπίδια και το είδος των απολιποπρωτεϊνών που περιέχουν (1). Οι λιποπρωτεΐνες, με αυξανόμενη πυκνότητα, είναι τα χυλομικρά, οι πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (very low density lipoprotein, VLDL), οι ενδιάμεσης πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (intermediate density lipoprotein, IDL), οι χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (low density lipoprotein, LDL) και οι υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (high density lipoprotein, HDL). Τα χαρακτηριστικά τους φαίνονται στον Πίνακα 1. Η σύνθεση των κυκλοφορούντων λιποπρωτεϊνών βρίσκεται σε μια δυναμική κατάσταση με συνεχή ανταλλαγή συστατικών μεταξύ των διαφόρων τύπων.

Οι απολιποπρωτεΐνες (apo) καθοδηγούν τον σχηματισμό των λιποπρωτεϊνών (2, 3). Οι κύριες θέσεις σύνθεσης των απολιποπρωτεϊνών είναι το ήπαρ και το λεπτό έντερο (2) και οι κύριες απολιποπρωτεΐνες και οι λειτουργίες τους φαίνονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 1. Τα χαρακτηριστικά των κύριων λιποπρωτεϊνών

Λιποπρωτεΐνη	Πηγή προέλευσης	Περιεκτικότητα (%)				Απολιποπρωτεΐνες		Ηλεκτροφορητική ικανότητα	Κύρια λειτουργία
		Pr	Chol	TRG	PL	Κύριες	Άλλες		
CM	Έντερο	1	5	90	4	B-48	A-I, A-II, A-IV, A-V	Παραμένει στην αρχή	Μεταφορά των λιπιδίων της διατροφής από το λεπτό έντερο στα κύτταρα
VLDL	Ήπαρ	5	20	65	10	B-100	A-I, C-II, C-III, E, A-V	Προ-β	Μεταφορά ενδογενών τριγλυκεριδίων από το ήπαρ στα κύτταρα
IDL	Καταβολισμός των VLDL	15	35	30	20	B-100	C-II, C-III, E	<<Πλατιά β>>	Πρόδρομος των LDL, μεταφορά εστέρων χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων
LDL	Καταβολισμός των VLDL, μέσω IDL	20	50	10	20	B-100	β	β	Μεταφορά εστέρων χοληστερόλης στα κύτταρα
HDL	Έντερο, ήπαρ, καταβολισμός χυλομικρών και VLDL	55	15	5	25	A-I	A-II, C-III, E	α	Ανάστροφη μεταφορά εστέρων χοληστερόλης από τα κύτταρα στο ήπαρ

Chol: cholesterol, CM: chylomicron, HDL: high density lipoprotein, IDL: intermediate density lipoprotein, LDL: low density lipoprotein, PL: phospholipids, Pr: protein, TRG: triglycerides, VLDL: very low density lipoprotein

Πίνακας 2. Οι κύριες απολιποπρωτεΐνες και η λειτουργία τους

Απολιποπρωτεΐνη	Θέση	Σύνθεση	Λειτουργία
A-I	CM, HDL	Ήπαρ, έντερο	Δομική στην HDL, ενεργοποίηση του ενζύμου LCAT, προσδέτης για τον ABCA1 μεταφορέα
A-II	CM, HDL	Ήπαρ	Δομική στην HDL, ενεργοποίηση του ενζύμου HTGL
A-IV	CM, HDL	Λεπτό έντερο	Ενεργοποίηση ενζύμων LPL και LCAT
A-V	HDL, VLDL, CM	Ήπαρ	Ενεργοποίηση του ενζύμου LPL, συναρμολόγηση χυλομικρών και VLDL
B-100	VLDL, IDL, LDL	Ήπαρ	Δομική στις VLDL, IDL, LDL και Lp(a), συναρμολόγηση και έκκριση των VLDL από το ήπαρ, προσδέτης για τον LDL υποδοχέα
B-48	CM	Λεπτό έντερο	Δομική στα χυλομικρά, συναρμολόγηση και την έκκριση των χυλομικρών από το λεπτό έντερο
C-I	CM, VLDL, IDL, HDL	Ήπαρ	Ενεργοποίηση του ενζύμου LCAT
C-II	CM, VLDL, IDL, HDL	Ήπαρ	Συμπαραγοντας του ενζύμου LPL
C-III	CM, VLDL, IDL, HDL	Ήπαρ, λεπτό έντερο	Αναστέλλει το ένζυμο LPL, αναστέλλει την κάθαρση χυλομικρών και υπολειμματικών σωματιδίων VLDL
E	CM, VLDL, IDL, HDL	Ήπαρ	Προσδέτης για τον ηπατικό υποδοχέα καταλοίπων χυλομικρών και VLDL, προσδέτης για τον υποδοχέα LDL
(a)	Lp(α)	Ήπαρ	Δομική για την Lp(a), αναστολέας της ενεργοποίησης του πλασμινογόνου

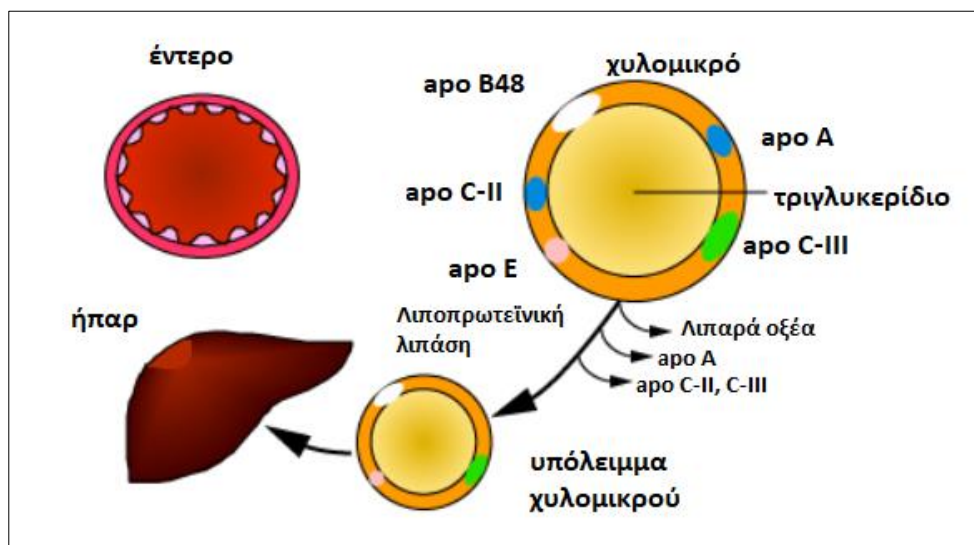
ABCA1: ATP binding cassette protein A1, CM: χυλομικρά, HDL: high density lipoprotein, HTGL: Hepatic triglyceride lipase, IDL: intermediate density lipoprotein, LCAT: Lecithin-cholesterol acyltransferase, LDL: low density lipoprotein, Lp: lipoprotein, LPL: lipoprotein lipase, VLDL: very low density lipoprotein

1.2 Ο μεταβολισμός των λιπιδίων

Εξωγενής οδός μεταβολισμού των λιπιδίων

Ο μεταβολισμός των λιπιδίων διαχωρίζεται στην ενδογενή και εξωγενή οδό. Η εξωγενής οδός ξεκινάει με την απορρόφηση της χοληστερόλης της τροφής και των λιπαρών οξέων από το λεπτό έντερο (Εικόνα 1). Μέσα στα εντερικά κύτταρα, τα ελεύθερα λιπαρά οξέα συνδέονται με τη γλυκερόλη και σχηματίζουν τα τριγλυκερίδια, ενώ η χοληστερόλη εστεροποιείται και σχηματίζονται εστέρες χοληστερόλης. Τα τριγλυκερίδια και η εστεροποιημένη χοληστερόλη σχηματίζουν τα χυλομικρά, τα οποία εκκρίνονται μέσω της πλαγιοβασικής μεμβράνης στα χοληφόρα λεμφαγγεία και φθάνουν στη συστηματική κυκλοφορία μέσω του θωρακικού πόρου (4).

Περίπου το 90% των λιπιδίων των χυλομικρών αποτελείται από τριγλυκερίδια. Αυτά απομακρύνονται από τα χυλομικρά με τη δράση του ενζύμου λιποπρωτεϊνική λιπάση (lipoprotein lipase, LPL) που βρίσκεται στην επιφάνεια του ενδοθηλίου των τριχοειδών του λιπώδους ιστού, του σκελετικού και καρδιακού μύος και του γαλακτοφόρου μαστού, με αποτέλεσμα τα ελεύθερα λιπαρά οξέα των τριγλυκεριδίων να παρέχονται σε αυτούς τους ιστούς, είτε για να χρησιμοποιηθούν σαν υποστρώματα ενέργειας ή για αποθήκευση ενέργειας μετά από επανεστεροποίησή τους σε τριγλυκερίδια (5, 6). Τα υπολείμματα των χυλομικρών, πτωχά σε τριγλυκερίδια και εμπλουτισμένα σε εστέρες χοληστερόλης, απομακρύνονται γρήγορα από την κυκλοφορία μέσω των ηπατοκυττάρων. Η ηπατική αυτή πρόσληψη εξαρτάται από την αναγνώριση της apoE των χυλομικρών από ηπατικούς υποδοχείς υπολειμμάτων.



Εικόνα 1. Η εξωγενής οδός μεταβολισμού του λίπους

Τα χυλομικρά μεταφέρουν τα τριγλυκερίδια της τροφής από τα εντερικά κύτταρα στους ιστούς. Η κύρια απολιποπρωτεΐνη (απο) των χυλομικρών είναι η απο Β-48. Καθώς εισέρχονται στην κυκλοφορία τα χυλομικρά αποκτούν απο C-II και απο E. Η απο C-II είναι συμπαράγοντας για την λιποπρωτεϊνική λιπάση που υδρολύει τα τριγλυκερίδια του πυρήνα και απελευθερώνει ελεύθερα λιπαρά οξέα κάνοντας τα χυλομικρά προοδευτικά μικρότερα. Τα υπολείμματα χυλομικρών απομακρύνονται από την κυκλοφορία από υποδοχείς των ηπατοκυττάρων που προσδένουν την αποE.

Αναπαραγωγή εικόνας από © 2020 UpToDate, Rosenson R S, Lipoprotein classification, metabolism, and role in atherosclerosis

Ενδογενής οδός μεταβολισμού των λιπιδίων

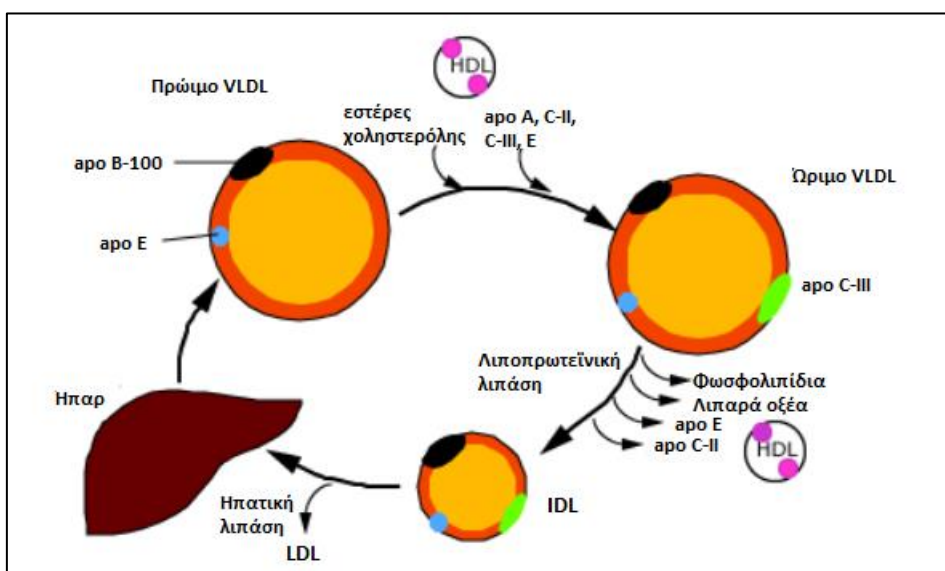
Η ενδογενής οδός μεταβολισμού των λιπιδίων ξεκινάει με τη σύνθεση των VLDL στο ήπαρ (Εικόνα 2). Οι VLDL περιέχουν στον πυρήνα τους κυρίως τριγλυκερίδια (65%) και εστέρες χοληστερόλης (20%) (7). Μετά την έκκρισή τους στην κυκλοφορία, οι VLDL υφίστανται μεταβολική επεξεργασία παρόμοια με αυτή των χυλομικρών και γίνονται μικρότερες, καθώς απομακρύνονται τριγλυκερίδια υπό τη δράση της LPL και φωσφολιπίδια, ενώ ελεύθερη χοληστερόλη και απολιποπρωτεΐνες απελευθερώνονται από τις επιφάνειές τους και προσλαμβάνονται από τις HDL (5). Έτσι οι VLDL μετατρέπονται σε πυκνότερα σωματίδια, τις IDL (7).

Μερικές IDL προσλαμβάνονται από το ήπαρ μέσω LDL υποδοχέων (LDL receptor, LDLR) ενώ οι υπόλοιπες υφίσταται επεξεργασία από την ηπατική τριγλυκεριδιακή λιπάση (hepatic triglyceride lipase, HTGL), η οποία βρίσκεται στα ηπατικά ενδοθηλιακά κύτταρα και απομακρύνει περισσότερα τριγλυκερίδια (8). Έτσι οι IDL μετατρέπονται σε LDL που

αποτελούνται κυρίως από εστέρες χοληστερόλης, apoB-100 και φωσφολιπίδια. Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες υπάρχουν πολύ λίγες IDL στην κυκλοφορία, διότι αποβάλλονται γρήγορα ή μετατρέπονται σε LDL.

Ο LDLR αναγνωρίζει την apoB-100 και έτσι η LDL εισέρχεται στα κύτταρα τόσο του ήπατος αλλά και άλλων ιστών (9). Στα κύτταρα γίνεται λυσοσωματική αποικοδόμηση των LDL και απελευθέρωση της ελεύθερης χοληστερόλης. Η ηπατική χοληστερόλη μετατρέπεται σε χολικά οξέα και απεκκρίνεται στον εντερικό αυλό ενώ στους άλλους ιστούς χρησιμοποιείται για την παραγωγή ορμονών, τη σύνθεση κυτταρικών μεμβρανών ή αποθηκεύεται σε εστεροποιημένη μορφή.

Τα ενδοκυττάρια επίπεδα της χοληστερόλης συγκρατούνται σε στενά όρια με μηχανισμούς αρνητικής ανατροφοδότησης (10, 11).



Εικόνα 2. Η ενδογενής οδός μεταβολισμού του λίπους

Η ενδογενής οδός μεταβολισμού του λίπους ξεκινάει από τη σύνθεση στο ήπαρ των πρώιμων VLDL που περιέχουν τις apo B-100 και apo E. Εστέρες χοληστερόλης και άλλες λιποπρωτεΐνες, κάποιες από τις οποίες προέρχονται από τον καταβολισμό των HDL, προστίθενται ώστε να σχηματίσουν τα ώριμα VLDL. Η λιποπρωτεϊνική λιπάση μετατρέπει τις VLDL σε IDL που είναι πλούσιες σε apo B-100 και apo E. Οι IDL είτε απομακρύνονται από υποδοχείς του ήπατος είτε υδρολύονται από την ηπατική τριγλυκεριδιακή λιπάση για να σχηματίσουν την LDL που περιέχει apo B-100.

Αναπαραγωγή εικόνας από © 2020 UpToDate, Rosenson R S, Lipoprotein classification, metabolism, and role in atherosclerosis

Ανάστροφη μεταφορά χοληστερόλης

Οι περιφερικοί ιστοί προφυλάσσονται περαιτέρω από την υπερβολική συσσώρευση χοληστερόλης με τη δράση της HDL, η οποία συντίθεται κυρίως στο ήπαρ και λιγότερο στο λεπτό έντερο. Οι HDL έχουν δύο σπουδαίες λειτουργίες: πρώτον, είναι πηγή απολιποπρωτεϊνών για τα χυλομικρά και τις VLDL και δεύτερον, μεσολαβούν στην ανάστροφη μεταφορά χοληστερόλης, παραλαμβάνοντας ελεύθερη χοληστερόλη από γηρασμένα κύτταρα (όπως τα ηπατικά και τα μακροφάγα του αρτηριακού τοιχώματος) και άλλες λιποπρωτεΐνες (12). Αυτή η ελεύθερη χοληστερόλη εστεροποιείται στις HDL (13) και μεταφέρεται σε υπολείμματα σωματιδίων σε ανταλλαγή με τριγλυκερίδια, διαδικασία που γίνεται με μεσολάβηση του ενζύμου cholesteryl ester transfer (6). Αυτά τα υπολείμματα παραλαμβάνονται από το ήπαρ και η χοληστερόλη απεκκρίνεται στη χολή τόσο ως χοληστερόλη όσο και μετά τον μεταβολισμό της σε χολικά οξέα (14).

1.3 Λιποπρωτεΐνη (α): δομή, μεταβολισμός και λειτουργία

Η λιποπρωτεΐνη α (lipoprotein (a), Lp(a)) είναι μια ετερογενής λιποπρωτεΐνη, που έχει παρόμοια σύνθεση με την LDL αλλά είναι μεγαλύτερη και πιο πυκνή και περιέχει ένα μόριο apo(a) για κάθε μόριο apoB-100 (15). Συντίθεται στο ήπαρ από την apo(a) και την LDL. Ο μεταβολισμός της δεν είναι πλήρως κατανοητός. Η Lp(a) συνδέει τον μεταβολισμό των λιπιδίων με την πήξη του αίματος και εξαιτίας της ομοιότητας της τόσο με την LDL όσο και με το πλασμινογόνο θεωρείται ότι έχει αθηρογόνο αλλά και θρομβωτική δράση (16). Αποτελεί ανεξάρτητο και ισχυρό παράγοντα κινδύνου τόσο για στεφανιαία νόσο όσο και για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (17, 18). Έχει τη δυνατότητα να εισέλθει στον έσω χιτώνα των αγγείων (19) και μπορεί να συνεισφέρει στη φλεγμονή, τη θρόμβωση και τον σχηματισμό αφρωδών κυττάρων, διαδικασίες που συμμετέχουν στην εμφάνιση αθηροσκλήρωσης (20, 21). Αυτός ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος όταν συνυπάρχουν αυξημένα επίπεδα LDL (22).

1.4 Φυσιολογικές τιμές λιπιδίων στα παιδιά

Οι φυσιολογικές τιμές λιπιδίων στην παιδική ηλικία εξαρτώνται από την ηλικία και το φύλο όπως φαίνεται στον Πίνακα 3 (23-25). Οι φυσιολογικές τιμές έχουν προκύψει από την πληθυσμιακή μελέτη Lipid Research Clinical Prevalence Study η οποία αφορούσε 15626

παιδιά ηλικίας 0 έως 19 ετών το διάστημα 1972-1976 (26) και από το National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) των ΗΠΑ που συνέλεξε επίπεδα λιπιδίων από 7000 παιδιά το διάστημα 1988-1994 (27).

Πίνακας 3. Εκατοστιαίες θέσεις των τιμών των λιπιδίων ανάλογα με την ηλικία και το φύλο

Λιπιδαιμική παράμετρος (mg/dl)	Αρσενικό φύλο			Θηλυκό φύλο		
	5-9 έτη	10-14 έτη	15-19 έτη	5-9 έτη	10-14 έτη	15-19 έτη
TChol						
50 ^η ΕΘ	153	161	152	164	159	157
75 ^η ΕΘ	168	173	168	177	171	176
90 ^η ΕΘ	183	191	183	189	191	198
95 ^η ΕΘ	186	201	191	197	205	208
TRG						
50 ^η ΕΘ	48	58	68	57	68	64
75 ^η ΕΘ	58	74	88	74	85	85
90 ^η ΕΘ	70	94	125	103	104	112
95 ^η ΕΘ	85	111	143	120	120	126
LDL-Chol						
50 ^η ΕΘ	90	94	93	98	94	93
75 ^η ΕΘ	103	109	109	115	110	110
90 ^η ΕΘ	117	123	123	125	126	129
95 ^η ΕΘ	129	133	130	140	136	137
HDL-Chol						
50 ^η ΕΘ	38	37	30	36	37	35
75 ^η ΕΘ	43	40	34	38	40	38
90 ^η ΕΘ	49	46	39	48	45	43
95 ^η ΕΘ	55	55	46	52	52	51

ΕΘ: εκατοστιαία θέση, HDL: high-density lipoprotein, LDL: low-density lipoprotein, TChol: total cholesterol, TRG: triglycerides

*Προφίλ λιπιδίων νηστείας από τη μελέτη Lipid Research Clinic Pediatric Prevalence Study (26)
Αναπαράγωγή πίνακα από: Daniels, S.R. and F.R. Greer, Lipid screening and cardiovascular health in childhood. Pediatrics, 2008. 122(1): p. 198-208 (25)*

Τα επίπεδα των λιπιδίων στον ορό αλλάζουν κατά τη διάρκεια της αύξησης και της ωρίμανσης. Οι λιποπρωτεΐνες βρίσκονται σε πολύ χαμηλά επίπεδα κατά τη γέννηση (ολική χοληστερόλη < 100 mg/dl, LDL < 38.7 mg/dl) και η χοληστερόλη κατανέμεται εξίσου στις LDL και HDL. Τις πρώτες ημέρες της ζωής τα επίπεδα χοληστερόλης αυξάνονται και

υψηλότερα επίπεδα συναντώνται στα βρέφη που θηλάζουν λόγω της υψηλότερης περιεκτικότητας του μητρικού γάλακτος σε κορεσμένα λίπη (28). Τα επίπεδα σταδιακά αυξάνονται για να φτάνουν στα επίπεδα των νεαρών ενηλίκων στα δύο έτη ζωής (26). Τα επίπεδα παραμένουν σχετικά σταθερά από την ηλικία των δύο ετών έως την εφηβεία. Κατά τη διάρκεια της εφηβείας, τόσο η ολική χοληστερόλη όσο και η LDL χοληστερόλη, μπορεί να μειωθούν και να αυξηθούν πάλι προς το τέλος της εφηβείας (29). Στα αγόρια παρατηρείται μείωση των επιπέδων HDL προς το τέλος της εφηβείας, ενώ στα κορίτσια τα επίπεδα της HDL παραμένουν σταθερά έως την εμμηνόπαυση.

Είναι σημαντικό λοιπόν ο προσυμπτωματικός έλεγχος (screening) να μη γίνεται σε ηλικία μικρότερη των δύο ετών, γιατί μπορεί να μην αντιπροσωπεύει τις τιμές λιπιδίων στα επόμενα έτη της παιδικής και ενήλικης ζωής. Στην Ελλάδα σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες που εκδόθηκαν από το Ινστιτούτο Υγείας Παιδιού συστήνεται επιλεκτικός ανιχνευτικός έλεγχος σε παιδιά και εφήβους 2-18 ετών που είναι υψηλού κινδύνου για πρόωμη καρδιαγγειακή νόσο ή δυσλιπιδαιμία. Ως παράγοντες υψηλού κινδύνου θεωρούνται το θετικό ή άγνωστο οικογενειακό ιστορικό για πρόωμη καρδιαγγειακή νόσο ή δυσλιπιδαιμία, το αυξημένο βάρος σώματος ή παχυσαρκία (δείκτης μάζας σώματος $>85^{\text{η}}$ ΕΘ για φύλο και ηλικία) και καταστάσεις που συνοδεύονται από αυξημένο κίνδυνο πρόωμης καρδιαγγειακής νόσου (αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, υποθυρεοειδισμός, ιστορικό νόσου Kawasaki, χρόνια νεφρική νόσος, ηπατοπάθεια, λήψη φαρμάκων που αυξάνουν τη χοληστερόλη και μεταμόσχευση οργάνων). Έχουν οριστεί οριακές τιμές λιπιδίων που κατηγοριοποιούν τα επίπεδα λιπιδίων ως «αποδεκτά», «οριακά» και «αυξημένα» όπως φαίνεται στον Πίνακα 4 (23, 25, 30).

Πίνακας 4. Όρια τιμών ολικής και LDL χοληστερόλης για παιδιά και εφήβους

Επίπεδα	ΕΘ	Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	LDL χοληστερόλη (mg/dl)
Αποδεκτά	< 75 ⁿ	< 170	< 110
Οριακά	75 ⁿ – 95 ⁿ	170 – 199	110 – 129
Αυξημένα	> 95 ⁿ	> 200	> 130

Τιμές λιπιδίων ορού από το *National Cholesterol Education Program (NCEP)* για τα Επίπεδα Χοληστερόλης στα παιδιά (23, 31)

Αναπαραγωγή πίνακα από: Daniels, S.R. and F.R. Greer, *Lipid screening and cardiovascular health in childhood. Pediatrics*, 2008. 122(1): p. 198-208 (25)

Η Lp(a) εκφράζεται πλήρως στον πρώτο ή στον δεύτερο χρόνο ζωής στα παιδιά, σε αντίθεση με τις υπόλοιπες λιποπρωτεΐνες (16). Το Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents συστήνει να μη μετρώνται τα επίπεδα της Lp(a) στα πλαίσια προσυμπτωματικού ελέγχου παρά μόνο σε παιδιά και νέους με ισχαιμικό ή αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή σε νέους με οικογενειακό ιστορικό αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου που δεν εξηγείται από τους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου (23).

1.5 Επιδημιολογικά δεδομένα δυσλιπιδαιμίας στα παιδιά

Στις ΗΠΑ, 1 στα 5 παιδιά ηλικίας 6 με 19 ετών έχουν τουλάχιστον μια παθολογική τιμή στις εξετάσεις λιπιδίων (24, 32, 33). Στην ίδια χώρα, ο επιπολασμός των μη φυσιολογικών λιπιδαιμικών παραμέτρων είναι ο παρακάτω και πρέπει να σημειωθεί ότι ένα παιδί (6 έως 19 ετών) μπορεί να έχει περισσότερες από μία παθολογικές παραμέτρους (34):

- Υψηλή τιμή ολικής χοληστερόλης (≥ 200 mg/dl): 7,1 %
- Υψηλή τιμή LDL χοληστερόλης (≥ 130 mg/dl): 6,4 %
- Υψηλή τιμή non-HDL χοληστερόλης (≥ 145 mg/dl): 6,4 %
- Υψηλή τιμή τριγλυκεριδίων (≥ 130 mg/dl): 10,2 %
- Χαμηλή τιμή HDL χοληστερόλης (< 40 mg/dl): 12,1 %

Σε μια ανάλυση δεδομένων της National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) κατά τη χρονική περίοδο 1996-2006 σε εφήβους, οι παθολογικές τιμές λιπιδίων ήταν πιο συχνές σε παιδιά με αυξημένο δείκτη μάζας σώματος (body mass index, BMI) (35). Σε μια άλλη ανάλυση δεδομένων της NHANES, από το 1999 και 2016, σε ηλικίες 6 με 19 ετών παρατηρήθηκε ότι η μέση τιμή της ολικής χοληστερόλης μειώθηκε από 164 mg/dl το 1999-2000 σε 155 mg/dl το 2015-2016, ενώ η μέση τιμή της HDL χοληστερόλης αυξήθηκε από 52,5 mg/dl το 2007-2008 σε 55 mg/dl το 2015-2016 (34). Πιθανή εξήγηση για αυτή την τάση βελτίωσης των επιπέδων λιπιδίων αποτελεί η μείωση των trans λιπαρών οξέων στη διατροφή, η μικρότερη έκθεση στο κάπνισμα και την περιβαλλοντική ρύπανση καθώς και η βελτίωση των διατροφικών συνηθειών.

Στην Ευρώπη ο επιπολασμός της αυξημένης ολικής χοληστερόλης σε παιδιά με φυσιολογικό βάρος σώματος είναι 9% και της μειωμένης HDL χοληστερόλης είναι 3%, ενώ στα παιδιά που είναι υπέρβαρα ή παχύσαρκα ο επιπολασμός είναι μεγαλύτερος, 14% και 10% αντίστοιχα (36). Σε μία πληθυσμιακή μελέτη στη Γερμανία, την LIFE Child μελέτη, μετρήθηκαν τα επίπεδα λιπιδίων σε 2571 παιδιά ηλικίας 6 μηνών με 16 ετών. Ο επιπολασμός της αυξημένης ολικής χοληστερόλης ήταν 7,8%, της αυξημένης LDL χοληστερόλης ήταν 6,1%, των αυξημένων τριγλυκεριδίων ήταν 22,1% και της μειωμένης HDL χοληστερόλης 8% (37). Σε μια πληθυσμιακή μελέτη από τη Δανία που αφορούσε 2141 παιδιά και εφήβους ηλικίας 6 με 19 ετών με φυσιολογικό βάρος και επιπλέον 1421 παιδιά αντίστοιχης ηλικίας που ήταν υπέρβαρα ή παχύσαρκα, ο επιπολασμός της δυσλιπιδαιμίας ήταν 6,4% για τα παιδιά με φυσιολογικό βάρος σώματος και 28% στα παιδιά με αυξημένο βάρος σώματος (38).

1.6 Ταξινόμηση δυσλιπιδαιμίας στην παιδική ηλικία

Πρωτοπαθής δυσλιπιδαιμία

Οι δυσλιπιδαιμίες είναι διαταραχές του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνικών σωματιδίων στο αίμα και μπορεί να αφορούν διαταραχή σε μία μόνο λιποπρωτεΐνη ή να πρόκειται για συνδυασμό διαταραχών των λιποπρωτεϊνών. Υπάρχουν οι πρωτοπαθείς δυσλιπιδαιμίες (Πίνακας 5), οι οποίες ανάλογα με την αιτιολογία τους μπορούν να ταξινομηθούν στις μονογονιδιακές δυσλιπιδαιμίες που οφείλονται σε μετάλλαξη σε ένα γονίδιο και η κληρονομικότητά τους ακολουθεί τους νόμους του Mendel (Πίνακας 6) και στις

πολυγονιδιακές που προκαλούνται από τον συνδυασμό πολλαπλών μεταλλάξεων και περιβαλλοντικών παραγόντων όπως η διατροφή υψηλής περιεκτικότητας σε κορεσμένα λίπη (39-41). Επίσης, υπάρχουν οι δευτεροπαθείς δυσλιπιδαιμίες που είναι απόρροια συγκεκριμένων νόσων και παθολογικών καταστάσεων (Πίνακας 7).

