

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Β' ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ
Γ.Ν.ΠΑΙΔΩΝ ΑΘΗΝΩΝ <<Π. & Α. ΚΥΡΙΑΚΟΥ>>
ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ: Μ. ΤΣΟΛΙΑ,
ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ – ΛΟΙΜΩΞΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΒΙΟΧΗΜΕΙΑΣ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗΣ
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ: Δ. ΓΟΥΡΓΙΩΤΗΣ,
ΟΜΟΤΙΜΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΒΙΟΧΗΜΕΙΑΣ

ΘΕΜΑ

«ΤΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΝΑΤΡΙΟΥΡΗΤΙΚΟ ΠΕΠΤΙΔΙΟ (BNP) ΣΑΝ ΔΕΙΚΤΗΣ
ΑΥΞΗΜΕΝΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΠΡΩΙΜΗΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ
ΝΟΣΟΥ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ»

ΑΡ.ΠΡΩΤ.: 12254/30.07.2009

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

- 1) ΚΑΦΕΤΖΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ, ΟΜΟΤΙΜΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ -
ΛΟΙΜΩΞΙΟΛΟΓΙΑΣ
- 2) ΓΟΥΡΓΙΩΤΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ, ΟΜΟΤΙΜΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΒΙΟΧΗΜΕΙΑΣ
- 3) ΓΑΡΟΥΦΗ ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ, ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΥΠΟΨΗΦΙΟΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΑΣ: ΚΟΥΜΠΑΡΕΛΟΥ ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ

ΑΘΗΝΑ 06/03/2023

NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS
MEDICAL SCHOOL

SECOND DEPARTMENT OF PEDIATRICS OF ATHENS' UNIVERSITY
"P. & A. KYRIAKOU" CHILDREN'S HOSPITAL
PROFESSOR: M. TSOLIA

LABORATORY OF CLINICAL BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR
DIAGNOSTICS
HONORARY PROFESSOR: D. GOURGIOTIS

THESIS

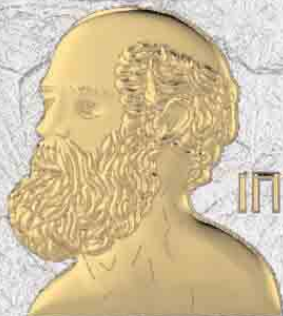
"B-TYPE NATRIURETIC PEPTIDE (BNP) AS AN INDICATOR OF
INCREASED RISK OF EARLY CARDIOVASCULAR DISEASE IN
CHILDREN WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE"

ADVISORY COMMITTEE

- 1) KAFETZIS DIMITRIOS (HONORARY PROFESSOR)
- 2) GOURGIOTIS DIMITRIOS (HONORARY PROFESSOR)
- 3) GAROUFI ANASTASIA (PROFESSOR)

PhD STUDENT: KOUMPARELOU AIKATERINI

ATHENS 06/03/2023



ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ ΟΡΚΟΣ



Ὅμνυμι Ἀπόλλωνα ἰητρὸν, καὶ Ἄσκληπιὸν, καὶ Ὑγίαν, καὶ Πανάκειαν, καὶ θεοὺς πάντας τε καὶ πάσας, ἵστορας ποιεύμενος, ἐπιτελεᾶ ποιήσῃν κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν ὄρκον τόνδε καὶ συγγραφὴν τήνδε. ἠγήσασθαι μὲν τὸν διδάξαντά με τὴν τέχνην ταύτην ἴσα γενέτησιν ἐμοῖσι, καὶ βίου κοινώσασθαι, καὶ χρεῶν χρῆζοντι μετάδοσιν ποιήσασθαι, καὶ γένος τὸ ἐξ οὐτέου ἀδελφοῖς ἴσον ἐπικρινέειν ἄρρῃσι, καὶ διδάσειν τὴν τέχνην ταύτην, ἣν χρῆζωσι μαθᾶνεῖν, ἄνευ μισθοῦ καὶ συγγραφῆς, παραγγελίης τε καὶ ἀκροήσιος καὶ τῆς λοιπῆς ἀπάσης μαθήσιος μετάδοσιν ποιήσασθαι υἱοῖσι τε ἐμοῖσι, καὶ τοῖσι τοῦ ἐμῆ διδάξαντος, καὶ μαθηταῖσι συγγραμμένοισι τε καὶ ὠρῖστέμοις νόμῳ ἰητρικῷ, ἄλλῳ δὲ οὐδενί. Διαίτημασί τε χρῆσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν, ἐπὶ δαλήσει δὲ καὶ ἀδικίῃ εἶρῃσιν. Οὐ δῶσω δὲ οὐδὲ φάρμακον οὐδενί αἰτηθεὶς θανάσιμον, οὐδὲ ὑφηγήσομαι συμβουλίην τοιήνδε. ὁμοίως δὲ οὐδὲ γυναικὶ πῆσόν θοόριον δῶσω. Ἄγνῳς δὲ καὶ ὀσίως διατηρήσω βίον τὸν ἐμὸν καὶ τέχνην τὴν ἐμὴν. Οὐ τεμῶ δὲ οὐδὲ μὴν λιθιῶντας, ἐκχωρήσω δὲ ἐργάτησιν ἀνδράσι πρήσιος τῆσδε. Ἐς οἰκίας δὲ ὀκόσας ὄν ἐσίω, ἐσελεύσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων, ἐκτὸς ἐὼν πάσης ἀδικίης ἐκούσιης καὶ θοορίης, τῆς τε ὅλλης καὶ ἀφοροδισίων ἔργων ἐπὶ τε γυναικείων σωμαίων καὶ ἀνδρῶν, ἐλευθέρων τε καὶ δούλων. Ἄ δ' ὄν ἐν θεραπείῃ ἢ ἴω, ἢ ἀκούσω, ἢ καὶ ἄνευ θεραπιῆς κατὰ βίον ἀνθρώπων, ἢ μὴ κρή ποτε ἐκλαλέεσθαι ἔσω, σιγήσομαι, ἄρρητα ἠγεύμενος εἶναι τὰ τοιαῦτα. Ὅρκον μὲν οὖν μοι τόνδε ἐπιτελεᾶ ποιέοντι, καὶ μὴ συγχεόντι, εἴη ἐπαύρασθαι καὶ βίου καὶ τέχνης ἀσέζαστέμῳ παρὰ πῶσιν ἀνθρώποις ἐς τὸν αἰεὶ χρόνον. παραβαίνοντι δὲ καὶ ἐπιορκούντι, τάναντία τούτων.

