

**UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET**

Aleksandra D. Paripović

**ISPITIVANJE RANIH POKAZATELJA
OŠTEĆENJA KARDIOVASKULARNOG
SISTEMA KOD DECE SA IDIOPATSKIM
NEFROTSKIM SINDROMOM**

doktorska disertacija

Beograd, 2021

**UNIVERSITY OF BELGRADE
SCHOOL OF MEDICINE**

Aleksandra D. Paripović

**EXAMINATION OF EARLY INDICATORS OF
CARDIOVASCULAR DAMAGE IN CHILDREN
WITH IDIOPATHIC NEPHROTIC SYNDROME**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2021

MENTOR

Prof. dr Vladislav Vukomanović, redovni profesor na Katedri pedijatrije
Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

ČLANOVI KOMISIJE

1. Doc. dr Brankica Spasojević Dimitrijeva, Katedra pedijatrije Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Doc. dr Marija Zdravković, Katedra interne medicine Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. Biljana Otašević, vanredni profesor na Katedri analitike lekova Farmaceutskog fakulteta u Beogradu

Zahvaljujem se

Mentoru Prof. dr Vladislavu Vukomanoviću

Dr Saši Popoviću

Dr Ani Gazikalović

ISPITIVANJE RANIH POKAZATELJA OŠTEĆENJA KARDIOVASKULARNOG SISTEMA KOD DECE SA IDIOPATSKIM NEFROTSKIM SINDROMOM

Aleksandra Paripović

Sažetak

Uvod: Nastanak ateroskleroze kod dece sa idiopatskim nefrotskim sindromom nije dovoljno ispitan. Pacijenti sa kortikosteroid zavisnim i kortikosteroid rezistentnim nefrotskim sindromom su u riziku za razvoj kardiovaskularne bolesti shodno broju relapsa i dužini primene kortikosteroidne terapije. Nastanak kardiovaskularne bolesti može se objasniti metaboličkim poremećajima koji se javljaju u aktivnoj fazi bolesti (dislipoproteinemija, hipoalbuminemija, hiperkoagulabilnost, povećan oksidativni stres), kao i komplikacijama usled dugotrajne steroidne terapije (gojaznost, hipertenzija, poremećaj metabolizma lipida, poremećaj metabolizma glukoze). Merenje debljine intime i medije karotidnih arterija je pouzdan i često primenjivan metod za određivanje vaskularne bolesti, koja se odlikuje fibrozom intime i kalcifikacijom medije. Masa leve komore je značajno veća kod dece sa nefrotskim sindromom, a naročito ako imaju arterijsku hipertenziju, povećanu krutost karotidnih arterija, ili su u ranoj fazi hronične bolesti bubrega.

Cilj: Ispitivanje faktora za nastanak kardiovaskularne bolesti kod pacijenata sa kortikosteroid zavisnim i kortikosteroid rezistentnim nefrotskim sindromom i uporediti sa kontrolnom grupom zdrave dece. Ciljevi istraživanja su: opisati i uporediti kliničke i biohemijske karakteristike ispitivanih grupa; ispitati značajnost razlike debljine intime i medije karotidnih arterija; ispitati povezanost kliničkih i biohemijskih parametara sa debljinom intime i medije karotidnih arterije kod dece sa idiopatskim nefrotskim sindromom; ispitati povezanost kliničkih i biohemijskih parametara sa indeksom mase leve komore i globalnom longitudinalnom napetošću (eng. Global longitudinal strain-GLS) kod dece sa idiopatskim nefrotskim sindromom; ispitati potencijalne prediktore (antropometrijski i biohemijski parametri, vrednost krvnog pritiska) u odnosu na debljinu intime i medije karotidnih arterija, indeksa mase leve komore i GLS.

Metodologija: Studija preseka izvedena je u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta „Dr Vukan Čupić“, uključila je 40 pacijenata sa kortikosteroid zavisnim i kortikosteroid rezistentnim nefrotskim sindromom i 20 zdrave dece. Kod ispitivane dece učinjene su sledeće dijagnostičke metode: određivanje intime i medije karotidnih arterija (IMT), ehokardiografija, ambulatorni monitoring krvnog pritiska i biohemijske analize koje su obuhvatale: proteine, albumine, ureu,

kreatinin, elektrolite, holesterol, trigliceride, lipoproteine velike gustine (HDL-holesterol), lipoproteine male gustine (LDL-holesterol), insulinemiju, HbA1c, C-reaktivni protein, fibrinogen, proteine u 24-časovnom urinu.

Statistička analiza je uključivala deskriptivne i analitičke metode. Podaci raspoređeni po normalnoj raspodeli su prikazani kao aritmetička sredina \pm standardna devijacija, dok su podaci koji nisu raspoređeni po normalnoj raspodeli predstavljeni medijanom i interkvartalnim opsegom. Za procenu značajnosti razlike kvantitativnih obeležja kontinuiranih podataka koji nemaju normalnu raspodelu između grupa korišćeni su neparametarski testovi, dok su u slučaju normalne raspodele korišćeni parametarski test, odnosno parametarska analiza varijanse. Kategorijske varijable su prikazane kao brojevi i procenti, a za njihovo ispitivanje upotrebljen je hi kvadrat test. Pearsonov test je korišćen za procenu značajnosti povezanosti parametarskih podataka, dok je u slučaju neparametarskih podataka upotrebljen Spearmanov test korelacije ranga.

Rezultati: Pacijenti sa nefrotskim sindromom su u poređenju sa grupom zdrave dece imali lošiji lipidni profil (viši nivo ukupnog holesterola i triglicerida), značajno višu prosečnu vrednost noćnog dijastolnog krvnog pritiska, noćno dijastolno opterećenje krvnim pritiskom, ambulatorni indeks dnevnog dijastolnog krvnog pritiska, dok je noćni pad dijastolnog krvnog pritiska bio statistički značajno niži.

Deca sa nefrotskim sindromom su imala statistički značajno više vrednosti IMT i Z skora za IMT. Normotenzivni i hipertenzivni pacijenti se nisu statistički značajno razlikovali u IMT. Preuhranjeni i gojazni pacijenti ($n=21$) se nisu statistički značajno razlikovali u odnosu na ostale pacijente u IMT ($0,42\pm 0,06$ prema $0,41\pm 0,06$, $p=0,648$) ili u IMT SDS ($0,99\pm 1,32$ prema $1,10\pm 1,27$, $p=0,833$). Nije nađena statistički značajna razlika između pacijenta koji su u trenutku ispitivanja primali imunosupresivnu terapiju ($n=27$) i pacijenata koji je nisu primali ($n=13$) u IMT ($0,44\pm 0,07$ prema $0,41\pm 0,06$, $p=0,171$) ili u IMT SDS ($1,46\pm 0,97$ prema $0,79\pm 1,39$, $p=0,221$).

Ispitivanjem povezanosti kliničkih i biohemijskih parametara sa debljinom intime i medije karotidnih arterija kod dece sa nefrotskim sindromom je pronađena korelacija debljine intime i medije karotidnih arterija sa trajanjem nefrotskog sindroma ($r = 0,446$, $p = 0,004$), uzrastom ($r = 0,696$, $p = 0,000$), ITM ($r = 0,485$, $p = 0,002$), serumskim kreatininom ($r = 0,660$, $p = 0,000$), dnevnim sistolnim krvnim pritiskom ($r = 0,463$, $p = 0,003$), noćnim sistolnim krvnim pritiskom ($r = 0,517$, $p = 0,001$) i GLS ($r = - 0,527$, $p = 0,000$).

Prema rezultatima dobijenim multiplom linearnom regresijom dokazano je da je uzrast jedini prediktor debljine intime i medije karotidne arterije.

Ispitivanjem povezanosti kliničkih i biohemijskih parametara sa indeksom mase leve komore kod dece sa nefrotskim sindromom je pronađena korelacija indeksa mase leve komore sa Z skorom indeksa telesne mase ($r = 0,385$, $p = 0,014$), nivoom triglicerida ($r = 0,317$, $p = 0,046$), fibrinogena ($r = 0,365$, $p = 0,021$), HOMA ($r = 0,372$, $p = 0,018$), i 24h sistolnim krvnim pritiskom ($r = -0,351$, $p = 0,026$). Prema rezultatima multiple linearne regresije dokazano je da je Z skor indeksa telesne mase jedini nezavisni prediktor indeksa mase leve komore.

Ispitivanjem povezanosti kliničkih i biohemijskih parametara sa globalnom longitudinalnom naptošću (GLS) kod dece sa nefrotskim sindromom je pronađena negativna korelacija GLS sa trajanjem nefrotskog sindroma ($r = -0,612$, $p = 0,000$), uzrastom ($r = -0,658$, $p = 0,000$), ITM ($r = -0,527$, $p = 0,000$), serumskim kreatininom ($r = -0,374$, $p = 0,017$), dnevnim sistolnim krvnim pritiskom ($r = -0,457$, $p = 0,003$), noćnim sistolnim krvnim pritiskom ($r = -0,536$, $p = 0,000$).

Da bi se ispitali nezavisni prediktori GLS kod dece sa nefrotskim sindromom izvedena je postepna multipla regresija koja je pokazala da su ITM i trajanje nefrotskog sindroma prediktori globalne longitudinalne napetosti.

Zaključak: Učinjenim istraživanjem utvrđeno je da pacijenti sa steroid zavisnim i steroid rezistentnim nefrotskim sindromom imaju rizik za subkliničko vaskularno oštećenje. Glavni faktori rizika su dužina trajanja nefrotskog sindroma, indeks telesne mase, dnevni i noćni sistolni krvni pritisak. Periodično merenje debljine intime i medije i ehokardiografski pregled srca kod pacijenata sa steroid zavisnim i steroid rezistentnim nefrotskim sindromom mogu slektovati pacijente sa subkliničkom kardiovaskularnom bolešću. Faktore rizika treba svesti na minimum. Neophodna je prevencija gojaznosti, lečenje povišenog krvnog pritiska, i ukoliko postoji mogućnost skratiti dužinu primene kortikosteroida.

Ključne reči: deca, idiopatski nefrotski sindrom, debljina intime i medije karotida, ehokardiografija, oštećenje kardiovaskularnog sistema.

Naučna oblast: medicina

Uža naučna oblast: pedijatrija

EXAMINATION OF EARLY INDICATORS OF CARDIOVASCULAR DAMAGE TO CHILDREN WITH IDIOPATHIC NEPHROTIC SYNDROME

Aleksandra Paripović

Abstract

Introduction: The development of atherosclerosis in children with idiopathic nephrotic syndrome has not been sufficiently studied. Patients with corticosteroid-dependent and corticosteroid-resistant nephrotic syndrome are at risk for developing cardiovascular disease according to the number of relapses and the length of corticosteroid therapy. The onset of cardiovascular disease can be explained by metabolic disorders that occur in the active phase of the disease (dyslipoproteinemia, hypoalbuminemia, hypercoagulability, increased oxidative stress), as well as complications due to long-term steroid therapy (obesity, hypertension, metabolic disorders). Measuring the thickness of the intima and media of the carotid arteries is a reliable and often used method for determining vascular disease, which is characterized by fibrosis of the intima and calcification of the media. The mass of the left ventricle is significantly higher in children with nephrotic syndrome, especially if they have arterial hypertension, increased stiffness of the carotid arteries, or are in the early phase of chronic kidney disease.

Objective: The aim of this study was to examine the risk factors for cardiovascular disease in children with corticosteroid dependent and corticosteroid resistant nephrotic syndrome and to compare it with the control group of healthy children. In order to achieve the goal of the study, the following research tasks were set: to describe and compare the clinical and biochemical characteristics of the study groups; examine the significance of the difference in the thickness of the intima and the media of the carotid arteries; to examine the relationship between clinical and biochemical parameters with the thickness of the intima and media of the carotid arteries in children with idiopathic nephrotic syndrome; examine the relationship between clinical and biochemical parameters with left ventricular mass index and global longitudinal strain (GLS) in children with idiopathic nephrotic syndrome; examine potential predictors (anthropometric and biochemical parameters, blood pressure value) in relation to the thickness of the intima and media of the carotid arteries, left ventricular mass index and global longitudinal strain

Methodology: The cross-sectional study was conducted at the Institute for Maternal and Child Health "Dr Vukan Cupic", and included 40 patients with corticosteroid-dependent and corticosteroid-resistant nephrotic syndrome and 20 healthy children. The next tests were performed: measurement of intima and media of carotid arteries (IMT), echocardiography, ambulatory monitoring of blood pressure and biochemical analyses (proteins, albumins, urea, creatinine, electrolytes, cholesterol, triglycerides, high-density lipoproteins (HDL-cholesterol), low-density lipoproteins (LDL-cholesterol), insulinemia, HBA1c, C-reactive protein, fibrinogen, and proteins in 24 -hour urine).

Descriptive and analytical statistics methods were used in statistical data processing. Data distributed according to the normal distribution are presented as the arithmetic mean \pm standard deviation, while data not distributed according to the normal distribution are represented by the median and interquartile range. The non-parametric tests were performed for data that do not have a normal distribution between groups of subjects, while in the case of normal distribution a parametric test or parametric analysis of variance was used. The category variables are presented as numbers and percentages, and the chi-square test was used to examine them. Pearson's test was used to assess the significance of the correlation of parametric data, while in the case of nonparametric data, Spearman's rank correlation test was used.

Results: Patients with nephrotic syndrome had a more unfavorable lipid profil (higher level of total cholesterol and triglycerides) relative to healthy children, significantly higher average value of nocturnal diastolic blood pressure, nocturnal diastolic blood pressure, ambulatory index of daily diastolic blood pressure, while nocturnal drop in diastolic blood pressure blood pressure was statistically significantly lower.

Children with nephrotic syndrome had statistically significantly higher values of IMT and Z score for IMT. Normotensive and hypertensive patients did not differ statistically significantly in IMT. Malnourished and obese patients ($n = 21$) did not differ statistically significantly compared to other patients in IMT (0.42 ± 0.06 versus 0.41 ± 0.06 , $p = 0.648$) or in IMT SDS (0.99 ± 1.32 vs. 1.10 ± 1.27 , $p = 0.833$). No statistically significant difference was found between the patient who was receiving immunosuppressive therapy at the time of the study ($n = 27$) and the patients who were not receiving it ($n = 13$) in IMT (0.44 ± 0.07 versus 0.41 ± 0.06 , $p = 0.171$) or in IMT SDS (1.46 ± 0.97 versus 0.79 ± 1.39 , $p = 0.221$).

Examination of the relationship between clinical and biochemical parameters with intima thickness and carotid artery media in children with nephrotic syndrome found a correlation between intima thickness and carotid artery media with the duration of nephrotic syndrome ($r = 0.446$, $p = 0.004$), age ($r = 0.696$, $p =$), BMI ($r = 0.485$, $p = 0.002$), serum creatinine ($r = 0.660$, $p = 0.000$), daily systolic blood pressure ($r = 0.463$, $p = 0.003$), nocturnal systolic blood pressure ($r = 0.517$, $p = 0.001$) and GLS ($r = -0.527$, $p = 0.000$).

Multiple linear regression showed that age is the only predictor of intima and carotid artery thickness.

By examining the relationship between clinical and biochemical parameters with left ventricular mass index in children with nephrotic syndrome, a correlation was found between left ventricular mass index and Z score of body mass index ($r = 0.385$, $p = 0.014$), triglyceride level ($r = 0.317$, $p = 0.046$), fibrinogen ($r = 0.365$, $p = 0.021$), HOMA ($r = 0.372$, $p = 0.018$), and 24 h systolic blood pressure ($r = -0.351$, $p = 0.026$). Multiple linear regression showed that the Z score of the body mass index is the only independent predictor of the left ventricular mass index.

Examination of the relationship between clinical and biochemical parameters with global longitudinal strain (GLS) in children with nephrotic syndrome found a negative correlation between GLS and the duration of nephrotic syndrome ($r = -0.612$, $p = 0.000$), age ($r = -0.658$, $p = 0.000$), BMI ($r = -0.527$, $p = 0.000$), serum creatinine ($r = -0.374$, $p = 0.017$), daily systolic blood pressure ($r = -0.457$, $p = 0.003$), nocturnal systolic blood pressure ($r = -0.536$, $p = 0.000$).

In order to examine the independent predictors of GLS in children with nephrotic syndrome, a gradual multiple regression was performed, which showed that BMI and duration of nephrotic syndrome are predictors of global longitudinal strain.

Conclusion: The study found that patients with steroid dependent and steroid resistant nephrotic syndrome are at risk for subclinical vascular damage. The main risk factors are the duration of nephrotic syndrome, body mass index, day and night systolic blood pressure. Periodic measurement of intima and media thickness and echocardiographic examination of the heart in patients with steroid-dependent and steroid-resistant nephrotic syndrome can select patients with subclinical cardiovascular disease. Risk factors should be minimized. It is necessary to prevent obesity, treat high blood pressure, and if there is a possibility to shorten the duration of corticosteroid use.

Keywords: children, idiopathic nephrotic syndrome, carotid intima and media thickness, echocardiography, cardiovascular system damage.

Scientific area: Medicine

Special topics: Pediatrics

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1 Definicija nefrotskog sindroma.....	1
1.2 Učestalost nefrotskog sindroma.....	2
1.3 Etiologija nefrotskog sindroma.....	3
1.4 Patogeneza nefrotskog sindroma.....	4
1.5 Patohistološki nalaz.....	5
1.6 Klinička slika nefrotskog sindroma.....	6
1.7 Komplikacije nefrotskog sindroma.....	7
1.7.1 Komplikacije udružene sa bolešću.....	8
1.7.2 Komplikacije izazvane lekovima.....	11
1.7.3 Preвременa ateroskleroza.....	13
2. CILJEVI RADA	18
3. MATERIJAL I METODE	19
3.1. Dizajn studije.....	19
3.2. Kriterijumi za uključivanje i isključenje.....	19
3.3. Merenja i instrumenti.....	19
4. REZULTATI	24
4.1. Opšti podaci o pacijentima.....	24
4.2. Pol i uzrast.....	24
4.3. Klinički podaci dece sa idiopatskim nefrotskim sindromom.....	25
4.4. Uzrast u kome je dijagnostikovao nefrotski sindrom.....	25
4.5. Trajanje nefrotskog sindroma.....	25
4.6. Podela nefrotskog sindroma prema odgovoru na terapiju kortikosteroidima.....	26

4.7. Biopsija bubrega.....	26
4.8. Antropometrijske karakteristke ispitanih grupa.....	27
4.9. Laboratorijske analize.....	28
4.10. Lipidni profil.....	29
4.11. Klasično merenje krvnog pritiska.....	29
4.12. Ambulatorno merenje krvnog pritiska.....	30
4.13. Debljina intime i medije karotidnih arterija.....	32
4.14. Indeks mase leve komore.....	33
4.15. Globalna longitudinalna napetost (GLS).....	33
4.16. Faktori rizika za kardiovaskularnu bolest.....	34
4. DISKUSIJA	46
5. ZAKLJUČAK	59
6. LITERATURA	60

1. UVOD

1.1 Definicija nefrotskog sindroma

Nefrotski sindrom se odlikuje masivnom proteinurijom (odnos proteina i kreatinina u urinu $> 40 \text{ mg/m}^2/\text{h}$ ili $> 200 \text{ mg/mmol}$), hipoalbuminemijom ($< 25 \text{ g/l}$), edemima i hiperholesterolemijom. Usled velikog gubitka proteina urinom u jetri se povećava sinteza albumina i dolazi do hiperholesterolemije (1).

Lečnje nefrotskog sindroma započinje se primenom prednizona u dozi od $60 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ podeljeno u tri pojedinačne doze (najviše $60\text{-}80 \text{ mg}/24\text{h}$) tokom 4-6 nedelja, a zatim se lečenje nastavlja sa 40 mg/m^2 prednizona svako drugo jutro u jednoj dozi narednih 8-16 nedelja. Tokom narednih 4-6 nedelja doza leka se postepeno smanjuje do potpunog ukidanja (1).

Oko 80% pacijenata povoljno reaguje na kortikosteroidnu terapiju, tj. dolazi do kompletne remisije. U okviru ove grupe tok bolesti je varijabilan i procenjuje se da 60% pacijenata može imati česte relapse ili postati kortikosteroid zavisni (1, 2).

Za definisanje reagovanja na kortikosteroidnu terapiju koriste se sledeći termini:

Urinarna remisija podrazumeva nestanak proteinurije, tj. proteinuriju manju od $4 \text{ mg/m}^2/\text{h}$ u noćnom urinu, odnosno odsustvo proteina prilikom pregleda urina pomoću reagensa na papiru, tri dana uzastopno. Kompletna remisija podrazumeva normalizaciju albumina u serumu ($>35 \text{ g/l}$).

Relaps (recidiv) – pojava proteinurije kod deteta koje je bilo u remisiji tj. proteinurija veća od $40 \text{ mg/m}^2/\text{h}$ ili najmanje 1+ prilikom pregleda pomoću reagensa na papiru tokom tri uzastopna dana.

Steroid senzitivni nefrotski sindrom (SSNS) - remisija je postignuta u toku 4 nedelje terapije kortikosteroidima.

Steroid rezistentni nefrotski sindrom (SRNS) - izostanak remisije u toku 6 nedelja terapije prednizonom u dozi od $60 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ i tri bolusa metilprednizolona ($1000 \text{ mg}/1,73 \text{ m}^2$). Reagovanje na prednizon nastupa kod 75% bolesnika u toku 1-2 nedelje od započinjanja terapije, a kod 90% dece u 3-4 nedelji terapije.

Posle inicijalne terapije u slučaju SSNS može doći do pojave relapsa. Ne postoje klinički, laboratorijski i histološki pokazatelji pomoću kojih se može predvideti da li će bolesnik imati relapse i kakva će biti njihova učestalost.

Standardna terapija relapsa sastoji se od primene prednizona u dozi od 60 mg/m²/dan podeljeno u tri pojedinačne doze (najviše 60-80 mg/24h). Po postizanju urinarne remisije nastavlja se sa 40 mg/m²/48h tokom naredne 4 nedelje (1, 2).

Retki relapsi se leče standardnom terapijom za relaps.

Česti relapsi – se javljaju dva ili više puta u roku od šest meseci posle inicijalne remisije ili najmanje četiri relapsa u bilo kom periodu od 12 meseci. Leče se prema standardnom protokolu za relaps. Pacijenti koji imaju česte relapse mogu vremenom postati steroid zavisni (1, 2).

Steroid zavisni nefrotski sindrom (SZNS) predstavlja pojavu dva uzastopna relapsa u toku terapije kortikosteroidima ili u roku od 14 dana po prestanku terapije (1, 2).

Da bi se prevenirala toksičnost kortikosteroida kod bolesnika sa čestim relapsima ili SZNS preporučuje se održavanje remisije bolesti dužom primenom (6-12 meseci) malih doza kortikosterida, kao i primena dodatne imunosupresivne terapije.

1.2 Učestalost nefrotskog sindroma

Incidencija dece sa nefrotskim sindromom je 2-7 novih slučajeva na 100 000 dece, a prevalencija je 16 slučajeva na 100 000 dece. U mlađem uzrastu nefrotski sindrom je češći kod dečaka 2:1, a u starijem uzrastu kod devojčica. U adolescenciji je učestalost ista kod oba pola. Učestalost se nije menjala tokom prethodnih 30 godina, ali prema podacima iz literature dolazi do promene patohistološkog nalaza, u smislu da se povećava broj pacijenata sa nalazom fokalno segmentne glomeruloskleroze (FSGS). Incidencija i patohistološki nalaz zavise od geografske lokacije i etničke pripadnosti. U Africi mali broj dece boluje od idiopatskog nefrotskog sindroma, dok su glomerulonefritisi češći (1, 3).

Učestalost nefrotskog sindroma i patohistološki nalaz zavise od uzrasta. Najčešće se dijagnoza nefrotskog sindroma postavlja u uzrastu od oko 2 godine, dok je 70 - 80% pacijenata mlađih od 6 godina. Oko 80% pacijenata mlađih od 6 godine ima nefrotski sindrom sa minimalnim promenama. Analizirajući patohistološke nalaze zaključeno je da prosečan uzrast dece sa minimalnim promenama 3 godine, kod FSGS 6 godina, dok su pacijenti sa membranoproliferativnim glomerulonefritsom prosečnog uzrasta 10 godina. Prema Internacionalnoj studiji za bolesti bubrega kod dece nakon 8 nedelja primene kortikosteroidne terapije kod 93% dece sa minimalnim promenama je postignuta remisija bolesti u poređenju sa

30% dece sa FSGS i 7% sa mezangioproliferativnim glomerulonefritisom (MzPGN). Kod pacijenta sa SRNS vremenom može doći do nastanka hronične bubrežne bolesti (1, 4).

