



Univerza v Mariboru

---

Medicinska fakulteta

Doktorska disertacija

**VLOGA ULTRAZVOČNE ELASTOGRAFIJE  
IN NEKATERIH NOVEJŠIH  
BIOMARKERJEV PRI OBRAVNAVI  
KRONIČNIH NEFROLOŠKIH  
PEDIATRIČNIH BOLNIKOV**

Marec, 2024

Mirjam Močnik



Univerza v Mariboru

Medicinska fakulteta

Doktorska disertacija

**VLOGA ULTRAZVOČNE ELASTOGRAFIJE  
IN NEKATERIH NOVEJŠIH  
BIOMARKERJEV PRI OBRAVNAVI  
KRONIČNIH NEFROLOŠKIH  
PEDIATRIČNIH BOLNIKOV**

	Asist. Mirjam Močnik, dr. med.	
	Prof. dr. Nataša Marčun Varda, dr. med.	
Marec, 2024	UDK klasifikacija:	616.61-053.2-073(043.3)

## ZAHVALA

Najprej bi se rada zahvalila svoji mentorici prof. dr. Nataši Marčun Varda, dr. med., za vodenje in podporo skozi vsa leta raziskovalne in strokovne dejavnosti, ne samo ob doktorski disertaciji, temveč tudi pri vseh ostalih projektih, ki so me pripeljali do te točke. Brez njene trdne opore in vodenja preko ovir si raziskovalnega dela ne znam predstavljati.

Nato bi se zahvalila asist. Sonji Golob Jančič, dr. med., ter Martini Filipič, dr. med., za nesebično pomoč pri rekrutaciji bolnikov ter nadaljnjem zbiranju podatkov in izvajanju preiskav. Pri zbiranju kontrolne skupine je pomagala tudi Tjaša Hertiš Petek, dr. med., za kar se ji iskreno zahvaljujem.

Hvala Matiji Žerdinu, dr. med., specialistu radiologije, za pomoč pri priučitvi ultrazvočne elastografije.

Prav tako doktorat ne bi bil izvedljiv brez stalne pomoči medicinskih sester na Kliniki za pediatrijo, ki nam vedno pomagajo z odvzemi krvi in urina ter ostalimi preiskavami – vsem iz srca hvala.

Vsem otrokom in mladostnikom ter njihovim staršem, ki so sodelovali v raziskavi, iskrena hvala.

Zahvala gre tudi doc. dr. Evgeniji Homšak, mag. farm., spec. med. biokem., in Mateji Svetelj, mag. lab. biomed., za izvedbo laboratorijskega dela doktorata.

Za plačilo doktorskega študija se zahvaljujem Univerzitetnemu kliničnemu centru Maribor.

Za lektoriranje se zahvaljujem Katarini Faganel, ki s svojim znanjem in izkušnjami vedno povzdigne naša besedila na višjo raven.

Pravijo, da za vsakim uspešnim moškim stoji uspešna ženska – velja tudi obratno. Zahvaljujem se mojemu Damjanu za vso podporo med študijem in raziskovalno dejavnostjo, predvsem v skrbi za najina sinova, ki tako mamine odsotnosti skoraj nista občutila. Pri tem je večkrat nesebično pomagala moja draga mami Marija, ki me je naučila tudi drugih vrednot, potrebnih za izvedbo doktorata – hvala!

## ***Povzetek***

Cilj preventivne nefrologije pri otrocih je zgodnje odkrivanje otrok s povečanim tveganjem srčno-žilne ogroženosti in kronične ledvične bolezni, ki sta med seboj vzajemno povezani. V doktorski nalogi smo se osredotočili na raziskovanje ultrazvočne elastografije, novejša ultrazvočne metode, ki omogoča oceno elastičnosti tkiv, ter nekaterih novejših označevalcev ledvične oziroma srčno-žilne poškodbe.

V raziskavo smo vključili 129 preiskovancev: 46 pediatričnih bolnikov s kronično ledvično boleznijo, 50 bolnikov s povišanim krvnim tlakom ter 33 zdravih preiskovancev, ki so služili kot kontrolna skupina. Pri vseh udeležencih smo opravili antropometrične meritve. Celotno skupino preiskovancev smo dodatno opredelili kot čezmerno težke ali normalno prehranjene, izmerili krvni tlak, hitrost pulznega vala in telesno sestavo, opravili ultrazvočno elastografijo jeter in ledvic ter odvzeli kri in urin za osnovne in dodatne preiskave novejših bioloških označevalcev.

Rezultati raziskave so pokazali zmanjšano elastičnost jeter v obeh raziskovalnih skupinah, ki jo poslabša prisotnost čezmerne telesne teže. Ob čezmerni telesni teži je hkrati zmanjšana tudi elastičnost ledvic, kar kaže na negativen učinek kopičenja dejavnikov tveganja srčno-žilnih bolezni. Izmed novejših bioloških označevalcev sta pri ocenjevanju srčno-žilne ogroženosti razvidni potencialna uporaba molekule salusin- $\beta$  ter potreba po nadaljnjem raziskovanju receptorja za interlevkin 2 in uromodulina pri določenih skupinah bolnikov.

**Ključne besede:** otroci, srčno-žilni dejavniki, kronična ledvična bolezen, arterijska hipertenzija, ultrazvočna elastografija, novejši biološki označevalci.

# The role of ultrasound elastography and some newer biomarkers in the management of chronic nephrologic paediatric patients

## ***Abstract***

The goal of preventive nephrology in children is the early detection of children who have an increased risk of cardiovascular damage and chronic kidney disease. In the doctoral thesis, we focused on researching ultrasound elastography, a newer ultrasound method that enables the assessment of tissue elasticity, as well as some newer markers of renal or cardiovascular damage.

129 subjects were included in the study: 46 paediatric patients with chronic kidney disease, 50 patients with hypertension and 33 healthy subjects who served as a control group. We performed anthropometric measurements and additionally defined the entire group of subjects as over- or normal-weight, we measured blood pressure, pulse wave velocity and body composition, performed ultrasound elastography of the liver and kidneys, and collected blood and urine for basic and additional investigations of newer biological markers.

Reduced elasticity of the liver in both research groups was found, aggravated by the presence of excess body weight. With excess body weight, the elasticity of the kidneys was also reduced, which indicates a negative effect of the clustering cardiovascular risk factors. When determining newer biological markers, the potential use of the salusin- $\beta$  molecule in the assessment of cardiovascular risk was evident, as well as the need for further research of the receptor for interleukin 2 and uromodulin in certain groups of patients.

**Keywords:** children, cardiovascular factors, chronic kidney disease, hypertension, ultrasound elastography, newer biological markers.

# KAZALO VSEBINE

<b>KAZALO SLIK .....</b>	<b>V</b>
<b>KAZALO GRAFOV.....</b>	<b>VI</b>
<b>KAZALO TABEL .....</b>	<b>VII</b>
<b>1 UVOD .....</b>	<b>1</b>
<b>2 KLASIČNI DEJAVNIKI SRČNO-ŽILNE OGROŽENOSTI PRI OTROCIH .....</b>	<b>4</b>
2.1 Povišan krvni tlak .....	4
2.2 Čezmerna telesna teža.....	5
2.3 Sladkorna bolezen.....	7
2.4 Motena presnova maščob .....	8
2.5 Kronična ledvična bolezen .....	9
<b>3 OBRAVNAVA OTROKA S SRČNO-ŽILNIM DEJAVNIKOM TVEGANJA.....</b>	<b>12</b>
<b>4 ULTRAZVOČNA ELASTOGRAFIJA.....</b>	<b>14</b>
<b>5 NOVEJŠI BIOLOŠKI OZNAČEVALCI .....</b>	<b>17</b>
5.1 Molekula poškodbe ledvic-1 .....	17
5.2 Uromodulin .....	19
5.3 Salusin- $\alpha$ in salusin- $\beta$ .....	20
5.4 Označevalci oksidativnega stresa in posredniki vnetja .....	20
5.5 Drugi novejši označevalci srčno-žilne ogroženosti .....	22
<b>6 CILJI IN HIPOTEZE.....</b>	<b>24</b>
6.1 Cilji.....	24
6.2 Hipoteze .....	25
6.3 Pričakovani izvirni znanstveni prispevki .....	25
6.4 Predpostavke in morebitne omejitve .....	26
<b>7 PREISKOVANCI IN METODE DELA .....</b>	<b>27</b>
7.1 Preiskovanci .....	27

7.2	Metode dela.....	28
7.2.1	Protokol UE .....	29
7.2.2	Določanje bioloških označevalcev .....	31
7.3	Statistična analiza .....	33
<b>8</b>	<b>REZULTATI.....</b>	<b>34</b>
8.1	Osnovne značilnosti preiskovancev .....	34
8.2	Primerjava parametrov ultrazvočne elastografije med preiskovanimi skupinami.....	40
8.3	Primerjava vrednosti bioloških označevalcev med preiskovanimi skupinami	49
<b>9</b>	<b>RAZPRAVA.....</b>	<b>56</b>
9.1	Vrednotenje ultrazvočne elastografije .....	56
9.2	Vrednotenje novejših bioloških označevalcev.....	59
9.2.1	KIM-1.....	60
9.2.2	Uromodulin .....	60
9.2.3	Salusin- $\beta$ .....	61
9.2.4	Superoksidna dismutaza .....	62
9.2.5	IL-R2 .....	63
9.3	Vrednotenje ostalih rezultatov .....	64
9.4	Omejitve raziskave.....	66
<b>10</b>	<b>ZAKLJUČKI .....</b>	<b>67</b>
<b>11</b>	<b>VIRI IN LITERATURA .....</b>	<b>69</b>
<b>12</b>	<b>ČLANEK KOT DEL DOKTORSKE DISERTACIJE .....</b>	<b>83</b>
	<b>DELOVNI ŽIVLJENJEPIS ŠTUDENTA .....</b>	<b>84</b>
	Osebna bibliografija za obdobje 2010–2023 .....	86

## KAZALO SLIK

Slika 1.1: Razvoj ateroskleroze. Preoblikovano po Oppi et al. (6). .....	2
Slika 1.2: Klasični dejavniki tveganja srčno-žilnih bolezni. Prirejeno po Kumar et al. (13). .....	3
Slika 2.3: Povezava med srčno-žilnimi dejavniki tveganja in ledvično boleznijo. Prirejeno po Di Lullo et al. (42). .....	11
Slika 4.4: Tehnike ultrazvočne elastografije. Povzeto po Sigrist et al. (56). .....	15
Slika 7.5: Primer elastografije jeter.....	30
Slika 7.6: Primer elastografije ledvic.....	30
Slika 7.7: Primer rezultata ultrazvočne elastografije, kot ga poda naprava z uporabo modula hitrost (m/s) in modula elastičnost (kPa) ter z navajanjem povprečja in standardnega odklona oziroma mediane in interkvartilnega razpona ter njunim razmerjem kot merila kakovosti rezultatov.....	31
Slika 7.8: Shematski prikaz encimske imunoadsorpcijske preiskave. Povzeto po Nimse et al. (135). .....	32



## **KAZALO GRAFOV**

Graf 8.1: Primerjava vrednosti elastografije jeter med skupinami. ....	41
Graf 8.2: Primerjava vrednosti elastografije leve ledvice med skupinami. ....	42
Graf 8.3: Primerjava vrednosti elastografije desne ledvice med skupinami. ....	42
Graf 8.4: Primerjava vrednosti elastografije jeter med skupinama. ....	43
Graf 8.5: Primerjava vrednosti elastografije leve ledvice med skupinama. ....	44
Graf 8.6: Primerjava vrednosti elastografije desne ledvice med skupinama. ....	44

## KAZALO TABEL

Tabela 2.1: Klasifikacija srčno-ledvičnega sindroma. ....	10
Tabela 8.2: Antropometrične meritve, analiza telesne sestave, vrednosti krvnega tlaka in hitrosti pulznega vala znotraj posameznih skupin.....	35
Tabela 8.3: Rezultati laboratorijskih preiskav znotraj posameznih skupin. ....	36
Tabela 8.4: Antropometrične meritve, analiza telesne sestave, vrednosti krvnega tlaka in hitrosti pulznega vala znotraj posameznih skupin, razdeljenih glede na indeks telesne mase.....	38
Tabela 8.5: Rezultati laboratorijskih preiskav znotraj posameznih skupin glede na indeks telesne mase in njihove primerjave.....	39
Tabela 8.6: Ultrazvočna elastografija jeter in ledvic znotraj posameznih skupin. ....	40
Tabela 8.7: Ultrazvočna elastografija jeter in ledvic znotraj posameznih skupin glede na indeks telesne mase.....	43
Tabela 8.8: Korelacije med elastičnostjo jeter in elastičnostjo ledvic (tlačni modul) in ostalimi spremenljivkami pri vseh preiskovancih z uporabo Spearmanovega korelacijskega koeficienta (r).....	45
Tabela 8.9: Primerjava parametrov elastičnosti znotraj skupine 2 glede na prisotnost steatoze jeter oziroma hipertrofije levega prekata ter primerjava z uporabo Mann-Whitneyjevega testa.....	48
Tabela 8.10: Korelacije med elastičnostjo jeter in ledvic (uporabljen tlačni modul) z debelino intime medije karotidnih arterij ter ravni inzulina v skupini 2 z uporabo Spearmanovega korelacijskega koeficienta (r).....	48
Tabela 8.11: Rezultati laboratorijskih preiskav novejših bioloških označevalcev znotraj posameznih skupin. ....	49
Tabela 8.12: Rezultati laboratorijskih preiskav novejših bioloških označevalcev znotraj posameznih skupin glede na indeks telesne mase.....	50
Tabela 8.13: Korelacije med novejšimi biološkimi označevalci in ostalimi spremenljivkami pri vseh preiskovancih z uporabo Spearmanovega korelacijskega koeficienta (r).....	50

Tabela 8.14: Korelacije med novejšimi biološkimi označevalci in parametri ultrazvočne elastografije z uporabo Spearmanovega korelacijskega koeficienta ( $r$ ).....	54
Tabela 8.15: Multivariatna linearna regresija s hitrostjo pulznega vala kot odvisno spremenljivko.....	55

## UPORABLJENI SIMBOLI IN KRATICE

BIA – analiza bioelektrične impedance (*angl.* bioelectrical impedance analysis)

CRS – srčno-ledvični sindrom (*angl.* cardio-renal syndrome)

EKG – elektrokardiografija

ELISA – encimska imunoadsorpcijska preiskava (*angl.* enzyme-linked immunosorbent assay)

GFR – ocena glomerulne filtracije (*angl.* glomerular filtration rate)

HDL – lipoprotein z visoko gostoto (*angl.* high-density lipoprotein)

IL-R2 – receptor za interlevkin 2 (*angl.* interleukin-2-receptor)

IMT – debelina intime medije karotidne arterije (*angl.* intima media thickness)

IQR – interkvartilni razpon (*angl.* interquartile range)

ITM – indeks telesne mase

KIM-1 – molekula poškodbe ledvic-1 (*angl.* kidney injury molecule-1)

KLB – kronična ledvična bolezen

KLO – končna ledvična odpoved

LDL – lipoprotein z nizko gostoto (*angl.* low density lipoprotein)

OGTT – oralni glukozni tolerančni test (*angl.* oral glucose tolerance test)

PWV – hitrost pulznega vala (*angl.* pulse wave velocity)

RAAS – sistem renin-angiotenzin-aldosteron (*angl.* renin-angiotensin-aldosterone system)

UDK – Univerzalna decimalna klasifikacija

UE – ultrazvočna elastografija (*angl.* ultrasound elastography)

UZ – ultrazvok

VLDL – lipoprotein z zelo nizko gostoto (*angl.* very low-density lipoprotein)

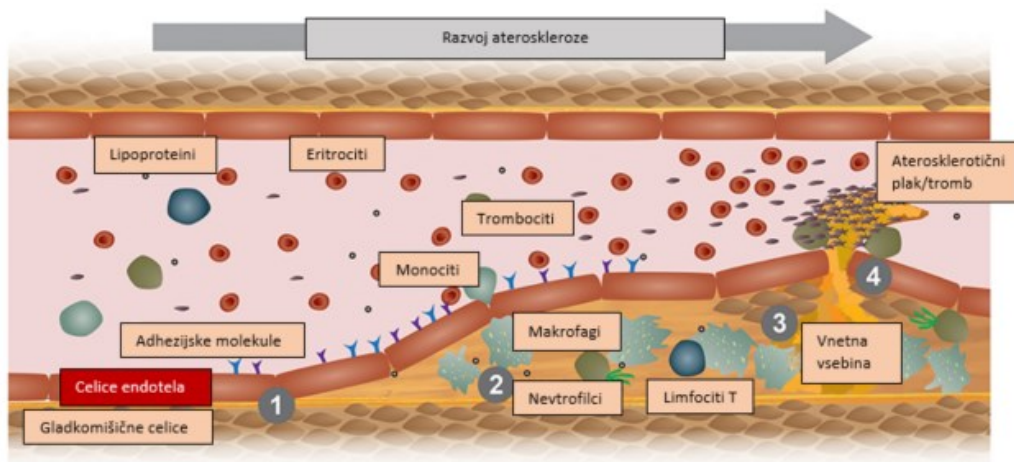
# 1 UVOD

Srčno-žilne bolezni so v zadnjih letih vodilni vzrok umrljivosti v svetu. Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije sta ishemična bolezen srca in možganska kap globalno vodilna vzroka smrti (1). Tudi v Sloveniji sta po podatkih Nacionalnega inštituta za javno zdravje ti bolezni že desetletja najpogostejši vzrok obolevnosti in umrljivosti odraslih. Največ smrti in dolgotrajne prizadetosti povzročita srčni infarkt in možganska kap, ki sta nenadna zapleta koronarne bolezni srca oziroma možgansko-žilnih bolezni (2).

Skupni imenovalec vseh srčno-žilnih bolezni je ateroskleroza, ki se prične že v otroštvu (3). Je kompleksen proces, ki pogosto ne povzroča nikakršnih simptomov, a v končni fazi privede do kroničnih sprememb ožilja, njegove zadebelitve in posledično zožitve lumna žil, s čimer se zmanjša pretok krvi do različnih organov, kar povzroča klinične težave. Na stenah žile nastajajo t. i. aterosklerotični plaki, ki ožijo lumen žile, a se od žilne stene lahko tudi odtrgajo in jo zamašijo. Najbolj ogrožena organa sta srce in možgani, prizadeti pa so tudi drugi organi, med njimi pogosteje ledvici (4).

Proces, ki vodi v ateroskleroza, imenujemo aterogeneza in se nanaša na razvoj aterosklerotičnih plakov v notranji plasti žil. Na podlagi poskusov na živalih in opazovanja človeških vzorcev najsodobnejše sheme aterogeneze predvidevajo začetno kvalitativno spremembo sloja endotelnih celic, ki obdajajo notranjo arterijsko površino. Celice endotela se običajno upirajo vezavi levkocitov, ki tečejo mimo njih, a ko so izpostavljene dražilnim dražljajem (kot so povišane vrednosti maščob v krvi, povišan krvni tlak in drugi), začnejo ob poškodbi izražati adhezijske molekule, ki privabljajo prav levkocite. Ob tem pride do sprememb prepustnosti endotela in sestave zunajceličnega matriksa pod endotelom, kar spodbuja vstop in zadrževanje lipoproteinov nizke gostote (*angl.* low-density cholesterol, LDL), ki vsebujejo holesterol. Biokemijsko spremenjene sestavine žilne stene spodbudijo pritrjevanje levkocitov in endocitozo poškodovanih struktur s strani monocitov, ki hkrati v celicah kopičijo holesterol. Pri tem procesu sodelujejo številni vnetni dejavniki. Monociti se v tkivih preobrazijo v tkivne makrofage, t. i. penaste celice; z njihovim kopičenjem nastanejo aterosklerotični plaki, ki nato

povzročajo kronično bolezen arterij (5). Razvoj ateroskleroze shematsko prikazujemo na Sliki 1.1.



Slika 1.1: Razvoj ateroskleroze. Preoblikovano po Oppi et al. (6).

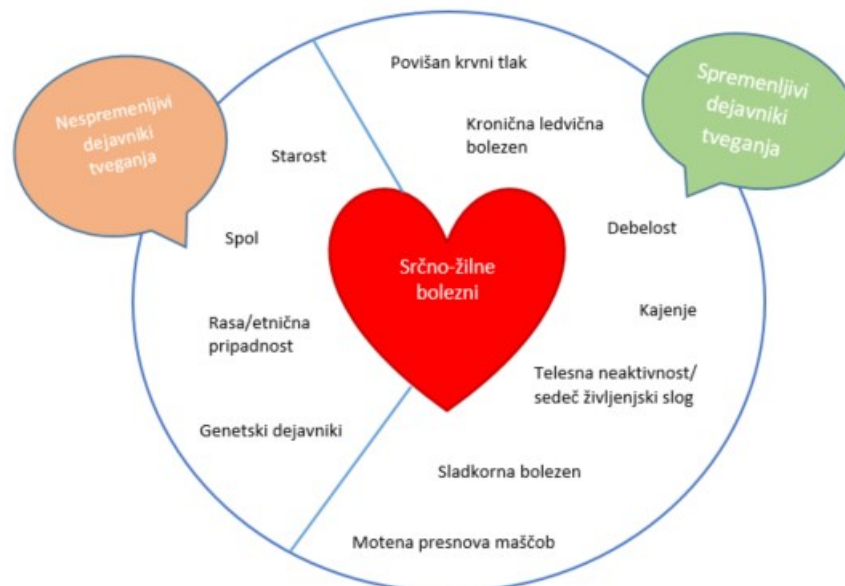
Zgodnje aterosklerotične spremembe so prepoznali že pri obduciranih dojenčkih (7). Dodatno so pri obduciranih najstnikih in mladih odraslih v starosti 15–34 let, ki so umrli zaradi nesreče, umora ali samomora, dokazali, da je stopnja ateroskleroze v koronarnih arterijah in abdominalni aorti pozitivno povezana s povišano koncentracijo maščob v krvi, hipertenzijo, moteno toleranco za glukozo in debelostjo ter negativno povezana s koncentracijo lipoproteinov z visoko gostoto (*angl.* high-density lipoprotein, HDL) (3), ki veljajo za klasične dejavnike tveganja srčno-žilnih bolezni. Izsledki raziskav kažejo tudi na zgodnjo pojavnost srčno-žilnih zapletov pri tveganih skupinah otrok v odraslosti (8,9).

Stopnja ateroskleroze je povezana tudi s kronično ledvično boleznijo (KLB) (10), pri čemer KLB pomeni večje tveganje srčno-žilnih dogodkov (11). KLB je tako po ocenah med največjimi bremenami sodobnega časa – ne samo zaradi tesne povezanosti s srčno-žilno umrljivostjo, pač pa tudi zaradi vse večje razširjenosti izgube ledvične funkcije in s tem povezanih zapletov, naraščajoče potrebe po dializnem zdravljenju in slabše kakovosti življenja oziroma celo nezmožnosti samostojnega življenja. Končna ledvična odpoved

(KLO) je le vrh ledene gore izgube ledvične funkcije, ki je v populaciji bistveno bolj pogosta (12).

Prav tako so bolniki s srčno-žilnimi zapleti le vrh ledene gore vseh bolnikov s pospešeno aterosklerozo, ki imajo povečano tveganje srčno-žilnih bolezni in KLB. Ateroskleroza je prisotna že od zgodnjega življenja, njeno stopnjo pa zaenkrat ugotavljamo le posredno. V otroštvu prisotni dejavniki tveganja srčno-žilnih bolezni pospešujejo aterosklerozo, ki lahko vodi v zgodnejši pojav srčno-žilnih zapletov in KLB v odraslosti, zato je pomembno, da že pri otrocih dejavnike tveganja skrbno sledimo in tudi ustrezno ukrepamo.

Idealnega označevalca, s katerim bi lahko prepoznali posameznike s povečanim tveganjem zapletov, ki zahtevajo pogostejše sledenje in zgodnejše ukrepanje, še nimamo. Trenutno v obravnavo vključujemo več klasičnih spremenljivih in nespremenljivih dejavnikov tveganja, ki jih prikazujemo na Sliki 1.2, z nadaljnjim razvojem pa se nam obetajo številni novi označevalci in metode, ki bi lahko prispevali dodatne informacije glede srčno-žilne in s tem ledvične ogroženosti ter tako pripomogli k lažji prepoznavi bolnikov z večjim tveganjem kasnejšega razvoja srčno-žilnih in ledvičnih bolezni že v otroštvu.



Slika 1.2: Klasični dejavniki tveganja srčno-žilnih bolezni. Prirejeno po Kumar et al. (13).

## 2 KLASIČNI DEJAVNIKI SRČNO-ŽILNE OGROŽENOSTI PRI OTROCIH

### 2.1 Povišan krvni tlak

Normalen krvni tlak je pri otrocih opredeljen kot sistolični in/ali diastolični krvni tlak, ki je nižji od 90. percentila glede na starost, spol in telesno višino, medtem ko je povišan krvni tlak opredeljen kot sistolični in/ali diastolični krvni tlak, ki vztraja nad 95. percentilom in je izmerjen vsaj trikrat ločeno oziroma potrjen s 24-urnim merjenjem krvnega tlaka. Otroci s povprečnim sistoličnim ali diastoličnim krvnim tlakom med 90. in 95. percentilom so opredeljeni kot otroci z visoko normalnim krvnim tlakom. Mladostniki s krvnim tlakom 120/80 mmHg ali več, tudi če je nižji od 90. percentila, prav tako veljajo za osebe z visoko normalnim krvnim tlakom (14).

Prevalenco (razširjenost) povišanega krvnega tlaka pri otrocih ocenjujejo na približno 3,5 % in je višja pri posameznikih s čezmerno telesno težo, motnjami dihanja v spanju in KLB ter pri nedonošenčkih (15). Čeprav so sekundarni (ledvični, srčni, endokrini, nevrološki) vzroki pri otrocih bolj pogosti kot v odraslosti, primarno povišan krvni tlak prevladuje tudi v tej populaciji (15).

Vse več je dokazov, da imajo otroci in mladostniki blago zvišan krvni tlak veliko pogosteje, kot so menili v preteklosti. Izsledki longitudinalnih raziskav so pokazali, da se nenormalnosti krvnega tlaka v teh starostnih obdobjih neredko prevedejo v hipertenzijo pri odraslih, kar utemeljuje klinični pomen sledenja otrok s povišanim krvnim tlakom. V zadnjih letih se razvijajo tudi načini ocenjevanja prisotnosti subklinične poškodbe organov, da bi čimprej odkrili začetne spremembe v delovanju in strukturi organa, ki jih prej ni bilo mogoče odkriti. Na ta način namreč pridobimo bolj natančno oceno kliničnega pomena obstoječih »nepravilnosti« krvnega tlaka. Povišane vrednosti krvnega tlaka s poškodbami organov pri odraslih so povezali s številnimi nenormalnostmi v mlajših letih, na primer s čezmerno telesno težo in tahikardijo, kar je dodaten razlog za uporabo vsaj nekaterih strategij za preprečevanje srčno-žilnih bolezni,



ki so bile prej predvidene za odrasle, tudi pri otroških bolnikih s povišanim krvnim tlakom (14).

## 2.2 Čezmerna telesna teža

Debelost, ki jo Svetovna zdravstvena organizacija opredeljuje kot presežek maščobne mase, ki je dovolj velik, da poveča tveganje obolevnosti, spremenjene fizične, psihološke ali socialne blaginje in/ali umrljivosti (16), je v zadnjih desetletjih dosegla razsežnosti pandemije (17). Po dramatičnem porastu razširjenosti debelosti pred približno 40 leti so v nekaterih raziskavah po letu 2000 pokazali, da se naraščanje postopno stabilizira, med drugimi tudi v Sloveniji (18); ker raziskave niso bile ponovljene, dejanskega trenda stabilizacije pojavnosti debelosti niso dokazali (17). Pandemija debelosti pri otrocih je v zadnjih letih trčila ob pandemijo okužbe z virusom SARS-CoV-2 (19). V številnih državah po vsem svetu tako danes poročajo o povečani razširjenosti debelosti v otroštvu (19,20), povečale pa so se tudi obstoječe razlike v debelosti glede na raso, etnično pripadnost in socialno-ekonomski status (21).

Diagnoza debelost temelji na antropometričnih meritvah, tj. običajno široko uporabljanem indeksu telesne mase (ITM). O čezmerni prehranjenosti pri odraslih tako govorimo pri ITM nad 25 kg/m<sup>2</sup> oziroma 30 kg/m<sup>2</sup> za debelost. Ekvivalentno pri otrocih uporabljamo percentilne vrednosti ITM. O čezmerni prehranjenosti govorimo pri vrednostih nad 85. percentilom, o debelosti pa pri vrednostih nad 95. percentilom za starost, spol in telesno višino (22). ITM je pomemben kazalnik čezmerne telesne teže in debelosti v otroštvu in mladostništvu. Če meritve opravimo natančno ter jih primerjamo z ustreznimi grafikoni rasti in priporočenimi mejnimi vrednostmi, je ITM celo odličen kazalnik čezmerne telesne teže in debelosti, ki zadostuje za večino kliničnih, presejalnih in nadzornih namenov (23). Kljub temu v nekaterih raziskavah poročajo o (pre)majhni natančnosti ocene maščobnega tkiva, opredeljeni zgolj na podlagi vrednosti ITM, in priporočajo, da za bolj natančno oceno telesne sestave v kliničnem delu uporabimo kombinacijo antropometričnih meritev in diagnostičnih orodij, kot je električna bioimpedanca (24). Analiza bioelektrične impedance (*angl.* bioelectrical impedance

analysis, BIA) je široko uporabljana metoda merjenja telesne sestave, ki zagotavlja meritve tekočine in telesne mase, odvečne maščobe glede na pusto telesno maso ter vrednosti faznega kota, ki je lahko kritično orodje za oceno trenutnega zdravstvenega stanja posameznika (25). Pri otrocih je merjenje telesne sestave pomemben napovednik srčno-žilnih bolezni in uporaben način ocene tveganja za hipertenzijo (26).

Razvoj debelosti je zelo kompleksen proces in vključuje številne dejavnike tveganja. Čeprav debelost etiološko večinoma opredeljujemo kot neravnovesje med vnosom kalorij in njihovo porabo, dejansko ni tako preprosto. Ključno vlogo namreč igrajo genetski, biološki in socialno-okoljski dejavniki, vključno z družino, šolo, skupnostjo in nacionalno politiko. Tradicionalni dejavniki tveganja pri šolskih otrocih in mladostnikih so genetska nagnjenost, prehrana (hitra hrana, sladkana hrana), prehranjevalni vzorci, premalo telesne dejavnosti in povečan čas sedenja (gledanje televizije, igranje videoiger, uporaba računalnika), nerazrešena stresna stanja, okolje (dom, šola, skupnost) in sociokulturni dejavniki (27). Ob epidemiji okužbe s SARS-CoV-2 so milijoni ljudi prisilno tičali doma ter tako spremenili svoj življenjski slog in prehranjevalne navade, vključno z uživanjem velikih količin konzervirane in predelane hrane. Sedeč način življenja in bistveno več časa pred zasloni sta se odrazila v manjšem telesnem udejstvovanju. Izolacija, omejena telesna dejavnost in nezdrava izbira hrane, vsekakor povezana tudi s finančnimi razlogi, so bili poleg drugih psihosocialnih, vedenjskih in okoljskih dejavnikov najpogostejši »krivci« vse večje razširjenosti debelosti v zadnjih letih (19,20).

Zapleti debelosti pri otrocih in mladostnikih so številni in so delno tudi odgovorni za nadaljnje okvare srca in ožilja. Razvrstimo jih po organskih sistemih: srčno-žilni (povišan krvni tlak, hipertrofija levega prekata, ateroskleroza), presnovni (inzulinska odpornost, motnje presnove maščob, metabolni sindrom, sladkorna bolezen tipa 2), pljučni (astma, obstruktivna apneja v spanju), prebavni (nealkoholna maščobna bolezen jeter, gastroezofagealni refluks), skeletni, psihološki in drugi (sindrom policističnih jajčnikov, *pseudotumor cerebri*) (28). Zato se več »bolezni odraslih«, kot so sladkorna bolezen tipa 2, povišan krvni tlak in nealkoholna zamaščenost jeter, pojavlja že pri otrocih, kar povečuje srčno-žilno tveganje v mladosti in zgodnji odraslosti (17). Če pride do kopičenja srčno-žilnih dejavnikov tveganja, povezanih z debelostjo, govorimo o metabolnem ali

presnovnem sindromu, ki ga opredelimo kot prisotnost vsaj treh od petih zdravstvenih stanj: visceralna debelost (povečan obseg pasu), povišan krvni tlak, povišan krvni sladkor, povišani serumski trigliceridi in znižana vrednost HDL (29).

Kompleksnost dejavnikov tveganja in zapletov pri otrocih povzroča težave pri zdravljenju. Tudi številna intervencijska preskušanja so se izkazala kot neučinkovita, kar dodatno povečuje tveganje srčno-žilnih bolezni in KLB v zgodnji odraslosti.

### 2.3 Sladkorna bolezen

Sladkorna bolezen je dodaten dejavnik tveganja za srčno-žilne bolezni, ki ga moramo obravnavati pri otrocih. Zgodovinsko gledano je bila sladkorna bolezen tipa 1 najpomembnejša pri otrocih, z vse več debelosti pa postaja bolj razširjena tudi sladkorna bolezen tipa 2 (30).

Ne glede na tip sladkorne bolezni velja, da hiperglikemija povzroča moteno delovanje srca in ožilja, kar se je pokazalo pri sladkorni bolezni tipa 1 z moteno strukturo in delovanjem karotidne arterije ter zmanjšano elastičnostjo aorte že pri otrocih (31). Sladkorna bolezen je povezana z dvakrat večjim tveganjem srčno-žilnih bolezni s prezgodnjo srčno-žilno smrtnostjo in z nadaljnjim povečanjem tveganja ob hkratnem obstoju tudi drugih srčno-žilnih dejavnikov tveganja (32). Srčno-žilno tveganje dodatno poveča zgodnji pojav sladkorne bolezni (32).

Raziskave v zadnjih desetletjih kažejo, da je inzulinska odpornost predhodnik sladkorne bolezni tipa 2 in je povezana z debelostjo, presnovnim sindromom, povišanim krvnim tlakom in srčno-žilnimi boleznimi. Opredeljena je kot zmanjšan odziv tkiva na inzulin in njegovo celično delovanje, ki je običajno povezano z debelostjo, a ne vedno, pri čemer vse osebe z debelostjo nimajo hkrati tudi inzulinske odpornosti. Klinično metod za merjenje inzulinske odpornosti ne uporabljamo pogosto in so v številnih primerih omejene na raziskovalno okolje, čeprav je ena pomembnih posledic inzulinske odpornosti kronična kompenzatorna hiperinzulinemija, ki jo lahko tudi dokažemo (33).

Diagnoza obeh stanj, sladkorne bolezni in inzulinske odpornosti, temelji na kliničnih simptomih, spremljanju vrednosti krvnega sladkorja, oralnem glukoznem tolerančnem testu in dodatnih neobveznih preiskavah, kot so avtoprotitelesa, povezana s sladkorno boleznijo, in raven inzulina (34). Pri sladkorni bolezni tipa 1 je potrebno zdravljenje z inzulinom, medtem ko je zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 in predhodne inzulinske odpornosti podobno zdravljenju debelosti, občasno tudi z dodatnimi peroralnimi zdravili in inzulinom (35).