Όρκος

«Επειδή η διάσημος των Ιατρών Σχολή, του Πρυτάνεως επινεύσαντος ες τους εαυτοίς διδάκτορας δοκιμάσαι με καταξίωσιν, αυτή τε και τη Πρυτανική δημοσία τηνδε δίδωμι πίστιν. Ηγήσθε με τους διδάξαντας με ταύτην την τέχνην, ίσα γενέτησιν εμοίσι, τη δε τέχνη μηδαμή επ' ευμαρή χρήσεσθαι τη εμαυτού εν τω βίω, αλλ' εις δόξαν θεού και ανθρώπων σωτηρίην και της πίστεως αυτής τιμήν τε και όνησιν παν με ό,τι ιητρού έργον εστί, πιστώσ και ακριβώς κατά δύναμιν και κρίσιν την εμήν επιτελέων, τοίσι δε νοσέουσιν, ήν τε πλούσιοι τυχώσιν όντες ήν τε πένητες, ομοίη σπουδή την εκ τέχνης επαγινέων επικουρίην μηδέ, παραβόλως αποπειρώμενος την τεο ζόην αποκυβεύσειν μηδ' τητρεύσειν επί χρηματισμώ ή φάτιος ιμέρω. Ες οικίας δε οκόσας αν εσίω, εσελεήσεσθαι επ' ωφελείη καμνόντων εκτός εών πάσης αδικίης. Α δ' αν εν θεραπηή ή ίδω ή ακούσω ή και άνευ θεραπηής κατά βίον ανθρώπων, ά μη μήποτε εκλαλέεσθαι έξω, σιγήσεσθαι άρρητα ηγευμένος τα τοιαύτα, της δε τέχνης επιμελήσεσθαι κατά δύναμιν σπουδήν πλείστην ποιευμένος ακριβώςαι ταύτης τα θέσμια. Τοίσι δε ομοτέχνοισι φιλόφρονα και φιλάνθρωπον εμαυτόν αεί παρέξειν και σφέας αδελφοίσιν ίσον επικρινέοιν άρρεσι πάν σφι προθύμως συμβαλλόμενος εξ ότεο αν ωελίη γένοιτο τοίσι κάμνουσι. Ταύτην μοι την επαγγελίην επιτελέα ποιέοντι είη επαύρασθαι βίου και τέχνης και Θεόν κτήσασθαι αρηγόνα, παραβαίνοντι δε τανάντια τουτέων»

-Στην κόρη μου Μαριτεΐνη που είναι ότι πιο σημαντικό έχω
στην ζωή μου.

Ευχαριστίες

Η παρούσα διατριβή δεν θα μπορούσε να επιτευχθεί χωρίς τη συμβολή και υποστήριξη των τριών εξαιρετων μελών της Συμβουλευτικής Επιτροπής, στους οποίους αισθάνομαι την ανάγκη να εκφράσω τις θερμότερες ευχαριστίες και την ειλικρινή ευγνωμοσύνη μου.