Πίνακας 5. Πρωτοπαθείς δυσλιπιδαιμίες

Διαταραχές των VLDL και των χυλομικρών (μεμονωμένη υπερτριγλυκεριδαιμία)

Οικογενής υπερτριγλυκεριδαιμία

Έλλειψη της LPL ή της apoC-II

Διαταραχές των LDL (μεμονωμένη υπερχοληστερολαιμία)

Οικογενής υπερχοληστερολαιμία

Οικογενής ελαττωματική apoB

Πολυγονιδιακή υπερχοληστερολαιμία

Διαταραχές της HDL (πολύ χαμηλή HDL, πολύ χαμηλή χοληστερόλη)

Νόσος Tangier

Μικτή υπερλιπιδαιμία (υπερχοληστερολαιμία και υπερτριγλυκεριδαιμία)

Οικογενής μικτή υπερλιπιδαιμία

Υπερλιπιδαιμία καταλοίπων

apoB: apolipoproteinB, apoC-II: apolipoprotein C-II, HDL: high density-lipoprotein, LDL: low density-lipoprotein, LPL: lipoprotein lipase, VLDL: very low density-lipoprotein

Πίνακας 6. Μονογονιδιακές διαταραχές που οδηγούν σε δυσλιπιδαιμία

Μονογονιδιακή διαταραχή	Γονίδιο/ Προϊόν	Κληρονομικότητα	Επίπεδα λιπιδίων ορού	Ηλικία	Κλινικά χαρακτηριστικά, επιπλοκές
Ομόζυγη FH	LDLR/ LDL υποδοχέας	AE	↑↑TC, LDL-C κφ TRG	Παιδική - Εφηβική	Γεροντότοξο, ξανθώματα, πρόωμη αθηροσκληρώση και KAN
Ετερόζυγη FH	LDLR/ LDL υποδοχέας	AE	↑TC, LDL-C Κφ TRG	Νεαρή ενήλικη	Γεροντότοξο, ξανθώματα, πρόωμη αθηροσκληρώση και KAN
Οικογενής ελαττωματική apoB	APOB/ apoB-100	AE	↑TC, LDL-C Κφ TRG	Νεαρή ενήλικη	Γεροντότοξο, ξανθώματα, πρόωμη αθηροσκληρώση και KAN
PCSK9 gain-of-function	PCK9/ PCSK9	AE	↑TC, LDL-C Κφ TRG	Νεαρή ενήλικη	Γεροντότοξο, ξανθώματα, πρόωμη αθηροσκληρώση και KAN
Αυτοσωμική υπολειπόμενη υπερχοληστερολαιμία	ARH/ ARH πρωτεΐνη	AY	↑↑TC	Ποικίλει	Γεροντότοξο, ξανθώματα, πρόωμη αθηροσκληρώση και KAN
Νόσος Wolman	LIPA/ Λυσοσωμική όξινη λιπάση	AY	Κφ	Βρεφική	Αναμία, ηπατοσπληνομεγαλία, ίκτερος, στεατόρροια, παωγή θρέψη, θάνατος στο 1 ^ο έτος ζωής
Σιτιστερολαιμία	ABCG5 ABCG8/ ATP εξαρτώμενος μεταφορέας G5, G8	AY	↑σιτιστερόλη, καμπεστερόλη ↑/↓ TC	Παιδική	Υποτροπιάζουσα αρθρίτιδα, σπληνομεγαλία, ξανθώματα, πρόωμη KAN

Αβηταλιποπρωτεΐναιμία	ΜΤΡ/ΜΤΡ πρωτεΐνη	ΑΥ	↓↓ TC, απουσία apoB, LDL-C	Βρεφική	Ακανθοκυττάρωση, στεατόρροια, πτωχή θρέψη, έλλειψη λιποδιαλυτών βιταμινών, εκφυλιστική απομυελινωτική νευροπάθεια, εκφυλιστική αμφιβληστροειδοπάθεια
Οικογενής υποβηταλιποπρωτεΐναιμία	APOB/ apo B	ΑΕ			Στεατόρροια, πτωχή θρέψη,πιθανή καρδιοπροστατευτική δράση
Πρωτοπαθής δυσασπορρόφηση χολικών οξέων	SLC10A2/ μεταφορέας ASBT	ΑΥ	↓↓LDL-C	Βρεφική	Πιθανή καρδιοπροστατευτική δράση
PCSK9 loss-of-function	PCSK9/ PCSK9	ΑΥ	↓↓LDL-C	Ποικίλει	
Νόσος Tangier	ABCA1/ ABCA1 πρωτεΐνη	ΑΥ	↓↓HDL-C	Βρεφική Παιδική	Διογκωμένες κίτρινες αμυγδαλές και αδενοειδείς εκβλαστήσεις, ηπατοσπληνομεγαλία, αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος, περιφερική νευροπάθεια
Υπερχολομικροναμία	LPL APOC2/ LPL apoC-II	ΑΥ	↑↑ TRG	Βρεφική Παιδική	Πτωχή θρέψη, ηπατοσπληνομεγαλία, υποτροπιάζουσα παγκρεατίτιδα, ξανθώματα

ΑΕ: αυτοσωμικό επικρατές, ΑΥ: αυτοσωμικό υπολειπόμενο, apo: απολιποπρωτεΐνη, ARH: autosomal recessive hypercholesterolemia, HDL-C: HDL cholesterol, κφ: κατά φύσιν, KAN: καρδιαγγειακή νόσος, LPL: lipoprotein lipase, LDL-C: LDL cholesterol, PCSK9: Proprotein convertase subtilisin/kexin 9, TC: total cholesterol, TRG: triglycerides

Αναπαρωγή πίνακα από Rahalkar A and Hegele R. Monogenic pediatric dyslipidemias: Classification, genetics and clinical spectrum. *Molecular Genetics and Metabolism* 2008;93: 282–294 (42)

Δευτεροπαθής δυσλιπιδαιμία

Υπάρχουν πολλά νοσήματα που προκαλούν δευτεροπαθώς δυσλιπιδαιμία (40). Μπορεί να εμφανίζονται μόνες τους ή σε συνδυασμό με τις πρωτοπαθείς δυσλιπιδαιμίες. Για αυτό ακόμα και σε ασθενείς με γενετικές διαταραχές είναι σημαντικό να εντοπίζονται διαταραχές που μπορεί να επηρεάζουν δευτεροπαθώς τα επίπεδα λιπιδίων. Οι κύριες αιτίες φαίνονται στον Πίνακα 7.

Πίνακας 7. Αιτίες δευτεροπαθούς δυσλιπιδαιμίας

Κυρίως υπερχοληστερολαιμία
Υποθυρεοειδισμός
Νεφρωσικό σύνδρομο
Χολόσταση π.χ. πρωτοπαθής χολική κίρρωση
Οξεία διάμεση πορφυρία
Νευρογενής ανορεξία/βουλιμία
Φάρμακα και τοξίνες: κυκλοσπορίνη και χλωριωμένοι υδρογονάνθρακες
Κυρίως υπερτριγλυκεριδαιμία
Υπερβολική λήψη αλκοόλ
Παχυσαρκία
Σακχαρώδης διαβήτης και μεταβολικό σύνδρομο
Φάρμακα: οιστρογόνα, β-αποκλειστές, θειαζιδικά διουρητικά, ασιτρετινοΐνη, αναστολείς πρωτεάσης, νευροληπτικά, γλυκοκορτικοειδή
Χρόνια νεφρική νόσο
Νόσοι αποθήκευσης γλυκογόνου όπως η νόσος von Gierke τ.1
Συστηματικός ερυθματώδης λύκος
Παραπρωτεΐναιμία

2 Η επίδραση της δυσλιπιδαιμίας στην ενδοθηλιακή λειτουργία

Η αθηρωματική αγγειακή νόσος αποτελεί κύρια αιτία θανάτου και αναπηρίας στον δυτικό κόσμο, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας. Παρ' ότι η θνητότητα από στεφανιαία νόσο έχει μειωθεί τις τελευταίες δεκαετίες παγκοσμίως, η αθηρωματική αγγειακή νόσος παραμένει υπεύθυνη για το 1/3 των θανάτων σε άτομα ηλικίας άνω των 35 ετών (43, 44).

Οι κλινικές εκδηλώσεις της αθηροσκλήρωσης εμφανίζονται κατά την ενήλικη ζωή, η διαδικασία όμως της αθηρογένεσης ξεκινάει από την παιδική ηλικία (45). Όπως αποδείχτηκε από τις μελέτες Bogalusa Heart Study (46) και την Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Study (47), οι πρωιμότερες εκδηλώσεις της αθηροσκλήρωσης, με τη μορφή των λιπωδών γραμμώσεων (fatty streaks) στο αρτηριακό τοίχωμα, ξεκινούν ήδη από την παιδική ηλικία και κυρίως σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου. Η υπερχοληστερολαιμία της μητέρας κατά τη διάρκεια της κύησης έχει βρεθεί ότι οδηγεί σε παρουσία λιπωδών γραμμώσεων στα αγγεία του εμβρύου (48). Οι αθηρωματικές βλάβες εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της εμβρυικής ζωής στην αορτή, κατά τη δεύτερη δεκαετία της ζωής στα στεφανιαία αγγεία και κατά την τρίτη δεκαετία στα αγγεία του εγκεφάλου (49).

2.1 Η λειτουργία του ενδοθηλίου

Το ενδοθήλιο αρχικά θεωρούνταν ο εσωτερικός χιτώνας του αγγειακού δικτύου με μόνες ιδιότητες τη διαπερατότητα νερού και ηλεκτρολυτών. Πλέον θεωρείται ένα μεγάλο ενδοκρινές όργανο με πολύπλοκες λειτουργίες (50-53) οι οποίες απεικονίζονται συνοπτικά στον Πίνακα 8.

Κάθε μία από αυτές τις δραστηριότητες βρίσκεται σε δυναμική ρύθμιση τόσο στο χρόνο όσο και στο χώρο. Αυτό σημαίνει ότι τα ενδοθηλιακά κύτταρα εκδηλώνουν διαφορετικές ιδιότητες ανάλογα με το τοπικό περιβάλλον που βρίσκονται. Ο φαινότυπος που εκφράζουν κάθε φορά ρυθμίζεται από επιγενετικούς μηχανισμούς και αυτή η φαινοτυπική ετερογένεια στη μορφολογία, στη συμπεριφορά και στη βιοσυνθετική ποικιλία είναι το κύριο χαρακτηριστικό του ενδοθηλίου (54).

Πίνακας 8. Ιδιότητες και λειτουργίες των ενδοθηλιακών κυττάρων

Διατήρηση φραγμού διαπερατότητας

Ρύθμιση αγγειακού τόνου

Αγγειοσυστολείς:

ενδοθηλίνη-1, θρομβοξάνη A₂, προσταγλανδίνη H₂, αγγειοτενσίνη II, αντιδραστικές ρίζες οξυγόνου

Αγγειοδιαστολείς:

NO, προστακυκλίνη, βραδυκινίνη

Ρύθμιση αιμόστασης

Αντιπηκτικοί, αντιθρομβωτικοί, ινωδολυτικοί παράγοντες:

NO, προστακυκλίνη, θρομβομοδουλίνη, αναστολέας ιστικού παράγοντα, ενεργοποιητής του πλασμινογόνου

Προπηκτικοί, προθρομβωτικοί παράγοντες:

vWF, ιστικός παράγοντας, ινωδογόνο, ενδοθηλίνη-1, θρομβοξάνη A₂, αντιδραστικές ρίζες οξυγόνου, αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου

Ρύθμιση φλεγμονής

Μόρια προσκόλλησης:

VCAM-1, ICAM-1, E-σελεκτίνη, P-σελεκτίνη

Μόρια χημειοταξίας:

IL-1, IL-6, χημειοκίνες

Ρύθμιση κυτταρικής άυξης

Αναστολείς ανάπτυξης:

TGF-β, NO, προστακυκλίνη

Ενεργοποιητές ανάπτυξης:

PDGF, αγγειοτενσίνη II, ενδοθηλίνη-1, VEGF

ICAM-1: intracellular adhesion molecule-1, IL: interleukin, NO: nitric oxide, PDGF: platelet-derived growth factor, TGF-β: transforming growth factor-β, VCAM-1: vascular adhesion molecule-1, VEGF: vascular endothelial growth factor, vWF: von Willebrand factor

Ενεργοποίηση του ενδοθηλίου

Ο όρος ενεργοποίηση του ενδοθηλίου περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα αλλαγών συμπεριλαμβανομένου της μειωμένης αντίστασης στη δημιουργία θρόμβων, αλλαγή του αγγειακού τόνου και απώλεια του φραγμού του ενδοθηλίου. Τα ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα έχουν προπηκτικές, προσκολλητικές και αγγειοσυσπαστικές ιδιότητες. Βέβαια, εφόσον ο φαινότυπος των ενδοθηλιακών κυττάρων βρίσκεται σε δυναμική κατάσταση, η ενεργοποίηση του ενδοθηλίου μπορεί να αφορά ένα συγκεκριμένο μόνο τμήμα του αγγειακού δικτύου.

Δυσλειτουργία του ενδοθηλίου

Αρχικά ο όρος ενδοθηλιακή δυσλειτουργία αναφερόταν σε δομικές αλλαγές του ενδοθηλίου, απώλεια της ακεραιότητας και αυξημένη προσκόλληση των αιμοπεταλίων (55, 56). Με την πάροδο του χρόνου, ο όρος άρχισε να περιγράφει την απώλεια της ικανότητας του ενδοθηλίου να ρυθμίζει τις αγγειακές αντιστάσεις. Πρόσφατα, ο όρος ενδοθηλιακή δυσλειτουργία έχει γίνει πιο ευρύς και περιγράφει έναν φαινότυπο του ενδοθηλίου που θέτει σε κίνδυνο τον οργανισμό. Συνοπτικά, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία χαρακτηρίζεται από μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα αγγειοδιασταλτικών ουσιών και κυρίως του μονοξειδίου του αζώτου (nitric oxide, NO), ενώ αυξάνονται αγγειοσυσπαστικές ουσίες και προάγονται προφλεγμονώδεις και προπηκτικοί μηχανισμοί (57, 58). Το αποτέλεσμα είναι η απώλεια της εξαρτώμενης από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολής και η προαγωγή όλων των σταδίων της αθηροσκλήρωσης (59). Το δυσλειτουργικό ενδοθήλιο προάγει την προσκόλληση των λευκοκυττάρων στο αρτηριακό τοίχωμα και τη μετανάστευσή τους στον υπενδοθηλιακό χώρο και αποτυγχάνει να αναστείλει τον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση των λείων μυϊκών κυττάρων (57).

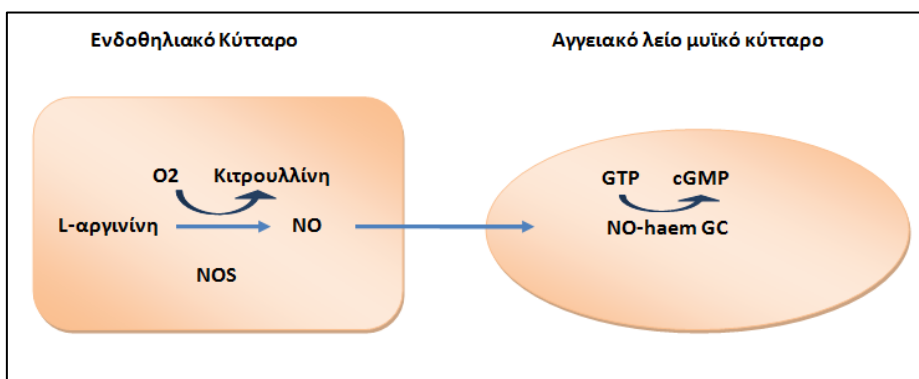
2.2 Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και αθηροσκλήρωση

Η ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης είναι μια πολύπλοκη διαδικασία κατά την οποία λιπίδια, φλεγμονώδεις και προθρομβωτικοί μεσολαβητές ρυθμίζουν τον σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας (60, 61). Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι το πρωιμότερο συμβάν στην «ιστορία» της αγγειακής νόσου και εμπλέκεται σε όλα τα στάδια της αθηροσκλήρωσης (51, 62). Παράγοντες που συνεισφέρουν στην ανάπτυξη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας είναι

οι μηχανικές δυνάμεις στο τοίχωμα των αγγείων (αυξημένη αρτηριακή πίεση, περιοχές διχασμού του αγγειακού δικτύου που υφίστανται stress), οι βιοχημικές διαταραχές (αυξημένη LDL χοληστερόλη, αυξημένες συγκεντρώσεις οξειδωμένης LDL χοληστερόλης, μικρά πυκνά LDL σωματίδια, σακχαρώδης διαβήτης), η φλεγμονή, το κάπνισμα, τα αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης και οι γενετικοί παράγοντες (63).

Όπως προαναφέρθηκε, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία χαρακτηρίζεται κυρίως από μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα του NO (57, 58). Το NO που προέρχεται από το ενδοθήλιο έχει σημαντικές αντιαθηρογόνες ιδιότητες. Εκτός από τη δράση του ως αντιοξειδωτικός παράγοντας, ενισχύει την αγγειοδιαστολή, ενώ αναστέλλει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, τη μετανάστευση των λευκοκυττάρων, τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων και την ενεργοποίηση και έκφραση προσκολλητικών μορίων (64, 65), διαδικασιών κρίσιμων στον σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας. Η παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου, που ενισχύεται από την παρουσία LDL χοληστερόλης και κυρίως οξειδωμένης LDL χοληστερόλης και η αποσύζευξη του ενζύμου ενδοθηλιακή συνθετάση του NO (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) οδηγούν σε μειωμένη παραγωγή NO (66).

Το NO συντίθεται από το αμινοξύ L-αργινίνη υπό την επίδραση του ενζύμου eNOS, αποδίδοντας ως παραπροϊόν την L-κιτρουλλίνη (64). Μετά τη σύνθεσή του, διαχέεται μέσω της μεμβράνης των ενδοθηλιακών κυττάρων και εισέρχεται στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων, όπου ενεργοποιεί τη γουανυλική κυκλάση (67). Η ενεργοποίηση αυτή αυξάνει τα επίπεδα της ενδοκυττάριας κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης (cyclic guanosine 3',5'-monophosphate, cGMP) όπως φαίνεται στην Εικόνα 3 (64). Το cGMP είναι υπεύθυνο για τη ρύθμιση του αγγειακού τόνου και τη λειτουργία των αιμοπεταλίων (64).



Εικόνα 3. Παραγωγή του μονοξειδίου του αζώτου στα ενδοθηλιακά κύτταρα

cGMP: cyclic guanosine monophosphate, GC: guanylyl cyclase, GTP: guanosine triphosphate, NO: nitric oxide, NOS: nitric oxide synthase

Η ενδοθηλιακή διαπερατότητα των αγγείων αλλάζει σε παρουσία αυξημένων επιπέδων χοληστερόλης στο πλάσμα, επιτρέποντας την είσοδο κυρίως LDL χοληστερόλης στο αρτηριακό τοίχωμα και την ακόλουθη οξειδωση αυτής στον υπενδοθηλιακό χώρο (68). Τα μονοκύτταρα της κυκλοφορίας προσκολλώνται στα ενδοθηλιακά κύτταρα (68), μεταναστεύουν στον υπενδοθηλιακό χώρο, διαφοροποιούνται σε μακροφάγα που προσλαμβάνουν τροποποιημένες λιποπρωτεΐνες και μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα, όπως απεικονίζεται στην Εικόνα 4 (69). Τα αφρώδη κύτταρα είναι παθογνωμονικό εύρημα των πρώιμων λιπιδίων γραμμώσεων (fatty streaks). Επίσης, στο δυσλειτουργικό ενδοθήλιο, προσκολλώνται αιμοπετάλια, τα οποία προάγουν τη φλεγμονώδη απάντηση τόσο των λευκοκυττάρων όσο και των ενδοθηλιακών κυττάρων.

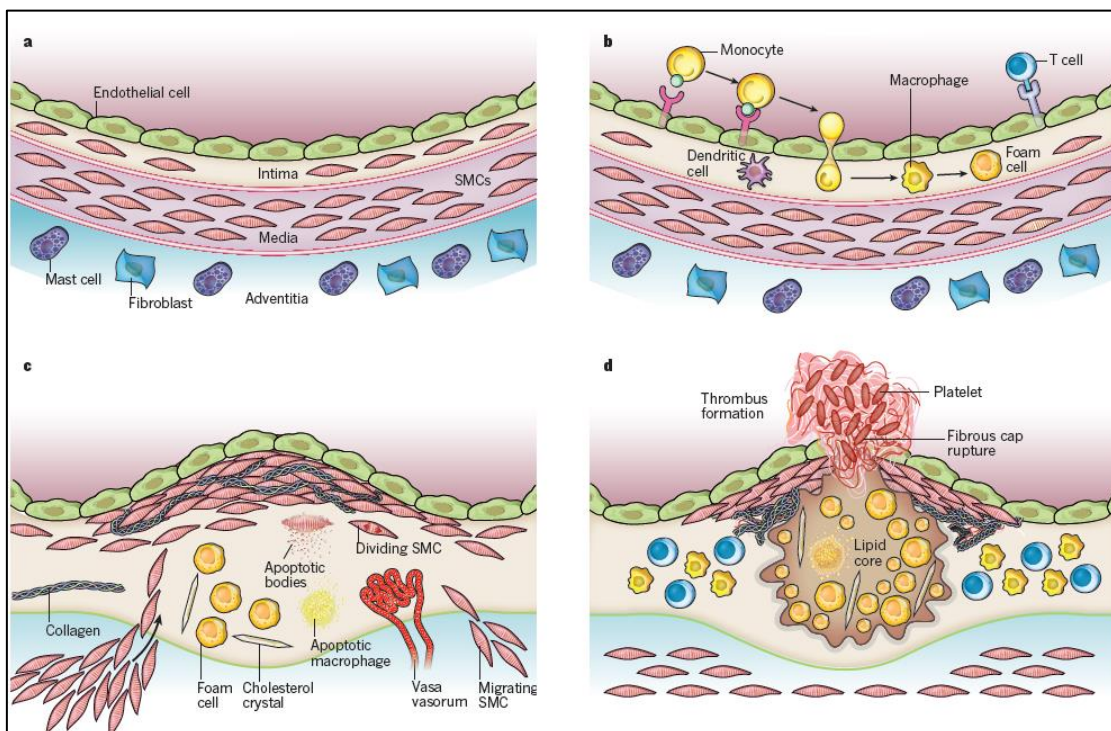
Το ενεργοποιημένο ενδοθήλιο παράγει πολλαπλές χυμοκίνες και αυξητικούς παράγοντες που δρουν στα γειτονικά λεία μυϊκά κύτταρα με αποτέλεσμα την υπερπλασία αυτών (70), τη μετανάστευση στον έσω χιτώνα, την πρόσληψη λιπιδίων και τη μετατροπή σε αφρώδη κύτταρα (Εικόνα 4). Τα λεία μυϊκά κύτταρα και τα μακροφάγα απελευθερώνουν κυτταροκίνες που προάγουν τη σύνθεση και εναπόθεση εξωκυττάριας ουσίας στον έσω χιτώνα, οδηγώντας έτσι στον σχηματισμό λιπιδίων γραμμώσεων. Μακροσκοπικά οι λιπώδεις γραμμώσεις φαίνονται σαν επίπεδες κίτρινες κηλίδες ή γραμμώσεις στο τοίχωμα των αρτηριών.

Οι λιπώδεις γραμμώσεις υφίστανται συνεχή αναδιαμόρφωση της δομής τους. Λιπίδια συγκεντρώνονται εξωκυττάρια στο ενδοθήλιο, ενώ οι κυτταροκίνες και οι αυξητικοί παράγοντες που έχουν απελευθερωθεί, προκαλούν την περαιτέρω συσσώρευση μακροφάγων, καθώς και τη μετανάστευση και τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων (70). Τα λεία μυϊκά κύτταρα δημιουργούν μία στιβάδα κυττάρων που περιβάλλει το εξωκυττάριο λίπος και παράγουν συνεχώς αυξανόμενες ποσότητες κολλαγόνου. Έτσι δημιουργείται ένα ινώδες κάλυμμα, που περιβάλλει ένα πλούσιο σε λιπίδια νεκρωτικό πυρήνα (Εικόνα 4). Αυτές οι βλάβες ονομάζονται ινολιπώδεις πλάκες.

Στις άκρες αυτών των πλακών υπάρχει ένας πληθυσμός φλεγμονωδών κυττάρων, που τροποποιούν περαιτέρω τον προφλεγμονώδη φαινότυπο του ενδοθηλίου και συμβάλλουν στη δομική αστάθεια της πλάκας μέσω πρωτεόλυσης της εξωκυττάριας ουσίας (70).

Υπάρχουν δύο μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι για την ανάπτυξη θρόμβου στην επιφάνεια της πλάκας (71). Πρώτον, μπορεί να συμβεί ρήξη του ενδοθηλίου και είσοδο του αίματος στο εσωτερικό της λιπώδους πλάκας (72) με αποτέλεσμα τη δημιουργία θρόμβου

που επεκτείνεται σε όγκο και αλλάζει τη διαμόρφωση του αγγείου (73). Η θρόμβωση μπορεί να επεκταθεί και στον αυλό και να προκαλέσει απόφραξη του. Δεύτερον, επιφανειακές διαβρώσεις της πλάκας (74) συμβαίνουν λόγω απόπτωσης των ενδοθηλιακών κυττάρων και αποδυνάμωσης τοπικά του ενδοθηλίου. Αποκαλύπτεται, έτσι, ο υπενδοθηλιακός κολλαγόνος ιστός και προκαλείται συσσώρευση αιμοπεταλίων (73, 75). Ο θρόμβος που σχηματίζεται είναι προσκολλημένος στην επιφάνεια της πλάκας (Εικόνα 4). Άλλες πλάκες που είναι πιο σταθερές και περιβάλλονται από ένα παχύ ινώδες κάλυμμα, και λιγότερο λιπιδαιμικό και φλεγμονώδες περιεχόμενο, μπορούν προοδευτικά να στενέψουν τον αυλό του αγγείου και να προκαλέσουν ισχαιμικά συμπτώματα, αλλά τυπικά αυτές οι βλάβες δεν προκαλούν αθηροθρομβωτικά συμβάματα (73, 74). Σε κάθε άτομο, ποικίλες αγγειακές βλάβες μπορούν να συνυπάρχουν στο αγγειακό δίκτυο και σε ποικίλα στάδια.



Εικόνα 4. Τα στάδια ανάπτυξης της αθηροσκλήρωσης

a. Το φυσιολογικό αρτηριακό τοίχωμα έχει τρεις χιτώνες: τον έσω χιτώνα που καλύπτεται από το ενδοθήλιο και έρχεται σε επαφή με το αίμα και περιέχει επιπλέον λεία μυϊκά κύτταρα, τον μέσο χιτώνα που περιέχει λεία μυϊκά κύτταρα και εξωκυττάρια θεμέλια ουσία και τον έξω χιτώνα που περιέχει μαστοκύτταρα, νευρικές απολήξεις και μικροαγγεία. **b.** Το αρχικό στάδιο της αθηροσκλήρωσης περιλαμβάνει προσκόλληση των λευκοκυττάρων του αίματος στο ενεργοποιημένο ενδοθήλιο, μετανάστευση αυτών στον μέσο χιτώνα, ωρίμανση των μονοκυττάρων σε μακροφάγα, πρόσληψη λιπιδίων και μετατροπή των μακροφάγων σε αφρώδη κύτταρα. **c.** Στη συνέχεια, λεία μυϊκά κύτταρα μεταναστεύουν από τον μέσο στον έσω χιτώνα, πολλαπλασιάζονται και ενισχύεται η παραγωγή

εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας (κολλαγόνο, ελαστίνη, πρωτεογλυκάνες). Τα μακροφάγα και τα λεία μυϊκά κύτταρα της πλάκας μπορούν να υποστούν απόπτωση. Το εξωκυττάριο λίπος που προκύπτει από τα νεκρά κύτταρα συσσωρεύεται στο κέντρο της πλάκας και σχηματίζει έναν λιπιδικό πυρήνα. Οι εξελεγκμένες πλάκες περιέχουν, επίσης, κρυστάλλους χοληστερόλης και μικρά αγγεία. **d.** Η ρήξη του ινώδους καλύμματος της πλάκας επιτρέπει στους παράγοντες πήξης του αίματος να έρθουν σε επαφή με ιστικούς παράγοντες, με αποτέλεσμα τη δημιουργία θρόμβου που εκτείνεται στον αυλό του αγγείου. Αναπαραγωγή εικόνας από Libby P et al. *Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. Nature 2011 19;473:317-25.*

2.3 Πρώιμοι δείκτες ενδοθηλιακής και αγγειακής δυσλειτουργίας σε παιδιά με δυσλιπιδαιμία

Υπερηχογραφικοί δείκτες

Η στεφανιαία αγγειογραφία είναι η εξέταση εκλογής για την αξιολόγηση της μορφολογίας και της λειτουργικής κατάστασης των στεφανιαίων αγγείων. Εκτός από την ανεύρεση στενωτικών βλαβών, μπορεί να μετρά με άμεσο τρόπο την απάντηση του ενδοθηλίου σε αγγειοδιασταλτικές ουσίες. Έχει όμως περιορισμένη χρησιμότητα στα παιδιά, καθώς είναι επεμβατική εξέταση, έχει υψηλό κόστος και προϋποθέτει έκθεση σε ακτινοβολία και σκιαγραφική ουσία. Έχει γίνει προσπάθεια, λοιπόν, για ανάπτυξη άλλων μη επεμβατικών μεθόδων εκτίμησης της ενδοθηλιακής λειτουργίας.