1.3 Etiologija nefrotskog sindroma

U dečijem uzrastu najčešće se javlja idiopatski nefrotski sindrom (INS). Prema patohistološkom nalazu deli se na nefrotski sindrom sa minimalnim promenama („minimal change neprotic syndrome - MCNS), mezangioproliferativni glomerulonefritis - MzPGN, fokalno segmentnu glomerulosklerozu – FSGS, a prema novijoj klasifikaciji ovde se ubraja i IgM nefropatija. MCNS je najčešće prisutan, javlja se u oko 78% dece sa novootkrivenim nefrotskim sindromom i ovaj oblik NS najbolje reaguje na kortikosteroidnu terapiju. MzPGN, FSGS je javljajuju ređe i njihov odgovor na kortikosteroidnu terapiju je lošiji. Pored navedenih, u dečijem uzrastu se retko može javiti i difuzna mezangijumska skleroza, membranoproliferativni GN, membranozni GN, proliferativni GN sa ili bez stvaranja fibroznih polumeseca u glomerulima (5, 6).

Prema podacima internacionalne studije bubrežnih bolesti 84,5% dece sa primarnim nefrotskim sindromom ima MCNS, 9,5% FSGS i 2,5% MzPGN. S obzirom da 96,5% bolesnika koji boluju od PNS ima INS to se u kliničkoj praksi bolesnici sa PNS poistovećuju sa bolesnicima sa INS (3, 5).

Sekundarni nefrotski sindrom je kod dece znatno ređi. Najčešće je prisutan Henoch Schonlein nefritis, lupus nefritis, vaskulitisi, hronične infekcije (bakterijske: šant nefritis, bakterijski endokarditis i virusne: hepatitis B i C, infektivna mononukleoza), Alportov sindrom i maligniteti (5).

Etiologija nefrotskog sindroma zavisi i od uzrasta. Kada se dijagnoza postavi u prva tri meseca života govorimo o kongenitalnom nefrotskom sindromu (CNS). Najčešći uzrok CNS je mutacija u genu za nefrin (NPHS1) - Finski tip CNS. Uzročnici mogu biti i infekcije (toksoplazmoza, sifilis, citomegalovirus) (7).

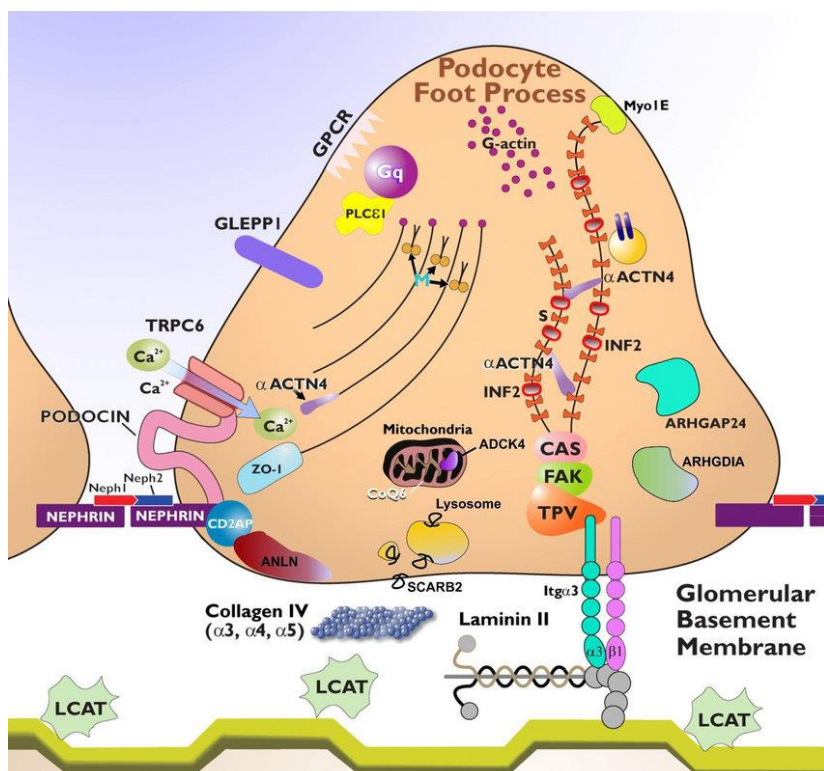
1.4 Patogeneza nefrotskog sindroma

Patogeneza nije u potpunosti razjašnjena. U osnovi nastanka nefrotskog sindroma je masivna glomerulska proteinurija. Proteinurija može nastati zbog:

- primarnog glomeruskog defekta,
- prisustva cirkulatornih faktora koji uzrokuju povećanu propustljivost glomerulske bazalne membrane (GBM) ili
- imunoloških poremećaja (1).

Primarni glomerulski defekt

Glomerulska bazalna mebrana se nalazi između endotelnog i epitelnog sloja i sastoji se iz tri sloja (lamina densa, lamina interna i lamina rara). Luminalni deo filtracione barijere čine visceralne epitelne ćelije podociti. Oni se svojim prstastim produžecima oslanjaju na GBM. Isprepletani prstasti produžeci formiraju filtracione pore koje su pokrivene nežnom opnom (engleski: „slit diaphragm“). U normalnim okolnostima molekuli manji od 200 kDa mogu da prođu filtracionu barijeru. Smatra se da gubitak negativnog naelektrisanja GBM i morfološke promene u podocitima (retrakcija prstastih produžetaka) dovode do narušenog integriteta filtracione barijere usled čega dolazi do proteinurije. Mutacije u genima koji kodiraju proteine koji učestvuju u građi filtracione barijere mogu dovesti do proteinurije i do nefrotskog sindroma. Mutacija u NPHS1 genu uzrokuje kongenitalni nefrotski sindrom. Mutacija u genu za podocin (NPHS2) je odgovorna za nastanak 25% slučajeva familijarnog ili sporadičnog steroid rezistentnog nefrotskog sindroma. Mutacija u transkripcionom faktoru supresoru WT1 gena uzrokuje Denis Drašov sindrom ili Fajserov sindrom, difuznu mezangijumsku sklerozu (DMS) ili fokalno segmentnu glomerulosklerozu. Ređe se nalaze mutacije u drugim genima: za aktin (ACTN4), za kalcijumski kanal (TRPC6), za fosfolipazu C-epsilon (PLEC1). Bolesnici kod kojih je utvrđena mutacija u genu imaju steroid rezistentni nefrotski sindrom. Iako ovi pacijenti ne reaguju na imunosupresivnu terapiju, primena kalcineurinskih inhibitora može biti od pomoći putem stabilizacije aktinskog citoskeletona u podocitima (8).



Slika 1.- Podocit i proteini koji učestvuju u građi glomerulske filtracione barijere (1)

Cirkulatorni faktori – eksperimentalni podaci govore u prilog postojanja rastvorljivih medijatora koji povećavaju propustljivost bazalne membrane. Na to ukazuje pojava recidiva nefrotskog sindroma kod bolesnika sa FSGS kojima je transplantiran bubreg (9).

Imunološki poremećaji - T limfociti stvaraju citokine i faktore vaskularne propustljivosti koji povećavaju propustljivost glomerulske bazalne membrane i uzrokuju proteinuriju (9).

1.5 Patohistološki nalaz

Kod MCNS promene se ne uočavaju na svetlosnom mikroskopu (glomeruli izgledaju uobičajeno). Imunofluorescentni nalaz je negativan. Elektronska mikroskopija pokazuje karakterističan nalaz, epitelne ćelije glomerula (podociti) su izgubile prstaste produžetke. Intersticijum je normalan. Ova promena je reverzibilna i gubi se posle normalizacije proteinurije.

Kod mezangioproliferativnog glomerulonefritisa optičkom mikroskopijom se uočava generalizovana, difuzna hiperplazija mezangijumskih ćelija (više od 80% glomerula). Mezangijumska proliferacija nije mnogo izražena, a postoji i uvećanje mezangijumskog

matriksa. Imunofluorescentni nalaz pokazuje granulirane mezangijumske depozite IgM i C3 i retko C1q ili C3, mada nalaz može biti i negativan. Kod IgM nefropatije na svetlosnom mikroskopu se uočava blaga do umerena mezangijumska proliferacija i difuzna mezangijumska hipercelularnost. Promene u intersticijumu su odsutne. Na imunoflorescenciji granulirani depoziti IgM se nalaze u mezangijumu svih glomerula. Depoziti IgM su dominantni, nekada se uočavaju retki C3, IgG i C1q. Na elektronskom mikroskopu mogu se uočiti mikrovilusna retrakcija prstastih produžetaka podocita.

Fokalno segmentna glomeruloskleroza se karakteriše patohistološkim promenama u kapilarnim petljama glomerula, zatim dolazi do skleroze čitavog glomerula. Ove promene su fokalne - zahvataju samo pojedine glomerule. Nalaz na imunoflorescenciji je najčešće negativan, a na elektronskoj mikroskopiji se uočava povlačenje prstastih produžetaka podocita. Ako primena kortikosteroidne terapije dovodi pacijenta u kompletnu remisiju pacijent najverovatnije ima MCNS. Kod ovih pacijenta može da postoji velika sklonost ka recidivima. Samo 20% bolesnika sa FSGS reaguje na lečenje kortikosteroidima (1, 10, 11).

Kod pacijenata sa idiopatskim nefrotskim sindromom biopsija bubrega je indicovana u sledećim situacijama:

1. Uzrast (deca mlađa od godinu dana i starija od deset godina)
2. Kortikosteroid zavisni ili kortikostroid rezistentni nefrotski sindrom
3. Makroskopska hematurija ili perzistentna mikroskopska hematurija
4. Snižen C3 i C4
5. Bubrežna insuficijencija

Biopsija bubrega je indicovana pre početka primene kalcineurinskih inhibitora (ciklosporin, takrolimus) s obzirom na nefrotoksičnost (intersticijumska fibroza) i svake dve godine ako se ovi lekovi dugotrajno primenjuju (12).

1.6 Klinička slika nefrotskog sindroma

Nefrotski sindrom se ispoljava pojavom edema. Često se periorbitalni edem pogrešno protumači kao posledica alergije. Edem se u početku javlja periorbitalno, na labijama ili skrotumu. Kasnije dolazi do razvoja ascita ili generalizovanog edema (anasarka). U jutranjim časovima su prisutni periorbitalni edemi, da bi se tokom dana pod dejstvom sile zemljine teže pojavili otoci na potkolenicama. Infekcija respiratornih puteva može doprineti nastanku nefrotskog sindroma i pojavi relapsa bolesti.

Deca sa INS mogu imati makroskopsku ili mikroskopsku hematuriju. Pojava hematurije je retka kod dece sa MCNS, dok je kod ostalih histoloških tipova češća (1, 5)

U slučaju hematurije treba misliti na vensku ili arterijsku trombozu, a kod povišene telesne temperature, letargije, tegoba pri disanju, bolova u trbuhu treba razmotriti dijagnozu sepse, pneumonije, peritonitisa.

1.7 Komplikacije nefrotskog sindroma

Komplikacije koje se javljaju u nefrotskom sindromu mogu se podeliti u dve grupe. Prvu grupi čine komplikacije koje nastaju u toku bolesti, a u drugoj su komplikacije koje nastaju kao posledica primene lekova (kortikosteroidi, kalcineurinski inhibitori, alkilirajući agensi). Komplikacije u nefrotskom sindromu prikazane su u tabeli 3. (5, 13).

Deca sa steroid senzitivnim nefrotskim sindromom ređe imaju komplikacije od dece sa steroid zavisnim i rezistentnim nefrotskim sindromom jer ređe imaju pogoršanja osnovne bolesti, te ređe i kraće dobijaju kortikosteroidnu terapiju i druge imunosupresivne lekove. Rano otkrivanje i odgovarajući tretman komplikacija je veoma važan kod ovih bolesni.

Tabela 1. Komplikacije u nefrotskom sindromu

Komplikacije udružene sa bolešću
Infekcije: peritonitis, sepsa, celulitis, varičela
Tromboembolijske: duboka venska tromboza, plućna embolija
Hipovolemijske: bol u trbuhu, tahikardija, hipotenzija
Kardiovaskularne: hiperlipidemija, hipertenzija, koronarna arterijska bolest
Akutno bubrežno oštećenje
Anemija
Ostalo (hipotireoidizam, hipokalcemija)
Komplikacije udružene sa lekovima
Kortikosteroidi: gojaznost, zastoj u rastu, hipertenzija, osteoporoza, katarakta, glaukom
Alkilirajući agensi: supresija koštane srži, alopecija, povraćanje, hemoragijski cistitis, infekcije, oligospermija, insuficijencija jajnika, povećan rizik od maligniteta
Ciklosporin: nefrotoksičnost, gingivalna hiperplazija, hipertenzija, hirsutizam
Takrolimus: nefrotoksičnost, glavobolje, tremor, hipertenzija, dijabetes
Mikofenolat-mofetil (MMF): mučnina, povraćanje, supresija koštane srži
Rituximab: bronhospazam, infarkt miokarda, progresivna multifokalna leukoencefalopatija, reaktivacija virusa

1.7.1 Komplikacije udružene sa bolešću

Infekcije su jedna od najčešćih komplikacija u nefrotskom sindromu. Faktori koji povećavaju verovatnoću za nastanak infekcija su snižen nivo serumskog IgG usled gubitka urinom, poremećaj funkcije T limfocita, snižen nivo faktora B (C3 proaktivator) i D. Faktori B i D su komponente alternativnog puta komplementa koji dovodi do smanjene opsonizacije inkapsuliranih bakterija (*Streptococcus pneumoniae*). Primena kortikosteroida i drugih imunosupresivnih lekova povećava rizik za nastanak infekcije. Najčešća ozbiljna infekcija kod dece sa nefrotskim sindromom je bakterijski peritonitis. Ovi pacijenti skloni su drugim infekcijama (celulitis, sepsa, meningitis i pneumonija). Najčešći uzročnici infekcija su

Streptococcus pneumonia, Staphylococcus, E.coli i Haemophilus influenzae. Prevencija uključuje primenu vakcine za pneumokok uz profilaktičku primenu antibiotika. Varičela može životno ugroziti pacijenta (14, 15, 16).

Tromboembolijske komplikacije se javljaju kod 2-5% dece, sa većim rizikom kod SRNS u odnosu na SSNS. Do nastanka ove komplikacije dovodi povećana sinteza faktora koagulacije u jetri (faktora I, II, V, VII, VIII, X i XIII) uz gubitak inhibitora koagulacije (antitrombin III, protein C i protein S). Smanjena je aktivnost fibrinolitičkog sistema (plazminogen). Ostali protrombotički faktori su trombocitoza, povećana agregacija i aktivacija trombocita, hiperviskoznost usled povećane vrednosti fibrinogena, hiperlipidemija, produžena imobilizacija i upotreba diuretika. Najčešće se javljaju duboke venske tromboze, dok su arterijske tromboze retke (1, 13, 17).

Kardiovaskularne komplikacije se mogu javiti kod dece sa idiopatskim nefrotskim sindromom usled hiperlipidemije, povećane trombogeneze, endotelne disfunkcije i hipertenzije (18, 19). Bolesnici sa SSNS imaju vrlo mali rizik za razvoj kardiovaskularnih komplikacija za razliku od pacijenta sa SZNS i SRNS (13).

Smatra se da je *hiperlipidemija* glavni okidač za nastanak vaskularnog oštećenja i prerane ateroskleroze. Hiperlipidemija nestaje nekoliko nedelja po nastanku remisije, dok se kod dece sa SZNS i SRNS duže održava (20). Kod bolesnika sa čestim relapsima hiperlipidemija predstavlja faktor rizika za progresiju bolesti bubrega i za prevremeni nastanak ateroskleroze. Poremećaj u metabolizmu lipida prisutan je ne samo u toku relapsa bolesti, već se može održavati i po postizanju remisije (18, 19, 20).

Kod pacijenata sa nefrotskim sindromom povećane su koncentracije skoro svih frakcija lipida – holesterola, triglicerida i fosfolipida. Koncentracija lipoproteina niske (LDL) i vrlo niske gustine (VLDL) i lipoproteina A je povećana, dok koncentracija lipoproteina visoke gustine (HDL) može biti normalna, povišena ili snižena. Koncentracija holesterola i triglicerida je u korelaciji sa serumskim nivoom albumina (1, 21).

Smatra se da povećana sinteza lipida u jetri nastaje zbog smanjenog onkotskog pritiska plazme i zbog povećanog gubitka urinom supstanci koje regulišu sintezu lipida. Pored toga smanjen je i katabolizam lipida (11).

Hiperlipidemija uzrokuje oštećenje glomerula i intersticijuma i doprinosi razvoju hronične bubrežne bolesti. Primena lekova za sniženje koncentracije lipida, inhibitora hidroksimetilglutaril koenzima A reduktaze (statina), umanjuje rizik za nastanak prevremene ateroskleroze, odnosno prevremene koronarne bolesti (13).

Zbog neželjenih efekata (bol i slabost u mišićima, kardiotoksičnost) primena statina u dečijem uzastu je kontraverzna. Potrebno je sprovesti kontrolisanu, prospektivnu studiju o bezbednosti i efikasnosti ovih lekova (22, 23, 24).

Arterijska hipertenzija se javlja u 8-59 % dece sa idiopatskim nefrotskim sindromom. Češće se javlja kod pacijenata sa SRNS i SZNS, ali je u značajnom procentu prisutna i kod dece sa SSNS. Više faktora učestvuje u patogenezi hipertenzije, uključujući i komorbiditete (gojaznost, insulinska rezistencija) (25). Promene u volumenu cirkulišuće tečnosti, retencija natrijuma, primena lekova (kortikosteroidi, kalcineurinski inhibitori) dovode do povišenog krvnog pritiska. Kod dece sa pridruženim faktorima rizika (gojaznost, hiperinsulinemija, hiperholesterolemija, povećanje intime i medije karotidnih arterija, hipertrofija leve komore) hipertenzija je hronične prirode (25). Arterijska hipertenzija je umeren kardiovaskularni faktor rizika (25).

Povišen krvni pritisak je značajno povezan sa povišenim nivoom holesterola i LDL u serumu (26).

Gabban i saradnici objavili su prospektivnu studiju u koju je bio uključen 71 bolesnik sa nefrotskim sindromom uzrasta 1-18 godina. Arterijska hipertenzija je bila prisutna kod 7% bolesnika sa SSNS, kod 12,6% sa SZNS i kod 19,7% sa SRNS (27).

Patofiziološki mehanizmi koji dovode do nastanka hipertenzije su složeni i multifaktorijalni. Oni mogu biti renalne i ekstrarenalne prirode. Jedan od glavnih renalnih uzroka je primarna retencija natrijuma koju mogu objasniti dve hipoteze: hipovolemijska hipoteza ili hipoteza o „nedovoljnom punjenju“ i hipervolemijska hipoteza ili hipoteza o „prepunjenosti“. Po prvoj hipotezi hipoalbuminemija dovodi do smanjenog koloidno-osmotskog pritiska u kapilarima što uzrokuje prelazak tečnosti u intersticijum i nastanak edema uz smanjenje cirkulišućeg volumena tj. hipovolemiju. Usled hipovolemije se aktiviraju kompenzatorni mehanizmi - povećane su serumske koncentracije renin-angiotenzin-aldosterona, arginin-vazopresina, norepinefrina, dok je koncentracija atrijskog natriuretskog peptida snižena. Ovi mehanizmi deluju na nivou proksimalnog i distalnog tubula i dovode do retencije natrijuma. Prema hipervolemijskoj hipotezi mehanizmi koji dovode do primarne retencije soli su: neosetljivost tubula na atrijski natriuretski peptid, povećana stimulacija Na-K-ATP pumpe sabirnih kanala i aktivacija amilorid-senzitivnih natrijumovih kanala. Usled toga dolazi do porasta intravaskularnog volumena (hipervolemije). Aktivnost sistema RAAS je snižena, kao i koncentracija norepinefrina i argin-vazopresina, dok je koncentracija atrijskog natriuretskog peptida povećana. U kliničkoj slici se uočavaju testasti edemi,

hipertenzija i cirkulatorna kongestija (27, 28, 29). Proteinurija, oslabljena funkcija bubrega, endotelna disfunkcija i retencija natrijuma doprinose nastanku hipertenzije (27).

Ekstrarenalni uzroci koji dovode do nastanka hipertenzije su primena lekova, način života, genetski faktori i prisustvo drugih kardiovaskularnih faktora rizika.

Kalcineurinski inhibitori (ciklosporin, takrolimus) dovode do vazokonstrukcije aferentne arteriole, aktivacije simpatikusa i retencije natrijuma što uzrokuje nastanak hipertenzije. Kortikosteroidi utiču na razvoj hipertenzije zadržavanjem soli zbog aktivacije mineralokortikoidnih receptora. Smatra se da u nastanku hipertenzije ulogu ima i povišena plazma-reninska aktivnost, pojačana aktivnost simpatičkog nervnog sistema, izmenjena aktivnost prostaglandina i azot-monoksida (27, 30). Uticaj steroidne terapije na vrednost krvnog pritiska kod dece sa nefrotskim sindromom je promenljiv. Neki pacijenti na steroidnoj terapiji mogu da razviju ili pogoršaju arterijsku hipertenziju, dok se kod drugih vrednosti krvnog pritiska poboljšaju nakon postizanja remisije i pored primene visokih doza kortikosteroida (30).

Hipovolemijski šok se javlja zbog izražene hipoalbuminemije, povraćanja ili davanja diuretika. Ispoljava se tahikardijom, hipovolemijom, usporenim kapilarnim punjenjem i bolom u trbuhu. Hematokrit i mokraćna kiselina su povišeni. Hipovolemija doprinosi nastanku tromboembolijskih komplikacija (31).

Akutno bubrežno oštećenje nastaje usled izražene hipovolemije kao prerenalno, a može dovesti i do razvoja akutne tubulske nekroze. Primena nesteroidnih antiinflamatornih lekova i nefrotoksičnih antibiotika može doprineti razvoju akutnog bubrežnog oštećenja (27).

1.7.2 Komplikacije izazvane lekovima

Kortikosteroidi se koriste u lečenju nefrotskog sindroma. Dobro poznati neželjeni efekti kortikosteroida su kušingoidan izgled, gojaznost, nizak rast, hipertenzija, osteoporoza, katarakta, poremećen metabolizam glukoze, dislipidemija, promene u ponašanju, avaskularna nekroza bedrene kosti (32). Dva glavna razloga usporenog rasta su gubitak faktora rasta sličnih insulinu (IGF) i proteina koji vezuje IGF.

Dugotrajna upotreba kortikosteroida može dovesti do gojaznosti koja povećava rizik od metaboličkih i kardiovaskularnih komplikacija. Porast u telesnoj masi nastaje po započinjanju terapije, a gubitak u telesnoj masi je u korelaciji sa smanjivanjem doze glukokortikoida. Mali

broj pacijenta ostaje gojazan i po prekidanju glukokortikoidne terapije. Problem gojaznosti nakon prekida glukokortikoida nije dovoljno ispitan. Metaboličke abnormalnosti se održavaju i po postizanju remisije nefrotskog sindroma (19).

Grupa dece kod koje se gojaznost održava i nakon prekida kortikosteroidne terapije ima perzistentnu dislipidemiju. Kako je dislipidemija jedan od rizika za ranu kardiovaskularnu bolest ovu decu treba pažljivo pratiti. Na nastanak gojaznosti u nefrotskom sindromu utiču genetski faktori, ishrana i hormoni. Jedan od najznačajnijih faktora je genetska predispozicija za porast telesne mase tokom steroidne terapije i održavanje gojaznosti nakon prekida terapije (33).

Alkilirajući agensi (ciklofosfamid) mogu uzrokovati supresiju koštane srži, alopeciju, gastrointestinalne tegobe, hemoragijski cistitis, infekcije, oslabljenu plodnost, naročito kod muškaraca, a kao moguće kasne komplikacije navode se maligna oboljenja. Plodnost je u korelaciji sa kumulativnom dozom leka i zbog toga ukupna kumulativna doza ne treba da prelazi 180 mg/kg (34).

Ciklosporin A (CsA) je imunosupresivni lek koji modifikuje funkciju T-limfocita i inhibira oslobađanje interleukina-2 iz aktiviranih T pomoćnih ćelija (34). Neželjena dejstva leka su hiperplazija gingiva, hirsutizam, hipertenzija, hiperkalemija, encefalopatija i bubrežna insuficijencija (35).