- τον Ομότιμο Καθηγητή Παιδιατρικής του ΕΚΠΑ, κ. Δημήτριο Καφετζή, που μου έδωσε τη δυνατότητα και τις κατευθυντήριες οδηγίες για την εκπόνηση της διδακτορικής διατριβής
- τον Ομότιμο Καθηγητή Κλινικής Βιοχημείας του ΕΚΠΑ, κ. Δημήτριο Γουργιώτη χωρίς τις συμβουλές, το προσωπικό ενδιαφέρον του και την ενεργό συμμετοχή του σε όλα τα στάδια της μελέτης, δεν θα ήταν δυνατή η ολοκλήρωση της διατριβής.
- την Καθηγήτρια Παιδιατρικής του ΕΚΠΑ, κ. Αναστασία Γαρούφη, που ήταν πάντα δίπλα μου, με συμβούλευσε και με ενθάρρυνε, επέβλεψε την συγγραφή της και συνέβαλε καθοριστικά στην ολοκλήρωσή της.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά, τον πρώην Διευθυντή -Συντονιστή του Νεφρολογικού τμήματος του Ν. Παίδων Αθηνών «Παναγιώτη & Αγλαΐας Κυριακού» κ. Κωνσταντίνο Στεφανίδη, που αγκάλιασε την ιδέα, με συμβούλευσε και στάθηκε δίπλα μου σε όλη τη διάρκεια συλλογής του υλικού της μελέτης.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ στην μετέπειτα Διευθύντρια – Συντονίστρια του Νεφρολογικού τμήματος κ. Ανδρομάχη Μητσιώνη και τις Διευθύντριες κ. Βαρβάρα Ασκητή και κ. Μαρία Μήλα, χωρίς την συμβολή των οποίων η εκπόνηση της παρούσας διατριβής θα ήταν αδύνατη.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες στις Νοσηλεύτριες της Μονάδας Τεχνητού Νεφρού για την αμέριστη συμπαράστασή τους.

Θα ήταν παράλειψή μου να μην ευχαριστήσω τον βιολόγο κ. Αντώνη Μαρμαρινό για την ενεργό συμμετοχή του, όλα αυτά τα χρόνια, στην ολοκλήρωση της μελέτης και τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων της, την παιδίατρο κ. Στυλιανή Δραπανιώτη για την βοήθεια που μου πρόσφερε στην συλλογή του υλικού της μελέτης και τον Χειρουργό και Βιοστατιστικό κ. Παναγιώτη Λυκούδη για την συμβολή του στην στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης.

Τέλος, οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ στον σύζυγό μου Αναισθησιολόγο κ. Αθανάσιο Χατζηελευθερίου για την αμέριστη συμπαράστασή του.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	9
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	14
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ.....	16
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	29
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	31
Α. ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ (ΧΝΝ)	33
Α1. Ορισμός ΧΝΝ.....	33
Α2. Στάδια ΧΝΝ	33
Α3. Υπολογισμός GFR	34
Α4. Επιδημιολογία ΧΝΝ	35
Α5. Αιτιολογία ΧΝΝ.....	35
Α6. Κλινική εικόνα ΧΝΝ.....	36
Α7. Πρόγνωση ΧΝΝ	36
Α8. Επιπλοκές ΧΝΝ	37
Α8.1. Διαταραχές στην ομοιόσταση ύδατος, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικού ισοζυγίου	37
Α8.2. Διαταραχές στη θρέψη και αύξηση.....	39
Α8.3. Ευαισθησία στις λοιμώξεις και ανοσοαπάντηση στους εμβολιασμούς.....	40
Α8.4. Αιματολογικές διαταραχές.....	40
Α8.5. Νευροαναπτυξιακές διαταραχές	42
Α8.6. Μυοσκελετικές επιπλοκές	42
Α8.7. Ενδοκρινικές & Μεταβολικές διαταραχές	43
Α.8.7.1. Υπερινσουλιναιμία - Αντίσταση στην ινσουλίνη -Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2	44

A.8.7.2. Δυσλιπιδαιμία.....	44
A8.7.3. Υπερπαραθυρεοειδισμός	44
A.8.7.4. Χρόνια φλεγμονή	45
A.8.8.Καρδιαγγειακές επιπλοκές.....	45
A.8.9.Άλλες επιπλοκές της ΧΝΝ	47
B. ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ Ή Β- ΤΥΠΟΥ ΝΑΤΡΙΟΥΡΗΤΙΚΟ ΠΕΠΤΙΔΙΟ (BNP)	49
B1. Οικογένεια νατριουρητικών πεπτιδίων (NPs).....	49
B4. Καρδιακά νατριουρητικά πεπτιδία (ANP, BNP)	51
B4.1. BNP: Γενικές γνώσεις	54
B4.2. Δράσεις καρδιακών νατριουρητικών πεπτιδίων	55
Πίνακας B2. Δράσεις καρδιακών νατριουρητικών πεπτιδίων	55
Δράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα	55
Δράσεις στην καρδιακή αναδιαμόρφωση.....	55
Κυτταροπροστατευτική δράση	55
Δράσεις στους νεφρούς.....	55
B4.2.1.Δράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα	55
B4.2.2.Δράσεις στην καρδιακή αναδιαμόρφωση (<i>remodeling</i>)	55
B4.2.3. Κυτταροπροστατευτικές δράσεις	56
B4.2.4.Δράσεις στους νεφρούς.....	56
B4.2.5. Χρήση των καρδιακών NPs ως βιοδείκτες	57
B4.3. Καρδιακά NPs στα παιδιά	58
B4.3.1. Συγκέντρωση NPs στα παιδιά	58
B4.3.2. NPs και καρδιακή λειτουργία στα παιδιά	59
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	63
A. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	65
B. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ	65