Η αξιολόγηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας σε περιφερικά αγγεία αποτελεί δείκτη της ενδοθηλιακής λειτουργίας και της αγγειοδραστικότητας των στεφανιαίων αγγείων (76). Το πιο κοινό, μη επεμβατικό τεστ που χρησιμοποιείται σήμερα για την αξιολόγηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας είναι η ροο-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή (flow mediated dilation, FMD) της βραχιόνιας αρτηρίας, το οποίο αναπτύχθηκε για πρώτη φορά το 1992 (77). Έχει προταθεί ως μία λειτουργική δοκιμασία που αξιολογεί τη βιοδιαθεσιμότητα του NO στα αγγεία και από την έναρξη της εφαρμογής του θεωρείται αξιόπιστο για την αξιολόγηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας σε ενήλικες και σε παιδιά (78, 79).

Κατά τη διάρκεια του τεστ, προκαλείται αγγειοδιαστολή έπειτα από οξεία αύξηση της αιματικής ροής μετά από κυκλοτερή περίσφιξη του άκρου χεριού (77). Συγκεκριμένα, η υπεραιμία αυξάνει τις ενδοαυλικές δυνάμεις, οι οποίες είναι παράλληλες με τον επιμήκη άξονα των αγγείων και μεταφέρονται με τους μηχανοϋποδοχείς του αυλού στα ενδοθηλιακά κύτταρα (80). Αυτό αυξάνει την έκφραση της G πρωτεΐνης, σηματοδοτώντας την αύξηση της δραστηριότητας του ενζύμου eNOS και την παραγωγή NO (81).

Πολλές μελέτες σε παιδιά με υπερχοληστερολαιμία έχουν αξιολογήσει τη συσχέτιση της δυσλιπιδαιμίας με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, μετρώντας το FMD είτε στη μηριαία είτε στη βραχιόνια αρτηρία, καθώς και αξιολογώντας την ανεξάρτητη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή μετά από εξωγενή χορήγηση μονοξειδίου του αζώτου ή με μετά από χορήγηση τρινιτρικής γλυκερίνης (82, 83). Οι περισσότερες μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί σε παιδιά με heFH και βρήκαν επηρεασμένο FMD από μικρή ηλικία, πριν την ανάδειξη δομικών αγγειακών αλλαγών (84).

Ένας άλλος υπερηχογραφικός δείκτης που χρησιμοποιείται σε ενήλικες και σε παιδιά είναι η μέτρηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα (intima media thickness, IMT) των καρωτίδων ή της κοιλιακής αορτής και δείχνει πρόωμη αγγειακή βλάβη, αποτελώντας ένδειξη υποκλινικής αθηροσκλήρωσης. Σε μια μετα-ανάλυση που διενεργήθηκε το 2014 σε παιδιά με heFH, το IMT τόσο στις καρωτίδες όσο και στη κοιλιακή αορτή ήταν σημαντικά αυξημένο σε σύγκριση με τα μη δυσλιπιδαιμικά παιδιά, υποδεικνύοντας έτσι την πρόωμη ανάπτυξη αθηροσκληρυντικών βλαβών στα παιδιά αυτά (82).

Μέτρηση προφλεγμονωδών και προθρομβωτικών παραγόντων

Η ενδοθηλιακή λειτουργία μπορεί επίσης να αξιολογηθεί μετρώντας στο αίμα δείκτες φλεγμονής και θρόμβωσης που παράγονται από το ενδοθήλιο (51). Φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, όπως η ιντερλευκίνη 1, οι συστηματικοί δείκτες φλεγμονής όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, τα προσκολλητικά μόρια της επιφάνειας του ενδοθηλίου, όπως το μόριο προσκόλλησης των αγγειακών κυττάρων-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1), το διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1), και το μόριο προσκόλλησης των λευκοκυττάρων-1 (endothelial-leukocyte adhesion molecule-1, ELAM-1 ή E-σελεκτίνη) είναι πιθανοί δείκτες ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας (49, 51). Ο αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου-1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) έχει έναν ξεκάθαρο ρόλο στην παθοφυσιολογία της αθηροσκλήρωσης και η παραγωγή του αυξάνεται από το ενεργοποιημένο ενδοθήλιο (85).

Σε μια μελέτη 38 παιδιών με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία, τα παιδιά είχαν έναν προφλεγμονώδη και προθρομβωτικό φαινότυπο σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Δείκτες φλεγμονής και θρόμβωσης όπως οι δείκτες ICAM-1, IL-1 β και PAI-1 ήταν αυξημένοι στην ομάδα των παιδιών με υπερχοληστερολαιμία σε σύγκριση με τα υγιή παιδιά (86).

2.4 Θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας και αναστρέψιμότητα της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας

Υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι αναστρέψιμη, ειδικά σε μικρή ηλικία (29) και κυρίως όταν η θεραπεία ξεκινήσει εγκαίρως πριν την εγκατάσταση δομικών αλλαγών στο τοίχωμα των αγγείων (87). Αλλαγές του τρόπου ζωής, όπως η υγιεινή διατροφή και η φυσική άσκηση, πρέπει να προτείνονται σε όλους τους ασθενείς που έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου (25). Διαιτητικά μέτρα, όπως η εφαρμογή μεσογειακής διατροφής και η αυξημένη πρόσληψη βιταμινών C και E, που έχουν αντιοξειδωτική δράση, μπορούν να μειώσουν τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης και να βελτιώσουν τους επηρεασμένους υπερηχογραφικούς δείκτες (88-91).

Φαρμακευτική αγωγή

Τα υγιεινοδιαιτητικά μέτρα συνήθως δεν επαρκούν να επιτύχουν μείωση της LDL χοληστερόλης σε επίπεδα κάτω από 130 mg/dl στα παιδιά με σοβαρή γενετική δυσλιπιδαιμία ή με συννοσηρότητες (σακχαρώδη διαβήτη τύπου I ή χρόνια νεφρική νόσο). Η φαρμακευτική αγωγή απευθύνεται σχεδόν αποκλειστικά σε παιδιά με γενετική δυσλιπιδαιμία, ενώ η απόφαση για έναρξη φαρμακευτικής αγωγής στηρίζεται στα επίπεδα της LDL χοληστερόλης, στο οικογενειακό ιστορικό πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου και στην παρουσία παραγόντων ή καταστάσεων που αυξάνουν τον κίνδυνο αθηροσκλήρωσης.

Σύμφωνα με το National Cholesterol Education Program (NCEP) φαρμακευτική θεραπεία δε συστήνεται σε παιδιά κάτω των 10 ετών (και πριν την εμμηναρχή στα κορίτσια) πριν δοκιμαστεί η εφαρμογή αλλαγών στον τρόπο ζωής για 6 με 12 μήνες (31). Σε παιδιά κάτω των 10 ετών η θεραπεία στηρίζεται κυρίως σε υγιεινοδιαιτητικές παρεμβάσεις. Οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας και της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης (92) προτείνουν την έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής σε παιδιά με FH σε ηλικία 6-10 ετών αρχικά σε χαμηλές δόσεις και στην πορεία αύξηση της δόσης έως την επίτευξη του επιθυμητού αποτελέσματος.

Τα φάρμακα που μπορούν να χρησιμοποιηθούν στα παιδιά είναι οι στατίνες και η εζετιμίμπη (93). Εκτός από την άμεση ευεργετική δράση τους στο αγγειακό τοίχωμα,

υπάρχουν ενδείξεις ότι οι στατίνες έχουν μια σειρά από άλλες δράσεις, ανεξάρτητες της μείωσης των λιπιδίων, που ονομάζονται πλειοτροπικές δράσεις στο αγγειακό τοίχωμα. Μία από αυτές είναι η αύξηση της έκφρασης της eNOS.

Η αποτελεσματικότητα των στατινών έχει αποδειχθεί σε αρκετές μελέτες σε παιδιατρικούς πληθυσμούς, κυρίως σε παιδιά με heFH (94, 95). Η χορήγηση στατινών βρέθηκε ότι αναστρέφει τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, εκτιμώμενη υπερηχογραφικά, αλλά και μειώνει τον φλεγμονώδη φαινότυπο των παιδιών με FH (87, 96). Ο προβληματισμός για την ασφάλεια της μακροχρόνιας χορήγησης στατινών στα παιδιά προκύπτει κυρίως από το γεγονός ότι η χοληστερόλη αποτελεί βασικό συστατικό των κυτταρικών μεμβρανών και είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη τόσο του εγκεφάλου όσο και συνολικά του οργανισμού (97). Επιπλέον, η χοληστερόλη έχει σημαντικό ρόλο στη βιοσύνθεση των στεροειδών ορμονών. Τόσο η βραχυχρόνια όσο και η μακροχρόνια χορήγηση στατινών αποδείχθηκε ασφαλής στα παιδιά όσον αφορά την ηπατική και μυϊκή λειτουργία καθώς και τη σεξουαλική ωρίμανση (98-101).

3 Η επίδραση της δυσλιπιδαιμίας στη νεφρική λειτουργία

Η δυσλιπιδαιμία, ως παράγοντας κινδύνου ανάπτυξης αγγειακής νόσου, μπορεί να επιφέρει βλάβη σε πολλαπλά όργανα. Μέσω της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας που προκαλείται, πιθανά να επηρεάζει το ενδοθήλιο των σπειραμάτων και τη νεφρική λειτουργία. Τα περισσότερα δεδομένα για την επίδραση της δυσλιπιδαιμίας στη δομή των σπειραμάτων και τη λειτουργία τους έχουν προκύψει από πειραματικές μελέτες και έχουν προταθεί διάφοροι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί (102, 103). Στους ενήλικες υπάρχουν μελέτες που εκτίμησαν την επίδραση της δυσλιπιδαιμίας στην εξέλιξη της προϋπάρχουσας νεφρικής νόσου, αλλά και στην πρόκληση νεφρικής δυσλειτουργίας σε μέχρι πρότινος φυσιολογικούς νεφρούς (104-106). Τα αποτελέσματα από αυτές τις μελέτες είναι αντικρουόμενα. Στα παιδιά οι αντίστοιχες μελέτες είναι λίγες (107).

3.1 Δείκτες εκτίμησης της νεφρικής λειτουργίας στα παιδιά

Ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (glomerular filtration rate, GFR) αποτελεί χρήσιμο δείκτη εκτίμησης της νεφρικής λειτουργίας και εξαρτάται από την αιματική ροή των νεφρικών αρτηριών και από τον αριθμό των λειτουργικών νεφρώνων. Η μέθοδος αναφοράς για τη μέτρηση του GFR, υπολογίζοντας τη νεφρική κάθαρση ινουλίνης, δε χρησιμοποιείται συχνά λόγω της μη εύκολης διαθεσιμότητας της ινουλίνης και της δύσκολης τεχνικής που απαιτείται (108).

Στην κλινική πράξη ο GFR υπολογίζεται με βάση την κάθαρση κρεατινίνης. Η κρεατινίνη προέρχεται από την αποδόμηση της κρεατίνης, η οποία συντίθεται στο ήπαρ και τους νεφρούς και αποθηκεύεται κυρίως στους γραμμωτούς μύες (109). Τα επίπεδα της κρεατινίνης στον ορό εξαρτώνται κυρίως από την ενδογενή παραγωγή της. Η κρεατινίνη, ως μόριο μικρού μεγέθους, διαχέεται ελεύθερα μέσω της σπειραματικής μεμβράνης αλλά απεκκρίνεται εν μέρει και μέσω των νεφρικών σωληναρίων (110). Η φυσιολογική τιμή των επιπέδων κρεατινίνης στην παιδική ηλικία εξαρτάται από την ηλικία και τη μυϊκή μάζα. Εφόσον στα παιδιά η μυϊκή μάζα σχετίζεται περισσότερο με το ύψος απ' ό,τι με το βάρος ή την επιφάνεια σώματος, οι εξισώσεις του εκτιμώμενου GFR (estimated GFR, eGFR) με βάση την κρεατινίνη χρησιμοποιούν το ύψος σαν διορθωτικό συντελεστή (111).

Ο υπολογισμός του GFR με βάση την κρεατινίνη δε θεωρείται πλήρως ακριβής, ειδικά στην παιδική ηλικία, για αυτό νέοι ενδογενείς δείκτες έχουν αρχίσει να χρησιμοποιούνται στις διεθνείς οδηγίες για την εκτίμηση του eGFR και της νεφρικής λειτουργίας (Πίνακας 9) (112).

Πίνακας 9. Ενδογενείς δείκτες εκτίμησης της νεφρικής λειτουργίας

Δείκτης	Μοριακό βάρος (Da)	Παραγωγή	Κατανομή	Παράγοντες που επηρεάζεται
Κρεατινίνη	113	Μύες	Ολικό υγρό σώματος	Μυϊκή μάζα, διατροφή, φάρμακα
Συστατίνη C	13300	Εμπύρηνα κύτταρα	Εξωκυττάριο υγρό	Θυρεοειδική δυσλειτουργία, γλυκοκορτικοειδή

Η συστατίνη C είναι μια χαμηλού μοριακού βάρους πρωτεΐνη που αποτελείται από 120 αμινοξέα, κωδικοποιείται από το γονίδιο CST3 και ανήκει στην οικογένεια των αναστολέων της πρωτεάσης της λυσοσωμικής κυστεΐνης (113, 114). Λόγω του μικρού της μεγέθους, της μη πρόσδεσής της με πρωτεΐνες και της κατιονικής φύσης της διηθείται ελεύθερα από το σπείραμα (115). Σε υγιή άτομα δεν απεκκρίνεται από τους νεφρούς, απορροφάται από τα κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου αλλά καταβολίζεται άμεσα και έτσι δεν επιστρέφει στην κυκλοφορία (116). Το αποτέλεσμα είναι ότι βρίσκεται σε ελάχιστες συγκεντρώσεις στα ούρα, για αυτό αποτελεί δείκτη εκτίμησης του GFR μόνο όταν μετράται στον ορό.

Η συστατίνη C έχει προταθεί σαν πιο αξιόπιστος δείκτης της νεφρικής λειτουργίας από την κρεατινίνη του ορού, καθώς μπορεί να καταδείξει μικρότερες αλλαγές του GFR και επηρεάζεται λιγότερο από την ηλικία, το φύλο, τη φυλή, τη μυϊκή μάζα και τη φαρμακευτική αγωγή (117, 118). Έχουν προταθεί διάφορες εξισώσεις για τον eGFR στα παιδιά με βάση τη συστατίνη C καθώς και τον συνδυασμό κρεατινίνης και συστατίνης C. Η συστατίνη C μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση του eGFR σε παιδιά με μη φυσιολογική μυϊκή μάζα ή σε καταστάσεις όπου η σωληναριακή απέκκριση της κρεατινίνης μειώνεται (όπως στη χορήγηση τριμεθοπρίμης) (119). Όμως, η συστατίνη C μπορεί να επηρεαστεί από παράγοντες όπως η χορήγηση κορτικοστεροειδών ή η διαταραχή της θυρεοειδικής

λειτουργίας (120, 121). Με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες πρέπει να αξιολογείται ο eGFR βάση τα επίπεδα κρεατινίνης και συστατίνης C και όχι μόνο με τις απόλυτες τιμές ξεχωριστά. Η εξίσωση Schwartz_{cysC} με βάση τη συστατίνη C και η εξίσωση Schwartz_{CKiD} με βάση το συνδυασμό των επιπέδων κρεατινίνης και συστατίνης C (122) βρέθηκαν να έχουν υψηλότερη ακρίβεια σε σχέση με άλλες υπάρχουσες εξισώσεις εκτίμησης του eGFR στα παιδιά, ακόμα και της κλασικής Schwartz_{bedside} εξίσωσης που βασίζεται μόνο στα επίπεδα κρεατινίνης ορού (123).

Η απέκκριση αλβουμίνης στα ούρα μετράται είτε σε συλλογή ούρων 24ώρου είτε σε τυχαίο δείγμα. Ο υπολογισμός της 24ωρης απέκκρισης αλβουμίνης στα ούρα θεωρείται η μέθοδος εκλογής, παρ' όλα αυτά λόγω της δύσκολης συλλογής, υπολογίζεται συχνά ο λόγος αλβουμίνης προς κρεατινίνη ούρων σε τυχαίο δείγμα ούρων. Ο λόγος αλβουμίνης προς κρεατινίνη ούρων είναι δείκτης πειραματικής διαταραχής. Η επιδείνωση της αλβουμινουρίας προηγείται της επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας. Επίσης, ο λόγος αλβουμίνης προς κρεατινίνη ούρων θεωρείται δείκτης διάχυτης αγγειακής βλάβης και συγκεκριμένα ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, συστηματικής φλεγμονής και ενεργοποίησης του συστήματος ρενίνης (53).

3.2 Η επίδραση της δυσλιπιδαιμίας στη νεφρική λειτουργία και δομή σε πειραματικές μελέτες

Σε πειραματικές μελέτες, η υπερχοληστερολαιμία προκάλεσε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στους νεφρούς επηρεάζοντας τόσο την εξαρτώμενη όσο και την ανεξάρτητη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή, μειώνοντας τη βιοδιαθεσιμότητα του NO ή την απάντηση στο NO (124). Ο eGFR ήταν ήδη επηρεασμένος από μικρή ηλικία στα ποντίκια (102) υποδεικνύοντας ότι η νεφρική βλάβη ήταν ανεξάρτητη από τη στένωση της νεφρικής αρτηρίας (125), καθώς οι αθηρωματικές πλάκες εμφανίζονται σε μεγαλύτερη ηλικία (102, 126, 127). Επίσης, διαπιστώθηκε πρωτεϊνουρία (128-130), η οποία αποδόθηκε στη συσσώρευση λιπιδίων στο νεφρικό παρέγχυμα και βλάβη των ποδοκυττάρων (129).

Η δυσλιπιδαιμία βρέθηκε ότι προκαλεί δομικές αλλαγές στο νεφρικό παρέγχυμα σε πειραματικές μελέτες, με αύξηση της μεσαγγειακής ουσίας, σπειραματοσκλήρυνση και σωληναριοδιάμεση ίνωση. Η παθογένεια της σπειραματοσκλήρυνσης είναι παρόμοια με αυτής της αθηροσκλήρωσης (131). Η υπερχοληστερολαιμία προκαλεί συσσώρευση και εναπόθεση μακροφάγων στο σπείραμα, τα οποία αφού προσλάβουν λίπος, μετατρέπονται

σε αφρώδη κύτταρα (132). Τα ενεργοποιημένα μακροφάγα, κυρίως υπό την επίδραση της οξειδωμένης LDL χοληστερόλης, οδηγούν σε συσσώρευση εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και αύξηση του μεσαγγείου (133). Σημαντικό ρόλο σε αυτές τις διαδικασίες παίζει η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η ανάπτυξη φλεγμονής και το αυξημένο οξειδωτικό stress. Από τη μία πλευρά, η υπερχοληστερολαιμία προάγει τη σύνθεση και συσσώρευση εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας μέσω της ενεργοποίησης του μετατρεπτικού αυξητικού παράγοντα-β1 (transforming growth factor-β1, TGF-β1) και άλλων παραγόντων (134), ενώ από την άλλη, μειώνει τη έκφραση των μεταλλοπρωτεϊνών της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας που είναι υπεύθυνες για την αποδόμησή της. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η ανάπτυξη νεφρικής ίνωσης, περιαγγειακής και σωληναριοδιάμεσης που οφείλεται στη διαταραχή της ισορροπίας ανάπτυξης και αποδόμησης του νεφρικού ιστού (134).

3.3 Μελέτες σε ενήλικες

Οι μελέτες που εξετάζουν την επίδραση της δυσλιπιδαιμίας στη νεφρική λειτουργία σε ενήλικες έχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Στη μελέτη Physicians' Health Study (PHS) ο κίνδυνος για νεφρική ανεπάρκεια ήταν διπλάσιος σε φαινομενικά υγιείς ενήλικες άνδρες που είχαν μειωμένα επίπεδα HDL χοληστερόλης, αυξημένα επίπεδα non-HDL χοληστερόλης και αυξημένο λόγο ολικής προς HDL χοληστερόλη (135). Αυτές οι παράμετροι λιπιδίων σχετίστηκαν με αύξηση της κρεατινίνης και μείωση του GFR σε παρακολούθηση διάρκειας 14 ετών (135). Στην Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) μελέτη, οι ενήλικες με υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων και μειωμένα επίπεδα HDL χοληστερόλης βρισκόταν σε μεγαλύτερο κίνδυνο για αύξηση της κρεατινίνης κατά τουλάχιστον 0,4 mg/dl σε παρακολούθηση διάρκειας 2,9 ετών (104). Επιπλέον, οι υψηλότερες τιμές τριγλυκεριδίων και Lp(a) σχετίστηκαν με μεγαλύτερη αύξηση της κρεατινίνης. Στην ίδια μελέτη, η LDL χοληστερόλη, η ολική χοληστερόλη και η apoB δε βρέθηκαν να έχουν κάποια επίδραση στα επίπεδα κρεατινίνης του ορού (104). Μεταξύ όλων των λιπιδαιμικών παραμέτρων, τα τριγλυκερίδια είχαν την ισχυρότερη συσχέτιση με μια μελλοντική ανάπτυξη νεφρικής δυσλειτουργίας (104).

Αξίζει να αναφερθεί ότι αυτό το λιπιδαιμικό προφίλ, δηλαδή αυξημένα τριγλυκερίδια και μειωμένη HDL χοληστερόλη, συνοδεύει το μεταβολικό σύνδρομο και τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, δύο κλινικές οντότητες που σχετίζονται με νεφρική δυσλειτουργία. Όπως, στη μελέτη ARIC, η παρατηρούμενη συσχέτιση δυσλιπιδαιμίας και νεφρικής

δυσλειτουργίας δεν ήταν ανεξάρτητη από την αντίσταση στην ινσουλίνη (104). Ο υψηλός λόγος τριγλυκεριδίων προς HDL χοληστερόλη αναγνωρίστηκε ως παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη χρόνιας νεφρικής νόσου σε ενήλικες, ανεξάρτητα από την αρτηριακή υπέρταση, την παχυσαρκία και τον σακχαρώδη διαβήτη. Στη συγκεκριμένη μελέτη ο αυξημένος λόγος τριγλυκεριδίων προς HDL χοληστερόλη σχετίστηκε με αυξημένο επιπολασμό εμφάνισης πρωτεϊνουρίας (136). Βέβαια, αυτή η συσχέτιση ήταν πιο εμφανής σε διαβητικά και υπερτασικά άτομα, υποδεικνύοντας έτσι ότι επικρατεί ένας φαύλος κύκλος μεταξύ της αθηρογόνου δυσλιπιδαιμίας, του σακχαρώδη διαβήτη και της ανάπτυξης χρόνιας νεφρικής νόσου (136).

Η Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 2.891 νέοι ενήλικες, δεν ανέδειξε κάποια συσχέτιση μεταξύ της υπερλιπιδαιμίας και της μείωσης του eGFR, σε αντίθεση με το BMI που αποδείχθηκε παράγοντας κινδύνου για τη νεφρική δυσλειτουργία (137). Σε αυτή τη μελέτη, ως υπερλιπιδαιμία ορίστηκαν τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης άνω των 130 mg/dl ή η ανάγκη χρήσης υπολιπιδαιμικών φαρμάκων. Στην πλειοψηφία των υπαρχόντων μελετών η διερεύνηση της επίδρασης της δυσλιπιδαιμίας στη νεφρική λειτουργία γινόταν με παθολογικές τιμές άλλων λιπιδίων πέραν της LDL χοληστερόλης. Μια εξήγηση που η CARDIA μελέτη ανέδειξε διαφορετικά αποτελέσματα, μπορεί να βασίζεται στη διαφορετική επίδραση των διαφόρων λιπιδαιμικών παραμέτρων στη νεφρική λειτουργία, ή στο γεγονός ότι η παρατηρούμενη συσχέτιση μεταξύ των τριγλυκεριδίων και της HDL χοληστερόλης στη νεφρική λειτουργία δεν είναι ανεξάρτητη αλλά αντανακλά την επίδραση του μεταβολικού συνδρόμου ή του σακχαρώδη διαβήτη στη νεφρική λειτουργία.

3.4 Μελέτες σε παιδιά

Δεδομένα που να αφορούν την επίδραση της δυσλιπιδαιμίας στη νεφρική λειτουργία στον παιδιατρικό πληθυσμό είναι πολύ λίγα και δεν υπάρχει κάποια μελέτη στη βιβλιογραφία που να εξετάζει τη νεφρική λειτουργία σε παιδιά με δυσλιπιδαιμία χωρίς την παρουσία άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου όπως η παχυσαρκία, το μεταβολικό σύνδρομο ή ο σακχαρώδης διαβήτης.

3.5 Ο ρόλος της δυσλιπιδαιμίας στην εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου

Η επίδραση της δυσλιπιδαιμίας στην επιδείνωση της νεφρικής νόσου έχει μελετηθεί πιο εκτενώς. Ο επιπολασμός της δυσλιπιδαιμίας σε έδαφος προϋπάρχουσας νεφρικής νόσου εξαρτάται από την αιτία της χρόνιας νεφρικής νόσου (XNN) αλλά και από τα επίπεδα του eGFR και της πρωτεϊνουρίας (138). Σε μια μεγάλη προοπτική μελέτη κοόρτης σε παιδιά με XNN, το 45% των συμμετεχόντων είχε τουλάχιστον μία παθολογική τιμή λιπιδίων και περίπου τα μισά από αυτά τα παιδιά είχαν μικτή δυσλιπιδαιμία (139). Η δυσλιπιδαιμία της XNN στα παιδιά χαρακτηρίζεται κυρίως από υπερτριγλυκεριδαιμία και μειωμένα επίπεδα HDL χοληστερόλης και από επιπλέον ποιοτικές διαταραχές των λιποπρωτεϊνών με την παρουσία μικρών πυκνών LDL σωματιδίων, οξειδωμένης LDL χοληστερόλης και μειωμένη δραστηριότητα των ενζύμων που είναι υπεύθυνα για τον μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών (139-141). Παρομοίως, η πρωτεϊνουρική νεφρική νόσος συνοδεύεται από υπερχοληστερολαιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία και αυξημένα επίπεδα πλούσιων σε apoB λιποπρωτεϊνών (142). Τόσο στην XNN όσο και στο νεφρωσικό σύνδρομο, είναι αμφισβητούμενο για το εάν η υπερλιπιδαιμία και η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας έχουν σχέση αιτίας και αποτελέσματος.

Ορισμένες μελέτες σε ενήλικες έδειξαν ότι οι διαταραχές των λιπιδίων που εμφανίζονται στην XNN επιτάχυναν τον ρυθμό έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας (105, 143) και ότι η υπερλιπιδαιμία ήταν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εξέλιξη της διαβητικής νεφροπάθειας (144, 145). Σε αντίθεση με αυτά τα ευρήματα, η Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) μελέτη που διενεργήθηκε σε νέους ενήλικες και ηλικιωμένους με XNN, δε βρήκε επίδραση της διαταραχής του μεταβολισμού των λιπιδίων στην εξέλιξη της νεφρικής βλάβης per se εξαιρώντας τους άλλους παράγοντες κινδύνου (106). Επιπλέον, στην ίδια μελέτη και σε ασθενείς με ήπια πρωτεϊνουρία, τα επίπεδα ολικής και LDL χοληστερόλης είχαν αντίστροφη συσχέτιση με την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, υποδεικνύοντας πιθανώς ότι η πρωτεϊνουρία αποτελεί μείζονα παράγοντα κινδύνου και συχνά συνυπάρχει με άλλους παράγοντες κινδύνου επιδείνωσης της XNN (106).

Παρ' ότι παρόμοιες μελέτες σε παιδιά είναι σπάνιες, υπάρχουν ενδείξεις ότι η δυσλιπιδαιμία σχετίζεται με την επιδείνωση της XNN στον παιδιατρικό πληθυσμό (146). Στην Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) μελέτη που αφορούσε παιδιά, η ύπαρξη δυσλιπιδαιμίας μείωσε κατά 40% τον χρόνο που απαιτούνταν για την έναρξη νεφρικής κάθαρσης ή για μείωση του GFR στο μισό (146). Η σοβαρή υπερλιπιδαιμία σχετίστηκε με

επιδείνωση της μικροαλβουμινουρίας και πρωτεϊνουρίας σε παιδιά και νέους ενήλικες με γλυκογονίαση τύπου 1 (147). Παρά την ύπαρξη αυτών των μελετών, είναι δύσκολο να υποστηριχθεί αδιαμφισβήτητα ότι η σχέση που παρατηρείται μεταξύ της δυσλιπιδαιμίας και της επιδείνωσης της υπάρχουσας νεφρικής νόσου είναι σχέση αιτίας και αποτελέσματος, τόσο στους ενήλικες όσο και στα παιδιά.

3.6 Ο ρόλος της υπολιπιδαιμικής αγωγής στην αναστρεψιμότητα της νεφρικής δυσλειτουργίας

Προκειμένου να διαλευκανθεί η επίδραση της δυσλιπιδαιμίας στη νεφρική λειτουργία, θα πρέπει να εξετασθεί και ο ρόλος της υπολιπιδαιμικής αγωγής στην εξέλιξη της νεφρικής νόσου. Ένα ερώτημα που προκύπτει είναι αν η θεραπεία της υπερλιπιδαιμίας μπορεί να επιβραδύνει την πρόοδο της νεφρικής νόσου.