CsA indukovane tubulointersticijske lezije se nalaze kod 30-40% dece koja su primala CsA duže od 12 meseci. Savetuje se primena najniže efikasne doze CsA za održavanje remisije 1-3 mg/kg/dan (35).

Takrolimus je inhibitor kalcineurina koji ima slično dejstvo kao CsA. Najčešći neželjeni efekti su hipertenzija, tremor, grčevi u mišićima, hiperkalemija, hipofosfatemija, leukopenija, hiperglikemija i bubrežna insuficijencija (36).

Mikofenolat-mofetil (MMF) uzokuje gastrointestinalne tegobe, glavobolju i supresiju koštane srži (37).

Levamisol je antihelmintičko sredstvo. Može se koristiti kod SZNS, ali je neefikasan kao stalna terapija za nefrotski sindrom. Levamisol može izazvati leukopeniju, gastrointestinalne efekte i vaskulitis (38).

Rituximab se primenjuje kod pacijenata sa SZNS ili SRNS. To je himerno monoklonalno antitelo protiv proteina CD20 koji se nalazi na površini B ćelija. Usled primene rituximaba mogu sa javiti bronhospazam, infarkt miokarda, progresivna multifokalna leukoencefalopatija i reaktivacija virusa kao što su citomegalovirus, hepatitis B i C (39).

1.7.3 Prevremena ateroskleroza

Ateroskleroza se klinički manifestuje u srednjoj i odrasloj životnoj dobi. Asimptomatska faza razvoja može početi tokom detinjstva. Kod neke dece proces ateroskleroze je ubrzan zbog postojanja faktora rizika i bolesti koje doprinose njenom razvoju.

Otkrivanje dece izložene riziku od ateroskleroze može da omogući primenu mera da se proces nastanka ateroskleroze uspori ili spreči.

Aterosklerozu karakterišu depoziti lipoproteina i kalcijuma u arterijskoj intimi (plakovi), što rezultira upalom i naknadnom fibrozom. Nakupljanje arterijskih plakova smanjuje protok krvi i često dovodi do simptoma kardiovaskularne bolesti kao što su angina pectoris i ostali događaju (infarkt miokarda, moždani udar). Iako kardiovaskularni proces retko dovodi do simptoma u detinjstvu, proces formiranja plakova može početi tada. Deca sa naslednom hiperholesterolemijom mogu imati simptome kardiovaskularne bolesti tokom adolescencije ili rane odrasle dobi (40, 41).

Faktori rizika koji su povezani sa nastankom ranih aterosklerotičnih promena kod dece su povezani sa uznapredovalim lezijama i u odrasloj dobi i uključuju povećan indeks telesne mase, povišen krvni pritisak, povišen nivo LDL, nizak nivo HDL i dijabetes melitus. Podaci pokazuju da se težina asimptomatske kardiovaskularne bolesti povećava sa brojem faktora rizika (41).

Na osnovu dosadašnjih ispitivanja možemo zaključiti da ateroskleroza može nastati u detinjstvu, da vreme nastanka, težina i stepen ateroskleroze zavise od uzrasta i od faktora rizika. Prisustvo i intenzitet faktora rizika su u korelaciji sa stepenom i težinom ateroskleroze. Kombinovani uticaj više faktora rizika eksponencijalno je veći od pojedinačnih.

Obdukcijom nastradale dece rane aterosklerotične promene su pronađene u 50% dece uzrasta od 10-14 godina (40).

U jednoj studiji su u toku obdukcije ispitivane aterosklerotične promene kod 2876 osoba uzrasta od 15-34 godine. Formirani plakovi u trbušnim aortama su bili prisutni kod 20% osoba uzrasta 15-19 godina i kod 40% osoba starosti 30-34 godine, a u koronarnim arterijama kod 10% ispitanika uzrasta 15-19 godina i kod 30% ispitanika starosti 30-34 godine. Nastanak ateroskleroze je bio povezan sa visokim vrednostima LDL, niskim vrednostima HDL, gojaznošću, hipertenzijom i poremećenim metabolizmom glukoze. Insulinska rezistencija je nezavisan faktor rizika za nastanak ateroskleroze (42).

Dugotrajne studije kod odraslih su utvrdile da pacijenti sa nefrotskim sindromom imaju pet puta veći rizik za infarkt miokarda i trostruko veći rizik za smrtni ishod usled kardiovaskularnih komplikacija (43).

Inicijalni događaj u razvoju ateroskeroze je oštećenje endotela koje može biti prouzokovano infektivnim, imunološkim ili toksičnim faktorima. Usled oštećenja endotela dolazi do akumulacije LDL-a iz krvotoka u intimu arterija. Kapljice masti se akumuliraju i u glatkim mišićnim ćelijama intime. Usled akumulacije ovih čestica dolazi do aktivacije enzima, oksidativnih procesa i inflamatornog odgovora. Inflamatorni odgovor počinje kada se endotelne ćelije aktiviraju i ekspimiraju adhezivne molekule. Glatke mišićne ćelije luče homokine i hemotraktante koji zajedno privlače monocite, mastocite, limfocite i neutrofile u arterijski zid. Glatke mišićne ćelije u intimi izlučuju u vanćelijski matriks proteoglikane, kolagen i elastična vlakna. Monociti se transformišu u makrofage koji preuzimaju lipide u vidu malih inkluzija i postaju penaste ćelije. Ovaj događaj se smatra početkom ateroskleroze. Na oštećenje endotela utiču povišena vrednost homocisteina, hiperlipidemija, gojaznost, pušenje, šećerna bolest kao i infektivni agensi (42).

L-arginin podstiče vazodilataciju kod pacijenata sa familijarnom hiperholesterolemijom, ali nema efekta u NO-posredovanoj vazodilataciji kod dece sa nefrotskim sindromom.

Nefrotski sindrom je proinflamatorno stanje udruženo sa povišenim nivoima faktora nekroze tumora (TNFalfa), fibrinogena, homocisteina, C-reaktivnog proteina koji doprinose nastanku promena na endotelu (44).

C-reaktivni protein (CRP) je marker endotelnog oštećenja. Njegova koncentracija brzo raste kod oštećenja tkiva. Vrednosti CRP-a ispod 1 mg/l ukazuju na mali rizik, 1-3 mg/l na prosečan rizik i iznad 3 mg/l na visok kardiovaskularni rizik (45).

Smatra se i da interleukin - 1 i interleukin - 6 imaju ulogu u patogenezi ateroskleroze.

Opisano je nekoliko novih faktora rizika za nastanak ateroskleroze. Ovi faktori uključuju povišen nivo homocisteina, protrombotičkih faktora i adhezivnih molekula. Utvrđeno je da su kod dece sa prvom epizodom nefrotskog sindroma prisutne povišene vrednosti trombomodulina, tkivnog aktivatora plazminogena, inhibitora aktivatora plazminogena 1 i von-Willebrandovog faktora.

Povišen nivo homocisteina je nezavisni faktor rizika za koronarnu bolest. Normotenzivni pacijenti sa hiperhomocistinemijom pokazuju endotelnu disfunkciju. U plazmi je 70-80% homocisteina vezano za proteine plazme, a preostalih 20-30% se javlja kao oksidisani cistein. Povišeni nivoi homocisteina nalaze se u trećine pacijenata sa

aterosklerozom, a nivoi veći od 12% iznad gornje granice povezani su sa trostrukim povećanjem rizika od infarkta miokarda. Suplementi folne kiseline mogu smaniti nivo homocisteina i poboljšati endotelnu disfunkciju kod dece sa hroničnom bubrežnom bolešću (46).

Metabolizam homocisteina je promenjen kod dece sa idiopatskim nefrotskim sindromom. Hiperhomocistinemija je faktor rizika za ranu aterosklerozu i glomerulosklerozu i može se javiti u novootkrivenom nefrotskom sindromu. Homocistein deaktivira azot-oksida dovodi do stvaranja slobodnih radikala koji dovode do oslobađanja tkivnih faktora i oštećenja endotela. Kod dece sa nefrotskim sindromom povećano izlučivanje homocisteina je prisutno i godinu dana nakon postignute remisije (47).

Danas je pomoću neinvazivnih tehnika moguće otkriti anatomske i funkcionalne rane znake ateroskleroze.

Funkcionalna ispitivanja rane ateroskleroze se zasnivaju na ultrazvučnom merenju promene dijametra krvnog suda koje nastaje usled protoka krvi kroz područje ishemije, a koje je posredovano azot oksidom. Naziv ove metode funkcionalnog ispitivanja je „flow mediated dilatation“ (FMD). Promena prečnika i protok se određuju u brahijalnoj, radijalnoj ili femoralnoj arteriji. Smanjen FMD se nalazi kod dece sa dijabetes melitusom, pozitivnom porodičnom anamnezom za prevremenu aterosklerozu - nasledna hiperholesterolemija i Kawasakijskom bolešću (48).

U *strukturna ispitivanja* spadaju merenje debljine intime i medije karotidnih arterija (carotid intima-media thickness - cIMT) i procena krutosti arterija. Ultrasonografska procena debljine intime i medije karotidnih arterija je ustanovljena kao neinvazivna, precizna metoda za ispitivanje strukturnih promena u arterijama (49).

Povećanje debljine intime i medije dobro koreliše sa tradicionalnim kardiovaskularnim faktorima rizika uključujući gojaznost, hipertenziju i dislipidemiju (40, 44). Mlade odrasle osobe sa povećanom debljinom cIMT imaju veću verovatnoću da dobiju infarkt miokarda ili cerebrovaskularni insult. U nekim pedijatrijskim studijama su merili i debljinu intime i medije aorte. Ova tehnika je korisna kod novorođenčadi i male dece. Povećanje debljine intime i medije aorte povezano je sa intrauterinim zastojem rasta, pušenjem u trudnoći i porodičnom hiperholesterolemijom. Povećana debljine intime i medije u direknoj je korelaciji sa aterosklerotičnim promenama (50, 51).

Lende i saradnici su utvrdili da je kod dece i adolescenata sa hipertenzijom debljina cIMT značajno veća nego kod zdrave dece. Merenje debljine cIMT kao prediktor rane

kardiovaskularne bolesti ispitivan je i kod dece sa hroničnom bolešću bubrega, gojaznošću, inflamatornim bolestima creva i migrenom (52).

Više autora je analiziralo rizik za nastanak prevremene ateroskleroze kod dece sa idiopatskim nefrotskim sindromom. Deca sa SSNS imaju minimalan rizik za nastanak kardiovaskularne bolesti zbog prolaznih metaboličkih poremećaja i kratkotrajne izloženosti kortikosteroidnoj terapiji. Deca sa SZNS i SRNS imaju veći rizik zbog dugotrajne izloženosti kortikosteroidnoj terapiji i prisustva faktora rizika kao što su hipertenzija, gojaznost, insulinska rezistencija, dislipidemija, hiperkoagulabilnost i oksidativni stres (53, 54).

Analizom 1155 zdrave dece uzrasta 6-15 godina ustanovljene su normalne vrednosti debljine cIMT prema uzastu, polu i telesnoj visini. Utvrđeno je da do 15. godine života nema razlike u odnosu na pol, dok je kod dece starije od 15 godina debljina cIMT veća kod muškog pola (55).

Krutost arterija se može neinvazivno proceniti pomoću merenja brzine pulsog talasa (pulse wave velocity) u karotidnoj ili brahijalnoj arteriji. Brzina pulsog talasa odražava vreme potrebno da pulsni talas pređe određenu udaljenost kroz krvni sud. Čvršće arterije stvaraju veću brzinu pulsog talasa. Krutost arterija zavisi od uzrasta, pola i etničke pripadnosti. Povećana krutost arterija tj. povećana brzina pulsog talasa kod adolescenata i mladih osoba je povezana sa gojaznošću, hipertenzijom, hipertrigliceridemijom i hiperinsulinemijom. Ovo je neinvazivna tehnika koja se može koristiti za otkrivanje aterosklerotičnih promena (56).

Aterosklerotične promene u krvnim sudovima se mogu dijagnostikovati i pomoću kompjuterizovane tomografije (CT). Ona omogućava uvid u lokalizaciju i kvantifikaciju kalcijuma u koronarnim arterijama. Nedostatak kalcifikacija u ranim aterosklerotičnim promenama i potencijalno štetni efekti zračenja ograničavaju upotrebu CT-a kod dece.

Magnetna rezonanca (MRI) omogućava procenu rane ateroskleroze bez izlaganja jonizujućem zračenju (57).

Jedan od najpoznatijih pokazatelja oštećenja kardiovaskularnog sistema je *hipertrofija leve komore* (58). Indeks mase leve komore veći od 38g/H 2.7 prihvaćen je za definiciju hipertrofije leve komore (59).

Hipertrofija leve komore može biti povezana sa gojaznošću, hiperinsulinemijom i dislipidemijom. Povišen sistolni krvni pritisak i pulsni pritisak su faktori rizika za nastanak hipertrofije leve komore i povećanje debljine cIMT kod dece i odraslih sa hipertenzijom (60).

Hipertrofija leve komore kod 50% dece korelirala sa zadebljanjem cIMT i sistolnom hipertenzijom (61).

Rano prepoznavanje hipertrofije leve komore i faktora koji na nju utiču je od velikog značaja.

Neinvazivna procena sistolne funkcije leve komore pomoću ehokardiografije ostaje jedna od najvažnijih metoda u kliničkoj kardiologiji. Ejekciona frakcija leve komore može biti normalna i u situacijama kada postoji poremećaj u funkciji leve komore jer ne odražava unutrašnju kontraktilnost leve komore. Procena miokardne napetosti može da prevaziđe nedostatke u proceni funkcije leve komore.

Razvojem takozvane “speckle-tracking” ehokardiografije (speckle, srpski bobica, tracking, srpski pratiti) stvoreni su uslovi za kvantitativnu procenu funkcije miokarda korišćenjem analize slika dinamike srčanog mišića. Jedna od važnih primena ove tehnike uključuje globalnu procenu funkcije leve komore koja se izračunava izračunavanjem globalne longitudinalne napetosti (eng. global longitudinal strain-GLS). Pokazano je da GLS ima prednost u odnosu na ejekcionu frakciju jer omogućava otkrivanje ranih promena u funkciji miokarda i ima prediktivnu vrednost za ishod kardiovaskularnih oboljenja. Nekoliko studija je dokazalo da izračunavanje globalne longitudinalne napetosti ima prednost u odnosu na ejekcionu frakciju u proceni funkcije leve komore posebno za blagu sistolnu disfunkciju. U jednoj meta analizi objavljene su normalne vrednosti GLS koje variraju od 15,9%-22,1% (srednja vrednost 19,7%; 95% CI 20,4% do 18,9%). Parametri koji utiču na GLS su specifična obeležja (uzrast, pol, rasa antropometrijske varijable), hemodinamski faktori (srčana frekvencija, sistemska arterijski pritisak) i srčani faktori (veličina leve komore, debljina zida) (59, 62).

Merenje globalne longitudinalne napetosti danas se sve više koristi u svakodnevnoj kliničkoj praksi. U evropskim smernicama za lečenje akutnog koronarnog sindroma kod pacijenata bez perzistentne elevacije ST segmenta preporučuje se merenje globalne longitudinalne napetosti za procenu regionalno smanjene funkcije leve komore. GLS se koristi i za otkrivanje kardiotsičnosti kod primene hemiopterapije (62).

Promena u globalnoj longitudinalnoj napetosti je prvi primećeni marker oštećenja sistolne funkcije leve komore. Smatra se da je to iz razloga što uzdužni sloj mišićnih vlakana kontrolišu subendokardna uzdužna miofibrilna vlakna koja su prva pogođena ishemijom usled promena u krvnim sudovima. Korišćenjem “speckle-tracking” ehokardiografije kod dece sa dijabetes melitusom tipa 1 otkriveni su rani subklinički znaci kardiovaskularne bolesti (63).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Opisati i uporediti kliničke i biohemijske karakteristike ispitivanih grupa.
2. Ispitati značajnost razlike debljine intime i medije karotidnih arterija, sistolne funkcije i indeksa mase leve komore ispitivanih grupa.
3. Ispitati povezanost kliničkih i biohemijskih parametara sa debljinom intime i medije karotidnih arterije kod dece sa idiopatskim nefrotskim sindromom.
4. Ispitati povezanost kliničkih i biohemijskih parametara sa sistolnom funkcijom i indeksom mase leve komore kod dece sa nefrotskim sindromom.
5. Ispitati potencijalne prediktore (antropometrijski i biohemijski parametri, vrednost krvnog pritiska) u odnosu na debljinu intime i medije karotidnih arterija.
6. Ispitati potencijalne prediktore (antropometrijski i biohemijski parametri, vrednost krvnog pritiska) u odnosu na sistolnu funkciju i indeks mase leve komore.

3. METODOLOGIJA

3.1. Dizajn studije

Studija preseka sprovedena je u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta „Dr Vukan Čupić“ u periodu od 01.01.2015. godine do 31.12.2018. godine.

3.2. Kriterijumi za uključivanje i isključenje

U ispitivanje su uključeni pacijenti uzrasta od 4 do 19 godina koja se leče najmanje godinu dana zbog primarnog nefrotskog sindroma (steroid zavisnog ili steroid rezistentnog).

Steroid rezistentni nefrotski sindrom je definisan kao izostanak remisije u toku šestonedeljne terapije prednizonom u dozi od 60 mg/m²/dan i tri bolusa metilprednizolona (1000 mg/1,73 m²) (1).

Steroid zavisni nefrotski sindrom je definisan kao dva uzastopna relapsa u toku terapije kortikosteroidima ili u roku od 14 dana po prestanku terapije (1, 2).

Nisu uključeni pacijenti sa smanjenom jačinom glomerulske filtracije (< 90 ml/min/1,73 m²) i sekundarni nefrotski sindrom.

Učesnici u studiji su svrstani u grupe A i B. Grupu A čine 40 pacijenta sa SZNS i SRNS. Grupu B je kontrolna grupa i u nju je uključeno 20 zdrave dece. Zdrava deca su izabrana iz ambulanti u koje su se javili na sistematski pregled.

Ispitivanje je odobreno od strane Etičkog komiteta u Institutu za zdravstvenu zaštitu »Dr Vukan Čupić« u Beogradu.

3.3. Merenja i instrumenti

Na početku ispitivanja obavljen je razgovor sa decom i roditeljima u vezi ključnih anamnestičkih podataka (datum otkrivanja bolesti, ukupan broj relapsa tokom bolesti, datum poslednjeg relapsa, dužina primene kortikosteroidne terapije, primena imunosupresivnih lekova i dužina primene).

Učinjen je fizikalni pregled (merenje telesne mase, telesne visine, obima struka, krvnog pritiska). Indeks telesne mase (ITM) je izračunat po formuli $ITM (kg/m^2) = \text{telesna težina (kg)} / \text{telesna visina}^2 (m^2)$. Gojaznost je definisana kao $ITM \geq 95$. percentila za uzrast i pol, dok je

vrednost z skora ITM izračunata na osnovu uzrasta i pola primenom Cole-ovog metoda najmanjeg kvadrata (64).

Uvidom u medicinsku dokumentaciju izračunata je ukupna kumulativna doza kortikosteroida.

Krvni pritisak je meren živinim manometrom auskultacijom. Korišćene su manžetne različite veličine u zavisnosti od uzrasta pacijenta. Adekvatna manžetna je bila širine 2/3 nadlaktice i dužine koja obuhvata ceo obim nadlaktice. Pre početka merenja krvnog pritiska pacijent je mirovao najmanje pet minuta. Tokom merenja pacijent je sedeo, oslonjen leđima na naslon stolice i stopalima o pod. Ruka na kojoj je meren krvni pritisak je bila oslonjena na tvrdu podlogu, tako da je lakatna jama bila u visini srca. Krvni pritisak je meren na nedominantnoj ruci. Naduvavanjem manžetne palpatornom metodom orjentaciono smo odredili vrednost sistolnog krvnog pritiska. Potom je manžetna naduvavana 20-30 mmHg iznad prethodno procenjene vrednosti sistolnog krvnog pritiska, a zatim polako izduvavana 3-5 mmHg u sekundi. Slušalicom koja je bila postavljena iznad kubitalne arterije registrovana je pojava tonova. Pojava I Kortokovljevog tona (K1) označava sistolni, a njegov potpuni gubitak, V Kortokovljev ton (K5) dijastolni krvni pritisak. Krvni pritisak je meren tri puta uzastopno pri čemu je poslednje merenje uzeto kao vrednost krvnog pritiska. Hipertenziju su imali pacijenti čije su vrednosti za sistolni i/ili dijastolni krvni pritisak bile iznad 95. percentila za uzrast, pol i telesnu visinu.

Za ambulatorno merenje krvnog pritiska korišćen je oscilometrijski metod tokom 24 časa pomoću uređaja SpaceLab 90217, USA. Preko programa ABPM («ambulatory blood pressure monitoring») unešeni su podaci za svakog pacijenta. Izbor manžetne je isti kao kod klasičnog merenja krvnog pritiska. Naduvavanje i izduvavanje manžetne je automatsko. Vrednost krvnog pritiska se određuje pomoću mikroprocesora na osnovu podataka koje mu šalje transdjuser pritiska. Tokom dana (08-22h) krvni pritisak je meren na 15 minuta, a tokom noći (22-08h) na trideset minuta. Nakon završenog 24-časovnog merenja podaci su očitavani pomoću ABPM programa, a pre očitavanja podataka za svakog pacijenta postavljene su granice (95. percentil) u odnosu na uzrast i pol i telesnu visinu za sistolni i dijastolni krvni pritisak tokom dana i noći. Granice su određene prema preporukama Evropske multicentrične studije (66). Na osnovu izračunatih prosečnih i procentualnih vrednosti zaključeno je da li pacijent ima hipertenziju. Potrebno je najmanje 70% uspešnih merenja da bi se rezultati adekvatno procenili. Hipertenziju su imali pacijenti sa prosečnim vrednostima za sistolni i dijastolni krvni pritisak

iznad 95.percentila za uzrast, pol i telesnu visinu i oni kod kojih su izračunate vrednosti za sistolni i dijastolni krvni pritisak bile $\geq 25\%$ procentualnih vrednosti iznad zadatih. Nedakvatan pad noćnog krvnog pritiska je bio ako vrednosti bile veće od 10-15% za sistolni i/ili dijastolni krvni pritisak.

Merenje debljine intime i medije karotidnih arterija radio je radiolog na ultrazvučnom aparatu Samsung Ultrasound System HM 70 prema standardnom protokolu. Radiolog nije bio upoznat sa kliničkim i laboratorijskim podacima pacijenta. Pregled je vršen u ležećem položaju, pri ekstenzionom položaju vrata. Sonda je pozicionirana na 1 cm proksimalno od bifurkacije zajedničke karotidne arterije. Učinjena su po tri merenja na levoj i desnoj karotidnoj arteriji. Prosečna vrednost tri uzastopna merenja je uzeta kao konačna vrednost i izražena je u milimetrima. Za referentnu vrednost uzete su vrednosti dobijene ispitivanjem koje je sprovedeno kod 1051 zdrave dece (67).

Ehokardiografija je učinjena na ehokardiografskom aparatu marke „Philips“ EPIO 7 korišćenjem X5 matične sonde. Pregledom bolesnika je izveden u levom dekubitusu sa registrovanjem EKG-a, pri čemu su dobijeni standardi 2D i 3D apikalni četvorošupljinski (4C), trošupljinski (3C) i dvošupljinski (2C). Ove slike će su sačuvane u digitalnoj formi. Sva merenja i analize su izvršeni na radnoj stanici QLAB od strane iskusnog kardiologa. Digitalne RT3DE slike će se analizirati i korišćenjem naprednog 3DQ paketa.

Izračunavanje globalne longitudinalne napetosti (GLS) - razvojem „speckle-tracking“ ehokardiografije stvoreni su uslovi za kvantitativnu procenu funkcije miokarda korišćenjem analize slika dinamike srčanog mišića. Jedna od važnih primena ove tehnike uključuje globalnu procenu funkcije leve komore koja se izražava izračunavanjem globalne longitudinalne napetosti (engl. Global longitudinal strain- GLS). Pokazano je da GLS ima prednost u odnosu na ejekcionu frakciju (EF) jer omogućava otkrivanje ranih promena u funkciji miokarda i ima prediktivnu vrednost za ishod kardiovaskularnih oboljenja.

Da bi bila moguća rutinska primena izračunavanjem miokardnog naprezanja u kliničkoj praksi neophodna je definicija normalnih vrednosti i procena njihove pouzdanosti. U jednoj meta analizi objavljene su normalne vrednosti koje variraju od 5,9-22,1% (srednja vrednost 19,7%; 95% CI 20,4% do 18,9%). (59).