## 2.4 Motena presnova maščob

Motena presnova maščob oziroma dislipidemija je znan dejavnik tveganja za aterosklerozo. Prepoznati jo moramo že pri mladostnikih, da bi pravočasno posredovali in zmanjšali ne le srčno-žilno tveganje (36), temveč tudi tveganje arterijske ishemične možganske kapi pri otrocih, pri katerih sta dislipidemija in hipertrigliceridemija bolj pogosti (37).

Običajno pregled lipidov vključuje merjenje skupnega holesterola, HDL, LDL in trigliceridov. Ocenimo lahko tudi številne druge lipoproteine, kot sta apolipoprotein A1 in apolipoprotein B, s čimer pridobimo dodatne informacije o srčno-žilnem tveganju.

Razširjenost dislipidemije se zaradi vse več debelosti povečuje, saj je pri skoraj polovici otrok z debelostjo prisotna ena od oblik motnje presnove maščob (hipertrigliceridemija, znižan HDL, povišan LDL) (38). Pri šolskih otrocih s čezmerno telesno težo je verjetnost, da bodo imeli povišan skupni holesterol, LDL in trigliceride, za kar 2,4- do 7,1-krat večja kot pri njihovih vrstnikih z normalno telesno težo (39).

Dislipidemija pri otrocih je lahko posledica genetske okvare. Poznamo družinsko hiperholesterolemijo, monogeno avtosomno dominantno motnjo, ki jo povzročajo mutacije receptorja LDL ali drugi proteini, in vpliva na aktivnost receptorja LDL. Homozigotne oblike so redke in so povezane s hitro napredujočo aterosklerozo, ki vodi do srčno-žilnih bolezni in umrljivosti že v prvih dveh desetletjih življenja. Pogostejša je

heterozigotna oblika, ki se s pospešeno aterosklerozo in srčno-žilnimi dogodki pojavi že pred starostjo 50 let, bolniki pa imajo v večini izolirano zvišanje LDL (36).

Za družinsko kombinirano hiperlipidemijo je značilna mešana dislipidemija (LDL in trigliceridi so lahko visoki ali normalni, HDL normalni ali znižani) s povečano sintezo holesterola lipoproteinov z zelo nizko gostoto (*angl.* very low-density lipoprotein, VLDL) in povečanim srčno-žilnim tveganjem. Manj verjetno je, da jo diagnosticiramo pri otrocih, saj do znatnega zvišanja maščob morda ne pride vse do poznega najstniškega obdobja, a se lahko ravni apolipoproteina B povišajo prej in so tako boljši kazalnik tega stanja. Pri odraslih je povezana z značilnostmi presnovnega sindroma in inzulinsko odpornostjo. Redko je huda hipertrigliceridemija genetskega izvora, bolniki pa imajo verjetno okvaro lipoproteinske lipaze (36).

Ob izključitvi osnovnega genetskega vzroka je potrebno zdravljenje sekundarnega vzroka, najpogosteje debelosti, ki spet pomembno pripomore k povečanju srčno-žilnega tveganja in razvoju KLB.

## 2.5 Kronična ledvična bolezen

Povezava med srčno-žilnimi dejavniki tveganja in KLB je vzajemna – KLB je dejavnik tveganja za srčno-žilne bolezni, okvare srca in ožilja pa pospešujejo okvaro ledvic. Ko torej govorimo o okvari ožilja, dejansko govorimo tudi o okvari ledvic in obratno.

Patofiziološki mehanizmi povezave med srčno-žilnimi stanji in KLB niso popolnoma jasni. KLB pogosto vodi v hipertenzijo, ki je pomemben srčno-žilni dejavnik tveganja. Hkrati se KLB neredko pojavlja v sklopu sladkorne bolezni (diabetična nefropatija) ali debelosti s prisotnostjo drugih srčno-žilnih dejavnikov tveganja, ki sinergistično pospešujejo aterosklerotični proces. Neodvisno od drugih dejavnikov pa KLB povezujejo s kroničnim vnetjem, oksidativnim stresom, znižano ravni dušikovega oksida, spremenjenim neravnovesjem med kalcijem in fosforjem ter številnimi uremičnimi toksini, ki imajo znatne škodljive učinke na žilni endotel, gladkomišične celice in levkocite, vključno z monociti in makrofagi (40,41). KLB tudi neposredno vpliva na poslabšanje srčno-žilnih

bolezni s tlačno in volumsko preobremenitvijo, ki pripomoreta k razvoju hipertrofije levega ventrikla (42).

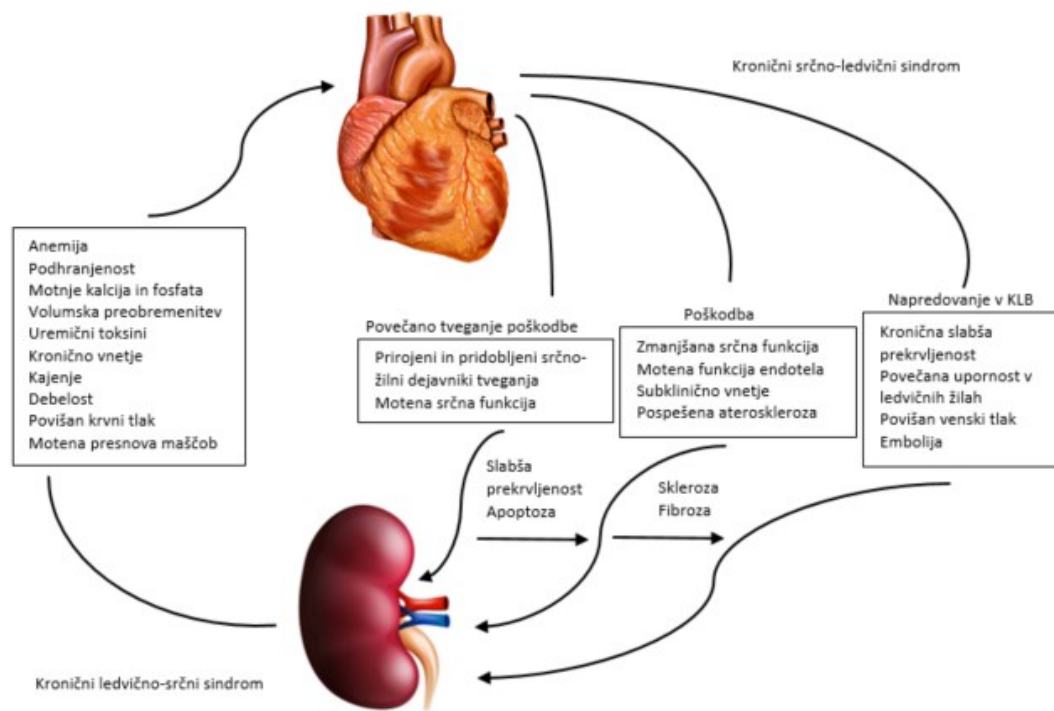
Srčno-žilne bolezni hkrati vodijo v aktivacijo sistema renin-angiotenzin-aldosteron (*angl.* renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) in simpatičnega sistema, ki prav tako povečata tlačno in volumsko preobremenitev in pripomoreta k nadaljnji poškodbi ledvic v obliki glomeruloskleroze in k napredujoči KLB (42).

Spekter bolezni, ki vključuje srčno-žilne in ledvične bolezni, v zadnjih letih imenujemo srčno-ledvični sindrom (*angl.* cardio-renal syndrome, CRS). Gre za motnjo srčno-žilnega sistema in ledvic, pri kateri akutna ali kronična motnja enega povzroča akutno ali kronično motnjo drugega. Tipe CRS prikazujemo v Tabeli 2.1, povezavo med obema organskima sistemoma pa na Sliki 2.3.

Tabela 2.1: Klasifikacija srčno-ledvičnega sindroma.

<u>CRS tipa I – akutni srčno-ledvični sindrom</u> Nenadno poslabšanje srčne funkcije (npr. akutni kardiogeni šok, akutno dekompenzirano srčno popuščanje) lahko vodi v akutno ledvično poškodbo.
<u>CRS tipa II – kronični srčno-ledvični sindrom</u> Kronične motnje v srčni funkciji (npr. kronično srčno popuščanje) pripomorejo k napredujoči in potencialno trajni KLB.
<u>CRS tipa III – akutni ledvično-srčni sindrom</u> Akutno poslabšanje ledvične funkcije (npr. akutna ledvična ishemija, glomerulonefritis) pripomore k akutni srčni motnji (srčna odpoved, ishemija).
<u>CRS tipa IV – kronični ledvično-srčni sindrom</u> KLB (kronična glomerulna ali intersticijska bolezen) pripomore k zmanjšani srčni funkciji, hipertrofiji srčne mišice in povečanemu tveganju neželenih srčno-žilnih zapletov.
<u>CRS tipa V – sekundarni srčno-ledvični sindrom</u> Sistemska bolezen (npr. sladkorna bolezen, sepsa) povzroča hkrati ledvično in srčno prizadetost.

Legenda: CRS – srčno-ledvični sindrom, KLB – kronična ledvična bolezen.



Slika 2.3: Povezava med srčno-žilnimi dejavniki tveganja in ledvično boleznijo. Prirejeno po Di Lullo et al. (42).

Legenda: KLB – kronična ledvična bolezen.

Srčno-žilne bolezni so odgovorne za večino smrti pri otrocih s KLB zaradi velike razširjenosti tradicionalnih in z uremijo povezanih srčno-žilnih dejavnikov tveganja, pri čemer je tveganje največje pri dializnih bolnikih. Srčno-žilne spremembe se pri otrocih s KLB začnejo zgodaj. Pogosto so prisotni zgodnji kazalniki prizadetosti srca, kot sta hipertrofija in disfunkcija levega prekata, in zgodnji kazalniki ateroskleroze, kot sta povečana debelina intime karotidne arterije in povečana togost arterij (43,44). Pri otrocih z zgodnjo KLB moramo pred dializo prepoznati spremenljive dejavnike tveganja za srčno-žilne bolezni in izvesti ustrezne preventivne ukrepe za zmanjševanje srčno-žilnega tveganja. Najboljša strategija za zmanjšanje srčno-žilnega tveganja je upočasnitev napredovanja KLB z izogibanjem dializi (45).

### **3 OBRAVNAVA OTROKA S SRČNO-ŽILNIM**

#### **DEJAVNIKOM TVEGANJA**

Obravnavo otroka s srčno-žilnimi dejavniki tveganja vključuje temeljito anamnezo, klinični pregled ter laboratorijske in slikovne preiskave, s katerimi ocenimo prisotnost in stopnjo dejavnikov tveganja ter določimo potrebne preiskave. V anamnezi smo osredotočeni na družinsko anamnezo srčno-žilnih dejavnikov tveganja, na podatke glede možnih simptomov zaradi okvare tarčnih organov ali sekundarnih vzrokov (sekundarno povišan krvni tlak, hormonske bolezni ipd.), oceno gibalnih in prehranjevalnih navad, ter psihosocialno stanje in morebitno zlorabo tobaka, alkohola ali drog. V sklopu kliničnega pregleda opravimo antropometrične meritve, ki jih primerjamo glede na percentilne krivulje. Če ob naključnih meritvah ugotovljamo povišan krvni tlak, opravimo tudi 24-urno merjenje krvnega tlaka (46).

Z osnovnimi laboratorijskimi preiskavami preverimo ledvično in jetrno funkcijo (maščobna infiltracija jeter), elektrolite, urat, krvni sladkor in lipidogram (46). Urat je neodvisen kazalnik povišanega krvnega tlaka pri otrocih (47), ki je povezan tudi z ledvično disfunkcijo, albuminurijo in debelostjo pri otrocih (48). Pri debelosti ocenimo tudi vrednost glikoziliranega hemoglobina in opravimo oralni glukozni tolerančni test. Pri otrocih s patološkim lipidogramom je smiselna tudi določitev lipoproteinov, kot sta apolipoprotein A1 in apolipoprotein B, ki sta dodatna kazalnika motnje presnove maščob in dodatna dejavnika tveganja za pospešeno aterosklerozo v pediatrični populaciji (46,49). Pri vseh otrocih s povišanim krvnim tlakom opravimo ultrazvočni pregled (UZ) sečil, s katerim izključimo Wilmsov tumor, nevroblastom, ledvične cistične bolezni ali displazije (46,50).

Glede na klinični sum opravimo dodatne preiskave, kot so določitev kateholaminov v urinu, UZ ledvic z dopplersko preiskavo ledvičnih arterij in podobno (46). Po potrditvi diagnoze pri vseh bolnikih ocenimo poškodbo tarčnih organov, in sicer ocenjujemo hipertrofijo levega prekata (EKG in UZ srca), albuminurijo, proteinurijo in glomerulno filtracijo (kot odraz ledvične poškodbe), opravimo UZ trebuha in ugotovljamo morebitno retinopatijo (46).



V novejših smernicah kot dodatna kazalnika subklinične ateroskleroze navajajo tudi hitrost pulznega vala in meritev debeline intime medije karotidne arterije (50), ki kljub dejstvu, da ne gre več za nova kazalnika, še vedno nista v rutinski uporabi pri otrocih.

Debelino intime medije karotidne arterije (*angl.* intima media thickness, IMT) izmerimo z UZ. IMT je subklinični kazalnik ateroskleroze in ima napovedno vrednost pri odraslih, medtem ko je pri otrocih manj izrazita. Opravili so več raziskav, v katerih so dokazovali povezavo med IMT in debelostjo ter moškim spolom pri otrocih, ne pa s pozitivno družinsko anamnezo srčno-žilnih bolezni (51). Dokazali so povezavo med IMT in družinsko hiperholesterolemijo (52) in hipertenzijo (53). Pri otrocih so dokazali tudi regresijo IMT po normalizaciji krvnega tlaka in metabolnih dejavnikov. Ključni težavi pri rutinski uporabi sta standardizacija metode ter intra- in interoperabilna primerljivost (53).

Hitrost pulznega vala (*angl.* pulse wave velocity, PWV) izmerimo z oceno hitrosti propagacije pulznega vala skozi žile, ki nastane ob sistoli in se razširja ter odbija na razcepiščih, kar s sabo nosi informacije o elastičnosti žilne stene. Večja kot je hitrost pulznega vala, manj je arterija elastična, kar izkoriščamo za posredno oceno subklinične ateroskleroze. Pri otrocih je meritev že precej raziskana in dokazali so, da imajo otroci s srčno-žilnimi dejavniki tveganja večjo hitrost pulznega vala. Metoda zaradi zamudnosti preiskave ter potrebnega znanja in izkušenj za kakovostne meritve še vedno ni v rutinski uporabi, pri otrocih pa je meritev zahtevna tudi zaradi artefaktov, ki jih povzročajo med gibanjem, ter zaradi naraščajoče debelosti (54,55).

## 4 ULTRAZVOČNA ELASTOGRAFIJA

Ultrazvočna elastografija (UE) je ultrazvočna tehnika, s katero ocenjujemo elastičnost tkiv. Opredelimo jo kot nagnjenost tkiva, da se upre deformaciji oziroma da povrne obliko po odstranitvi zunanje sile. Različna elastičnost tkiv je posledica fizioloških in patoloških dejavnikov (56).

Kot fizikalno lastnost jo opisujemo s tremi moduli. Prvi je t. i. Youngov modul, ki opisuje longitudinalno elastičnost ( $E = \frac{\text{mila}}{\text{obremenitev}}$ ) (57), naslednji je torzijski modul, ki opisuje togost (G), zadnji pa volumski modul, ki opisuje volumsko elastičnost (K) (57). Ko na preiskovani objekt uporabimo silo oziroma stres, se slednji odzove z zmanjšanjem širine ter s povečanjem dolžine, kar opredelimo s konstanto, ki jo imenujemo Poissonovo razmerje ( $\sigma = \frac{\text{lateralna kontrakcija na širinsko enoto}}{\text{longitudinalna ekstenzija na dolžinsko enoto}}$ ) (57). Povezave med navedenimi dejavniki opišemo z naslednjimi enačbami:

$$G = \frac{E}{2(1+\sigma)} \quad (57),$$

$$\sigma = \frac{E}{2G} - 1 \quad (57) \text{ in}$$

$$K = \frac{E}{3(1-2\sigma)} \quad (57).$$

Mehanski valovi prehajajo skozi različne snovi z različno hitrostjo, kar opišemo z naslednjima enačbama (57):

$$c_l = \left(\frac{K}{\rho}\right)^{1/2} \text{ in}$$

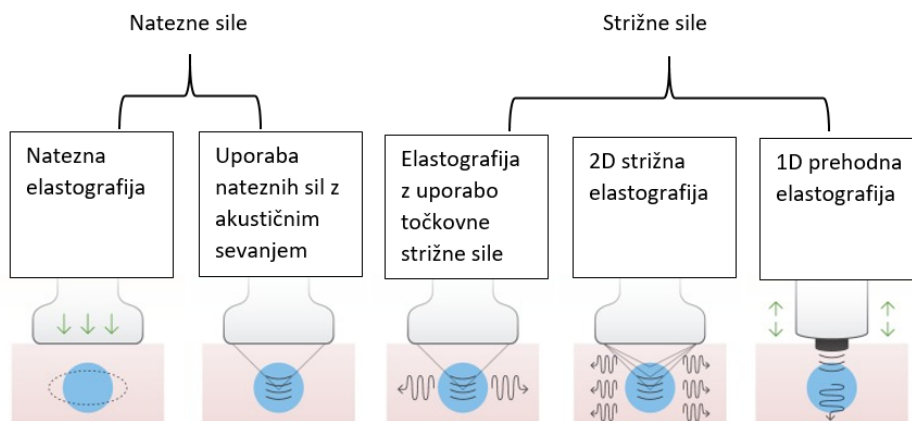
$$c_s = \left(\frac{G}{\rho}\right)^{1/2},$$

pri čemer  $c_l$  predstavlja longitudinalno hitrost,  $c_s$  strižno hitrost in  $\rho$  gostoto tkiva.

Ko preučujemo snovi, ki niso homogene, kar je pogosto v medicini, uporabljamo za različna tkiva modele z različnimi elastičnimi in viskozni komponentami. Za primerjavo elastičnosti tkiv uporabljamo hitrost premikanja, s katero se področje zanimanja odzove na aplicirani dražljaj (57). Premikanje tkiv nato zaznamo z različnimi metodami, ki so

odvisne od proizvajalca in vključujejo radiofrekvenco, sledenje, ki temelji na odmevu, dopplersko procesiranje ali kombinacije naštetih (56).

UE je torej metoda, pri kateri z ultrazvočno sondo dovajamo zunanjo silo in nato opazujemo odgovor tkiva. Glede na smer ultrazvočnega valovanja razlikujemo natezne sile (delci potujejo vzporedno z valovanjem) in strižne sile (delci potujejo pravokotno na valovanje), medtem ko zunanji dražljaji variirajo od manualnega pritiska do vibracij in akustičnih pulzov. S fizikalnega vidika tako razlikujemo UE z nateznimi silami (*angl.* strain imaging) ter UE s strižnimi silami (*angl.* shear wave imaging). V drugem primeru dodamo dinamični stres na tkiva v obliki mehanskih vibracij (1D prehodna elastografija), s točkovno strižno silo (*angl.* point shear wave elastography) ali uporabimo 2D strižno elastografijo (*angl.* 2D shear wave elastography) (56). Različne tehnike prikazujemo na Sliki 4.4.



Slika 4.4: Tehnike ultrazvočne elastografije. Povzeto po Sigrist et al. (56).

Z uporabo UE se odpira nov spekter uporabe ultrazvoka – metode, ki jo široko uporabljamo pri diagnosticiranju in bi jo lahko glede na raziskave enostavno vpeljali v ultrazvočno preiskavo. V zadnjih letih pospešeno raziskujejo uporabo UE na različnih področjih, predvsem pri raziskovanju stopnje fibroze jeter, elastičnosti ledvic, razlikovanja med benignimi in malignimi tumorji ter pri raziskovanju kostno-mišičnega sistema in drugih področij (58).

Začetki UE segajo v oceno togosti jeter za ocenjevanje stopnje fibroze, kar so dokazali tudi pri otrocih (59). Fibroza jeter je pri otrocih v današnjem svetu najpogosteje povezana z nealkoholno jetrno boleznijo zaradi čezmerne prehranjenosti. Pri njih lahko z UE bolj natančno določimo stopnjo zamaščenosti jeter oziroma morebitne fibroze (60). Čezmerna telesna teža lahko neodvisno ali v povezavi z razvojem z debelostjo povezanega povišanega krvnega tlaka neugodno vpliva na ledvično funkcijo (61). Z UE so opravili tudi raziskave na ledvicah pri otrocih z glomerulopatijo in jo uporabili v raziskavah ledvičnega brazgotinjenja in debelosti (62–64).

## 5 NOVEJŠI BIOLOŠKI OZNAČEVALCI

Za prepoznavo otrok s povečanim tveganjem prezgodnjih srčno-žilnih dogodkov uporabljamo kombinacijo klasičnih dejavnikov tveganja in orodij za posredno oceno stopnje ateroskleroze. Ker nimamo idealnega označevalca ateroskleroze in tudi ne biokemijskih, funkcionalnih ali radioloških označevalcev, še vedno poteka iskanje označevalcev, ki bi bili zanesljivi in »prijazni za uporabo« tudi pri otrocih. Uporaba in kombinacija slednjih ponujata številne prednosti, zlasti za stanja s kompleksnima patogenezo in etiologijo, kot so srčno-žilne bolezni, predvsem pri otrocih, pri katerih je prepoznavanje zgodnjih sprememb precej oteženo (65,66).

Biokemijski označevalec ali biomarker opredelimo kot mero, ki na kvantitativni način označuje proces, ki nas zanima (67). Med neklasične kazalnike ateroskleroze uvrščamo označevalce vnetnega procesa, označevalce poškodbe aterosklerotičnih plakov, proteine akutne faze, ishemične označevalce, označevalce tkivne nekroze in označevalce miokardne disfunkcije. Z njihovim prepoznavanjem lahko pomembno izboljšamo oceno srčno-žilnega tveganja (68).

Da bi odkrili zgodnji srčno-žilni odtis, raziskujejo več novih potencialnih bioloških označevalcev, ki bi omogočili razvoj individualiziranih preventivnih ukrepov (65). V nadaljevanju predstavljamo nekatere izmed njih, ki smo jih uporabili v naši raziskavi.

### 5.1 Molekula poškodbe ledvic-1

Molekula poškodbe ledvic-1 (*angl.* kidney injury molecule-1, KIM-1) je membranski protein v ledvicah, jetrih in vranici, sestavljen iz zunajceličnega in citoplazemskega dela. Preko različnih molekularnih tarč ima različne vloge pri imunskih boleznih in poškodbah ledvic, saj sodeluje pri akutni in kronični poškodbi ledvic ter imunskem in vnetnem procesu. Njegova vloga je odstranjevanje apoptotičnih celic in nekrotičnih fragmentov tkiva, zato je bolj izrazit pri nekaterih boleznih ledvic, kot so ledvične tubulointersticijske in policistične bolezni ledvic (69). Vključen je tudi v proces popravljanja po poškodbi. Zvišanje vrednosti KIM-1 je povezano z obsegom poškodbe ledvic. V splošnem velja za

zgodnji označevalec akutne ledvične poškodbe, a ima potencialno vlogo tudi pri napovedovanju dolgoročnega ledvičnega izida (69,70).

Vrednost KIM-1 se v akutnem in kroničnem stanju pomembno razlikuje. V zgodnji fazi akutne ledvične poškodbe povečano izražanje KIM-1 spodbuja celično fagocitozo, popravi tubulno poškodbo in zavira ledvični vnetni odziv. Kronično so višje ravni KIM-1 povezane s pojavom in razvojem ledvične fibroze (70). Ravni KIM-1 v urinu pomembno korelirajo s pojavnostjo in napovedjo izida KLB, pri hujši ledvični poškodbi pa so ugotovili, da je KIM-1 neodvisen dejavnik tveganja za napredovanje v KLO (71,72).

KLB in srčno-žilne bolezni so tesno povezane. KIM-1 so potrdili kot odličen napovedni kazalnik za odkrivanje akutne tubulne poškodbe pri odraslih bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem, saj je pokazal boljšo napovedno vlogo pri tem, kako lahko spremembe volumskega stanja vodijo do subklinične tubulne poškodbe, ki je tradicionalni označevalci, kot so kreatinin, ocena glomerulne filtracije (*angl.* glomerular filtration rate, GFR), cistatin C in proteinurija ne zaznajo (73). Pri odraslih bolnikih s srčnim popuščanjem KIM-1 povezujejo s večjim tveganjem smrti ali hospitalizacije, neodvisno od GFR, povišano vrednost KIM-1 pa ugotavljajo tudi pri simptomatskem srčnem popuščanju pri bolnikih z očitno normalnim delovanjem ledvic, kar kaže na tubulno poškodbo pri kroničnem srčnem popuščanju (74,75).

O vlogi KIM-1 pri napovedovanju akutne okvare ledvic pri otrocih ni enotnega mnenja in zdi se, da ima zmerno napovedno vrednost (76), saj ima potencial v določenih okoljih, kot je odkrivanje okvare ledvic po kemoterapiji (77). Pri otrocih KIM-1 povezujejo tudi s KLB (78), sladkorno boleznijo (79) in celo z vezikoureteralnim refluksom (80). Debelost, najpomembnejši dejavnik srčno-žilnega tveganja pri otrocih, je bila povezana z višjimi ravni KIM-1 pri otrocih (81,82), kar kaže na možen učinek debelosti na poškodbo ledvičnih tubulov, a vse raziskave o tem niso enotne (83).

## 5.2 Uromodulin

Uromodulin je glikoprotein, ki se sintetizira izključno v ledvicah v epitelnih celicah navzgornjega dela Henleyjeve zanke. Je najpogosteje prisotna beljakovina v normalnem urinu. Njegova funkcija je imunomodulatorna z zaščito pred okužbami sečil. Ob stiku z bakterijami sodeluje pri aktivaciji granulocitov in monocitov ter zavira proliferacijo limfocitov T, zato deluje kot provnetni in protivnetni dejavnik (84,85).

Uromodulin najdemo v urinu in v serumu. Uromodulin v urinu so preučevali pri bolnikih s KLB in ugotovili, da so njegove ravni korelirale z GFR (86). Glede na funkcijo je uromodulin dolgo veljal predvsem za označevalec delovanja ledvic z napovedno vrednostjo pri nekaterih prirojenih ledvičnih boleznih, tubulni funkciji, GFR, ledvičnih kamnih in akutni ledvični poškodbi. Njegova vloga pri srčno-žilnem tveganju je pomembna z več vidikov. Pri napovedovanju srčno-žilnih bolezni je bil uromodulin v urinu in serumu povezan s srčno-žilnim tveganjem (87). Ko so primerjali ravni uromodulina v urinu in serumu, so se slednje pomembno razlikovale, kar kaže, da sta apikalno in bazolateralno izločanje lahko uravnavana različno. Uromodulin v urinu je tesneje povezan z GFR (88), a ima serumski uromodulin boljše napovedno vrednost pri srčno-žilnem tveganju. Višje vrednosti serumskega uromodulina so bile povezane z ugodnim presnovnim profilom, nižjo stopnjo razširjenosti pridruženih bolezni, manjšim tveganjem odpovedi ledvic in s splošno 10-letno umrljivostjo, neodvisno od drugih dejavnikov tveganja za srčno-žilne bolezni (87–91).

Pri otrocih označevalca še niso dovolj raziskali, a obeta pri napovedovanju akutne ledvične poškodbe in ga lahko uporabljamo tudi kot prognostični biološki označevalec za okrevanje po akutni ledvični poškodbi (92). Razliko so ugotovili pri otrocih s sladkorno boleznijo tipa 1 in ugotovili, da so imeli bolniki nižje ravni uromodulina v serumu kot zdravi otroci, hkrati pa je bila raven uromodulina negativno povezana z mikroalbuminurijo (93).

### 5.3 Salusin- $\alpha$ in salusin- $\beta$

Salusin- $\alpha$  in salusin- $\beta$  sta endogena proteina, prisotna v človeški plazmi in človeškem urinu. Uvrščamo ju v nov razred peptidov, ki jih je odkrila bioinformacijska tehnologija. Izražena sta v številnih telesnih tkivih ter – pomembno – tudi v aterosklerotičnih plakih (94,95). Na tvorbo penastih celic imata nasprotni učinek. Salusin- $\alpha$  deluje antiaterogeno, salusin- $\beta$  pa proaterogeno s stimulacijo acil-koencima A: holesterol aciltransferaze-1, encima, ki spodbuja kopičenje estrov holesterola v makrofagih (96) in proliferacijo gladkomišičnih celic žil in žilne fibroze (97).

Po delovanju naj bi bila salusin- $\alpha$  in salusin- $\beta$  povezana z aterosklerozo in srčno-žilnimi boleznimi. Pri odraslih bolnikih s povišanim krvnim tlakom so dokazali nižje ravni salusina- $\alpha$  ter dodatno negativno povezanost z IMT in PWV (98,99). Prav tako sta bila tako salusin- $\alpha$  kot tudi salusin- $\beta$  povezana s stopnjo povišanega krvnega tlaka in z maso levega srčnega prekata (100). Pri bolnikih s koronarno aterosklerozo sta bila salusin- $\alpha$  in v večji meri salusin- $\beta$  povezana s stopnjo koronarne stenoze (101,102), dokazali pa so tudi njuno vpletenost v presnovo lipidov (103) ter povezavo s sladkorno boleznijo pri odraslih (104), a ne tudi z debelostjo (104).

Pri otrocih podatki podpirajo ugotovitve pri odrasli populaciji. Tako je bila koncentracija salusina- $\beta$  višja pri otrocih s primarno povišanim tlakom in je bila tudi pozitivno povezana z Z-vrednostjo ITM in ravnmi trigliceridov (105,106). V drugi raziskavi so ugotovili, da je salusin- $\alpha$  negativno povezan z diastoličnim krvnim tlakom, a pomembne razlike med otroki z normalno telesno težo in otroki s čezmerno telesno težo niso potrdili (107). Podobno sta oba salusina uporabna pri spremljanju učinkovitosti treninga, saj so dokazali znatno izboljšanje obeh kazalnikov pri aerobnem in visokointenzivnem intervalnem treningu (108).

### 5.4 Označevalci oksidativnega stresa in posredniki vnetja

Pri bolnikih s KLB in srčno-žilnimi dejavniki tveganja so bolj pogosto prisotni kazalniki oksidativnega stresa in povišane vrednosti posrednikov vnetja (109). Oksidativni stres opredelimo kot neravnovesje med prostimi radikali in antioksidantnimi mehanizmi, pri



katerem presežek prostih radikalov (zaradi povečane produkcije ali pomanjkanja antioksidantnih mehanizmov) vodi v njihovo vezavo na proteine, lipide in jedrni ali mitohondrijski genetski material ter posledično v celično poškodbo. Molekularnega mehanizma prostih radikalov še niso povsem pojasnili, izsledki raziskav pa kažejo, da so prosti radikali tesno povezani z endotelno disfunkcijo (110) in z njo povezano aterosklerozo, ki danes velja za rezultat vnetnega odziva na endotelno poškodbo (111).

Oksidativni stres in sistemsko vnetje igrata pomembno vlogo pri patogenezi in napredovanju srčno-žilnih bolezni z dokazi o škodljivih učinkih na prizadetost žil in aterosklerozo že zgodaj v življenju. Pred rojstvom intrauterina izpostavljenost sistemskemu vnetju nizke stopnje predstavlja tveganje prezgodnje ateroskleroze in oslabiljene presnovne homeostaze. Zdi se, da je pri podhranjenih plodih zaradi poškodbe mitohondrijev oslabiljena proizvodnja ali aktivnost dušikovega oksida, ki je temelj ustrezne endotelne funkcije. Zdi se, da so nedonošenčki posebej dovzetni za škodljive učinke oksidativnega stresa, ki ga povzročajo hipoksična stanja ali izpostavljenost hiperoksiji. Posledice spremenjenega fetalnega programiranja zaradi prenatalnega neugodnega okolja so dokazali tudi pozneje v življenju in so obetavna tema za raziskave o uporabi antioksidantov (112,113).

Zdi se, da sta v patogenezi povišanega krvnega tlaka pomembni čezmerna proizvodnja prostih kisikovih radikalov zaradi neravnovesja med oksidanti in antioksidanti ter intenzivna lipidna peroksidacija. Stanje oksidativnega stresa je pri otrocih s povišanim krvnim tlakom povezano s poškodbo organov, vključno s hipertrofijo levega prekata in debelino karotidne intime medije. Podobno so bili neinvazivni urinski označevalci oksidativnega stresa povezani z indeksom arterioskleroze. Antioksidativni mehanizmi, kot sta homeostaza tiola/disulfida in homeostaza glutationa, prav tako igrajo pomembno vlogo (114–116).

Debelost, sladkorna bolezen tipa 1 in sladkorna bolezen tipa 2 ter presnovni sindrom so bili povezani s sistemskim vnetjem nizke stopnje, endotelno aktivacijo in stanjem oksidativnega stresa (117,118). Škodljive srčno-žilne učinke označuje več bioloških označevalcev, kot so adipokini, oksidirani lipoproteini z nizko gostoto, hemerin,

katestatin, homocistein, topni E-selektin, interlevkin 6 , faktor tumorske nekroze alfa in drugi (119–122). V skupini bolnikov s srčno-žilnimi težavami so bili spremenjeni tudi endogeni antioksidanti, kot so dušikov oksid, poliamini, pridobljeni iz arginina, karoteni in tokoferoli ter vitamin D in bilirubin (123).

Pri otrocih s KLB in KLO z nadomestnim ledvičnim zdravljenjem so zaradi bolezni in zdravljenja dokazali povišano raven oksidativnega stresa in sistemskega vnetja (124). Hemodializa je bila povezana s povečano izgubo antioksidantov in antioksidativnih vitaminov, kar je povzročilo epizode oksidativnega stresa, povezanega s stopnjo srčne disfunkcije (124,125). Imunosupresivno zdravljenje s takrolimusom ali ciklosporinom je bilo podobno povezano z manjšo razpoložljivostjo dušikovega oksida in povečanjem reaktivnih kisikovih vrst, kar je prispevalo k hipertenziji po presaditvi ledvic (126).

Zaključimo lahko, da sta sistemsko vnetje in oksidativni stres vključena v patogenezo in srčno-žilne manifestacije več kroničnih otroških bolezni. Uvedba metod za določanje stanja oksidantov in antioksidantov v klinično prakso ponuja perspektivo za boljše vrednotenje vnetja nizke stopnje pri kroničnih boleznih pa tudi za zagotavljanje novih raziskav o uporabi antioksidantov pri otroških srčno-žilnih boleznih. S tem se odpira širok spekter biokemijskih označevalcev, ki jih raziskujejo v klinični praksi. Nekatere omenjamo v naslednjem poglavju.

## 5.5 Drugi novejši označevalci srčno-žilne ogroženosti

Pojavljajo se tudi drugi biokemijski označevalci srčno-žilnega tveganja, vključno z označevalci, ki so regulatorji presnovne homeostaze in vnetnih poti. Nova odkritja lahko zagotovijo nove informacije o vzročnih bioloških poteh, ki prispevajo k bolezni, kar je temelj nadaljnjih raziskav o zdravljenju, specifičnem za pot, in individualiziranem zdravljenju. Pri odraslih preučujejo dodatne označevalce, kot so adropin, rastni diferenciacijski faktor 15, tkivni zaviralec metaloproteinaze-1, beta-2-mikroglobulin, adrenomedulin, družina lektinske domene tipa C 3-členski B, inzulinu podoben rastni dejavnik 1, butirilholinesteraza, paraoksonaza 1, inzulinu podoben rastni dejavnik, ki veže protein 1, inzulinu podoben rastni dejavnik, ki veže protein 2, kontaktin-1, kalikrein

B1, periferni mielinski protein 2, arabinogalaktan protein 1, topni receptor za napredne končne produkte glikacije, nekarboksilirani matrični protein Gla in matrična metaloproteinaza 9 (127,128). V teku so številne raziskave, da bi napovedali miokardni infarkt pri odraslih, medtem ko se v novejših raziskavah pri otrocih osredotočajo na napovedovanje zgodnje srčno-žilne bolezni pri debelih otrocih (123). Poleg predstavljenih označevalcev največ raziskujejo rezistin, leptin, mieloperoksidazo, inhibitor aktivatorja plazminogena 1, adiponektin, interlevkin 6 in druge vnetne označevalce, kot so interlevkin 10, faktor tumorske nekroze alfa, trombomodulin in drugi (127,129).