Ο ευεργετικός ρόλος της υπολιπιδαιμικής αγωγής στη νεφρική λειτουργία δεν είναι ξεκάθαρος. Σε μια μεταανάλυση που αφορούσε άτομα άνω των 18 ετών, η θεραπεία με στατίνες οδήγησε σε μείωση του ρυθμού απώλειας της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο, αλλά δεν είχε την ίδια επίδραση σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, υπέρταση ή σπειραματονεφρίτιδα (148), πιθανά διότι τα νοσήματα αυτά συνέβαλαν ανεξάρτητα και από μόνα τους στην επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Σε άλλη μελέτη (n=18) οι στατίνες επίσης μείωσαν τα επίπεδα κρεατινίνης και συστατίνης C στον ορό (149). Η Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) μελέτη αφορούσε ελληνικό πληθυσμό και έδειξε ότι η κάθαρση κρεατινίνης βελτιώθηκε σε ενήλικες με δυσλιπιδαιμία και στεφανιαία νόσο μετά από τη χορήγηση στατινών (150).

Αντιθέτως, άλλες μελέτες δεν έδειξαν στατιστικά σημαντικό όφελος από τη χρήση στατινών στη νεφρική λειτουργία. Στην Assessment of Clinical Usefulness in CKD patients with Atorvastatin (ASUCA) μελέτη, η χορήγηση στατινών και η μείωση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης, δε μείωσε τη συνολική θνητότητα από ΧΝΝ (151). Επίσης, σε μια μεταανάλυση 18 τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών που αφορούσαν ενήλικες με ΧΝΝ, η υπολιπιδαιμική αγωγή δεν εμπόδισε την εξέλιξη της νεφρικής νόσου σε τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια (152).

Η χορήγηση στατινών μείωσε σε μέτριο βαθμό τη σοβαρότητα της πρωτεϊνουρίας σε ενήλικες με σπειραματονεφρίτιδα, σακχαρώδη διαβήτη ή υπέρταση (148), και επίσης βελτίωσε την πρωτεϊνουρία και τις δομικές αλλαγές στο νεφρικό παρέγχυμα, μειώνοντας τις εναποθέσεις λιπιδίων σε αυτό, σε άτομα με ιδιοπαθές νεφρωσικό σύνδρομο (153).

Πειραματικές μελέτες απέδειξαν ότι το αποτέλεσμα των στατινών στη μείωση της πρωτεϊνουρίας οφείλεται στην ευεργετική δράση στα ποδοκύτταρα καθώς μειώνουν τη βλάβη και την απόπτωσή τους (154, 155). Μια ποικιλία μηχανισμών προτάθηκε από άλλες πειραματικές μελέτες για την πιθανή ευεργετική επίδραση των στατινών στην προστασία της νεφρικής λειτουργίας. Εκτός από τη μείωση των λιπιδίων, οι στατίνες έχουν επιπλέον πλειοτροπικές δράσεις (156). Σε πειραματικές μελέτες, οι στατίνες οδήγησαν σε μείωση της εναπόθεσης λιπιδίων στο σπείραμα (157) και σε αύξηση της έκφρασης της eNOS (158, 159), ενώ περιόρισαν και την αύξηση των νεφρικών αγγειακών αντιστάσεων (160).

4 Σκοπός της μελέτης

Σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής ήταν να αξιολογηθεί η επίδραση της δυσλιπιδαιμίας στην ενδοθηλιακή και νεφρική λειτουργία. Συγκεκριμένα, σκοπός ήταν να αξιολογηθούν πρώιμοι δείκτες ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας (FMD) και πρώιμων αγγειακών αλλαγών υποκλινικής αθηροσκλήρωσης (cIMT), καθώς και πρώιμοι δείκτες νεφρικής δυσλειτουργίας (συστατίνη C, eGFR, β2-μικροσφαιρίνη, απέκκριση αλβουμίνης στα ούρα) σε παιδιά και εφήβους με πρωτοπαθή δυσλιπιδαιμία.

5 Υλικό και μέθοδοι

5.1 Πληθυσμός της μελέτης

Πρόκειται για μία συγχρονική μελέτη παρατήρησης, ασθενών-μαρτύρων, στην οποία συμμετείχαν 100 παιδιά με δυσλιπιδαιμία, ηλικίας 7 με 16 ετών που προσήλθαν διαδοχικά στο Παιδονεφρολογικό Εξωτερικό Ιατρείο του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων και στο Ιατρείο Πρόληψης Καρδιαγγειακού Κινδύνου Παίδων και Εφήβων του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων σε διάστημα τριών ετών, από τον Ιανουάριο του 2017 έως τον Ιανουάριο του 2020. Ως δυσλιπιδαιμία ορίστηκαν τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης ή των τριγλυκεριδίων άνω της 95^{ης} εκατοστιαίας θέσης για το φύλο και την ηλικία, ή τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης κάτω της 3^{ης} εκατοστιαίας θέσης για την ηλικία και το φύλο με βάση τις καμπύλες που δημοσιεύθηκαν το 2008 (25). Τα δυσλιπιδαιμικά παιδιά είχαν πρωτοπαθή δυσλιπιδαιμία, αλλά δεν συμπεριλήφθηκαν παιδιά με οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Την ομάδα ελέγχου αποτέλεσε ίσος αριθμός παιδιών αντίστοιχης ηλικίας και φύλου χωρίς ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό δυσλιπιδαιμίας που προσήλθαν στο Εξωτερικό Παιδιατρικό Ιατρείο στα πλαίσια προγραμματισμένου επανελέγχου. Η αιτία προσέλευσης των παιδιών της ομάδας ελέγχου αφορούσε έλεγχο δυσκοιλιότητας, επεισοδίου απώλειας συνείδησης, κεφαλαλγίας ή καρδιακού φυσήματος. Κανένα από τα παιδιά που συμμετείχαν στη μελέτη δεν είχαν ατομικό ιστορικό νεφρικής νόσου ενώ τα παιδιά που λάμβαναν υπολιπιδαιμική αγωγή δε συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Όλα τα παιδιά προέρχονταν από τη δυτική Ελλάδα και κυρίως από την Ήπειρο.

Κάθε παιδί αντιστοιχήθηκε σε έναν κωδικό και η καταγραφή των δεδομένων έγινε ανώνυμα. Υπογεγραμμένη γραπτή συναίνεση κηδεμόνα λήφθηκε για όλα τα παιδιά έπειτα από λεπτομερή ενημέρωση των γονέων για το σκοπό και το είδος της μελέτης. Η μελέτη εγκρίθηκε από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων (αριθμός πρωτοκόλλου 8788/5-4-2017), ενώ επίσης καταχωρήθηκε και στη βάση ClinicalTrials.gov (identifier: NCT03856476).

Στα παιδιά, κατά την προσέλευση τους, λήφθηκε πλήρες οικογενειακό και ατομικό ιστορικό. Στο οικογενειακό ιστορικό δόθηκε ιδιαίτερη έμφαση στην ύπαρξη θετικού ιστορικού για σακχαρώδη διαβήτη, αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, πρώιμη καρδιαγγειακή νόσο και χρόνια νεφρική νόσο. Ύπαρξη οποιασδήποτε συννοσηρότητας που μπορεί να επηρεάσει τα επίπεδα των λιπιδίων, όπως ενδοκρινικές, νεφρικές και ηπατικές διαταραχές ελήφθησαν υπόψη.

Έγινε πλήρης καταγραφή των ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών. Μετρήθηκε το βάρος σώματος σε κιλά, με ηλεκτρονική ζυγαριά και με το παιδί να φέρει ελαφριά ρούχα. Το ύψος σώματος μετρήθηκε σε εκατοστά με τη βοήθεια προσαρμοσμένου στον τοίχο αναστημόμετρου και με το παιδί χωρίς να φοράει παπούτσια. Από τις τιμές βάρους και ύψους υπολογίστηκε ο δείκτης μάζας σώματος (body mass index, BMI) με τον τύπο $BMI = \frac{\text{βάρος σώματος (kg)}}{(\text{ύψος σώματος σε m})^2}$. Για την αξιολόγηση του BMI χρησιμοποιήθηκαν οι καμπύλες για την ηλικία και το φύλο που παρέχονται από το Ινστιτούτο Υγείας Παιδιού. Τιμές του BMI στη γραμμή «25» ή άνω αυτής καθορίζουν την προ-παχυσαρκία (υπέρβαρο παιδί) ενώ τιμές του BMI στη γραμμή «30» ή άνω αυτής καθορίζουν την παχυσαρκία.

Η αρτηριακή πίεση μετρήθηκε στη δεξιά βραχιόνια αρτηρία με μανομετρικό πιεσόμετρο, με το παιδί σε καθιστή θέση και σε κατάσταση ηρεμίας, και υπολογίστηκε ως η μέση τιμή τριών διαδοχικών μετρήσεων. Η περίμετρος κοιλίας υπολογίστηκε με ελαστική μεζούρα στο σημείο που αντιστοιχεί στο μέσο της απόστασης μεταξύ της τελευταίας ψηλαφήσιμης πλευράς και της λαγόνιας ακρολοφίας, στο τέλος της εκπνοής, με το παιδί να βρίσκεται σε όρθια θέση και τα χέρια του να βρίσκονται κοντά στον κορμό, με βάση τις οδηγίες του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (World Health Organization, WHO) (161) και όπως έχει περιγραφεί από πρόσφατες ελληνικές μελέτες (162).

Κατά την κλινική εξέταση αναζητήθηκαν κλινικά σημεία δυσλιπιδαιμίας, όπως γεροντότοξο, τενόντια ξανθώματα, ξανθελάσματα και πάχυνση αχιλλείου. Το πάχος του αχιλλείου τένοντα αξιολογήθηκε κλινικά. Η ύπαρξη μελανίζουσας ακάνθωσης, ως κλινικό σημείο μεταβολικού συνδρόμου και αντίστασης στην ινσουλίνη, εκτιμήθηκε στον αυχένα, στις μασχαλιαίες χώρες, στις βουβωνικές περιοχές και σε άλλα σημεία του σώματος.

5.2 Εργαστηριακές εξετάσεις

Τα δείγματα αίματος ελήφθησαν μετά από δωδεκάωρη νηστεία. Σε κάθε συμμετέχοντα πραγματοποιήθηκε γενική εξέταση αίματος και βιοχημικός έλεγχος που περιελάμβανε τα επίπεδα γλυκόζης, κρεατινίνης, ηλεκτρολυτών και ουρικού οξέος. Έγινε, επίσης, αναλυτικός λιπιδαιμικός έλεγχος όπου μετρήθηκε η ολική χοληστερόλη, η HDL χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, οι apoB και apoA-I καθώς και η Lp(α). Η LDL χοληστερόλη υπολογίστηκε από τη Friedewald εξίσωση: $LDL \text{ χοληστερόλη} = \text{ολική χοληστερόλη} - HDL \text{ χοληστερόλη} - (\text{Τριγλυκερίδια}/5)$ (163). Επίσης, υπολογίστηκε η non-HDL χοληστερόλη = ολική χοληστερόλη - HDL χοληστερόλη και ο λόγος τριγλυκεριδίων προς HDL χοληστερόλη.

Λήφθηκε τυχαίο δείγμα ούρων για γενική ανάλυση ούρων και βιοχημική εξέταση ούρων. Συγκεκριμένα στα ούρα μετρήθηκαν η β2-μικροσφαιρίνη και ο λόγος αλβουμίνης προς κρεατινίνη. Οι εξετάσεις αυτές πραγματοποιήθηκαν στα αντίστοιχα εργαστήρια του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Ο eGFR υπολογίστηκε με τη new Schwartz formula όπου $eGFR = 41,3x[\text{ύψος σώματος(m)}/\text{κρεατινίνη ορού}]$ (111). Ο eGFR υπολογίστηκε επίσης με βάση τα επίπεδα της συστατίνης C στον ορό χρησιμοποιώντας τη $Schwartz_{cysC}$ formula: $eGFR = 70.69x(cysC^{-0.931})$ (122). Αυτή η εξίσωση υπολογισμού του eGFR με βάση τη συστατίνη C βρέθηκε να έχει υψηλότερη ακρίβεια σε σχέση με άλλες προτεινόμενες εξισώσεις (123). Δείγμα ορού στάλθηκε στο Εργαστήριο Τομέα Υγείας παιδιού, όπου μετρήθηκαν τα επίπεδα της 25(OH)D βιταμίνης και της συστατίνης C.

5.3 Περιγραφή των εργαστηριακών μεθόδων

Από κάθε ασθενή έγινε λήψη δείγματος αίματος σε ειδικά σωληνάκια (BD Vacutainer SST II, Plymouth UK) και δείγμα ούρων σε αποστειρωμένα δοχεία συλλογής ούρων. Ο ορός του αίματος διαχωρίστηκε μετά από φυγοκέντρηση 15 λεπτών σε 1500g. Τα δείγματα ούρων φυγοκεντρήθηκαν (Hettich, UNIVERSAL II) για 10 λεπτά σε 1500g για την αφαίρεση πιθανών ιζημάτων. Οι προσδιορισμοί στον ορό των παραμέτρων: κρεατινίνη, γλυκόζη, ουρικό οξύ, ολική χοληστερόλη, HDL χοληστερόλη και τριγλυκερίδια, πραγματοποιήθηκαν στον αυτόματο βιοχημικό αναλυτή AU5400 (Beckman Coulter) βάσει καθιερωμένων μεθόδων στο πλαίσιο των εξετάσεων ρουτίνας.

Οι apoB και apoA-I και η Lp(a) μετρήθηκαν με ανοσονεφελομετρική μέθοδο σε αναλυτή BN ProSpec System (Siemens healthcare diagnostics). Η β2-μικροσφαιρίνη ούρων μετρήθηκε σε αναλυτή Immulite 2000 xpi (Siemens healthcare diagnostics).

Ο προσδιορισμός της βιταμίνης 25(OH)D στον ορό πραγματοποιήθηκε στον αναλυτή «ARCHITECT» της Εταιρείας «Abbot» και είναι μια ποσοτική ανοσολογική δοκιμασία χημειοφωταύγειας (CMIA) με βάση τον ανταγωνισμό για τα σημεία σύνδεσης στα μικροσωματίδια επικαλυμμένα με μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της βιταμίνης 25(OH)D. Η ευαισθησία της μεθόδου είναι 2,2 ng/ml και οι συντελεστές διακύμανσης εντός του ίδιου προσδιορισμού και μεταξύ προσδιορισμών είναι 2,2% και 3,5% ng/mL, αντίστοιχα, στα επίπεδα των 20 ng/ml. Η διαδικασία που ακολουθείται έχει ως εξής: αραίωση των δειγμάτων με κιτρικό ρυθμιστικό διάλυμα που περιέχει EDTA, μεθανόλη, 8-ανιλίνο-1-ναφθαλινοσουλφονικό οξύ (ANSA) και επιφανειοδραστική ουσία και ανάμειξη με τα μικροσωματίδια που είναι επικαλυμμένα με μονοκλωνικό αντίσωμα από κουνέλι έναντι της βιταμίνης 25(OH)D. Η βιταμίνη 25(OH)D που υπάρχει στο δείγμα αποδεσμεύεται από την πρωτεΐνη VDBP της βιταμίνης D και προσδένεται στα μονοκλωνικά αντισώματα, σχηματίζοντας ένα σύμπλοκο αντιγόνου-αντισώματος. Μετά από επώαση, προστίθεται ένα συζευκτικό διάλυμα που περιέχει ακριδίνιο με επισημασμένη βιταμίνη D το οποίο προσκολλάται στις μη δεσμευμένες θέσεις πρόσδεσης των μονοκλωνικών αντισωμάτων στα μικροσωματίδια τα επικαλυμμένα με το αντίσωμα. Μετά από περαιτέρω επώαση και έκπλυση για την απομάκρυνση της περίσσειας του μη συνδεδεμένου μορίου ακριδινίου-βιταμίνης D, προστίθενται 1,32% (w/v) υπεροξείδιο του υδρογόνου (H₂O₂) και 0,35 N υδροξείδιο του νατρίου (NaOH). Στο αλκαλικό περιβάλλον καταλύεται η χημική αντίδραση του συνδεδεμένου στα μικροσωματίδια ακριδινίου-25(OH)D όπου διασπάται ένας δακτύλιος και αποδίδει φως, η ένταση του οποίου είναι αντιστρόφως ανάλογη με την περιεκτικότητα του δείγματος υπό εξέταση σε 25(OH)D. Η προκύπτουσα αντίδραση χημειοφωταύγειας μετράται σε σχετικές μονάδες φωτός (RLUs). Τα αποτελέσματα υπολογίζονται βάσει της καμπύλης βαθμονόμησης (0, 4, 10, 30, 75, 160 ng/ mL) που σχηματίζεται με την ίδια διαδικασία.

Ο προσδιορισμός της συγκέντρωσης της συστατίνης C στον ορό έγινε με την ανοσοενζυμική μέθοδο (ELISA) τύπου Sandwich με διπλό αντίσωμα. Τα δείγματα ορού πριν χρησιμοποιηθούν αραιώνονται 30 φορές (x30). Στη συνέχεια δείγματα και πρότυπα διαλύματα προστίθενται στα πηγαδάκια της πλάκας επιστρωμένα με μονοκλωνικό (ανθρώπινο) αντίσωμα ειδικό για τη συστατίνη C. Ακολουθεί επώαση για τη δέσμευση του

αντιγόνου και τον σχηματισμό του συμπλόκου αντιγόνου-αντισώματος. Στη συνέχεια, γίνεται έκπλυση για απομάκρυνση των υπολοίπων μη σχετικών και μη συνδεδεμένων ουσιών. Κατόπιν προστίθεται το δεύτερο μονοκλωνικό αντίσωμα ειδικό για τη συστατίνη C συζευγμένο με το ένζυμο της υπεροξειδάσης ραπάνου. Ακολουθεί δεύτερη επώαση για τη σύνδεση και σχηματισμό του συμπλόκου 1ου αντισώματος-συστατίνης C-2ου αντισώματος-ένζυμου και έκπλυση για απομάκρυνση της περίσσειας του μη συνδεδεμένου 2ου αντισώματος. Στο τελικό στάδιο προστίθεται το χρωμογόνο υπόστρωμα τετραμεθυλοβενζιδίνη- H_2O_2 όπου πραγματοποιείται η οξείδωση του H_2O_2 από το ένζυμο της υπεροξειδάσης αποδίδοντας έγχρωμο προϊόν χρώματος μπλε. Η αντίδραση σταματά με την προσθήκη όξινου διαλύματος που μετατρέπει το χρώμα από μπλε σε κίτρινο. Το παραγόμενο χρώμα είναι ανάλογο της ποσότητας της συστατίνης C και με βάση την καμπύλη αναφοράς από τα πρότυπα διαλύματα και την αραίωση υπολογίζεται η ποσότητα της συστατίνης C στο δείγμα. Η ευαισθησία της μεθόδου είναι 0,102 ng/ml και ο συντελεστής διακύμανσης μεταξύ προσδιοριστών είναι 7% στο επίπεδο των 17,2 ng/ml και εντός του ίδιο προσδιορισμού είναι 6.6% στο επίπεδο των 16,2 ng/ml. Τα αντιδραστήρια που χρησιμοποιήθηκαν για τον προσδιορισμό περιέχονται στο κιτ της Εταιρείας Human Cystatin C Quantikine ELISA της Εταιρείας R & D Systems.

5.4 Υπερηχογραφικός έλεγχος των αγγείων

Ο υπερηχογραφικός έλεγχος που πραγματοποιήθηκε στα παιδιά περιλάμβανε την αξιολόγηση της ανατομίας των καρωτίδων και συγκεκριμένα του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα (carotid intima-media thickness, cIMT) και της λειτουργίας του αγγειακού ενδοθηλίου, αξιολογώντας τη ροο-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή (flow-mediated dilation, FMD) της βραχιόνιας αρτηρίας.

Όλες οι εξετάσεις πραγματοποιήθηκαν πρωινές ώρες, έπειτα από δωδεκάωρη νηστεία και χωρίς να έχει προηγηθεί έντονη σωματική δραστηριότητα. Κατά τη διάρκεια της εξέτασης, τα παιδιά ήταν σε ύπτια θέση, σε ήρεμη κατάσταση, με ιδανική θερμοκρασία δωματίου (περίπου 22°C) μετά από 20 λεπτά ηρεμίας. Οι υπερηχογραφικές μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας echo-Doppler υπέρηχο Philips i33 (Ultrasound ATL, HDI 5000, Bothell, WA, USA) και μία κεφαλή υπερήχου 5-12 MHz, από τον ίδιο χειριστή ο οποίος δε γνώριζε το λιπιδαιμικό προφίλ των παιδιών.

Η ενδοθηλιακή λειτουργία αξιολογήθηκε στα παιδιά μετρώντας τη ροο-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή της βραχιόνιας αρτηρίας (flow-mediated dilation, FMD) με βάση τη μεθοδολογία που έχει περιγραφεί στη βιβλιογραφία (164) και με βάση πρόσφατες οδηγίες για την εξέταση στα παιδιά (165). Αρχικά ελήφθησαν βασικές εικόνες της διαμέτρου της βραχιόνιας αρτηρίας σε ηρεμία και στη συνέχεια έγινε περίσφιξη της περιχειρίδας, που ήταν τοποθετημένη στη δεξιά πηχεοκαρπική άρθρωση, για 4 λεπτά στα 250 mmHg. Μετά από χαλάρωση της περιχειρίδας προκλήθηκε αντιδραστική υπεραϊμία του δεξιού άνω άκρου και ελήφθησαν εικόνες της διαμέτρου της βραχιόνιας αρτηρίας κάθε 30 δευτερόλεπτα από το πρώτο μέχρι το τρίτο λεπτό μετά από την απελευθέρωση της περιχειρίδας. Το FMD υπολογίστηκε ως η μέγιστη αύξηση της διαμέτρου στα πρώτα 3 λεπτά της υπεραϊμίας σε σύγκριση με τη διάμετρο ηρεμίας με τον εξής τύπο: $FMD (\%) = (\text{μέγιστη διάμετρος} - \text{αρχική διάμετρος}) / \text{αρχική διάμετρος}$.

Η μέτρηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα (carotid intima-media thickness, cIMT) της κοινής καρωτίδας έγινε με βάση τη μεθοδολογία που έχει περιγραφεί στη βιβλιογραφία (164) και με βάση πρόσφατες οδηγίες για την εφαρμογή της στα παιδιά (165). Ελήφθησαν τρεις διαδοχικές διαμήκεις εικόνες κάθε κοινής καρωτίδας στο εγγύς σημείο του διχασμού και η μέτρηση του πάχους γινόταν πάντα στο άπω τοίχωμα της αρτηρίας. Υπολογίστηκε η μέση τιμή του cIMT τόσο για τη δεξιά όσο και για την αριστερή καρωτίδα υπολογίζοντας τον μέσο όρο από 3 μετρήσεις. Τελικώς υπολογίστηκε το μέσο cIMT κάθε παιδιού.

Η ανάλυση και ο υπολογισμός της τελο-διαστολικής διαμέτρου της βραχιόνιας αρτηρίας και του cIMT υπολογίστηκε από έναν δεύτερο χειριστή που δε γνώριζε το ιστορικό των παιδιών, χρησιμοποιώντας το πρόγραμμα software QLAB (Philips Ultrasound, Bothell, WA, USA) με χειροκίνητο και αυτόματο τρόπο καθορισμού των ορίων του τοιχώματος της βραχιόνιας και της καρωτίδας, αντίστοιχα. Οι μετρήσεις έγιναν στην τελο-διαστολή που συνέπιπτε με τα R κύματα. Σε εξετάσεις που έγιναν σε δύο διαφορετικές ημέρες (σε διάστημα 7-10 ημερών) σε 10 παιδιά από τον ίδιο χειριστή, ο συντελεστής διακύμανσης εντός του ίδιου προσδιορισμού για τη διάμετρο της βραχιόνιας αρτηρίας, τον δείκτη FMD και το cIMT ήταν 0,7%, 6,9% και 1,5% αντίστοιχα.

5.5 Στατιστική ανάλυση

Με βάση τα δεδομένα προηγούμενων μελετών (166) υπολογίστηκε ότι χρειάζονται 84 παιδιά σε κάθε ομάδα, ώστε να ανιχνευθεί διαφορά 60 ng/ml στα επίπεδα της συστατίνης C ανάμεσα στα δυσλιπιδαιμικά παιδιά και στην ομάδα ελέγχου, με ισχύ 90%. Επιπλέον, υπολογίστηκε ότι ο πληθυσμός των 84 παιδιών παρείχε 90% ισχύ για ανίχνευση 20% διαφοράς στον δείκτη FMD και 0,08 mm διαφορά στον δείκτη cIMT στις δύο ομάδες.

Ως όριο στατιστικής σημαντικότητας θεωρήθηκε η τιμή του $p < 0.05$ που σημαίνει ότι η διαφορά που προκύπτει από την σύγκριση έχει πιθανότητα μικρότερη του 5% να είναι ψευδής, δηλαδή να οφείλεται σε τυχαίο γεγονός. Τα συνεχή δεδομένα εκφράζονται ως μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση (mean ± SD). Το Kolmogorov-Smirnov Z test χρησιμοποιήθηκε για να ελεγχθεί η κανονική κατανομή των συνεχών μεταβλητών. Οι μεταβλητές που δεν είχαν κανονική κατανομή ήταν οι εξής: επίπεδα τριγλυκεριδίων, ο λόγος τριγλυκεριδίων προς HDL χοληστερόλη, τα επίπεδα της Lp(α) και ο λόγος αλβουμίνης προς κρεατινίνη ούρων.

Για τη διερεύνηση της σχέσης ανάμεσα σε κατηγορικές μεταβλητές εφαρμόστηκε ο έλεγχος ανεξαρτησίας χ^2 , αφού ελέγχθηκαν οι προϋποθέσεις εφαρμογής του. Για τη σύγκριση των μέσων τιμών των συνεχών μεταβλητών ανάμεσα στην ομάδα των παιδιών με δυσλιπιδαιμία και την ομάδα ελέγχου χρησιμοποιήθηκε το T-test ανεξάρτητων δειγμάτων. Στις μεταβλητές που δεν είχαν κανονική κατανομή, συγκρίθηκαν οι διάμεσες τιμές χρησιμοποιώντας το μη παραμετρικό Mann-Whitney U test.

Για τον έλεγχο συσχέτισης των μελετούμενων παραμέτρων χρησιμοποιήθηκαν ο συντελεστής συσχέτισης του Pearson (Pearson's r coefficient of correlation) και για τις μεταβλητές που δεν είχαν κανονική κατανομή ο συντελεστής συσχέτισης διατάξεων του Spearman (Spearman's rank correlation coefficient).

Για τον έλεγχο της επίδρασης των σωματομετρικών και λιπιδαιμικών παραμέτρων στην ενδοθηλιακή και νεφρική λειτουργία χρησιμοποιήθηκε πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση (standard multiple linear regression) εκείνων των παραγόντων που είχαν συσχέτιση με $p\text{-value} < 0,1$. Ελέγχθηκε ότι πληρούνται οι προϋποθέσεις για τη διενέργεια πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης, ενώ παράγοντες που είχαν ισχυρή συσχέτιση ή αποτελούσαν συνδυασμό άλλων παραγόντων δεν συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση.

Η επεξεργασία και η στατιστική ανάλυση έγιναν σε ηλεκτρονικό υπολογιστή με τη χρήση του προγράμματος SPSS 21.0 για Windows (SPSS, Chicago, IL).

6 Αποτελέσματα

6.1 Δημογραφικά χαρακτηριστικά

Κατά τη διάρκεια των τριών ετών της μελέτης, από τον Ιανουάριο του 2017 έως τον Ιανουάριο του 2020, συμπεριλήφθηκαν διαδοχικά στη μελέτη 200 παιδιά, ηλικίας 7-16 ετών, εκ των οποίων τα 100 είχαν δυσλιπιδαιμία και 100 ήταν υγιή και αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου. Οι δύο ομάδες δε διέφεραν ως προς τα δημογραφικά και τα σωματομετρικά τους χαρακτηριστικά όπως φαίνεται αναλυτικά στον Πίνακα 10. Η συχνότητα εμφάνισης κλινικών σημείων υπερλιπιδαιμίας στις δύο ομάδες απεικονίζεται στον Πίνακα 11.

Πίνακας 10. Δημογραφικά δεδομένα και μέσες τιμές των σωματομετρικών παραμέτρων (\pm SD) στα παιδιά της μελέτης

	Ομάδα δυσλιπιδαιμίας (n=100)	Ομάδα ελέγχου (n=100)	P
Ηλικία (έτη)	10,9 \pm 2,3	11,4 \pm 2,5	0,1
Άρρεν φύλο, n (%)	56 (56%)	48 (48%)	0,3
ΣΑΠ, mmHg	110 \pm 15	109 \pm 12	0,5
ΔΑΠ, mmHg	67 \pm 8	66 \pm 8	0,5
Ύψος σώματος, cm	146 \pm 15	150 \pm 16	0,2
Βάρος σώματος, kg	46 \pm 19	45 \pm 16	0,7
BMI, kg/m ²	20,5 \pm 5,5	19,4 \pm 3,7	0,1
Περίμετρος μέσης, cm	70 \pm 15	68 \pm 10	0,3

BMI: body mass index, ΔΑΠ: διαστολική αρτηριακή πίεση, ΣΑΠ: συστολική αρτηριακή πίεση

Πίνακας 11. Κλινικά σημεία δυσλιπιδαιμίας και αντίστασης στην ινσουλίνη στις δύο ομάδες

	Ομάδα δυσλιπιδαιμίας (n=100)	Ομάδα ελέγχου (n=100)	P
Πάχυνση Αχίλλειου τένοντα, n (%)	8 (8%)	5 (5%)	0,6
Γεροντότοξο, n (%)	0	0	
Ξανθελάσματα, n (%)	0	0	
Ξανθώματα, n (%)	0	0	
Μελανίζουσα ακάνθωση, n (%)	3 (3%)	0	0,2

6.2 Οικογενειακό ιστορικό

Το οικογενειακό ιστορικό ύπαρξης νεφρικής νόσου, αρτηριακής υπέρτασης, σακχαρώδη διαβήτη και πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου δε διέφερε στα παιδιά με δυσλιπιδαιμία και σε αυτά χωρίς. Το οικογενειακό ιστορικό δυσλιπιδαιμίας ήταν πιο συχνά θετικό στα παιδιά που είχαν δυσλιπιδαιμία σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ($p=0,006$). Αναλυτικά το ποσοστό των παιδιών που είχαν θετικό οικογενειακό ιστορικό απεικονίζεται στον Πίνακα 12.