<i>Κριτήρια ένταξης στη μελέτη.....</i>	65
<i>Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη</i>	65
Γ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	73
Γ1. Περιγραφικά στοιχεία πληθυσμού μελέτης	73
Γ2. Κλινικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης	74
Γ3. Αιματολογικές διαταραχές του πληθυσμού της μελέτης	75
Γ4. Καρδιολογικά ευρήματα στον πληθυσμό της μελέτης	76
Γ5. Επίπεδα BNP στον πληθυσμό της μελέτης	77
Γ5.1. Σύγκριση των επιπέδων του BNP μεταξύ ασθενών – μαρτύρων	77
Γ5.2. Σύγκριση των επιπέδων του BNP μεταξύ των ομάδων των ασθενών.....	78
Γ5.3. Συσχέτιση των επιπέδων του BNP με ανθρωπομετρικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά.	79
Γ5.4. Συσχέτιση των επιπέδων του BNP με δείκτες της νεφρικής λειτουργίας, την βιταμίνη D και την Παραθορμόνη.....	80
Γ5.5. Συσχέτιση των επιπέδων του BNP με δείκτες της καρδιακής λειτουργίας	82
Γ5.6. Συσχέτιση των επιπέδων του BNP με άλλες αιματολογικές και βιοχημικές παραμέτρους	83
Γ5.7. Μοντέλο πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης με εξαρτημένη μεταβλητή το BNP	83
Δ. ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	85
Ε. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	91
ΣΤ. ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ	93
Θ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	113

ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΙΣ

ΗΚΓ	Ηλεκτροκαρδιογράφημα
ΜΕΑ	Μετατρεπτικό ένζυμο αγγειοτενσίνης
NT-pro-BNP	N-τελικό τμήμα προ-ορμόνης έκκρισης του BNP
XNN	Χρόνια νεφρική νόσος
A	Ταχύτητα πλήρωσης αριστερής κοιλίας
ANP	Κολπικό Νατριουρητικό Πεπτίδιο
BMI	Δείκτης μάζας σώματος
BNP	Εγκεφαλικό Νατριουρητικό Πεπτίδιο
BSA	Επιφάνεια σώματος
DT	Χρόνος εμφάνισης του κύματος E
E	Πρωτοδιαστολική ταχύτητας ροής μιτροειδούς βαλβίδας
EF	Κλάσμα εξώθησης
eGFR	Εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης
GFR	Ρυθμός σπειραματικής διήθησης
IQR	Ενδοτεταρτημοριακό εύρος
IVS	Τελοδιαστολικό πάχος μεσοκοιλιακού διαφράγματος
LA	Μέγεθος αριστερού κόλπου
LVEDD	Τελοδιαστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας
LVESD	Τελοσυστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας
LVH	Υπερτροφία αριστερής κοιλίας
LVM	Μάζα αριστερής κοιλίας
LVMI	Index της μάζας αριστερής κοιλίας
PWT	Πάχος πρόσθιου κοιλιακού τοιχώματος στη διαστολή
RWT	Σχετικό πάχος τοιχώματος
SDS	Σταθερές αποκλείσεις

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Όνοματεπώνυμο : Κουμπαρέλου Αικατερίνη του Ηλία

Τόπος Γέννησης : Αθήνα

Έτος Γέννησης : 17.11.1971

Οικογενειακή Κατάσταση : Έγγαμος Τέκνο ένα

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

Στοιχειώδης Εκπαίδευση : 8^ο Δημοτικό Σχολείο Αχαρνών

Μέση Εκπαίδευση : 5^ο Γυμνάσιο και 3^ο Λύκειο Αχαρνών

Ανώτατη Εκπαίδευση : Σχολή Ιατρικής Τιμισοάρα Ρουμανίας

Ειδίκευση : **Παιδιατρική** στο Νοσοκομείο Πύργου Ηλείας από 9/1999 έως 3/2001 και στην Β' Παιδιατρική κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών στο Νοσοκομείο Παίδων Παναγιώτη και Αγλαΐα Κυριακού.

Εξειδίκευση : 1. **Νεογνολογία** 6/2013 στη ΜΕΝΝ του Πανεπιστημίου Αθηνών στο Νοσοκομείο Παίδων Π και Αγλαΐα Κυριακού.

2. **Αναπτυξιακής Παιδιατρικής** στο Νοσοκομείο Παίδων Αγία Σοφία από 29/01/2020

ΤΙΤΛΟΙ

Απολυτήριο Λυκείου : 06.06.1989 με << Πολύ Καλά >>

Πτυχίο Ιατρικής Σχολής : 18.09.1995 με << Λίαν Καλώς >>

Αναγνώριση Τίτλου Σπουδών : 14.07.1997

Τίτλος Ειδικότητας Παιδιατρικής : 15.01.2008

Εξειδικεύσεις: 1. Νεογνολογίας (2 έτη)
2. Αναπτυξιακής Παιδιατρικής (ολοκληρώνεται η 3της τον 3/23)

Διδακτορική διατριβή ολοκληρώθηκε και αναμένεται υποβολή της.

Υπεύθυνη Καθηγήτρια Γαρούφη Α. (Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής).

ΤΙΤΛΟΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

«Το Εγκεφαλικό Νατριουρητικό Πεππίδιο, BNP, σαν δείκτης αυξημένου κινδύνου εμφάνισης πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου σε παιδιά με χρόνια νεφρική νόσο.» (υπό μελέτη) Β' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών.

ΜΕΛΟΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΤΑΙΡΕΙΩΝ

1. Μέλος της Παιδιατρικής Εταιρίας Ελλάδος
2. Μέλος της Ελληνικής Εταιρίας Αναπτυξιακής και Συμπεριφορικής Παιδιατρικής
3. Μέλος του Ιατρικού Συλλόγου Αθηνών
4. Μέλος της European Academy of Pediatrics

ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΣΕΙΣ

- Πιστοποιητικό Εκπαίδευσης στο αναπτυξιακό τεστ Bayley III (Bayley Scales of Infant & Toddler Development) , «Διαγνωστική & Θεραπευτική Μονάδα για το Παιδί Σπύρος Δοξιάδης»
- Πιστοποιητικό Εκπαίδευσης στο ADI-R (Autism Diagnostic Interview-Revised), σε επίπεδο Κλινικής Αξιοπιστίας, «Διαγνωστική & Θεραπευτική Μονάδα για το Παιδί Σπύρος Δοξιάδης»
- Πιστοποιητικό Εκπαίδευσης στο ADOS-2 (Autism Diagnostic Observation Schedule Second Edition), σε επίπεδο Κλινικής Αξιοπιστίας, «Διαγνωστική & Θεραπευτική Μονάδα για το Παιδί Σπύρος Δοξιάδης»

ΑΠΑΣΧΟΛΗΣΗ

10/1997 - 12/1997 : Τρίμηνη εκπαίδευση Γενικό Νοσοκομείο Κυπαρισσίας

12/1997 – 10/1998 : Αγροτικός Ιατρός Κέντρου Υγείας Κυπαρισσίας

10/1998 – 03/1999 : Υπεράριθμος Ιατρός Κέντρου Υγείας Κυπαρισσίας

07/1999 – 09/1999 : Συντονίστρια Ιατρός Παιδικής Κατασκήνωσης ΚΟΡΕΛΚΟ

09/1999 – 03/2001 : Ειδικευόμενη Ιατρός Παιδιατρικού Τμήματος Νοσοκομείου Πύργου Ηλείας

03/2001 – 03/2002 : Υπεράριθμος Ιατρός Σταθμού Αιμοδοσίας και Μονάδας Εντατικής Θεραπείας Γενικού Παναρκαδικού Νοσοκομείου

Τρίπολης

03/2002 – 06/2002 :Ιατρός Κέντρου Αδυνατίσματος Beauty and Diet

06/2002 – 3/2004 :Ιατρός Τμήματος Επαγγελματικού Checkup
Ιατρικού Κέντρου Αθηνών

3/2004 – 3/2007 :Ειδικευόμενη Ιατρός Παιδιατρικής στην Β' Πανεπιστημιακή
Κλινική του Νοσοκομείου «Π κ Αγλαΐα Κυριακού».

4/2009 - έως 4/2010 :Επικουρικός Παιδίατρος στην Β' Παιδιατρική κλινική του
Πανεπιστημίου Αθηνών στο Νοσοκομείο Παίδων
Π και Αγλαΐα Κυριακού και στο Κέντρο Δηλητηριάσεων
(και για 2 μήνες στην Β' Παιδιατρική).

4/2010 - 4/2011: Επικουρικός Παιδίατρος στην Β' Παιδιατρική κλινική του
Νοσοκομείου Παίδων Π και Αγλαΐα Κυριακού.

6/2011 – 6/2013: Εξειδικευόμενη στην ΜΕΝΝ του Νοσοκομείου Παίδων Π και
Αγλαΐα Κυριακού.

7/2013 – 1/2014: Συνεργάτης Παιδίατρος στο Νοσοκομείο ΙΑΣΩ Παίδων

3/2014 – Σήμερα : Επιμελήτρια Α' στην Β' Παιδιατρική κλινική του
Νοσοκομείου Παίδων Π και Αγλαΐα Κυριακού.

3/2020 – Σήμερα Εξειδικευόμενη στην Αναπτυξιακή Παιδιατρική στο
Νοσοκομείο Παίδων Αγία Σοφία.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

1. Ως Ειδικευόμενη Ιατρός του Παιδιατρικού Τμήματος Νοσοκομείου
Πύργου Ηλείας συμμετείχα ενεργητικά και ανάλαβα υπευθυνότητες τόσο στην κλινική
δραστηριότητα όσο και στην αντιμετώπιση επειγόντων περιστατικών κατά τις εφημερίες,
εξωτερικά ιατρεία και τα ειδικά προγράμματα του τμήματος (εμβολιασμοί ειδικών
ομάδων, εκπαίδευση για την υγεία στο σχολείο).

2. Ως Ειδικευόμενη Ιατρός Παιδιατρικής στην Β' Πανεπιστημιακή
Κλινική του Νοσοκομείου «Π κ Αγλαΐα Κυριακού» συμμετείχα ενεργητικά και ανάλαβα
υπευθυνότητες τόσο στην κλινική δραστηριότητα όσο και στην αντιμετώπιση
επειγόντων περιστατικών κατά τις εφημερίες, στα εξωτερικά ιατρεία. Επίσης
παρακολούθησα ανελλιπώς το εκπαιδευτικό πρόγραμμα της κλινικής.