Z bliskovito hitrostjo raziskujejo tudi mikroribonukleinske kisline (miRNK), nekodirajoč ribonukleinski zapis. Njihova vpletenost v srčno-žilni sistem se je pokazala z njihovimi osnovnimi funkcijami v vseh tipih celic, ki so pomembne za srčno-žilni sistem (endotelne celice, srčna mišica, gladke mišice, vnetne celice in fibroblasti), zato predvidevajo, da so neposredno vključene v razvoj srčno-žilnih bolezni. Preučujejo njihovo uporabo pri diagnosticiranju, napovedovanju izida in zdravljenju (130). Nekatere od miRNK so prepoznali tudi pri otrocih z debelostjo in nealkoholno maščobno boleznijo jeter, kar potrjuje, da so obetavno prihodnje diagnostično in prognostično orodje (131).

## 6 CILJI IN HIPOTEZE

### 6.1 Cilji

Cilji doktorske disertacije slonijo na proučevanju novejših diagnostičnih metod v pediatrični nefrologiji. Osredotočili se bomo predvsem na raziskovanje uporabnosti ultrazvočne elastografije, novejše ultrazvočne metode, ki omogoča ocenjevanje elastičnosti tkiv, ter na nekatere novejše označevalce ledvične oziroma srčno-žilne poškodbe.

Z raziskavo bomo omogočili in spodbudili uvajanje ultrazvočne elastografije v klinično delo, ocenili njen doprinos k celostni obravnavi bolnikov ter ovrednotili nekatere novejše označevalce srčno-žilne in ledvične poškodbe, ki so pomembni pri odkrivanju zgodnjih zapletov povišanega krvnega tlaka in KLB in jih z običajnimi metodami ne zaznamo. S presečno raziskavo želimo torej ugotoviti in opredeliti uporabnost novejših diagnostičnih metod in laboratorijskih kazalnikov pri obravnavi kroničnih nefroloških pediatričnih bolnikov, ki je za klinično delo še ne poznamo. V raziskavi bomo ugotavljali uporabnost ultrazvočne elastografije ledvic in jeter ter nekaterih novih bioloških označevalcev ledvične okvare in srčno-žilnega tveganja pri otrocih z različnimi dejavniki tveganja, in sicer pri otrocih s povišanim krvnim tlakom in z debelostjo ali brez nje ter pri otrocih s kronično ledvično okvaro. Pri vseh preiskovancih bomo izmerili elastičnost jeter in ledvic, določili navedene biološke označevalce v vzorcu krvi ter jih primerjali s klasičnimi in nekaterimi novejšimi srčno-žilnimi dejavniki (kot sta meritev telesne sestave ter hitrost pulznega vala) in kliničnim stanjem bolnika, da bi ocenili njihov dejanski pomen. Podobno bomo postopali pri skupini zdravih otrok in na koncu skupini tudi primerjali.

Cilj preventivne nefrologije je namreč ugotoviti čim bolj zgodnje spremembe ledvic in srčno-žilnega sistema, opredeliti tveganje poslabšanj in podati napoved izida omenjenih sprememb.

## 6.2 Hipoteze

1. Z ultrazvočno elastografijo lahko zanesljivo izmerimo elastičnost jeter in ledvic tudi pri otrocih.
2. Parametri ultrazvočne elastografije jeter in ledvic so pri otrocih in mladih odraslih s hipertenzijo, čezmerno telesno težo in ledvično okvaro v primerjavi s kontrolno skupino zdravih otrok pomembno višji.
3. Serumske vrednosti molekule KIM-1 so pri otrocih in mladih odraslih z ledvično okvaro, čezmerno telesno težo in hipertenzijo v primerjavi s kontrolno skupino zdravih otrok pomembno višje.
4. Serumska vrednost uromodulina je pri otrocih z ledvično okvaro ali hipertenzijo v primerjavi s kontrolno skupino zdravih otrok pomembno nižja.
5. Serumska vrednost salusina- $\beta$  je pri otrocih in mladih odraslih s hipertenzijo v primerjavi s kontrolno skupino zdravih otrok pomembno višja.
6. Serumske vrednosti označevalca oksidativnega stresa, superoksidne dismutaze, so pri otrocih in mladih odraslih z ledvično okvaro ali hipertenzijo v primerjavi s kontrolno skupino zdravih otrok pomembno nižje.
7. Serumske vrednosti označevalca vnetja, receptorja za interleukin 2, so pri otrocih in mladih odraslih z ledvično okvaro ali hipertenzijo v primerjavi s kontrolno skupino zdravih otrok pomembno višje.

## 6.3 Pričakovani izvorni znanstveni prispevki

Ultrazvočna elastografija in naštetih označevalci imajo potencial za dodatno oceno srčno-žilne in ledvične ogroženosti. Gre za novo ultrazvočno metodo in novejši biokemijske označevalce, katerih vloge v pediatriji še niso natančno opredelili. Pričakujemo, da bomo v doktorski disertaciji ovrednotili pomen novejših diagnostičnih metod in označevalcev pri obravnavi mladih bolnikov s srčno-žilno in ledvično ogroženostjo.

Z doktorsko disertacijo želimo uveljaviti ultrazvočno elastografijo kot del rutinske obravnave in razširiti njeno uporabo tudi na druga področja v pediatriji. Naša želja je, da bi biokemijske kazalnike, ki se bodo v doktorski disertaciji izkazali kot pomembni, s

pridom uporabljali tudi v rutinskem delu pri ocenjevanju srčno-žilnega in ledvičnega tveganja.

#### 6.4 Predpostavke in morebitne omejitve

Predpostavljamo, da bomo bolnike z ledvično okvaro in hipertenzijo pridobili med obravnavami v bolnišnici, težje pa bomo zagotovili starostno ekvivalentne zdrave preiskovance (tj. kontrole), saj se ti navadno ne zdravijo v bolnišnici. Dodatna omejitev je epidemiološka slika, ki onemogoča rekrutacijo večjega števila bolnikov naenkrat.

Predpostavljamo, da bomo ultrazvočno elastografijo lahko izvajali le pri otrocih, ki so starejši od pet let ali celo več, saj je za izvedbo kakovostne preiskave potrebno bolnikovo sodelovanje. Ultrazvočno elastografijo bo izvajala le ena oseba, doktorska kandidatka, ki se je metode priučila pri izkušenem radiologu. Čeprav je ultrazvočna elastografija preprosta metoda, se z meritvijo jeter in obeh ledvic preiskava bistveno podaljša, predvsem na račun meritve elastičnosti ledvic, ki je zaradi manjšega in bolj prekrvljenega parenhima tehnično težje izvedljiva.

Pri preiskovancih bomo poleg ultrazvočne elastografije in določitve novejših bioloških označevalcev opravili še druge novejše funkcionalne preiskave ter opredelili klasične srčno-žilne kazalnike ogroženosti, kar poveča breme preiskovancev, predvsem zdrave populacije. Pomembna omejitev je odsotnost zlatega standarda za ugotavljanje srčno-žilne prizadetosti in ateroskleroze pri otrocih, s katerim bi lahko naše rezultate primerjali.

## 7 PREISKOVANCI IN METODE DE LA

### 7.1 Preiskovanci

V raziskavo je bilo vključenih 96 bolnikov, ki so bili napoteni na Kliniko za pediatrijo Univerzitetnega kliničnega centra Maribor zaradi obravnave KLB ali povišanega krvnega tlaka, ter 33 posameznikov, ki so bili obravnavani v nefrološki ambulanti zaradi funkcionalne motnje ali stanja po enkratni okužbi sečil brez dodatne patologije in so tako služili kot kontrolna skupina.

Preiskovance smo razdelili v tri skupine. V prvo skupino smo vključili 46 bolnikov s KLB (S1 – skupina 1, razpon starosti 7–26 let), v drugo skupino otroke s povišanim krvnim tlakom (S2 – skupina 2, razpon starosti 6–20 let) ter v tretjo skupino 33 zdravih otrok, najstnikov in mladih odraslih (kontrolna skupina, razpon starosti 7–22 let).

Bolnike s KLB, opredeljeno s prisotnostjo strukturne ali funkcionalne ledvične bolezni, ki traja več kot tri mesece, smo povabili k sodelovanju v raziskavi v okviru bolnišničnega zdravljenja in izvedli meritev ledvične funkcije z ioheksolom. Slednja je bila del ločene raziskave, vendar nam je omogočila natančno opredelitev bolnikov glede na stopnjo KLB. Večina bolnikov je imela KLB stopnje 1 ali KLB stopnje 2, trije bolniki pa so imeli napredovalo KLB stopnje 3 ali več. Osnovna diagnoza se je med udeleženci zelo razlikovala, saj je vključevala spekter stanj – od prirojenih anomalij ledvic in sečil ter cističnih bolezni ledvic do nefrotskega sindroma in nekaterih drugih redkih entitet.

Diagnozo povišan krvni tlak smo postavili v skladu z diagnostičnimi smernicami in starostno odvisnimi mejnimi vrednostmi (50). Bolnike s povišanim krvnim tlakom smo k sodelovanju v raziskavi povabili med srčno-žilno obravnavo v okviru bolnišničnega zdravljenja.

Kontrolno skupino so sestavljali skrbno izbrani posamezniki, ki so bili na obravnavi v nefrološki ambulanti zaradi funkcionalnih motenj sečil (motnje uriniranja) ali po enkratni okužbi sečil z normalnim izvidom UZ sečil, in predstavljajo skupino zdravih otrok. Ob njihovi vključitvi smo izključili tudi debelost in prisotnost druge akutne ali kronične bolezni, v smislu akutne ali kronične vnetne bolezni, ki bi lahko vplivale na določanje

označevalcev vnetja ali oksidativnega stresa. Slednje velja tudi za obe raziskovalni skupini, kjer smo izključili izvenledvične akutne ali kronične vnetne bolezni.

V vseh primerih smo starše, zakonite zastopnike ali v primeru polnoletnosti bolnike same pisno seznanili s potekom raziskave, nato pa so podpisali izjavo o zavestni privolitvi v sodelovanje. Raziskava je potekala v skladu s Helsinško deklaracijo in je bila odobrena s strani Komisije za medicinsko etiko Univerzitetnega kliničnega centra Maribor (UKC-MB-KME-35/20) in Komisije Republike Slovenije za medicinsko etiko (0210-372/2020/6). Preiskovance smo v raziskavo vključevali od aprila 2021 do novembra 2022.

Izraz preiskovanec ali bolnik v doktorski disertaciji uporabljamo kot nevtralen izraz za osebe moškega in ženskega spola.

## 7.2 Metode dela

Pri vseh udeležencih smo opravili antropometrične meritve (telesna višina, telesna teža, obseg pasu in bokov) ter preiskovance dodatno označili kot čezmerno težke oz. debele (v skladu z mednarodnimi mejnimi vrednostmi za ITM nad 85. percentilom za čezmerno telesno težo oziroma nad 95. percentilom za debelost (132)) in normalno prehranjene, med katere smo glede na vključitvena merila uvrstili celotno kontrolno skupino.

Pri vseh vključenih smo izmerili krvni tlak z oscilometrično metodo (Omron Healthcare Co., Japonska), določili hitrost pulznega vala in opravili analizo telesne sestave z uporabo bioimpedance (Nutrilab Bioimpedance, Akern 2016), ki je pri manjšem številu preiskovancev nismo izvedli. Pri vseh bolnikih smo opravili tudi 24-urno merjenje krvnega tlaka in izračunali povprečno dnevno vrednost, medtem ko pri kontrolni skupini celodnevne meritve nismo uspeli izpeljati, zato smo zabeležili le enkratno meritev krvnega tlaka.

Pri vseh preiskovancih smo opravili UE jeter in ledvic. Nato smo odvzeli kri in urin za oceno delovanja ščitnice, oceno delovanja ledvic, poškodbo jeter, določanje lipidograma, vitamina D in homocisteina ter oceno albuminurije. V vzorcih smo določili tudi vrednosti naslednjih novejših bioloških označevalcev: KIM-1, uromodulin, salusin- $\beta$ ,



superoksidno dismutazo (označevalec oksidativnega stresa) in receptor za interleukin 2 (IL-R2, kazalnik vnetja).

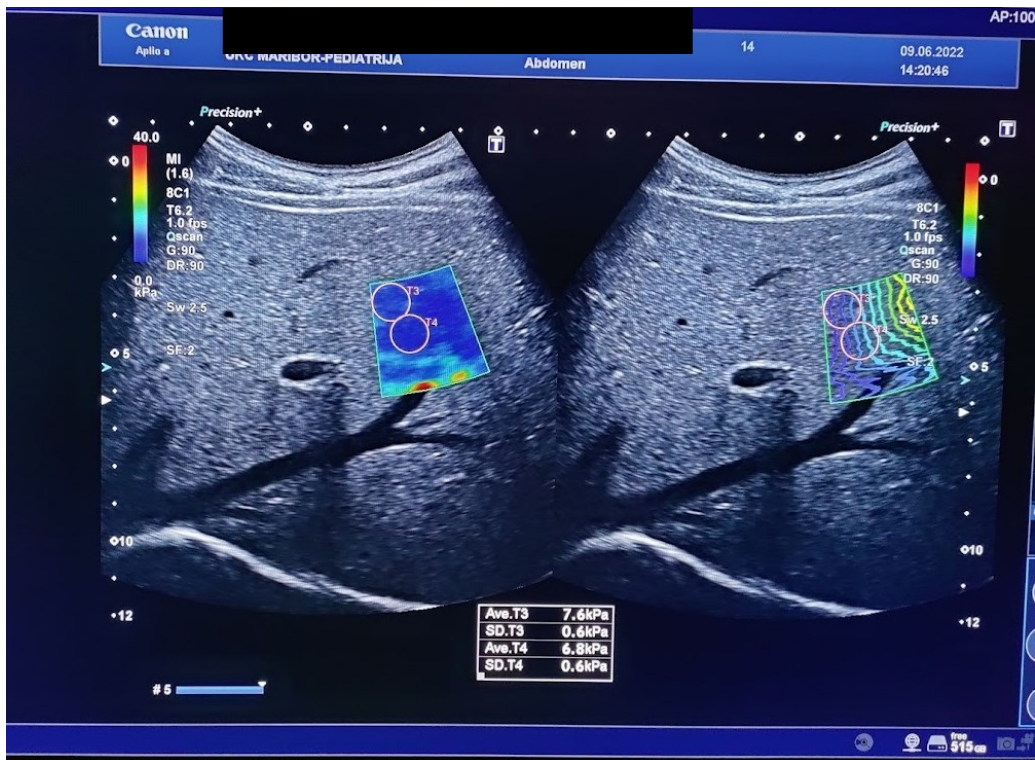
Pri bolnikih s povišanim krvnim tlakom smo med bolnišničnim zdravljenjem opravili rutinski UZ trebuha in meritve IMT obeh karotidnih arterij, ocenili morebitno prisotnost hipertrofije levega prekata ter določili raven inzulina v okviru oralnega glukoznega tolerančnega testa (OGTT).

### 7.2.1 Protokol UE

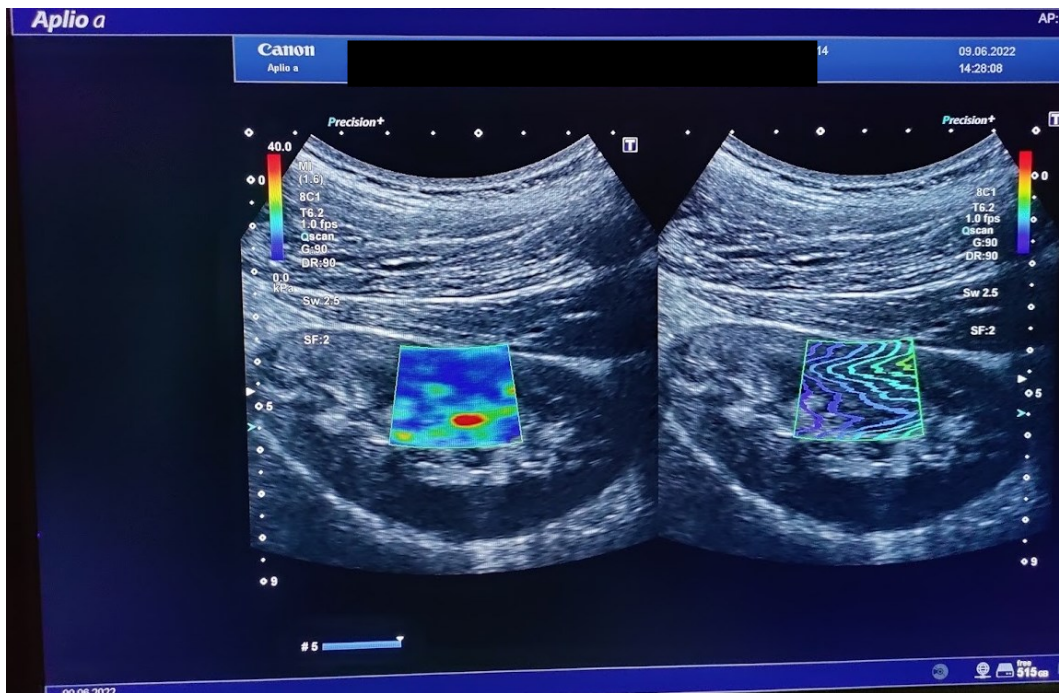
V raziskavi smo za izvedbo UE jeter in ledvic uporabili 2D elastografijo s strižnimi valovi z ultrazvočno napravo Canon Aplio a (Canon Medical Systems; Otawara, Japonska). Preiskovanec je glede na splošna priporočila pri merjenju elastičnosti jeter ležal na hrbtu, pri merjenju elastičnosti ledvic pa zaradi boljše retroperitonealne preglednosti ledvic na trebuhu. Pred meritvijo je moral zadržati dih (133). Z UZ sondo smo nato prikazali tarčni organ in na zelenem mestu uporabili ustrezno programsko opremo (Slika 7.5 in Slika 7.6). Z uporabo kazalnika smo v jetrih določili 13 področij, v ledvicah pa 10 področij (manjši organ, težja dostopnost) meritev elastičnosti. V ledvicah smo vedno merili le področje ledvične skorje.

UZ sonda je zaznala spremembo hitrosti premikanja organa, izračunala srednjo vrednost meritev in ocenila elastičnost organa (Slika 7.7). Ker rezultati v programski opremi vključujejo hitrostni modul (m/s) in oceno elastičnosti v tlačnem modulu (kPa), so vsi rezultati podani z obema moduloma, ki sta kolinearna, saj drugi izhaja iz prvega.

Kakovost meritve smo zagotovili z navodili proizvajalca, po katerih je meritev kakovostna pri vrednosti standardnega odklona  $< 20\%$  (Slika 7.5) in razmerju interkvartilni rang/mediana  $< 30\%$  (Slika 7.7).



Slika 7.5: Primer elastografije jeter.



Slika 7.6: Primer elastografije ledvic.

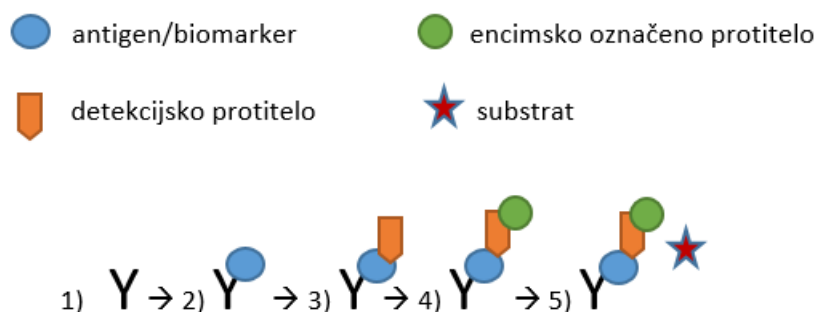
	Speed[m/s]		Elasticity[kPa]		Depth[cm]
	Average	SD	Average	SD	
1	1.73	0.07	8.8	0.8	3.2
2	1.57	0.08	7.2	0.8	4.1
3	1.80	0.08	7.6	0.8	3.7
4	1.52	0.08	6.8	0.6	4.6
5	1.17	0.09	4.0	0.7	3.8
6	1.31	0.08	5.0	0.7	3.5
7	1.32	0.08	5.0	0.8	4.8
8	1.18	0.19	3.9	1.3	3.9
9	1.88	0.10	8.1	1.0	3.3
10	1.53	0.13	6.9	1.2	2.4
11	1.46	0.10	6.2	0.9	2.5
12	1.70	0.17	8.8	1.8	3.2
13	1.60	0.05	7.5	0.5	2.8
Mean	1.47		6.4		
SD	0.18		1.5		
Median	1.53		6.9		
IQR	0.29		2.5		
IQR/Median	0.19		0.36		

Slika 7.7: Primer rezultata ultrazvočne elastografije, kot ga poda naprava z uporabo modula hitrost (m/s) in modula elastičnost (kPa) ter z navajanjem povprečja in standardnega odklona oziroma mediane in interkvartilnega razpona ter njunim razmerjem kot merila kakovosti rezultatov.

## 7.2.2 Določanje bioloških označevalcev

Novejše biološke označevalce (KIM-1, uromodulin, salusin- $\beta$ , superoksidna dismutaza in IL-R2) so določili v vzorcih krvi na Oddelku za laboratorijsko diagnostiko Univerzitetnega kliničnega centra Maribor po zaključenem zbiranju vzorcev.

Za zaznavanje bioloških označevalcev so uporabili encimsko imunoabsorpcijsko preiskavo (*angl.* enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA), ki temelji na vezavi biološkega označevalca z encimom, ki je vezan na trdnem nosilcu in ki omogoči spremembo barve substrata na trdnem nosilcu ter s tem zaznavanje prisotnosti preiskovanega biološkega označevalca (134). Princip preiskave prikazujemo na Sliki 7.8.



Slika 7.8: Shematski prikaz encimske imunoadsorpcijske preiskave. Povzeto po Nimse et al. (135).

*Opomba: 1) na trdnem nosilcu so vezana protitelesa; 2) dodamo preiskovančev vzorec in preiskovana molekula se veže na pritrjeno protitelo; 3) dodamo detekcijsko protitelo, ki se veže na preiskovano molekulo; 4) dodamo encimsko označeno protitelo, ki se veže na detekcijsko protitelo; 5) dodamo substrat, ki ob prisotnosti encima spremeni barvo in omogoča zaznavo preiskovane molekule.*

Preiskave so izvajali usposobljeni strokovnjaki po navodilih komercialno pridobljenih kompletov za zaznavanje preiskovanih bioloških označevalcev. Na mikroplošče, na katere so prej nanесли specifična protitelesa za iskani biološki kazalnik, so v vdolbinice pipetirali vzorce preiskovancev in morebitni prisotni označevalci so se vezali na pritrjeno telo. Nato so pipetirali še detekcijska protitelesa in dodajali substrat. Tako se je razvila barva, katere intenzivnost so izmerili in tako določili količino prisotnega označevalca.

Za določanje bioloških označevalcev KIM-1, salusin- $\beta$  in superoksidna dismutaza so uporabili predpripravljene komplete podjetja Cusabio<sup>®</sup>, za določanje IL-R2 Quantikine<sup>®</sup>, za uromodulin pa DuoSet<sup>™</sup> ELISA (Biotechne, R&D Systems). Pri določanju KIM-1 je bila najnižja detekcijska koncentracija 0,3 ng/ml, pri superoksidni dismutazi in uromodulinu v serumu pa 62,5 pg/ml. Nižjih vrednosti ni bilo mogoče določiti. Zato smo pri preiskovancih z nižjimi vrednostmi v statistično analizo vključili omenjene mejne vrednosti.

### 7.3 Statistična analiza

Statistično analizo smo opravili s programom SPSS Statistics (IBM, verzija 22) z opisno statistiko za opredelitev kohorte preiskovancev. Porazdelitev spremenljivk smo ocenili s Kolmogorov-Smirnovim testom in Shapiro-Wilkovim testom. Ker spremenljivke niso bile porazdeljene normalno, smo rezultate predstavili z izračunom mediane in interkvartilnega razpona (*angl.* interquartile range, IQR). Kategorične spremenljivke, kot sta spol in debelost, smo predstavili kot števila z relativnimi deleži. Nato smo uporabili neparametrične teste, tj. Mann-Whitneyjev test za ocenjevanje razlik med dvema skupinama (npr. med skupino otrok s KLB in kontrolno skupino) in Kruskal-Wallisov test (neparametrični test ANOVA) za analizo razlik med vsemi tremi skupinami. Za kategorične spremenljivke smo uporabili neparametrični test  $\chi^2$ . Vrednosti UE smo primerjali tudi z ostalimi spremenljivkami in v ta namen izračunali Spearmanov korelacijski koeficient. Nazadnje smo vpliv različnih novejših označevalcev ocenili še z linearnim regresijskim modelom. Kot statistično pomembno smo opredelili vrednost  $p < 0,05$ .

## 8 REZULTATI

### 8.1 Osnovne značilnosti preiskovancev

V raziskavo smo vključili skupaj 129 preiskovancev. V skupini 1 je bilo 46 bolnikov s KLB (29 fantov in 17 deklet) in z mediano starosti 16 let (IQR 5 let), v skupini 2 je bilo 50 bolnikov s povišanim krvnim tlakom (41 fantov in 9 deklet) z mediano starosti 15 let (IQR 6 let), v kontrolni skupini pa 33 preiskovancev (14 fantov in 19 deklet) z mediano starosti 14 let (IQR 5 let). Po starosti se skupine med seboj niso pomembno razlikovale ( $p = 0,449$ ; Kruskal-Wallisov test). V raziskovani skupini je bilo pomembno več fantov, v kontrolni skupini pa deklet ( $p = 0,001$ ; test  $\chi^2$ ).

Antropometrične meritve s komponentami analize telesne sestave, meritve krvnega tlaka in hitrosti pulznega vala s primerjavami med skupinami prikazujemo v Tabeli 8.2. V skupini 2 je pomembno povišana vrednost ITM in ostalih antropometričnih meritev, kar kaže na velik delež bolnikov, ki ima z debelostjo povezano hipertenzijo. Statistično pomembno višje so tudi antropometrične meritve v skupini 1, v kateri čezmerna prehranjenost ni bila izključitveni dejavnik. Sistolični tlak se je pri bolnikih pomembno razlikoval od sistoličnega tlaka v kontrolni skupini, medtem ko je bil diastolični tlak v obeh skupinah podoben. V hitrosti pulznega vala med skupinama ni bilo statistično pomembnih razlik.

Rezultati analize telesne sestave se med skupinama pomembno razlikujejo, in sicer v skupini 2 v vseh komponentah, v skupini 1 pa v vseh komponentah, razen v količini maščobnega tkiva. Količina maščobnega tkiva pomembno izstopa v skupini 2, kar prav tako kaže na velik delež bolnikov, ki imajo z debelostjo povezano hipertenzijo.

Tabela 8.2: Antropometrične meritve, analiza telesne sestave, vrednosti krvnega tlaka in hitrosti pulznega vala znotraj posameznih skupin.

Spremenljivka	S1 (N = 46) p: S1–K (MW)	S2 (N = 50) p: S2–K (MW)	K (N = 33)	p: S1–S2 (MW)	KW
telesna višina (cm)	171 (17) p = 0,059	172 (22) <b>p = 0,024</b>	163 (16)	p = 0,504	p=0,055
telesna teža (kg)	62 (26,5) <b>p = 0,031</b>	77,3 (25,1) <b>p &lt; 0,001</b>	53 (19,8)	<b>p = 0,002</b>	<b>p &lt; 0,001</b>
ITM (kg/m <sup>2</sup> )	21,25 (6,2) p = 0,050	26,4 (5,7) <b>p &lt; 0,001</b>	19,9 (3,1)	<b>p &lt; 0,001</b>	<b>p &lt; 0,001</b>
obseg pasu (cm)	75 (16) <b>p = 0,033</b>	89 (15) <b>p &lt; 0,001</b>	70 (10)	<b>p &lt; 0,001</b>	<b>p &lt; 0,001</b>
obseg bokov (cm)	84 (17) p = 0,375	96 (16) <b>p &lt; 0,001</b>	84 (11)	<b>p = 0,001</b>	<b>p &lt; 0,001</b>
sistolični tlak (mmHg)	120 (11) <b>p = 0,008</b>	131 (13) <b>p &lt; 0,001</b>	116 (15)	<b>p &lt; 0,001</b>	<b>p &lt; 0,001</b>
diastolični tlak (mmHg)	70 (13) p = 0,917	71 (11) p = 0,638	69 (11)	p = 0,557	p = 0,816
PWV (m/s)	6,1 (1,6) p = 0,843	6,2 (1,5) p = 0,625	6,0 (1,2)	p = 0,707	p = 0,868
telesna sestava	S1 (N=37)	S2 (N=46)	K (N=31)		
FFM (kg/m)	48,2 (19,1) <b>p = 0,016</b>	55,5 (18,8) <b>p &lt; 0,001</b>	40,9 (10,7)	p = 0,086	<b>p &lt; 0,001</b>
TBW (l/m)	37,4 (14,5) <b>p = 0,027</b>	41,9 (13,1) <b>p &lt; 0,001</b>	32,6 (7,2)	p = 0,082	<b>p &lt; 0,001</b>
ECW (l/m)	16,3 (4,9) <b>p = 0,021</b>	17,2 (6,2) <b>p = 0,001</b>	13,8 (4)	p = 0,122	<b>p = 0,002</b>
BCM (kg/m)	27,6 (15,5) <b>p = 0,047</b>	32,8 (12,1) <b>p &lt; 0,001</b>	22,8 (6,8)	p = 0,080	<b>p &lt; 0,001</b>
FM (kg/m)	10,5 (8,6) p = 0,631	20,95 (14,1) <b>p &lt; 0,001</b>	11,8 (5,7)	<b>p &lt; 0,001</b>	<b>p &lt; 0,001</b>
PA (°)	6,7 (1,3) <b>p = 0,003</b>	6,95 (1,4) <b>p &lt; 0,001</b>	6 (1)	p = 0,190	<b>p &lt; 0,001</b>

Opomba: Rezultati so predstavljeni kot mediana (interkvartilni razpon) in njihove primerjave. S1/S2–K/S2 prikazuje primerjavo med skupinama z uporabo Mann-Whitneyjevega testa, v zadnjem stolpcu pa je primerjava med skupinami z uporabo Kruskal-Wallisovega testa.

Legenda: S1 – skupina bolnikov s kronično ledvično boleznijo, S2 – skupina bolnikov s povišanim krvnim tlakom, K – kontrolna skupina, MW – Mann-Whitneyjev test, KW – Kruskal-Wallisov test, ITM – indeks telesne mase, FFM – masa brez maščob, TBW – količina vode v telesu, ECW – količina vode v zunajceličnem prostoru, BCM – masa celic, FM – masa maščob, PA – fazni kot, PWV – hitrost pulznega vala.

V Tabeli 8.3 na podoben način prikazujemo rezultate laboratorijskih preiskav krvnih in urinskih vzorcev. Skupine se pomembno razlikujejo v vrednostih hemoglobina, jetrnih encimov, kazalnikov ledvične funkcije z albuminurijo, urata, lipidograma in homocisteina.

Tabela 8.3: Rezultati laboratorijskih preiskav znotraj posameznih skupin.

Spremenljivka	S1 (N = 46) p: S1–K (MW)	S2 (N = 50) p: S2–K (MW)	K (N = 33)	p: S1–S2 (MW)	KW
TSH (mU/l)	2,3 (1,3) p = 0,885	2,1 (1,7) p = 0,726	2,4 (1)	p = 0,828	p = 0,935
T3 (pmol/l)	5,7 (0,8) p = 0,447	6,1 (,3) p = 0,366	5,9 (1,3)	p = 0,068	p = 0,193
T4 (pmol/l)	16,4 (3,2) p = 0,198	15,5 (2,8) p = 0,885	15,6 (2,5)	p = 0,269	p = 0,400
hemoglobin (g/l)	142 (23) p = 0,036	148 (46) p < 0,001	137 (10)	p = 0,026	p < 0,001
glukoza (mmol/l)	4,7 (0,5) p = 0,721	4,6 (0,5) p = 0,247	4,7 (0,5)	p = 0,481	p = 0,513
AST (μkat/l)	0,3 (0,1) p = 0,850	0,34 (0,1) p = 0,082	0,28 (0,2)	p = 0,070	p = 0,110
ALT (μkat/l)	0,36 (0,2) p = 0,514	0,51 (0,2) p < 0,001	0,35 (0,1)	p = 0,001	p < 0,001
GGT (μkat/l)	0,37 (0,1) p = 0,040	0,46 (0,2) p < 0,001	0,35 (0,1)	p = 0,007	p < 0,001
bilirubin (μmol/l)	9,5 (7) p = 0,262	10 (9) p = 0,365	10,5 (10)	p = 0,840	p = 0,514
sečnina (mmol/l)	5,4 (1,5) p < 0,001	4,5 (1,7) p = 0,139	4,2 (1,4)	p = 0,001	p < 0,001
kreatinin (μmol/l)	85 (25)	66,5 (23)	57 (19)	p < 0,001	p < 0,001



	<b>p &lt; 0,001</b>	<b>p = 0,006</b>			
<b>cistatin C (mg/l)</b>	0,98 (0,2) <b>p = 0,003</b>	0,91 (0,2) p = 0,286	0,88 (0,2)	<b>p = 0,028</b>	<b>p = 0,008</b>
<b>urat (μmol/l)</b>	332 (141) <b>p &lt; 0,001</b>	337 (113) <b>p &lt; 0,001</b>	253 (61)	p = 0,514	<b>p &lt; 0,001</b>
<b>celokupni holesterol (mmol/l)</b>	4,44 (1,2) p = 0,071	4,42 (0,9) <b>p = 0,007</b>	4 (1,1)	p = 0,622	<b>p = 0,031</b>
<b>LDL (mmol/l)</b>	2,7 (0,8) <b>p = 0,012</b>	2,7 (1) <b>p = 0,002</b>	2,2 (0,7)	p = 0,437	<b>p = 0,005</b>
<b>HDL (mmol/l)</b>	1,48 (0,4) p = 0,265	1,3 (0,4) <b>p = 0,002</b>	1,56 (0,6)	<b>p = 0,045</b>	<b>p = 0,007</b>
<b>trigliceridi (mmol/l)</b>	0,76 (0,3) p = 0,619	1,02 (0,6) <b>p = 0,001</b>	0,73 (0,6)	<b>p &lt; 0,001</b>	<b>p &lt; 0,001</b>
<b>lipoprotein (a) (mg/l)</b>	80 (246) p = 0,775	73 (325) p = 0,868	90 (250)	p = 0,824	p = 0,950
<b>APOA1 (g/l)</b>	1,4 (0,3) p = 0,162	1,4 (0,2) p = 0,073	1,46 (0,3)	p = 0,907	p = 0,189
<b>APOB (g/l)</b>	0,77 (0,2) <b>p = 0,030</b>	0,76 (0,3) <b>p = 0,012</b>	0,67 (0,2)	p = 0,521	<b>p = 0,025</b>
<b>vitamin D (nmol/l)</b>	59,5 (26) p = 0,758	54,1 (20) p = 0,792	52,9 (31)	p = 0,374	p = 0,714
<b>homocistein (μmol/l)</b>	10,2 (5,7) <b>p &lt; 0,001</b>	8,1 (3,2) p = 0,223	8 (2,9)	<b>p = 0,008</b>	<b>p = 0,001</b>
<b>količina proteinov v 24-urnem zbirku urina (g/dan)</b>	0,14 (0,1)	0,15 (0,1)	/	p = 0,793	p = 0,793
<b>albumin/kreatinin v urinu (g/mol)</b>	2 (4,2) p = 0,063	0,8 (0,7) p = 0,046	1,1 (0,9)	<b>p = 0,002</b>	<b>p = 0,003</b>

Opomba: Rezultati so predstavljeni kot mediana (interkvartilni razpon) in njihove primerjave. S1/S2–K/S2 prikazuje primerjavo med skupinama z uporabo Mann-Whitneyjevega testa, v zadnjem stolpcu pa je primerjava med skupinami z uporabo Kruskal-Wallisovega testa.