Πίνακας 12. Οικογενειακό ιστορικό παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου στις δύο ομάδες

	Ομάδα δυσλιπιδαιμίας (n=100)	Ομάδα ελέγχου (n=100)	P
Χρόνια νεφρική νόσος, n (%)	1 (1%)	1 (1%)	1
Αρτηριακή υπέρταση, n (%)	19 (19%)	17 (17%)	0,9
Σακχαρώδης διαβήτης, n (%)	16 (16%)	7 (7%)	0,08
Δυσλιπιδαιμία, n (%)	79 (79%)	59 (59%)	0,006
Πρώιμη καρδιαγγειακή νόσος, n (%)	42 (42%)	30 (30%)	0,1

6.3 Λιπιδαιμικοί παράμετροι

Οι μέσες τιμές της ολικής χοληστερόλης, της LDL χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων, της apoB και της Lp(a) ήταν σημαντικά αυξημένες στα δυσλιπιδαιμικά παιδιά, ενώ οι τιμές της HDL χοληστερόλης και της apoA ήταν μειωμένες (Πίνακας 13).

Πίνακας 13. Μέσες τιμές λιπιδαιμικών παραμέτρων στον πληθυσμό της μελέτης

	Ομάδα δυσλιπιδαιμία ς (n=100)	Ομάδα ελέγχου (n=100)	p
TChol, mg/dl	226±54	172±28	<0,001
HDL-Chol, mg/dl	53±13	57±13	0,04
LDL-Chol, mg/dl	152±47	103±21	<0,001
TRG, mg/dl, διάμεση τιμή (εύρος)*	79 (172)	58 (88)	<0,001
ApoAI, mg/dl	140±21	149±23	0,007
ApoB, mg/dl	98±22	69±13	<0,001
Lp(a), mg/dl, διάμεση τιμή (εύρος)*	13,8 (97,5)	6,2 (97,5)	0,008
Non HDL-Chol, mg/dl	173±47	115±22	<0,001
TRG/HDL-Chol ratio, διάμεση τιμή (εύρος)*	1,24 (3,5)	1,09 (3)	0,017

ApoAI: apolipoprotein AI, ApoB: apolipoprotein B, HDL-Chol: high density lipoprotein cholesterol, LDL-Chol: low density lipoprotein cholesterol, Lp(a): lipoprotein (a), TChol: total cholesterol, TRG: triglycerides

* Σύγκριση των διάμεσων τιμών (median) με Mann Whitney U-test

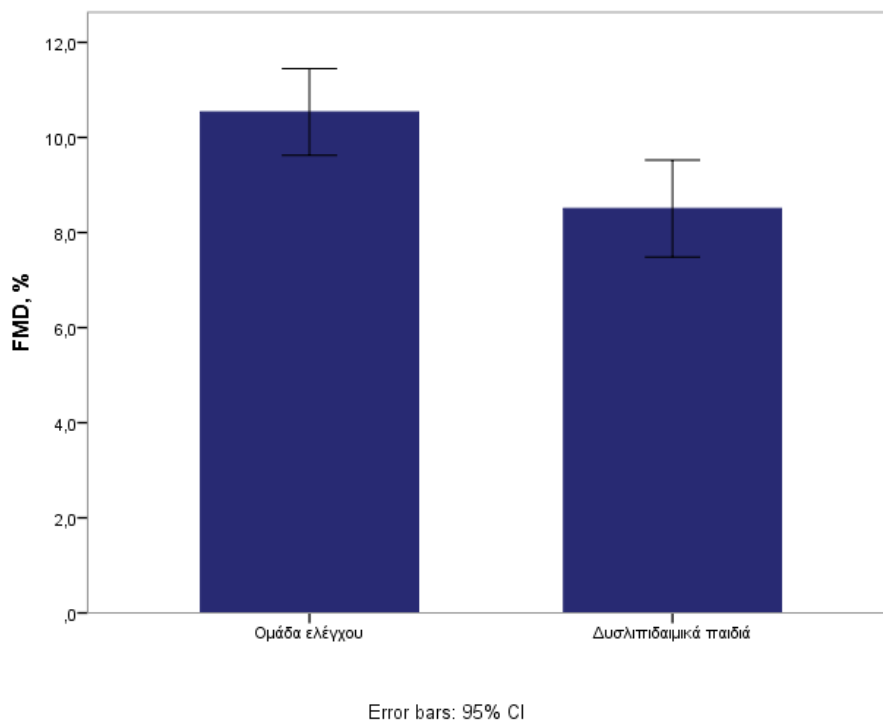
6.4 Επίπεδα γλυκόζης και ουρικού οξέος ορού

Οι μέσες τιμές των επιπέδων γλυκόζης νηστείας στον ορό δε διέφεραν στην ομάδα δυσλιπιδαιμίας και στην ομάδα ελέγχου (84±8 mg/dl έναντι 83±7,6 mg/dl, p=0,3). Παρομοίως, οι μέσες τιμές του ουρικού οξέος στον ορό δε διέφεραν στις δύο ομάδες (4,6±1,3 mg/dl έναντι 4,5±1,1mg/dl, p=0,6).

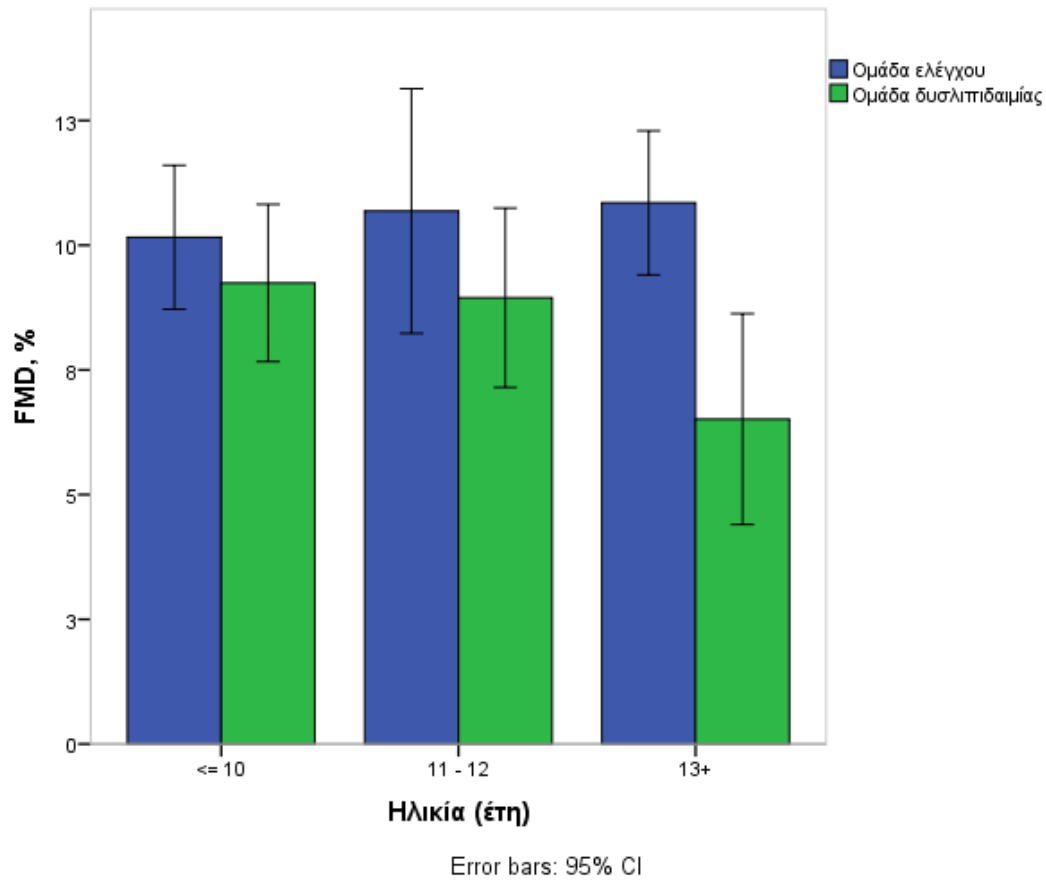
6.5 Υπερηχογραφικοί δείκτες ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και πρόιμης αθηροσκλήρωσης

Ο δείκτης FMD ήταν μειωμένος στα παιδιά με δυσλιπιδαιμία. Συγκεκριμένα, η μέση τιμή ήταν $8,504 \pm 4,73\%$ έναντι $10,535 \pm 4,35\%$ στην ομάδα ελέγχου ($p=0,004$) (Εικόνα 5). Οι μέσες τιμές του δείκτη cIMT ήταν $0,43 \pm 0,03$ mm στα παιδιά με δυσλιπιδαιμία και $0,44 \pm 0,03$ mm στην ομάδα ελέγχου, χωρίς να παρατηρείται σημαντική διαφορά στις δύο ομάδες ($p=0,7$). Ο δείκτης cIMT δε βρέθηκε να σχετίζεται με τον δείκτη FMD στα δυσλιπιδαιμικά παιδιά ($r=-0,073$, $p=0,4$) ή στα παιδιά της ομάδας ελέγχου ($r=0,028$, $p=0,7$).

Για να ελέγξουμε αν η διαφορά του δείκτη FMD επηρεαζόταν από την ηλικία, ο πληθυσμός της μελέτης χωρίστηκε σε τρεις ηλικιακές ομάδες: κάτω των 7-10 ετών, 11-12 ετών και 13-16 ετών και πραγματοποιήθηκε T-test ανεξάρτητων δειγμάτων σε κάθε ηλικιακή ομάδα. Το FMD διέφερε σημαντικά στις δύο ομάδες μόνο στην ηλικία άνω των 13 ετών ($p=0,001$) (Εικόνα 6, Πίνακας 14). Με τον ίδιο τρόπο ελέγχθηκε και η διαφορά του cIMT στις 3 ηλικιακές ομάδες και δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά σε καμία ηλικιακή ομάδα (Πίνακας 14).



Εικόνα 5. Μέσες τιμές του δείκτη της ροο-εξαρτώμενης αγγειοδιαστολής (flow mediated dilation, FMD) στην ομάδα ελέγχου και στα παιδιά με δυσλιπιδαιμία



Εικόνα 6. Μέσες τιμές του δείκτη FMD στην ομάδα ελέγχου και στα παιδιά με δυσλιπιδαιμία στις 3 ηλικιακές ομάδες

Πίνακας 14. Σύγκριση των υπερηχογραφικών αγγειακών δεικτών στις 3 ηλικιακές ομάδες

	7 - 10 ετών			11-12 ετών			> 13 ετών		
	Ομάδα δυσλιπιδαιμίας (n=41)	Ομάδα ελέγχου (n=37)	P	Ομάδα δυσλιπιδαιμίας (n=28)	Ομάδα ελέγχου (n=17)	p	Ομάδα δυσλιπιδαιμίας (n=22)	Ομάδα ελέγχου (n=40)	p
FMD, %	9,103±4,589	10,161±4,326	0,3	8,949±4,634	10,685±4,769	0,2	6,514±4,518	10,594±4,195	0,001
cIMT, mm	0,43±0,03	0,43±0,02	0,4	0,44±0,03	0,45±0,03	0,1	0,44±0,03	0,44±0,03	0,8

cIMT: carotid intima media thickness, FMD: flow mediated dilation

Για να ελεγχθεί αν η ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου έχει κάποια συσχέτιση με τους υπερηχογραφικούς δείκτες δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου στα παιδιά με δυσλιπιδαιμία, αυτός ο πληθυσμός χωρίστηκε στα παιδιά που είχαν θετικό οικογενειακό ιστορικό για πρώιμη καρδιαγγειακή νόσο (n=42) και σε αυτά που δεν είχαν θετικό οικογενειακό ιστορικό (n=58) και συγκρίθηκαν οι τιμές των δεικτών FMD και cIMT στις δύο ομάδες, χωρίς να βρεθεί στατιστικά σημαντική διαφορά (Πίνακας 15).

Πίνακας 15. Σύγκριση των υπερηχογραφικών δεικτών στα παιδιά με δυσλιπιδαιμία ανάλογα με το οικογενειακό ιστορικό ύπαρξης πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου

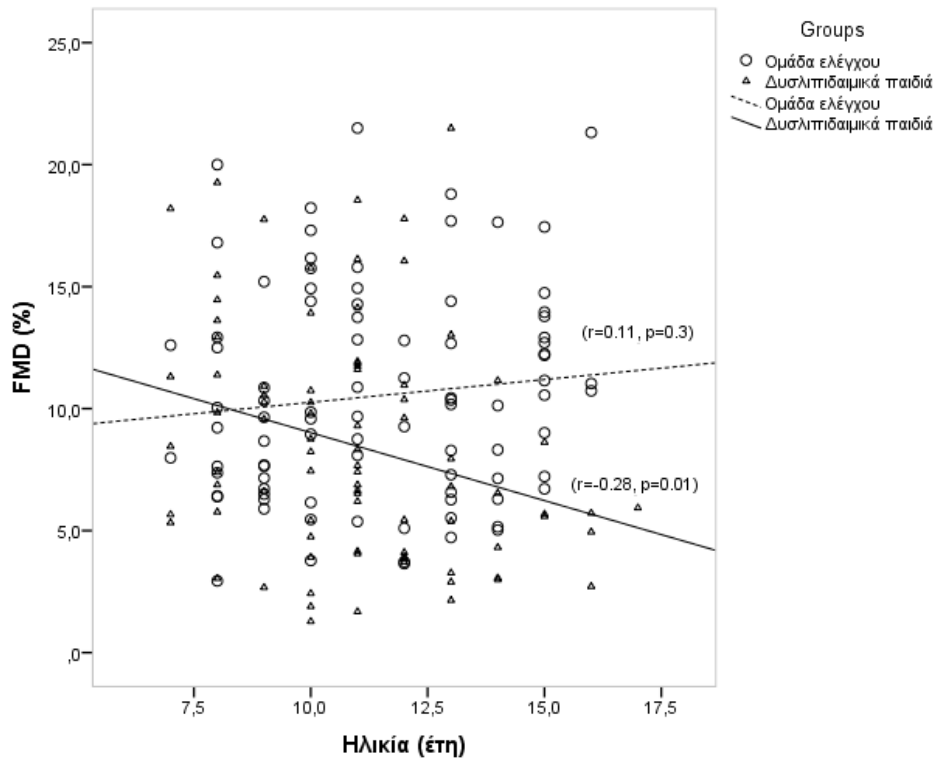
	Οικογενειακό ιστορικό πρώιμης ΚΑΝ		P
	Θετικό (n=42)	Αρνητικό (n=58)	
FMD, %	7,81±4,117	9,017±5,043	0,2
cIMT, mm	0,44±0,028	0,43±0,023	0,08

cIMT: carotid intima-media thickness, FMD: flow mediated dilation, ΚΑΝ: καρδιαγγειακή νόσος

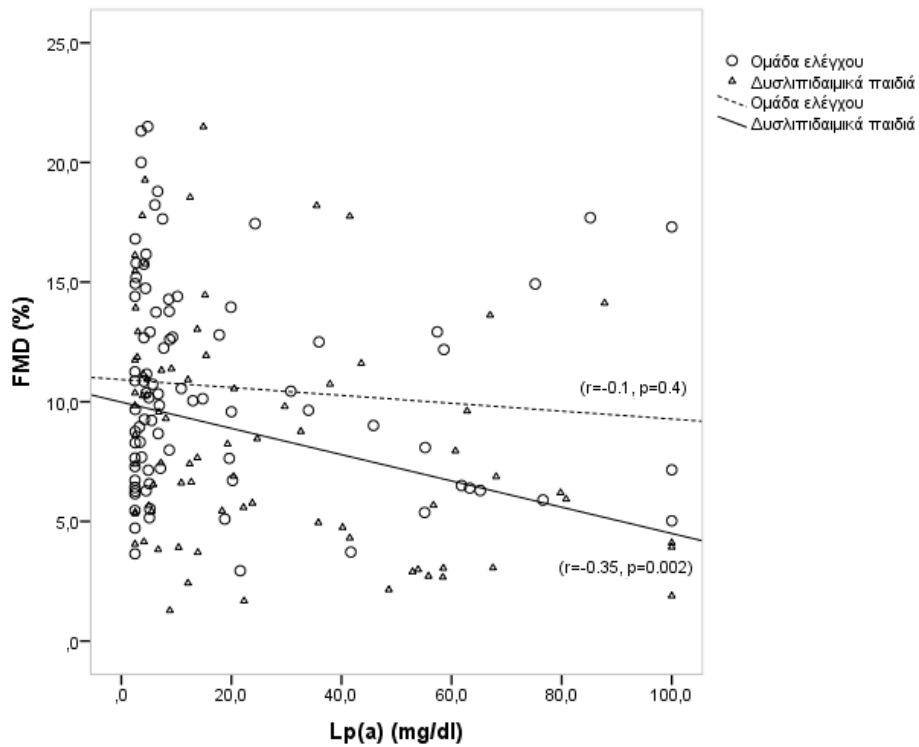
Ελέγχθηκε η συσχέτιση της ηλικίας, των σωματομετρικών και λιπιδαιμικών παραμέτρων με τους υπερηχογραφικούς δείκτες FMD και cIMT. Οι συσχετίσεις αυτές έγιναν στον πληθυσμό των παιδιών με δυσλιπιδαιμία και συγκριτικά στον πληθυσμό των παιδιών της ομάδας ελέγχου.

Στα παιδιά με δυσλιπιδαιμία οι τιμές του δείκτη FMD συσχετίστηκαν αρνητικά με την ηλικία ($r=-0,28$, $p=0,01$) και με τις τιμές της Lp(a) ($r=-0,35$, $p=0,002$) (Πίνακας 16 και Εικόνα 7). Αντίστοιχες συσχετίσεις δεν ανευρέθηκαν στην ομάδα ελέγχου (Εικόνα 7). Οι τιμές του δείκτη cIMT συσχετίστηκαν με την τιμή της συστολικής αρτηριακής πίεσης ($r=0,29$, $p=0,007$), της διαστολικής αρτηριακής πίεσης ($r=0,29$, $p=0,005$), το ύψος σώματος ($r=0,24$, $p=0,001$) και την περίμετρο μέσης ($r=0,22$, $p=0,042$) (Πίνακας 16). Στην ομάδα ελέγχου δεν ανευρέθηκαν οι παραπάνω συσχετίσεις παρά μόνο η συσχέτιση του δείκτη cIMT με το ύψος σώματος ($r=0,25$, $p=0,02$).

(α)



(β)



Εικόνα 7. Συσχετίσεις του FMD (α) με την ηλικία και (β) με την τιμή της Lp(a) στα δυσλιπιδαιμικά παιδιά και στην ομάδα ελέγχου

Πραγματοποιήθηκε πολλαπλή γραμμική ανάλυση για την ανάδειξη ανεξάρτητων παραγόντων κινδύνου που επηρεάζουν το FMD και το cIMT. Στο μοντέλο πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης του FMD και του cIMT, το βάρος σώματος και η περίμετρος μέσης είχαν ισχυρή συσχέτιση μεταξύ τους, οπότε συμπεριλήφθηκε μόνο η περίμετρος μέσης. Τα αποτελέσματα της απλής και της πολλαπλής γραμμικής συσχέτισης απεικονίζονται στον Πίνακα 16.

Πίνακας 16. Απλή και πολλαπλή γραμμική συσχέτιση των παραγόντων που επηρεάζουν τις τιμές των FMD και cIMT στα παιδιά με δυσλιπιδαιμία

Παράγοντες	Bivariate correlations $p < 0,1$		Multivariate analysis	
	R	P	Beta	P
FMD			$R^2 = 0,15, p = 0,015$	
Ηλικία	- 0,28	0,01		
ΣΑΠ	-0,2	0,08		
BMI	- 0,2	0,07		
Lp(a)	- 0,35	0,002	-0,29	0,014
cIMT			$R^2 = 0,06, p = 0,061$	
ΣΑΠ	0,29	0,007		
ΔΑΠ	0,29	0,005		
Ύψος σώματος	0,24	0,001		
Περίμετρος μέσης	0,22	0,04		

BMI: body mass index, cIMT: carotid intima-media thickness, FMD: flow mediated dilation, Lp(a): lipoprotein (a), ΔΑΠ: διαστολική αρτηριακή πίεση, ΣΑΠ: συστολική αρτηριακή πίεση

Το μοντέλο που χρησιμοποιήθηκε για τον δείκτη FMD εξηγεί το 15% της μεταβλητότητας των τιμών του FMD στην ομάδα της δυσλιπιδαιμίας. Από τους παράγοντες που μελετήθηκαν, ανεξάρτητη συσχέτιση με τον δείκτη FMD είχε μόνο η τιμή της Lp(a) που εξηγούσε το 7,8% της μεταβλητότητας του FMD (Beta=-0,29, p=0,014). Το μοντέλο που χρησιμοποιήθηκε για τον δείκτη cIMT δεν ανέδειξε από τους παράγοντες που μελετήθηκαν κάποιο ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη.

6.6 Εκτίμηση δεικτών νεφρικής δυσλειτουργίας

Στην ομάδα δυσλιπιδαιμικών παιδιών και στην ομάδα ελέγχου δεν υπήρξε διαφορά στις μέσες τιμές της κρεατινίνης και της συστατίνης C ορού, στο eGFR με βάση την κρεατινίνη και την συστατίνη C και στην απέκκριση β2-μικροσφαιρίνης στα ούρα. Οι βιοχημικοί δείκτες εκτίμησης της νεφρικής λειτουργίας απεικονίζονται στον Πίνακα 8.

Η διάμεση τιμή του λόγου αλβουμίνης προς κρεατινίνη σε τυχαίο δείγμα ούρων ήταν αυξημένη στα παιδιά με δυσλιπιδαιμία σε σχέση με τα παιδιά της ομάδας ελέγχου ($p=0,004$) (Πίνακας 17).

Πίνακας 17. Βιοχημικοί παράμετροι εκτίμησης της νεφρικής λειτουργίας του πληθυσμού

	Ομάδα δυσλιπιδαιμίας (n=100)	Ομάδα ελέγχου (n=100)	P
Κρεατινίνη, mg/dl	0,66±0,1	0,69±0,1	0,06
Συστατίνη C, ng/ml	665±110	642±122	0,18
eGFR _{Cre} , ml/min/1,73 m ²	93±9	91±9	0,08
eGFR _{cysC} , ml/min/1,73 m ²	106±16	110±19	0,1
β2-mg ούρων, mg/dl, διάμεση τιμή (εύρος)*	60 (173)	65 (176)	0,28
Λόγος Alb:Cre ούρων, διάμεση τιμή (εύρος)*	0,007 (0,017)	0,005 (0,018)	0,004

Alb: albumin, β2-mg: β2-microglobulin, Cre: creatinine, cysC: cystatin C, eGFR: estimated glomerular filtration rate

*Συσχέτιση των διάμεσων τιμών με Mann-Whitney U test

Ελέγχθηκε η συσχέτιση των σωματομετρικών παραμέτρων και λιπιδαιμικών παραμέτρων με τους δείκτες εκτίμησης της νεφρικής λειτουργίας στα δυσλιπιδαιμικά παιδιά. Οι απλές συσχετίσεις και τα αποτελέσματα της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης φαίνονται στον Πίνακα 18.

Τα επίπεδα της συστατίνης C σχετίστηκαν με την ηλικία ($r=0,32$, $p=0,002$), το βάρος σώματος ($r=0,40$, $p<0,001$), το ύψος σώματος ($r=0,39$, $p<0,001$), το BMI ($r=0,34$, $p=0,001$), τη συστολική αρτηριακή πίεση ($r=0,36$, $p=0,001$), την περιμέτρο μέσης ($r=0,35$, $p=0,001$), ενώ είχαν αρνητική συσχέτιση με τα επίπεδα της apoAI ($r=-0,24$, $p=0,02$). Στην ομάδα

ελέγχου δεν παρατηρήθηκαν οι αντίστοιχες συσχετίσεις, παρά μόνο μια θετική συσχέτιση των επιπέδων της συστατίνης C με την περίμετρο μέσης ($r=0,22$, $p=0,04$). Στην πολλαπλή ανάλυση δεν συμπεριλήφθηκαν το βάρος σώματος, το ύψος σώματος και η περίμετρος μέσης λόγω ισχυρής αλληλεπίδρασης με το BMI.

Οι τιμές του eGFR με βάση την συστατίνη C σχετίστηκαν αρνητικά με την ηλικία ($r=-0,32$, $p=0,001$), τις τιμές της συστολικής αρτηριακής πίεσης ($r=-0,35$, $p=0,001$), του BMI ($r=-0,35$, $p=0,001$), τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων ($r=-0,2$, $p=0,05$) ενώ είχε θετική συσχέτιση με τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης ($r=0,2$, $p=0,05$). Αντίστοιχες συσχετίσεις δεν παρατηρήθηκαν στην ομάδα ελέγχου. Τα μοντέλα της πολλαπλής ανάλυσης δεν ανέδειξαν κάποιον ανεξάρτητο παράγοντα επίδρασης στα επίπεδα της συστατίνης C ή του eGFR με βάση τη συστατίνη C (Πίνακας 18).

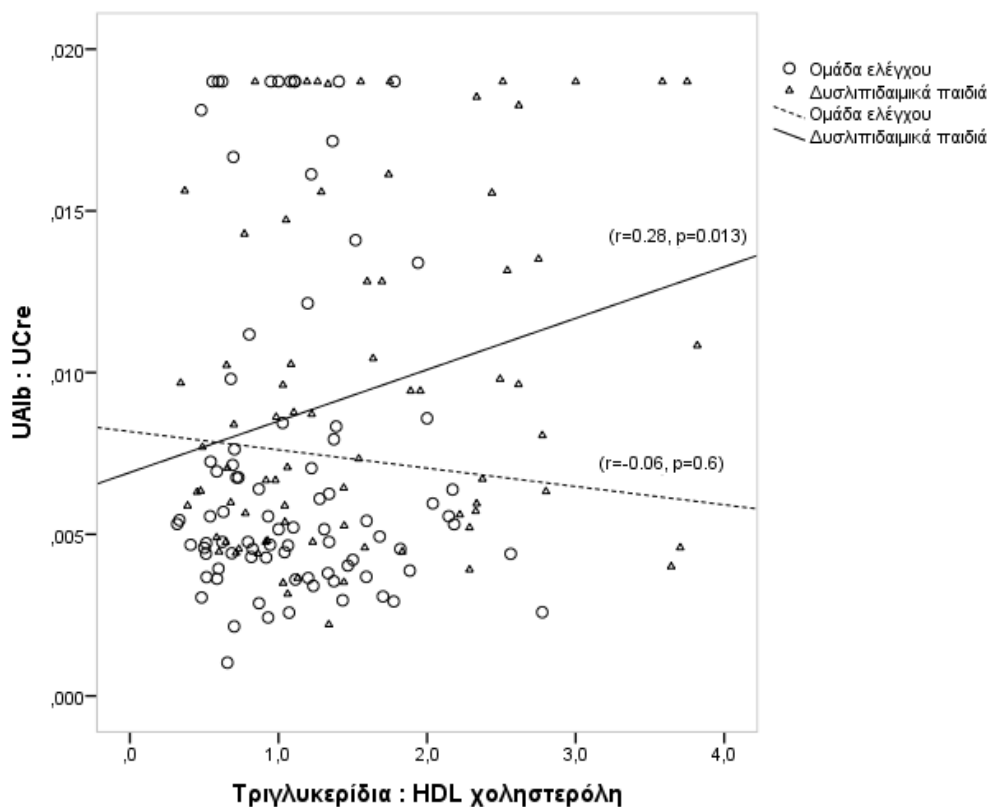
Οι τιμές του eGFR με βάση την κρεατινίνη ορού σχετίστηκαν αρνητικά με την ηλικία ($r=-0,3$, $p=0,002$), την τιμή της non-HDL χοληστερόλης ($r=-0,213$, $p=0,034$), της ολικής χοληστερόλης ($r=-0,203$, $p=0,043$), της LDL χοληστερόλης ($r=-0,218$, $p=0,03$) και της apoB ($r=-0,219$, $p=0,033$). Οι συσχετίσεις αυτές δεν ίσχυαν στην ομάδα ελέγχου. Το μοντέλο της πολλαπλής ανάλυσης έδειξε μια ανεξάρτητη αρνητική συσχέτιση του eGFR με βάση την κρεατινίνη με την τιμή της LDL χοληστερόλης ($\beta=-0,29$, $p=0,004$) και με την ηλικία ($\beta=-0,32$, $p=0,001$).

Η $\beta 2$ -μικροσφαιρίνη στα ούρα δε συσχετίσθηκε με κάποια σωματομετρική ή λιπιδαιμική παράμετρο στα δυσλιπιδαιμικά παιδιά. Οι τιμές του λόγου αλβουμίνης προς κρεατινίνη στα ούρα σχετίσθηκαν με τις τιμές του λόγου τριγλυκεριδίων προς HDL χοληστερόλη ($r=0,28$, $p=0,013$). Η συσχέτιση αυτή παρέμεινε στατιστικά σημαντική μετά από διόρθωση για την ηλικία και το BMI. Δεν υπήρξε συσχέτιση με άλλη λιπιδαιμική παράμετρο. Αντίστοιχη συσχέτιση δε βρέθηκε στην ομάδα ελέγχου (Εικόνα 8).