Izračunavanje mase leve komore i indeksa mase leve komore - za izračunavanje mase leve komore korišćenjem dvodimenzionalane i M mod ehokardiografije potrebne su odogovarajuće geometrijske pretpostavke, što čini da su vrednosti dobijene na ovaj način

nepouzdana. Primena trodimenzionalne ehokardiografije uz kombinaciju novih uređaja i softvera postignuta je visoka pouzdanost analiza morfolologije i funkcije leve komore. Korišćenjem 3D paketa za punu zapreminu („3D full volumene dataset“) leve komore i interakcije ehokardiografera identifikovane su perikardne i endokardne ivice miokarda leve komore. Za analizu su korišćeni 4C i 2C preseki u fazi dijastole. Softverskom analizom (Simsonovo pravilo u dve ravni) je izračunavana zapremina miokarda koja je obuhvatala epikardne ivice leve komore (epikardni odlivak). Zapremina ovog odlivka je oduzeta od zapremine leve komore. Umnožavanjem ove zapremine sa specifičnom gustinom miokarda dobijena je masa leve komore. Indeks mase leve komore veći od 38g/H prihvaćen je za definiciju hipertrofije leve komore (59).

Ostale analize su uključivale: krvnu sliku, urin, C- reaktivni protein, proteine, albumine, holesterol, frakcije holesterola (HDL, LDL), trigliceride, ureu, kreatinin, elektrolite, feritin, fibrinogen, insulinemiju, HbA1C. Proteini u 24-časovnom urinu.

U sve dece izračunata je jačina glomerulske filtracije (JGF) korišćenjem Schwartz ove formule ($\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$) (68). Ostale laboratorijske analize: ukupni proteini (g/l), albumini (g/l), ukupni holesterol, HDL, LDL, trigliceridi (mmol/l) i proteini u 24-časovnom urinu određivani su standardnim laboratorijskim tehnikama. Hipoproteinemija je definisana kao ukupan nivo proteina $< 60 \text{ g/l}$, hipoalbuminemija $< 35 \text{ g/l}$, hiperholesterolemija ako je vrednost holesterola $> 5,2 \text{ mmol/l}$, hipertrigliceridemija ako je vrednost $> 1,13 \text{ mmol/l}$ (za decu uzrasta od 0-9 godina) i $1,47 \text{ mmol/l}$ (za decu uzrasta od 10-19 godina) (69).

Stepen insulinske rezistencije će biti procenjen upotrebom homeostatskog modela ocene insulinske rezistencije (HOMA-IR). HOMA-IR se izračunava kao proizvod glikemije našte u mmol/L i koncentracije insulina u mU/L podeljen sa 22,5. Insulinska rezistencija je definisana kao $\text{HOMA-IR} \geq 95$. percentila prema stadijumu puberteta po Tanneru ($\text{HOMA-IR} > 2,2$ za stadijum I, $> 3,61$ za stadijume II-III, i $> 3,64$ za stadijume IV-V) (66, 70).

U statističkoj obradi podataka koristile su se metode deskriptivne i analitičke statistike. Podaci raspoređeni po normalnoj raspodeli su prikazani kao aritmetička sredina +/- standardna devijacija, dok su podaci koji nisu raspoređeni po normalnoj raspodeli predstavljeni medijanom i interkvartalnim opsegom. Za procenu značajnosti razlike kvantitativnih obeležja kontinuiranih podataka koji nemaju normalnu raspodelu između grupa ispitanika su

upotrebljeni su neparametarski testovi, dok je u slučaju normalne raspodele primenjen parametarski test, odnosno parametarska analiza varijanse. Kategorijske varijable su prikazane kao brojevi i procenti, a za njihovo ispitivanje je upotrebljen hi kvadrat test. Pearsonov test se koristio za procenu značajnosti povezanosti parametarskih podataka, dok je u slučaju neparametarskih podataka upotrebljen Spearmanov test korelacije ranga. Jednovarijantna regresiona analiza korišćena je za ispitivanje povezanosti cIMT sa antropometrijskim, biohemijskim parametrima i parametrima povezanim sa krvnim pritiskom. Višestruka linearna regresija korišćena je za analizu nezavisnih prediktora debljine intime i medije karotida kod dece sa idiopatskim nefrotskim sindromom.

Statistička analiza izvršena je pomoću SPSS softvera, verzija 17. Statistički značajna razlika je smatrana ako je $p < 0,05$.

4. REZULTATI

4.1. Opšti podaci o pacijentima

U studiji preseka ispitivano je 40 pacijenta sa idiopatskim nefrotskim sindromom (kortikosteroid rezistentnim i kortikosteroid zavisnim) i 20 zdrave dece i adolescenata.

4.2. Pol i uzrast

Od 40 pacijenata 29 (72,5%) je bilo muškog pola, a 11 (27,5%) ženskog pola. U kontrolnoj grupi 11 (55%) je bilo muškog pola i 9 (45%) ženskog pola.

Nije bilo statistički značajne razlike u polu i uzrastu između dve grupe (Tabela 1). Nije bilo statistički značajne razlike u uzrastu između dečaka i devojčica sa nefrotskim sindromom ($p=0,988$).

Tabela 1. Pol i uzrast ispitanih grupa

	Nefrotski sindrom (n=40)	Kontrolna grupa (n=20)	p
Dečaci/devojčice (%)	72,5/27,5	55/45	NS
Uzrast (godine)	11,7±4,7	12,7±3,7	NS

4.3. Klinički podaci dece sa idiopatskim nefrotskim sindromom

Tabela 2. Klinički podaci dece sa idiopatskim nefrotskim sindromom

Varijabla	Vrednost
Trajanje nefrotskog sindroma (godine)	6,4±4,5
Broj recidiva	12,1±11,9
Kumulativna doza pronisona (mg/kg)	608,6±369,8
Dužina primene pronizona (meseći)	44,0±32,7

4.4. Uzrast u kome je dijagnostikovao nefrotski sindrom

Nefrotski sindrom je počeo u uzrastu između 1. i 5. godine kod 26 (65%) pacijenata, kod 10 (25%) pacijenata između 5. i 10. godine, a kod 4 (10%) pacijenta posle 10. godine.

4.5. Trajanje nefrotskog sindroma

Nefrotski sindrom je počeo u opsegu od pre 1 do 18 godina. Naime, kod 19 (47,5%) pacijenata bolest je počela pre 5 godina, kod 12 (30%) pacijenata od 5 do 10 godine, a kod 9 (22,5%) pacijenata pre više od 10. godina. Nefrotski sindrom je u trenutku ispitivanja prosečno trajao 6,4±4,5 godina.

4.6. Podela nefrotskog sindroma prema odgovoru na terapiju kortikosteroidima

Prema odgovoru na steroidnu terapiju 32 (80%) pacijenta se svrstava u grupu steroid zavisnog nefrotskog sindroma, dok je 8 (20%) pacijenata imalo steroid rezistentni nefrotski sindrom.

Kod dva pacijenta nije ostvarena remisija nefrotskog sindroma. Svi preostali pacijenti su po postizanju remisije bolesti imali recidive. Do 5 recidiva imalo je 12 (30%) pacijenata, 11 (27,5%) pacijenata je imalo od 6-10 recidiva, a 15 (37,5%) pacijenata je imalo preko 10 recidiva.

U trenutku ispitivanja imunosupresivnu terapiju je primalo 13 (32,5%) pacijenata: 6 (15%) je primalo samo prednizon, 5 (12,5%) prednizon i ciklosporin A, a 2 (5%) pacijenta samo ciklosporin A.

4.7. Biopsija bubrega

Biopsija bubrega je učinjena kod 17 (42,5%) pacijenata. Kod 2 (12,5%) pacijenta nalaz je odgovarao minimalnim glomerulskim promenama, dok su IgM nefropatija i FSGS nađeni kod 7 (43,75%) pacijenata. Biopsija bubrega je učinjena kod svih pacijenata sa steroid rezistentnim nefrotskim sindromom. Kod 3 pacijenata nalaz je odgovarao IgM nefropatiji, a kod 5 fokalno sementnoj glomerulosklerozi.

4.8. Antropometrijske karakteristike ispitanih grupa

Nije bilo statistički značajne razlike u telesnoj visini, težini, ITM, i u njihovom z skor u između dve grupe (Tabela 3).

Tabela 3. Antropometrijske karakteristike ispitanih grupa

	Nefrotski sindrom	Kontrolna grupa	p
Telesna visina (cm)	146,8±25,5	155,4±18,4	NS
Z skor telesne visine	0,35±1,26	0,85±1,71	NS
Telesna težina (kg)	48,7±23,5	52,3±19,8	NS
Z skor telesne težina	0,82±1,51	0,83±1,23	NS
ITM (kg/m ²)	21,0±4,4	21,2±4,5	NS
Z skor ITM	1,01±0,50	1,34±1,70	NS

ITM - indeks telesne mase

Tabela 4. Uhranjenost ispitanih grupa

	Pothranjeni	Normalna uhranjenost	Preuhranjeni	Gojazni
Nefrotski sindrom n (%)	1 (2,5)	18 (45)	8 (20)	13 (32,5)
Kontrolna grupa n (%)	1 (5)	11 (55)	3 (15)	5 (25)

Nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti preuhranjenosi i gojaznosti kod pacijenata koji su trenutno uzimali steroide i onih bez steroidne terapije (7/11 u odnosu na 14/29, p =0,488).

4.9. Laboratorijske analize

Nije bilo statistički značajne razlike u serumskim koncentracijama glukoze, insulina, HOMA, CRP-a i feritina između pacijenata sa nefrotskim sindromom i kontrolne grupe.

Statistički značajna razlika utvrđena je u vrednostima HbA1c, proteina, albumina, fibrinogena i proteina u 24-časovnom urinu između pacijenata sa nefrotskim sindromom i kontrolne grupe (Tabela 5).

Niska vrednost ukupnih proteina u serumu je pronađena kod 9 (22,5%) pacijenata, dok je niske serumske albumine imalo 10 (25%) pacijenata

Tabela 5. Laboratorijske analize ispitanih grupa

	Nefrotski sindrom	Kontrolna grupa	p
Kreatinin ($\mu\text{mol/L}$)	60,3 \pm 14,9	56,9 \pm 19,4	NS
JGF (ml/min/1,73 m ²)	90,8 \pm 16,2	110,8 \pm 42,8	NS
Glikemija (mmol/L)	5,1 \pm 0,5	5,0 \pm 0,4	NS
Insulin (mIJ/l)	13,9 \pm 9,3	10,6 \pm 5,3	NS
HOMA	3,4 \pm 1,4	2,7 \pm 1,1	NS
HbA1c (%)	4,9 \pm 0,6	4,5 \pm 0,5	0,006
Ukupni proteini (g/L)	64,9 \pm 7,2	71,6 \pm 3,6	0,000
Albumin (g/L)	40,8 \pm 6,3	45,1 \pm 3,0	0,011
CRP (mg/L)	1,1 \pm 0,9	1,3 \pm 1,1	NS
Feritin (ug/L)	47,4 \pm 26,1	54,6 \pm 33,0	NS
Fibrinogen (g/L)	3,3 \pm 0,8	2,7 \pm 0,5	0,007
Proteinurija mg	273,1 \pm 564,0	78,8 \pm 31,1	0,028

CRP - C reaktivni protein; JGF - jačina glomerulske filtracije

4.10. Lipidni profil

Pacijenti sa nefrotskim sindromom su imali nepovoljniji lipidni profil (viši nivo ukupnog holesterola i triglicerida) u odnosu na kontrolnu grupu. Nisu nađene razlike u HDL i LDL holesterolu (Tabela 6).

Hiperholesterolemiju je imalo 17 (42,5%) pacijenata, hipertrigliceridemiju 14 (35%), visok serumski nivo LDL holesterola je nađen kod 9 (22,5%) pacijenata, ali je kod svih pacijenata HDL holesterol bio u referentnom opsegu. Nijedan pacijent nije lečen hipolipemijskim lekovima.

Tabela 6. Lipidni profil ispitanih grupa

	Nefrotski sindrom	Kontrolna grupa	p
Ukupni holesterol (mmol/L)	5.09±1.48	3.89±0.62	0.000
HDL holesterol (mmol/L)	1.73±0.60	1.43±0.37	NS
LDL holesterol (mmol/L)	2.59±1.12	2.22±0.61	NS
Trigliceridi (mmol/L)	1.20±0.52	0.90±0.38	0.018

4.11. Klasično merenje krvnog pritiska

Vrednosti klasičnih merenih vrednosti krvnog pritiska su predstavljene na Tabeli 7. Hipertenzija je nađena kod 6 (15%) pacijenata.

Tabela 7. Rezultati klasičnog merenja krvnog pritiska

	Nefrotski sindrom	Kontrolna grupa	p
Sistolni KP (mmHg)	108±14	105±11	NS
Dijastolni KP (mmHg)	65±10	66±9	NS
Indeks sistolnog KP	0,88±0,11	0,84±0,07	NS
Indeks dijastolnog KP	0,84±0,14	0,82±0,09	NS

KP - krvni pritisak

4.12. Ambulatorno merenje krvnog pritiska

Tabela 8. Rezultati ambulatornog merenja krvnog pritiska

	Nefrotski sindrom	Kontrolna grupa	P
24h sistolni KP (mmHg)	114±13	112±7	NS
24h dijastolni KP (mmHg)	67±10	62±5	NS
Dnevni sistolni KP (mmHg)	116±14	116±8	NS
Dnevni dijastolni KP (mmHg)	70±13	66±6	NS
Noćni sistolni KP (mmHg)	104±16	102±7	NS
Noćni dijastolni KP (mmHg)	60±10	54±5	0,006
24h sistolno opterećenje KP	16,5±20,9	10,4±7,1	NS
24h dijastolno opterećenje KP	16,2±17,4	8,7±6,8	NS
Dnevno sistolno opterećenje KP	16,3±21,2	9,9±7,7	NS
Dnevno dijastolno opterećenje KP	13,4±17,4	8,3±7,9	NS
Noćno sistolno opterećenje KP	18,0±26,0	9,7±9,1	NS
Noćno dijastolno opterećenje KP	20,1±24,0	7,4±8,8	0,032
Ambulatorni indeks 24h sistolnog KP	0,90±0,10	0,89±0,05	NS
Ambulatorni indeks 24h dijastolnog iKP	0,85±0,15	0,81±0,07	NS
Ambulatorni indeks dnevnog sistolnog KP	0,91±0,12	0,89±0,05	NS
Ambulatorni indeks dnevnog dijastolnog KP	0,91±0,15	0,81±0,08	0,002
Ambulatorni indeks noćnog sistolnog KP	0,93±0,09	0,89±0,04	NS
Ambulatorni indeks noćnog dijastolnog KP	0,88±0,14	0,81±0,07	NS
Noćni pad sistolnog KP (%)	10±6	13±4	NS
Noćni pad dijastolnog KP (%)	13±8	20±5	0,002

KP - krvni pritisak

Rezultati ambulatorno merenih vrednosti krvnog pritiska, koje obuhvataju prosečne vrednosti krvnog pritiska, indeksa krvnog pritiska, opterećenja krvnim pritiskom i noćnog pada krvnog pritiska su predstavljene u tabeli 8.

U grupi dece sa nefrotskim sindromom 10 (25%) pacijenata je imalo hipertenziju pri ambulatornom monitoringu 24h krvnog pritiska, dok su u kontrolnoj grupi svi ispitanici bili normotenzivni.

Kao što je pokazano pacijenti sa nefrotskim sindromom su imali statistički značajno višu prosečnu vrednost noćnog dijastolnog krvnog pritiska, noćno dijastolno opterećenje krvnim pritiskom, ambulatorni indeks dnevnog dijastolnog krvnog pritiska, dok je noćni pad dijastolnog krvnog pritiska bio statistički značajno niži.

Noćni pad krvnog pritiska je bio odsutan kod 16 (40%) pacijenata sa nefrotskim sindromom, od kojih je kod 10 bio odsutan noćni pad i za sistolni i za dijastolni krvni pritisak, kod 4 pacijenta je bio odsutan samo noćni pad sistolnog krvnog pritiska, a kod 2 pacijenta samo noćni pad dijastolnog krvnog pritiska.

4.13. Debljina intime i medije karotidnih arterija

Tabela 9. Debljina intime i medije karotidnih arterija

	Nefrotski sindrom	Kontrolna grupa	p
IMT (mm)	0,42±0,06	0,38±0,03	0,036
Z skor za IMT	1,26±1,04	-0,11±0,82	0,003

IMT - debljina intime i medije karotidnih arterija

Deca sa nefrotskim sindromom su imala statistički značajno više vrednosti IMT i Z skora za IMT (Tabela 9).

U grupi dece sa nefrotskim sindromom nije nađena statistički značajna razlika između dečaka (n=29) i devojčica (n=11) u prosečnoj vrednosti IMT (0,42±0,06 prema 0,41±0,06, p=0,680) ili u Z skoru za IMT (1,17±1,21 prema 0,72±1,43, p=0,441). U kontrolnoj grupi isto tako nije nađena statistički značajna razlika između dečaka i devojčica u prosečnoj vrednosti IMT (0,39±0,03 prema 0,38±0,04, p=0,680) ili u Z skoru za IMT (-0,05±0,78 prema -0,28±0,94, p=0,441).

Normotenzivni (n=30) i hipertenzivni pacijenti (n=10) se nisu statistički značajno razlikovali u IMT (0,42±0,06 prema 0,41±0,06, p=0,762) ili u IMT SDS (0,99±1,37 odnosno 1,24±0,81, p=0,699)

Prehranjeni i gojazni pacijenti (n=21) se nisu statistički značajno razlikovali u odnosu na ostale pacijente (n=19) u IMT ($0,42 \pm 0,06$ prema $0,41 \pm 0,06$, $p=0,648$) ili u IMT SDS ($0,99 \pm 1,32$ prema $1,10 \pm 1,27$, $p=0,833$).

Nije nađena statistički značajna razlika između pacijenta koji su u trenutku ispitivanja primali imunosupresivnu terapiju (n=27) i pacijenata koji je nisu primali (n=13) u IMT ($0,44 \pm 0,07$ prema $0,41 \pm 0,06$, $p=0,171$) ili u IMT SDS ($1,46 \pm 0,97$ prema $0,79 \pm 1,39$, $p=0,221$).

4.14. Indeks mase leve komore

U grupi dece sa nefrotskim sindromom nije nađena statistički značajna razlika između dečaka (n=29) i devojica (n=11) u prosečnoj vrednosti indeksa mase leve komore ($28,2 \pm 5,8$ prema $25,0 \pm 7,1$, $p=0,144$)

Normotenzivni (n=30) i hipertenzivni (n=10) se nisu statistički značajno razlikovali u vrednosti indeksa mase leve komore ($28,2 \pm 6,2$ prema $27,1 \pm 6,3$, $p=0,612$) (n=21) su imali statistički značajno veću prosečnu vrednost indeksa mase leve komore u odnosu na ostale pacijente (n=19) ($30,3 \pm 5,8$ prema $24,1 \pm 5,2$, $p=0,001$).

Nije nađena statistički značajna razlika između pacijenta koji su u trenutku ispitivanja primali imunosupresivnu terapiju (n=13) i pacijenata koji je nisu primali (n=27) u indeksu mase leve komore ($28,4 \pm 6,2$ prema $26,8 \pm 6,3$, $p=0,460$).

4.15. Globalna longitudinalna napetost (GLS)

U grupi dece sa nefrotskim sindromom nije nađena statistički značajna razlika između dečaka (n=29) i devojica (n=11) u GLS ($20,7 \pm 2,8$ prema $21,6 \pm 2,4$, $p=0,326$)

Normotenzivni (n=30) i hipertenzivni (n=10) se nisu statistički značajno razlikovali u GLS ($21,3 \pm 3,3$ odnosno $20,8 \pm 2,5$, $p=0,601$)

Prehranjeni i gojazni pacijenti (n=21) se nisu statistički značajno razlikovali u odnosu na ostale pacijente (n=19) u GLS ($20,5 \pm 3,0$ prema $21,4 \pm 2,3$, $p=0,276$).

GLS je bila značajno manja kod pacijenata koji su primali imunosupresivnu terapiju (n=13) u odnosu na one koji je nisu primali (n=27) ($19,7 \pm 3,0$ prema $21,5 \pm 2,4$, $p=0,042$).

4.16. Faktori rizika za kardiovaskularnu bolest

4.16.1. Ispitivanje povezanosti kliničkih i biohemijskih parametara sa debljinom intime i medije karotidnih arterija kod dece sa nefrotskim sindromom i određivanje faktora koji utiču na povećanje debljine intime i medije karotidnih arterija

Svi klinički i laboratorijski nalazi, kao i rezultati ambulatornog monitoringa 24h krvnog pritiska su analizirani kako bi se odredili prediktori rane kardiovaskularne bolesti

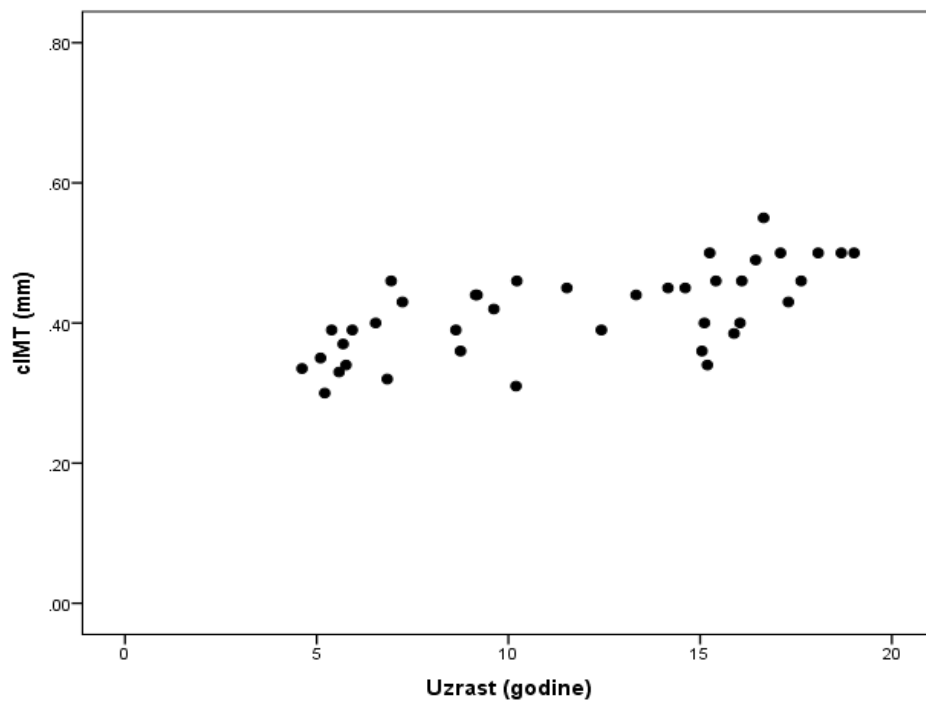
Ispitivanjem povezanosti kliničkih i biohemijskih parametara sa debljinom intime i medije karotidnih arterija kod dece sa nefrotskim sindromom je pronađena korelacija debljine intime i medije karotidnih arterija sa trajanjem nefrotskog sindroma ($r = 0,446$, $p = 0,004$), uzrastom ($r = 0,696$, $p = 0,000$), ITM ($r = 0,485$, $p = 0,002$), serumskim kreatininom ($r = 0,660$, $p = 0,000$), dnevnim sistolnim krvnim pritiskom ($r = 0,463$, $p = 0,003$), noćnim sistolnim krvnim pritiskom ($r = 0,517$, $p = 0,001$) i GLS ($r = -0,527$, $p = 0,000$) (Grafikoni 1, 2, 3, 4, 5, 6).

Da bi se ispitali nezavisni prediktori debljine intime i medije karotidnih arterija kod dece sa nefrotskim sindromom izvedena je postepena multipla regresiona analiza. Multipla linearna regresija je pokazala da je dužina bolesti jedini prediktor debljine intime i medije karotidnih arterija (Tabela 10).