Legenda: S1 – skupina bolnikov s kronično ledvično boleznijo, S2 – skupina bolnikov s povišanim krvnim tlakom, K – kontrolna skupina, MW – Mann-Whitneyjev test, KW – Kruskal-Wallisov test, TSH – tirotropni hormon, T3 – trijodtironin, T4 – tiroksin, AST – aspartat aminotransferaza, ALT – alanin aminotransferaza, GGT – gama-glutamil transferaza, LDL – lipoprotein z nizko gostoto, HDL – lipoprotein z visoko gostoto, APOA1 – apolipoprotein A1, APOB – apolipoprotein B.

Zaradi izstopajočih razlik v antropometričnih meritvah in čezmerne prehranjenosti pri bolnikih smo vse preiskovance ponovno razdelili v dve skupini – čezmerno prehranjeni ali debeli preiskovanci z ITM nad 85. percentilom (SD1) in normalno prehranjeni otroci (SD2). V prvi skupini je bilo 51 otrok (40 fantov, 11 deklet) z mediano starosti 15 let (IQR 6 let), v drugi skupini pa 78 otrok (44 fantov, 34 deklet) z mediano starosti 15 let (IQR 5 let). Podobno smo obe skupini primerjali glede na raziskovane spremenljivke in laboratorijske parametre, ki jih prikazujemo v Tabeli 8.4 in Tabeli 8.5. Preiskovanci so se pričakovano razlikovali glede na antropometrične meritve, meritve telesne sestave in sistolični tlak pa tudi v vrednostih nekaterih laboratorijskih preiskav (hemoglobin, jetrni encimi, urat, lipidogram in albuminurija).

Tabela 8.4: Antropometrične meritve, analiza telesne sestave, vrednosti krvnega tlaka in hitrosti pulznega vala znotraj posameznih skupin, razdeljenih glede na indeks telesne mase.

<b>Spremenljivka</b>	<b>SD1 (N = 51)</b>	<b>SD2 (N = 78)</b>	<b>MW</b>
<b>telesna višina (cm)</b>	169 (19)	168 (19)	p = 0,847
<b>telesna teža (kg)</b>	80 (27,5)	59,3 (19)	<b>p &lt; 0,001</b>
<b>ITM (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27,9 (5,4)	20,3 (3,6)	<b>p &lt; 0,001</b>
<b>obseg pasu (cm)</b>	91,5 (15)	72 (10)	<b>p &lt; 0,001</b>
<b>obseg bokov (cm)</b>	98 (14)	84 (11)	<b>p &lt; 0,001</b>
<b>sistolični tlak (mmHg)</b>	128 (15)	118 (17)	<b>p &lt; 0,001</b>
<b>diastolični tlak (mmHg)</b>	70 (11)	70 (11)	p = 0,643
<b>PWV (m/s)</b>	6,2 (1,4)	6,1 (1,3)	p = 0,892
<b>telesna sestava</b>	SD1 (N=43)	SD2 (N=71)	
<b>FFM (kg/m)</b>	58,6 (21,9)	45 (15,5)	<b>p &lt; 0,001</b>
<b>TBW (L/m)</b>	42,5 (14,4)	33,7 (11,2)	<b>p &lt; 0,001</b>
<b>ECW (L/m)</b>	17,2 (6,3)	15,1 (5)	<b>p &lt; 0,001</b>
<b>BCM (kg/m)</b>	33,4 (15,1)	24,9 (10,9)	<b>p &lt; 0,001</b>
<b>FM (kg/m)</b>	24,5 (11,2)	10,6 (5,4)	<b>p &lt; 0,001</b>
<b>PA (°)</b>	7 (1,4)	6,3 (1,2)	<b>p &lt; 0,001</b>

Opomba: Rezultati so predstavljeni kot mediana (interkvartilni razpon) in njihove primerjave.

Legenda: SD1 – skupina, pri kateri je bila prisotna prekomarna prehranjenost/debelost, SD2 – skupina z normalno telesno težo, MW – Mann-Whitneyjev test, ITM – indeks telesne mase, FFM – masa brez maščob, TBW – količina vode v telesu, ECW – količina vode v zunajceličnem prostoru, BCM – masa celic, FM – masa maščob, PA – fazni kot, PWV – hitrost pulznega vala.

Tabela 8.5: Rezultati laboratorijskih preiskav znotraj posameznih skupin glede na indeks telesne mase in njihove primerjave.

Spremenljivka	SD1 (N = 51)	SD2 (N = 78)	MW
TSH (mU/l)	2,2 (1,2)	2,2 (1,3)	p = 0,887
T3 (pmol/l)	6,1 (0,9)	5,9 (1)	p = 0,064
T4 (pmol/l)	15,6 (2,7)	15,9 (3,4)	p = 0,825
hemoglobin (g/l)	148 (21)	140 (17)	<b>p = 0,004</b>
glukoza (mmol/l)	4,6 (0,5)	4,7 (0,4)	p = 0,110
AST (μkat/l)	0,34 (0,1)	0,3 (0,2)	<b>p = 0,030</b>
ALT (μkat/l)	0,49 (0,3)	0,35 (0,2)	<b>p &lt; 0,001</b>
GGT (μkat/l)	0,46 (0,2)	0,37 (0,08)	<b>p &lt; 0,001</b>
bilirubin (μmol/l)	9 (5)	11 (10)	p = 0,053
sečnina (mmol/l)	4,9 (2)	4,6 (1,7)	p = 0,276
kreatinin (μmol/l)	71 (25)	68 (30)	p = 0,763
cistatin C (mg/l)	0,91 (0,2)	0,95 (0,2)	p = 0,665
urat (μmol/l)	338 (117)	266 (98)	<b>p &lt; 0,001</b>
celokupni holesterol (mmol/l)	4,5 (0,8)	4 (1,2)	<b>p = 0,009</b>
LDL (mmol/l)	2,8 (1)	2,3 (0,9)	<b>p = 0,001</b>
HDL (mmol/l)	1,3 (0,5)	1,5 (0,5)	<b>p = 0,001</b>
trigliceridi (mmol/l)	1 (0,6)	0,76 (0,5)	<b>p &lt; 0,001</b>
lipoprotein (a) (mg/l)	65 (281)	90 (247)	p = 0,209
APOA1 (g/l)	1,35 (0,2)	1,42 (0,3)	p = 0,155
APOB (g/l)	0,78 (0,2)	0,71 (0,2)	<b>p = 0,003</b>
vitamin D (nmol/l)	58 (20)	57,4 (28)	p = 0,821
homocistein (μmol/l)	8,2 (3,3)	8,4 (4,1)	p = 0,852
albumin/kreatinin v urinu (g/mol)	0,8 (1,1)	1,3 (1,9)	<b>p = 0,003</b>

Opomba: Rezultati so predstavljeni kot mediana (interkvartilni razpon) in njihove primerjave.

Legenda: SD1 – skupina, pri kateri je bila prisotna prekomarna prehranjenost/debelost, SD2 – skupina z normalno telesno težo, MW – Mann-Whitneyjev test, TSH – tirootropni hormon, T3 – trijodtironin, T4 – tiroksin, AST – aspartat aminotransferaza, ALT – alanin aminotransferaza, GGT – gama-glutamil transferaza, LDL – lipoprotein z nizko gostoto, HDL – lipoprotein z visoko gostoto, APOA1 – apolipoprotein A1, APOB – apolipoprotein B.

## 8.2 Primerjava parametrov ultrazvočne elastografije med preiskovanimi skupinami

Pri vseh preiskovancih smo uspešno opravili ultrazvočno elastografijo jeter. Elastografije ledvic nismo uspešno izpeljali pri čisto vseh preiskovancih, saj je bila pri petih bolnikih iz prve skupine ledvica odsotna, pri eni bolnici pa ob ekstremni debelosti pa nismo uspeli izvesti meritve ustrezne kakovosti. Tudi sicer je pri bolnikih s čezmerno prehranjenostjo ali debelostjo preiskava trajala dlje.

Vrednosti elastografije smo primerjali med skupinami in ugotovili, da se vrednosti elastografije jeter in vrednosti elastografije ledvic med skupinami pomembno razlikujejo.

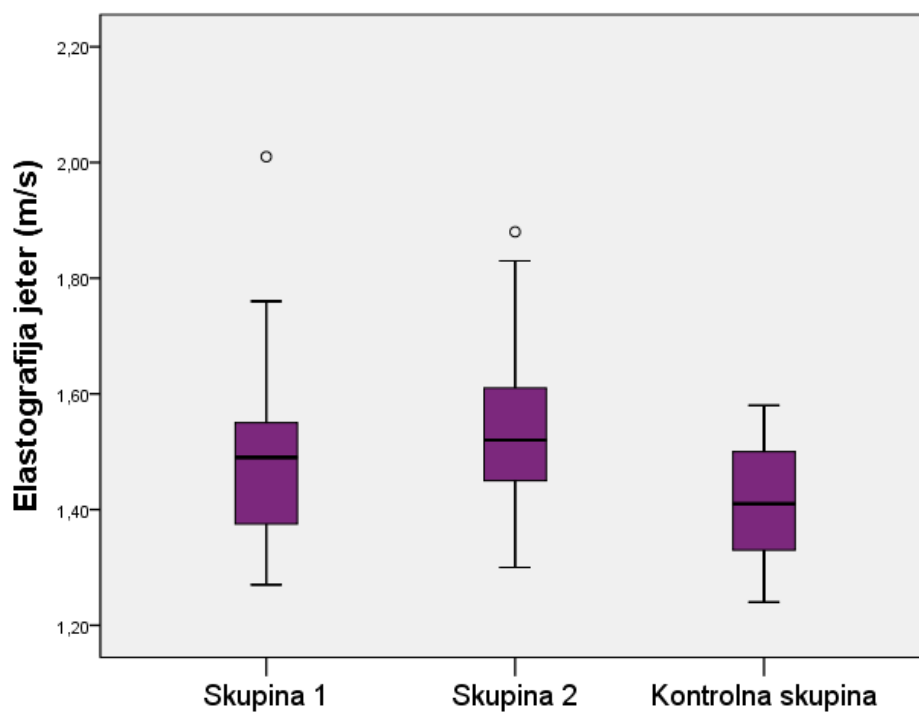
Primerjave predstavljamo v Tabeli 8.6 ter v Grafih 8.1–8.3 s primerjavami za hitrostni modul.

Tabela 8.6: Ultrazvočna elastografija jeter in ledvic znotraj posameznih skupin.

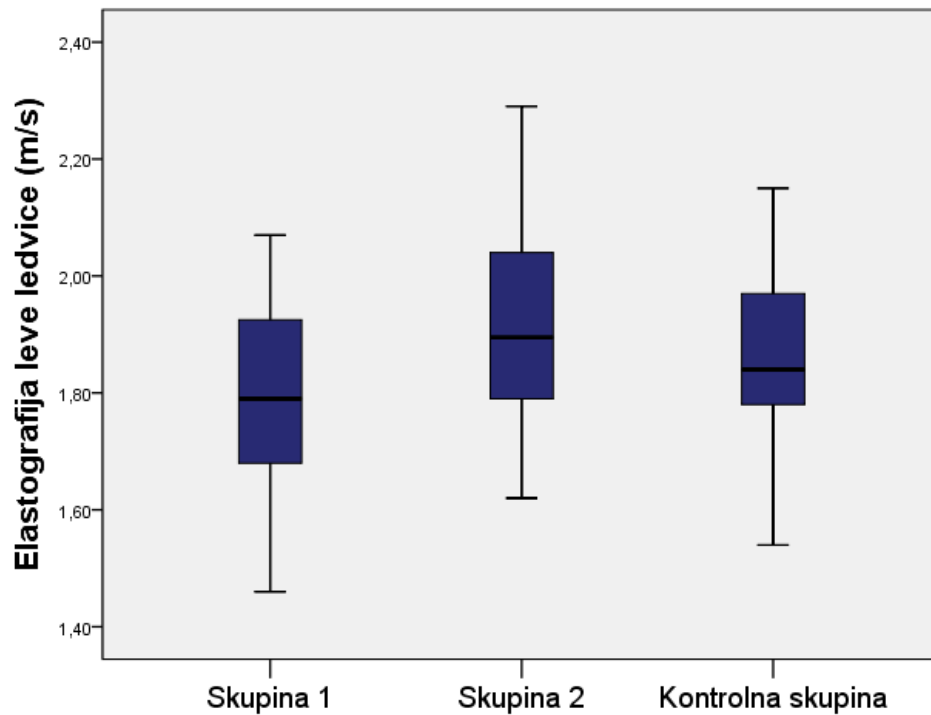
Spremenljivka	S1 (N = 46) p: S1–K (MW)	S2 (N = 50) p: S2–K (MW)	K (N = 33)	p: S1–S2 (MW)	KW
elastografija jeter (m/s)	1,5 (0,2) p = 0,007	1,52 (0,2) p < 0,001	1,4 (0,2)	p = 0,085	p < 0,001
elastografija jeter (kPa)	6,6 (1,9) p = 0,006	6,7 (1,6) p < 0,001	5,9 (1,5)	p = 0,124	p < 0,001
elastografija leve ledvice (m/s)	1,8 (0,3) p = 0,049	1,9 (0,3) p = 0,284	1,8 (0,2)	p = 0,001	p = 0,004
elastografija leve ledvice (kPa)	9,5 (3,2) p = 0,067	11 (2,9) p = 0,194	10,2 (2,6)	p = 0,001	p = 0,003
elastografija desne ledvice (m/s)	1,8 (0,2) p = 0,148	1,9 (0,2) p = 0,071	1,9 (0,1)	p = 0,003	p = 0,008
elastografija desne (kPa) ledvice	9,8 (2,3) p = 0,161	10,9 (2,2) p = 0,062	10,4 (1,2)	p = 0,003	p = 0,008

Opomba: Rezultati so predstavljeni kot mediana (interkvartilni razpon) in njihove primerjave. S1/S2–K/S2 prikazuje primerjavo med skupinama z uporabo Mann-Whitneyjevega testa, v zadnjem stolpcu je primerjava med skupinami z uporabo Kruskal-Wallisovega testa.

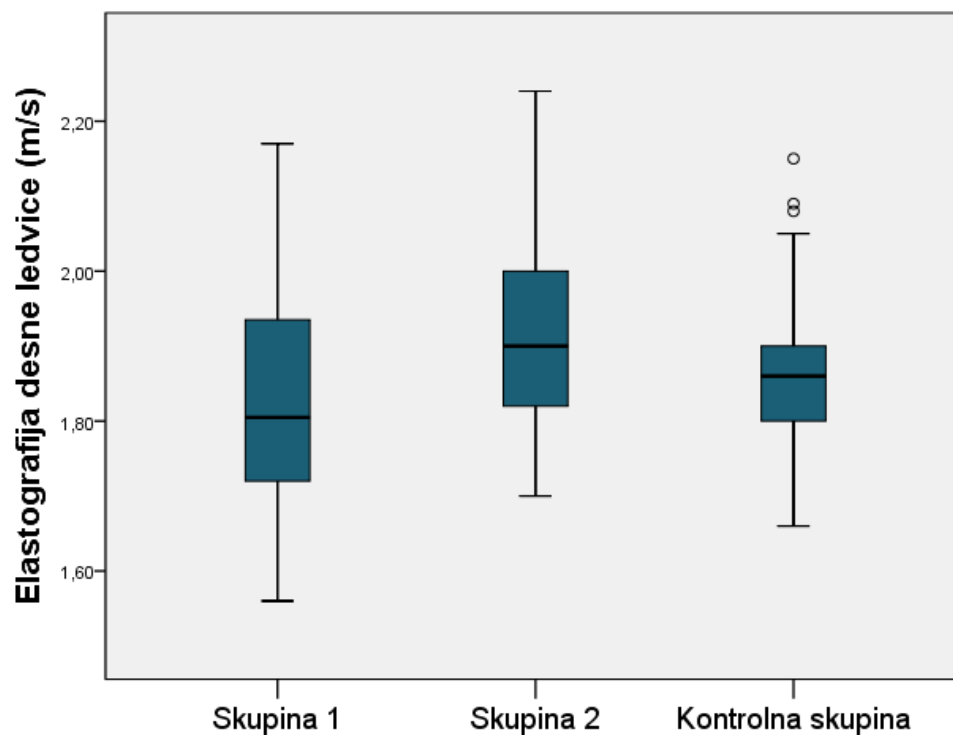
Legenda: S1 – skupina bolnikov s kronično ledvično boleznijo, S2 – skupina bolnikov s povišanim krvnim tlakom, K – kontrolna skupina, MW – Mann-Whitneyjev test .



Graf 8.1: Primerjava vrednosti elastografije jeter med skupinami.



Graf 8.2: Primerjava vrednosti elastografije leve ledvice med skupinami.



Graf 8.3: Primerjava vrednosti elastografije desne ledvice med skupinami.

Podobno smo tudi vrednosti elastografije primerjali med preiskovanci glede na vrednost ITM. Ugotovili smo, da se vrednosti elastografije jeter in elastografije ledvic pomembno razlikujejo glede na prisotnost čezmerne prehranjenosti oziroma debelosti.

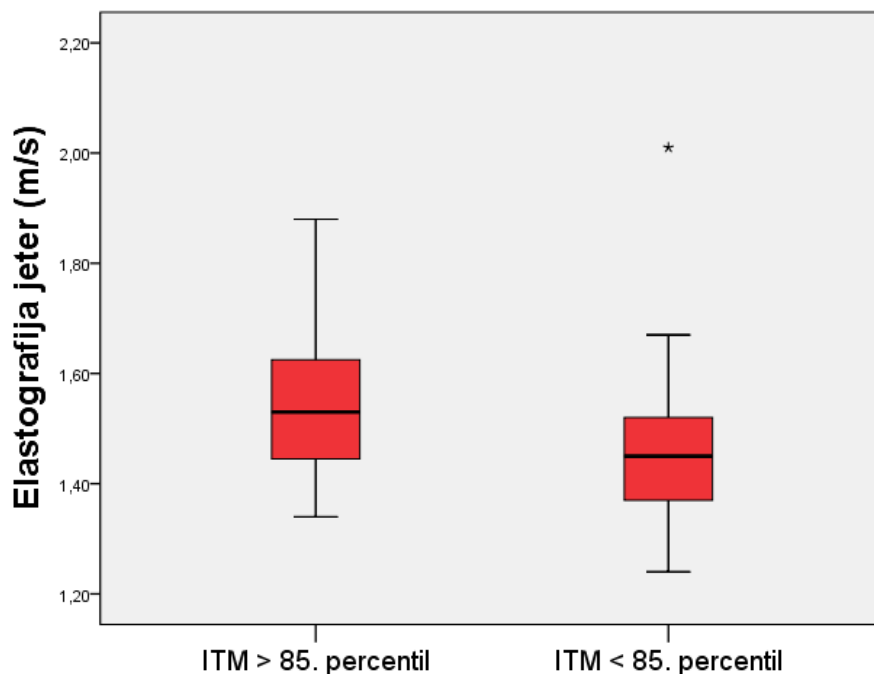
Primerjave prikazujemo v Tabeli 8.7 ter v Grafih 8.4–8.6.

Tabela 8.7: Ultrazvočna elastografija jeter in ledvic znotraj posameznih skupin glede na indeks telesne mase.

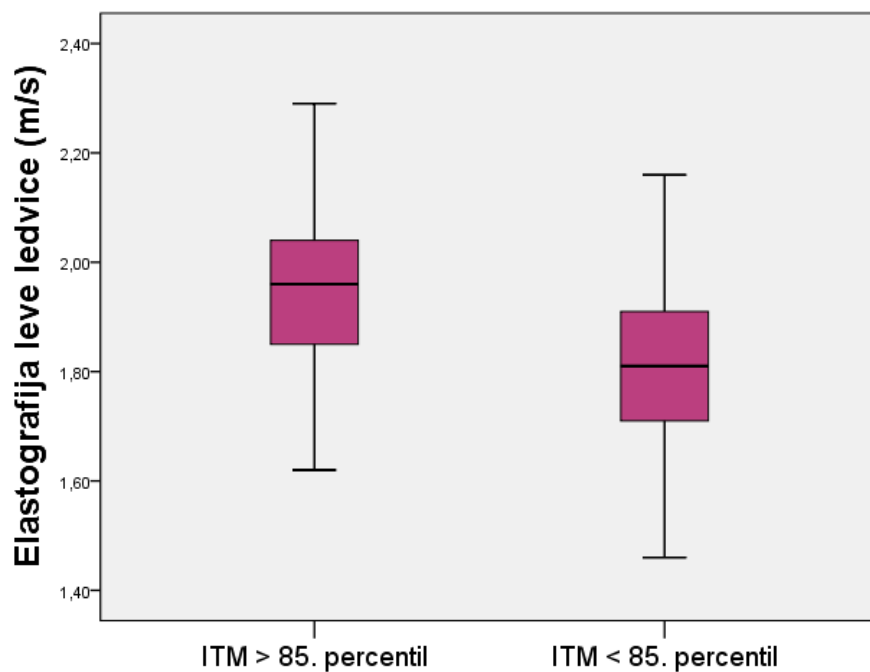
Spremenljivka	SD1 (N = 51)	SD2 (N = 78)	MW
elastografija jeter (m/s)	1,53 (0,2)	1,45 (0,2)	<b>p &lt; 0,001</b>
elastografija jeter (kPa)	6,9 (1,8)	6,1 (1,4)	<b>p &lt; 0,001</b>
elastografija leve ledvice (m/s)	1,96 (0,2)	1,81 (0,2)	<b>p &lt; 0,001</b>
elastografija leve ledvice (kPa)	11,7 (2,4)	9,8 (2,2)	<b>p &lt; 0,001</b>
elastografija desne ledvice (m/s)	1,92 (0,2)	1,84 (0,2)	<b>p = 0,002</b>
elastografija desne ledvice (kPa)	11,2 (2,5)	10,2 (1,7)	<b>p = 0,001</b>

Opomba: Rezultati so predstavljeni kot mediana (interkvartilni razpon), medsebojne primerjave pa z uporabo Mann-Whitneyjevega testa.

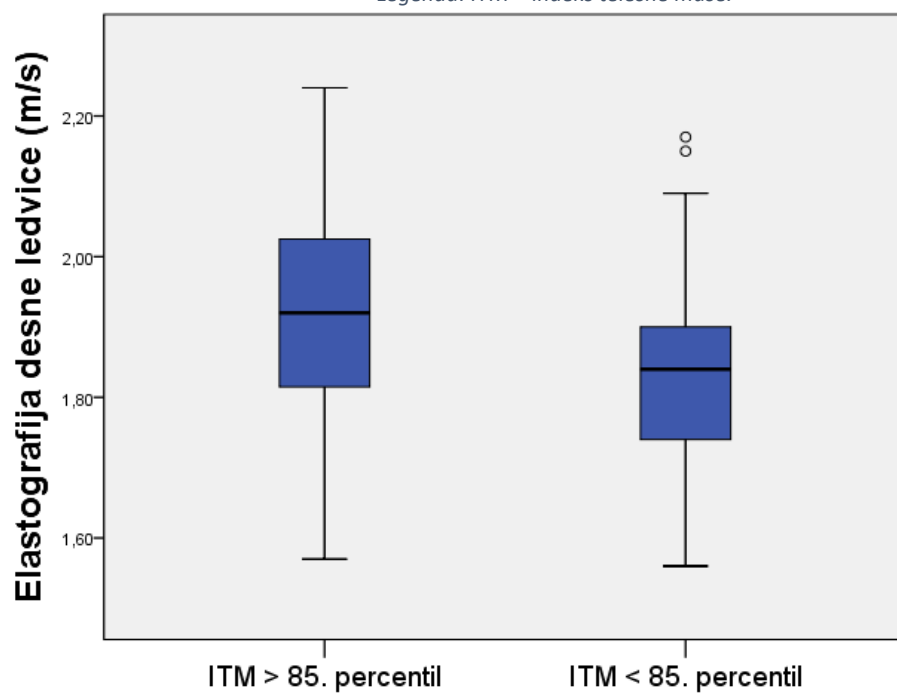
Legenda: SD1 – skupina, pri kateri je bila prisotna prekomarna prehranjenost/debelost, SD2 – skupina z normalno telesno težo; MW – Mann-Whitneyjev test.



Graf 8.4: Primerjava vrednosti elastografije jeter med skupinama.  
Legenda: ITM – indeks telesne mase.



Graf 8.5: Primerjava vrednosti elastografije leve ledvice med skupinama.  
 Legenda: ITM – indeks telesne mase.



Graf 8.6: Primerjava vrednosti elastografije desne ledvice med skupinama.  
 Legenda: ITM – indeks telesne mase.



Znotraj obeh raziskovalnih skupin smo primerjali bolnike glede na ITM in glede na prisotnost čezmerne telesne teže. Ker so bile skupine zelo majhne, razlike pa mejno statistično pomembne, nadaljnjih rezultatov ne prikazujemo. Menimo, da je to posledica zmanjševanja števila preiskovancev in zmanjševanja statistične moči in da je za pravilno oceno potrebna večja skupina preiskovancev.

V Tabeli 8.8 prikazujemo korelacije med parametri UE in ostalimi spremenljivkami pri vseh preiskovancih. Kot statistično pomembne so se izkazale korelacije med vrednostmi elastičnosti jeter ali elastičnosti ledvic in telesno težo, ITM, obsegom pasu in bokov, komponentami meritve telesne sestave in UE jeter ter količino maščobnega tkiva in UE ledvic, sistoličnim tlakom, jetrnimi encimi, uratom, serumskimi kazalniki ledvične funkcije ter nekaterimi urinskimi izvidi in nekaterimi lipidnimi frakcijami.

Tabela 8.8: Korelacije med elastičnostjo jeter in elastičnostjo ledvic (tlačni modul) in ostalimi spremenljivkami pri vseh preiskovancih z uporabo Spearmanovega korelacijskega koeficienta (r).

	<b>Elastičnost jeter (kPa)</b>	<b>Elastičnost levedvice (kPa)</b>	<b>leve Elastičnost desne ledvice (kPa)</b>
<b>Starost (leta)</b>	r = -0,035 p = 0,692	r = 0,115 p = 0,199	r = 0,005 p = 0,956
<b>Telesna višina (cm)</b>	r = 0,167 p = 0,058	r = -0,085 p = 0,343	r = -0,107 p = 0,233
<b>Telesna teža (kg)</b>	<b>r = 0,266</b> <b>p = 0,002</b>	<b>r = 0,261</b> <b>p = 0,003</b>	<b>r = 0,227</b> <b>p = 0,011</b>
<b>ITM (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>r = 0,206</b> <b>p = 0,019</b>	<b>r = 0,426</b> <b>p &lt; 0,001</b>	<b>r = 0,356</b> <b>p &lt; 0,001</b>
<b>Obseg pasu (cm)</b>	<b>r = 0,288</b> <b>p = 0,001</b>	<b>r = 0,367</b> <b>p &lt; 0,001</b>	<b>r = 0,285</b> <b>p = 0,001</b>
<b>Obseg bokov (cm)</b>	r = 0,166 p = 0,068	<b>r = 0,400</b> <b>p &lt; 0,001</b>	<b>r = 0,316</b> <b>p &lt; 0,001</b>
<b>FFM (kg/m)</b>	<b>r = 0,294</b> <b>p = 0,001</b>	r = -0,032 p = 0,739	r < 0,001 p = 0,998
<b>TBW (L/m)</b>	<b>r = 0,307</b> <b>p = 0,001</b>	r = -0,060 p = 0,535	r = -0,017 p = 0,860

ECW (L/m)	<b>r = 0,254</b> <b>p = 0,006</b>	r = -0,103 p = 0,282	r = -0,066 p = 0,491
BCM (kg/m)	<b>r = 0,303</b> <b>p = 0,001</b>	r = -0,023 p = 0,814	r = -0,006 p = 0,947
FM (kg/m)	<b>r = 0,191</b> <b>p = 0,041</b>	<b>r = 0,514</b> <b>p &lt; 0,001</b>	<b>r = 0,367</b> <b>p &lt; 0,001</b>
PA (°)	<b>r = 0,284</b> <b>p = 0,002</b>	r = 0,019 p = 0,845	r = -0,024 p = 0,801
Sistolični tlak (mmHg)	<b>r = 0,288</b> <b>p = 0,001</b>	<b>r = 0,197</b> <b>p = 0,027</b>	<b>r = 0,179</b> <b>p = 0,045</b>
Diastolični tlak (mmHg)	r = -0,096 p = 0,278	r = 0,156 p = 0,081	r = 0,049 p = 0,583
PWV (m/s)	r = -0,027 p = 0,421	r = 0,138 p = 0,126	r = 0,119 p = 0,190
TSH (mU/l)	r = -0,044 p = 0,643	r = 0,016 p = 0,868	r = -0,112 p = 0,243
T3 (pmol/l)	r = 0,090 p = 0,341	r = -0,018 p = 0,853	r = -0,026 p = 0,789
T4 (pmol/l)	<b>r = 0,210</b> <b>p = 0,026</b>	r = -0,037 p = 0,696	r = -0,091 p = 0,344
Hemoglobin (g/l)	<b>r = 0,364</b> <b>p &lt; 0,001</b>	r = 0,046 p = 0,606	r = -0,012 p = 0,898
Glukoza (mmol/l)	r = -0,037 p = 0,684	r = -0,094 p = 0,308	r = 0,009 p = 0,919
AST (μkat/l)	<b>r = 0,203</b> <b>p = 0,021</b>	r = 0,015 p = 0,868	r = 0,083 p = 0,358
ALT (μkat/l)	<b>r = 0,274</b> <b>p = 0,002</b>	r = 0,169 p = 0,059	<b>r = 0,183</b> <b>p = 0,040</b>
GGT (μkat/l)	<b>r = 0,371</b> <b>p &lt; 0,001</b>	r = 0,099 p = 0,269	r = 0,123 p = 0,171
Bilirubin (μmol/l)	r = -0,019 p = 0,832	r = 0,050 p = 0,579	r = -0,012 p = 0,895
Sečnina (mmol/l)	r = 0,028 p = 0,754	<b>r = -0,257</b> <b>p = 0,004</b>	<b>r = -0,261</b> <b>p = 0,003</b>
Kreatinin (μmol/l)	r = 0,049 p = 0,580	r = -0,155 p = 0,083	<b>r = -0,176</b> <b>p = 0,049</b>

<b>Cistatin C (mg/l)</b>	$r = 0,090$ $p = 0,325$	$r = -0,077$ $p = 0,409$	$r = -0,062$ $p = 0,507$
<b>Urat (<math>\mu\text{mol/l}</math>)</b>	$r = \mathbf{0,244}$ $p = \mathbf{0,009}$	$r = 0,009$ $p = 0,928$	$r = 0,018$ $p = 0,847$
<b>Celokupni holesterol (mmol/l)</b>	$r = 0,163$ $p = 0,068$	$r = 0,043$ $p = 0,636$	$r = 0,126$ $p = 0,166$
<b>LDL (mmol/l)</b>	$r = \mathbf{0,219}$ $p = \mathbf{0,014}$	$r = 0,092$ $p = 0,315$	$r = 0,126$ $p = 0,166$
<b>HDL (mmol/l)</b>	$r = -0,142$ $p = 0,113$	$r = \mathbf{-0,210}$ $p = \mathbf{0,020}$	$r = -0,089$ $p = 0,331$
<b>Trigliceridi (mmol/l)</b>	$r = 0,113$ $p = 0,206$	$r = \mathbf{0,239}$ $p = \mathbf{0,008}$	$r = 0,171$ $p = 0,058$
<b>Lipoprotein (a) (mg/l)</b>	$r = -0,041$ $p = 0,662$	$r = -0,086$ $p = 0,386$	$r = -0,028$ $p = 0,769$
<b>APOA1 (g/l)</b>	$r = -0,035$ $p = 0,702$	$r = -0,089$ $p = 0,341$	$r = 0,039$ $p = 0,673$
<b>APOB (g/l)</b>	$r = \mathbf{0,251}$ $p = \mathbf{0,006}$	$r = 0,041$ $p = 0,664$	$r = 0,147$ $p = 0,115$
<b>Vitamin D (nmol/l)</b>	$r = 0,111$ $p = 0,218$	$r = 0,016$ $p = 0,858$	$r = -0,030$ $p = 0,746$
<b>Homocistein (<math>\mu\text{mol/l}</math>)</b>	$r = -0,036$ $p = 0,696$	$r = 0,084$ $p = 0,367$	$r = -0,040$ $p = 0,673$
<b>Količina proteinov v 24-urnem zbirku urina (g/dan)</b>	$r = 0,102$ $p = 0,332$	$r = -0,080$ $p = 0,454$	$r = \mathbf{-0,250}$ $p = \mathbf{0,018}$
<b>Albumin/kreatinin v urinu (g/mol)</b>	$r = -0,045$ $p = 0,639$	$r = -0,121$ $p = 0,213$	$r = \mathbf{-0,215}$ $p = \mathbf{0,025}$

Legenda: ITM – indeks telesne mase, FFM – masa brez maščob, TBW – količina vode v telesu, ECW – količina vode v zunajceličnem prostoru, BCM – masa celic, FM – masa maščob, PA – fazni kot, PWV – hitrost pulznega vala, TSH – tirootropni hormon, T3 – trijodtironin, T4 – tiroksin, AST – aspartat aminotransferaza, ALT – alanin aminotransferaza, GGT – gama-glutamil transferaza, LDL – lipoprotein z nizko gostoto, HDL – lipoprotein z visoko gostoto, APOA1 – apolipoprotein A1, APOB – apolipoprotein B.

Znotraj skupine bolnikov s hipertenzijo (skupina 2) smo opravili dodatne preiskave srčno-žilnega tveganja. Raziskali smo jih v povezavi z UE ter primerjali vrednosti elastičnosti glede na prisotnost steatoze jeter in hipertrofije levega prekata z običajnimi

ultrazvočnimi tehnikami, pri katerih ne ugotavljamo razlik v izmerjeni elastičnosti (Tabela 8.9). Prav tako smo opredelili korelacije med vrednostmi elastičnosti z IMT ter vrednostmi inzulina med oralnim glukoznim tolerančnim testom, kjer izstopa le zmerna korelacija med elastičnostjo leve ledvice in ravnijo inzulina pred začetkom OGTT (Tabela 8.10).

Tabela 8.9: Primerjava parametrov elastičnosti znotraj skupine 2 glede na prisotnost steatoze jeter oziroma hipertrofije levega prekata ter primerjava z uporabo Mann-Whitneyjevega testa.