Πίνακας 18. Συσχετίσεις των παραμέτρων εκτίμησης της νεφρικής λειτουργίας στα παιδιά με δυσλιπιδαιμία

	Bivariate correlations p<0,1		Multivariate analysis	
	R	P	Beta	P
Συστατίνη C			R²=0,16, p=0,004	
Ηλικία	0,32	0,002		
ΣΑΠ	0,36	0,001		
αποΑΙ	-0,24	0,02		
BMI	0,34	0,001		
eGFR_{CysC}			R²=0,11, p=0,011	
Ηλικία	-0,32	0,001		
ΣΑΠ	-0,35	0,001		
BMI	-0,35	0,001		
HDL-Chol	0,2	0,05		
TRG	-0,2	0,05		
eGFR_{Cre}			R²=0,15, p<0,001	
Ηλικία	-0,3	0,002	-0,32	0,001
LDL-Chol	-0,22	0,03	-0,29	0,004
Alb:Cre ούρων				
TRG:HDL-Chol	0,28	0,013		

Alb: albumin, BMI: body mass index, Cre: creatinine, CysC: cystatin C, eGFR: estimated glomerular filtration rate, HDL-Chol: high density lipoprotein cholesterol, LDL-Chol: low density lipoprotein cholesterol, TRG: triglycerides, ΣΑΠ: συστολική αρτηριακή πίεση

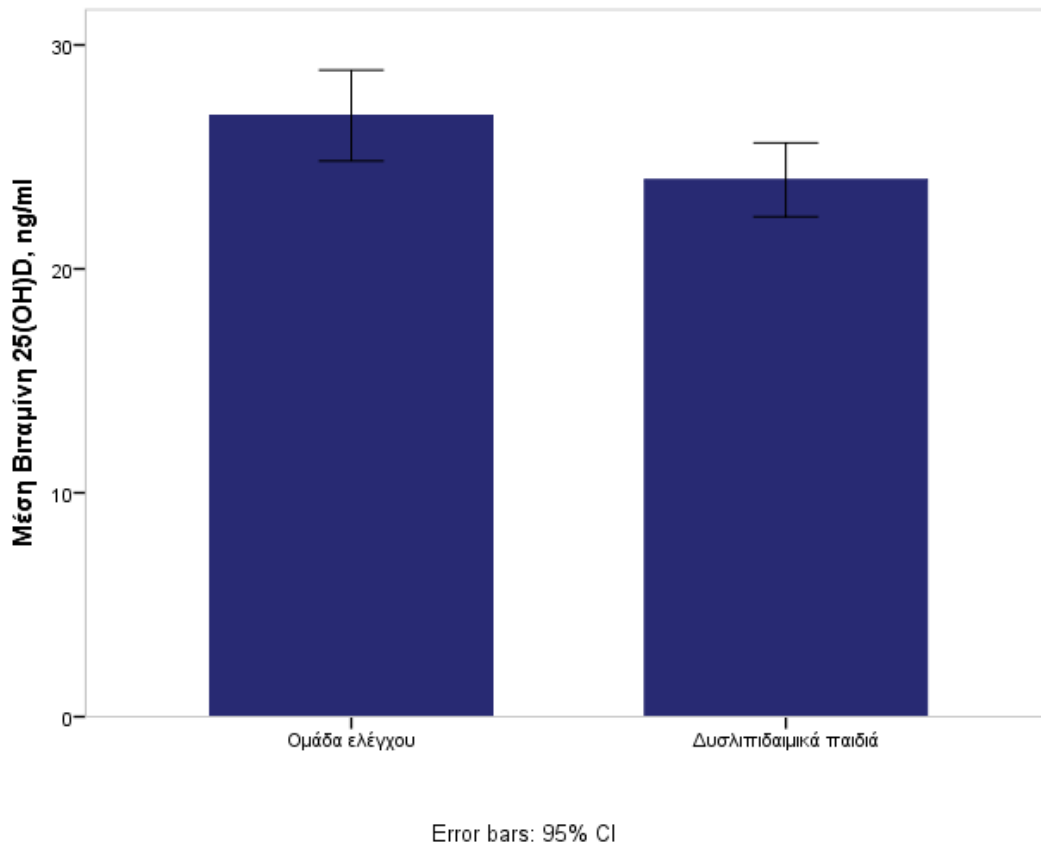


Εικόνα 8. Συσχέτιση των τιμών του λόγου αλβουμίνης προς κρεατινίνη ούρων με τις τιμές του λόγου τριγλυκεριδίων προς HDL χοληστερόλη στα δυσλιπιδαιμικά παιδιά και στην ομάδα ελέγχου

Στα παιδιά με δυσλιπιδαιμία οι τιμές του δείκτη FMD δε συσχετίστηκαν με του eGFR, τις τιμές της β2-μικροσφαιρίνης στα ούρα, του λόγου αλβουμίνης προς κρεατινίνη στα ούρα ή τις τιμές της συστατίνη C. Οι τιμές του δείκτη cIMT είχαν ασθενή θετική συσχέτιση με τις τιμές της συστατίνης C ($r=0,24$, $p=0,027$).

6.7 Επίπεδα βιταμίνης 25(OH)D

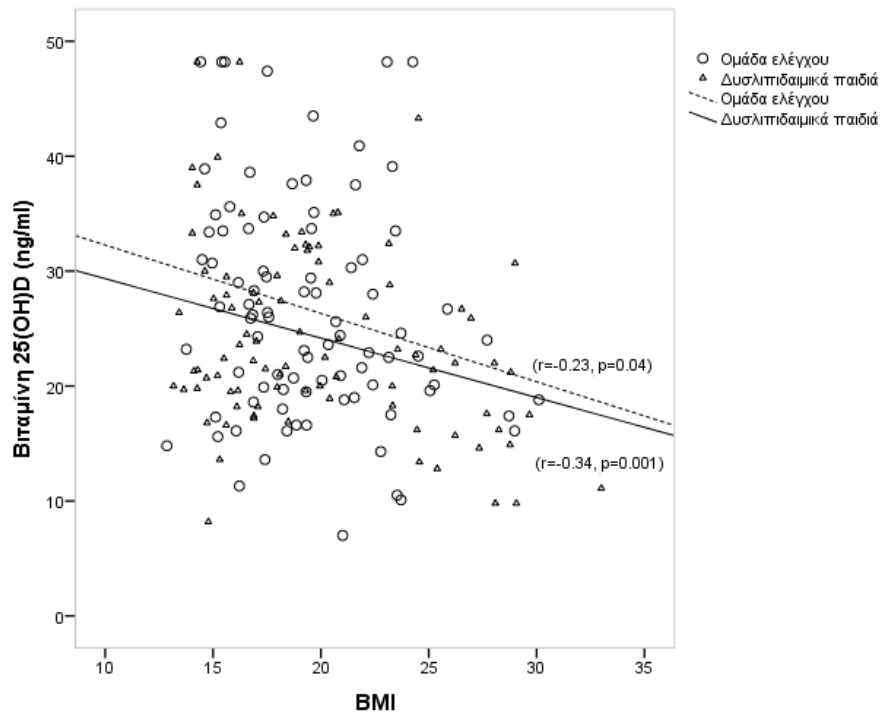
Τα παιδιά με δυσλιπιδαιμία είχαν χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνης 25(OH)D, σε σχέση με τα παιδιά της ομάδας ελέγχου (24 ± 8 και 27 ± 10 ng/ml, αντίστοιχα) ($p=0,03$) (Εικόνα 9).



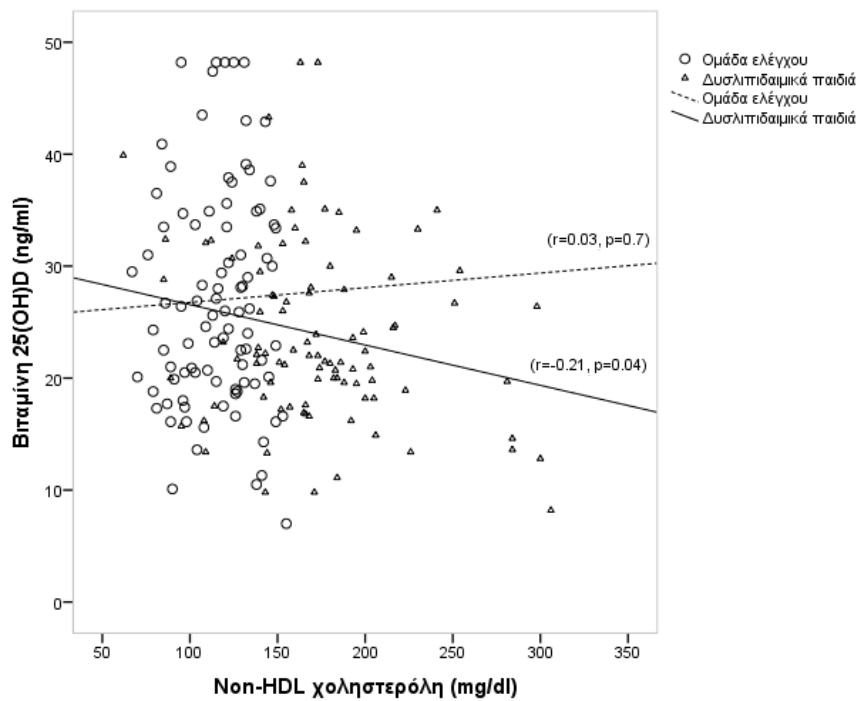
Εικόνα 9. Μέσες τιμές της βιταμίνης 25(OH)D (ng/ml) στην ομάδα ελέγχου και στην ομάδα της δυσλιπιδαιμίας

Οι τιμές της βιταμίνης 25(OH)D είχαν αρνητική συσχέτιση με τις τιμές του BMI ($r=-0,34$, $p=0,001$) και της non-HDL χοληστερόλης ($r=-0,21$, $p=0,04$) στα παιδιά με δυσλιπιδαιμία. Στην ομάδα ελέγχου οι τιμές της βιταμίνης 25(OH)D είχαν επίσης αρνητική συσχέτιση με την τιμή του BMI ($r=-0,23$, $p=0,04$) ενώ δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση των τιμών της βιταμίνης 25(OH)D και της non-HDL χοληστερόλη ($r=0,03$, $p=0,7$) (Εικόνα 10).

(α)



(β)



Εικόνα 10. Συσχετίσεις της βιταμίνης 25(OH)D (α) με το BMI και (β) με τις τιμές της non-HDL χοληστερόλη στα δυσλιπιδαιμικά παιδιά και στην ομάδα ελέγχου

7 Συζήτηση

Στη διάρκεια τριών ετών, συμμετείχαν στη μελέτη 100 παιδιά με πρωτοπαθή δυσλιπιδαιμία που συγκρίθηκαν με 100 υγιή παιδιά. Οι δύο ομάδες δε διέφεραν ως προς την ηλικία, το φύλο, τη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση και τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά (βάρος σώματος, ύψος σώματος, BMI, περίμετρος μέσης).

Ασθενείς με δυσλιπιδαιμία μπορεί να εμφανίσουν κλινικά χαρακτηριστικά δυσλιπιδαιμίας, όπως πάχυνση του Αχιλλείου τένοντα, ξανθώματα, ξανθελάσματα και πρώιμο γεροντότοξο λόγω εναπόθεσης LDL χοληστερόλης και αφρωδών κυττάρων στο δέρμα, στους τένοντες και στον κερατοειδή (167). Αυτά τα κλινικά σημεία είναι πιο έκδηλα σε άτομα με heFH ή άλλη μονογονιδιακή δυσλιπιδαιμία (41). Στη μελέτη μας δε διαπιστώθηκαν παρόμοια κλινικά σημεία δυσλιπιδαιμίας ή μελανίζουσα ακάνθωση στα δυσλιπιδαιμικά παιδιά ή στην ομάδα ελέγχου. Παρομοίως, σε άλλη ελληνική μελέτη σε 262 παιδιά με heFH ηλικίας 2-17 ετών δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημεία δυσλιπιδαιμίας, παρ' ότι τα παιδιά αυτά είχαν υψηλότερες τιμές λιπιδίων σε σύγκριση με τη δική μας μελέτη. Αυτό πιθανότατα εξηγείται από το γεγονός ότι η ανάπτυξη των κλινικών σημείων υπερλιπιδαιμίας είναι αποτέλεσμα της χρόνιας έκθεσης του οργανισμού σε παθολογικές τιμές λιπιδίων (168). Ακόμη και στην heFH τέτοια κλινικά σημεία εμφανίζονται στην τέταρτη ή πέμπτη δεκαετία ζωής (167).

Τα παιδιά με δυσλιπιδαιμία είχαν πιο συχνά θετικό οικογενειακό ιστορικό δυσλιπιδαιμίας, όπως αναμενόταν, ενώ οι δύο ομάδες δε διέφεραν ως προς την ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου. Αντιθέτως, σε άλλη μελέτη όπου συμπεριλήφθηκαν παιδιά με heFH βρέθηκε αυξημένη επίπτωση θετικού οικογενειακού ιστορικού για πρώιμη ΚΑΝ (48% έναντι 17% στην ομάδα ελέγχου) (86).

Όπως ήταν αναμενόμενο τα δυσλιπιδαιμικά παιδιά είχαν σημαντικά υψηλότερες μέσες τιμές ολικής χοληστερόλης, non-HDL χοληστερόλης, LDL χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων, apoB, Lp(a) και χαμηλότερες τιμές HDL χοληστερόλης και apoAI. Πρέπει να σημειωθεί ωστόσο ότι τα παιδιά που συμπεριλήφθησαν στην παρούσα μελέτη είχαν μέτρια δυσλιπιδαιμία (μέση τιμή της ολικής χοληστερόλης 266 mg/dl και της LDL χοληστερόλης 152 mg/dl). Η ύπαρξη μέτριας δυσλιπιδαιμίας στα παιδιά της μελέτης μας οφείλονταν στο γεγονός ότι ο πληθυσμός δεν αποτελούνταν από παιδιά με heFH, η οποία χαρακτηρίζεται από εξαιρετικά παθολογικές τιμές λιπιδίων, αλλά από άλλες πρωτοπαθείς δυσλιπιδαιμίες που εκδηλώνονται με λιγότερο παθολογικές τιμές λιπιδίων. Ενδεικτικά

αναφέρεται ότι σε μία μεγάλη ελληνική μελέτη παιδιών με heFH που πραγματοποιήθηκε το 2014 και είχε στόχο να καταγράψει τον γονότυπο και τις μεταλλάξεις του LDL υποδοχέα αυτών των παιδιών, η μέση τιμή της ολικής χοληστερόλης βρέθηκε 322,6 mg/dl και της LDL-χοληστερόλης 237,1 mg/dl (168).

Επίδραση της δυσλιπιδαιμίας στους υπερηχογραφικούς δείκτες εκτίμησης του ενδοθηλίου των αγγείων

Η ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης είναι το αποτέλεσμα της επίδρασης γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων και έχει αποδειχθεί ότι ξεκινάει από την παιδική ηλικία (169). Στην Bogalusa Heart Study, ο επιπολασμός των λιπιδίων γραμμώσεων ήταν 50% κατά την παιδική ηλικία και 85% στην πρώτη ενήλικη ζωή (46). Αυτές οι βλάβες παρ' όλο που δεν προκαλούν κλινικά συμπτώματα, είναι πρόδρομες των αθηρωματικών πλακών.

Η πρώτη γραμμή άμυνας έναντι της ανάπτυξης της αθηροσκλήρωσης είναι το ενδοθήλιο. Όλοι οι παράγοντες κινδύνου που ενοχοποιούνται για την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης προκαλούν πρώιμη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, ενώ σε όλα τα στάδια εξέλιξης της αθηροσκλήρωσης, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία διαδραματίζει σημαντικό ρόλο (51). Το γεγονός αυτό οδήγησε στην ανάγκη εκτίμησης της ενδοθηλιακής λειτουργίας ήδη από την παιδική ηλικία και ανεύρεσης εκείνων των παραγόντων που προκαλούν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία νωρίς και θέτουν σε κίνδυνο τον οργανισμό για ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης και μελλοντικής καρδιαγγειακής νόσου.

Η ανάπτυξη νέων μη επεμβατικών τεχνικών κατέστησε δυνατή την ανίχνευση πρώιμων λειτουργικών και δομικών αλλαγών των αγγείων. Συγκεκριμένα, η υπερηχογραφική εκτίμηση της ροο-εξαρτώμενης αγγειοδιαστολής (FMD) της βραχιόνιας αρτηρίας αποτελεί αξιόπιστο δείκτη της ενδοθηλιακής λειτουργίας, καθώς αντιπροσωπεύει την ικανότητα του ενδοθηλίου να συνθέτει και να παρέχει NO (77, 79). Η μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα του NO είναι το κύριο χαρακτηριστικό της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και συμμετέχει ποικιλοτρόπως στην ανάπτυξη και προαγωγή της αθηροσκλήρωσης (51).

Επιπρόσθετα, η ανεύρεση ανατομικών αρτηριακών αλλαγών σε παιδιά με υπερλιπιδαιμία, ακόμα και από την ηλικία των 3 ετών (170), οδήγησε στην ανάδειξη υπερηχογραφικών δεικτών εκτίμησης πρώιμων δομικών βλαβών των αγγείων. Ένας αξιόπιστος και μη επεμβατικός δείκτης που χρησιμοποιείται αρκετά συχνά τα τελευταία χρόνια είναι η μέτρηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των κοινών καρωτίδων (cIMT) και θεωρείται δείκτης υποκλινικής αθηροσκλήρωσης (82, 171).

Στην παρούσα μελέτη τα παιδιά με δυσλιπιδαιμία είχαν επηρεασμένη ενδοθηλιακή λειτουργία, όπως φάνηκε από τον μειωμένο δείκτη FMD σε αυτό τον πληθυσμό. Ο δείκτης FMD, ως δείκτης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, έχει βρεθεί επηρεασμένος στη βιβλιογραφία σε παιδιά με heFH, με οικογενή μικτή και πολυγονιδιακή δυσλιπιδαιμία σε σχέση με μη δυσλιπιδαιμικά παιδιά (84, 87, 91, 172, 173).

Όμως, στη μελέτη μας, η μέση τιμή του cIMT, ως δείκτης πρώιμων αγγειακών βλαβών, δε διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων. Αυτό συμφωνεί με τα ευρήματα άλλων μελετών στη βιβλιογραφία, καθώς σε παιδιά με heFH που το FMD ήταν μειωμένο, το cIMT δεν ήταν επηρεασμένο δείχνοντας ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία προηγείται της εγκατάστασης δομικών αγγειακών αλλαγών (84, 172). Ωστόσο, σε άλλες μελέτες ο δείκτης cIMT βρέθηκε αυξημένος σε δυσλιπιδαιμικά παιδιά σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (88, 173). Μία μετα-ανάλυση που πραγματοποιήθηκε το 2014 σε πληθυσμό παιδιών με heFH βρήκε ότι το cIMT ήταν παχυσμένο σε αυτά τα παιδιά σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, όμως υπήρχε μεγάλη ετερογένεια στις υπάρχουσες μελέτες και κάποιες μελέτες βρήκαν πολύ μικρή διαφορά στις μέσες τιμές του cIMT των δύο ομάδων (82). Δεν είναι ξεκάθαρο γιατί παρατηρείται αυτή η διαφορά στις μελέτες παιδιών με heFH. Πιθανά να παίζουν ρόλο και άλλοι παράγοντες στην αύξηση του cIMT σε αυτά τα παιδιά, όπως η ηλικία, η συστηματική αρτηριακή πίεση, η ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου και ο γονότυπος (82). Όσον αφορά τη δική μας μελέτη, η μη ύπαρξη διαφοράς στο μέσο όρο των τιμών του cIMT των δύο ομάδων εξηγείται πιο εύκολα, από τις χαμηλότερες μέσες τιμές των λιπιδίων και από τη μικρή ηλικία των συμμετεχόντων καθώς το 70% του πληθυσμού ήταν κάτω των 13 ετών.

Όταν ο πληθυσμός της μελέτης χωρίστηκε σε 3 ηλικιακές ομάδες, χαμηλότερη μέση τιμή του δείκτη FMD στα παιδιά με δυσλιπιδαιμία σε σχέση με την ομάδα ελέγχου παρατηρήθηκε μόνο σε ηλικίες άνω των 13 ετών. Αυτό πιθανά είναι απόρροια της πιο μακροχρόνιας έκθεσης σε παθολογικές τιμές λιπιδίων των μεγαλύτερων σε ηλικία παιδιών. Σε προηγούμενη μελέτη 30 παιδιών με heFH, διαφορά στον δείκτη FMD παρατηρήθηκε σε ηλικίες άνω των 10 ετών (84). Στα παιδιά με heFH η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου πιθανά εμφανίζεται σε μικρότερη ηλικία λόγω της επιβλαβούς επίδρασης υψηλότερων τιμών λιπιδίων από πολύ νεαρή ηλικία. Στην ανωτέρω μελέτη, ο δείκτης cIMT επίσης δε διέφερε ανάμεσα στα δυσλιπιδαιμικά και στα υγιή παιδιά σε καμία ηλικιακή ομάδα.

Σε μελέτη 50 παιδιών με heFH ο δείκτης FMD βρέθηκε περισσότερο επηρεασμένος στα παιδιά που είχαν θετικό οικογενειακό ιστορικό πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου (n=31) σε σχέση με τα παιδιά που είχαν μεν δυσλιπιδαιμία αλλά δεν είχαν αντίστοιχο θετικό οικογενειακό ιστορικό (n=19). Αυτή η διαφορά ήταν ανεξάρτητη από τα επίπεδα λιπιδίων (174). Όταν ο πληθυσμός των παιδιών με δυσλιπιδαιμία της παρούσας μελέτης χωρίστηκε σε δύο ομάδες, σε αυτούς με θετικό οικογενειακό ιστορικό και σε αυτούς χωρίς θετικό οικογενειακό ιστορικό για πρώιμη καρδιαγγειακή νόσο, δε βρέθηκε διαφορά στη μέση τιμή του δείκτη FMD μεταξύ των δύο ομάδων, πιθανά διότι τα παιδιά που συμπεριλήφθηκαν είχαν πρωτοπαθή ήπια δυσλιπιδαιμία, χωρίς σημαντικά συχνότερο οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής όσου σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

Με βάση τις υπάρχουσες μελέτες στη βιβλιογραφία δεν είναι επαρκώς τεκμηριωμένο ποια λιπιδαιμική παράμετρος έχει την ισχυρότερη επίδραση στη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου. Στην παρούσα μελέτη, ο δείκτης FMD συσχετίστηκε αρνητικά με την ηλικία και την Lp(a) στα παιδιά με δυσλιπιδαιμία, ενώ η πολλαπλή ανάλυση ανέδειξε ότι ο μοναδικός ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου της δυσμενούς επίδρασης στο δείκτη FMD από αυτούς που μελετήθηκαν ήταν η Lp(a). Η Lp(a) είναι μία λιποπρωτεΐνη που μοιάζει με την LDL, αλλά είναι πιο πλούσια σε λιπίδια και περιέχει την apo(a), η οποία έχει παρόμοια δομή με το πλασμινογόνο δίνοντας στην Lp(a) αθηρογόνες ιδιότητες (175). Έχει συσχετισθεί με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και με ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου (16, 20). Τα επίπεδα της Lp(a) καθορίζονται γενετικά με αποτέλεσμα τα υγιεινοδιαιτητικά μέτρα να έχουν λίγη επίδραση σε αυτά (16). Τα αυξημένα επίπεδα της Lp(a) έχουν βρεθεί ότι επηρεάζουν την ενδοθηλιακή λειτουργία τόσο σε παιδιά με heFH ανεξάρτητα από τα επίπεδα των υπόλοιπων λιπιδίων (176), όσο και σε παιδιά που είχαν οικογενή αυξημένα επίπεδα Lp(a) και φυσιολογικά επίπεδα LDL χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων (89). Αντιθέτως, η Young Finns μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 2,080 νέοι ενήλικες, δεν μπόρεσε να αποδείξει μία συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της Lp(a) και ανάπτυξης πρώιμης αθηροσκλήρωσης, όπως εκδηλώνεται από τους επηρεασμένους δείκτες FMD και cIMT (177). Ωστόσο, δεν προτάθηκε από τους συγγραφείς κάποια εξήγηση σχετικά με αυτή την ασυμφωνία ανάμεσα στις μελέτες παιδιών και ενηλίκων. Αντιθέτως, υπάρχουν μελέτες παιδιών με heFH, μικτή δυσλιπιδαιμία και πολυγονιδιακή δυσλιπιδαιμία στις οποίες ο δείκτης FMD σχετίστηκε κυρίως με τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης και όχι με τα επίπεδα άλλων λιπιδαιμικών παραμέτρων όπως η apoB και η Lp(a) (172, 173). Η δυσλειτουργία του

ενδοθηλίου ήταν πιο έντονη όσο αυξάνονταν τα επίπεδα της οξειδωμένης LDL χοληστερόλης (83). Αξίζει να αναφερθεί ότι η Lp(a) στο μοντέλο μας εξηγεί το 8,4 % της μεταβλητότητας του FMD, δείχνοντας ότι πιθανά υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν το FMD στα παιδιά με δυσλιπιδαιμία.

Ο δείκτης cIMT στα παιδιά με δυσλιπιδαιμία σχετίστηκε με τη συστολική αρτηριακή πίεση, τη διαστολική αρτηριακή πίεση, το ύψος σώματος και την περίμετρο μέσης. Ωστόσο, δεν υπήρξε κάποια συσχέτιση με τις λιπιδαιμικές παραμέτρους, ενώ η πολλαπλή ανάλυση δεν ανέδειξε κάποιον ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου. Η συστολική αρτηριακή πίεση έχει βρεθεί ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για αύξηση του cIMT και σε άλλες μελέτες παιδιών με heFH (84), ενώ και σε πληθυσμό παιδιών με υπέρταση το cIMT έχει βρεθεί αυξημένο (178). Οι μηχανικές δυνάμεις στο τοίχωμα των αγγείων, όπως η αυξημένη αρτηριακή πίεση έχει βρεθεί ότι συμβάλει στην ανάπτυξη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και αθηροσκλήρωσης (63). Επιπλέον, ο δείκτης cIMT έχει συσχετισθεί με ποικιλία διαφορετικών παραμέτρων στη βιβλιογραφία, όπως με το άρρεν φύλο, την ηλικία, τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, της LDL χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων, της apoB, του ινωδογόνου και της ομοκυστεΐνης, ενώ ο λόγος HDL χοληστερόλης προς ολική χοληστερόλη είχε αντίστροφη συσχέτιση με τις τιμές cIMT (82). Το BMI και η ύπαρξη παχυσαρκίας επίσης βρέθηκε ότι αυξάνει το cIMT (178). Το cIMT βρέθηκε περισσότερο παχυσμένο σε παιδιά με heFH που είχαν οικογενειακό ιστορικό πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου σε σχέση με παιδιά με heFH χωρίς θετικό οικογενειακό ιστορικό (179). Επιπλέον, στη βιβλιογραφία, μία σημαντική συσχέτιση μεταξύ του δείκτη FMD και του IMT (ο δείκτης FMD είχε αντίστροφη συσχέτιση με τον δείκτη IMT) βρέθηκε μόνο στην ομάδα παιδιών με οικογενή υπερχοληστερολαιμία υποδηλώνοντας ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σε αυτή την ομάδα μπορεί να προβλέψει την ανάπτυξη υποκλινικών δομικών αθηροσκληρωτικών βλαβών (84). Στη μελέτη μας δε βρέθηκαν αντίστοιχες συσχετίσεις μεταξύ του FMD και του cIMT στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης ούτε ξεχωριστά στην ομάδα δυσλιπιδαιμίας και στην ομάδα ελέγχου.

Η κλινική σημασία της ανίχνευσης πρώιμων λειτουργικών και δομικών αλλαγών των αγγείων στην παιδική ηλικία, έγκειται στο γεγονός ότι οι διαταραχές αυτές βρέθηκαν αναστρέψιμες μετά από κατάλληλη πρώιμη παρέμβαση (87), διαιτητική (88, 90) ή και φαρμακευτική (87, 96).

Επίδραση της δυσλιπιδαιμίας στη νεφρική λειτουργία

Η δυσλιπιδαιμία, μέσω της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας που προκαλεί, θα μπορούσε να επηρεάζει και τη νεφρική λειτουργία. Στη βιβλιογραφία δεν υπάρχουν μελέτες που να έχουν αξιολογήσει τη νεφρική λειτουργία σε πληθυσμό παιδιών με πρωτοπαθή δυσλιπιδαιμία. Τα διαθέσιμα δεδομένα στην επίδραση της δυσλιπιδαιμίας στη νεφρική λειτουργία προέρχονται είτε από μελέτες σε ενήλικες, είτε από μελέτες σε παιδιά με παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη, μεταβολικό σύνδρομο ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 στα οποία η δυσλιπιδαιμία εκτιμήθηκε σαν επιπλέον παράγοντας κινδύνου νεφρικής δυσλειτουργίας (180, 181).

Σε πειραματικές μελέτες η υπερλιπιδαιμία οδήγησε σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και πρωτεϊνουρία ενώ οι δομικές αλλαγές που παρατηρήθηκαν αφορούσαν την ανάπτυξη σπειραματοσκλήρυνσης με μηχανισμό ανάλογο με αυτόν της αθηροσκλήρωσης (102, 124, 131). Σε πληθυσμό ενηλίκων, δύο μεγάλες διαθέσιμες μελέτες, η Physicians' Health Study και η Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study, βρήκαν συσχέτιση της δυσλιπιδαιμίας και κυρίως των αυξημένων τιμών της non-HDL χοληστερόλης και των χαμηλών τιμών της HDL χοληστερόλης, με τον κίνδυνο εμφάνισης νεφρικής δυσλειτουργίας (104, 135).