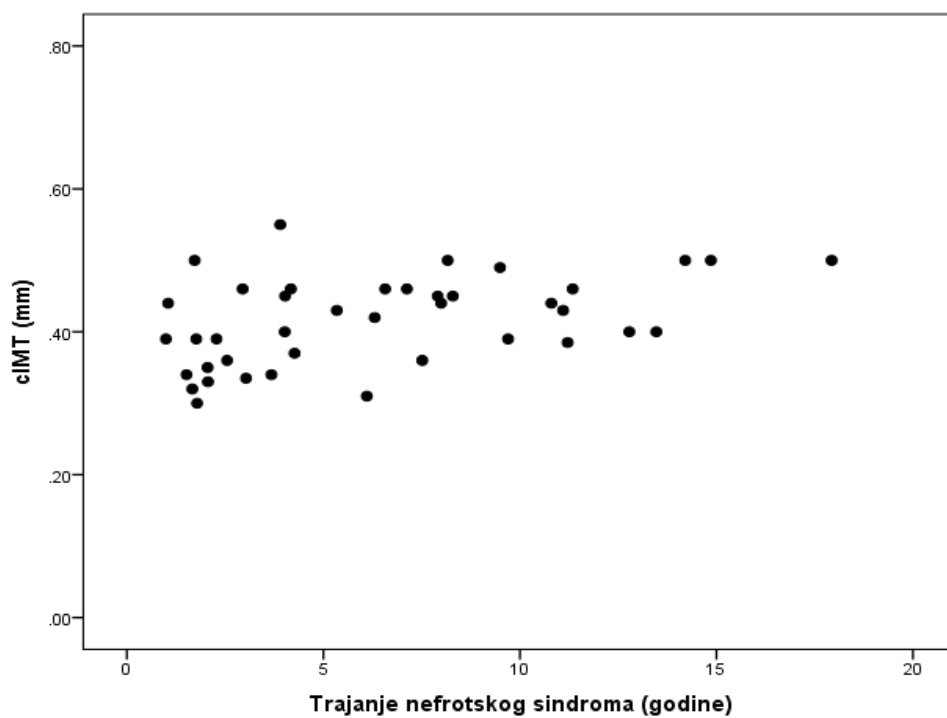
Tabela 10. Najbolji model za ispitivanje nezavisnih prediktora debljine intime i medije karotidnih arterija dece sa nefrotskim sindromom (korigovan $R^2 = 0,415$, $p < 0,001$)

Nezavisna varijabla	Standardizovan β	95% CI za β	p
Dužina bolesti	0,656	0,005-0,012	<0,001

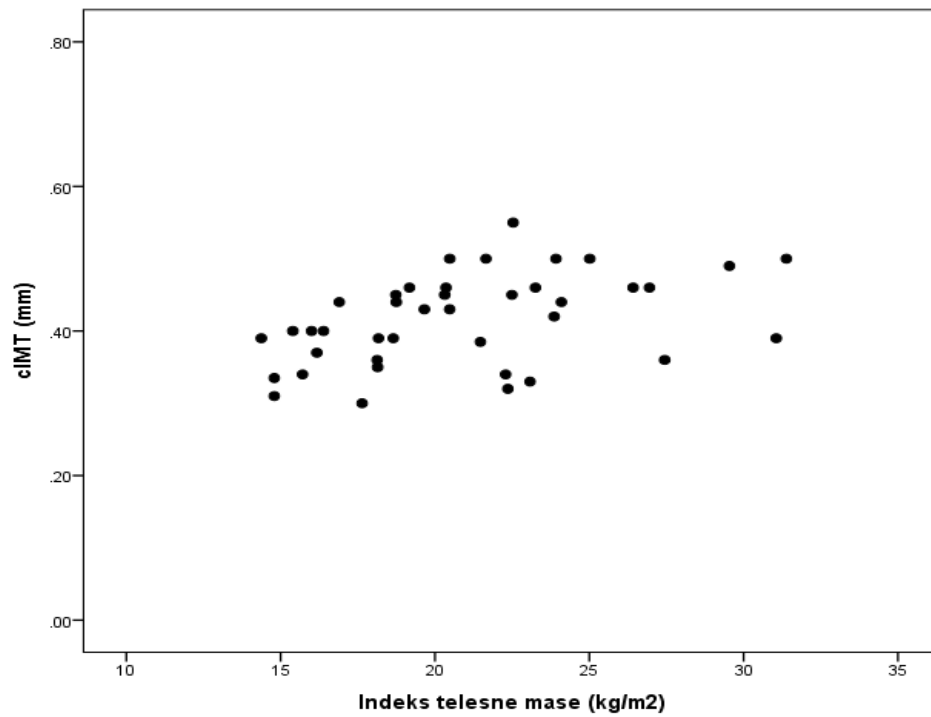
Grafikon 1. Povezanost cIMT sa uzrastom



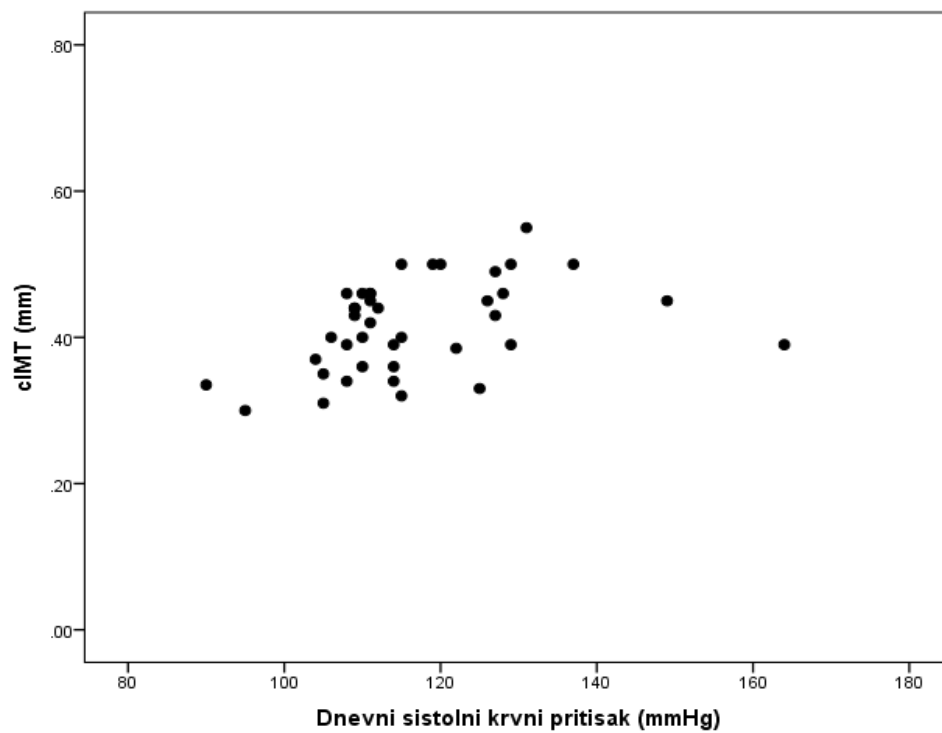
Grafikon 2. Povezanost cIMT sa dužinom trajanja bolesti



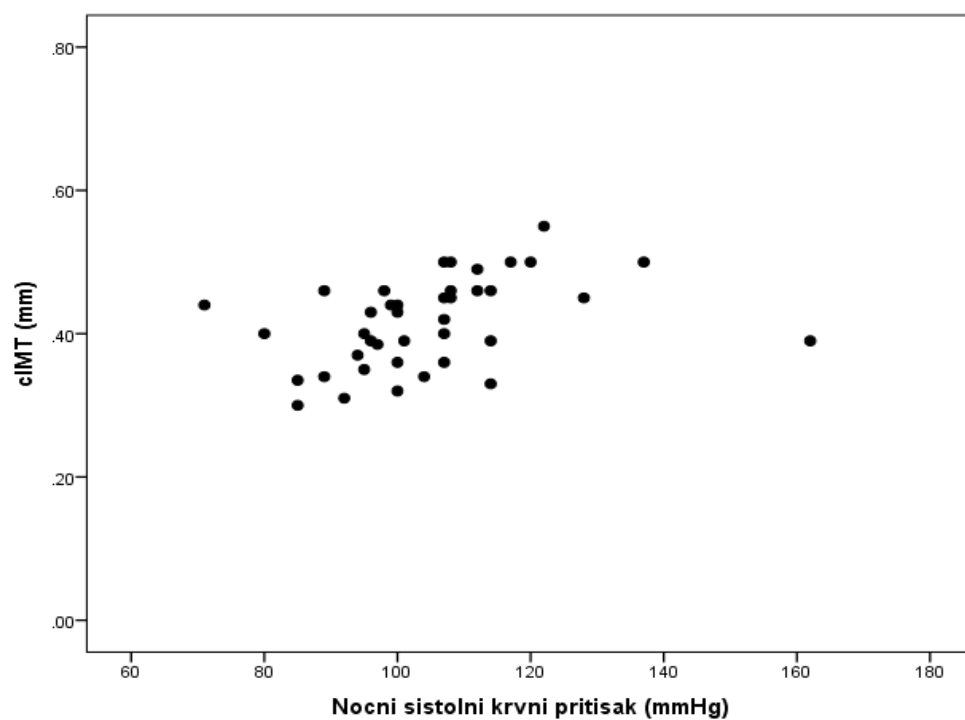
Grafikon 3. Povezanost cIMT sa indeksom telesne mase (ITM)



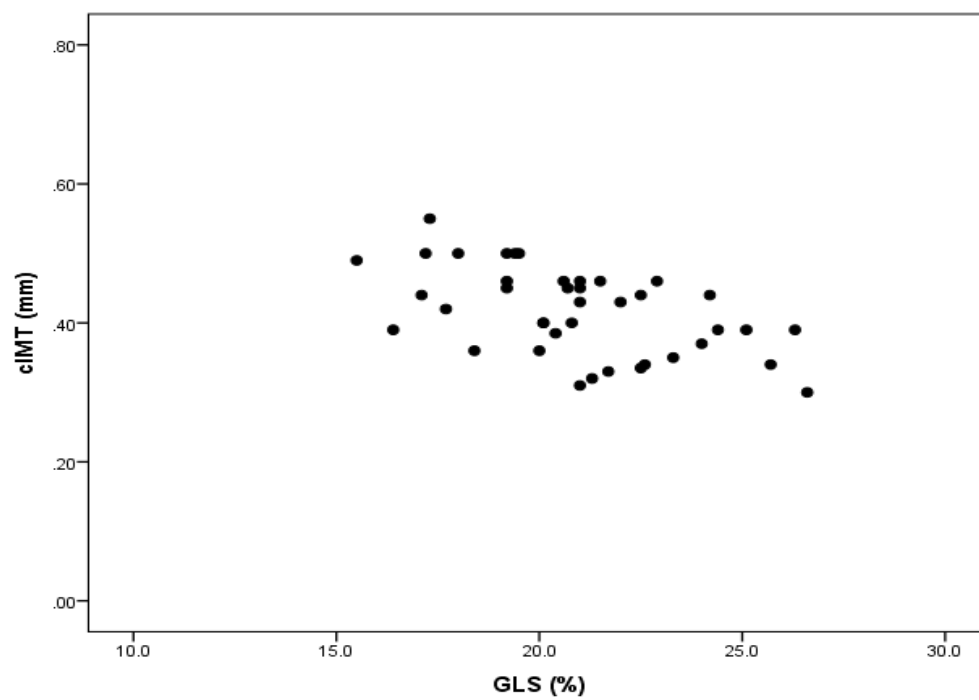
Grafikon 4. Povezanost cIMT sa dnevnim sistolnim krvnim pritiskom



Grafikon 5. Povezanost cIMT sa noćnim sistolnim krvnim pritiskom



Grafikon 6. Povezanost cIMT sa globalnom longitudinalnom napetošću (GLS)



4.16.2. Ispitivanje povezanosti kliničkih i biohemijskih parametara sa indeksom mase leve komore kod dece sa nefrotskim sindromom i određivanje faktora koji utiču na povećanje indeksa mase leve komore

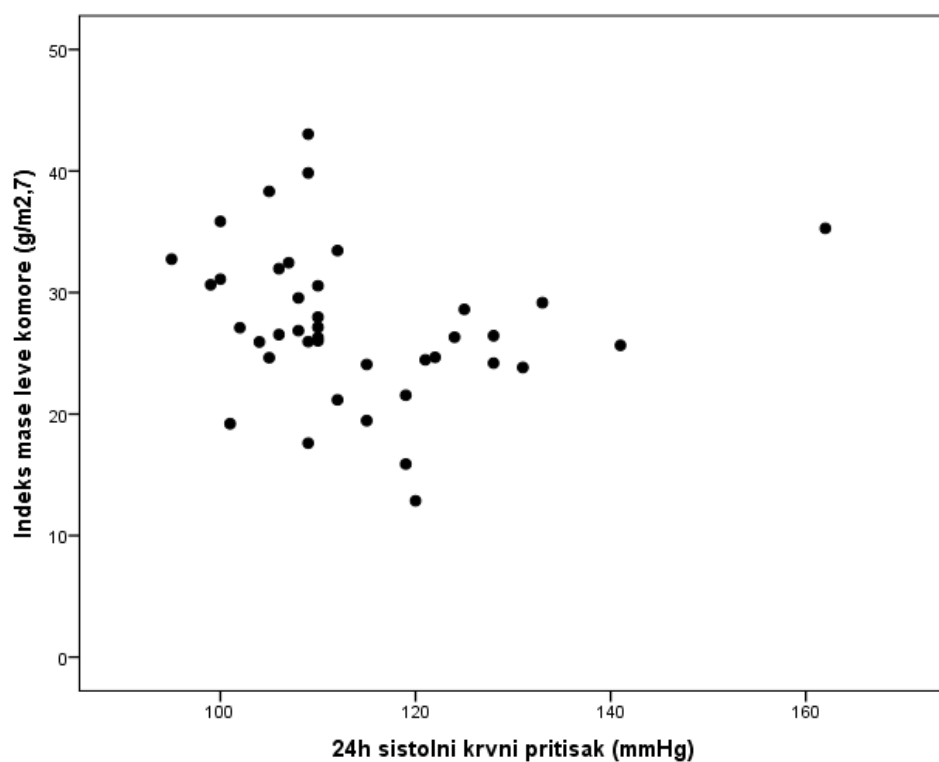
Ispitivanjem povezanosti kliničkih i biohemijskih parametara sa indeksom mase leve komore kod dece sa nefrotskim sindromom je pronađena korelacija indeksa mase leve komore sa Z skorom indeksa telesne mase ($r = 0,385$, $p = 0,014$), nivoom triglicerida ($r = 0,317$, $p = 0,046$), fibrinogena ($r = 0,365$, $p = 0,021$), HOMA ($r = 0,372$, $p = 0,018$) i 24h sistolnim krvnim pritiskom ($r = -0,351$, $p = 0,026$) (Grafikoni 7, 8, 9, 10, 11). Navedena obeležja su uključena u postepenu multiplu regresionu analizu kao mogući prediktori.

Multipla linearna regresija je pokazala da je Z skor indeksa telesne mase jedini nezavisni prediktor indeksa mase leve komore (Tabela 13).

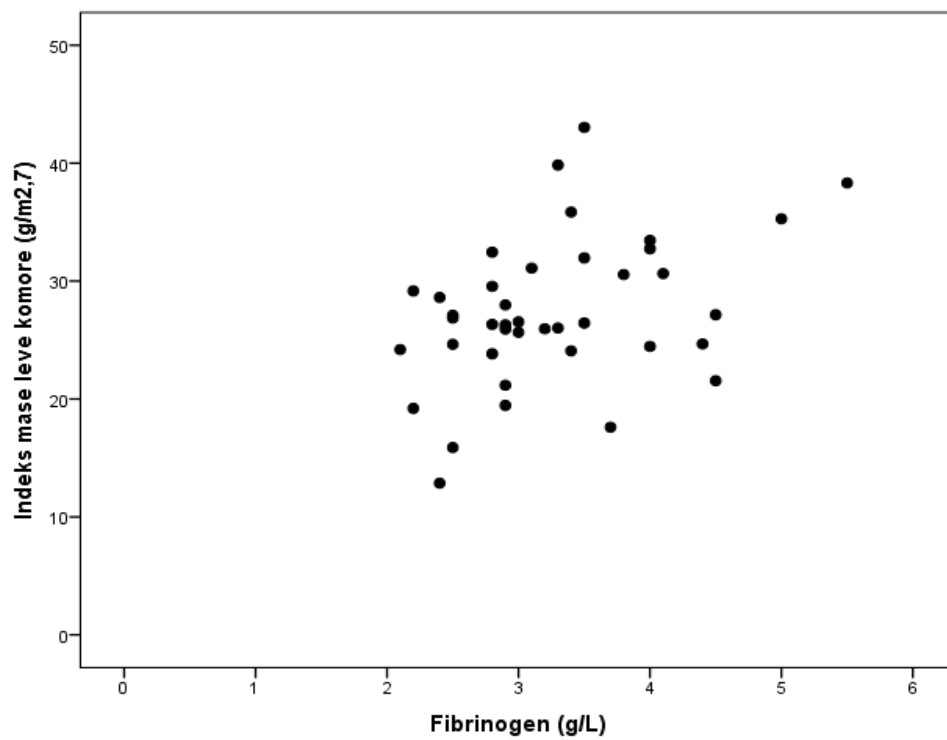
Tabela 11. Prediktivni model indeksa mase leve komore kod dece sa nefrotskim sindromom (korigovan $R^2 = 0,153$, $p < 0,001$)

Varijabla	Standardizovan β	95% CI za β	p
Z skor za ITM	0,418	0,557-3,340	0,007

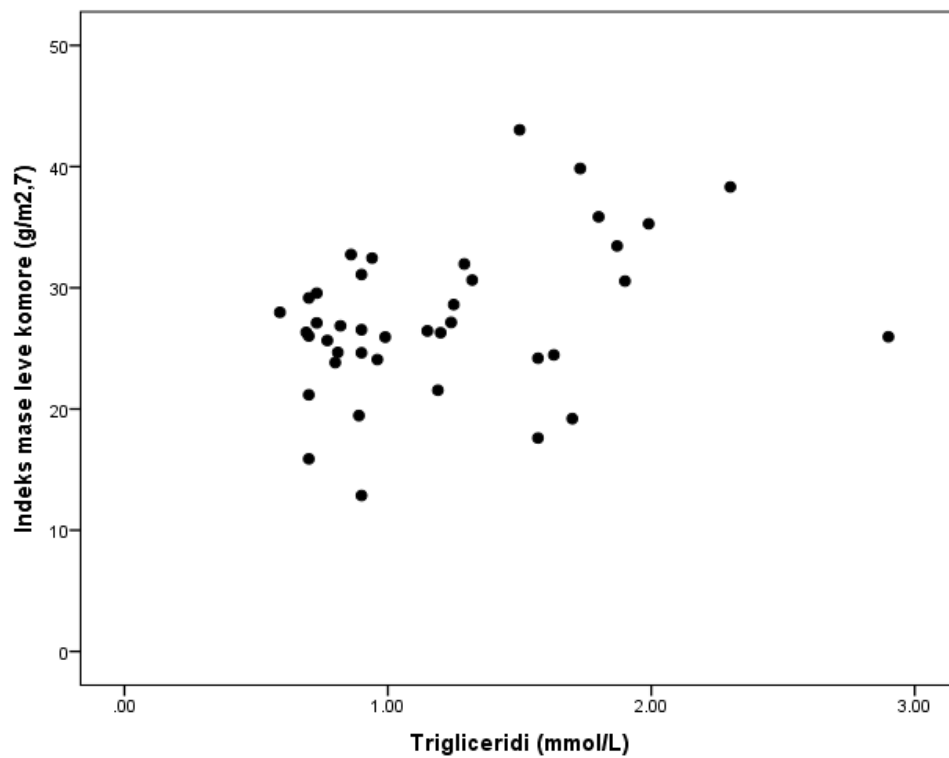
Grafikon 7. Povezanost indeksa mase leve komore sa 24-časovnim krvnim pritiskom



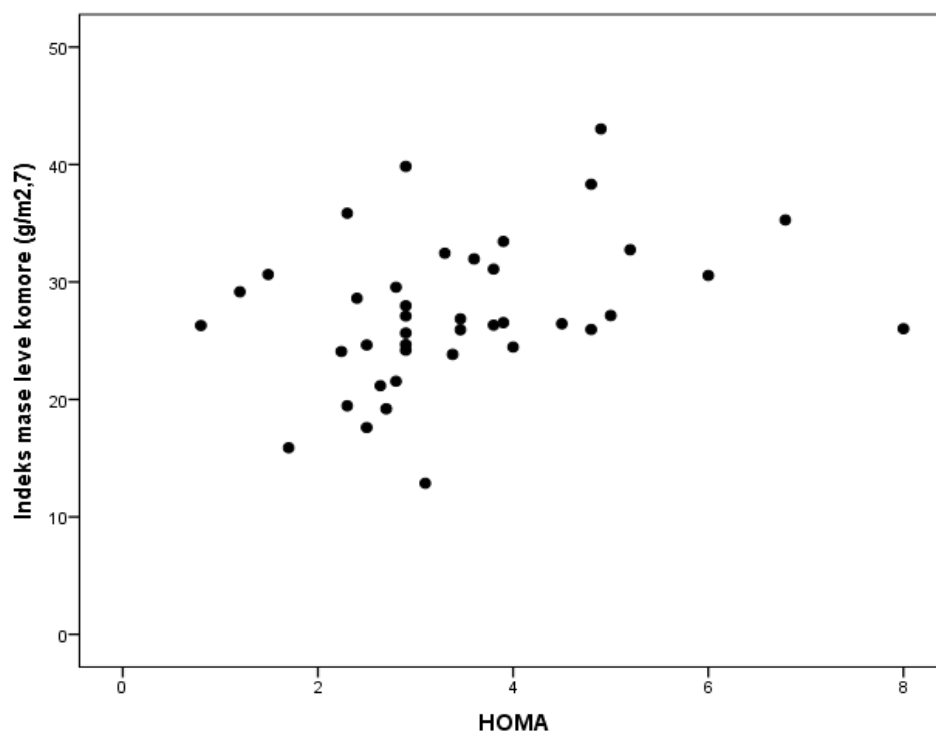
Grafikon 8. Povezanost indeksa telesne mase sa vrednostima fibrinogena



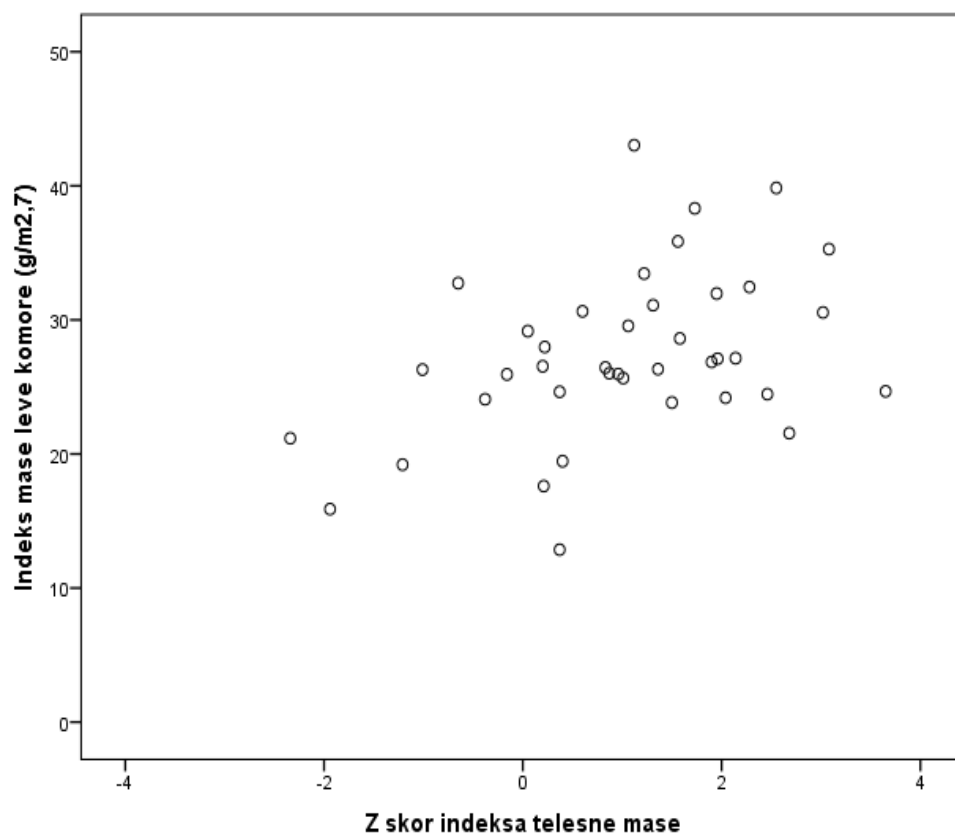
Grafikon 9. Povezanost indeksa mase leve komore sa vrednostima triglicerida



Grafikon 10. Povezanost indeksa mase leve komore sa HOMA indeksom



Grafikon 11. Povezanost indeksa mase leve komore sa Z skora telesne mase



4.16.3. Ispitivanje povezanosti kliničkih i biohemijskih parametara sa globalnom longitudinalnom napetošću kod dece sa nefrotskim sindromom i određivanje faktora koji utiču na povećanje globalnu longitudinalnu napetost

Ispitivanjem povezanosti kliničkih i biohemijskih parametara sa GLS kod dece sa nefrotskim sindromom je pronađena negativna korelacija GLS sa trajanjem nefrotskog sindroma ($r = -0,612$, $p = 0,000$), uzrastom ($r = -0,658$, $p = 0,000$), ITM ($r = -0,527$, $p = 0,000$), serumskim kreatininom ($r = -0,374$, $p = 0,017$), dnevnim sistolnim krvnim pritiskom ($r = -0,457$, $p = 0,003$), noćnim sistolnim krvnim pritiskom ($r = -0,536$, $p = 0,000$) (Grafikoni 12, 13, 14, 15, 16).