Spremenljivka	Steatoza jeter	Hipertrofija levega prekata
elastografija jeter (m/s)	p = 0,331	p = 0,297
elastografija jeter (kPa)	p = 0,302	p = 0,235
elastografija leve ledvice (m/s)	p = 0,149	p = 0,820
elastografija leve ledvice (kPa)	p = 0,146	p = 0,789
elastografija desne ledvice (m/s)	p = 0,125	p = 0,632
elastografija desne ledvice (kPa)	p = 0,122	p = 0,609

Tabela 8.10: Korelacije med elastičnostjo jeter in ledvic (uporabljen tlačni modul) z debelino intime medije karotidnih arterij ter ravnijo inzulina v skupini 2 z uporabo Spearmanovega korelacijskega koeficienta (r).

	Elastičnost jeter (kPa)	Elastičnost leve ledvice (kPa)	Elastičnost desne ledvice (kPa)
<b>IMT desno</b>	r = -0,089 p = 0,546	r = -0,003 p = 0,983	r = -0,221 p = 0,135
<b>IMT levo</b>	r = -0,070 p = 0,634	r = 0,136 p = 0,357	r = -0,050 p = 0,737
<b>Raven inzulina ob začetku OGTT</b>	r = 0,157 p = 0,332	<b>r = 0,356</b> <b>p = 0,024</b>	r = 0,268 p = 0,100
<b>Raven inzulina ob koncu OGTT</b>	r = 0,050 p = 0,791	r = 0,130 p = 0,487	r = 0,250 p = 0,184

Legenda: IMT – debelina intime medie karotidne arterije, OGTT – oralni glukozni tolerančni test.

### 8.3 Primerjava vrednosti bioloških označevalcev med preiskovanimi skupinami

Vrednosti bioloških označevalcev smo določili pri skoraj vseh preiskovancih ter jih primerjali med raziskovalnima skupinama in kontrolno skupino. V Tabeli 8.11 prikazujemo razlike v salusinu- $\beta$ , ki je pomembno povišan pri preiskovancih s KLB, ter v receptorju za interlevkin 2, ki je pomembno znižan v skupini preiskovancev s povišanim krvnim tlakom.

Tabela 8.11: Rezultati laboratorijskih preiskav novejših bioloških označevalcev znotraj posameznih skupin.

Spremenljivka	S1 (N = 46)	S2 (N = 50)	K (N = 33)	p: S1–S2	KW
	p: S1–K (MW)	p: S2–K (MW)		(MW)	
molekula poškodbe ledvic-1 (ng/ml)	0,3 (0) p = 0,420	0,3 (0,3) p = 0,201	0,3 (0)	p = 0,514	p = 0,414
uromodulin (pg/ml)	476 (387) p = 0,339	531 (532) p = 0,721	549 (648)	p = 0,375	p = 0,540
salusin- $\beta$ (pg/ml)	292 (110) <b>p = 0,014</b>	230 (250) p = 0,352	220 (265)	<b>p = 0,032</b>	<b>p = 0,021</b>
superoksidna dismutaza (pg/ml)	62,5 (0) p = 0,161	62,5 (0) p = 0,248	62,5 (0)	p = 0,453	p = 0,307
receptor za interlevkin 2 (pg/ml)	232 (118) p = 0,160	147 (35) <b>p &lt; 0,001</b>	295 (172)	<b>p &lt; 0,001</b>	<b>p &lt; 0,001</b>

Opomba: Rezultati so predstavljeni kot mediana (interkvartilni razpon) in njihove primerjave. S1/S2–K/S2 prikazuje primerjavo med skupinama z uporabo Mann-Whitneyjevega testa, v zadnjem stolpcu pa primerjava med skupinami z uporabo Kruskal-Wallisovega testa.

Legenda: S1 – skupina bolnikov s kronično ledvično boleznijo, S2 – skupina bolnikov s povišanim krvnim tlakom, K – kontrolna skupina, MW – Mann-Whitneyjev test skupina, KW – Kruskal-Wallisov test.

Podobno smo primerjali vrednosti glede na prisotnost debelosti, kar prikazujemo v Tabeli 8.12. Pri čezmerno prehranjenih preiskovancih je bila pomembno znižana vrednost receptorja za interlevkin 2.

Tabela 8.12: Rezultati laboratorijskih preiskav najnovjših bioloških označevalcev znotraj posameznih skupin glede na indeks telesne mase.

Spremenljivka	SD1 (N = 51)	SD2 (N = 78)	MW test
<b>molekula poškodbe ledvic-1 (ng/ml)</b>	0,3 (0,3)	0,3 (0)	p = 0,325
<b>uromodulin (pg/ml)</b>	500 (528)	509,5 (561)	p = 0,778
<b>salusin-β (pg/ml)</b>	240 (225)	262 (138)	p = 0,558
<b>superoksidna dismutaza (pg/ml)</b>	62,5 (0)	62,5 (0)	p = 0,637
<b>receptor za interleukin 2 (pg/mL)</b>	162 (119)	286,5 (186)	<b>p &lt; 0,001</b>

Opomba: Rezultati so predstavljeni kot mediana (interkvartilni razpon) ter njihove medsebojne primerjave z uporabo Mann-Whitneyjevega testa.

Legenda: SD1 – skupina, pri kateri je bila prisotna prekomarna prehranjenost/debelost, SD2 – skupina z normalno telesno težobelostjo, MW – Mann-Whitneyjev test.

Korelacije med biološkimi označevalci in ostalimi spremenljivkami prikazujemo v Tabeli 8.13. Ugotavljamo, da je KIM-1 v negativni korelaciji s homocisteinom, uromodulin v negativni korelaciji s cistatinom C in uratom, salusin-β v pozitivni korelaciji s hitrostjo pulznega vala in negativni korelaciji s T3, AST in ALT, superoksidna dismutaza v negativni korelaciji z obsegom bokov, celokupnim holesterolom in holesterolom LDL ter IL-R2 v negativni korelaciji s starostjo in predvsem s telesno težo ter z njo povezanimi parametri, kot so antropometrične meritve, parametri telesne sestave, krvni tlak in celo nekatere laboratorijske meritve jetrne poškodbe in ledvične funkcije.

Tabela 8.13: Korelacije med najnovjšimi biološkimi označevalci in ostalimi spremenljivkami pri vseh preiskovancih z uporabo Spearmanovega korelacijskega koeficienta (r).

	<b>Molekula poškodbe ledvic-1 (ng/ml)</b>	<b>Uromodulin (pg/ml)</b>	<b>Salusin-β (pg/ml)</b>	<b>Superoksidna dismutaza (pg/ml)</b>	<b>Receptor za interleukin 2 (pg/ml)</b>
<b>Starost (leta)</b>	r = -0,016 p = 0,861	r = 0,011 p = 0,907	r = 0,021 p = 0,820	r = -0,052 p = 0,567	<b>r = -0,188</b> <b>p = 0,038</b>
<b>Telesna višina (cm)</b>	r = 0,080 p = 0,379	r = -0,026 p = 0,776	r = - 0,065 p = 0,476	r = -0,043 p = 0,633	<b>r = -0,256</b> <b>p = 0,004</b>

<b>Telesna teža (kg)</b>	r = 0,024 p = 0,789	r = -0,012 p = 0,898	r = -0,029 p = 0,746	r = -0,072 p = 0,429	<b>r = -0,447</b> <b>p &lt; 0,001</b>
<b>ITM (kg/m<sup>2</sup>)</b>	r = -0,031 p = 0,734	r = -0,004 p = 0,964	r = -0,015 p = 0,872	r = -0,076 p = 0,402	<b>r = -0,443</b> <b>p &lt; 0,001</b>
<b>Obseg pasu (cm)</b>	r = -0,029 p = 0,752	r = -0,041 p = 0,659	r = -0,116 p = 0,212	r = -0,132 p = 0,154	<b>r = -0,477</b> <b>p &lt; 0,001</b>
<b>Obseg bokov (cm)</b>	r = -0,166 p = 0,076	r = -0,017 p = 0,856	r = -0,131 p = 0,162	<b>r = -0,197</b> <b>p = 0,034</b>	<b>r = -0,441</b> <b>p &lt; 0,001</b>
<b>FFM (kg/m)</b>	r = 0,023 p = 0,812	r = -0,055 p = 0,572	r = -0,093 p = 0,334	r = -0,083 p = 0,389	<b>r = -0,335</b> <b>p &lt; 0,001</b>
<b>TBW (L/m)</b>	r = 0,033 p = 0,736	r = -0,061 p = 0,529	r = -0,102 p = 0,292	r = -0,089 p = 0,359	<b>r = -0,316</b> <b>p = 0,001</b>
<b>ECW (L/m)</b>	r = 0,045 p = 0,646	r = -0,120 p = 0,215	r = -0,043 p = 0,658	r = -0,078 p = 0,418	<b>r = -0,284</b> <b>p = 0,003</b>
<b>BCM (kg/m)</b>	r = 0,021 p = 0,827	r = -0,032 p = 0,743	r = -0,095 p = 0,327	r = -0,086 p = 0,373	<b>r = -0,350</b> <b>p &lt; 0,001</b>
<b>FM (kg/m)</b>	r = -0,070 p = 0,467	r = 0,020 p = 0,835	r = -0,086 p = 0,374	r = -0,006 p = 0,953	<b>r = -0,484</b> <b>p &lt; 0,001</b>
<b>PA (°)</b>	r = 0,021 p = 0,825	r = 0,084 p = 0,383	r = 0,102 p = 0,289	r = -0,058 p = 0,548	<b>r = -0,307</b> <b>p = 0,001</b>
<b>Sistolčni tlak (mmHg)</b>	r = 0,076 p = 0,401	r = 0,010 p = 0,909	r = 0,023 p = 0,804	r = -0,099 p = 0,275	<b>r = -0,442</b> <b>p &lt; 0,001</b>
<b>Diastolični tlak (mmHg)</b>	r = 0,077 p = 0,398	r = -0,052 p = 0,564	r = 0,103 p = 0,259	r = 0,145 p = 0,111	<b>r = -0,142</b> <b>p = 0,117</b>
<b>PWV (m/s)</b>	r = -0,121 p = 0,188	r = -0,031 p = 0,734	<b>r = 0,211</b> <b>p = 0,020</b>	r = 0,122 p = 0,183	<b>r = -0,047</b> <b>p = 0,661</b>

<b>TSH (mU/l)</b>	r = -0,115 p = 0,238	r = -0,043 p = 0,658	r = -0,088 p = 0,364	r = 0,060 p = 0,539	r = 0,053 p = 0,587
<b>T3 (pmol/l)</b>	r = -0,124 p = 0,203	r = -0,057 p = 0,561	<b>r = -0,223</b> <b>p = 0,021</b>	r = -0,076 p = 0,437	r = 0,009 p = 0,927
<b>T4 (pmol/l)</b>	r = 0,135 p = 0,166	r = -0,054 p = 0,580	r = 0,029 p = 0,768	r = 0,012 p = 0,902	r = 0,071 p = 0,469
<b>Hemoglobin (g/l)</b>	r = 0,051 p = 0,575	r = 0,021 p = 0,814	r = 0,015 p = 0,873	r = -0,048 p = 0,601	<b>r = -0,328</b> <b>p &lt; 0,001</b>
<b>Glukoza (mmol/l)</b>	r = 0,062 p = 0,506	r = -0,152 p = 0,101	r = 0,011 p = 0,910	r = -0,067 p = 0,472	r = 0,022 p = 0,810
<b>AST (μkat/l)</b>	r = 0,014 p = 0,877	r = 0,077 p = 0,398	<b>r = 0,266</b> <b>p = 0,003</b>	r = 0,006 p = 0,949	r = 0,047 p = 0,606
<b>ALT (μkat/l)</b>	r = 0,118 p = 0,195	r = -0,112 p = 0,218	<b>r = 0,213</b> <b>p = 0,018</b>	r = -0,056 p = 0,536	<b>r = -0,178</b> <b>p = 0,049</b>
<b>GGT (μkat/l)</b>	r = 0,020 p = 0,825	r = -0,015 p = 0,865	r = 0,152 p = 0,094	r = -0,168 p = 0,063	<b>r = -0,265</b> <b>p = 0,003</b>
<b>Bilirubin (μmol/l)</b>	r = 0,069 p = 0,448	r = 0,015 p = 0,874	r = 0,167 p = 0,066	r = -0,100 p = 0,275	<b>r = -0,266</b> <b>p = 0,003</b>
<b>Sečnina (mmol/l)</b>	r = 0,079 p = 0,387	r = 0,002 p = 0,984	r = 0,096 p = 0,293	r = 0,100 p = 0,269	<b>r = 0,182</b> <b>p = 0,044</b>
<b>Kreatinin (μmol/l)</b>	r = 0,024 p = 0,795	r = -0,105 p = 0,249	r = 0,054 p = 0,550	r = -0,017 p = 0,749	r = 0,045 p = 0,623
<b>Cistatin C (mg/l)</b>	r = -0,118 p = 0,209	<b>r = -0,263</b> <b>p = 0,005</b>	r = 0,108 p = 0,250	r = -0,015 p = 0,874	<b>r = 0,288</b> <b>p = 0,002</b>
<b>Urat (μmol/l)</b>	r = 0,044 p = 0,652	<b>r = -0,222</b> <b>p = 0,021</b>	r = 0,084 p = 0,388	r = -0,069 p = 0,480	<b>r = -0,199</b> <b>p = 0,039</b>



<b>Celokupni holesterol (mmol/l)</b>	r = 0,142 p = 0,123	r = 0,052 p = 0,575	r = -0,100 p = 0,275	<b>r = -0,213</b> <b>p = 0,019</b>	r = -0,013 p = 0,889
<b>LDL (mmol/l)</b>	r = 0,095 p = 0,305	r = 0,008 p = 0,928	r = -0,073 p = 0,430	<b>r = -0,205</b> <b>p = 0,025</b>	r = -0,060 p = 0,515
<b>HDL (mmol/l)</b>	r = -0,026 p = 0,775	r = 0,096 p = 0,300	r = 0,101 p = 0,275	r = -0,051 p = 0,585	<b>r = 0,203</b> <b>p = 0,027</b>
<b>Trigliceridi (mmol/l)</b>	r = -0,009 p = 0,926	r = -0,100 p = 0,275	r = -0,150 p = 0,103	r = -0,098 p = 0,285	<b>r = -0,220</b> <b>p = 0,016</b>
<b>Lipoprotein (a) (mg/l)</b>	r = 0,065 p = 0,501	r = 0,039 p = 0,683	r = -0,001 p = 0,990	r = -0,126 p = 0,190	r = -0,011 p = 0,909
<b>APOA1 (g/l)</b>	r = 0,053 p = 0,576	r = 0,079 p = 0,406	r = 0,065 p = 0,490	r = -0,058 p = 0,543	r = 0,039 p = 0,681
<b>APOB (g/l)</b>	r = 0,107 p = 0,255	r = -0,036 p = 0,707	r = -0,045 p = 0,635	r = -0,182 p = 0,052	r = -0,037 p = 0,694
<b>Vitamin D (nmol/l)</b>	r = 0,166 p = 0,073	r = -0,111 p = 0,232	r = -0,141 p = 0,127	r = 0,036 p = 0,697	r = 0,116 p = 0,210
<b>Homocistein (μmol/l)</b>	<b>r = -0,248</b> <b>p = 0,008</b>	r = -0,108 p = 0,253	r = 0,103 p = 0,278	r = -0,098 p = 0,299	r = -0,086 p = 0,367
<b>Količina proteinov v 24-urnem zbirku urina (g/dan)</b>	r = -0,029 p = 0,789	r = -0,027 p = 0,802	r = -0,130 p = 0,228	r = -0,067 p = 0,538	r = -0,125 p = 0,248
<b>Albumin/kreatinin urinu (g/mol)</b>	r = -0,021 p = 0,832	r = -0,186 p = 0,058	r = 0,043 p = 0,661	r = 0,069 p = 0,487	<b>r = 0,318</b> <b>p = 0,001</b>

Legenda: ITM – indeks telesne mase, FFM – masa brez maščob, TBW – količina vode v telesu, ECW – količina vode v zunajceličnem prostoru, BCM – masa celic, FM – masa maščob, PA – fazni kot, PWV – hitrost pulznega vala, TSH – tirotropni hormon, T3 – trijodtironin, T4 – tiroksin, AST – aspartat aminotransferaza, ALT – alanin aminotransferaza, GGT – gama-glutamil transferaza, LDL – lipoprotein z nizko gostoto, HDL – lipoprotein z visoko gostoto, APOA1 – apolipoprotein A1, APOB – apolipoprotein B.

Zanimala nas je tudi povezava med parametri elastičnosti jeter in ledvic ter novejšimi biološkimi označevalci, zato smo opravili korelacijske teste, ki jih prikazujemo v Tabeli

8.14. Ugotavljamo, da ponovno izstopa negativna korelacija med parametri elastičnosti in IL-R2.

Tabela 8.14: Korelacije med novejšimi biološkimi označevalci in parametri ultrazvočne elastografije z uporabo Spearmanovega korelacijskega koeficienta (r).

<b>Spremenljivka</b>	<b>Elastičnost jeter</b>	<b>Elastičnost leve ledvice</b>	<b>Elastičnost desne ledvice</b>
<b>molekula poškodbe ledvic-1 (ng/ml)</b>	r = 0,164 p = 0,069	r = -0,039 p = 0,671	r = 0,003 p = 0,977
<b>uromodulin (pg/ml)</b>	r = -0,007 p = 0,936	r = 0,126 p = 0,169	r = -0,065 p = 0,479
<b>salusin-β (pg/ml)</b>	r = -0,026 p = 0,771	r = -0,054 p = 0,561	r = -0,006 p = 0,951
<b>superoksidna dismutaza (pg/ml)</b>	r = 0,007 p = 0,935	r = 0,048 p = 0,601	r = 0,030 p = 0,747
<b>receptor za interleukin 2 (pg/ml)</b>	<b>r = -0,184</b> <b>p = 0,041</b>	<b>r = -0,355</b> <b>p &lt; 0,001</b>	<b>r = -0,292</b> <b>p = 0,001</b>

Univerzalnega zgodnjega kazalnika subklinične ateroskleroze pri otrocih nimamo. Najboljši približek je PWV, pri kateri korelacij z elastičnostjo jeter in ledvic nismo ugotovili (Tabela 8.8), prisotna pa je bila korelacija s salusinom-β (Tabela 8.13). Zato smo parameter dodatno raziskali v modelu linearne regresije s PWV kot odvisno spremenljivko ter antropometričnimi meritvami, sistoličnim in diastoličnim tlakom, parametri elastičnosti jeter in ledvic ter novejšimi biološkimi označevalci kot neodvisnimi spremenljivkami. Determinacijski koeficient ( $R^2$ ) modela je 0,150 pri  $p = 0,580$ . To pomeni, da model statistično ni pomemben, medtem ko se je neodvisno od prisotnosti drugih dejavnikov tveganja kot statistično pomembna v vplivu na PWV izkazala elastičnost desne ledvice, kar prikazujemo v Tabeli 8.15.

Tabela 8.15: Multivariatna linearna regresija s hitrostjo pulznega vala kot odvisno spremenljivko.

Parameter	koeficient $\beta$	p-vrednost
telesna višina (cm)	0,192	0,606
telesna teža (kg)	0,097	0,892
ITM (kg/m <sup>2</sup> )	0,518	0,367
obseg pasu (cm)	-0,309	0,290
obseg bokov (cm)	-0,263	0,355
sistolčni tlak (mmHg)	-0,058	0,664
diastolični tlak (mmHg)	0,151	0,201
elastografija jeter (m/s)	0,004	0,997
elastografija jeter (kPa)	-0,049	0,957
elastografija leve ledvice (m/s)	-0,628	0,558
elastografija leve ledvice (kPa)	0,770	0,477
elastografija desne ledvice (m/s)	2,91	<b>0,022</b>
elastografija desne ledvice (kPa)	-2,87	<b>0,026</b>
uromodulin (pg/ml)	0,12	0,911
salusin- $\beta$ (pg/ml)	0,168	0,101
superoksidna dismutaza (pg/ml)	0,008	0,933
receptor za interlevkin 2 (pg/ml)	0,048	0,679
molekula poškodbe ledvic-1 (ng/ml)	-0,056	0,632

Legenda: ITM – indeks telesne mase.

## 9 RAZPRAVA

### 9.1 Vrednotenje ultrazvočne elastografije

Ultrazvočna elastografija jeter in ledvic je izvedljiva pri bolnikih s KLB ali hipertenzijo, s čimer potrjujemo prvo hipotezo. Rezultati kažejo povečane vrednosti parametrov togosti jeter v obeh skupinah, ki jih dodatno poslabša debelost. V tej skupini se je povečala tudi togost ledvic, s čimer potrjujemo drugo hipotezo.

Običajno je pristop k bolnikom s tveganjem pospešene ateroskleroze sestavljen iz odkrivanja posameznih srčno-žilnih dejavnikov tveganja in ocene subklinične ateroskleroze, a je zaradi njene kompleksne narave prepoznavna bolnikov s povečanim tveganjem srčno-žilnih bolezni velik izziv. Raziskujejo se novejšie metode, kot je UE, da bi zagotovili natančno oceno srčno-žilnega tveganja. Pri odrasli populaciji so UE raziskovali kot neposredno potencialno orodje srčno-žilnega tveganja z ocenjevanjem karotidnih aterosklerotičnih plakov, ki razlikuje med ranljivimi plaki in brezsimptomno stenozo (136).

V raziskavi smo se osredotočili na meritve elastičnosti jeter in ledvic pri otrocih s KLB ali povišanim krvnim tlakom in jih primerjali z zdravo kontrolno skupino, saj so referenčne vrednosti še vedno predmet raziskav in se včasih med raziskavami in uporabljenimi ultrazvočnimi tehnikami razlikujejo (137–139).

Glavni rezultati naše raziskave so meritve elastičnosti z ultrazvokom, ki so se v preiskovanih skupinah razlikovale. Odstopanja v parametrih elastografije jeter, ki kažejo na manjšo elastičnost jeter, smo prepoznali tako pri bolnikih s KLB kot pri bolnikih s povišanim krvnim tlakom, a je bil v obeh skupinah prisoten znaten delež otrok s čezmerno telesno težo, kar je morda vplivalo na rezultate meritev. Zato smo udeležence nadalje razdelili v skupine glede na stanje prehranjenosti, kjer je pomembna razlika ostala in se celo povečala. Ob razdelitvi se je izrazila tudi razlika v elastografiji ledvic, ki je bila povišana pri čezmerno prehranjenih preiskovancih in kar kaže na učinek čezmerne prehranjenosti na elastičnost ledvičnega parenhima ter lahko govori v prid negativnemu učinku kopičenja dejavnikov tveganja za srčno-žilne bolezni, ki vodijo do zmanjšane elastičnosti ledvic. Podobno so potrdili tudi v nedavni raziskavi (63).

Pri obeh skupinah bolnikov smo v primerjavi s kontrolno skupino izmerili povečane vrednosti parametrov togosti jeter. Prizadetost jeter je skupna bolnikom s čezmerno telesno težo, ki je bila prisotna v obeh raziskovalnih skupinah, ne pa v kontrolni, kar pomeni, da je zmanjšana elastičnost jeter lahko povezana z nealkoholno maščobno jetrno boleznijo; podobno so že ugotavljali pri otrocih s čezmerno prehranjenostjo oz. debelostjo (140,141). Slednje smo dodatno potrdili z razdelitvijo vseh preiskovancev glede na status prehranjenosti, hkrati pa smo v skupini otrok s čezmerno prehranjenostjo ugotavljali povišane vrednosti jetrnih encimov, kar kaže na večjo jetrno vpletenost in potencialno indikacijo za zgodnje odkrivanje nealkoholne maščobne jetrne bolezni pri otrocih z večjo občutljivostjo kot običajne slikovne preiskave. Nealkoholna maščobna jetrna bolezen je ena najpogostejših jetrnih bolezni pri otrocih z dejavniki tveganja, kot so debelost, sedeč način življenja in genetska nagnjenost, ter je tesno povezana z razvojem ciroze in srčno-metabolnega sindroma v odraslosti (142), zato je njeno zgodnje odkrivanje bistvenega pomena. V številnih raziskavah tako potrjujejo uporabnost UE jeter pri sledenju nealkoholne maščobne jetrne bolezni med drugimi indikacijami za UE jeter pri otrocih (141,143), čeprav povezav med prehodno elastografijo jeter in uveljavljenimi načini slikovnega prikaza ter histološkimi vzorci jeter niso dokazali (144). Podobno smo ugotavljali tudi v naši skupini otrok s povišanim krvnim tlakom, ki je bil v veliki meri povezan s čezmerno prehranjenostjo. Tako smo dodatno ocenjevali nealkoholno maščobno jetrno bolezen s klasičnim slikovnim prikazom in z ultrazvokom trebušnih organov, pri čemer razlik v meritvah elastografije med skupinama z jetrno zamaščenostjo in brez jetrne zamaščenosti nismo potrdili.

Zanimivo je, da se parametri UE ledvic med skupino otrok s KLB in kontrolno skupino niso razlikovali, saj so v raziskavah ugotovili manjšo elastičnost ledvic pri bolnikih s KLB (145). V omenjeni raziskavi je sicer bilo zmanjševanje elastičnosti povezano predvsem z napredovanjem ledvične disfunkcije (145), medtem ko je imela v naši kohorti večina bolnikov le blago prizadeto delovanje ledvic (namenoma, saj iščemo zgodnjo poškodbo tkiva), s čimer lahko pojasnimo razliko med obema raziskavama. Kljub temu so bili tudi v naši kohorti parametri elastičnosti ledvic šibko povezani s proteinurijo, zgodnjim kazalnikom poškodbe ledvic (146), kar lahko nakazuje povezavo med napredovanjem

KLB in zmanjšano elastičnostjo ledvic. Povezave med parametri UE in oceno stopnje fibroze histoloških vzorcev ledvic nismo dokazali (147), kar spodkopava uporabnost ocene fibroze ledvic z UE.

Zaradi vpliva povečane telesne teže smo slednjo dodatno raziskali z merjenjem telesne sestave pri večjem delu preiskovancev. Parametri telesne sestave so bili pomembno povečani v obeh raziskovalnih skupinah v primerjavi s kontrolno skupino, razen v količini telesne maščobe, ki je bila pomembno večja v skupini preiskovancev s povišanim krvnim tlakom in ne v skupini preiskovancev s KLB, čeprav v slednji čezmerna telesna teža ni bila izključitveni dejavnik. Povečano togost ledvic pri otrocih s čezmerno telesno težo so že dokazali (63), a je iz parametrov telesne sestave razvidno, da za razliko od elastičnosti jeter, na katero vplivajo vsi parametri telesne sestave, na zmanjšano elastičnost ledvic vpliva predvsem količina maščobnega tkiva. V podobni raziskavi so ugotovili, da z denzitometrijo izmerjena količina maščobnega tkiva prav tako ni bila povezana z meritvijo elastičnosti jeter, a je bila povezana z drugimi rezultati prehodne elastografije (148).

Elastičnost jeter in ledvic smo poskušali povezati tudi s PWV, metodo, ki velja za kazalnik subklinične ateroskleroze pri številnih stanjih s povišanim srčno-žilnim tveganjem, zlasti pri otrocih z debelostjo (149), a v naši kohorti bolnikov statistične pomembnosti nismo potrdili. Za natančno opredelitev trenda sprememb bi potrebovali večjo skupino bolnikov, pa tudi nekatere raziskave glede uporabnosti PWV pri otrocih so nekoliko nasprotujoče, o čemer razpravljamo v poglavju pri vrednotenju ostalih rezultatov. Z multivariatno linerano regresijo smo kljub temu dokazali pomemben vpliv elastičnosti desne ledvice na PWV.

Omejitev UE je predvsem v neustrezni standardizaciji metode, saj so rezultati različni na različnih napravah in sondah ter odvisni od velikega števila spremenljivk. Večina tehnik zahteva bolnikovo sodelovanje (150), ki je v pediatriji omejeno. Trenutna priporočila namreč zahtevajo, da bolnik med meritvijo zadrži sapo, zato meritev elastičnosti trebušnih organov ne moremo opravljati pri mlajših bolnikih. V nedavni raziskavi temu priporočilu nasprotujejo, saj dokazuje, da ultrazvočna elastografija jeter s prostim

dihanjem daje rezultate, ki so podobni kot pri zadrževanju diha. Tehnika prostega dihanja bi lahko bila primerna za dojenčke in slabše sodelujoče otroke, ki ne morejo zadrževati diha, z bistveno nižjo časovno zahtevo, ki jo lahko dodatno zmanjšamo z manjšim številom meritev (151).

Poznamo tudi več tehničnih omejitev (sence, odmevi, anizotropija in artefakti) ter omejitve na strani pregledovalca in na strani preiskovanca. Natančna ocena je bolj zahtevna pri globlje ležečih tkivih in ob prisotnosti proste tekočine ali podkožnega maščevja, kar lahko nekoliko vpliva na naše rezultate. Izbira natančnega področja merjenja je odvisna od preiskovalca in je lahko spremenljiva, prav tako se med preiskovalci razlikuje uporaba zunanje sile (56).

Ultrazvok v medicini velja za varno slikovno metodo, ki pa vseeno ni brez neželenih učinkov. Varnost ultrazvoka spremljamo s toplotnim indeksom, ki je povezan z učinki segrevanja, in z mehanskim indeksom, ki je povezan z učinki nastanka mikroskopskih mehurčkov in hlapov zaradi toplote. Oba indeksa naj bosta čim nižja. Pri uporabi ultrazvočne elastografije moramo upoštevati dodatna tveganja zaradi povišanja obeh indeksov z uporabo dodatnih sil (150). Najvišja temperatura je v središču ocenjevane regije. Ogrevanje s številom zaporedij impulzov in trajanjem preiskave narašča. Z uporabo zelo močnih impulzov so v najslabšem scenariju ocenili, da se je temperatura povečala za 1,2 °C (152), a na živalskih modelih možganov pri novorojenčkih niso zaznali niti histoloških sprememb in tudi ne vpliva elastografije na učenje in spomin, medtem ko so zaznali spremembe v signalnih poteh ob podaljšanju preiskave na več kot 30 minut (153). Zato pri uporabi elastografije velja načelo *tako nizko kot razumno dosegljivo* («*As Low As Reasonably Achievable*»), zlasti v primeru ranljivega tkiva (torzija jajčnikov ali testisov, ishemično možgansko tkivo, očesno zrklo) (150).

## 9.2 Vrednotenje novejših bioloških označevalcev

Za prepoznavanje bolnikov s povečanim tveganjem subklinične ateroskleroze in morebitnih prezgodnjih srčno-žilnih dogodkov ocenjujejo več že opisanih klasičnih dejavnikov, ki imajo sinergistični učinek na delovanje endotela, aterosklerozo in srčno-

žilno ogroženost. Idealnega dejavnika/označevalca s končno napovedno srčno-žilno vrednostjo ne poznamo. Pravzaprav je za entitete s kompleksno patogenezo in raznoliko etiologijo, kot so srčno-žilne bolezni, bolj primerno kombiniranje različnih označevalcev, da bi povečali prednosti in zmanjšali pomanjkljivosti vsakega od njih (65,154). Prepoznanje različnih novejših označevalcev srčno-žilnega tveganja omogoča, da bolnike razvrstimo v ustrezne skupine srčno-žilnega tveganja (68) s ciljem najti zanesljiv zgodnji napovednik srčno-žilne obolevnosti in umrljivosti za različne skupine bolnikov.

#### 9.2.1 KIM-1

Molekula KIM-1 je med zelo obetavnimi označevalci ledvične poškodbe tako pri odraslih kot pri otrocih (70,75,78) in jo določamo tako v urinu kot tudi v serumu. Glede na njeno vlogo in dosedanje raziskave, v katerih ugotavljamo njeno povišanje pri otrocih z ledvičnimi boleznimi oziroma s čezmerno telesno težo, smo predvidevali, da bi lahko bila vrednost molekule KIM-1 povišana tudi v serumu naših bolnikov, a hipoteze nismo potrdili, saj nismo dokazali razlik v koncentraciji med bolniki in kontrolno skupino. Povišane vrednosti molekule nismo zaznali niti po delitvi glede na prisotnost debelosti. V nekaterih raziskavah so v preteklosti sicer potrdili povišano vrednost v urinu pri otrocih z debelostjo (82), medtem ko v drugih podobno povišanih vrednosti niso zaznali ne v urinu (83) in ne v serumu (155).

Vrednost KIM-1 je bila povišana tudi pri otrocih s KLB (78), sladkorno boleznijo (79) in vezikoureteralnim refluksom (80). Velja za obetaven označevalec, a so metode med raziskavami še neuskklajene in zlati standard še nedoločen (156), kar je eden možnih razlogov za nekonsistentnost med raziskavami. Glede na rezultate naše raziskave ima vsaj pri otrocih večji potencial merjenje KIM-1 v urinu.

#### 9.2.2 Uromodulin

Že nekaj časa vemo, da je uromodulin v urinu povezan z akutno in kronično ledvično boleznijo (85). Tudi v serumu se je izkazal kot zanesljiv označevalec KLB, hkrati pa so



ugotovili njegovo uporabno vrednost pri napovedovanju srčno-žilnih zapletov in umrljivosti pri odraslih (90).

Trenutno velja, da ima uromodulin zaščitno vlogo, saj so povišane vrednosti v serumu odraslih bolnikov povezane z ugodnejšim izidom (88,91), zato smo predpostavljali, da bodo njegove vrednosti v serumu naših bolnikov nižje. Ker pomembnih razlik v primerjavi s kontrolno skupino nismo potrdili, nismo potrdili niti naše hipoteze. Kljub temu pa smo potrdili pomembni negativni korelaciji med uromodulinom in cistatinom C in uratom, ki ju do sedaj v raziskavah še niso dokazali. Vrednost uromodulina je bila najnižja v skupini preiskovancev s KLB in je bila večinoma začetne stopnje, čeprav razlika ni bila statistično pomembna. Glede na naše rezultate bi bilo uromodulin v serumu smiselno raziskovati tudi pri pediatričnih bolnikih z napredovalo KLB ali hiperurikemijo.

### 9.2.3 Salusin- $\beta$

Salusin- $\beta$  je novejša molekula, ki jo skupaj s salusinom- $\alpha$  povezujejo z aterosklerozo ter boleznimi srca in ožilja. Izražata se neposredno v aterosklerotičnih plakih (95). Ugotovili so celo, da je bil salusin- $\beta$  pri odraslih bolj izrazito povezan s stopnjo koronarne stenoze (101,102). Pri otrocih so dokazali povezavo med salusinom- $\beta$  in povišanim krvnim tlakom, ITM in trigliceridi (105,106), medtem ko smo v naši raziskavi potrdili pomembno razliko v njegovi koncentraciji pri otrocih in mladih odraslih s KLB, s čimer smo delno potrdili našo hipotezo. Hkrati pri preiskovancih s povišanim krvnim tlakom razlike nismo potrdili. KLB je znan srčno-žilni dejavnik tveganja in pospešuje aterosklerozo. To nakazuje tudi pozitivna korelacija s PWV – kazalnikom arterijske elastičnosti, s katerim posredno ocenjujemo stopnjo ateroskleroze.

Pri odraslih s KLO so povišane vrednosti salusina- $\beta$  že dokazali, dokazali pa so tudi povezavo salusina- $\alpha$  z IMT in PWV (157), medtem ko pri otrocih podobne raziskave še ni bilo. Naša raziskava potrjuje smiselnost nadaljnjega raziskovanja salusina- $\beta$  in salusina- $\alpha$  pri ocenjevanju srčno-žilnega tveganja ne le pri odraslih, ampak tudi pri otrocih s povečanim tveganjem napredovale ateroskleroze.