3. Ως Ειδικευόμενη Ιατρός Παιδιατρικής στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Νεογνών του Νοσοκομείου «Π κ Αγλαΐα Κυριακού», καθώς και στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Νεογνών του Νοσοκομείου «Αλεξάνδρα» εκπαιδευτήκα στην αντιμετώπιση βαρέων περιστατικών.
4. Ως Ειδικευμένη Παιδιάτρος, Επικουρικός Ιατρός στην Β' Πανεπιστημιακή Κλινική του Νοσοκομείου «Π κ Αγλαΐα Κυριακού» συμμετείχα ενεργητικά τόσο στην κλινική δραστηριότητα και στην αντιμετώπιση επειγόντων περιστατικών κατά τις εφημερίες και στα εξωτερικά ιατρεία, όσο και στο εκπαιδευτικό έργο της κλινικής. Σε αυτό το χρονικό διάστημα πραγματοποίησα σημαντικό αριθμό εφημεριών στο Κέντρο Δηλητηριάσεων λόγω υποστελέχωσης του τμήματος.
5. Ως Ειδικευμένη Παιδιάτρος, Επικουρικός Ιατρός στην Β' Παιδιατρική κλινική του Νοσοκομείου «Π κ Αγλαΐα Κυριακού» συμμετείχα ενεργητικά τόσο στην κλινική δραστηριότητα και στην αντιμετώπιση επειγόντων περιστατικών κατά τις εφημερίες και στα εξωτερικά ιατρεία.
6. Ως Ειδικευμένη Παιδιάτρος, εξειδικευόμουν επί τέσσερα έτη στην αξιολόγηση και αντιμετώπιση παιδιών με αναπνευστικά προβλήματα συμμετέχοντας ενεργά στο **Πνευμονολογικό Ιατρείο** της Β' Πανεπιστημιακή Κλινική του Νοσοκομείου «Π κ Αγλαΐα Κυριακού» εθελοντικά πέρα του ωραρίου μου, επιστημονικά υπεύθυνη Ε.Ταπραντζη.
7. Ως Εξειδικευόμενη **Νεογνολόγος**, εξειδικεύτηκα στην αξιολόγηση και την περαιτέρω αντιμετώπιση πρόωρων και τελειόμηνων νεογνών στα πλαίσια της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας Νεογνών. Εκπαιδεύτηκα σε τεχνικές διασωλήνωσεις, τοποθετήσεις ομφαλικών αγγείων, καθετήρων κεντρικών φλεβικών γραμμών, τοποθετήσεις Bullau, κα.
8. Ως Εξειδικευόμενη **Νεογνολόγος** είχα ενεργή συμμετοχή ως πλήρωμα κινητής Μονάδας Νεογνών του ΕΚΑΒ.
9. Ως Ειδικευμένη Παιδιάτρος ενεργή συμμετοχή στην Β' Παιδιατρική Κλινική του Νοσοκομείου «Π κ Αγλαΐα Κυριακού» και στο πρόγραμμα των εφημεριών της κλινικής.
10. Ως Εξειδικευόμενη **Αναπτυξιολόγος**, κλινικό, ερευνητικό και εκπαιδευτικό έργο στη Μονάδα Αναπτυξιακής και Συμπεριφορικής Παιδιατρικής της Α' Παιδιατρικής Κλινικής του Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Υπεύθυνη Μονάδας: Αν. Καθηγήτρια Π. Περβανίδου.

ΣΥΓΓΡΑΦΙΚΟ ΕΡΓΟ - ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

«Παιδιατρική Ιατρικής Σχολής Αθηνών» του καθηγητή Καφετζή Δημήτριου, κεφάλαιο «Λοιμώξεις ανώτερου αναπνευστικού»

«Plasma Brain Natriuretic Peptide Levels in Children with Chronic Kidney Disease and Renal Transplant Recipients: A Single Center Study» Garoufi, A.; Koumparelou, A.; Askiti, V.; Lykoudis, P.; Mitsioni, A.; Drapanioli, S.; Servos, G.; Papadaki, M.; Gourgiotis, D.; Marmarinos, A. Plasma Brain Natriuretic Peptide Levels in Children with Chronic Kidney Disease and Renal Transplant Recipients: A Single Center Study. Children 2022, 9, 916.

ΒΡΑΒΕΥΣΗ

Του Ιατρικού Συλλόγου Πύργου Ολυμπίας για την κάτωθι εργασία του 4^{ου} Παμπελοποννησιακού Ιατρικού συνεδρίου (Δ.Τασσόπουλος, Κ.Πανέτα, **Α.Κουμπάρελο**,Α. Χατζηελευθερίου. Αξία και κλινική χρησιμότητα της CRP στη διαφορική διάγνωση μικροβιακών και ιογενών λοιμώξεων και την παρακολούθηση της ανταπόκρισης στην θεραπεία, Abstracts 4^{ου} Παμπελοποννησιακού Ιατρικού Συνεδρίου 2000:53)