Στην μελέτη μας η νεφρική λειτουργία αξιολογήθηκε μετρώντας την κρεατινίνη ορού και τη συστατίνη C ορού και εκτιμώντας το eGFR είτε με βάση τα επίπεδα της κρεατινίνης είτε της συστατίνης C. Η συστατίνη C θεωρείται πιο αξιόπιστος δείκτης της νεφρικής λειτουργίας από την κρεατινίνη ορού γιατί επηρεάζεται λιγότερο από την ηλικία, το φύλο, τη φυλή, τη μυϊκή μάζα και τη φαρμακευτική αγωγή (117, 118). Επίσης, μετρήθηκαν τα επίπεδα της β2-μικροσφαιρίνης ούρων, μιας πρωτεΐνης μικρού μοριακού βάρους που βρίσκεται στη μεμβράνη σχεδόν όλων των εμπύρηνων κυττάρων και όπως και οι υπόλοιπες χαμηλού μοριακού βάρους πρωτεΐνες επαναροφάται πλήρως στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο και καταβολίζεται. Η παρουσία υψηλών επιπέδων β2-μικροσφαιρίνης στα ούρα αποτελεί ένδειξη σωληναριακής δυσλειτουργίας (182). Τέλος, μετρήθηκε ο λόγος αλβουμίνης προς κρεατινίνη ούρων, ως δείκτης σπειραματικής δυσλειτουργίας.

Δε διαπιστώθηκε κάποια σημαντική διαφορά στις τιμές της συστατίνης C και της κρεατινίνης στον ορό, του eGFR με βάση την κρεατινίνη ή τη συστατίνη C και στην τιμή της β2-μικροσφαιρίνης στα ούρα μεταξύ των δύο ομάδων. Μια σημαντική διαφορά στις δύο ομάδες προέκυψε στη μέση τιμή του λόγου αλβουμίνης προς κρεατινίνη στα ούρα, με τον λόγο αυτό να είναι αυξημένος στην ομάδα των δυσλιπιδαιμικών παιδιών.

Ο λόγος αλβουμίνης προς κρεατινίνη στα ούρα ήταν αυξημένος στα δυσλιπιδαιμικά παιδιά σε σχέση με τα υγιή, χωρίς όμως να φτάνει σε τέτοια επίπεδα ώστε να χαρακτηριστεί ως μικροαλβουμινουρία. Η υψηλότερη τιμή του λόγου αλβουμίνης προς κρεατινίνη ούρων αφενός έχει περιγραφεί ως πρώιμος δείκτης σπειραματικής δυσλειτουργίας και αφετέρου έχει περιγραφεί στη βιβλιογραφία ως δείκτης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας (183). Στην παχυσαρκία, έναν περισσότερο μελετημένο παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακής και νεφρικής δυσλειτουργίας, ο λόγος αλβουμίνης προς κρεατινίνη ούρων έχει μελετηθεί σαν δείκτης πρώιμης σπειραματικής δυσλειτουργίας και έχει βρεθεί αυξημένος (180).

Επιπρόσθετα, δεδομένα υποστηρίζουν ότι η αυξημένη απέκκριση αλβουμίνης στα ούρα αποτελεί ένδειξη διαταραγμένης σπειραματικής διαπερατότητας και αντιπροσωπεύει μια γενικευμένη συστηματική ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, χαρακτηριζόμενη από μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα NO, που επιτρέπει τη διαρροή της αλβουμίνης διαμέσου των τριχοειδών (184). Στους ενήλικες, δεδομένα από μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες, ανέδειξαν τη μικροαλβουμινουρία σαν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου πρώιμης αθηροσκλήρωσης και καρδιαγγειακής νόσου σε διαβητικούς και μη ασθενείς (185). Παρομοίως σε εφήβους με παχυσαρκία ή αντίσταση στην ινσουλίνη, ο λόγος αλβουμίνης προς κρεατινίνη ούρων, ακόμη και σε επίπεδα μικρότερα από αυτά που ορίζουν την μικροαλβουμινουρία, αποτέλεσε δείκτη πρώιμης αθηροσκλήρωσης (186).

Η παχυσαρκία πιθανολογείται ότι οδηγεί σε αλβουμινουρία λόγω σπειραματικής υπερδιήθησης από αυξημένη ενδοσπειραματική τριχοειδική πίεση. Παρ' όλα αυτά, η αυξημένη απέκκριση αλβουμίνης θεωρείται ότι μπορεί να προέλθει και από αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα λόγω ενδοθηλιακής βλάβης (183). Στα δυσλιπιδαιμικά παιδιά, ο αυξημένος λόγος αλβουμίνης προς κρεατινίνη ούρων πιθανά να οφείλεται στον τελευταίο μηχανισμό, καθώς οι δύο ομάδες της παρούσας μελέτης δε διέφεραν ως προς το BMI, ενώ διέφεραν ως προς τη λειτουργία του ενδοθηλίου.

Στα παιδιά της μελέτης με δυσλιπιδαιμία, ο λόγος αλβουμίνης προς κρεατινίνη ούρων συσχετίστηκε με το λόγο τριγλυκεριδίων προς HDL χοληστερόλη μετά από έλεγχο για την ηλικία και το BMI. Ο λόγος τριγλυκεριδίων προς HDL χοληστερόλη αποτελεί δείκτη της αθηρογόνου δυσλιπιδαιμίας και βρέθηκε να σχετίζεται με αρκετούς παράγοντες καρδιομεταβολικού κινδύνου στα παιδιά (187, 188). Σε ενήλικες, οι υψηλότερες τιμές του λόγου τριγλυκεριδίων προς την HDL χοληστερόλη έχουν συσχετισθεί με αυξημένη επίπτωση πρωτεϊνουρίας (136). Στη βιβλιογραφία, εκτός από το λόγο τριγλυκεριδίων προς HDL χοληστερόλη, και άλλοι λιπιδαιμικοί παράμετροι έχουν συσχετισθεί με την απέκκριση

αλβουμίνης στα ούρα. Σε παιδιά με παχυσαρκία, η υπερχοληστερολαιμία σχετίστηκε με υψηλότερη αύξηση του λόγου αλβουμίνης προς κρεατινίνη ούρων σε σχέση με παχύσαρκα παιδιά που είχαν φυσιολογικά επίπεδα χοληστερόλης (180). Σε άλλη μελέτη παχύσαρκων παιδιών, τα υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων, LDL χοληστερόλης και τα μειωμένα επίπεδα HDL χοληστερόλης σχετίστηκαν με την μικροαλβουμινουρία αλλά όχι ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες του μεταβολικού συνδρόμου (181).

Συμπερασματικά, ο αυξημένος λόγος αλβουμίνης προς κρεατινίνη ούρων σε δυσλιπιδαιμικά παιδιά ίσως αποτελεί πρώιμο δείκτη νεφρικής δυσλειτουργίας που εξηγείται από τη συνύπαρξη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας σε αυτά τα παιδιά. Αξίζει να αναφερθεί ότι η μελέτη μας δε βρήκε κάποια συσχέτιση μεταξύ των μελετούμενων δεικτών νεφρικής και ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Η κλινική χρησιμότητα αυτών των παρατηρήσεων έγκειται στην ανάδειξη της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και της μικροαλβουμινουρίας ως δείκτες υποκλινικής αθηροσκλήρωσης και μελλοντικού καρδιαγγειακού κινδύνου, αλλά και ως στόχους πρωτογενούς πρόληψης καρδιαγγειακού κινδύνου. Η χρήση διαιτητικών συστατικών που αυξάνουν τη βιοδιαθεσιμότητα του NO μπορεί να αποτελέσει μέρος της στρατηγικής πρόληψης (53). Επίσης, το εύρημα του υψηλότερου λόγου αλβουμίνης προς κρεατινίνη ούρων πιθανά αποτελεί ένδειξη της ανάγκης μακροχρόνιας παρακολούθησης των παιδιών με δυσλιπιδαιμία για διαπίστωση ανάπτυξη μικροαλβουμινουρίας και νεφρικής δυσλειτουργίας στο μέλλον.

Παρ' ότι στη μελέτη μας δε βρέθηκε κάποια διαφορά στην μέση τιμή του eGFR με βάση την κρεατινίνη ανάμεσα στις δύο ομάδες, στα δυσλιπιδαιμικά παιδιά οι τιμές του eGFR είχαν αντίστροφη συσχέτιση με της LDL χοληστερόλης η οποία εξήγησε το 7,8% της μεταβλητότητας του eGFR. Αυτή η συσχέτιση μπορεί να αποτελεί ένδειξη μιας πρώιμης επιβλαβούς επίδρασης της LDL χοληστερόλης στο eGFR.

Το eGFR με βάση τη συστατίνη C είχε αντίστροφη συσχέτιση με τα επίπεδα τριγλυκεριδίων και θετική συσχέτιση με τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης. Η πολλαπλή ανάλυση όμως δεν ανέδειξε κάποιον ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου του eGFR με βάση τη συστατίνη C. Αυτές οι συσχετίσεις στην ομάδα των δυσλιπιδαιμικών παιδιών ίσως αποτελούν ένδειξη ότι η μακροχρόνια έκθεση σε παθολογικά επίπεδα λιπιδίων μπορεί να επηρεάζουν τη νεφρική λειτουργία. Τα δεδομένα μας δεν οδηγούν σε κάποιο συμπέρασμα για το ποια λιπιδαιμική παράμετρος έχει την ισχυρότερη επίδραση στη νεφρική λειτουργία.

Η συστατίνη C, εκτός από αξιόπιστος δείκτης νεφρικής λειτουργίας στην παιδική ηλικία, έχει περιγραφεί και χρησιμοποιηθεί στη βιβλιογραφία σαν δείκτης εκτίμησης του καρδιαγγειακού κινδύνου και έχει συσχετισθεί με παραμέτρους του μεταβολικού συνδρόμου (166). Παρ' ότι δεν αποτελεί πρωτεΐνη οξείας φάσης, έχει βρεθεί ότι συσχετίζεται με την C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και ότι είναι προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακής θνητότητας ανεξάρτητα από τη νεφρική λειτουργία. Ο κοινός παρονομαστής αυτής της παρατήρησης πιθανά να είναι η μικροφλεγμονή ως αποτέλεσμα της διαταραχής της νεφρικής διήθησης κυτταροκινών που έχουν παρόμοιο μέγεθος με τη συστατίνη C (112).

Μία πληθυσμιακή μελέτη που περιελάμβανε 230 παιδιά ηλικίας 10-19 ετών, έδειξε ότι η συστατίνη C ήταν αυξημένη σε 41 παιδιά με μεταβολικό σύνδρομο. Μετά από έλεγχο της επίδρασης της ηλικίας, του φύλου και του eGFR, η συστατίνη C είχε θετική συσχέτιση με την περίμετρο μέσης, το BMI, τη συστολική αρτηριακή πίεση, τα τριγλυκερίδια, την ινσουλίνη και τη λεπτίνη, ενώ είχε αρνητική συσχέτιση με τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης. Όταν πραγματοποιήθηκε πολλαπλή ανάλυση βρέθηκε ότι η περίμετρος μέσης είχε ανεξάρτητη θετική συσχέτιση με τη συστατίνη C ενώ το φύλο και η ηλικία είχαν ανεξάρτητη αρνητική συσχέτιση (166). Παρ' ότι και στη δική μας μελέτη, στα δυσλιπιδαιμικά παιδιά οι τιμές της συστατίνης C συσχετίστηκαν με αυτές του BMI και τις τιμές της συστολικής αρτηριακής πίεσης, η μελέτη μας δεν κατάφερε να βρει διαφορά στα επίπεδα της συστατίνης C ανάμεσα στα δυσλιπιδαιμικά και μη παιδιά και να την αναδείξει ως δείκτη πρόωμης νεφρικής δυσλειτουργίας ή καρδιαγγειακού κινδύνου.

Η β2-μικροσφαιρίνη, ως δείκτης σωληναριακής λειτουργίας δε διέφερε στις δύο ομάδες και οι τιμές της δε συσχετίστηκαν με τις μελετούμενες ανθρωπομετρικές και λιπιδαιμικές παραμέτρους. Σε αντίθεση με τα αποτελέσματα αυτά, μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε παχύσαρκα παιδιά έδειξε ότι ο λόγος β2-μικροσφαιρίνης προς κρεατινίνη ούρων ήταν αυξημένος σε αυτά τα παιδιά σε σχέση με τους συνομηλίκους τους που είχαν φυσιολογικό βάρος σώματος (180). Η μη ύπαρξη διαφοράς των επιπέδων της β2-μικροσφαιρίνης στις δύο ομάδες της μελέτης μας πιθανά να σημαίνει ότι δεν υπάρχει εμφανής σωληναριακή βλάβη στα παιδιά με δυσλιπιδαιμία ή ότι η σωληναριακή βλάβη είναι πιο έκδηλη και πιο πρόωμη σε παιδιά με παχυσαρκία.

Δυσλιπιδαιμία και επίπεδα της βιταμίνης D

Ο ρόλος της βιταμίνης D στον μεταβολισμό των οστών και στην ομοιοστασία του ασβεστίου είναι αρκετά μελετημένος και αποσαφηνισμένος (189). Η έλλειψη της βιταμίνης D είναι συχνή παγκοσμίως και έχει συσχετισθεί με ποικίλες επιπλοκές ανάμεσα στις οποίες και με την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης και μεταβολικού συνδρόμου (190).

Τα παιδιά με δυσλιπιδαιμία είχαν μειωμένα επίπεδα βιταμίνης D σε σχέση με τα παιδιά χωρίς δυσλιπιδαιμία. Οι τιμές της βιταμίνης 25(OH)D είχαν αρνητική συσχέτιση με τις τιμές του BMI τόσο στα παιδιά με δυσλιπιδαιμία όσο και στην ομάδα ελέγχου. Αντιθέτως, αρνητική συσχέτιση των επιπέδων της βιταμίνης D με την μέση τιμή της non-HDL χοληστερόλης παρατηρήθηκε μόνο στα παιδιά με δυσλιπιδαιμία και όχι στην ομάδα ελέγχου.

Η βιταμίνη D εναποτίθεται και δεσμεύεται στο σωματικό λίπος, με αποτέλεσμα να μη μπορεί να μετατραπεί σε 25(OH)D, οπότε η υποβιταμίνωση D είναι ένα συχνό εύρημα στα παχύσαρκα παιδιά (191). Παρ' όλα αυτά, η διαφορά των μέσων τιμών της βιταμίνης D στις δύο ομάδες της μελέτης μας δεν μπορεί να εξηγηθεί από την παχυσαρκία, καθώς οι δύο ομάδες δε διέφεραν ως προς το BMI. Επίσης, τόσο τα δυσλιπιδαιμικά παιδιά όσο και τα παιδιά της ομάδας ελέγχου προέρχονταν από την ίδια γεωγραφική περιοχή και είχαν θεωρητικά την ίδια έκθεση στον ήλιο.

Τα μειωμένα επίπεδα της βιταμίνης D στα παιδιά με δυσλιπιδαιμία πιθανά να οφείλονται στην ύπαρξη της ίδιας της δυσλιπιδαιμίας. Τα επίπεδα της βιταμίνης D είχαν αρνητική συσχέτιση με τα επίπεδα της non-HDL χοληστερόλης σε μικρά παιδιά (192). Αυτό συνάδει με τα αποτελέσματα της μελέτης μας όπου αρνητική συσχέτιση της βιταμίνης D με τα επίπεδα της non-HDL χοληστερόλης ανευρέθηκε μόνο στα παιδιά με δυσλιπιδαιμία και όχι στα υγιή. Αυτή η παρατήρηση πιθανά σημαίνει ότι τα επίπεδα της βιταμίνης D μπορεί να είναι ένας τροποποιήσιμος παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου στην παιδική ηλικία, τα δεδομένα όμως από τη βιβλιογραφία είναι αντικρουόμενα. Στην Young Finns μελέτη, τα μειωμένα επίπεδα βιταμίνης D στην παιδική ηλικία σχετίστηκαν με αυξημένο cIMT στην ενήλικη ζωή (193) και υπάρχουν ενδείξεις ότι η ενεργός μορφή της βιταμίνης D βελτιώνει την ενδοθηλιακή λειτουργία μέσω μείωσης της φλεγμονής (194). Όμως σε 19 παχύσαρκα παιδιά ηλικίας 13-18 ετών, με επίπεδα βιταμίνης D κάτω από 30 ng/ml, η χορήγηση βιταμίνης D για 3 μήνες, δεν οδήγησε σε βελτίωση του δείκτη FMD, άρα της ενδοθηλιακής λειτουργίας (195).

Πλεονεκτήματα μελέτης και κλινική εφαρμογή των ευρημάτων

Η παρούσα μελέτη αντιπροσωπεύει την πρώτη μελέτη που αξιολογεί τη νεφρική λειτουργία σε παιδιά με πρωτοπαθή δυσλιπιδαιμία σε συνδυασμό με την αξιολόγηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας και της ανάπτυξης πρώιμων υποκλινικών αθηροσκληρωτικών βλαβών.

Η ανεύρεση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας σε μικρή ηλικία, πριν την εγκατάσταση δομικών αλλαγών, είναι σημαντική, καθώς είναι αναστρέψιμη (87). Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία έχει βρεθεί ότι βελτιώνεται μετά από χορήγηση στατινών, ακόμα και για μικρό χρονικό διάστημα (87, 101). Εκτός από την χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής, η υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση, αναστρέφει επίσης τα ευρήματα ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας ή πρώιμων δομικών αλλαγών (88, 90).

Παρ' ότι στα παιδιά με δυσλιπιδαιμία δε διαπιστώθηκε νεφρική δυσλειτουργία, ο πληθυσμός αυτών των παιδιών πιθανά πρέπει να έχει μακροχρόνια παρακολούθηση για ανάπτυξη μικροαλβουμινουρίας και πιθανής νεφρικής νόσου. Επίσης, η εμφάνιση μικροαλβουμινουρίας πιθανά μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ως παράγοντας εκτίμησης του κινδύνου ανάπτυξης μελλοντικής καρδιαγγειακής νόσου.

Περιορισμοί μελέτης

Η παρούσα μελέτη, αντιπροσωπεύει μία συγχρονική μελέτη, οπότε καθιστά δύσκολη την αξιολόγηση μιας αιτιολογικής σχέσης μεταξύ της δυσλιπιδαιμίας και της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, αλλά και της δυσλιπιδαιμίας και της παρατηρούμενης διαφοράς στον λόγο αλβουμίνης προς κρεατινίνης ούρων στις δύο ομάδες. Επίσης, είναι δύσκολο να εκτιμηθεί ο χρόνος που απαιτείται ώστε να αναπτυχθεί ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στην παιδική ηλικία μετά από έκθεση σε παθολογικά επίπεδα λιπιδίων.

Συμπεράσματα

Η ύπαρξη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας ήταν εμφανής στην παιδική ηλικία, πριν από την ανάπτυξη πρώιμων δομικών αγγειακών αλλαγών, ενώ η Lp(a) βρέθηκε ο μόνος ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου του δείκτη FMD. Αντιθετα, νεφρική δυσλειτουργία δεν παρατηρήθηκε σε παιδιά με δυσλιπιδαιμία. Ο παρατηρούμενος αυξημένος λόγος αλβουμίνης προς κρεατινίνη ούρων στα παιδιά με δυσλιπιδαιμία μπορεί να αποτελεί δείκτη γενικευμένης συστηματικής ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και πρώιμης νεφρικής βλάβης. Αυτά τα παιδιά χρειάζονται μακροχρόνια παρακολούθηση για έλεγχο ανάπτυξης αλβουμινουρίας και νεφρικής δυσλειτουργίας μετέπειτα στην ζωή τους.

Περίληψη

Εισαγωγή: Η δυσλιπιδαιμία είναι ένα συχνό πρόβλημα υγείας παγκοσμίως και έχει συσχετισθεί με εμφάνιση ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στην παιδική ηλικία πριν από την ανάπτυξη αγγειακών δομικών αλλαγών. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι το πρώτο συμβάν στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης και είναι παρούσα σε όλα τα στάδια της αθηροσκλήρωσης. Λόγω των επιβλαβών επιπτώσεων της δυσλιπιδαιμίας στο ενδοθήλιο, πιθανά η δυσλιπιδαιμία να επηρεάζει τη νεφρική λειτουργία. Νεφρική δυσλειτουργία έχει διαπιστωθεί σε μελέτες ενηλίκων με δυσλιπιδαιμία, όμως παρόμοιες μελέτες είναι ελάχιστες σε παιδιά.

Σκοπός της μελέτης: Σκοπός της μελέτης ήταν η αξιολόγηση δεικτών πρόωμης ενδοθηλιακής, αγγειακής και νεφρικής βλάβης σε παιδιά με δυσλιπιδαιμία.

Υλικό και μέθοδοι: Πρόκειται για μια συγχρονική μελέτη παρατήρησης, ασθενών-μαρτύρων, που περιελάμβανε 100 παιδιά ηλικίας 7 με 16 ετών με πρωτοπαθή δυσλιπιδαιμία και 100 υγιή παιδιά αντίστοιχης ηλικίας και φύλου, σε μια περίοδο 3 ετών. Αποκλείστηκαν από τη μελέτη παιδιά με ιστορικό δευτεροπαθούς δυσλιπιδαιμίας, νεφρικής νόσου, χρόνιας φαρμακευτικής αγωγής και οξείας ή χρόνιας φλεγμονώδους διαδικασίας. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και οι πρόωμες αγγειακές βλάβες αξιολογήθηκαν μετρώντας τη ροο-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή (flow-mediated dilation, FMD) της βραχιόνιας αρτηρίας και μετρώντας το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων (carotid intima-media thickness, cIMT), αντίστοιχα. Η νεφρική δυσλειτουργία αξιολογήθηκε μετρώντας στον ορό τα επίπεδα κρεατινίνης και συστατίνης C, τη β2-μικροσφαιρίνη ούρων και το λόγο αλβουμίνης προς κρεατινίνη ούρων. Επίσης υπολογίστηκε ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (estimated glomerular filtration rate, eGFR) με βάση την κρεατινίνη και την συστατίνη C. Τέλος, προσδιορίστηκαν τα επίπεδα της βιταμίνης 25(OH)D και στις δύο ομάδες.

Αποτελέσματα: Οι δύο ομάδες δε διέφεραν στα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά και στο οικογενειακό ιστορικό, με εξαίρεση την ύπαρξη πιο συχνά θετικού οικογενειακού ιστορικού δυσλιπιδαιμίας στα παιδιά με δυσλιπιδαιμία. Όπως αναμενόταν, τα δυσλιπιδαιμικά παιδιά είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές ολικής χοληστερόλης, LDL χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων, apoB, non-HDL χοληστερόλης και λόγου τριγλυκεριδίων προς HDL χοληστερόλη, ενώ είχαν χαμηλότερα επίπεδα HDL χοληστερόλης και apoAI σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Η μέση τιμή του δείκτη FMD ήταν μειωμένη στα παιδιά με

δυσλιπιδαιμία σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ($8,504 \pm 4,73$ % vs $10,535 \pm 4,35$ %, $p=0,004$), ενώ του cIMT δε διέφερε στις δύο ομάδες. Η διαφορά στην μέση τιμή του δείκτη FMD ήταν πιο εμφανής στην ηλικιακή ομάδα 13 ετών και άνω, όταν ο πληθυσμός χωρίστηκε σε ηλικιακές ομάδες. Η Lp(a) βρέθηκε ο μόνος ανεξάρτητος παράγοντας που επηρέαζε τις τιμές του FMD ($\beta=-0,29$, $p=0,01$). Δεν υπήρχε διαφορά στις δύο ομάδες όσον αφορά τις μέσες τιμές των επιπέδων κρεατινίνης και συστατίνης C στον ορό, του eGFR με βάση την κρεατινίνη ή τη συστατίνη C και τη μέση τιμή της $\beta 2$ -μικροσφαιρίνης στα ούρα. Παρ' όλα αυτά, ο λόγος αλβουμίνης προς κρεατινίνη στα ούρα βρέθηκε υψηλότερος στα παιδιά με δυσλιπιδαιμία σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (διάμεση τιμή, $0,007$ vs $0,005$, $p=0,004$). Οι τιμές του λόγου αλβουμίνης προς κρεατινίνη στα ούρα σχετίστηκαν θετικά με τις τιμές του λόγου τριγλυκεριδίων προς HDL χοληστερόλη ($r=0,28$, $p=0,013$). Η μέση τιμή των επιπέδων της βιταμίνης 25(OH)D ήταν σημαντικά χαμηλότερη στα παιδιά με δυσλιπιδαιμία σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (24 ± 8 vs 27 ± 10 ng/ml, $p=0,03$). Στα παιδιά με δυσλιπιδαιμία οι τιμές των επιπέδων της βιταμίνης D είχαν αρνητική συσχέτιση με αυτές του BMI ($r=-0,34$, $p=0,001$) και της non-HDL χοληστερόλης ($r=-0,21$, $p=0,04$).

Συμπέρασμα: Στα δυσλιπιδαιμικά παιδιά της μελέτης μας διαπιστώθηκε η ύπαρξη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, πριν από την ανάπτυξη πρώιμων αγγειακών αλλαγών, ενώ η Lp(a) βρέθηκε ο μόνος ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας όπως αυτή εκτιμήθηκε με τον δείκτη FMD. Αντίθετα, νεφρική δυσλειτουργία δε διαπιστώθηκε στα παιδιά με δυσλιπιδαιμία. Ο παρατηρούμενος αυξημένος λόγος αλβουμίνης προς κρεατινίνη ούρων στα παιδιά με δυσλιπιδαιμία μπορεί να αποτελεί δείκτη γενικευμένης συστηματικής ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και πρώιμης νεφρικής βλάβης. Αυτά τα παιδιά χρειάζονται μακροχρόνια παρακολούθηση για την έγκαιρη ανίχνευση πιθανής αλβουμινουρίας και νεφρικής δυσλειτουργίας μετέπειτα στην ζωή τους.

Summary

Introduction: Dyslipidemia is a common health problem worldwide and has been associated with endothelial dysfunction early in childhood, before the development of vascular structural changes. Endothelial dysfunction is the first step in the development of atherosclerosis and is an important contributing factor to all stages of atherosclerosis. Through the detrimental effects on endothelium, dyslipidemia may have an impact on renal function. Renal function impairment has been demonstrated in studies in adults with dyslipidemia, however similar studies in children are scarce.

Aim of the study: The aim of this study was to evaluate markers of early endothelial, vascular and renal dysfunction in children with dyslipidemia

Methods: This observational, cross-sectional, case-control study included 100 children aged 7 to 16 years with primary dyslipidemia and 100 age- and sex- matched clinically healthy controls during a period of 3 years. Children with a history of dyslipidemia secondary to nephrotic syndrome, chronic kidney disease, chronic use of medication, and evidence of acute or chronic inflammatory process were excluded from the study. Endothelial dysfunction and early vascular changes were evaluated by non-invasive ultrasound assessment of flow-mediated dilation (FMD) of the brachial artery and carotid intima-media thickness (cIMT), respectively. Renal dysfunction was assessed by serum creatinine and cystatin C levels, urinary beta 2-microglobulin and albumin to creatinine (Alb:Cre) ratio, as well as by estimated-glomerular filtration rate (eGFR) based on serum creatinine or cystatin C. Furthermore, vitamin 25(OH)D were measured in the two groups.

Results: The two groups did not differ on anthropometric characteristics and family history, except for a more common positive family history of dyslipidemia in dyslipidemic children. As expected, dyslipidemic children had higher total cholesterol, LDL-Chol, triglycerides, apoB, Lp(a), non-HDL-Chol and TG:HDL-Chol ratio and lower HDL-Chol and apoAI compared to controls. Mean FMD values were lower in children with dyslipidemia (8.504 ± 4.73 % vs 10.535 ± 4.35 %, $p=0.004$), while those of cIMT did not differ between groups. This decrease of mean FMD values was evident in children 13 years of age or older. The values of FMD were independently associated with lipoprotein (a) values ($\beta=-0.29$, $p=0.01$). Controls and dyslipidemic children did not show any differences in mean serum creatinine and cystatin C levels, in creatinine-based eGFR and cystatin C-based eGFR and

in urine b2-microglobulin levels. However, an increased urinary Alb:Cre ratio was observed in children with dyslipidemia compared to the controls (median, 0.007 vs 0.005, $p=0.004$). The values of urinary Alb:Cre ratio were correlated positively with the levels of triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio ($r=0.28$, $p=0.013$). Of note, the mean concentrations of serum vitamin 25(OH)D levels was significantly lower in children with dyslipidemia compared to controls (24 ± 8 vs 27 ± 10 ng/ml, $p=0,03$). In dyslipidemic children, the levels of vitamin 25(OH)D had a negative correlation with those of BMI ($r=-0.34$, $p=0.001$) and with non-HDL-Chol ($r=-0.21$, $p=0.04$).

Conclusions: In dyslipidemic children of our study, endothelial dysfunction was evident from a young age, before the development of early vascular changes, while the Lp(a) were found to be the only independent predictor of endothelial dysfunction estimated by FMD impairment. In contrast, renal impairment was not observed in children with dyslipidemia. The observed increased urine albumin to creatinine ratio in dyslipidemic children compared to controls may be a marker of generalized endothelial dysfunction and early renal impairment. These children need long-term follow-up for early detection of the occurrence of albuminuria and prevention of renal impairment later in their life.

Βιβλιογραφικές αναφορές

1. Mahley RW, Innerarity TL, Rall SC, Jr., et al. Plasma lipoproteins: apolipoprotein structure and function. *J Lipid Res.* 1984;25(12):1277-1294.
2. Dominiczak MH, Caslake MJ. Apolipoproteins: metabolic role and clinical biochemistry applications. *Ann Clin Biochem.* 2011;48(Pt 6):498-515.
3. Ramasamy I. Recent advances in physiological lipoprotein metabolism. *Clin Chem Lab Med.* 2014;52(12):1695-1727.
4. Kindel T, Lee DM, Tso P. The mechanism of the formation and secretion of chylomicrons. *Atheroscler Suppl.* 2010;11(1):11-16.
5. Olivecrona G. Role of lipoprotein lipase in lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol.* 2016;27(3):233-241.
6. Mabuchi H, Nohara A, Inazu A. Cholesteryl ester transfer protein (CETP) deficiency and CETP inhibitors. *Mol Cells.* 2014;37(11):777-784.
7. Dallinga-Thie GM, Franssen R, Mooij HL, et al. The metabolism of triglyceride-rich lipoproteins revisited: new players, new insight. *Atherosclerosis.* 2010;211(1):1-8.
8. Kobayashi J, Miyashita K, Nakajima K, et al. Hepatic Lipase: a Comprehensive View of its Role on Plasma Lipid and Lipoprotein Metabolism. *J Atheroscler Thromb.* 2015;22(10):1001-1011.
9. Goldstein JL, Brown MS. The LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(4):431-438.
10. Goldstein JL, DeBose-Boyd RA, Brown MS. Protein sensors for membrane sterols. *Cell.* 2006;124(1):35-46.
11. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science.* 1986;232(4746):34-47.
12. Wang S, Smith JD. ABCA1 and nascent HDL biogenesis. *Biofactors.* 2014;40(6):547-554.
13. Ossoli A, Simonelli S, Vitali C, et al. Role of LCAT in Atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb.* 2016;23(2):119-127.
14. Tall AR. Cholesterol efflux pathways and other potential mechanisms involved in the athero-protective effect of high density lipoproteins. *J Intern Med.* 2008;263(3):256-273.
15. Scanu AM, Nakajima K, Edelstein C. Apolipoprotein(a): structure and biology. *Front Biosci.* 2001;6:D546-554.