#### 9.2.4 Superoksidna dismutaza

Superoksidna dismutaza je označevalec oksidativnega stresa, ki je pomembno vključen v patogenezo srčno-žilnih bolezni. Je encim, ki je prisoten v celicah in katalizira razpad superoksidnega aniona (škodljiv kisikov radikal, ki poškoduje celice) na kisik in vodikov peroksid, ki se nadalje presnavlja v neškodljive snovi z drugimi encimi. Superoksidna dismutaza je tako pomemben antioksidant (158,159).

Vlogo superoksidne dismutaze so v zmernem obsegu raziskali na živalskih modelih ter opredelili njeno antioksidativno vlogo in vpletenost v oksidativni stres in aterosklerozo. Prav tako so relativno veliko raziskav opravili pri odraslih bolnikih, pri katerih je njena koncentracija nižja, kar prispeva k slabši antioksidativni funkciji sistema in povečanemu oksidativnemu stresu, ki pospešuje aterosklerozo. V nedavnih raziskavah celo ugotavljajo potencialno vlogo superoksidne dismutaze kot terapevtskega sredstva pri številnih srčno-žilnih, nevrodegenerativnih ter celo onkoloških in revmatskih boleznih (160).

Pri otrocih je raziskav v okviru srčno-žilnih bolezni bistveno manj, vendar v opravljenih raziskavah v nekaterih primerih opisujejo uporabnost določanja aktivnosti encima, predvsem pri vztrajajoči pljučni hipertenziji pri novorojenčku, kar je bilo sicer dokazano le na živalskih modelih (161,162). Klinične raziskave pri otrocih, ki vključujejo superoksidno dismutazo, so izvajali tudi pri otrocih s sladkorno boleznijo. Ugotovili so, da aktivnost encima ni povezana s PWV (163), a so imeli otroci z višjo aktivnostjo encima bolj ugoden profil pretočno posredovane dilatacije (*angl.* flow-mediated dilatation) (164).

Zato smo postavili hipotezo, da bodo naši bolniki s KLB oziroma povišanim krvnim tlakom ter večjim tveganjem za pospešeno aterosklerozo in povišan oksidativni stres imeli nižje vrednosti superoksidne dismutaze, a pomembnih razlik med skupinami nismo potrdili. Na tem mestu moramo poudariti, da je bila pri določanju encima prisotna omejitev glede določanja koncentracije in nižjih vrednosti nismo mogli izmeriti. Zato se zastavlja vprašanje, ali bi zaznali razlike med skupinami, če bi nižje koncentracije lahko izmerili. Ne glede na to pa v kontrolni skupini nismo zaznali tako visokih koncentracij encima, da

bi bila razlika očitna. Medtem ko se v raziskovalnih skupinah pojavijo posamezniki, pri katerih smo izmerili koncentracijo, višjo od najnižje možne, je v kontrolni skupini nismo zaznali pri nobenem posamezniku, zato naše hipoteze nismo potrdili.

#### 9.2.5 IL-R2

IL-R2 je označevalec vnetja. Prisoten na površini celic imunskega sistema in se odziva na vezavo z interlevkinom 2 (165), ki igra pomembno vlogo pri uravnavanju regulatornih celic T in prirojnih limfoidnih celic tipa 2 – podtipa imunskih celic, za katere so v predkliničnih modelih prikazali, da so pomembne pri razvoju ateroskleroze in pri obnovi miokarda. Regulatorne celice T igrajo ključno vlogo pri imunski homeostazi in toleranci preko svojih interakcij z efektorskimi celicami T, dendritičnimi celicami, monociti in makrofagi. Prirojne limfoidne celice tipa 2 imajo pomembno vlogo pri imunskem odzivu tipa 2 in obnavljanju tkiva z izločanjem interlevkinov, bioloških mediatorjev in rastnih dejavnikov. Interlevkin 2 se je izkazal kot citokin, s katerim lahko uravnavamo oba tipa celic in ima pomembne translacijske posledice. Klinične raziskave glede njegove uporabe pri srčno-žilnih boleznih so v teku (166).

Tolmačenje meritev koncentracije IL-R2 je precej zahtevno, saj se poleg imunskega odziva IL-R2 sprošča tudi v okviru prepoznavanja tkiva kot lastnega, kar različno vpliva v številnih kliničnih situacijah in vodi v nasprotujoče si rezultate. Dodano vrednost meritve označevalca pri različnih boleznih v smislu diagnoze, spremljanja in napovedi izida še raziskujejo (167).

Ker smo v raziskavi predvidevali, da imajo naši bolniki povišano stopnjo sistemskega vnetja v okviru osnovnih bolezni, smo pričakovali, da bodo koncentracije IL-R2 pri bolnikih povečane, a se je izkazalo nasprotno. Pri bolnikih s povišanim krvnim tlakom so bile koncentracije IL-R2 pomembno nižje, kar velja tudi za bolnike s čezmerno telesno težo. IL-2R je bil v negativni korelaciji tudi s starostjo, v večji meri pa s telesno težo in sorodnimi antropometričnimi meritvami, krvnim tlakom ter s čezmerno telesno težo povezanimi laboratorijskimi meritvami jetrne poškodbe in ledvične funkcije. Naše hipoteze tako nismo potrdili.

Povišane vrednosti IL-R2 so sicer dokazali pri številnih pediatričnih boleznih s povišano stopnjo sistemskega vnetja oziroma celične poškodbe, kot so maligne bolezni (168), hemofagocitni sindrom (169), refluksna nefropatija (170), Kawasakijska bolezen (171), celiakija (172), atopijski dermatitis (173) in juvenilni revmatoidni artritis (174).

Pri otrocih s Crohnovo boleznijo so bile vrednosti IL-R2 višje pri bolnikih s hujšim poslabšanjem, medtem ko razlik med blažjimi oblikami in zdravimi otroki ni bilo (175). Podobno kot v naši raziskavi tudi pri otrocih s sladkorno boleznijo tipa 1 povišanih vrednosti IL-R2 niso potrdili. Ti bolniki so podobno kot naši imeli pomembno nižje vrednosti kot zdrave kontrole (176), kar nakazuje nasprotujoče si rezultate v različnih kliničnih situacijah in potrebo po nadaljnjih raziskavah patofiziologije IL-R2 in njegove vloge v aterosklerozi. Podobno je v raziskavi otrok s sladkorno boleznijo in debelostjo ob povišanih vrednostih drugih vnetnih kazalnikov IL-R2 v primerjavi z zdravimi kontrolami ostal nespremenjen (177). Vpliv IL-R2 na aterosklerozo je, sodeč po rezultatih, manj izrazit kot v drugih kliničnih situacijah, kjer se je izkazal kot pomemben kazalnik vnetja.

### 9.3 Vrednotenje ostalih rezultatov

Številne razlike v ostalih rezultatih so posledica izbire bolnikov, kot so različne antropometrične meritve pri bolnikih s povišanim krvnim tlakom, ki so bili v večini tudi čezmerno prehranjeni. Zaradi slednjega se je v tej skupini kot statistično pomemben izkazal lipidni profil, v skupini otrok s KLB pa prav zato izstopajo povišane vrednosti sečnine, kreatinina, cistatina C in albuminurije.

Sistolični tlak je bil povišan tudi pri bolnikih s KLB, kjer je njegovo zvišanje sicer znan zaplet napredovale ledvične bolezni (178). Ker pa je imela večina naših bolnikov le blago prizadeto delovanje ledvic, verjamemo, da je zvišanje sistoličnega krvnega tlaka v primerjavi z zdravo kontrolno skupino posledica prisotnosti nekaterih bolnikov s čezmerno telesno težo v tej skupini pa tudi nekaterih posameznikov z napredovalo KLB.

V okviru ocene elastičnosti tkiv je zanimivo merjenje elastičnosti arterij z oceno PWV, ki smo jo izvedli pri vseh preiskovancih, saj želene statistične razlike kljub razlikam v meritvah z ultrazvočno elastografijo nismo dokazali. PWV so že raziskali pri nekaterih

boleznih v otroštvu, njeno povečanje (ki pomeni zmanjšanje elastičnosti) pa je bilo povezano z večjo umrljivostjo otrok z ledvično odpovedjo (179), medtem ko je povezava z blažjo ledvično disfunkcijo manj raziskana (55). Povišano PWV so dokazali tudi pri otrocih s povišanim krvnim tlakom (180) ali debelostjo (181), a v nekaterih raziskavah niso odkrili iste povezave ali so celo prikazali obratno povezanost med debelostjo in togostjo arterij (182), kar kaže na nasprotujoče si rezultate. K tej ugotovitvi lahko prispevajo metodološke razlike (55). Pri naših bolnikih se PWV med preiskovanci ni razlikovala, kar kaže na možne težave v metodologiji pri debelih otrocih. Pri čezmerni prehranjenosti PWV morda ne prikazuje subklinične ateroskleroze tako natančno, kar odraža potrebo po dodatnih orodjih za oceno subklinično pospešene ateroskleroze. Vrednost PWV je odvisna tudi od starosti, medtem ko pri otrocih vpliv starosti na ultrazvočno elastografijo ni dokončno raziskan (63).

V laboratorijskih rezultatih ugotavljamo povečane vrednosti encimov jetrne poškodbe, ki so po razdelitvi glede na čezmerno prehranjenost še slabši. To kaže na poškodbo jeter, povezano z debelostjo, kar so potrdili tudi s povečanimi vrednostmi parametri elastografije v obeh skupinah in tudi v predhodnih raziskavah (140). V obeh skupinah je povišana tudi vrednost urata, ki je že bil povezan z obema boleznima (48). Zanimivo je, da se med skupinami ni razlikovala vrednost vitamina D, saj so pogosto poročali o pomanjkanju pri debelih otrocih (183), kar je lahko posledica sezonskih nihanj (184), saj je bila kontrolna skupina povabljen v raziskavo pozno jeseni, bolnike pa smo pridobivali vse leto. Poleg tega pri naših bolnikih redno ocenjujemo stanje vitamina D in ga po potrebi dodajamo, kar morda vpliva na rezultate.

Pri bolnikih s KLB je bil pomembno povišana tudi vrednost homocisteina. Ta pri odraslih nakazuje večjo srčno-žilno obolenost (45) in jo običajno ugotavljamo pri odraslih in otrocih s končno ledvično odpovedjo (185). Poleg številnih genetskih motenj in pomanjkljivega vnosa določenih vitaminov, ki lahko vodijo v hiperhomocisteinemijo, tudi zmanjšano ledvično delovanje povzroča hiperhomocisteinemijo (186). To je lahko razlog povišanih vrednosti v tej skupini preiskovancev. Slednje povečujejo srčno-žilno tveganje na ravni pospeševanja ateroskleroze z vplivom na endotelno disfunkcijo in oksidativni stres (187).

#### 9.4 Omejitve raziskave

Glavna omejitev raziskave je malo število preiskovancev, ki znižuje statistično moč raziskave, zlasti ob želji, da bi preiskovance raziskali glede na prisotnost debelosti znotraj vsake raziskovalne skupine. Izboljšali bi lahko tudi skupino otrok s KLB z zelo raznovrstno etiologijo bolezni. Po eni strani nam sicer to pomaga pri oceni uporabnosti novejših diagnostičnih metod ne glede na etiologijo bolezni, a slednja ni zanemarljiva in bi za opredelitev vpliva etiologije KLB na posamezno diagnostično metodo potrebovali bolj homogeno skupino. Prav tako imamo relativno malo število novih označevalcev, ki jih je resnično veliko in lahko pomembno vplivajo drug na drugega v številnih, še nejasnih signalnih poteh. Za jasno opredelitev, kateri v procesu ateroskleroze prinašajo dodatne informacije, so potrebne dodatne raziskave z vključitvijo večjega števila novejših bioloških označevalcev v različnih kliničnih situacijah. Pomembna omejitev je tudi odsotnost zlatega standarda za ugotavljanje srčno-žilne prizadetosti in stopnje ateroskleroze pri otrocih.

Cilj raziskovanja je torej razširiti vse raziskovalne skupine in skupino zdravih otrok ter dodati skupino otrok s čezmerno telesno težo brez drugih srčno-žilnih dejavnikov tveganja in skupino otrok z metabolnim sindromom. Prav tako želimo nadalje raziskovati potencialne nove biološke označevalce in testirati vse izbrane v doktorski disertaciji.

## 10 ZAKLJUČKI

Cilj preventivne pediatrične nefrologije je ugotoviti čim zgodnejše spremembe ledvic in srčno-žilnega sistema, ki sta vzajemno povezana, in opredeliti tveganje poslabšanj ter napoved izida KLB in srčno-žilnih bolezni.

Cilj doktorske disertacije je torej preučevanje novejših diagnostičnih metod. V klinično delo smo namreč uvedli ultrazvočno elastografijo in ugotovili, da sta ultrazvočna elastografija jeter in ultrazvočna elastografija ledvic izvedljivi pri pediatričnih bolnikih s KLB ali hipertenzijo. Rezultati preiskave so pokazali povečano togost jeter v obeh skupinah, ki jo dodatno poslabša prisotnost čezmerne telesne teže. Pri bolnikih s čezmerno telesno težo se je namreč hkrati zvišala tudi togost ledvic, kar kaže na negativni vpliv kopičenja dejavnikov tveganja srčno-žilnih bolezni, ki vodijo do zmanjšane elastičnosti ledvic.

Hkrati smo pri preiskovancih določili vrednosti novejših bioloških označevalcev in prepoznali njihovo potencialno vlogo pri napovedovanju srčno-žilne ogroženosti. To velja zlasti za molekulo salusin- $\beta$  pa tudi molekuli receptorja za interleukin 2 in uromodulina v serumu sta zanimivi za nadaljnje raziskovanje pri določenih skupinah bolnikov.

V zaključku podajamo tudi odgovore na zastavljene hipoteze in opredeljujemo njihovo veljavnost:

1. Z ultrazvočno elastografijo lahko zanesljivo izmerimo elastičnost jeter in ledvic tudi pri otrocih. – Hipoteza je potrjena.
2. Parametri ultrazvočne elastografije jeter in ledvic so pri otrocih in mladih odraslih s hipertenzijo, čezmerno telesno težo in z ledvično okvaro v primerjavi s kontrolno skupino zdravih otrok pomembno višji. – Hipoteza je delno potrjena.
3. Molekula KIM-1 je pri otrocih in mladih odraslih z ledvično okvaro, čezmerno telesno težo in hipertenzijo v primerjavi s kontrolno skupino zdravih otrok pomembno višja. – Hipoteza ni potrjena.

4. Uromodulin je pri otrocih z ledvično okvaro ali hipertenzijo v primerjavi s kontrolno skupino zdravih otrok pomembno nižji. – Hipoteza ni potrjena.
5. Salusin- $\beta$  je pri otrocih in mladih odraslih s kronično ledvično boleznijo v primerjavi s kontrolno skupino zdravih otrok pomembno višji. – Hipoteza je delno potrjena.
6. Označevalec oksidativnega stresa, superoksidna dismutaza, je pri otrocih in mladih odraslih z ledvično okvaro ali hipertenzijo v primerjavi s kontrolno skupino zdravih otrok pomembno nižji. – Hipoteza ni potrjena.
7. Označevalec vnetja, receptor za interleukin 2, je pri otrocih in mladih odraslih z ledvično okvaro ali hipertenzijo v primerjavi s kontrolno skupino zdravih otrok pomembno višji. – Hipoteza ni potrjena.



## 11 VIRI IN LITERATURA

1. Organization WHO. Global health estimates: Life expectancy and leading causes of death and disability 2020. [Cited 2022 Dec 11]. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates>.
2. Nacionalni inštitut za varovanje zdravja. Srčno-žilne bolezni. [Cited 2022 Dec 11]. Available from: <https://nijz.si/nenalezljive-bolezni/srcno-zilne-bolezni/>
3. McGill HC Jr, McMahan CA, Herderick EE, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP. Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr.* 2000; 72 (5 Suppl): 1307S–15S.
4. Lind L. Circulating markers of inflammation and atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2003; 169: 203–14.
5. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature.* 2011; 473: 317–25.
6. Oppi S, Lüscher TF, Stein S. Mouse models for atherosclerosis research – Which is my line? *Front Cardiovasc Med.* 2019; 6: 46.
7. Milei J, Ottaviani G, Lavezzi AM, Grana DR, Stella I, Matturri L. Perinatal and infant early atherosclerotic coronary lesions. *Can J Cardiol.* 2008; 24: 137–41.
8. Bridger T. Childhood obesity and cardiovascular disease. *Paediatr Child Health.* 2009; 14: 177–82.
9. Raghuvver G. Lifetime cardiovascular risk of childhood obesity. *Am J Clin Nutr.* 2010; 91: 1514s–9s.
10. Recio-Mayoral A, Banerjee D, Streater C, Kaski JC. Endothelial dysfunction, inflammation and atherosclerosis in chronic kidney disease – a cross-sectional study of predialysis, dialysis and kidney-transplantation patients. *Atherosclerosis.* 2011; 216: 446–51.
11. Olechnowicz-Tietz S, Gluba A, Paradowska A, Banach M, Rysz J. The risk of atherosclerosis in patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol.* 2013; 45: 1605–12.
12. Ayodele OE, Alebiosu CO. Burden of chronic kidney disease: an international perspective. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2010; 17: 215–24.
13. Sutton H, Fitzpatrick E, Davenport M, Burford C, Alexander E, Dhawan A, et al. Transient elastography measurements of spleen stiffness as a predictor of clinically significant varices in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 67: 446–51.
14. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C, et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2009; 27: 1719–42.

15. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2017; 140: e20171904.
16. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000; 894: i–xii, 1–253.
17. Kumar S, Kelly AS. Review of childhood obesity: from epidemiology, etiology, and comorbidities to clinical assessment and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2017; 92: 251–65.
18. Sedej K, Lusa L, Battelino T, Kotnik P. Stabilization of overweight and obesity in Slovenian adolescents and increased risk in those entering non-grammar secondary schools. *Obes Facts*. 2016; 9: 241–50.
19. Tsenoli M, Moverley Smith JE, Khan MA. A community perspective of COVID-19 and obesity in children: causes and consequences. *Obes Med*. 2021; 22: 100327.
20. Stavridou A, Kapsali E, Panagouli E, Thirios A, Polychronis K, Bacopoulou F, et al. Obesity in children and adolescents during COVID-19 pandemic. *Children (Basel)*. 2021; 8: 135.
21. Jenssen BP, Kelly MK, Powell M, Bouchelle Z, Mayne SL, Fiks AG. COVID-19 and changes in child obesity. *Pediatrics*. 2021; 147: e2021050123.
22. Aggarwal B, Jain V. Obesity in children: definition, etiology and approach. *Ind J Pediatr*. 2018; 85: 463–71.
23. Himes JH. Challenges of accurately measuring and using BMI and other indicators of obesity in children. *Pediatrics*. 2009; 124: S3–22.
24. Monasor-Ortolá D, Quesada-Rico JA, Nso-Roca AP, Rizo-Baeza M, Cortés-Castell E, Martínez-Segura A, et al. Degree of accuracy of the BMI z-score to determine excess fat mass using DXA in children and adolescents. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18: 12114.
25. Böhm A, Heitmann BL. The use of bioelectrical impedance analysis for body composition in epidemiological studies. *Eur J Clin Nutr*. 2013; 67: S79–85.
26. Hsu CY, Lin RH, Lin YC, Chen JY, Li WC, Lee LA, et al. Are body composition parameters better than conventional anthropometric measures in predicting pediatric hypertension? *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17: 5771.
27. Lee EY, Yoon KH. Epidemic obesity in children and adolescents: risk factors and prevention. *Front Med*. 2018; 12: 658–66.
28. Daniels SR. Complications of obesity in children and adolescents. *Int J Obes*. 2009; 33: S60–5.
29. Falkner B, Cossrow ND. Prevalence of metabolic syndrome and obesity-associated hypertension in the racial ethnic minorities of the United States. *Curr Hypertens Rep*. 2014; 16: 449.

30. Bhupathiraju SN, Hu FB. Epidemiology of obesity and diabetes and their cardiovascular complications. *Circ Res*. 2016; 118: 1723–35.
31. Stakos DA, Schuster DP, Sparks EA, Wooley CF, Osei K, Boudoulas H. Cardiovascular effects of type 1 diabetes mellitus in children. *Angiology*. 2005; 56: 311–7.
32. Pastore I, Bolla AM, Montefusco L, Lunati ME, Rossi A, Assi E, et al. The impact of diabetes mellitus on cardiovascular risk onset in children and adolescents. *Int J Mol Sci*. 2020; 21: 4928.
33. Levy-Marchal C, Arslanian S, Cutfield W, Sinaiko A, Druet C, Marcovecchio ML, et al. Insulin resistance in children: consensus, perspective, and future directions. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: 5189–98.
34. Holder M, Kapellen T, Ziegler R, Bürger-Büsing J, Danne T, Dost A, et al. Diagnosis, therapy and follow-up of diabetes mellitus in children and adolescents. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2022; 130: S49–79.
35. Zeitler P, Arslanian S, Fu J, Pinhas-Hamiel O, Reinehr T, Tandon N, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: type 2 diabetes mellitus in youth. *Pediatr Diabetes*. 2018; 19: 28–46.
36. Bamba V. Update on screening, etiology, and treatment of dyslipidemia in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99: 3093–102.
37. Sultan S, Dowling M, Kirton A, DeVeber G, Linds A, Elkind MSV. Dyslipidemia in children with arterial ischemic stroke: prevalence and risk factors. *Pediatr Neurol*. 2018; 78: 46–54.
38. Elmaoğulları S, Tepe D, Uçaktürk SA, Karaca Kara F, Demirel F. Prevalence of dyslipidemia and associated factors in obese children and adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2015; 7: 228–34.
39. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*. 1999; 103: 1175–82.
40. Ito S, Yoshida M. Protein-bound uremic toxins: new culprits of cardiovascular events in chronic kidney disease patients. *Toxins*. 2014; 6: 665–78.
41. Visconti L, Benvenga S, Lacquaniti A, Cernaro V, Bruzzese A, Conti G, et al. Lipid disorders in patients with renal failure: role in cardiovascular events and progression of chronic kidney disease. *J Clin Transl Endocrinol*. 2016; 6: 8–14.
42. Di Lullo L, House A, Gorini A, Santoboni A, Russo D, Ronco C. Chronic kidney disease and cardiovascular complications. *Heart Fail Rev*. 2015; 20: 259–72.
43. Shroff R, Dégi A, Kerti A, Kis E, Cseprekál O, Tory K, et al. Cardiovascular risk assessment in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2013; 28: 875–84.

44. Weaver DJ, Mitsnefes M. Cardiovascular disease in children and adolescents with chronic kidney disease. *Semin Nephrol.* 2018; 38: 559–69.
45. Mitsnefes MM. Cardiovascular disease in children with chronic kidney disease. *JASN.* 2012; 23: 578–85.
46. Rus R, Marčun Varda N. Novosti pri obravnavi arterijske hipertenzije pri otrocih in mladostnikih glede na ameriške (2017) in evropske (2016) smernice. *Zdrav Vestn.* 2020; 89: 498–514.
47. Yanik M, Feig DI. Serum urate: a biomarker or treatment target in pediatric hypertension? *Curr Opin Cardiol.* 2013; 28: 433–8.
48. Noone DG, Marks SD. Hyperuricemia is associated with hypertension, obesity, and albuminuria in children with chronic kidney disease. *J Pediatr.* 2013; 162: 128–32.
49. Glowinska B, Urban M, Koput A, Galar M. New atherosclerosis risk factors in obese, hypertensive and diabetic children and adolescents. *Atherosclerosis.* 2003; 167: 275–86.
50. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens.* 2016; 34: 1887–920.
51. Verçoza AM, Baldisserotto M, de Los Santos CA, Poli-de-Figueiredo CE, d'Avila DO. Cardiovascular risk factors and carotid intima-media thickness in asymptomatic children. *Pediatr Cardiol.* 2009; 30: 1055–60.
52. Kusters DM, Wiegman A, Kastelein JJ, Hutten BA. Carotid intima-media thickness in children with familial hypercholesterolemia. *Circ Res.* 2014; 114: 307–10.
53. Litwin M, Niemirska A. Intima-media thickness measurements in children with cardiovascular risk factors. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24: 707–19.
54. London GM, Pannier B. Arterial functions: how to interpret the complex physiology. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25: 3815–23.
55. Savant JD, Furth SL, Meyers KE. Arterial stiffness in children: pediatric measurement and considerations. *Pulse (Basel).* 2014; 2: 69–80.
56. Sigrist RMS, Liao J, Kaffas AE, Chammass MC, Willmann JK. Ultrasound elastography: review of techniques and clinical applications. *Theranostics.* 2017; 7: 1303–29.
57. Wells PN, Liang HD. Medical ultrasound: imaging of soft tissue strain and elasticity. *J R Soc Interface.* 2011; 8: 1521–49.
58. Thumar V, Squires JH, Spicer PJ, Robinson AL, Chan SS. Ultrasound elastography applications in pediatrics. *Ultrasound Q.* 2018; 34: 199–205.

59. Alkhoury N, Sedki E, Alisi A, Lopez R, Pinzani M, Feldstein AE, et al. Combined paediatric NAFLD fibrosis index and transient elastography to predict clinically significant fibrosis in children with fatty liver disease. *Liver Int.* 2013; 33: 79–85.
60. Pawar SV, Zanwar VG, Choksey AS, Mohite AR, Jain SS, Surude RG, et al. Most overweight and obese Indian children have nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol.* 2016; 15: 853–61.
61. Kovesdy CP, Furth SL, Zoccali C. Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic. *Bras J Med Biol Res.* 2017; 50: e6075.
62. Göya C, Hamidi C, Ece A, Okur MH, Taşdemir B, Çetinçakmak MG, et al. Acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography for detection of renal damage in children. *Pediatr Radiol.* 2015; 45: 55–61.
63. Karaman ZF, Kardas F. Determining the effects of excess weight on renal cortical stiffness in children and adolescents with point shear wave elastography. *Med Ultrason.* 2021; 23: 271–6.
64. Xu B, Jiang G, Ye J, He J, Xie W. Research on pediatric glomerular disease and normal kidney with shear wave based elastography point quantification. *Jap J Radiol.* 2016; 34: 738–46.
65. Daiber A, Steven S, Weber A, Shuvaev VV, Muzykantov VR, Laher I, et al. Targeting vascular (endothelial) dysfunction. *Br J Pharmacol.* 2017; 174: 1591–619.
66. Santi M, Lava SA, Simonetti GD, Stettbacher A, Bianchetti MG, Muggli F. Clustering of cardiovascular disease risk factors among male youths in Southern Switzerland: preliminary study. *Swiss Med Wkly.* 2016; 146: w14338.
67. Danhof M, Alvan G, Dahl SG, Kuhlmann J, Paintaud G. Mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling—a new classification of biomarkers. *Pharm Res.* 2005; 22: 1432–7.
68. Surma S CT, Lepich T, Sierka O, Bajor G. Selected biomarkers of atherosclerosis – clinical aspects. *Acta Angiol.* 2020; 26: 28–39.
69. Song J, Yu J, Prayogo GW, Cao W, Wu Y, Jia Z, et al. Understanding kidney injury molecule 1: a novel immune factor in kidney pathophysiology. *Am J Transl Res.* 2019; 11: 1219–29.
70. Yin C, Wang N. Kidney injury molecule-1 in kidney disease. *Renal Fail.* 2016; 38: 1567–73.
71. Alderson HV, Ritchie JP, Pagano S, Middleton RJ, Pruijm M, Vuilleumier N, et al. The associations of blood kidney injury molecule-1 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin with progression from CKD to ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016; 11: 2141–9.
72. Waikar SS, Sabbiseti V, Ärnlöv J, Carlsson AC, Coresh J, Feldman HI, et al. Relationship of proximal tubular injury to chronic kidney disease as assessed by urinary

kidney injury molecule-1 in five cohort studies. *Nephrol Dial Transplant*. 2016; 31: 1460–70.

73. Medić B, Rovčanin B, Basta Jovanović G, Radojević-Škodrić S, Prostran M. Kidney injury molecule-1 and cardiovascular diseases: from basic science to clinical practice. *BioMed Res Int*. 2015; 2015: 854070.

74. Ghatanatti R, Teli A, Tirkey SS, Bhattacharya S, Sengupta G, Mondal A. Role of renal biomarkers as predictors of acute kidney injury in cardiac surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2014; 22: 234–41.

75. Jungbauer CG, Birner C, Jung B, Buchner S, Lubnow M, von Bary C, et al. Kidney injury molecule-1 and N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase in chronic heart failure: possible biomarkers of cardiorenal syndrome. *Eur J Heart Fail E*. 2011; 13: 1104–10.

76. Fazel M, Sarveazad A, Mohamed Ali K, Yousefifard M, Hosseini M. Accuracy of urine kidney injury molecule-1 in predicting acute kidney injury in children; a systematic review and meta-analysis. *Arch Academ Emergency Med*. 2020; 8: e44.

77. Carvalho Pedrosa D, Macedo de Oliveira Neves F, Cavalcante Meneses G, Pinheiro Gomes Wirtzbiki G, da Costa Moraes CA, Costa Martins AM, et al. Urinary KIM-1 in children undergoing nephrotoxic antineoplastic treatment: a prospective cohort study. *Pediatr Nephrol*. 2015; 30: 2207–13.

78. Greenberg JH, Abraham AG, Xu Y, Schelling JR, Feldman HI, Sabbisetti VS, et al. Plasma biomarkers of tubular injury and inflammation are associated with CKD progression in children. *J Am Soc Nephrol J*. 2020; 31: 1067–77.

79. Ucakturk A, Avci B, Genc G, Ozkaya O, Aydin M. Kidney injury molecule-1 and neutrophil gelatinase associated lipocalin in normoalbuminuric diabetic children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2016; 29: 145–51.

80. Toker A, Ziypak T, Orsal E, Laloglu E, Bedir F, Aksoy Y. Is urinary kidney injury molecule-1 a noninvasive marker for renal scarring in children with vesicoureteral reflux? *Urology*. 2013; 81: 168–72.

81. Goknar N, Oktem F, Ozgen IT, Torun E, Kuçukkoc M, Demir AD, et al. Determination of early urinary renal injury markers in obese children. *Pediatr Nephrol*. 2015; 30: 139–44.

82. Polidori N, Giannini C, Salvatore R, Pelliccia P, Parisi A, Chiarelli F, et al. Role of urinary NGAL and KIM-1 as biomarkers of early kidney injury in obese prepubertal children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2020; 33: 1183–9.

83. Gul A, Yilmaz R, Ozmen ZC, Gumuser R, Demir O, Unsal V. Assessment of renal function in obese and overweight children with NGAL and KIM-1 biomarkers. *Nutr Hospital*. 2020; 34: 436–42.

84. Devuyt O, Olinger E, Rampoldi L. Uromodulin: from physiology to rare and complex kidney disorders. *Nature Rev Nephrol*. 2017; 13: 525–44.

85. Scherberich JE, Gruber R, Nockher WA, Christensen EI, Schmitt H, Herbst V, et al. Serum uromodulin-a marker of kidney function and renal parenchymal integrity. *Nephrol Dial Transplant*. 2018; 33: 284–95.
86. Kipp A, Olinger E. What does uromodulin do? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020; 16: 150–3.
87. Garimella PS, Biggs ML, Katz R, Ix JH, Bennett MR, Devarajan P, et al. Urinary uromodulin, kidney function, and cardiovascular disease in elderly adults. *Kidney Int*. 2015; 88: 1126–34.
88. Steubl D, Buzkova P, Ix JH, Devarajan P, Bennett MR, Chaves PHM, et al. Association of serum and urinary uromodulin and their correlates in older adults – The Cardiovascular Health Study. *Nephrology*. 2020; 25: 522–6.
89. Delgado GE, Kleber ME, Scharnagl H, Krämer BK, März W, Scherberich JE. Serum uromodulin and mortality risk in patients undergoing coronary angiography. *J Am Soc Nephrol*. 2017; 28: 2201–10.
90. Leihner A, Muendlein A, Saely CH, Ebner J, Brandtner EM, Fraunberger P, et al. Serum uromodulin is a predictive biomarker for cardiovascular events and overall mortality in coronary patients. *Int J Cardiol*. 2017; 231: 6–12.
91. Steubl D, Schneider MP, Meiselbach H, Nadal J, Schmid MC, Saritas T, et al. Association of serum uromodulin with death, cardiovascular events, and kidney failure in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020; 15: 616–24.
92. Sandokji I, Greenberg JH. Novel biomarkers of acute kidney injury in children: an update on recent findings. *Curr Opin Pediatr*. 2020; 32: 354–9.
93. Wiromrat P, Bjornstad P, Roncal C, Pyle L, Johnson RJ, Cherney DZ, et al. Serum uromodulin is associated with urinary albumin excretion in adolescents with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2019; 33: 648–50.
94. Niepolski L, Grzegorzewska AE. Salusins and adropin: new peptides potentially involved in lipid metabolism and atherosclerosis. *Adv Med Sci*. 2016; 61: 282–7.
95. Sato K, Watanabe R, Itoh F, Shichiri M, Watanabe T. Salusins: potential use as a biomarker for atherosclerotic cardiovascular diseases. *Int J Hypertens*. 2013; 2013: 965140.
96. Watanabe T, Nishio K, Kanome T, Matsuyama TA, Koba S, Sakai T, et al. Impact of salusin-alpha and -beta on human macrophage foam cell formation and coronary atherosclerosis. *Circulation*. 2008; 117: 638–48.
97. Watanabe T, Sato K, Itoh F, Iso Y, Nagashima M, Hirano T, et al. The roles of salusins in atherosclerosis and related cardiovascular diseases. *J Am Soc Hypertens*. 2011; 5: 359–65.

98. Ti Y, Wang F, Wang ZH, Wang XL, Zhang W, Zhang Y, et al. Associations of serum salusin-alpha levels with atherosclerosis and left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension. *J Human Hypertens.* 2012; 26: 603–9.
99. Watanabe T, Suguro T, Sato K, Koyama T, Nagashima M, Kodate S, et al. Serum salusin-alpha levels are decreased and correlated negatively with carotid atherosclerosis in essential hypertensive patients. *Hypertens Res.* 2008; 31: 463–8.
100. Alpsoy S, Dogan B, Ozkaramanli Gur D, Akyüz A, Fidan Ç, Guzel S, et al. Assessment of salusin alpha and salusin beta levels in patients with newly diagnosed dipper and non-dipper hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 2021; 43: 42–8.
101. Liu J, Ren YG, Zhang LH, Tong YW, Kang L. Serum salusin- $\beta$  levels are associated with the presence and severity of coronary artery disease. *J Investig Med.* 2015; 63: 632–5.
102. Wang Y, Wang S, Zhang J, Zhang M, Zhang H, Gong G, et al. Salusin- $\beta$  is superior to salusin- $\alpha$  as a marker for evaluating coronary atherosclerosis. *J Int Med Res.* 2020; 48: 300060520903868.
103. Nazari M, Minasian V, Hovsepian S. Effects of two types of moderate- and high-intensity interval training on serum salusin- $\alpha$  and salusin- $\beta$  levels and lipid profile in women with overweight/obesity. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020; 13: 1385–90.
104. Argun D, Argun F, Borku Uysal B. Evaluation of salusin- $\alpha$  and salusin- $\beta$  levels in patients with type 2 diabetes mellitus and determination of the impact of severity of hyperglycemia on salusin levels. *Irish J Med Sci.* 2021; 190: 1403–11.
105. Kołakowska U, Kuroczycka-Saniutycz E, Olański W, Wasilewska A. Correlation of salusin beta with hs-CRP and ADMA in hypertensive children and adolescents. *Curr Pharma Design.* 2018; 24: 3551–7.
106. Kołakowska U, Kuroczycka-Saniutycz E, Wasilewska A, Olański W. Is the serum level of salusin- $\beta$  associated with hypertension and atherosclerosis in the pediatric population? *Pediatr Nephrol.* 2015; 30: 523–31.
107. Dervişoğlu P, Elmas B, Kösecik M, İşgüven Ş P, Büyükavcı M, Köroğlu M. Salusin- $\alpha$  levels are negatively correlated with diastolic blood pressure in children with obesity. *Cardiol Young.* 2019; 29: 1225–9.
108. Paahoo A, Tadibi V, Behpoor N. Effectiveness of continuous aerobic versus high-intensity interval training on atherosclerotic and inflammatory markers in boys with overweight/obesity. *Pediatr Exerc Sci.* 2021; 33: 132–8.
109. Cachofeiro V, Goicochea M, de Vinuesa SG, Oubiña P, Lahera V, Luño J. Oxidative stress and inflammation, a link between chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Kidney Int Suppl.* 2008: S4–9.
110. Szczurek W, Szyguła-Jurkiewicz B. Oxidative stress and inflammatory markers – the future of heart failure diagnostics? *Pol J Cardiothorac Surg.* 2015; 12: 145–9.