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

1. Αγγλική
2. Ρουμάνικη

ΙΚΑΝΟΤΗΤΕΣ

- Βασική γνώση Ηλεκτρονικών Υπολογιστών

ΕΘΕΛΟΝΤΙΣΜΟΣ

1. Εμβολιασμός σε καταυλισμούς Αθιγγάνων στο Νομό Ηλείας στα πλαίσια δράσης της Νομαρχίας Ηλείας και του Χαμόγελου του Παιδιού.
2. Εθελοντής Ολυμπιακοί Αγώνες ΑΘΗΝΑ 2004

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

Α. ΩΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΗΣ

1. Καθηγήτρια ΙΕΚ Φιλιατρών για δύο εξάμηνα στα θέματα (Πρώτων Βοηθειών, Αναισθησιολογία, Ανατομία, Φυσιολογία, Φαρμακολογία, Ορθοπαιδική)
2. Καθηγήτρια ΤΕΕ Κυπαρισσίας για ένα εξάμηνο στα θέματα (Βιοχημεία, Φαρμακολογία και Παθολογία)
3. Καθηγήτρια ΙΕΚ Πύργου Ηλείας για ένα εξάμηνο στο θέμα (Αποστείρωση, Απολύμανση)

4. Ως ειδικευμένη παιδίατρός του Νοσοκομείου «Π κ Αγλαΐα Κυριακού» ανέλαβα την εκπαίδευση των φοιτητών της Ιατρικής Σχολής κατόπιν αιτήματος της Β' ΠΠΚ.

B. ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ – ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ

1. 19^ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Παιδιατρικής Β' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα 1999
2. 1^η Μετεκπαιδευτική Ημερίδα Παιδιατρικής Κλινικής Καραμανδάνειου Νοσοκομείου Παίδων Πατρών, Πάτρα 1999
3. Πανελλήνιο Συνέδριο Παιδικής και Εφηβικής Γυναικολογίας «Στο κατώφλι του 21^{ου} αιώνα», Θεσσαλονίκη 1999
4. 13^ο Μετεκπαιδευτικό Παιδιατρικό Διήμερο Νοσοκομείου Παίδων «Η Αγία Σοφία», Αθήνα 2000
5. 2^η Μετεκπαιδευτική Ημερίδα Παιδιατρικής Κλινικής Καραμανδάνειου Νοσοκομείου Παίδων Πατρών, Πάτρα 2000
6. 3^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Δημόσιας Υγείας και Υπηρεσιών Υγείας «Υγεία 21», Αθήνα 2000
7. 9^η Επιστημονική Διημερίδα Παιδιατρικών Αναπνευστικών Παθήσεων, Αθήνα 2000
8. 4^ο Παμπελοποννησιακό Ιατρικό Συνέδριο, Τρίπολη 2000
9. 38^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, Κως 2000
10. 11^ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Πατρών, Πάτρα 2000
11. 20^ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Παιδιατρικής Β' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα 2000
12. 27^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα 2001
13. 11^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής, Αθήνα 2001
14. 39^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, Χερσόνησος Κρήτης 2001
15. 21^ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Παιδιατρικής Β' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα 2001
16. 4^ο Σεμινάριο Εντατικής Θεραπείας «Κυκλοφορική Καταπληξία», Αθήνα 2001
17. 7^ο Διατομεακό Μεταπτυχιακό Σεμινάριο «Αναπνευστική Ανεπάρκεια Επίκαιρα θέματα», Αθήνα 2002

- 18.** 5^ο Σεμινάριο Εντατικής Θεραπείας «Οξεοβασική Ισορροπία», Αθήνα 2002
- 19.** 40^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, Θεσσαλονίκη 2002
- 20.** 22^ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Παιδιατρικής Β' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα 2002
- 21.** 4^{ης} Μετεκπαιδευτική Ημερίδα «Το αλλεργικό παιδί στην ιατρική πράξη», Αθήνα 2003
- 22.** 9^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εντατικής Θεραπείας, Αθήνα 2003
- 23.** 6^ο Σεμινάριο Εντατικής Θεραπείας «Ύδωρ και Ηλεκτρολύτες», Αθήνα 2003
- 24.** 29^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο,
- 25.** 41^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο,
- 26.** 24^ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Παιδιατρικής Β' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα 2004
- 27.** 7^ο Θεματικό Συνέδριο Εντατικής Θεραπείας «Λοιμώξεις», Αθήνα 2004
- 28.** Ενημερωτικό Σεμινάριο Παιδιατρικής του Ιατρικού Αθηνών «Η παιδιατρική στην πράξη», Αθήνα 2005
- 29.** 25^ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Παιδιατρικής Β' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα 2005
- 30.** 43^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο,
- 31.** 4^ο Φροντιστήριο Ειδικευομένων Παιδιατρικής στα Εμβόλια, Αθήνα 2005
- 32.** 44^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο,
- 33.** 26^ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Παιδιατρικής Β' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα 2006
- 34.** Πανελλήνιο Συνέδριο Αλλεργιολογίας,
- 35.** 45^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο,
- 36.** 27^ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Παιδιατρικής Β' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα 2007
- 37.** Ενημερωτικό Σεμινάριο Παιδιατρικής του Ιατρικού Αθηνών «Η παιδιατρική στην πράξη», Αθήνα 2007