16. McNeal CJ. Lipoprotein(a): Its relevance to the pediatric population. *J Clin Lipidol*. 2015;9(5 Suppl):S57-66.
17. Erqou S, Thompson A, Di Angelantonio E, et al. Apolipoprotein(a) isoforms and the risk of vascular disease: systematic review of 40 studies involving 58,000 participants. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(19):2160-2167.
18. Hopewell JC, Seedorf U, Farrall M, et al. Impact of lipoprotein(a) levels and apolipoprotein(a) isoform size on risk of coronary heart disease. *J Intern Med*. 2014;276(3):260-268.
19. Nielsen LB, Gronholdt ML, Schroeder TV, et al. In vivo transfer of lipoprotein(a) into human atherosclerotic carotid arterial intima. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17(5):905-911.
20. Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *Jama*. 2009;302(4):412-423.
21. Boffa MB, Marcovina SM, Koschinsky ML. Lipoprotein(a) as a risk factor for atherosclerosis and thrombosis: mechanistic insights from animal models. *Clin Biochem*. 2004;37(5):333-343.
22. Maher VM, Brown BG. Lipoprotein (a) and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol*. 1995;6(4):229-235.
23. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011;128 Suppl 5:S213-256.
24. Dai S, Yang Q, Yuan K, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol: distribution and prevalence of high serum levels in children and adolescents: United States National Health and Nutrition Examination Surveys, 2005-2010. *J Pediatr*. 2014;164(2):247-253.
25. Daniels SR, Greer FR. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics*. 2008;122(1):198-208.
26. Tamir I, Heiss G, Glueck CJ, et al. Lipid and lipoprotein distributions in white children ages 6-19 yr. The Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. *J Chronic Dis*. 1981;34(1):27-39.
27. Hickman TB, Briefel RR, Carroll MD, et al. Distributions and trends of serum lipid levels among United States children and adolescents ages 4-19 years: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Prev Med*. 1998;27(6):879-890.
28. Innis SM, Hamilton JJ. Effects of developmental changes and early nutrition on cholesterol metabolism in infancy: a review. *J Am Coll Nutr*. 1992;11 Suppl:63s-68s.

29. Pires A, Sena C, Seica R. Dyslipidemia and cardiovascular changes in children. *Curr Opin Cardiol*. 2016;31(1):95-100.
30. American Academy of Pediatrics. National Cholesterol Education Program: Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 1992;89(3 Pt 2):525-584.
31. National Cholesterol Education Program (NCEP): highlights of the report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 1992;89(3):495-501.
32. Kit BK, Carroll MD, Lacher DA, et al. Trends in serum lipids among US youths aged 6 to 19 years, 1988-2010. *Jama*. 2012;308(6):591-600.
33. Kit BK, Kuklina E, Carroll MD, et al. Prevalence of and trends in dyslipidemia and blood pressure among US children and adolescents, 1999-2012. *JAMA Pediatr*. 2015;169(3):272-279.
34. Perak AM, Ning H, Kit BK, et al. Trends in Levels of Lipids and Apolipoprotein B in US Youths Aged 6 to 19 Years, 1999-2016. *Jama*. 2019;321(19):1895-1905.
35. Prevalence of abnormal lipid levels among youths --- United States, 1999-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59(2):29-33.
36. Martin L, Oepen J, Reinehr T, et al. Ethnicity and cardiovascular risk factors: evaluation of 40,921 normal-weight, overweight or obese children and adolescents living in Central Europe. *Int J Obes (Lond)*. 2015;39(1):45-51.
37. Dathan-Stumpf A, Vogel M, Hiemisch A, et al. Pediatric reference data of serum lipids and prevalence of dyslipidemia: Results from a population-based cohort in Germany. *Clin Biochem*. 2016;49(10-11):740-749.
38. Nielsen TRH, Lausten-Thomsen U, Fonvig CE, et al. Dyslipidemia and reference values for fasting plasma lipid concentrations in Danish/North-European White children and adolescents. *BMC Pediatr*. 2017;17(1):116.
39. Haney EM, Huffman LH, Bougatsos C, et al. Screening and treatment for lipid disorders in children and adolescents: systematic evidence review for the US Preventive Services Task Force. *Pediatrics*. 2007;120(1):e189-214.
40. Garg A, Simha V. Update on dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(5):1581-1589.
41. Durrington P. Dyslipidaemia. *Lancet*. 2003;362(9385):717-731.

42. Rahalkar AR, Hegele RA. Monogenic pediatric dyslipidemias: classification, genetics and clinical spectrum. *Mol Genet Metab.* 2008;93(3):282-294.
43. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2017;135(10):e146-e603.
44. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, et al. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart J.* 2014;35(42):2950-2959.
45. Stary HC. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Arteriosclerosis.* 1989;9(1 Suppl):I19-32.
46. Berenson GS. Bogalusa Heart Study: a long-term community study of a rural biracial (black/white) population. *Am J Med Sci.* 2001;322(5):267-274.
47. McGill HC, Jr., McMahan CA. Determinants of atherosclerosis in the young. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Am J Cardiol.* 1998;82(10b):30t-36t.
48. Palinski W, Napoli C. Pathophysiological events during pregnancy influence the development of atherosclerosis in humans. *Trends Cardiovasc Med.* 1999;9(7):205-214.
49. Singh RB, Mengi SA, Xu YJ, et al. Pathogenesis of atherosclerosis: A multifactorial process. *Exp Clin Cardiol.* 2002;7(1):40-53.
50. Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, et al. The vascular endothelium and human diseases. *Int J Biol Sci.* 2013;9(10):1057-1069.
51. Gimbrone MA, Jr., Garcia-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res.* 2016;118(4):620-636.
52. Wagner DD, Frenette PS. The vessel wall and its interactions. *Blood.* 2008;111(11):5271-5281.
53. Ochodnický P, Henning RH, van Dokkum RP, et al. Microalbuminuria and endothelial dysfunction: emerging targets for primary prevention of end-organ damage. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2006;47 Suppl 2:S151-162; discussion S172-156.
54. Yano K, Gale D, Massberg S, et al. Phenotypic heterogeneity is an evolutionarily conserved feature of the endothelium. *Blood.* 2007;109(2):613-615.
55. Ross R, Glomset JA. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: Proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis. *Science.* 1973;180(4093):1332-1339.
56. Florey. The endothelial cell. *Br Med J.* 1966;2(5512):487-490.

57. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(2):168-175.
58. Yang ZH, Richard V, von Segesser L, et al. Threshold concentrations of endothelin-1 potentiate contractions to norepinephrine and serotonin in human arteries. A new mechanism of vasospasm? *Circulation.* 1990;82(1):188-195.
59. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34(3):631-638.
60. Kannel WB. Overview of hemostatic factors involved in atherosclerotic cardiovascular disease. *Lipids.* 2005;40(12):1215-1220.
61. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature.* 2002;420(6917):868-874.
62. Strydom HC. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20(5):1177-1178.
63. Tousoulis D, Kampoli AM, Papageorgiou N, et al. Pathophysiology of atherosclerosis: the role of inflammation. *Curr Pharm Des.* 2011;17(37):4089-4110.
64. Vallance P, Chan N. Endothelial function and nitric oxide: clinical relevance. *Heart.* 2001;85(3):342-350.
65. Singel DJ, Stamler JS. Chemical physiology of blood flow regulation by red blood cells: the role of nitric oxide and S-nitrosohemoglobin. *Annu Rev Physiol.* 2005;67:99-145.
66. Tousoulis D, Andreou I, Antoniadou C, et al. Role of inflammation and oxidative stress in endothelial progenitor cell function and mobilization: therapeutic implications for cardiovascular diseases. *Atherosclerosis.* 2008;201(2):236-247.
67. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med.* 1993;329(27):2002-2012.
68. Bergheanu SC, Bodde MC, Jukema JW. Pathophysiology and treatment of atherosclerosis : Current view and future perspective on lipoprotein modification treatment. *Neth Heart J.* 2017;25(4):231-242.
69. Sakakura K, Nakano M, Otsuka F, et al. Pathophysiology of atherosclerosis plaque progression. *Heart Lung Circ.* 2013;22(6):399-411.
70. Cullen P, Rauterberg J, Lorkowski S. The pathogenesis of atherosclerosis. *Handb Exp Pharmacol.* 2005(170):3-70.
71. Davies MJ. Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White Lecture 1995. *Circulation.* 1996;94(8):2013-2020.

72. Schwartz SM, Galis ZS, Rosenfeld ME, et al. Plaque rupture in humans and mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27(4):705-713.
73. Arroyo LH, Lee RT. Mechanisms of plaque rupture: mechanical and biologic interactions. *Cardiovasc Res.* 1999;41(2):369-375.
74. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2013;369(9):883-884.
75. Quillard T, Araujo HA, Franck G, et al. TLR2 and neutrophils potentiate endothelial stress, apoptosis and detachment: implications for superficial erosion. *Eur Heart J.* 2015;36(22):1394-1404.
76. Widmer RJ, Lerman A. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2014;2014(3):291-308.
77. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992;340(8828):1111-1115.
78. Uehata A, Lieberman EH, Gerhard MD, et al. Noninvasive assessment of endothelium-dependent flow-mediated dilation of the brachial artery. *Vasc Med.* 1997;2(2):87-92.
79. Green D. Point: Flow-mediated dilation does reflect nitric oxide-mediated endothelial function. *J Appl Physiol (1985).* 2005;99(3):1233-1234; discussion 1237-1238.
80. Niebauer J, Cooke JP. Cardiovascular effects of exercise: role of endothelial shear stress. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28(7):1652-1660.
81. Sessa WC. eNOS at a glance. *J Cell Sci.* 2004;117(Pt 12):2427-2429.
82. Narverud I, Retterstol K, Iversen PO, et al. Markers of atherosclerotic development in children with familial hypercholesterolemia: a literature review. *Atherosclerosis.* 2014;235(2):299-309.
83. Jarvisalo MJ, Lehtimaki T, Raitakari OT. Determinants of arterial nitrate-mediated dilatation in children: role of oxidized low-density lipoprotein, endothelial function, and carotid intima-media thickness. *Circulation.* 2004;109(23):2885-2889.
84. Vlahos AP, Naka KK, Bechlioulis A, et al. Endothelial dysfunction, but not structural atherosclerosis, is evident early in children with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Pediatr Cardiol.* 2014;35(1):63-70.
85. Ploplis VA. Effects of altered plasminogen activator inhibitor-1 expression on cardiovascular disease. *Curr Drug Targets.* 2011;12(12):1782-1789.

86. Charakida M, Tousoulis D, Skoumas I, et al. Inflammatory and thrombotic processes are associated with vascular dysfunction in children with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2009;204(2):532-537.
87. de Jongh S, Lilien MR, op't Roodt J, et al. Early statin therapy restores endothelial function in children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(12):2117-2121.
88. Giannini C, D'Esposito L, D'Adamo E, et al. Influence of the Mediterranean diet on carotid intima-media thickness in hypercholesterolaemic children: a 12-month intervention study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24(1):75-82.
89. Lapinleimu J, Raitakari OT, Lapinleimu H, et al. High lipoprotein(a) concentrations are associated with impaired endothelial function in children. *J Pediatr*. 2015;166(4):947-952.e941-942.
90. Engler MM, Engler MB, Malloy MJ, et al. Antioxidant vitamins C and E improve endothelial function in children with hyperlipidemia: Endothelial Assessment of Risk from Lipids in Youth (EARLY) Trial. *Circulation*. 2003;108(9):1059-1063.
91. Mietus-Snyder M, Malloy MJ. Endothelial dysfunction occurs in children with two genetic hyperlipidemias: improvement with antioxidant vitamin therapy. *J Pediatr*. 1998;133(1):35-40.
92. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019;290:140-205.
93. Kavey RE, Daniels SR, Lauer RM, et al. American Heart Association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *Circulation*. 2003;107(11):1562-1566.
94. NHLBI. The practical guide: Identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. National Institutes of Health (NIH Publication Number 00-4084). 2000.
95. Luirink IK, Wiegman A, Kusters DM, et al. 20-Year Follow-up of Statins in Children with Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2019;381(16):1547-1556.
96. Ueland T, Vissers MN, Wiegman A, et al. Increased inflammatory markers in children with familial hypercholesterolaemia. *Eur J Clin Invest*. 2006;36(3):147-152.
97. Lebel C, Walker L, Leemans A, et al. Microstructural maturation of the human brain from childhood to adulthood. *Neuroimage*. 2008;40(3):1044-1055.

98. Eiland LS, Luttrell PK. Use of statins for dyslipidemia in the pediatric population. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2010;15(3):160-172.
99. Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(11).
100. Kusters DM, Avis HJ, de Groot E, et al. Ten-year follow-up after initiation of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *Jama.* 2014;312(10):1055-1057.
101. 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(3):331-337.
102. Balarini CM, Oliveira MZ, Pereira TM, et al. Hypercholesterolemia promotes early renal dysfunction in apolipoprotein E-deficient mice. *Lipids Health Dis.* 2011;10:220.
103. Stulak JM, Lerman A, Caccitolo JA, et al. Impaired renal vascular endothelial function in vitro in experimental hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2001;154(1):195-201.
104. Muntner P, Coresh J, Smith JC, et al. Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: the atherosclerosis risk in communities study. *Kidney Int.* 2000;58(1):293-301.
105. Samuelsson O, Mulec H, Knight-Gibson C, et al. Lipoprotein abnormalities are associated with increased rate of progression of human chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12(9):1908-1915.
106. Rahman M, Yang W, Akkina S, et al. Relation of serum lipids and lipoproteins with progression of CKD: The CRIC study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(7):1190-1198.
107. Harada M, Izawa A, Hidaka H, et al. Importance of cystatin C and uric acid levels in the association of cardiometabolic risk factors in Japanese junior high school students. *J Cardiol.* 2017;69(1):222-227.
108. Filler G, Rodriguez Cuellar C, Medeiros M. Overcoming the limitations of glomerular filtration rate estimation by using a novel rapid bedside measurement? *Ann Transl Med.* 2018;6(15):312.
109. Wyss M, Kaddurah-Daouk R. Creatine and creatinine metabolism. *Physiol Rev.* 2000;80(3):1107-1213.
110. Ciarimboli G, Lancaster CS, Schlatter E, et al. Proximal tubular secretion of creatinine by organic cation transporter OCT2 in cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2012;18(4):1101-1108.

111. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(3):629-637.
112. den Bakker E, Gemke R, Bökenkamp A. Endogenous markers for kidney function in children: a review. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2018;55(3):163-183.
113. Barrett AJ, Davies ME, Grubb A. The place of human gamma-trace (cystatin C) amongst the cysteine proteinase inhibitors. *Biochem Biophys Res Commun.* 1984;120(2):631-636.
114. Newman DJ. Cystatin C. *Ann Clin Biochem.* 2002;39(Pt 2):89-104.
115. Abrahamson M, Olafsson I, Palsdottir A, et al. Structure and expression of the human cystatin C gene. *Biochem J.* 1990;268(2):287-294.
116. Randers E, Erlandsen EJ. Serum cystatin C as an endogenous marker of the renal function--a review. *Clin Chem Lab Med.* 1999;37(4):389-395.
117. Mussap M, Dalla Vestra M, Fioretto P, et al. Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients. *Kidney Int.* 2002;61(4):1453-1461.
118. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2002;40(2):221-226.
119. Filler G, Lee M. Educational review: measurement of GFR in special populations. *Pediatr Nephrol.* 2018;33(11):2037-2046.
120. Simeoni M, Cerantonio A, Pastore I, et al. The correct renal function evaluation in patients with thyroid dysfunction. *J Endocrinol Invest.* 2016;39(5):495-507.
121. Risch L, Huber AR. Glucocorticoids and increased serum cystatin C concentrations. *Clin Chim Acta.* 2002;320(1-2):133-134.
122. Schwartz GJ, Schneider MF, Maier PS, et al. Improved equations estimating GFR in children with chronic kidney disease using an immunonephelometric determination of cystatin C. *Kidney Int.* 2012;82(4):445-453.
123. Salvador CL, Tondel C, Rowe AD, et al. Estimating glomerular filtration rate in children: evaluation of creatinine- and cystatin C-based equations. *Pediatr Nephrol.* 2019;34(2):301-311.
124. Feldstein A, Krier JD, Sarafov MH, et al. In vivo renal vascular and tubular function in experimental hypercholesterolemia. *Hypertension.* 1999;34(4 Pt 2):859-864.

125. Chade AR, Rodriguez-Porcel M, Grande JP, et al. Distinct renal injury in early atherosclerosis and renovascular disease. *Circulation*. 2002;106(9):1165-1171.
126. Reddick RL, Zhang SH, Maeda N. Atherosclerosis in mice lacking apo E. Evaluation of lesion development and progression. *Arterioscler Thromb*. 1994;14(1):141-147.
127. Coleman R, Hayek T, Keidar S, et al. A mouse model for human atherosclerosis: long-term histopathological study of lesion development in the aortic arch of apolipoprotein E-deficient (E0) mice. *Acta Histochem*. 2006;108(6):415-424.
128. Iacobini C, Menini S, Ricci C, et al. Advanced lipoxidation end-products mediate lipid-induced glomerular injury: role of receptor-mediated mechanisms. *J Pathol*. 2009;218(3):360-369.
129. Joles JA, Kunter U, Janssen U, et al. Early mechanisms of renal injury in hypercholesterolemic or hypertriglyceridemic rats. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11(4):669-683.
130. Kasiske BL, O'Donnell MP, Schmitz PG, et al. Renal injury of diet-induced hypercholesterolemia in rats. *Kidney Int*. 1990;37(3):880-891.
131. Diamond JR, Karnovsky MJ. Focal and segmental glomerulosclerosis: analogies to atherosclerosis. *Kidney Int*. 1988;33(5):917-924.
132. Hattori M, Nikolic-Paterson DJ, Miyazaki K, et al. Mechanisms of glomerular macrophage infiltration in lipid-induced renal injury. *Kidney Int Suppl*. 1999;71:S47-50.
133. Guijarro C, Kasiske BL, Kim Y, et al. Early glomerular changes in rats with dietary-induced hypercholesterolemia. *Am J Kidney Dis*. 1995;26(1):152-161.
134. Chade AR, Mushin OP, Zhu X, et al. Pathways of renal fibrosis and modulation of matrix turnover in experimental hypercholesterolemia. *Hypertension*. 2005;46(4):772-779.
135. Schaeffner ES, Kurth T, Curhan GC, et al. Cholesterol and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(8):2084-2091.
136. Tsuruya K, Yoshida H, Nagata M, et al. Association of the triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol ratio with the risk of chronic kidney disease: analysis in a large Japanese population. *Atherosclerosis*. 2014;233(1):260-267.
137. Grubbs V, Lin F, Vittinghoff E, et al. Body mass index and early kidney function decline in young adults: a longitudinal analysis of the CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) study. *Am J Kidney Dis*. 2014;63(4):590-597.
138. Wong CJ, Moxey-Mims M, Jerry-Fluker J, et al. CKiD (CKD in children) prospective cohort study: a review of current findings. *Am J Kidney Dis*. 2012;60(6):1002-1011.

139. Saland JM, Pierce CB, Mitsnefes MM, et al. Dyslipidemia in children with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2010;78(11):1154-1163.
140. Saland JM, Ginsberg HN. Lipoprotein metabolism in chronic renal insufficiency. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(8):1095-1112.
141. Khurana M, Silverstein DM. Etiology and management of dyslipidemia in children with chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(12):2073-2084.
142. Agrawal S, Zaritsky JJ, Fornoni A, et al. Dyslipidaemia in nephrotic syndrome: mechanisms and treatment. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14(1):57-70.
143. Liu ZS, Liu DW. Dyslipidemia promotes the progression of chronic kidney disease. *Chin Med J (Engl).* 2013;126(7):1203-1206.
144. Ravid M, Brosh D, Ravid-Safran D, et al. Main risk factors for nephropathy in type 2 diabetes mellitus are plasma cholesterol levels, mean blood pressure, and hyperglycemia. *Arch Intern Med.* 1998;158(9):998-1004.
145. Toyama T, Shimizu M, Furuichi K, et al. Treatment and impact of dyslipidemia in diabetic nephropathy. *Clin Exp Nephrol.* 2014;18(2):201-205.
146. Warady BA, Abraham AG, Schwartz GJ, et al. Predictors of Rapid Progression of Glomerular and Nonglomerular Kidney Disease in Children and Adolescents: The Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) Cohort. *Am J Kidney Dis.* 2015;65(6):878-888.
147. Melis D, Cozzolino M, Minopoli G, et al. Progression of renal damage in glycogen storage disease type I is associated to hyperlipidemia: a multicenter prospective Italian study. *J Pediatr.* 2015;166(4):1079-1082.
148. Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, et al. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(7):2006-2016.
149. Alnaeb ME, Youssef F, Mikhailidis DP, et al. Short-term lipid-lowering treatment with atorvastatin improves renal function but not renal blood flow indices in patients with peripheral arterial disease. *Angiology.* 2006;57(1):65-71.
150. Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, et al. The effect of statins versus untreated dyslipidaemia on renal function in patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Greek atorvastatin and coronary heart disease evaluation (GREACE) study. *J Clin Pathol.* 2004;57(7):728-734.

151. Kimura G, Kasahara M. Effects of atorvastatin on renal function in patients with dyslipidemia and chronic kidney disease: assessment of clinical usefulness in CKD patients with atorvastatin (ASUCA) trial. 2017;21(3):417-424.
152. Upadhyay A, Earley A, Lamont JL, et al. Lipid-lowering therapy in persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012;157(4):251-262.
153. Gheith OA, Sobh MA, Mohamed Kel S, et al. Impact of treatment of dyslipidemia on renal function, fat deposits and scarring in patients with persistent nephrotic syndrome. *Nephron.* 2002;91(4):612-619.
154. Cormack-Aboud FC, Brinkkoetter PT, Pippin JW, et al. Rosuvastatin protects against podocyte apoptosis in vitro. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(2):404-412.
155. Shibata S, Nagase M, Fujita T. Fluvastatin ameliorates podocyte injury in proteinuric rats via modulation of excessive Rho signaling. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(3):754-764.
156. Fried LF. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors (statins) on progression of kidney disease. *Kidney Int.* 2008;74(5):571-576.
157. O'Donnell MP, Kasiske BL, Kim Y, et al. Lovastatin retards the progression of established glomerular disease in obese Zucker rats. *Am J Kidney Dis.* 1993;22(1):83-89.
158. Laufs U, La Fata V, Plutzky J, et al. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation.* 1998;97(12):1129-1135.
159. Joyce M, Kelly C, Winter D, et al. Pravastatin, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, attenuates renal injury in an experimental model of ischemia-reperfusion. *J Surg Res.* 2001;101(1):79-84.
160. Gervais M, Pons S, Nicoletti A, et al. Fluvastatin prevents renal dysfunction and vascular NO deficit in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(2):183-189.
161. WHO. WHO STEPwise approach to surveillance (STEPS). Geneva, World Health Organization (WHO). 2008b.
162. Bacopoulou F, Landis G, Rentoumis A, et al. Mediterranean diet decreases adolescent waist circumference. *Eur J Clin Invest.* 2017;47(6):447-455.
163. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18(6):499-502.

164. Bechlioulis A, Kalantaridou SN, Naka KK, et al. Endothelial function, but not carotid intima-media thickness, is affected early in menopause and is associated with severity of hot flashes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(3):1199-1206.
165. Urbina EM, Williams RV, Alpert BS, et al. Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents: recommendations for standard assessment for clinical research: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension.* 2009;54(5):919-950.
166. Retnakaran R, Connelly PW, Harris SB, et al. Cystatin C is associated with cardiovascular risk factors and metabolic syndrome in Aboriginal youth. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(7):1007-1013.
167. Soutar AK, Naoumova RP. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2007;4(4):214-225.
168. Mollaki V, Progiar P, Drogari E. Familial Hypercholesterolemia in Greek children and their families: genotype-to-phenotype correlations and a reconsideration of LDLR mutation spectrum. *Atherosclerosis.* 2014;237(2):798-804.
169. Berenson GS. Bogalusa Heart Study: a long-term community study of a rural biracial (Black/White) population. *Am J Med Sci.* 2001;322(5):293-300.
170. Pauciullo P, Iannuzzi A, Sartorio R, et al. Increased intima-media thickness of the common carotid artery in hypercholesterolemic children. *Arterioscler Thromb.* 1994;14(7):1075-1079.
171. Nezu T, Hosomi N, Aoki S, et al. Carotid Intima-Media Thickness for Atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb.* 2016;23(1):18-31.
172. Aggoun Y, Bonnet D, Sidi D, et al. Arterial mechanical changes in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20(9):2070-2075.
173. Martino F, Loffredo L, Carnevale R, et al. Oxidative stress is associated with arterial dysfunction and enhanced intima-media thickness in children with hypercholesterolemia: the potential role of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate oxidase. *Pediatrics.* 2008;122(3):e648-655.
174. 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(1):193-197.

175. Tada H, Takamura M, Kawashiri MA. Lipoprotein(a) as an Old and New Causal Risk Factor of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *J Atheroscler Thromb.* 2019;26(7):583-591.
176. Sorensen KE, Celermajer DS, Georgakopoulos D, et al. Impairment of endothelium-dependent dilation is an early event in children with familial hypercholesterolemia and is related to the lipoprotein(a) level. *J Clin Invest.* 1994;93(1):50-55.
177. Kivimaki M, Magnussen CG, Juonala M, et al. Conventional and Mendelian randomization analyses suggest no association between lipoprotein(a) and early atherosclerosis: the Young Finns Study. *Int J Epidemiol.* 2011;40(2):470-478.
178. Litwin M, Trelewicz J, Wawer Z, et al. Intima-media thickness and arterial elasticity in hypertensive children: controlled study. *Pediatr Nephrol.* 2004;19(7):767-774.
179. Guardamagna O, Restagno G, Rolfo E, et al. The type of LDLR gene mutation predicts cardiovascular risk in children with familial hypercholesterolemia. *J Pediatr.* 2009;155(2):199-204.e192.
180. Csernus K, Lanyi E, Erhardt E, et al. Effect of childhood obesity and obesity-related cardiovascular risk factors on glomerular and tubular protein excretion. *Eur J Pediatr.* 2005;164(1):44-49.
181. Sanad M, Gharib A. Evaluation of microalbuminuria in obese children and its relation to metabolic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2011;26(12):2193-2199.
182. Berggård I, Bearn AG. Isolation and properties of a low molecular weight beta-2-globulin occurring in human biological fluids. *J Biol Chem.* 1968;243(15):4095-4103.
183. Bartz SK, Caldas MC, Tomsa A, et al. Urine Albumin-to-Creatinine Ratio: A Marker of Early Endothelial Dysfunction in Youth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(9):3393-3399.
184. Jensen JS, Borch-Johnsen K, Jensen G, et al. Microalbuminuria reflects a generalized transvascular albumin leakiness in clinically healthy subjects. *Clin Sci (Lond).* 1995;88(6):629-633.
185. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *Jama.* 2001;286(4):421-426.
186. Maftei O, Pena AS, Sullivan T, et al. Early atherosclerosis relates to urinary albumin excretion and cardiovascular risk factors in adolescents with type 1 diabetes: Adolescent type 1 Diabetes cardio-renal Intervention Trial (AddIT). *Diabetes Care.* 2014;37(11):3069-3075.

187. Di Bonito P, Moio N, Scilla C, et al. Usefulness of the high triglyceride-to-HDL cholesterol ratio to identify cardiometabolic risk factors and preclinical signs of organ damage in outpatient children. *Diabetes Care*. 2012;35(1):158-162.
188. Weiss R, Otvos JD, Sinnreich R, et al. The triglyceride to high-density lipoprotein-cholesterol ratio in adolescence and subsequent weight gain predict nuclear magnetic resonance-measured lipoprotein subclasses in adulthood. *J Pediatr*. 2011;158(1):44-50.
189. Alshahrani F, Aljohani N. Vitamin D: deficiency, sufficiency and toxicity. *Nutrients*. 2013;5(9):3605-3616.
190. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(2):153-165.
191. Peterson CA, Belenchia AM. Vitamin D deficiency & childhood obesity: a tale of two epidemics. *Mo Med*. 2014;111(1):49-53.
192. Birken CS, Lebovic G, Anderson LN, et al. Association between Vitamin D and Circulating Lipids in Early Childhood. *PLoS One*. 2015;10(7):e0131938.
193. Juonala M, Voipio A, Pahkala K, et al. Childhood 25-OH vitamin D levels and carotid intima-media thickness in adulthood: the cardiovascular risk in young Finns study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):1469-1476.
194. Norman PE, Powell JT. Vitamin D and cardiovascular disease. *Circ Res*. 2014;114(2):379-393.
195. Javed A, Kullo IJ, Balagopal PB, et al. Effect of vitamin D3 treatment on endothelial function in obese adolescents. *Pediatr Obes*. 2016;11(4):279-284.