111. Kattoor AJ, Pothineni NVK, Palagiri D, Mehta JL. Oxidative stress in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2017; 19: 42.
112. Leduc L, Levy E, Bouity-Voubou M, Delvin E. Fetal programming of atherosclerosis: possible role of the mitochondria. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010; 149: 127–30.
113. Méndez-Cruz AR, Paez A, Jiménez-Flores R, Reyes-Realí J, Varela E, Cerbulo-Vazquez A, et al. Increased expression of inflammation-related co-stimulatory molecules by HUVECs from newborns with a strong family history of myocardial infarction stimulated with TNF-alpha and oxLDL. *Immunol Lett.* 2007; 111: 116–23.
114. Çakıcı EK, Eroğlu FK, Yazılıtaş F, Bülbül M, Gür G, Aydoğ Ö, et al. Evaluation of the level of dynamic thiol/disulphide homeostasis in adolescent patients with newly diagnosed primary hypertension. *Pediatr Nephrol.* 2018; 33: 847–53.
115. Ostalska-Nowicka D, Paszyńska E, Dmitrzak-Węglarz M, Neyman-Bartkowiak A, Rabięga A, Zachwieja J, et al. Dental caries-related primary hypertension in children and adolescents: cross-sectional study. *Oral Dis.* 2021; 27: 1822–33.
116. Sładowska-Kozłowska J, Litwin M, Niemirska A, Płudowski P, Wierzbicka A, Skorupa E, et al. Oxidative stress in hypertensive children before and after 1 year of antihypertensive therapy. *Pediatr Nephrol.* 2012; 27: 1943–51.
117. Akinci G, Coskun S, Akinci B, Hekimsoy Z, Bayindir P, Onur E, et al. Atherosclerosis risk factors in children of parents with the metabolic syndrome. *Atherosclerosis.* 2007; 194: e165–71.
118. Stoppa-Vaucher S, Dirlwanger MA, Meier CA, de Moerloose P, Reber G, Roux-Lombard P, et al. Inflammatory and prothrombotic states in obese children of European descent. *Obesity.* 2012; 20: 1662–8.
119. Codoñer-Franch P, Tavárez-Alonso S, Murria-Estal R, Tortajada-Girbés M, Simó-Jordá R, Alonso-Iglesias E. Elevated advanced oxidation protein products (AOPPs) indicate metabolic risk in severely obese children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2012; 22: 237–43.
120. Landgraf K, Friebe D, Ullrich T, Kratzsch J, Dittrich K, Herberth G, et al. Chemerin as a mediator between obesity and vascular inflammation in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: E556–64.
121. Stelzer I, Zelzer S, Raggam RB, Prüller F, Truschnig-Wilders M, Meinitzer A, et al. Link between leptin and interleukin-6 levels in the initial phase of obesity related inflammation. *Transl Res J Lab Clin Med.* 2012; 159: 118–24.
122. Stringer DM, Sellers EA, Burr LL, Taylor CG. Altered plasma adipokines and markers of oxidative stress suggest increased risk of cardiovascular disease in First Nation youth with obesity or type 2 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes.* 2009; 10: 269–77.

123. Rupérez AI, Mesa MD, Anguita-Ruiz A, González-Gil EM, Vázquez-Cobela R, Moreno LA, et al. Antioxidants and oxidative stress in children: influence of puberty and metabolically unhealthy status. *Antioxidants*. 2020; 9: 618.
124. Ece A, Gürkan F, Kervancıoğlu M, Kocamaz H, Güneş A, Atamer Y, et al. Oxidative stress, inflammation and early cardiovascular damage in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol*. 2006; 21: 545–52.
125. Al-Biltagi M, Tolba OA, ElHafez MA, Abo-Elezz AA, El Kady EK, Hazza SM. Oxidative stress and cardiac dysfunction in children with chronic renal failure on regular hemodialysis. *Pediatr Nephrol*. 2016; 31: 1329–39.
126. Calò LA, Dall'Amico R, Pagnin E, Bertipaglia L, Zacchello G, Davis PA. Oxidative stress and post-transplant hypertension in pediatric kidney-transplanted patients. *J Pediatr*. 2006; 149: 53–7.
127. Ho JE, Lyass A, Courchesne P, Chen G, Liu C, Yin X, et al. Protein biomarkers of cardiovascular disease and mortality in the community. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7: e008108.
128. Li L, Xie W, Zheng XL, Yin WD, Tang CK. A novel peptide adropin in cardiovascular diseases. *Clin Chim Acta*. 2016; 453: 107–13.
129. Ho HCH, Maddaloni E, Buzzetti R. Risk factors and predictive biomarkers of early cardiovascular disease in obese youth. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019; 35: e3134.
130. Condorelli G, Latronico MV, Cavarretta E. microRNAs in cardiovascular diseases: current knowledge and the road ahead. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63: 2177–87.
131. Oses M, Margareto Sanchez J, Portillo MP, Aguilera CM, Labayen I. Circulating miRNAs as biomarkers of obesity and obesity-associated comorbidities in children and adolescents: a systematic review. *Nutrients*. 2019; 11: 2890.
132. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*. 2000; 320: 1240–3.
133. Dietrich CF, Ferraioli G, Sirli R, Popescu A, Sporea I, Pienar C, et al. General advice in ultrasound based elastography of pediatric patients. *Med Ultrason*. 2019; 21: 315–26.
134. Engvall E, Perlmann P. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Quantitative assay of immunoglobulin G. *Immunochemistry*. 1971; 8: 871–4.
135. Nimse SB, Sonawane MD, Song KS, Kim T. Biomarker detection technologies and future directions. *Analyst*. 2016; 141: 740–55.
136. Cloutier G, Cardinal MR, Ju Y, Giroux MF, Lanthier S, Soulez G. Carotid plaque vulnerability assessment using ultrasound elastography and echogenicity analysis. *Am J Roentgenol*. 2018; 211: 847–55.
137. Ferraioli G, Tinelli C, Dal Bello B, Zicchetti M, Filice G, Filice C. Accuracy of real-time shear wave elastography for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis C: a pilot study. *Hepatology*. 2012; 56: 2125–33.

138. Galina P, Alexopoulou E, Zellos A, Grigoraki V, Siahaniidou T, Kelekis NL, et al. Performance of two-dimensional ultrasound shear wave elastography: reference values of normal liver stiffness in children. *Pediatr Radiol*. 2019; 49: 91–8.
139. Yin M. Normal Liver stiffness values in children are the same as in adults. *Radiology*. 2020; 297: 670–1.
140. Bailey SS, Youssfi M, Patel M, Hu HH, Shaibi GQ, Towbin RB. Shear-wave ultrasound elastography of the liver in normal-weight and obese children. *Acta Radiol*. 2017; 58: 1511–8.
141. Corica D, Bottari A, Aversa T, Morabito LA, Curatola S, Alibrandi A, et al. Prospective assessment of liver stiffness by shear wave elastography in childhood obesity: a pilot study. *Endocrine*. 2022; 75: 59–69.
142. Mann JP, Valenti L, Scorletti E, Byrne CD, Nobili V. Nonalcoholic fatty liver disease in children. *Semin Liver Dis*. 2018; 38: 1–13.
143. Banc-Husu AM, Bass LM. Transient elastography in pediatric liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2021; 73: 141–4.
144. V PVA, Trout AT, Dewit M, Mouzaki M, Arce-Clachar AC, K SB, et al. Clinical performance of transient elastography with comparison to quantitative magnetic resonance imaging, ultrasound, and biopsy in children and adolescents with known or suspected fatty liver disease. *Child Obes*. 2023; 19: 461–9.
145. Liu Q, Wang Z. Diagnostic value of real-time shear wave elastography in children with chronic kidney disease. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2021; 77: 287–93.
146. Leung AK, Wong AH, Barg SS. Proteinuria in children: evaluation and differential diagnosis. *Am Fam Physician*. 2017; 95: 248–54.
147. Desvignes C, Dabadie A, Aschero A, Ruocco A, Garaix F, Daniel L, et al. Technical feasibility and correlations between shear-wave elastography and histology in kidney fibrosis in children. *Pediatr Radiol*. 2021; 51: 1879–88.
148. Unalp-Arida A, Ruhl CE. Transient elastography measures of hepatic steatosis and fibrosis are associated with body composition among US adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022; 75: 497–505.
149. Hudson LD, Rapala A, Khan T, Williams B, Viner RM. Evidence for contemporary arterial stiffening in obese children and adolescents using pulse wave velocity: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2015; 241: 376–86.
150. Mentzel HJ, Glutig K, Gräger S, Krüger PC, Waginger M. Ultrasound elastography in children – nice to have for scientific studies or arrived in clinical routine? *Mol Cell Pediatr*. 2022; 9: 11.
151. Jung C, Groth M, Petersen KU, Hammel A, Brinkert F, Grabhorn E, et al. Hepatic shear wave elastography in children under free-breathing and breath-hold conditions. *Eur Radiol*. 2017; 27: 5337–43.

152. Fahey BJ, Nightingale KR, Nelson RC, Palmeri ML, Trahey GE. Acoustic radiation force impulse imaging of the abdomen: demonstration of feasibility and utility. *Ultrasound Med Biol.* 2005; 31: 1185–98.
153. Li C, Zhang C, Li J, Cao X, Song D. An experimental study of the potential biological effects associated with 2-D shear wave elastography on the neonatal brain. *Ultrasound Med Biol.* 2016; 42: 1551–9.
154. Devarajan P. The future of pediatric acute kidney injury management – biomarkers. *Sem Nephrol.* 2008; 28: 493–8.
155. Bostan Gayret Ö, Taşdemir M, Erol M, Tekin Nacaroglu H, Zengi O, Yiğit Ö. Are there any new reliable markers to detect renal injury in obese children? *Renal Fail.* 2018; 40: 416–22.
156. Moresco RN, Bochi GV, Stein CS, De Carvalho JAM, Cembranel BM, Bollick YS. Urinary kidney injury molecule-1 in renal disease. *Clin Chim Acta.* 2018; 487: 15–21.
157. Sipahi S, Genc AB, Acikgoz SB, Yildirim M, Aksoy YE, Vatan MB, et al. Relationship of salusin-alpha and salusin-beta levels with atherosclerosis in patients undergoing haemodialysis. *Singapore Med J.* 2019; 60: 210–5.
158. Hayyan M, Hashim MA, Al, Nashef IM. Superoxide ion: generation and chemical implications. *Chem Rev.* 2016; 116: 3029–85.
159. Ma S, Lu G, Zhang Q, Ding N, Jie Y, Zhang H, et al. Extracellular-superoxide dismutase DNA methylation promotes oxidative stress in homocysteine-induced atherosclerosis. *Acta Biochim Biophys Sin.* 2022; 54: 1222–33.
160. Saxena P, Selvaraj K, Khare SK, Chaudhary N. Superoxide dismutase as multipotent therapeutic antioxidant enzyme: role in human diseases. *Biotechnol Lett.* 2022; 44: 1–22.
161. Afolayan AJ, Eis A, Teng RJ, Bakhutashvili I, Kaul S, Davis JM, et al. Decreases in manganese superoxide dismutase expression and activity contribute to oxidative stress in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2012; 303: L870–9.
162. Schultz A, Olorundami OA, Teng RJ, Jarzembowski J, Shi ZZ, Kumar SN, et al. Decreased OLA1 (obg-like ATPase-1) expression drives ubiquitin-proteasome pathways to downregulate mitochondrial SOD2 (superoxide dismutase) in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Hypertens.* 2019; 74: 957–66.
163. Haller MJ, Pierce GL, Braith RW, Silverstein JH. Serum superoxide dismutase activity and nitric oxide do not correlate with arterial stiffness in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006; 19: 267–9.
164. Suys B, de Beeck LO, Rooman R, Kransfeld S, Heuten H, Goovaerts I, et al. Impact of oxidative stress on the endothelial dysfunction of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: protection by superoxide dismutase? *Pediatr Res.* 2007; 62: 456–61.

165. Wang X, Rickert M, Garcia KC. Structure of the quaternary complex of interleukin-2 with its alpha, beta, and gammac receptors. *Science*. 2005; 310: 1159–63.
166. Zhao TX, Newland SA, Mallat Z. 2019 ATVB plenary lecture: interleukin-2 therapy in cardiovascular disease: the potential to regulate innate and adaptive immunity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020; 40: 853–64.
167. Damoiseaux J. The IL-2 - IL-2 receptor pathway in health and disease: the role of the soluble IL-2 receptor. *Clin Immunol*. 2020; 218: 108515.
168. Bodey B, Psenko V, Lipsey AL, Kaiser HE. Soluble interleukin-2 receptors in sera of children with primary malignant neoplasms. *Anticancer Res*. 1996; 16: 219–24.
169. Lin M, Park S, Hayden A, Giustini D, Trinkaus M, Pudek M, et al. Clinical utility of soluble interleukin-2 receptor in hemophagocytic syndromes: a systematic scoping review. *Ann Hematol*. 2017; 96: 1241–51.
170. Konda R, Sakai K, Ota S, Takeda A, Chida N, Sato H, et al. Soluble interleukin-2 receptor in children with reflux nephropathy. *J Urol*. 1998; 159: 535–9.
171. Teraura H, Kotani K, Minami T, Takeshima T, Shimooki O, Kajii E. The serum concentration of soluble interleukin-2 receptor in patients with Kawasaki disease. *Ann Clin Biochem*. 2017; 54: 209–13.
172. Penedo-Pita M, Peteiro-Cartelle J. Increased serum levels of interleukin-2 and soluble interleukin-2 receptor in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1991; 12: 56–60.
173. Furue M, Sugiyama H, Tsukamoto K, Ohtake N, Tamaki K. Serum soluble IL-2 receptor (sIL-2R) and eosinophil cationic protein (ECP) levels in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci*. 1994; 7: 89–95.
174. Rose CD, Fawcett PT, Gibney K, Doughty RA, Singsen BH. Serial measurements of soluble interleukin 2 receptor levels (sIL2-R) in children with juvenile rheumatoid arthritis treated with oral methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 1994; 53: 471–4.
175. Bross DA, Leichtner AM, Zurakowski D, Law T, Bousvaros A. Elevation of serum interleukin-6 but not serum-soluble interleukin-2 receptor in children with Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1996; 23: 164–71.
176. Wagner R, Bonifacio E, Bingley PJ, Genovese S, Reinwein D, Bottazzo GF. Low interleukin-2 receptor levels in serum of patients with insulin-dependent diabetes. *Clin Investig*. 1994; 72: 494–8.
177. Mangge H, Schauenstein K, Stroedter L, Griesl A, Maerz W, Borkenstein M. Low grade inflammation in juvenile obesity and type 1 diabetes associated with early signs of atherosclerosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2004; 112: 378–82.
178. Flynn JT, Mitsnefes M, Pierce C, Cole SR, Parekh RS, Furth SL, et al. Blood pressure in children with chronic kidney disease: a report from the Chronic Kidney Disease in Children study. *Hypertens*. 2008; 52: 631–7.

179. Covic A, Mardare N, Gusbeth-Tatomir P, Brumaru O, Gavrilovici C, Munteanu M, et al. Increased arterial stiffness in children on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21: 729–35.
180. Urbina EM, Khoury PR, McCoy C, Daniels SR, Kimball TR, Dolan LM. Cardiac and vascular consequences of pre-hypertension in youth. *J Clin Hypertens*. 2011; 13: 332–42.
181. Sakuragi S, Abhayaratna K, Gravenmaker KJ, O'Reilly C, Sriksalanukul W, Budge MM, et al. Influence of adiposity and physical activity on arterial stiffness in healthy children: the lifestyle of our kids study. *Hypertens*. 2009; 53: 611–6.
182. Lurbe E, Torro I, Garcia-Vicent C, Alvarez J, Fernández-Fornoso JA, Redon J. Blood pressure and obesity exert independent influences on pulse wave velocity in youth. *Hypertens*. 2012; 60: 550–5.
183. Zakharova I, Klimov L, Kuryaninova V, Nikitina I, Malyavskaya S, Dolbnya S, et al. Vitamin D insufficiency in overweight and obese children and adolescents. *Front Endocrinol*. 2019; 10: 103.
184. Trollfors B. Ethnicity, gender and seasonal variations all play a role in vitamin D deficiency. *Acta Paediatr*. 2022; 111: 1596–602.
185. Merouani A, Lambert M, Delvin EE, Genest J, Jr., Robitaille P, Rozen R. Plasma homocysteine concentration in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol*. 2001; 16: 805–11.
186. Zaric BL, Obradovic M, Bajic V, Haidara MA, Jovanovic M, Isenovic ER. Homocysteine and hyperhomocysteinaemia. *Curr Med Chem*. 2019; 26: 2948–61.
187. Esse R, Barroso M, Tavares de Almeida I, Castro R. The contribution of homocysteine metabolism disruption to endothelial dysfunction: state-of-the-art. *Int J Mol Sci*. 2019; 20: 867.

## 12 ČLANEK KOT DEL DOKTORSKE DISERTACIJE

Izpis iz COBISS-a: MOČNIK, Mirjam, GOLOB JANČIČ, Sonja, MARČUN-VARDA, Nataša. Liver and kidney ultrasound elastography in children and young adults with hypertension or chronic kidney disease. *Pediatric nephrology*. 2023, vol. 38, str. 3379-3387, ilustr. ISSN 1432-198X. <https://doi.org/10.1007/s00467-023-05984-0>, <https://link.springer.com/article/10.1007/s00467-023-05984-0>, DOI: [10.1007/s00467-023-05984-0](https://doi.org/10.1007/s00467-023-05984-0). [COBISS.SI-ID [151287555](https://doi.org/10.1007/s00467-023-05984-0)]

### 1.01 Izvirni znanstveni članek

# DELOVNI ŽIVLJENJEPIS ŠTUDENTA



europass



**Mirjam Močnik**

**Datum rojstva:** 1/10/1991 | **Spol:** Ženski | **Telefonska številka:**

(+386) 40323726 (Mobilni telefon) | **E-naslov:** [mirjammocnik91@gmail.com](mailto:mirjammocnik91@gmail.com) |

**Naslov:** Sv. Trije Kralji v Slovenskih goricah 49, 2234, Benedikt, Slovenija (Domači)

## ● DELOVNE IZKUŠNJE

1/8/2018 – TRENUTNO  
**SPECIALIZANTKA PEDIATRIJE UKC MARIBOR**

**Naslov** Maribor, Slovenija

1/9/2017 – 31/7/2018  
**SPECIALIZANTKA PEDIATRIJE ZDRAVSTVENI DOM DR. ADOLFA DROLCA MARIBOR**

**Naslov** Maribor, Slovenija

9/2016 – 2/2017  
**ZDRAVNICA PRIPRAVNICA UKC MARIBOR**

**Naslov** Maribor, Slovenija

10/2011 – 9/2012  
**DEMONSTRATORSKO DELO V OKVIRU ANATOMIJE S HISTOLOGIJO IN EMBRIOLOGIJO**

## ● IZOBRAŽEVANJE IN USPOSABLJANJE

1/10/2019 – TRENUTNO Maribor, Slovenija  
**DOKTORICA ZNANOSTI PROGRAMA BIOMEDICINSKA TEHNOLOGIJA** Medicinska fakulteta

**Naslov** Taborska 8, Maribor, Slovenija

15/10/2019 – 28/4/2021  
**IPNA-ESPN MASTER JUNIOR CLASS**

24/3/2017 – 24/3/2017 Ljubljana, Slovenija  
**OPRAVLJEN STROKOVNI IZPIT ZA POKLIC ZDRAVNIK** Ministrstvo za zdravje

**Naslov** Ljubljana, Slovenija

10/2010 – 7/2016 Maribor, Slovenija  
**ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJSKI PROGRAM SPLOŠNA MEDICINA S PRIDOBLJENIM NAZIVOM DOKTORICA MEDICINE** Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru

**Naslov** Maribor, Slovenija

9/2006 – 7/2010 Celje, Slovenija  
**SPLOŠNA MATURA** Gimnazija Lava, Šolski center Celje

**Naslov** Celje, Slovenija



## ● JEZIKOVNO ZNANJE

---

Materni jezik/-i: **SLOVENŠČINA**

Drugi jeziki:

	RAZUMEVANJE		GOVORJENJE		PISANJE
	Slušno razumevanje	Bralno razumevanje	Govorno sporočanje	Govorno sporazumevanje	
<b>ANGLEŠČINA</b>	C2	C2	C2	C2	C2
<b>NEMŠČINA</b>	B1	B1	B1	B1	B1
<b>ŠPANŠČINA</b>	B1	B1	B1	B1	A2
<b>HRVAŠČINA</b>	C1	C1	B2	B2	B1
<b>FRANCOŠČINA</b>	A2	A2	A1	A1	A1

*Stopnje: A1 in A2: osnovni uporabnik B1 in B2: samostojni uporabnik C1 in C2: usposobljeni uporabnik*

## ● DODATNE INFORMACIJE

---

### OBJAVE

Objave

- izpis bibliografije

### KONFERENCE IN SEMINARJI

Konference

- izpis bibliografije

### PRIZNANJA IN NAGRADE

#### PRIZNANJA IN NAGRADE

Priznanja in nagrade

- Dekanovo priznanje za raziskovalno nalogo za študijsko leto 2014/2015 z naslovom Simulacija: klinične veščine v propedeutiki – vstavljanje urinskega katetra na modelu človeškega telesa in na hibridnem modelu pod mentorstvom prof. dr. Sebastjana Bevca, dr. med., v sodelovanju s Saro Nikolič
- Dekanovo priznanje za raziskovalno delo za študijsko leto 2015/2016 z naslovom Določanje compliance pri prekomerno prehranjenih otrocih pod mentorstvom izr. prof. dr. Nataše Marčun Varda, dr. med., v sodelovanju s Saro Nikolič
- Perlachovo priznanje za znanstveno za študijsko leto 2015/2016 za znanstvenoraziskovalne dosežke, in sicer za raziskovalno delo z naslovom Določanje compliance žil pri prekomerno prehranjenih otrocih, v sodelovanju s Saro Nikolič

#### ORGANIZACIJSKE SPRETNOSTI

Organizacijske spretnosti V študijskem letu 2015/2016 sem bila predstavnica 6. letnika in aktivna članica Študentskega sveta Medicinske fakultete Univerze v Mariboru. Tekom opravljanja te funkcije sem zastopala interese letnika, v sodelovanju z nosilci študijskih predmetov sem sodelovala pri razreševanju organizacijskih in drugih težav. S tem sem pridobila tudi znanja s področja timskega dela in dobrih odnosov pri delu v ekipi.

Od 1.7.2021 do 31.12.2021 sem bila predstavnica specializantov na nacionalnem nivoju, kjer sem se usposobila za razreševanje organizacijskih konfliktov in dodatno okrepila svoje komunikacijske veščine.

## ORGANIZACIJSKE SPRETNOSTI

Organizacijske spretnosti V študijskem letu 2015/2016 sem bila predstavnica 6. letnika in aktivna članica Študentskega sveta Medicinske fakultete Univerze v Mariboru. Tekom opravljanja te funkcije sem zastopala interese letnika, v sodelovanju z nosilci študijskih predmetov sem sodelovala pri razreševanju organizacijskih in drugih težav. S tem sem pridobila tudi znanja s področja timskega dela in dobrih odnosov pri delu v ekipi.

Od 1.7.2021 do 31.12.2021 sem bila predstavnica specializantov na nacionalnem nivoju, kjer sem se usposobila za razreševanje organizacijskih konfliktov in dodatno okrepila svoje komunikacijske veščine.

## STROKOVNE KOMPETENCE

### Strokovne kompetence

---

Specializacija pediatrije z dodatnim izobraževanjem na področju pediatrične nefrologije in uporabe ultrazvoka v pediatriji.

### Računalniška znanja

---

Samostojno izvajanje statističnih analiz v programu SPSS.  
Uporaba ostalih osnovnih računalniških funkcij.

## Osebna bibliografija za obdobje 2010–2023

---

### 2013

**1.** NIKOLIĆ, Sara, MOČNIK, Mirjam, SERDINŠEK, Tamara, BEVC, Sebastjan. Bladder catheterization procedure on a Manikin and a hybrid simulation model. V: *Evidenz in der Vermittlung praktischer Fertigkeiten*. [Göttingen: Universitätsmedizin, 2013]. Str. 15. [COBISS.SI-ID [4754751](#)]

---

### 2014

**2.** MOČNIK, Mirjam, NIKOLIĆ, Sara, SERDINŠEK, Tamara, BEVC, Sebastjan. Bladder catheterization procedure on a Manikin and a hybrid simulation model. V: *Education for medical future*. [Wien: Österreichische Gesellschaft für Hochschuldidaktik, 2014]. Str. 52-54. [COBISS.SI-ID [5094719](#)]

**3.** MOČNIK, Mirjam, NIKOLIĆ, Sara. *Simulacija: klinične veščine v propedeutiki - vstavljanje urinskega katetra na modelu človeškega telesa in na hibridnem modelu*. Maribor: [M. Močnik, S. Nikolić], 2014. 44 f., ilustr. [COBISS.SI-ID [512480312](#)]

---

2015

4. NIKOLIĆ, Sara, MOČNIK, Mirjam, MARČUN-VARDA, Nataša. Arterial compliance measurement in overweight and hypertensive children and adolescents. *Pediatric nephrology*. Sep. 2015, vol. 30, no. 9, str. 1653-1654. ISSN 0931-041X. [COBISS.SI-ID [5469759](#)]
  5. MOČNIK, Mirjam, NIKOLIĆ, Sara, MARČUN-VARDA, Nataša. Arterial compliance measurement in overweight and hypertensive children and adolescents : lecture on European Society of Paediatric Clinical Research 24th Meeting, Budapest, Hungary, June 19-20th, 2015. [COBISS.SI-ID [5419071](#)]
  6. MOČNIK, Mirjam, NIKOLIĆ, Sara. Določanje compliance žil pri prekomerno prehranjenih otrocih. Maribor: [M. Močnik, S. Nikolić], 2015. 47 f., ilustr. [COBISS.SI-ID [512611128](#)]
- 

2016

7. MOČNIK, Mirjam, NIKOLIĆ, Sara, MARČUN-VARDA, Nataša. Arterial compliance measurement in overweight and hypertensive children. *Indian journal of pediatrics*. Jun. 2016, vol. 83, issue 6, str. 510-516, ilustr. ISSN 0973-7693. <http://rd.springer.com/article/10.1007/s12098-015-1965-2/fulltext.html>, DOI: [10.1007/s12098-015-1965-2](https://doi.org/10.1007/s12098-015-1965-2). [COBISS.SI-ID [5576255](#)]
  8. MOČNIK, Mirjam, NIKOLIĆ, Sara, MARČUN-VARDA, Nataša. Arterial compliance measurement in overweight and hypertensive children and adolescents. V: ŠKOBERNE, Andrej (ur.). *Zbornik izvlečkov = Book of abstracts*. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo - Slovensko nefrološko društvo, 2016. Str. 189. ISBN 978-961-6956-52-9. [COBISS.SI-ID [5879615](#)]
  9. MARČUN-VARDA, Nataša, MOČNIK, Mirjam. Plasma aldosterone level and plasma renin activity in relation to pulse wave velocity and intima media thickness in hypertensive paediatric patients. *Pediatric nephrology*. Oct. 2016, vol. 31, no. 10, str. 1957-1958. ISSN 0931-041X. [COBISS.SI-ID [5794879](#)]
- 

2017

10. MARČUN-VARDA, Nataša, NIKOLIĆ, Sara, MOČNIK, Mirjam. The role of subendocardial viability ratio and ejection duration in cardiovascular risk determination in children. *Pediatric nephrology*. Sep. 2017, vol. 32, no. 9, str. 1742. ISSN 0931-041X. [COBISS.SI-ID [6114367](#)]
11. MARČUN-VARDA, Nataša, NIKOLIĆ, Sara, MOČNIK, Mirjam. Subendocardial viability ratio and ejection duration as parameters of early cardiovascular risk. V: *Pediatric Clinical Research Meeting, 22-23 June 2017, Innsbruck, Austria*. [Innsbruck: s. n., 2017]. Str. [13-14]. [COBISS.SI-ID [6057791](#)]
12. MARČUN-VARDA, Nataša, NIKOLIĆ, Sara, MOČNIK, Mirjam. Subendocardial viability ratio and ejection duration as parameters of early cardiovascular risk in children. *Clinical nephrology*. 2017,

vol. 88, suppl. 1, str. s35-s38. ISSN 0301-0430. <https://www.dustri.com/nc/article-response-page.html?artId=15790&doi=10.5414%2FCNP88FX09>, DOI: [10.5414/CNP88FX09](https://doi.org/10.5414/CNP88FX09). [COBISS.SI-ID [6095167](#)]

---

## 2018

**13.** MOČNIK, Mirjam, MARČUN-VARDA, Nataša. Correlation of pulse wave velocity parameters with kidney function markers in children. *Československá pediatrie*. 2018, roč. 73, čís. 4, str. 231. ISSN 0069-2328. [COBISS.SI-ID [6468927](#)]

**14.** MOČNIK, Mirjam, MARČUN-VARDA, Nataša. Correlation of pulse wave velocity parameters with kidney function markers in children. V: *ES-PCR, European Society of Pediatric Clinical Research, Medical Faculty Comenius University, Bratislava, June 21st-22nd, 2018*. [Bratislava: s. n., 2018]. Str. 17-18. [COBISS.SI-ID [6424639](#)]

**15.** MOČNIK, Mirjam, GLAVAČ, Damjan, EKART, Robert, BEVC, Sebastjan, MARČUN-VARDA, Nataša. Družina z Alportovim sindromom = A family with Alport syndrome. V: *7. slovenski pediatrični kongres, 27.-29. september 2018, Portorož*. Ljubljana: Slovenska pediatrija, 2018. Letn. 25, [št.] 3, str. 138-147, ilustr. Slovenska pediatrija, letn. 25, 3. ISSN 1318-4423. [COBISS.SI-ID [6455871](#)]

**16.** MARČUN-VARDA, Nataša, MOČNIK, Mirjam. Noninvasive arterial stiffness measurement and kidney function markers in children. *Pediatric nephrology*. Oct. 2018, vol. 33, no. 10, str. 1900. ISSN 0931-041X. [COBISS.SI-ID [6468671](#)]

**17.** MOČNIK, Mirjam, FILIPIČ, Martina, GOLOB JANČIČ, Sonja, MARČUN-VARDA, Nataša. Od steroidov odvisen nefrotični sindrom pri otrocih : prikaz primera = Steroid-dependent nephrotic syndrome in children : case report. V: DOLINŠEK, Jernej (ur.), MARČUN-VARDA, Nataša (ur.). *Vpliv gibanja na rast in razvoj otroka in mladostnika ; Pediatrična nefrologija ; Novosti na področju pediatrične gastroenterologije, hepatologije in prehrane : zbornik predavanj*. Maribor: Univerzitetni klinični center, 2018. Str. 101-105, ilustr. ISBN 978-961-7039-06-1. [COBISS.SI-ID [6311231](#)]

---

## 2019

**18.** ŠVIGELJ, Marjetka, GOLOB JANČIČ, Sonja, MOČNIK, Mirjam, MARČUN-VARDA, Nataša. Bioelectrical impedance analysis of body composition in different groups of chronic paediatric patients. *Pediatrics pre prax. Supplement*. 2019, suppl. 3, str. 7-8. ISSN 1337-4443. [COBISS.SI-ID [6874431](#)]

**19.** MARČUN-VARDA, Nataša, MOČNIK, Mirjam. Clinical presentation of Henoch-Schönlein purpura in a cohort of Slovenian children. *Pediatric nephrology*. Oct. 2019, vol. 34, no. 10, str. 1839. ISSN 0931-041X. [COBISS.SI-ID [6814527](#)]

**20.** MOČNIK, Mirjam, MARČUN-VARDA, Nataša. Novosti na področju mikcijskih motenj = Innovations in the field of voiding disorders. V: MARČUN-VARDA, Nataša (ur.), DOLINŠEK, Jernej (ur.). *Mikcijske motnje I : zbornik predavanj*. Maribor: Univerzitetni klinični center, 2019. Str. 13-16. ISBN 978-961-7039-33-7. [COBISS.SI-ID [6657343](#)]

**21.** MARČUN-VARDA, Nataša, MOČNIK, Mirjam. Polyarteritis nodosa in a 6-year-old girl : a case report and overview of current management techniques of the disease in paediatric patients = Nodozni poliarteritis pri 6-letni deklici : prikaz primera in pristop k obravnavi pediatričnih bolnikov. *Acta medico-biotechnica : AMB*. [Tiskana izd.]. 2019, vol. 12, [no.] 1, str. 55-60, ilustr. ISSN 1855-5640. [http://actamedbio.mf.um.si/magazine/article/Nodozni+poliarteritis+pri+6-letni+deklici+%E2%80%93+prikaz+primera+in+pristop+k+obravnavi+pediatri%C4%8Dnih+bolnikov\\_1184](http://actamedbio.mf.um.si/magazine/article/Nodozni+poliarteritis+pri+6-letni+deklici+%E2%80%93+prikaz+primera+in+pristop+k+obravnavi+pediatri%C4%8Dnih+bolnikov_1184), <http://www.dlib.si/details/URN:NBN:SI:doc-5H65AQZC>. [COBISS.SI-ID [6720575](#)]

**22.** FILIPIČ, Martina, MOČNIK, Mirjam, ZAGRADIŠNIK, Boris, MARČUN-VARDA, Nataša. Some biochemical and genetic differences between obese and non-obese hypertensive children and adolescents. V: *Program book*. 28th Meeting of European Society of Paediatric Clinical Research, 20-21 June 2019, Debrecen. [S. l: s. n., 2019]. Str. 27. [COBISS.SI-ID [6730303](#)]

**23.** MARČUN-VARDA, Nataša, MOČNIK, Mirjam, ZAGRADIŠNIK, Boris. Some clinical and genetic parameters of obesity-related hypertension in children. *Pediatric nephrology*. Oct. 2019, vol. 34, no. 10, str. 1839. ISSN 0931-041X. [COBISS.SI-ID [6814783](#)]

---

## 2020

**24.** MOČNIK, Mirjam, MARČUN-VARDA, Nataša. Dedne glomerulopatije = Hereditary glomerulopathies. V: MARČUN-VARDA, Nataša (ur.). *Redke bolezni ledvic : II. Pediatrična nefrološka šola : zbornik predavanj : 13. marec 2020, Kongresni center Habakuk, Maribor*. Maribor: Univerzitetni klinični center, 2020. Str. 39-44. ISBN 978-961-7039-36-8. [COBISS.SI-ID [28324099](#)]