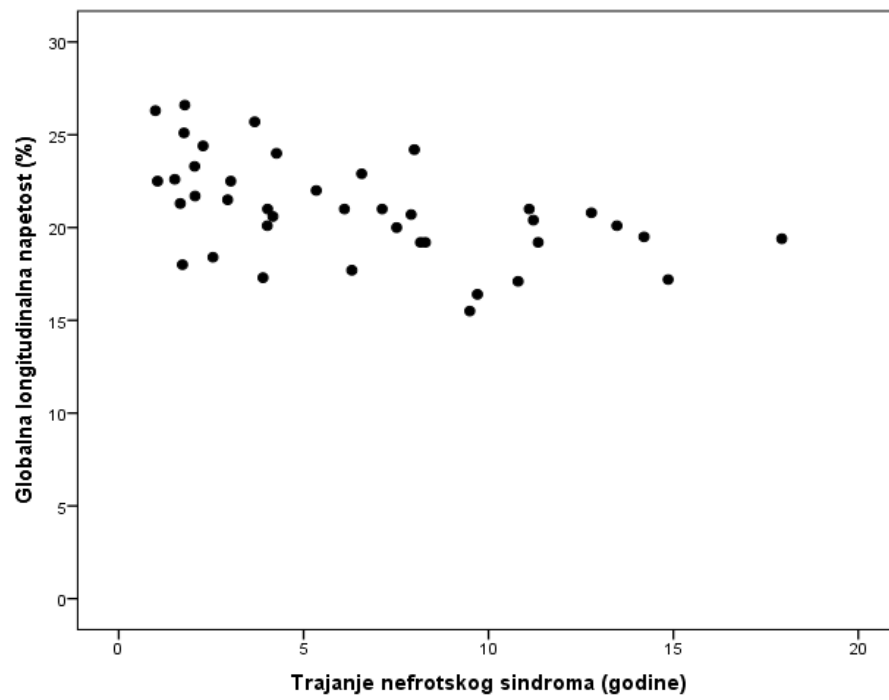
Da bi se ispitali nezavisni prediktori GLS kod dece sa nefrotskim sindromom izvedena je postepna multipla regresija koja je pokazala da su ITM i trajanje nefrotskog sindroma prediktori GLS (Tabela 14).

Tabela 12. Prediktivni model GLS dece sa nefrotskim sindromom (korigovan $R^2 = 0,591$, $p < 0,001$)

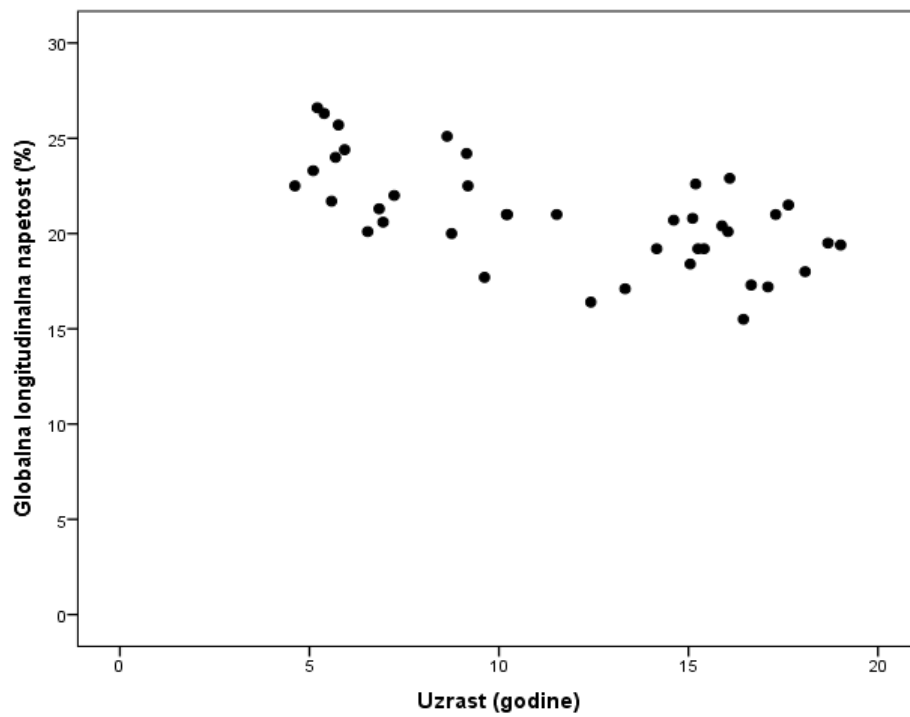
Varijabla	Standardizovan β	95% CI za β	p
ITM	-0,595	-0,497- -0,227	<0,001
Trajanje nefrotskog sindroma	-0,349	-0,346- -0,077	0,003

ITM – indeks telesne mase

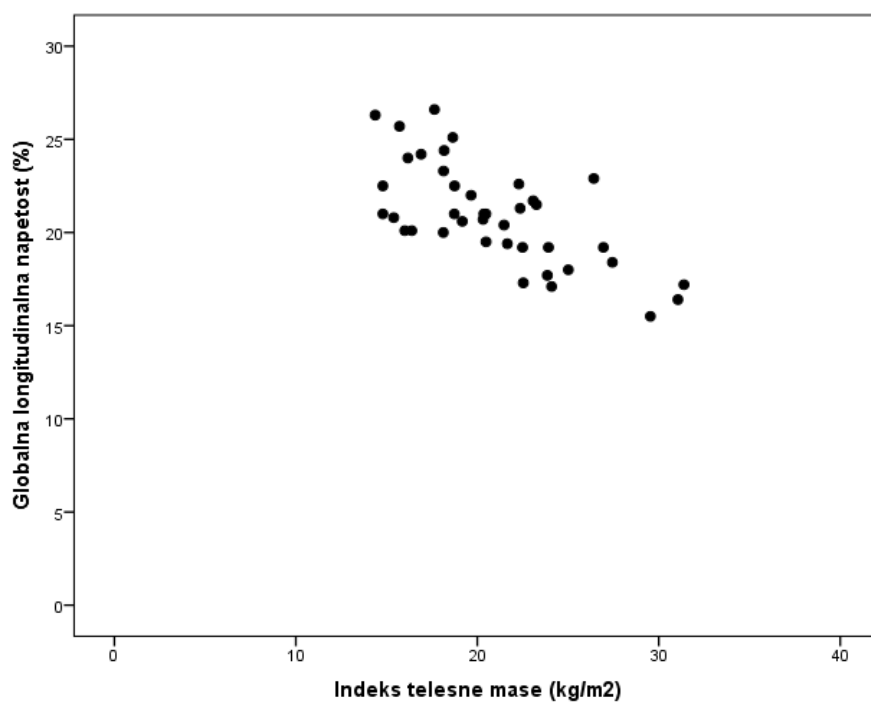
Grafikon 12. Povezanost globalne longitudinalne napetosti sa dužinom trajanja nefrotskog sindroma



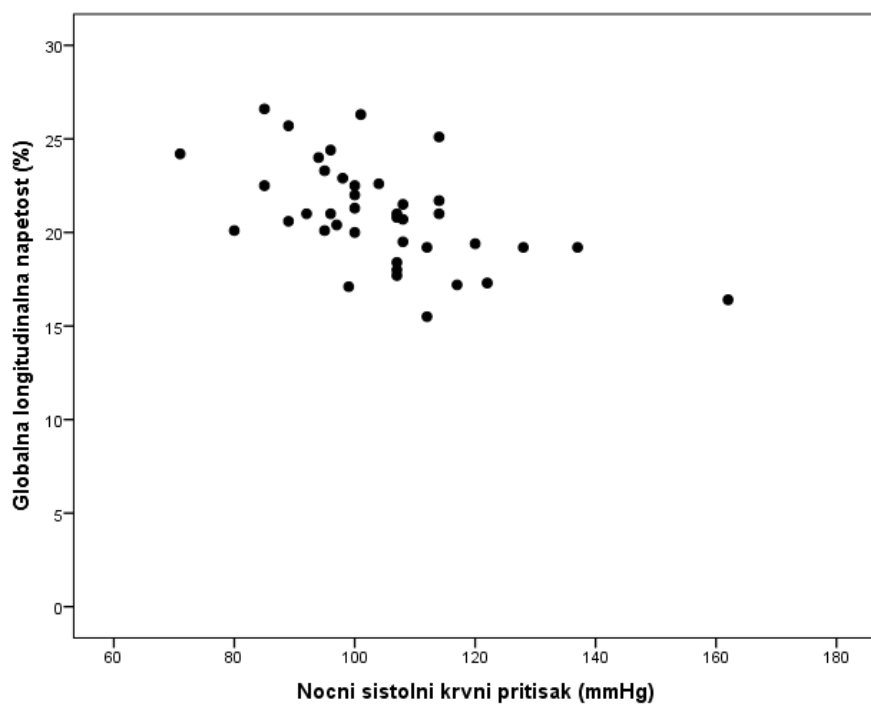
Grafikon 13. Povezanost globalne longitudinalne napetosti sa uzrastom



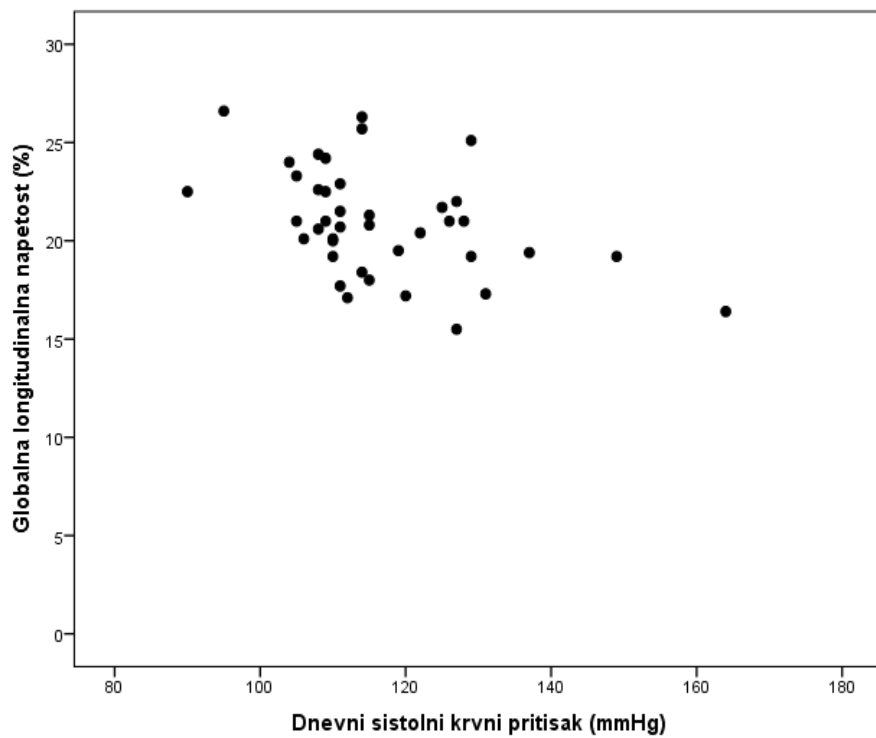
Grafikon 14. Povezanost globalne longitudinalne napetosti sa indeksom telesne mase



Grafikon 15. Povezanost globalne longitudinalne napetosti sa noćnim sistolnim krvnim pritiskom



Grafikon 16. Povezanost globalne longitudinalne napetosti sa dnevnim sistolnim krvnim pritiskom



5. DISKUSIJA

Deca sa nefrotskim sindromom imaju povećan rizik za nastanak kardiovaskularne bolesti. Glavni faktori rizika su trajanje bolesti, dugotrajna primena kortikosteroida i drugih imunosupresivnih lekova (kalcineurinski inhibitori, alkilirajući agensi, mikofenolat-mofetil.), hiperlipidemija, hipertenzija, gojaznost, insulinska rezistencija, hiperkoagulabilnost i oksidativni stres. Pacijenti sa SZNS i SRNS imaju veći rizik za razvoj prevremene kardiovaskularne bolesti od pacijenata sa SSNS. Rano prepoznavanje rizične grupe pacijenata je neophodno radi prevencije i lečenja rane kardiovaskularne bolesti.

Kardiovaskularne komplikacije su ispitivane kod odraslih koji su u detinjstvu lečeni zbog SSNS i SZNS. Samo je 3 od 63 pacijenta imalo kardiovaskularne komplikacije (infarkt miokarda). Sva tri pacijenta su imala faktore rizika koji nisu u vezi sa komplikacijama nefrotskog sindroma kao što su pozitivna porodična anamneza za infarkt miokarda, upotreba kokaina i dijabetes melitus. Autori su zaključili da je kardiovaskularni rizik kod odraslih koji su u detinjstvu imali SSNS i SZNS isti kao i u opštoj populaciji (71).

U poslednjoj deceniji se koriste neinvazivne tehnike kojima je moguće otkriti rane znake ateroskleroze. *Funkcionalna ispitivanja* rane ateroskleroze se zasnivaju na merenju promene dijametra krvnih sudova kao odgovor na specifični stimulus koristeći tehniku „flow mediated dilatation“. U *strukturna ispitivanja* spada merenje debljine intime i medije karotidnih arterija. Povećanje debljine intime i medije dobro koreliše sa tradicionalnim kardiovaskularnim faktorima rizika uključujući gojaznost, hipertenziju i dislipidemiju (50, 51).

U našem radu ispitivali smo rane pokazatelje oštećenja kardiovaskularnog sistema kod 40 pacijenata sa SZNS i SRNS i uporedili ih sa 20 zdrave dece. Od 40 pacijenata 32 (80%) je imalo SZNS, a 8 (20%) SRNS. Kod dva pacijenata nije postignuta remisija osnovne bolesti. Za procenu oštećenja kardiovaskularnog sistema koristili smo vrednosti debljine intime i medije karotidnih arterija, indeksa mase leve komore i globalne longitudinalne napetosti. Devedeset posto ispitanika bilo je mlađe od 10. godina. Prosečna dužina trajanja bolesti bila je $6,4 \pm 4,5$ godina. Ukupna kumulativna doza pronicosa bila je 608 ± 309 mg/kg. Dužina primene steroidne terapije bila je $44 \pm 32,7$ meseci.

Nekoliko studija ispitivalo je faktore rizika za nastanak prevremene ateroskleroze kod dece sa idiopatskim nefrotskim sindromom (tabela 15) (19, 53, 60, 61, 72).

Gojaznost je jedan od vodećih uzroka kardiovaskularne bolesti kod odraslih osoba. Gojazna deca mogu imati arterijsku hipertenziju, dislipidemiju, premećaj tolerancije glukoze i povećan oksidativni stres. Jedan ili više udruženih pomenutih faktora mogu dovesti do promena na kardiovaskularnom sistemu.

Gojaznost u dečijem uzrastu koja je udružena sa kardiovaskularnim faktorima rizika može biti uzrok za preranu smrt u odraslom dobu (73).

U našoj grupi 21/40 ispitanika imalo je povećan indeks telesne mase, od toga 20% je bilo preuhranjeno, a 32,5% gojazno. Nismo utvrdili statistički značajnu razliku u telesnoj masi između dece sa nefrotskim sindromom i kontrolne grupe. Takođe nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti između preuhranjene i gojazne dece koja su trenutno uzimala steroide i onih bez steroidne terapije (7/11 u odnosu na 14/29, $p=0,488$). Za razliku od naših rezultata drugi autori su ustanovili statistički značajnu razliku u indeksu telesne mase između dece sa nefrotskim sindromom i kontrolne grupe. Deca sa nefrotskim sindromom imala su značajno veći indeks telesne mase u odnosu na kontrolnu grupu. Ova razlika izazvana je primenom steroida koji utiču na povećanje telesne mase. U toku relapsa bolesti telesna masa je bila veća nego u remisiji. Na indeks telesne mase utiču doza i dužina primene steroida (48, 60).

Merritt i kolege procenjivali su gojaznosti kod dece uzrasta 1-14 godina koja su za lečenje nefrotskog sindroma dobijala kortikosteroide duže od 60 dana. Ustanovili su da postoji značajno smanjenje telesne mase nakon smanjenja doze i prestanka primene kortikosteroida (73).

Nakamura i saradnici su ispitivali dve grupe bolesnika. One kod kojih se telesna masa smanjila nakon prekida glukokortikoidne terapije i grupu bolesnika sa prekomernom telesnom masom i gojaznošću koja se održavala i nakon obustavljanja terapije. Deca sa povećanim ITM su duže bolovala od nefrotskog sindroma i duže dobijala steroidnu terapiju (33).

Foster i saradnici su ispitivali uticaj kortikosteroidne terapije na nastanak gojaznosti kod dece sa nefrotskim sindromom. Dokazali su da primena kortikosteroida utiče na nastanak gojaznosti. Takođe, utvrdili su da deca čije su majke gojazne imaju 35% veći rizik da postanu gojazna (74).

Bakkaloglu i saradnici analizirali su dve grupe pacijenata sa SRNS. Prvu grupu su činili pacijenti koji su imali pogoršanje osnovne bolesti (relaps), a drugu grupu su činili pacijenti u remisiji. Nisu pronašli značajnu razliku u indeksu telesne mase između ove dve grupe. Ovakav nalaz se može objasniti genetskim faktorima koji utiču na održavanje gojaznosti i nakon smanjenja doze steroida ili prekida steroidne terapije (75, 76).

Poremećaj u metabolizmu glukoze pored gojaznosti može biti uzrokovana glukokortikoidima i kalcineurinskim inhibitorima. Neki pacijenti mogu razviti trajni poremećaj metabolizma glukoze. Kod većine pacijenta metabolizam glukoze se reguliše sa smanjenjem doze i ukidanjem lekova. Mali je broj studija koje su analizirale rizik od pojave poremećaja u metabolizmu glukoze kod dece sa nefrotskim sindromom.

Takahashi T. i saradnici su analizirali grupu dece sa SZNS i SRNS za vreme ili nakon primene kalcineurinskih inhibitora. Iznenađujući je podatak da je 75% dece koja nemaju prekomernu telesnu masu i koja nisu gojazna razvilo poremećaj metabolizma glukoze (77).

U našoj grupi ispitanika nije nađena značajna razlika u vrednostima glikemije, insulina, HbA1c i HOMA indeksa između dece sa nefrotskim sindromom i kontrolne grupe

Druge studije utvrdile su da bolesnici sa nefrotskim sindromom imaju dvostruko veću vrednost HOMA indeksa u poređenju sa zdravim kontrolama. Nefrotski sindrom je proinflamatorno stanje te se insulinska rezistencija u nefrotskom sindromu može objasniti inhibicijom insulinskih receptora proinflamatornim markerima (44, 78).

C-reaktivni protein (CRP) je proinflamatorni faktor koji smo određivali kod dece sa nefrotskim sindromom. On je „citokin-indukovan“ protein akutne faze kao odgovor na infektivni inflamatorni proces. CRP je povišen u hipertenziji, kardiovaskularnim bolestima i u metaboličkom sindromu. Vrednost CRP-a je visoko senzitivna za procenu vaskularnog oštećenja. Normalna vrednost kod zdravih osoba je ispod 5 mg/l. Vrednost CRP-a od 3-10 mg/l ukazuje na visok kardiovaskularni rizik (45).

Kod gojazne dece i dece sa hiperholesterolemijom značajno je povišen nivo CRP-a. Kod dece sa nefrotskim sindromom koja nisu u bakterijskoj infekciji povišen nivo CRP-a u toku relapsa može biti u vezi sa hipoalbuminemijom i hiperholesterolemijom. Kada se normalizuju vrednosti proteina i holesterola vrednosti CRP-a značajno opadaju. Wasilewska i saradnici su utvrdili da se vrednosti CRP-a normalizuju 3-4 nedelje od početka lečenja (45).

U našem radu nije bilo značajne razlike u vrednostima CRP-a između pacijenata sa NS i kontrolne grupe. To je najverovatnije iz razloga što su naši bolesnici u trenutku ispitivanja bili u remisiji, dok se u literaturi navodi da se povišene vrednosti CRP-a uglavnom sreću u pogoršanjima bolesti kada su prisutne hiperholesterolemija i hipoproteinemija.

Wasilewska A i saradnici su zaključili da su vrednosti CRP-a povišene kod dece koja su dugo dobijala ciklosporin. Ovo se može objasniti time što dugotrajna primena ciklosporina može dovesti do oštećenja endotela, lokalne inflamacije i porasta CRP-a. Buduće studije bi

trebalo da objasne da li povišen CRP može biti marker nefrotoksičnosti uzrokovane ciklosporinom.

Dužina trajanja bolesti je značajno povezana sa debljine intime i medije karotidnih arterija. Većina bolesnika je u trenutku ispitivanja bila u remisiji (60, 61, 72, 79, 80).

Naši rezultati pokazuju značajnu povezanost između debljine intime i medije karotidnih arterija i trajanja nefrotskog sindroma.

Rahul i saradnici su analizirali endotelnu disfunkciju i oksidativni stres kod 32 dece sa nefrotskim sindromom, od kojih je 6 imalo SRNS. Autori nisu pronašli statistički značajnu razliku u debljini intime i medije karotidnih arterija između dece sa NS i kontrolne grupe. Nisu pronašli korelaciju debljine intime i medije karotide sa uzrastom, dužinom trajanja bolesti, lipidnim profilom i oksidativnim stresom (48).

Jedna studija je pokazala da se debljina intime i medije kod pacijenata sa nefrotskim sindromom koji su steroidnu terapiju završili u periodu od pre 4-15 godina ne razlikuje značajno od zdravih ispitanika. Ovakav nalaz se može objasniti činjenicom da se rane aterosklerotične promene u arterijama povlače usled prestanka delovanja faktora rizika (hiperlipidemija, hiperfibrinogenemija, upotreba lekova) (19).

Dokazano je da je broj relapsa u korelaciji sa debljinom intime i medije (60, 72). Razvoj prevremene ateroskleroze se može objasniti dugotrajnom dislipidemijom koja se može održavati i mesecima nakon postignute remisije (19).

Hiperlipidemija se može naći u 30% pacijenata koji su u remisiji osnovne bolesti, dok polovina pacijenata ima povišene vrednosti ukupnog holesterola, LDL holesterola, VLDL holesterola i triglicerida (81).

Utvrđeno je da vreme normalizacije vrednosti lipida zavisi od učestalosti relapsa nefrotskog sindroma. Koncentracije holesterola, LDL holesterola i triglicerida su bile povećane kod pacijenata sa čestim relapsima posle jednogodišnje opservacije i u periodu remisije (82).

Deca sa hiperholesterolemijom imaju endotelnu disfunkciju što dovodi do nastanka aterosklerotičnih promena. Dislipidemija je jedan od najvažnijih promenljivih faktora rizika za koronarnu bolest srca i većina ovih pacijenata ima povišenu vrednost više od jedne frakcije lipida, a svaka od njih povećava kardiovaskularni rizik (69).

Patogeneza hiperholesterolemije još uvek nije razjašnjena, ali se smatra da hiperprodukcija i smanjena razgradnja lipoproteina mogu imati ulogu. LDL je glavni faktor rizika za ateroskleroze. Kod dece sa nefrotskim sindromom uključen je u patogenezu

povećanog oksidativnog stresa kroz sintezu atoregenog faktora – malondialdehida. Koncentracije ukupnog holesterola, LDL holesterola, apolipoproteina B i A1 su značajno više kod pacijenata sa nefrotskim sindromom koji su završili lečenje u periodu od pre 4-15 godina. Međutim nije bilo statistički značajne razlike između debljine intime i medije karotide pacijenta sa nefrotskim sindromom i kontrolne grupe (19).

U našem radu vrednosti ukupnog holesterola i triglicerida bile su statistički značajno veće kod dece sa nefrotskim sindromom u odnosu na zdravu kontrolu. Nije dokazana korelacija u koncentraciji lipida sa debljinom intime i medije karotidnih arterija. U radu indijskih autora utvrđena je značajna razlika između koncentracije ukupnog, LDL, HDL holesterola između pacijenata sa nefrotskim sindromom i zdravih kontrola (80).

Youssef i saradnici su utvrdili značajno veće vrednosti ukupnog holesterola i LDL holesterola u grupi dece sa nefrotskim sindromom, dok su vrednosti triglicerida, HDL holesterola bile niže nego u kontrolnoj grupi (83).

Candan je utvrdio da je LDL nezavisni prediktor subkliničke kardiovaskularne bolesti kod dece sa SRNS (53). Do istog zaključka došli su i drugi autori (84, 85).

U dečijem uzrastu vrlo se retko dešavaju kardiovaskularne komplikacije kao što su akutni infarkt miokarda ili insult. Nastanak ovakvih komplikacija uglavnom je povezan sa još nekim udruženim faktorom. Akutni infarkt miokarda opisan je kod sedmogodišnjeg dečaka sa steroid rezistentnim nefrotskim sindromom. Angiografijom je otkiven plak u desnoj koronarnoj arteriji. Dugotrajna hipertrigliceridemija udružena sa naslednom hiperholesterolemijom uticala je na nastanak ove komplikacije (86).

Arterijska hipertenzija je jedan od najvažnijih kardiovaskularnih faktora rizika. Retko, esencijalna hipertenzija počinje da se razvija u detinjstvu. Arterijska hipertenzija vremenom dovodi do oštećenja ciljnih organa tj. do hipertrofije leve komore kao posledica dijastolne disfunkcije leve komore i promena na očnom dnu (hipertenzivna retinopatija).

Redovno praćenje krvnog pritiska i pravovremeno lečenje može sprečiti razvoj kardiovaskularnih komplikacija. Ambulatorni monitoring krvnog pritiska je metoda izbora za dijagnozu hipertenzije kod dece i adolescenata i precizniji je od klasičnog merenja krvnog pritiska. Ambulatornim merenjem krvnog pritiska je utvrđeno da povišen krvni pritisak predstavlja rizik za nastanak kardiovaskularne bolesti. U našem radu klasičnim merenjem povišen krvni pritisak je imalo 6 (15%), pacijenata, a ambulatornim merenjem povišen krvni pritisak je otkriven kod 10 (25%) pacijenata. Analizirajući 99 pacijenata sa čestim relapsima

nefrotskog sindroma povišen krvni pritisak > 95th percentila otkriven je kod 63,6% pacijenata, dok je ambulantnim monitoringom krvnom pritiska utvrđen kod 33,3% pacijenata (87),

Grupa španskih autora analizirala je 55 dece sa primarnim nefrotskim sindromom. Sistolnu hipertenziju imalo je 51% pacijenta (88). Candan i saradnici analizirali su decu sa SRNS. Ambulantnim monitoringom krvnog pritiska 14% pacijenata imalo je hipertenziju. Hipertenzija je bila pretežno noćna i nije postojao očekivani pad krvnog pritiska tokom noći (53). U našoj grupi pacijenata utvrđena je statistički značajna razlika za dnevni sistolni i dijastolni krvni pritisak i nezadovoljavajući pad dijastolnog krvnog pritiska tokom noću u odnosu na kontrolnu grupu.

Na osnovu ambulatornog monitoringa krvnog pritiska utvrdili smo povezanost povišenog dnevnog i noćnog sistolnog krvnog pritiska sa debljinom intime i medije karotidne arterije. Nije utvrđena povezanost debljine intime i medije karotidnih arterija sa vrednostima krvnog pritiska koji je meren klasičnim načinom. Ovo je u skladu sa prethodnim podacima koji pokazuju da je ambulatorni monitoring krvnog pritiska superiornija metoda u odnosu na klasično merenje (89).

Hooman i saradnici su dokazali da je hipertenzija nezavisan prediktor debljine intime i medije karotidnih arterija (60). Bussy i saradnici analizirali su debljinu intime i medije kod 104 hipertenzivne i 40 normotenzivne dece. Debljina intime i medije je bila značajno veća kod hipertenzivne dece (90).

Meta analiza efekta antihipertenziva na debljinu intime i medije karotidnih arterija uključila je veliki broj dece koja su tretirana antihipertenzivima, placebo ili diureticima i zaključeno je da terapija ima povoljan efekat na debljinu intime i medije karotidnih arterija (91). U studiji Hoomana i saradnika nije bilo značajne korelacije u korišćenju inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima i hipertenzije (60).

Lorenz i saradnici su ispitivali korelaciju između debljine intime i medije karotidnih arterija, infarkta miokarda i insulta kod 200 000 pacijenata. Ustanovili su da povećanje debljine intime i medije za 0,1 mm 1,18 puta povećava rizik za infarkt miokarda, a 1,15 puta povećava rizik za nastanak insulta (92).

Smatra se da hipertenzija inicijalno dovodi do vaskularnih promena, a kasnije i do hipertrofije leve komore. Prema tome vaskularne promene se uočavaju pre hipertrofije leve komore (60). Merenje debljine intime i medije karotidnih arterija može biti početna metoda za procenu vaskularnih promena, pre nego što dođe do oštećenja ciljnih organa, kao što je hipertrofija leve komore. Prethodna istraživanja su otkrila da su promene u karotidnim

arterijama reverzibilne. Stoga se predlaže periodična procena karotidnih parametara, lipidnog profila i krvnog pritiska kod pacijenata sa nefrotskim sindromom (60).

Povećanje **debljine intime i medije karotidnih arterija** se smatra jednim od prvih znakova ranog razvoja ateroskleroze.

Debljina intime i medije se se povećava, a rastegljivost smanjuje sa godinama. Doyon i saradnici ispitivali su 1155 dece uzrasta od 6 do 18 godina i ustanovili referentne vrednosti za debljinu intime i medije karotidnih arterija. Do 15. godine nije utvrđena razlika u debljini intime i medije između dečaka i devojčica. Pored uzrasta na debljinu intime i medije utiču i telesna visina, indeks telesne mase i vrednost krvnog pritiska. Utvrdili su da su indeks telesne mase i krvni pritisak nezavisne varijable koje utiču na debljinu intime i medije karotidnih arterija (67).

U našem radu nismo detektovali statistički značajnu razliku debljine intime i medije u odnosu na pol. Normotenzivni i hipertenzivni pacijenti se nisu značajno razlikovali u debljini cIMT. Nije detektovana statističku značajna razlika u debljini cIMT u odnosu na indeks telesne mase kao i podatak da li su u trenutku ispitivanja pacijenti dobijali kortikosteroidnu i/ili drugu imunosupresivnu terapiju.

Našim istraživanjem utvrđena je statistički značajna razlika u debljine intime i medije karotidnih arterija kod pacijenata sa nefrotskim sindromom u odnosu na kontrolnu grupu. Naši rezultati su u skladu sa većinom drugih autora (tabela 15) (53, 60, 61, 72).

U našem radu utvrdili smo korelaciju debljine intime i medije karotidnih arterija sa trajanjem nefrotskog sindroma, uzrastom, indeksom telesne mase, serumskim kreatininom, dnevnim sistolnim krvnim pritiskom, noćnim sistolnim krvnim pritiskom i globalnom longitudinalnom napetošću. Multiplom regresionom analizom utvrđeno je da je dužina bolesti jedini prediktor debljine intime i medije karotidnih arterija.

Kniazewska i saradnici analizirali su kardiovaskularne faktore rizika kod pacijenata uzrasta 9-20 godina, prosečnog uzrasta 17,3 godine koji su prethodno lečeni zbog idiopatskog nefrotskog sindroma i uporedili ih sa grupom zdrave dece. Autori su zaključili da pacijenti sa idiopatskim nefrotskim sindromom imali više vrednosti ukupnog holesterola, LDL holesterola, apolipoproteina B, apolipoproteina A1 i nivo homocisteina. Ovim istraživanjem nije utvrđena značajna razlika u debljini intime i medije karotidnih arterija pacijenata sa SSNS u odnosu na zdravu decu. Ovakav nalaz može se objasniti time što je u istraživanje bila uključena samo grupa dece sa SSNS koju karakterišu retki relapsi i kraća primena kortikosteride terapije, a shodno tome i manji rizik za razvoj rane kardiovaskularne bolesti . Analizom varijanse

utvrđena je pozitivna korelacija između cIMT i broja relapsa kod pacijenata sa idiopatskim nefrotskim sindromom (19).

Većina drugih autora analizirala je pacijente sa SSNS, SZNS i SRNS, izuzev Candana i saradnika koji su analizirali samo pacijente sa SRNS (tabela 15). Dokazano je da na povećanje debljine cIMT utiču kardiovaskularni faktori rizika kao što su gojaznost, hipertenzija i hronična bolest bubrega (53, 60, 61, 72).

Ksiazek i saradnici analizirali su debljinu inime i medije karotinih i femoralnih arterija u grupi od 50 dece sa idiopatskim nefrotskim sindromom prosečnog uzrasta 10,8 godina i prosečne dužine trajanja bolesti 7,81 godina. Abnormalne vrednosti cIMT imalo je 78% pacijenta (93).

Allegria- Toress i saradnici analizirali su 55 dece sa primarnim nefrotskim sindromom. Zastupljeni su bili pacijenti sa SSNS (24,4%), SZNS (30,9%), SRNS (46,3%). Uzrast je bio od 1 -16 godina, dužina trajanja bolesti 2 -156 meseci. Od ukupnog broja bolesnika 98% je imalo povećanu cIMT. Jedini slučaj gde je cIMT bila normalna je pacijent sa SSNS kod koga je bolest trajala manje od 6 meseci. Od 54 pacijenta 30% je imalo dva faktora rizika za nastanak kardiovaskularne bolesti, a 20% tri faktora. Najčešća kombinacija faktora rizika bila je povećana debljina cIMT, hipertrigliceridemija i hiperholesterolemija. Na broj faktora rizika uticao je broj recidiva (88).

Candan i ostali analizirali su kardiovaskularne faktore rizika kod 37 dece sa SRNS. Utvrdili su značajno povećanu cIMT i brzinu pulsog talasa kod dece sa SRNS u odnosu na zdravu kontrolu. cIMT je pozitivno korelirala sa proteinurijom i kumulativnom dozom kortikosteroida, dok je negativno korelirala sa vrednostima serumskih albumina (53).

Rahul i saradnici ispitali su endotelnu disfunkciju i oksidativni stres kod 32 dece sa idiopatskim nefrotskim sindromom, 6 (18,8%) njih imalo je SRNS. Autori nisu utvrdili značajnu razliku između debljine cIMT dece sa idiopatskim nefrotskim sindromom i grupe zdrave dece, dok je značajna razlika između ove dve grupe postojala u brzini pulsog talasa. Interesno je da nije utvrđena korelacija između cIMT i uzrasta, dužine trajanja bolesti, lipidnog profila i oksidativnog stresa u ispitivanim grupama. Autori su zaključili da je potrebno duže praćenje dece sa nefrotskim sindromom da bi se identifikovale promene u cIMT (48).

Hooman i saradnici analizirali su funkciju i morfologiju karotidnih arterija kod 51 pacijenta sa SSNS, SZNS i SRNS. Ustanovili su da je cIMT značajno deblja kod pacijenta sa nefrotskim sindromom u odnosu na kontrolnu grupu zdrave dece. Debljina cIMT je pozitivno korelirala sa dužinom bolesti i arterijskom hipertenzijom (60).

Tkaczy i saradnici su ispitivali markere pštećenja endotela (trombomodulin, aktivirani inhibitor plazminogena i von Willebrandov faktor) kod 132 dece sa idiopatskim nefrotskim sindromom. Ispitanici su bili podeljeni u četiri grupe. Prva grupa je bila u aktivnoj fazi bolesti sa nefrotskom proteinurijom; druga grupa je bila u remisiji, ali na terapiji kortikosteroidima; treća grupa je bila u remisiji i bez terapije kortikosteroidima poslednjih 6 meseca i četvrta grupa je bila u remisiji, a terapija kortikosteroidima je obustavljena pre više od dve godine. Vrednosti markera oštećenja endotela su poređene sa vrednostima kontrolne grupe koju su činila zdrava deca. Zaključeno je da su trombomodulin i aktivirani inhibitor plazminogena povišeni u relapsu bolesti dok po postizanju remisije njihova koncentracija se smanjuje ali ne dostiže normalnu vrednost. Za razliku od njih, von Willebrandov faktor sve vreme ostaje povišen. Ovakav nalaz objašnjava nastanak prevremene ateroskleroze kod dece sa idiopatskim nefrotskim sindromom (94).

Grupa indijskih autora razmatrala je debljinu intime i medije karotidnih arterija kod dece sa idiopatskim nefrotskim sindromom koji se leče najmanje godinu dana. Prosečan uzrast pacijenta bio je $6,7 \pm 3,3$, a prosečna dužina trajanja bolesti $2,4 \pm 1,4$ godina. Debljina cIMT bila je značajno veća kod dece sa nefrotskim sindromom. Utvrđena je korelacija između cIMT i uzrasta, dužine trajanja bolesti, hipertenzije, indeksa telesne mase, serumskog kreatinina i dislipidemije. Negativna korelacija utvrđena je između serumskih albumina i holesterola (72).

Grupa poljskih autora je analizirala 50 dece sa idiopatskim nefrotskim sindromom (SSNS, SRNS i SZNS) i poredila sa 20 zdrave dece koji su činili kontrolnu grupu. Pacijenti sa nefrotskim sindromom imali su značajno veće vrednosti cIMT u odnosu na zdravu kontrolu. Utvrđena je pozitivna korelacija između cIMT i dužine bolesti, broja relapsa, kumulativne doze pronizona i indeksa telesne mase. Kao prediktori kardiovaskularnog oštećenja (cIMT) izdvajaju se broj relapsa i dužina trajanja bolesti. Nije utvrđena značajna korelacija između cIMT i odgovora na kortikosteroidnu terapiju i biohemijskih parametara. U grupi dece sa nefrotskim sindromom postojala je statistički značajna razlika između normotenzivnih i hipertenzivnih u odnosu na cIMT (61).

Youseff i sardninci su sproveli studiju koja je imala za cilj da ispita povezanost kardiovaskularnih faktora rizika sa debljinom cITM i dilatacijom brahijalne arterije posredovane protokom (FMD - „brachial artery flow-mediated dilatation”) kod pacijenata sa idiopatskim nefrotskim sindromom. Zaključeno je da pacijenti sa nefrotskim sindromom imaju značajno veću debljinu cIMT u odnosu na zdravu decu i značajno patološke vrednosti dilatacije brahijalne arterije. Ovakav nalaz ukazuje na prisustvo disfunkcija endotela kod dece sa nefrotskim sindromom (83).

Skrzypczyk i Mehta su takođe zaključili da je dužina bolesti jedini prediktor debljine intime i medije karotidnih arterija što je u skladu sa našim rezultatima (61, 72).

Hooman i sardanci su utvrdili da je hipertenzija pored dužine trajanja bolesti značajan prediktor u povećanju debljine intime i medije karotidnih arterija (60).

Analizirajući 37 pacijenata sa SRNS Candan i saradnici su zaključili da su proteinurija i kumulativna doza pronizona glavni prediktori povećanja debljine cIMT (53).

Rana kardiovaskularna bolest može trajati decenijama do ispoljavanja jasnih kliničkih simptoma i znakova. Zato je njeno rano prepoznavanje i lečenje od velike važnosti (79).

Hipertrofija leve komore je jedan od prediktora nepovoljnog kardiovaskularnog ishoda kod odraslih (95).

Hipertenzija, inflamatorni i metabolički faktori utiču na nastanak hipertrofije leve komore. Rano prepoznavanje hipertenzije i njeno lečenje mogu dovesti do povlačenja hipertrofije leve komore (96, 97).

Kao glavni prediktori hipertrofije leve komore navode se gojaznost i hipertenzija. Iako se smatra da se hipertrofija leve komore javlja kao odgovor na povišen krvni pritisak, smatra se da je gojaznost povezana sa hipertrofijom leve komore nezavisno od povišenog krvnog pritiska. Na patogenezu remodelovanja leve komore utiču hemodinamski i nehemodinamski faktori koji su povezani sa gojaznošću. Istraživanja su pokazala da gojaznost i hipertenzija imaju veći efekat na remodelovanje leve komore kada su prisutni zajedno. Normalizacija mase leve komore kod gojaznih osoba sa hipertenzijom zahteva postizanje normotenzije i gubitak u telesnoj masi (98).

Interesantno je da značajan broj dece sa nefrotskim sindromom ima hipertrofiju leve komore. Hooman i saradnici su kod 51 pacijenta sa SSNS, SRNS i SZNS pored cIMT merili i indeks mase leve komore. Utvrdili su da 41,7% dece ima hipertrofiju leve komore i da postoji korelacija indeksa mase leve komore sa povišenim krvnim pritiskom, debljinom intime i medije karotidnih arterija i proteinurijom. Jedini nezavisni prediktor indeksa mase leve komore je hipertenzija (60).

U našem radu je utvrđena korelacija indeksa mase leve komore sa indeksom telesne mase, nivoom triglicerida, fibrinogena, HOMA indeksom i sistolnom hipertenzijom. Nije bilo korelacije između debljine intime i medije karotidnih arterija i indeksa mase leve komore. Ustanovili smo da je indeks telesne mase jedini nezavisni prediktor indeksa mase leve komore. Candan i saradnici su utvrdili da pacijenti sa nefrotskim sindromom imaju značajno veći indeks

mase leve komore u odnosu na zdrave kontrole. Sedmero je imala hipertrofiju leve komore. Utvrdili su da je indeks telesne mase jedini nezavisni prediktor mase leve komore. S obzirom da visoke doze kortikosteroida i dužina njihove primene utiču na pojavu gojaznosti i hipertenzije primena ovih lekova indirektno dovodi do hipertrofije leve komore (50). Ispitivanjem 99 pacijenata sa čestim relapsima nefrotskog sindroma utvrđeno je da hipertrofija leve komore pozitivno koreliše sa hipertenzijom i povećanim indeksom telesne mase (99).

Smatra se da hiperinsulinemija može uticati na razvoj hipertrofije miokarda jer dovodi do endotelne disfunkcije, oksidativnog stresa i fibroze tkiva (100).

Globalna longitudinalna napetost (GLS) se određuje ultrazvučnim pregledom srca i predstavlja napredak u otkrivanju funkcionalnih poremećaja koji se ne mogu otkriti konvencionalnim metodama. Mnogi parametri mogu uticati na merenje globalne longitudinalne napetosti uključujući specifična obeležja bolesnika (uzrast, pol, rasa, antropometrijske varijable), hemodinamske faktore (srčana frekvencija, sistemski arterijski pritisak) i srčane parametre (veličina leve komore, debljina zida) (101).

U našem radu je utvrđena korelacija između globalne longitudinalne napetosti i debljine intime i medije karotidnih arterija. S obzirom da nije bilo pozitivne korelacije intime i medije karotidnih arterija sa indeksom mase leve komore možemo zaključiti da je i u našem radu globalna longitudinalna napetost pruža bolju informaciju za otkrivanje početnih promena u funkciji leve komore.

Ispitivanjem povezanosti kliničkih i biohemijskih parametara i globalne longitudinalne napetosti kod dece sa nefrotskim sindromom pronađena je korelacija globalne longitudinalne napetosti sa trajanjem nefrotskog sindroma, uzrastom, indeksom telesne mase, serumskim kreatininom, dnevnim sistolnim krvnim pritiskom i noćnim sistolnim krvnim pritiskom. Nezavisni prediktori globalne longitudinalne napetosti kod dece sa nefrotskim sindromom su indeks telesne mase i trajanje nefrotskog sindroma.

Do sada nisu rađena istraživanja o globalnoj longitudinalnoj napetosti kod dece sa idopatskim nefrotskim sindromom.

Peixu i saradnici su ispitivali povezanost faktora rizika za nastanak ateroskleroze (dislipidemija, hipertenzija, gojaznost, i hiperglikemija) sa subkličičkom disfunkcijom miokarda. U ispitivanje je bilo uključeno 350 pacijenta sa bar jednim pomentim faktorom rizika prosečnog uzrasta $9,5 \pm 1,9$ godina (189 muškog pola i 151 ženskog pola). Kontrolnu grupu činila su zdrava deca. Kod svih pacijenata određivani su nivoi serumskog holesterola, triglicerida, HDL i LDL holesterola, glukoza našte, sistolni i dijastolni krvni pritisak i indeks

telesne mase. Korišćena je trodimenzionalna "speckel tracking" ehokardiografija. Određena je globalna longitudinalna napetost, globalna kružna napetost i globalna radijalna napetost kod pacijenata sa izolovanom dislipidemijom, hipertenzijom, hiperglikemijom i povećanim indeksom telesne mase i kod pacijenata koji su imali dva ili više faktora rizika za nastanak ateroskleroze. Vrednosti su upoređene sa vrednostima kod zdrave dece. Globalna longitudinalna napetost i globalna kružna napetost bile se značajno niže u grupama pacijenta sa izolovanom dislipidemijom, hipertenzijom, gojaznih ili sa prekomorenim telesnom masom kao i grupama sa dva ili više faktora rizika u odnosu na grupu zdrave dece. Globalna longitudinalna napetost i globalna kružna napetost su negativno korelirale sa vrednostima triglicerida, sistolnim i dijastolnim krvnim pritiskom. Stepem miokardne napetosti značajno se pogoršava sa porastom broja faktora rizika za aterosklerozu. Rezultati ove studije pokazuje da je indeks telesne mase jedan od glavnih prediktora globalne longitudinalne napetosti što je u skladu i sa našim rezultatima (101).

Pacijenti sa dijabetes melitusom tipa 1 su u riziku za nastanak endotelne disfunkcije odnosno razvoj preveremene ateroskleroze.

Kibar i saradnici ispitali su uticaj gojaznosti na promene u levoj komori kod normotenzivne gojazne dece. U istraživanje je bilo uključeno 60 dece sa indeksom telesne mase >95th percentila i 50 normotenzivne normalno uhranjene dece. Ispitivana je korelacija sa indeksom mase leve komore i globalnom longitudinalnom napetošću koja je određena 2D „speckle-tracking“ tehnikom. Studija je pokazala da je gojaznost kod dece povezana sa promenama globalne longitudinalne napetosti leve komore. Vrednost globalne longitudinalne napetosti zavise od težine gojaznosti. Segmentna analiza leve komore može ukazati na suptilne promene u funkciji leve komore. Takođe, utvrđeno je da je masa leve komore u korelaciji sa smanjenjem globalne longitudinalne napetosti.

Zairi i saradnici analizirali su 52 dece sa dijabetes melitusom tipa 1 i prisustvo ranih asimptomskih promena u funkciji leve srčane komore. Utvrđeno je da globalna longitudinalna napetost leve komore negativno korelira sa dužinom trajanja bolesti i HbA1c. Globalna longitudinalna napetost se smatra prvim pokazateljem subkliničke kardimopatija (104).