**25.** MOČNIK, Mirjam, MARČUN-VARDA, Nataša. Otrok s hemolitično-uremičnim sindromom : pomen timskega pristopa = The child with haemolytic uraemic syndrome : the importance of a team approach. V: MARČUN-VARDA, Nataša (ur.). *Redke bolezni ledvic : II. Pediatrična nefrološka šola : zbornik predavanj : 13. marec 2020, Kongresni center Habakuk, Maribor*. Maribor: Univerzitetni klinični center, 2020. Str. 69-73. ISBN 978-961-7039-36-8. [COBISS.SI-ID [28782339](#)]

---

## 2021

**26.** MOČNIK, Mirjam, FILIPIČ, Martina, MARČUN-VARDA, Nataša. Anatomija ledvic in zagotavljanje homeostaze tekočin, elektrolitov in kislinsko-bazičnega stanja pri otrocih = Kidney anatomy and provision of homeostasis of fluids, electrolytes and acid-base status in children. V: MARČUN-VARDA, Nataša (ur.). *Motnje v homeostazi tekočin, elektrolitov in kislinsko-bazičnega stanja pri otrocih : III. Pediatrična nefrološka šola : zbornik predavanj : 3. september 2021, Hotel City Maribor (Kongresni*

center). Maribor: Univerzitetni klinični center, 2021. Str. 15-19, ilustr. ISBN 978-961-6909-04-4. [COBISS.SI-ID [75709699](#)]

**27.** MARČUN-VARDA, Nataša, GOLOB JANČIČ, Sonja, MOČNIK, Mirjam, ŠVIGELJ, Marjetka. Bioelectrical impedance analysis of body composition in some groups of children and adolescents with cardiovascular risk. *Pediatric nephrology*. Oct. 2021, vol. 36, issue 10, str. 3385. ISSN 1432-198X. <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00467-021-05210-9>. [COBISS.SI-ID [77163779](#)]

**28.** GOLOB JANČIČ, Sonja, MOČNIK, Mirjam, ŠVIGELJ, Marjetka, MARČUN-VARDA, Nataša. Bioimpedance measurement and cardiovascular risk factors in children. V: MARČUN-VARDA, Nataša (ur.). *European Society of Paediatric Clinical Research : 29th meeting : book of abstracts : Vocational College of Hospitality and Tourism Maribor, October, 21st-22nd 2021*. Maribor: University Medical Centre, 2021. Str. 23-24. ISBN 978-961-6575-64-5. [COBISS.SI-ID [82430211](#)]

**29.** ŠVIGELJ, Marjetka, GOLOB JANČIČ, Sonja, MOČNIK, Mirjam, MARČUN-VARDA, Nataša. Body composition obtained by bioelectrical impedance with a nutritional questionnaire in children with chronic kidney disease, obesity, or hypertension. *Clinical nephrology*. str. s36-s42. ISSN 0301-0430. <https://www.dustri.com/nc/article-response-page.html?artId=188855&doi=10.5414%2FCNP96S07>, DOI: [10.5414/CNP96S07](#). [COBISS.SI-ID [81076227](#)]

**30.** MOČNIK, Mirjam, MARČUN-VARDA, Nataša. Cardiovascular risk factors in children with obesity, preventive diagnostics and possible interventions. *Metabolites*. 2021, vol. 11, issue 8, str. [1]-18, ilustr. ISSN 2218-1989. <https://www.mdpi.com/2218-1989/11/8/551>, <https://doi.org/10.3390/metabo11080551>, DOI: [10.3390/metabo11080551](#). [COBISS.SI-ID [74162179](#)]

**31.** MOČNIK, Mirjam, MARČUN-VARDA, Nataša. Carotid-femoral pulse wave velocity and radial-carotid pulse wave velocity measurement with central hemodynamic data analysis. V: MARČUN-VARDA, Nataša (ur.). *European Society of Paediatric Clinical Research : 29th meeting : book of abstracts : Vocational College of Hospitality and Tourism Maribor, October, 21st-22nd 2021*. Maribor: University Medical Centre, 2021. Str. 27-28. ISBN 978-961-6575-64-5. [COBISS.SI-ID [82463747](#)]

**32.** MOČNIK, Mirjam, GOLOB JANČIČ, Sonja, ŠVIGELJ, Marjetka, MARČUN-VARDA, Nataša. Correlation between cardiovascular risk factors and body composition parameters from bioimpedance measurement. *Pediatric nephrology*. Oct. 2021, vol. 36, issue 10, str. 3437. ISSN 1432-198X. <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00467-021-05210-9>. [COBISS.SI-ID [77276163](#)]

**33.** MOČNIK, Mirjam, MARČUN-VARDA, Nataša. Hemodynamic data analysis and site of measurement in children and adolescents. *Artery research*. 2021, vol. 27, issue 1, str. 20-24, ilustr. ISSN 1876-4401. <https://www.atlantispress.com/journals/artres/125945913>, <https://doi.org/10.2991/artres.k.201102.001>, DOI: [10.2991/artres.k.201102.001](#). [COBISS.SI-ID [37049347](#)]

- 34.** MOČNIK, Mirjam, MARČUN-VARDA, Nataša. Henoch-Schönlein purpura: the management and treatment of paediatric patients in north-east Slovenia = Henoch-Schönlein purpura - obravnava in zdravljenje pediatričnih bolnikov severovzhodnega dela Slovenije. *Acta medico-biotechnica : AMB*. [Tiskana izd.]. 2021, vol. 14, [no.] 2, str. 28-35, ilustr. ISSN 1855-5640. <https://journals.um.si/index.php/amb/article/view/2022>, <https://dk.um.si/IzpisGradiva.php?id=83657>, <http://www.dlib.si/details/URN:NBN:SI:doc-23TUPKWX>, <https://dk.um.si/IzpisGradiva.php?id=83657>, DOI: [10.18690/actabiomed.221](https://doi.org/10.18690/actabiomed.221). [COBISS.SI-ID [89851139](https://www.dlib.si/details/URN:NBN:SI:doc-23TUPKWX)]
- 35.** MOČNIK, Mirjam, MARČUN-VARDA, Nataša. Obesogens in children - an uncharted territory. *Metabolites*. 2021, vol. 11, issue 12, str. [1]-8, ilustr. ISSN 2218-1989. <https://doi.org/10.3390/metabo11120882>, <https://www.mdpi.com/2218-1989/11/12/882/htm>, DOI: [10.3390/metabo11120882](https://doi.org/10.3390/metabo11120882)<https://www.mdpi.com/2218-1989/11/12/882/htm>. [COBISS.SI-ID [90095363](https://www.dlib.si/details/URN:NBN:SI:doc-23TUPKWX)]
- 36.** MOČNIK, Mirjam, MARČUN-VARDA, Nataša. Pediatrični bolnik z motnjo v homeostazi kalcija in fosfata = The paediatric patient with a disorder of calcium and phosphate homeostasis. V: MARČUN-VARDA, Nataša (ur.). *Motnje v homeostazi tekočin, elektrolitov in kislinsko-bazičnega stanja pri otrocih : III. Pediatrična nefrološka šola : zbornik predavanj : 3. september 2021, Hotel City Maribor (Kongresni center)*. Maribor: Univerzitetni klinični center, 2021. Str. 93-101, ilustr. ISBN 978-961-6909-04-4. [COBISS.SI-ID [75756803](https://www.dlib.si/details/URN:NBN:SI:doc-23TUPKWX)]
- 37.** MOČNIK, Mirjam, MARČUN-VARDA, Nataša. Pediatrični bolnik z motnjo v homeostazi natrija = The pediatric patient with a disorder of sodium homeostasis. V: MARČUN-VARDA, Nataša (ur.). *Motnje v homeostazi tekočin, elektrolitov in kislinsko-bazičnega stanja pri otrocih : III. Pediatrična nefrološka šola : zbornik predavanj : 3. september 2021, Hotel City Maribor (Kongresni center)*. Maribor: Univerzitetni klinični center, 2021. Str. 67-73, ilustr. ISBN 978-961-6909-04-4. [COBISS.SI-ID [75748611](https://www.dlib.si/details/URN:NBN:SI:doc-23TUPKWX)]
- 38.** MOČNIK, Mirjam, MARČUN-VARDA, Nataša. Pulse wave velocity and serum cystatin C, serum creatinine and microalbuminuria in children = Hitrost pulznega vala in markerji ledvične funkcije - cistatin C, kreatinin in mikroalbuminurija pri otrocih. V: ŠKOBERNE, Andrej (ur.). *7. Slovenski nefrološki kongres = 7th Slovenian Congress of Nephrology : 11. 3.-14. 3. 2021 : zbornik izvlečkov = book of abstracts*. [Ljubljana]: Slovensko zdravniško društvo - Slovensko nefrološko društvo, 2021. Str. 212. ISBN 978-961-7092-19-6. <https://snk2021.com/live/zbornik>. [COBISS.SI-ID [57085187](https://www.dlib.si/details/URN:NBN:SI:doc-23TUPKWX)]
- 39.** MOČNIK, Mirjam, MARČUN-VARDA, Nataša. Pulse wave velocity and site of measurement in children and adolescents. *Pediatric nephrology*. Oct. 2021, vol. 36, issue 10, str. 3436. ISSN 1432-198X. <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00467-021-05210-9>. [COBISS.SI-ID [77245955](https://www.dlib.si/details/URN:NBN:SI:doc-23TUPKWX)]
- 40.** MOČNIK, Mirjam, GOLOB JANČIČ, Sonja, MARČUN-VARDA, Nataša. Regular education is the key for a successful transition of chronic pediatric nephrological patients to adult care. *Pediatric nephrology*. Oct. 2021, vol. 36, issue 10, str. 3483. ISSN 1432-

198X. <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00467-021-05210-9>. [COBISS.SI-ID [77286147](#)]

**41.** MOČNIK, Mirjam, GOLOB JANČIČ, Sonja, MARČUN-VARDA, Nataša. Transition of chronic pediatric nephrological patients to adult care = Prehod kroničnih nefroloških pediatričnih bolnikov k zdravnikom internistom oziroma zdravnikom družinske medicine. V: ŠKOBERNE, Andrej (ur.). *7. Slovenski nefrološki kongres = 7th Slovenian Congress of Nephrology : 11. 3.-14. 3. 2021 : zbornik izvlečkov = book of abstracts*. [Ljubljana]: Slovensko zdravniško društvo - Slovensko nefrološko društvo, 2021. Str. 213. ISBN 978-961-7092-19-6. <https://snk2021.com/live/zbornik>. [COBISS.SI-ID [57086723](#)]

**42.** MOČNIK, Mirjam, MARČUN-VARDA, Nataša. Vasculitis Henoch-Schönlein in a cohort of Slovenian children = Henoch-Schönlein vaskulitis pri slovenskih otrocih. V: ŠKOBERNE, Andrej (ur.). *7. Slovenski nefrološki kongres = 7th Slovenian Congress of Nephrology : 11. 3.-14. 3. 2021 : zbornik izvlečkov = book of abstracts*. [Ljubljana]: Slovensko zdravniško društvo - Slovensko nefrološko društvo, 2021. Str. 210. ISBN 978-961-7092-19-6. <https://snk2021.com/live/zbornik>. [COBISS.SI-ID [57062403](#)]

**43.** ŠVIGELJ, Marjetka, GOLOB JANČIČ, Sonja, MOČNIK, Mirjam, MARČUN-VARDA, Nataša. Z bioelektrično impendanco določena telesna sestava pediatričnih pacientov s kronično ledvično boleznijo in arterijsko hipertenzijo = Body composition obtained by bioelectrical impedance in paediatric patients with chronic kidney disease and hypertension. V: ŠKOBERNE, Andrej (ur.). *7. Slovenski nefrološki kongres = 7th Slovenian Congress of Nephrology : 11. 3.-14. 3. 2021 : zbornik izvlečkov = book of abstracts*. [Ljubljana]: Slovensko zdravniško društvo - Slovensko nefrološko društvo, 2021. Str. 154. ISBN 978-961-7092-19-6. <https://snk2021.com/live/zbornik>. [COBISS.SI-ID [56766211](#)]

---

## 2022

**44.** MOČNIK, Mirjam, ZAGRADIŠNIK, Boris, MARČUN-VARDA, Nataša. Assessing 48 SNPs in hypertensive paediatric patients and young adults with review of genetic background of essential hypertension. *Children*. Aug. 2022, vol. 9, issue 8, str. [1]-16, ilustr. ISSN 2227-9067. <https://doi.org/10.3390/children9081262>, <https://www.mdpi.com/2227-9067/9/8/1262>, DOI: [10.3390/children9081262](https://doi.org/10.3390/children9081262). [COBISS.SI-ID [118810627](#)]

**45.** GOLOB JANČIČ, Sonja, MOČNIK, Mirjam, ŠVIGELJ, Marjetka, MARČUN-VARDA, Nataša. Body composition and cardiovascular risk factors in a paediatric population. *Children*. May 2022, vol. 9, issue 5, str. [1]-11, ilustr. ISSN 2227-9067. <https://www.mdpi.com/2227-9067/9/5/603>, <https://doi.org/10.3390/children9050603>, DOI: [10.3390/children9050603](https://doi.org/10.3390/children9050603). [COBISS.SI-ID [105834755](#)]

**46.** MOČNIK, Mirjam, MARČUN-VARDA, Nataša. Cardiovascular risk factors in children. V: CHAHINE, Johnny (ur.). *Risk factors for cardiovascular disease*. London: IntechOpen, 2022. Str. 95-111. ISBN 978-1-83968-708-2, ISBN 978-1-83968-710-5, ISBN 978-1-83968-709-



9. <https://www.intechopen.com/chapters/78608>, DOI: [10.5772/intechopen.99729](https://doi.org/10.5772/intechopen.99729). [COBISS.SI-ID [104569603](https://www.cobiss.si/id/104569603)]

**47.** MOČNIK, Mirjam, MARČUN-VARDA, Nataša. Current knowledge of selected cardiovascular biomarkers in pediatrics : kidney injury molecule-1, salusin- $\alpha$  and - $\beta$ , uromodulin, and adropin. *Children*. Jan. 2022, vol. 9, issue 1, str. [1]-13, ilustr. ISSN 2227-9067. <https://www.mdpi.com/2227-9067/9/1/102>, <https://doi.org/10.3390/children9010102>, DOI: [10.3390/children9010102](https://doi.org/10.3390/children9010102). [COBISS.SI-ID [93388035](https://www.cobiss.si/id/93388035)]

**48.** KLANJŠEK, Petra, PAJNKIHAR, Majda, MARČUN-VARDA, Nataša, MOČNIK, Mirjam, GOLOB JANČIČ, Sonja, POVALEJ BRŽAN, Petra. Development and validation of a new screening tool with non-invasive indicators for assessment of malnutrition risk in hospitalised children. *Children*. 2022, vol. 9, issue 5, str. [1]-16. ISSN 2227-9067. <https://doi.org/10.3390/children9050731>, <https://www.mdpi.com/2227-9067/9/5/731>, DOI: [10.3390/children9050731](https://doi.org/10.3390/children9050731). [COBISS.SI-ID [108194307](https://www.cobiss.si/id/108194307)]

**49.** *Frontiers in endocrinology*. MOČNIK, Mirjam (recenzent 2022). Lausanne: Frontiers Research Foundation. ISSN 1664-2392. <http://www.frontiersin.org/endocrinology>, <https://v2.sherpa.ac.uk/id/publication/22695>, <http://www.frontiersin.org/endocrinology>. [COBISS.SI-ID [3340154](https://www.cobiss.si/id/3340154)]

**50.** GOLOB JANČIČ, Sonja, MOČNIK, Mirjam, MARČUN-VARDA, Nataša. Glomerular filtration rate assessment in children. *Children*. 2022, vol. 9, issue 12, str. [1]-12, ilustr. ISSN 2227-9067. <https://doi.org/10.3390/children9121995>, <https://www.mdpi.com/2227-9067/9/12/1995>, DOI: [10.3390/children9121995](https://doi.org/10.3390/children9121995). [COBISS.SI-ID [134849283](https://www.cobiss.si/id/134849283)]

**51.** MOČNIK, Mirjam, MARČUN-VARDA, Nataša. Nekatero novejšo preventivno in diagnostično metode pri obravnavi otrok s kronično ledvično boleznijo = Some newer preventive and diagnostic methods in the management of children with chronic kidney disease. V: MARČUN-VARDA, Nataša (ur.). *IV. Pediatrična nefrološka šola : preventiva in zdravljenje kronične ledvične bolezni : zbornik predavanj : 2. september 2022, Višja strokovna šola za gostinstvo in turizem Maribor (velika dvorana)*. Maribor: Univerzitetni klinični center, 2022. Str. 75-80, ilustr. ISBN 978-961-7039-58-0. [COBISS.SI-ID [121425667](https://www.cobiss.si/id/121425667)]

**52.** *Nutrients*. MOČNIK, Mirjam (recenzent 2022). Basel: MDPI, 2009-. ISSN 2072-6643. <http://www.mdpi.com/journal/nutrients>, <https://v2.sherpa.ac.uk/id/publication/17521>, <http://www.mdpi.com/journal/nutrients>. [COBISS.SI-ID [2948140](https://www.cobiss.si/id/2948140)]

**53.** MOČNIK, Mirjam, MARČUN-VARDA, Nataša. Obravnava in zdravljenje zapletov kronične ledvične bolezni pri otrocih = Management and treatment of complications of chronic kidney disease in children. V: MARČUN-VARDA, Nataša (ur.). *IV. Pediatrična nefrološka šola : preventiva in zdravljenje kronične ledvične bolezni : zbornik predavanj : 2. september 2022, Višja strokovna šola za gostinstvo in turizem Maribor (velika dvorana)*. Maribor: Univerzitetni klinični center, 2022. Str. 97-106, ilustr. ISBN 978-961-7039-58-0. [COBISS.SI-ID [121434627](https://www.cobiss.si/id/121434627)]

- 54.** MOČNIK, Mirjam. *Obravnava otroka s primarno nočno enurezo : predavanje na srečanju Mikcijske motnje pri otrocih, Klinika za pediatrijo UKC Maribor*, 1. 7. 2022. [COBISS.SI-ID [114112003](#)]
- 55.** MOČNIK, Mirjam. *Obravnava otroka z motnjo odvajanja blata in urina : predavanje na srečanju Mikcijske motnje pri otrocih, Klinika za pediatrijo UKC Maribor*, 1. 7. 2022. [COBISS.SI-ID [114117891](#)]
- 56.** MARČUN-VARDA, Nataša, MOČNIK, Mirjam. Pulse wave velocity, central haemodynamic parameters, and markers of kidney function in children. *Kidney & blood pressure research*. [Online ed.]. 2022, vol. 47, no. 1, str. 43-49. ISSN 1423-0143. <https://www.karger.com/Article/FullText/519340>, <https://doi.org/10.1159/000519340>, DOI: [10.1159/000519340](https://doi.org/10.1159/000519340). [COBISS.SI-ID [81633795](#)]
- 57.** MOČNIK, Mirjam, GOLOB JANČIČ, Sonja, FILIPIČ, Martina, MARČUN-VARDA, Nataša. The role of urate in cardiovascular risk in adolescents and young adults with hypertension, assessed by pulse wave velocity. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2022, vol. 9, str. 1-7, ilustr. ISSN 2297-055X. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2022.867428/full>, <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.867428>, DOI: [10.3389/fcvm.2022.867428](https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.867428). [COBISS.SI-ID [105161219](#)]
- 58.** MOČNIK, Mirjam, GOLOB JANČIČ, Sonja, FILIPIČ, Martina, MARČUN-VARDA, Nataša. The role of urate in hypertensive children and adolescents in cardiovascular risk determination. *Pediatric nephrology*. 2022, [v tisku][2 str.]. ISSN 1432-198X. <https://doi.org/10.1007/s00467-022-05630-1>, <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00467-022-05630-1.pdf>, DOI: [10.1007/s00467-022-05630-1](https://doi.org/10.1007/s00467-022-05630-1). [COBISS.SI-ID [112833283](#)]
- 59.** GOLOB JANČIČ, Sonja, MOČNIK, Mirjam, ŠVIGELJ, Marjetka, MARČUN-VARDA, Nataša. Srčno-žilno tveganje in telesna sestava pri otrocih in mladostnikih. *Slovenska pediatrija : revija Združenja pediatrov Slovenije in Združenja specialistov šolske in visokošolske medicine Slovenije*. [Tiskana izd.]. 2022, letn. 29, suppl. 1, str. 144. ISSN 1318-4423. [COBISS.SI-ID [125544451](#)]
- 60.** HERTIŠ PETEK, Tjaša, PETEK, Tadej, MOČNIK, Mirjam, MARČUN-VARDA, Nataša. Systemic inflammation, oxidative stress and cardiovascular health in children and adolescents : a systematic review. *Antioxidants*. 2022, vol. 11, issue 5, str. [1]-43, ilustr. ISSN 2076-3921. <https://www.mdpi.com/2076-3921/11/5/894>, <https://doi.org/10.3390/antiox11050894>, DOI: [10.3390/antiox11050894](https://doi.org/10.3390/antiox11050894). [COBISS.SI-ID [106260483](#)]  
financer: Raziskavo je s plačilom APC financiral Univerzitetni klinični center Maribor
- 61.** MOČNIK, Mirjam, GOLOB JANČIČ, Sonja, MARČUN-VARDA, Nataša. Transition of chronic pediatric nephrological patients to adult care excluding patients on renal replacement therapy with literature review. *Children*. Jul. 2022, vol. 9, issue 7, str. [1]-10. ISSN 2227-9067. <https://doi.org/10.3390/children9070959>, <https://www.mdpi.com/2227-9067/9/7/959>, DOI: [10.3390/children9070959](https://doi.org/10.3390/children9070959). [COBISS.SI-ID [112845827](#)]
- 62.** MOČNIK, Mirjam, GOLOB JANČIČ, Sonja, MARČUN-VARDA, Nataša. Ultrasound elastography of liver and kidneys in children and young adults - a pilot study. V: *Programme & Abstract book : European Society of Paediatric Clinical Research 30th Meeting : 16-17th June 2022, Brno, Czech*

Republic. Lipa: Produkcije BPP, 2022. Str. 21-22. ISBN 978-80-88379-15-7. [COBISS.SI-ID [113059075](#)]

**63.** MOČNIK, Mirjam, GOLOB JANČIČ, Sonja, MARČUN-VARDA, Nataša. Ultrasound elastography of liver and kidneys in our cohort of paediatric nephrological patients – a pilot study. V: VUKOVIĆ, Ksenija (ur.), BRVAR, Mirjana (ur.), KLJUČEVŠEK, Damjana (ur.). *Book of abstracts : 7th Slovenian-Croatian Ultrasound Congress, Laško, Slovenia, October 20 - 22, 2022*. Maribor: UKC, 2022. Str. 17. ISBN 978-961-7039-73-3. [COBISS.SI-ID [126804227](#)]

**64.** MOČNIK, Mirjam, GOLOB JANČIČ, Sonja, MARČUN-VARDA, Nataša. Ultrazvočna elastografija - pilotna študija: naše izkušnje pri pediatrični populaciji in mladih odraslih. *Slovenska pediatrija : revija Združenja pediatrov Slovenije in Združenja specialistov šolske in visokošolske medicine Slovenije*. [Tiskana izd.]. 2022, letn. 29, suppl. 1, str. 135-136. ISSN 1318-4423. <http://www.slovenskapediatrija.si/clanek?revija=1055&clanek=1392>. [COBISS.SI-ID [129352963](#)]

**65.** MOČNIK, Mirjam, GOLOB JANČIČ, Sonja, FILIPIČ, Martina, MARČUN-VARDA, Nataša. Vloga urata pri oceni srčno-žilnega sistema z merjenjem hitrosti pulznega valovanja. *Slovenska pediatrija : revija Združenja pediatrov Slovenije in Združenja specialistov šolske in visokošolske medicine Slovenije*. [Tiskana izd.]. 2022, letn. 29, suppl. 1, str. 137-138. ISSN 1318-4423. [COBISS.SI-ID [125541635](#)]

**66.** FILIPIČ, Martina, MOČNIK, Mirjam, MARČUN-VARDA, Nataša. Zdravljenje otroka s kronično ledvično boleznijo = Treatment of a child with chronic kidney disease. V: MARČUN-VARDA, Nataša (ur.). *IV. Pediatrična nefrološka šola : preventiva in zdravljenje kronične ledvične bolezni : zbornik predavanj : 2. september 2022, Višja strokovna šola za gostinstvo in turizem Maribor (velika dvorana)*. Maribor: Univerzitetni klinični center, 2022. Str. 81-86. ISBN 978-961-7039-58-0. [COBISS.SI-ID [121427971](#)]

---

## 2023

**67.** *BioMed research international*. MOČNIK, Mirjam (recenzent 2022-2023). New York: Hindawi Publishing, 2013-. ISSN 2314-6141. <http://www.hindawi.com/journals/bmri/>, <https://v2.sherpa.ac.uk/id/publication/31010>, DOI: [10.1155/2738](https://doi.org/10.1155/2738). [COBISS.SI-ID [30624729](#)]

**68.** *Children*. MOČNIK, Mirjam (recenzent 2022-2023). Basel: MDPI AG, 2014-. ISSN 2227-9067. <http://www.mdpi.com/journal/children>, <http://www.e-helvetica.nb.admin.ch/directAccess?callnumber> = <http://www.e-helvetica.nb.admin.ch/directAccess?callnumber> <https://v2.sherpa.ac.uk/id/publication/25580>, <http://www.mdpi.com/journal/children>. [COBISS.SI-ID [523029017](#)]

**69.** HERTIŠ PETEK, Tjaša, BIGEC, Martin, MOČNIK, Mirjam, GOLOB JANČIČ, Sonja, MARČUN-VARDA, Nataša. Comparison of sonographic measures of central adiposity with some anthropometric and biochemical parameters in lean and obese children. V: *Book of abstracts : 31st Meeting of the*

*European Society of Paediatric Clinical Research (ESPCR 2023) : 26-27 May 2023, Budapest.* [Budapest: European Society of Paediatric Clinical Research, 2023]. Str. 82. [https://espcr2023.hu/programme/ESPCR\\_abstracts.pdf](https://espcr2023.hu/programme/ESPCR_abstracts.pdf). [COBISS.SI-ID 153892099]

**70.** HERTIŠ PETEK, Tjaša, PETEK, Tadej, FILIPIČ, Martina, GOLOB JANČIČ, Sonja, MOČNIK, Mirjam, MARČUN-VARDA, Nataša. Correlations of cardiometabolic parameters with pulse-wave velocity in normal and obese children. V: *Book of abstracts : 31st Meeting of the European Society of Paediatric Clinical Research (ESPCR 2023) : 26-27 May 2023, Budapest.* [Budapest: European Society of Paediatric Clinical Research, 2023]. Str. 80. [https://espcr2023.hu/programme/ESPCR\\_abstracts.pdf](https://espcr2023.hu/programme/ESPCR_abstracts.pdf). [COBISS.SI-ID 153889539]

**71.** *Frontiers in cardiovascular medicine.* MOČNIK, Mirjam (recenzent 2023). Lausanne: Frontiers Media S.A., 2014-. ISSN 2297-055X. [http://www.frontiersin.org/Cardiovascular\\_Medicine](http://www.frontiersin.org/Cardiovascular_Medicine), <https://v2.sherpa.ac.uk/id/publication/27918>, [http://www.frontiersin.org/Cardiovascular\\_Medicine](http://www.frontiersin.org/Cardiovascular_Medicine). [COBISS.SI-ID 523093273]

**72.** *Frontiers in pediatrics.* MOČNIK, Mirjam (recenzent 2023). Lausanne: Frontiers Media S.A., 2013-. ISSN 2296-2360. <http://www.frontiersin.org/Pediatrics/archive>, <https://v2.sherpa.ac.uk/id/publication/26085>, <http://journal.frontiersin.org/journal/pediatrics>. [COBISS.SI-ID 523096601]

**73.** *Journal of clinical medicine.* MOČNIK, Mirjam (recenzent 2023). Basel: MDPI, 2012-. ISSN 2077-0383. <http://www.mdpi.com/journal/jcm>, <https://v2.sherpa.ac.uk/id/publication/24805>, <http://www.mdpi.com/journal/jcm>. [COBISS.SI-ID 5405759]

**74.** MOČNIK, Mirjam, MARČUN-VARDA, Nataša. Lipid biomarkers and atherosclerosis - old and new in cardiovascular risk in childhood. *International journal of molecular sciences.* 2023, vol. 24, issue 3, [article no.] 2237, str. [1]-17, ilustr. ISSN 1422-0067. <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/3/2237>, <https://doi.org/10.3390/ijms24032237>, DOI: [10.3390/ijms24032237](https://doi.org/10.3390/ijms24032237). [COBISS.SI-ID 139222787]

**75.** MOČNIK, Mirjam, GOLOB JANČIČ, Sonja, MARČUN-VARDA, Nataša. Liver and kidney ultrasound elastography in children and young adults with hypertension or chronic kidney disease. *Pediatric nephrology.* 2023, vol. 38, str. 3379-3387, ilustr. ISSN 1432-198X. <https://doi.org/10.1007/s00467-023-05984-0>, <https://link.springer.com/article/10.1007/s00467-023-05984-0>, DOI: [10.1007/s00467-023-05984-0](https://doi.org/10.1007/s00467-023-05984-0). [COBISS.SI-ID 151287555]

**76.** MARČUN-VARDA, Nataša, MOČNIK, Mirjam, GOLOB JANČIČ, Sonja. Liver and kidney ultrasound elastography in paediatric patients with mild chronic kidney disease and hypertension. *Pediatric nephrology.* 2023, vol. , no. , [v tisku][str. 1-2]. ISSN 1432-198X. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00467-023-06094-7>, DOI: [10.1007/s00467-023-06094-7](https://doi.org/10.1007/s00467-023-06094-7). [COBISS.SI-ID 166519811]

**77.** MOČNIK, Mirjam, MARČUN-VARDA, Nataša. Novejši biološki označevalci akutne ledvične okvare pri otrocih = Newer biological markers of acute renal injury in children. V: MARČUN-VARDA, Nataša (ur.). *V. Pediatrična nefrološka šola : akutna okvara ledvic : zbornik predavanj : 8. september 2023,*

*Višja strokovna šola za gostinstvo in turizem Maribor (velika dvorana)*. Maribor: Univerzitetni klinični center, 2023. Str. 47-54, ilustr. ISBN 978-961-7039-93-1. [COBISS.SI-ID [166039043](#)]

**78.** *European journal of pediatrics*. MOČNIK, Mirjam (recenzent 2023). Berlin; Heidelberg; New York: Springer, 1975-. ISSN 0340-6199. <https://link.springer.com/journal/431>, <http://search.ebscohost.com/direct.asp?db=afh&jid=%22CR1%22&scope=site>, <https://link.springer.com/journal/431>, <https://v2.sherpa.ac.uk/id/publication/7967>, <https://search.ebscohost.com/direct.asp?db=a9h&jid=CR1&scope=site>. [COBISS.SI-ID [6044167](#)]

**79.** MOČNIK, Mirjam, MARČUN-VARDA, Nataša. The role of cardiorespiratory fitness in children with cardiovascular risk. V: SÖZEN, Hasan (ur.). *Cardiorespiratory fitness - new topics*. London: IntechOpen, cop. 2023. Str. 1-17, ilustr. ISBN 978-1-80356-239-1, ISBN 978-1-80356-241-4. <https://www.intechopen.com/chapters/81517>. [COBISS.SI-ID [163821315](#)]

**80.** MOČNIK, Mirjam, MARČUN-VARDA, Nataša. Ultrasound elastography in children. *Children*. 2023, vol. 10, [article no.] 1296, issue 8, str. [1]-16, ilustr. ISSN 2227-9067. <https://www.mdpi.com/2227-9067/10/8/1296>, <https://doi.org/10.3390/children10081296>, DOI: [10.3390/children10081296](https://doi.org/10.3390/children10081296). [COBISS.SI-ID [159991299](#)]

**81.** MOČNIK, Mirjam, GOLOB JANČIČ, Sonja, FILIPIČ, Martina, MARČUN-VARDA, Nataša. Ultrasound elastography of liver and kidney in paediatric patients with hypertension or chronic kidney disease. V: *Book of abstracts : 31st Meeting of the European Society of Paediatric Clinical Research (ESPCR 2023) : 26-27 May 2023, Budapest*. [Budapest: European Society of Paediatric Clinical Research, 2023]. Str. 38. [https://espcr2023.hu/programme/ESPCR\\_abstracts.pdf](https://espcr2023.hu/programme/ESPCR_abstracts.pdf). [COBISS.SI-ID [153873667](#)]



Medicinska fakulteta

(ime članice UM)

**IZJAVA O AVTORSTVU IN ISTOVETNOSTI TISKANE IN ELEKTRONSKE OBLIKE  
DOKTORSKE DISERTACIJE**

Ime in priimek študenta/-ke: Mirjam Močnik

Študijski program: BIOMEDICINSKA TEHNOLOGIJA

Naslov doktorske disertacije: Vloga ultrazvočne elastografije in nekaterih novejših biomarkerjev pri  
obravnavi kroničnih nefroloških pediatričnih bolnikov

Mentor/-ica: Nataša Marčun Varda

Somentor/-ica: \_\_\_\_\_

Podpisani/-a študent/-ka Mirjam Močnik

- izjavljam, da je zaključno delo rezultat mojega znanstvenoraziskovalnega dela;
- izjavljam, da sem pridobil/-a vsa potrebna soglasja za uporabo podatkov in avtorskih del v zaključnem delu in jih v zaključnem delu jasno in ustrezno označil/-a;
- na Univerzo v Mariboru neodplačno, neizključno, prostorsko in časovno neomejeno prenašam pravico shranitve avtorskega dela v elektronski obliki, pravico reproduciranja ter pravico ponuditi zaključno delo javnosti na svetovnem spletu preko DKUM in drugih informacijskih zbirk in ponudnikov; sem seznanjen/-a, da bodo dela, deponirana/objavljena v DKUM, dostopna široki javnosti pod pogoji licence **Creative Commons BY-NC-ND**, kar vključuje tudi avtomatizirano indeksiranje preko spleta in obdelavo besedil za potrebe tekstovnega in podatkovnega rudarjenja in ekstrakcije znanja iz vsebin; uporabnikom se dovoli reproduciranje brez predelave avtorskega dela, distribuiranje, dajanje v najem in priobčitev javnosti samega izvirnega avtorskega dela, in sicer pod pogojem, da navedejo avtorja in da ne gre za komercialno uporabo;
- dovoljujem objavo svojih osebnih podatkov, vezanih na zaključek študija (ime, priimek, leto zaključka študija, naslov zaključnega dela) na spletnih straneh Univerze v Mariboru in v publikacijah Univerze v Mariboru;
- izjavljam, da je tiskana oblika zaključnega dela istovetna elektronski obliki zaključnega dela, ki sem jo oddal/-a za objavo v DKUM;
- izjavljam, da sem seznanjen s pogoji Proquesta za oddajo in javno objavo doktorske disertacije v podatkovno zbirko ProQuest Dissertations & Theses Global (<http://contentz.mkt5049.com/lp/43888/382619/PQDTauthoragreement.pdf>).

Uveljavljam permissivnejšo obliko licence Creative Commons: CC BY 4.0

(navedite obliko)

Kraj in datum: Maribor, 19.03.2024

Podpis študenta/-ke: \_\_\_\_\_