Tabela 13. Prediktori debljine intime i medije karotidnih arterija i indeksa mase leve komore kod dece sa idiopatskim nefrotskim sindromom

Referenca	Pacijenti/ Kontrolna grupa (n)	Pacijenti	Uzrast (godine)	Prosečan uzrast	Trajanje bolesti	Prediktori IMT	Prediktor IMLK
Kniazewska et al. (19)	30 / 30	SSNS	9-22	17.3	-	Broj recidiva	-
Hooman et al. (60)	51 / 75	SSNS SZNS SRNS	-	7.8	1-11	Dužina bolesti Hipertenzija	Hipertenzija
Candan et al.(53)	37 / 22	SRNS	7-19	13.9±3.2	7,8±4,95	Proteinurija Kumulativna doza pronisona	ITM
Skrzypczyk et al. (61)	50 / 20	SSNS SZNS SRNS	-	9.45±4.45	6,41±4,83	Dužina bolesti Broj relapsa	-
Mehta A et al. (72)	66/124	SSNS SZNS SRNS	-	6,71±3,3	2,39±1,44	Dužina bolesti	-
Ova studija	40 / 20	SZNS SRNS	4-19	11.7±4.7		Dužina bolesti	ITM

SSNS - steroid senzitivni nefrotski sindrom; SZNS – steroid zavisni nefrotski sindrom; SRNS - steroid rezistentni nefrotski sindrom; IMT – indeks telesne mase; IMLK – indeks mase leve komore

6. ZAKLJUČAK

1. Vrednosti ukupnog holesterola i triglicerida bile su značajno više kod dece sa idiopatskim nefrotskim sindromom
2. Vrednosti krvnog pritiska koji je meren klasičnom metodom nisu se razlikovale kod dece sa idiopatskim nefrotskim sindromom i kontrolne grupe.
3. Prema ambulatorno merenom krvnom pritisku deca sa idiopatskim nefrotskim sindromom imala su značajno veće vrednosti u odnosu na kontrolnu grupu.
4. Pacijenti sa SRNS i SZNS imali su značajno veću debljinu intime i medije karotidnih arterija.
5. Debljina intime i medije karotidnih arterija je korelirala sa trajanjem nefrotskog sindroma, uzrastom, indeksom telesne mase, serumskim kreatininom, dnevnim sistolnim krvnim pritiskom, noćnim sistolnim krvnim pritiskom i globalnom longitudinalnom napetošću .
6. Dužina bolesti je jedini nezavisni prediktor debljine intime i medije karotidnih krvnih sudova.
7. Utvrđena je korelacija indeksa mase leve komore sa indeksom telesne mase, nivoom triglicerida, fibrinogena, HOMA indeksom i sistolnom hipertenzijom.
8. Indeks telesne mase je jedini nezavisni prediktor indeksa mase leve komore
9. Utvrđena je negativna korelacija globalne longitudinalne napetosti sa trajanjem nefrotskog sindroma, uzrastom, indeksom telesne mase, serumskim kreatininom, dnevnim sistolnim krvnim pritiskom i noćnim sistolnim krvnim pritiskom.
10. Nezavisni prediktori globalne longitudinalne napetosti kod dece sa nefrotskim sindromom su indeks telesne mase i trajanje nefrotskog sindroma.

7. LITERATURA

1. Gasheed G, Smoyer WE. Nephrotic syndrome. In: Geary DF, Schaefer F, editors. *Comprehensive Pediatric Nephrology*. Philadelphia: Mobsy-Elsever; 2008. p. 205-18.
2. Glomerular disease. In: Rees L, Brogan PA, Bockenhauer DB, Webb NJA, editors. *Pediatric Nephrology*, 2 nd. Oxford Univeristy Press; 2011. p. 192-216.
3. Sorof JM, Hawkins EP, Brewer I, Boydston A, Kale S, Powell DR. Age and ethnicity affect the risk and outcome of focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 1998; 12:764-8.
4. ISKDC: Primary nephrotic syndrome in children. Clinical significances of histopathologic variants of minimal change. *Kidney Int* 1981; 20:765-71.
5. Peco-Antić A, Marsenić O. Primarne glomerulske bolesti. U: Peco-Antić A, Marsenić O, urednici. *Pedijatrijska Nefrologija – lekarski priručnik*. Don Vas; 2016. s. 140-6.
6. ISKDC: Nephrotic syndrome in children: prediction and histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. *Kidney Int* 1978; 13:159-65.
7. Wang JJ, Mao JH. The etiology of congenital nephrotic syndrome: current status and challenges. *World J Pediatr* 2016; 12:149-58.
8. Ranganathan S. Pathology od podocytopathies causing nephrotic syndrome in children. *Front Pediatr* 2106; 4:1-12.
9. Davin JC. The glomerular permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2016; 31:207-15.
10. Vivarelli M, Massella L, Ruggiero B, Emma F. Minimal change disease. *Ilin J Am Soc Nephrol* 2017; 12:332-45.
11. Đukanović Lj, Sindić M. Idiopatski nefrotski sindrom. U: Đukanović Lj, Oštrić M, urednici. *Bolesti Bubreaga. Zavod za udžbenike i nastavka sredstva*, Beograd; 1999; c. 160-76.
12. Printtza N, Bosdou J, Pantzaki A, Badouraki M, Kolious K, Ghpgha C et al. Percutaneous ultrasound-guided renal biopsy in children: a single center experience. *Hippokratia* 2011; 15:258-61.
13. Park SJ, Shin JI. Complications of nephrotic syndrome. *Korean J Pediatr* 2011; 54:322-8.
14. Gorenssek MJ, Lebel MH, Nelson JD. Peritonitis in children with nephrotic syndrome. *Pediatrics* 1988; 81:849-56.
15. Tain YL, Lin G, Cher TW. Microbiological spectrum of septicemia and peritonitis in nephrotic children. *Pediatr Nephrol* 1999; 13:835-7.

16. Alpay H, Yildiz N, Onar A, Temizer H, Ozçay S. Varicella vaccination in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2002; 17:181-3.
17. Kerlin BA, Ayoob R, Smoyer WE. Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome-associated thromboembolic disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7:513-20.
18. Lechner BL, Bockenhauer D, Iragorri S, Kennedy TL, Siegel NJ. The risk of cardiovascular disease in adults who have had childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 19:744-8.
19. Kniazewska MH, Obuchowicz AK, Wielkoszynski T, Zmudzinska-Kitczak J, Urban K, Merek M et al. Atherosclerosis risk factors in young patients formerly treated for idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol* 2009; 24:549-54.
20. Appel GB, Blum CB, Chien S, Kunis CL, Appel AS. The hyperlipidemia of the nephrotic syndrome. Relation to plasma albumin concentration, oncotic pressure, and viscosity. *N Engl J Med* 1985; 312:1544-8.
21. Cadnapaphornchai MA, Tkachenko O, Schekochikhin D, Schrier RE. The nephrotic syndrome: pathogenesis and treatment of edema formation and secondary complications. *Pediatr Nephrol* 2014; 29:1159-67.
22. Prescott WA Jr, Streetman DA, Streetman DS. The potential role of HMG-CoA reductase inhibitors in pediatric nephrotic syndrome. *Ann Pharmacother* 2004; 38:2105-14.
23. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients--the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005; 19:403-14.
24. Baer AN, Wortmann RL. Myotoxicity associated with lipid-lowering drugs. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19:67-73.
25. Shatat IF, Becton LJ, Woroniecki RP. Childhood Nephrotic Syndrome. *Front Pediatr* 2019; 16: doi: 10.3389/fped.2019.00287
26. Keshri S, Sharma S, Agrawal N, Bansal S, Guillianini BP, Aggrawal KC. Hypertension and its severity in children with steroid sensitive nephrotic syndrome during remission. *Clin Exp Nephrol* 2018; 22:1157- 62.
27. Gabban NI, Abdullah EA, Abd HN. Nephrotic syndrome and hypertension. *Iraqi J Comm Med* 2010; 4:271-6.
28. Bobkova I, Chebotareva N, Kozlovskaya L, Shilov E. Edema in renal diseases-current view on pathogenesis. *Nephrology* 2016; 2:47-55.
29. Doucet A, Favre G, Deschenes G. Molecular mechanism of edema formation in nephrotic syndrome; therapeutic implications. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:1083-90.

30. Goodwin JE, Geller DS. Glucocorticoid-induced hypertension. *Pediatr Nephrol* 2012; 27:1059-66.
31. Wang SJ, Tsau YK, Lu FL, Chen CH. Hypovolemia and hypovolemic shock in children with nephrotic syndrome. *Acta Paediatr Taiwan* 2000; 41:179-83.
32. Grenda R, Webb NJ. Steroid minimization in pediatric renal transplantation: early withdrawal or avoidance? *Pediatr Transplant* 2010; 14:961-7.
33. Nakamura A, Niimi R, Kurosaki K, Yanagawa Y. Factors influencing cardiovascular risk following termination of glucocorticoid therapy for nephrotic syndrome. *Clin Exp Nephrol* 2010; 14: 457-62.
34. Dinçel N, Yılmaz E, Kaplan Bulut İ, Hacıkara Ş, Mir S. The long-term outlook to final outcome and steroid treatment results in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Ren Fail* 2015; 37:1267-72.
35. Kim JH, Park SJ, Yoon SJ, Lim BJ, Jeong HJ, Lee JS, et al. Predictive factors for ciclosporin-associated nephrotoxicity in children with minimal change nephrotic syndrome. *J Clin Pathol* 2011; 64:516-9.
36. De Rycke A, Dierickx D, Kuypers DR. Tacrolimus-induced neutropenia in renal transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:690-4.
37. Querfeld U, Weber LT. Mycophenolate mofetil for sustained remission in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2018; 33:2253-65.
38. Mühlig AK, Lee JY, Kemper MJ, Kronbichler A, Yang JW, Lee JM, Shin JI, Oh J Levamisole in Children with Idiopathic Nephrotic Syndrome: Clinical Efficacy and Pathophysiological Aspects. *J Clin Med* 2019; 8:860-7.
39. Iijima K, Sako M, Nozu K. Rituximab for nephrotic syndrome in children. *Clin Exp Nephrol* 2017; 21:193-202.
40. Hong YM. Atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *Korean Circ J* 2010; 40:1-9.
41. Stary HC. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries in children and young adults. *Arteriosclerosis* 1989; 9:19-32.
42. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, et al. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound. *Circulation* 2001; 103:2705-10.
43. Sharma B, Saha A, Dubey NK, Kapoor A, Anubhuti B, Batra C et al. Endothelial dysfunction in children with idiopathic nephrotic syndrome *Atherosclerosis* 2014; 233:704-6.

44. Gursharan KD, Susan H, Ashley BI, Mark AT, Gerald FW. Insulin resistance, dyslipidaemia, inflammation and endothelial function in nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:2220-5.
45. Wasilewska A, Zoch-Zwierz W, Tobolezyk J, Tenderenda E. High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) level in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:403-8.
46. Tkaczyk M, Czupryniak A, Owczarek D, Lukamowics J, Nowicki M. Markers of endothelial dysfunction in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Am J Nephrol*. 2008; 28:197-201.
47. Kundal M, Saha A, Dubey AN, Kapoor K, Basak T, Bhardwaj G et al. Homocysteine metabolism in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Transl Sci* 2014; 7:132-6.
48. Rahul I, Krishnamurthy S, Sathees S, Biswal N, Bobby Z, Lakshminaryanan. Brachial artery flow-mediated dilatation and carotid intima-media thickness in pediatric nephrotic syndrome: a cross-sectional case-control study. *Clin Exp Nephrol* 2015; 19:125-32.
49. Gaeta G, De Michele M, Cuomo S, et al. Arterial abnormalities in the offspring of patients with premature myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000; 343:840-6.
50. Li S, Chen W, Srinivasan SR, et al. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *JAMA* 2003; 290:2271-6.
51. Jarvisalo MJ, Jartti L, Näntö-Salonen K, et al. Increased aortic intima-media thickness: a marker of preclinical atherosclerosis in high-risk children. *Circulation* 2001; 104:2943-7.
52. Khandeal P, Murugan V, Hari S, Lakshmy R, Sinha A, Hari P, Bagga A. Dyslipidemia, carotid intima-media thickness and endothelial dysfunction in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2016; 31:1313-20.
53. Candan C, Canpolat N, Gokalp S, Yildiz N, Turhan P, Tasdemir M et al. Subclinical cardiovascular disease and its association with risk factors in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2014; 29:95-102.
54. Baroncini LAV, Sylvestre LC, Baroncini CV, Pecoits R Filho. Assessment of carotid intima-media thickness as an early marker of vascular damage in hypertensive children. *Arq Bras Cardiol* 2017; 108:452-7.
55. Doyon A, Kracht D, Bayazit AK, Deveci M, Duzova A, Krmar RT et al. Carotid Artery Intima-Media Thickness and Distensibility in Children and Adolescents. *Hypertension* 2013; 62:550-6.
56. Im JA, Lee JW, Shim JY, Lee HR, Lee DC. Association between brachial-ankle pulse wave velocity and cardiovascular risk factors in healthy adolescents. *J Pediatr* 2007; 150:247-51.

57. Sosnovik DE, Nahrendorf M, Weissleder R. Molecular magnetic resonance imaging in cardiovascular medicine. *Circulation* 2007; 115:2076-86.
58. Pewsner D, Juni P, Egger M, Battaglia M, Sundstrom J, Bachmann LM. Accuracy of electrocardiography in diagnosis of left ventricular hypertrophy in arterial hypertension: systemic review. *BMJ* 2007; 335-7.
59. Khoury PR, Mitsnefes M, Daniels SR, Kimball TR. Age specific reference intervals for indexed left ventricular mass in children. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22:709-14.
60. Hooman N, Isa-Tafreshi R, Otukesh H, Mostafavi SH, Hallaji F. Carotid artery function in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Nefrologia* 2013; 33:650-6.
61. Skrzypczyk P, Kuzma-Mroczkowska E, Kulagowska J, Brezewski M, Okarska-Napierala M, Panczyk-Tomaszewska M. Carotid intima-media thickness in children with idiopathic nephrotic syndrome: A single center cross-sectional study. *Clin Nephrol* 2019; 91:353-62.
62. Karlsen S, Dahlslett T, Grenne B, Sjøli B, Smiseth O, Edvardsen T. Global longitudinal strain is a more reproducible measure of left ventricular function than ejection fraction regardless of echocardiographic training. *Cardiovascular Ultrasound* 2019; 17:18-20.
63. Zairi I, Mzoughi K, Kamoun S, Moussa FB, Rezgallah R, Maatoug J et al. Impairment of left and right ventricular longitudinal strain in asymptomatic children with type 1 diabetes. *S.Indian Heart J.* 2019; 71:249-55.
64. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Diety WH. Establishing a standard definition of for child overweight and obesity: international survey. *BMJ* 2000; 320:1240-3.
65. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnostics, evaluation and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114:555-76.
66. Soergel M, Kirschstein M, Busch C, Danne T, Gellermann J, Holl R et al. Oscillometric twenty-four-hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: a multicenter trial including 1141 subjects. *J Pediatr* 1997; 130:178-84.
67. Doyon A, Kracht D, Bayazit AK, Deveci M, Duzova A, Krmar RT et al. Carotid Artery Intima-Media Thickness and Distensibility in Children and Adolescents. *Hypertension* 2103; 62:550-6.
68. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, Mark RH, Kaskel F, Warady BA, Furth SL. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:629-37.
69. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute .Expert Panel on

Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents summery report. *Pediatrics* 2011; 128:213-56.

70. Tanner JM. Growth and maturation during adolescence. *Nutr Rev* 1981; 39:43-55.
71. Lechner BL, Bockenhauer D, Iragorri S, Kennedy TL, Siegal NJ. The ris of cardiovascular disease in adults who had childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 19:744-8.
72. Mehta A, Mishra S, Ahmad K, Tiwari HC, Singh V, Singh A. Carotid intima media thickness in children with nephrotic syndrome: an observational case control study. *Sudan J Paediatr* 2019; 19:110-16.
73. Merritt RJ, Hack SL, Kalsch M, et al. Corticosteroid therapy-induced obesity in children. *Clin Pediatr* 1986; 25:149-52.
74. Foster BJ, Shults J, Zemel B, Leonard MB. Risk factors for glucocorticoid-induced obesity in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2006; 21:973-80.
75. Bakkaloglu S, Soylemezoglu O, Buyan N. High serum adiponectin levels during steroid-responsive nephrotic syndrome relapse. *Pediatr Nephrol* 2005; 20:474-7
76. Cote AT, Harris KC, Panagiotopoulos C, Sandar GG, Devlin AM. Childhood obesity and cardiovascular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:1390-19.
77. Toshiyuki T, Takayuki O, Yasuyuki S, Asako H, Yasuhiro U, Tadashi A. Glucose metabolism disorders in children with refractory nephrotic syndrome 2020; 35:649-57.
78. Jiaping J, Bodrin J, Songming H, Yuan Y, Guixia D, Bao H, et.al. Insulin resistance in children with primary nephrotic syndrome and normal renal function. *Pediatr Nephrol* 2012; 27:1901-9.
79. Urbina EM, Williams RV, Alpert BS, Collins RT, Daniels SR, Hayman L, et al. Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents: recommendations for standard assessment for clinical research: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2009; 54:919–50.
80. Chaubey S, Singh Vijay K, Singh P, Mittal M, Abhishek SA, Kushwaha K. A study on intima-media thickness of carotid artery in children with nephrotic syndrome: a cross dectional study. *IJPR* 2017; 4:91-101.
81. Zilleruelo G, Hsia SL, Freundlich M, Gorman HM, Strauss J. Perzistence of serum lipid abnormalities in children with idiopathich nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1984; 104:61-4.
82. Kuzma E, Roszkowska-Blaim M. Lipid abnormalities in children with refractory nephrotic proteinuria. *Przegl Lek* 2006; 63:201-4.
83. Youssef DM, Gomaa MA, El-Akhras A, Rahman SA , Abd Allah GM, Daoud O et al.

Brachial Artery Flow-mediated Dilatation and Carotid Intima-Media Thickness in Children With Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Iran J Kidney Dis* 2018; 12:331-40.

84. El-Bana S, Sharawe MA, Mahmoud AH. Carotid intimal thickness in children and young adolescents with nephrotic syndrome. *Alex J Pediatr* 2005; 2:437-42.

85. Rodenburg J, Vissers MN, Wigman A, Trip MD, Bakker HD, Kastelein JJ: Familial Hypercholesterolemia in children. *Curr Opin Lipidol* 2004; 15:405-11.

86. Hoop L, Gliboa N, Kurland G, Welchler N, Orchard TJ. Acute myocardial infarction in a young boy with nephrotic syndrome: a case report and review of the literature. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 290-4.

87. Sarkar S, Sinha A, Lakshmy R, Agarwala A, Saxena A, Hari P et al. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome. *Indian J Pediatr* 2017; 84: 31-35.

88. Alegría-Torres GA, Aguilar-Kitsu MA, Estrada-Loza MJ, Villasís-Keever MA. Cardiovascular risk factors in children with primary nephrotic syndrome. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2015; 53:284-93.

89. Flynn JT, Daniels SR, Hayman LL, Maahs DM, McCrindle BW, Mitsnefes M, et al. Update: ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2014; 63:1116–35.

90. Bussy C, Boutouyrie P, Lacolley P, Challande P, Laurent S. Intrinsic stiffness of carotid arterial wall, arterial essential hypertensives. *Hypertension* 2000; 35:1049-54.

91. Wang JG, Steassen JA, Li Y, Van Bortel LM, Nawort T, Fagard E et al. Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2006; 37:1933-40.

92. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness; a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007; 115:459-67.

93. Ksiazek J, Niemirska A, Lipka M, Grenda R. Evaluation of arterial intima-media thickness (IMT) in children with idiopathic nephrotic syndrome - preliminary report. *Przegl Lek* 2006; 63:205-7.

94. Tkaczyk M, Czupryniak A, Owczarek D, Lukamowics J, Nowicki M. Markers of endothelial dysfunction in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Am J Nephrol*. 2008; 28:197-201.

95. Kavey RE. Left ventricular hypertrophy in hypertensive children and adolescents: predictor and prevalence. *Curr Hypertens Rep* 2003; 15:453-7.

96. Verdecchia P, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, de Simone G, Devereux RB et al. Changes in cardiovascular risk by reduction of left ventricular mass in hypertension: a meta-analyses. *Am J Hypertension* 2003; 16: 895-9.
97. Chinali M, de Simone G, Roman MJ, Lee ET, Best LG, Howard BV et. Al. Impact of obesity on cardiac geometry and function in a population of adolescents. The Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2262-73.
98. Tammy MB. The Role of Obesity in the Development of Left Ventricular Hypertrophy Among Children and Adolescents. *Curr Hypertens Rep* 2016; 18:1-12.
99. Sarkar S, Sinha A, Lakshmy R, Agarwala A, Saxena A, Hari P et al. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome. *Indian J Pediatr* 2017; 84: 31-35.
100. von Haehiling S, Doehner W, Anker SD. Obesity and heart a weighty issue. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:2274-6.
101. Zhang L, Gao J, Xie M, Yin P, Liu W, Li Y et al. Left ventricular three-dimensional global systolic strain by real-time three-dimensional speckle-tracking in children: feasibility, reproducibility, maturational changes, and normal ranges. *J Am Soc Echocardiogr* 2013; 26:853-9.
102. Peixu Z, Dongging L, Yanzhuo S, Eang X, Sun J, Yang X. Assessment of myocardial strain in children with risk factors for atherosclerosis with use of 3D speckle tracking echocardiography. *Echocardiography* 2018; 35:487-93.
103. Kibar A, Ayşenur Pac F, Ece I, Oflaz MB, Ballı S, Bas VN et al. Effect of obesity on left ventricular longitudinal myocardial strain by speckle tracking echocardiography in children and adolescents. *Balkan Med J.* 2015; 32:56-63.
104. Zairi I, Mzoughi K, Kamoun S, Moussa FB, Rezgallah R, Maatoug J, Mazigh S, Kraiem. Impairment of left and right ventricular longitudinal strain in asymptomatic children with type 1 diabetes. *S.Indian Heart J* 2019; 71:249-55.

SPISAK SKRAĆENICA I DEFINICIJA

SSNS - steroid senzitivni nefrotski sindrom

SZNS - steroid zavisni nefrotski sindrom

SRNS - steroid rezistentni nefrotsiki sindrom

INS - idiopastki nefrotski sindrom

MCNS – „minimal change nephrotid syndrome“

MzPGN – mezangioproliferativni glomerulonefritis

FSGS - fokalno segmentna glomeruloskleroza

cIMT - „carotis intima media thickness“

GLS – „global longitudinal strain“

ITM – indeks telesne mase

BIOGRAFIJA AUTORA

Dr Aleksandra Paripović je rođena 22.08.1974. godine u Leskovcu. Medicinski fakultet u Beogradu upisala je 1992. godine, a diplomirala 1998. godine sa prosečnom ocenom 9,28. Zaposlena je u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta „Dr Vukan Čupić“ od 2000. godine. Specijalistički ispit iz pedijatrije položila je 2004. godine sa odličnom ocenom. Magistrasku tezu pod nazivom „Procena protokola hematurija u dece“ odbranila je 2006. godine. Užu specijalizaciju iz nefrologije pod nazivom „Interleukin-6 i interleukin-8 odbranila je 2013. godine. Izabrana je u zvanje kliničkog asistenta za predmet pedijatrija na Medicinskom fakultetu u Beogradu 2020. godine. Autor u ukupno 78 publikacija. U kategoriji radova sa JCR liste autor je u 10 publikacija, a prvi autor u dva rada. U jednoj publikaciji iz iste kategorije je navedena kao saradnik. U radovima koji su publikovani u celosti u zborniku nacionalnog skupa autor je u 18 radova, a prvi autor u 4. Autor je u 31 radu u izvodima sa međunarodnog skupa, a prvi autor u 9 radova. U kategoriji izvoda sa nacionalnog skupa autor je u 19 radova, a prvi autor u 9 radova.

Član se Srpskog lekarskog društva, Evropskog udruženja za dečiju nefrologiju i Evropskog društva za dečiju inkontinenciju.

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора: Александра Париповић

Број индекса _____

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

„ИСПИТИВАЊЕ РАНИХ ПОКАЗАТЕЉА ОШТЕЋЕЊА КАРДИОВАСКУЛАРНОГ СИСТЕМА КОД ДЕЦЕ СА ИДИОПАТСКИМ НЕФРОТСКИМ СИНДРОМОМ“

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

У Београду, 23.02.2021.

Александра Париповић

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора : Александра Париповић

Број индекса _____

Студијски програм _____

Наслов рада: „ИСПИТИВАЊЕ РАНИХ ПОКАЗАТЕЉА ОШТЕЋЕЊА КАРДИОВАСКУЛАРНОГ СИСТЕМА КОД ДЕЦЕ СА ИДИОПАТСКИМ НЕФРОТСКИМ СИНДРОМОМ“

Ментор: Проф. Др Владислав Вукомановић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањена у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис аутора

У Београду, 23.02.2021.

Александра Париповић

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

„ИСПИТИВАЊЕ РАНИХ ПОКАЗАТЕЉА ОШТЕЋЕЊА КАРДИОВАСКУЛАРНОГ СИСТЕМА КОД ДЕЦЕ СА ИДИОПАТСКИМ НЕФРОТСКИМ СИНДРОМОМ“

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.

Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

Потпис аутора

У Београду, 23.02.2021.

Александра Париповић

1. **Ауторство.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.
2. **Ауторство – некомерцијално.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.
3. **Ауторство – некомерцијално – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.
4. **Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.
5. **Ауторство – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.
6. **Ауторство – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.