38. 4^ο Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Παιδιατρικής «Ημέρες Παιδιατρικής Ενημέρωσης», Αθήνα 2008
39. 9^η Μετεκπαιδευτική Ημερίδα «Το Αλλεργικό Παιδί στην Κλινική Πράξη», Αθήνα 2008
40. Μετεκπαιδευτικό Φροντιστήριο «Παιδιατρικής Δερματολογίας», Αθήνα 2009
41. Μετεκπαιδευτικό Φροντιστήριο «Δυσλιπιδαιμίες σε παιδιά και εφήβους», Αθήνα 2009
42. 29^ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Παιδιατρικής Β' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα 2009
43. 53ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο
44. 54ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο
45. 55^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο
46. 56^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο
47. 8^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αναπτυξιακής και Συμπεριφορικής Παιδιατρικής
48. 57^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο
49. 9ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αναπτυξιακής και Συμπεριφορικής Παιδιατρικής
50. 10^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αναπτυξιακής και Συμπεριφορικής Παιδιατρικής (Προεδρείο)

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΥ

41st Annual Meeting of the European Society for Pediatric Research

1st International Jordanian-Greek Medical Congress, Αμάν Ιορδανία 2000

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ

1. Papadopoulou E, Serefoglou T, Tassopoulos D, **Koumbarelou A**. Special importance of breastfeeding among low-income families, trends of breast feeding in this population in a region of Greece and health personnel's role. 1st International Jordanian-Greek Medical Congress, Amman Jordan 2000

2. Ι.Παπαναστασάπουλος, Α.Χατζηελευθερίου, **Α.Κουμπαρέλου**. Ο συνδυασμός χειρουργικής-χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας στον καρκίνο της αποχτετευτικής ουροφόρου οδού. 27^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο 2001
3. Ι.Παπαναστασάπουλος, Α.Χατζηελευθερίου, Ε.Παπαγεωργίου, **Α.Κουμπαρέλου**. Χειρουργική αντιμετώπιση ασθενών με καρδιολογικά προβλήματα που δεν ήταν δυνατή η διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής των. 27^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο 2001
4. Ε.Παπαδοπούλου, Β.Τσιτσής, Β.Καπετάνιος, Ν.Σιδηρόπουλος, **Α.Κουμπαρέλου**. Προληπτική προσέγγιση γεννήσεων σε έφηβες μητέρες. Ανάλυση χαρακτηριστικών μητέρας και παραγόντων κινδύνου. Πανελλήνιο Συνέδριο Παιδικής και Εφηβικής Γυναικολογίας «Στο κατώφλι του 21^{ου} αιώνα», Θεσσαλονίκη 1999
5. Δ.Τασσάπουλος, **Α.Κουμπαρέλου**. Εμπόδια στον εμβολιασμό των αθίγγανων. Η ανισότητα στην εμβολιαστική κάλυψη συνδέεται με τη φτώχεια και τη περιθωριοποίηση παρά με φυλετικούς πολιτισμικούς παράγοντες. 13^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρίας Κοινωνικής Παιδιατρικής, Πάτρα 2001
6. Δ.Τασσάπουλος, Κ.Πανέτα, **Α.Κουμπαρέλου**. Αξία και κλινική χρησιμότητα της CRP στη διαφορική διάγνωση μικροβιακών και ιογενών λοιμώξεων και τη παρακολούθηση της ανταπόκρισης στην θεραπεία. 4^ο Παμπελοποννησιακό Ιατρικό Συνέδριο, Τρίπολη 2000
7. Ε.Παπαδοπούλου, **Α.Κουμπαρέλου**. Κριτική αξιολόγηση τακτικών εμβολιασμού του παιδικού πληθυσμού αθίγγανων στη περιοχή Ηλείας, προσδιορισμός εμποδίων στον εμβολιασμό. 38^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, Κως 2000
8. Δ.Τασσάπουλος, Θ.Σερέφογλου, **Α.Κουμπαρέλου**. Μητρικός Θηλασμός και βρογχικό άσθμα. 39^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, Χερσόνησος Κρήτης 2001
9. Δ.Τασσάπουλος, **Α.Κουμπαρέλου**. Επιπολασμός άσθματος και αναπνευστικών συμπτωμάτων στα παιδιά της πρώτης δημοτικού της περιοχής Πύργου Ηλείας. 39^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, Χερσόνησος Κρήτης 2001
10. **Α.Κουμπαρέλου**. Συγκριτική αξία των δεικτών λοίμωξης στη διαφορική διάγνωση του εμπύρετου κατά το πρώτο 24ωρο. 39^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, Χερσόνησος Κρήτης 2001
11. Ν.Σιδηρόπουλος, Δ.Τασάπουλος, Α.Χατζηελευθερίου, Β.Τσιτσής, **Α.Κουμπαρέλου**. Ανάπτυξη του βρέφους κατά τους πρώτους 6 μήνες της ζωής σε σχέση με τη διατροφή και τη κοινωνικοοικονομική κατάσταση. 39^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, Χερσόνησος Κρήτης 2001
12. Π. Κοτσώνη, Δ.Τασσάπουλος, Ε.Χριστοπούλου, Χ.Καστανάς, **Α.Κουμπαρέλου**. Επιπολασμός άσθματος στα παιδιά της 1ης δημοτικού περιοχής Πύργου Ηλείας. 40^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, Θεσσαλονίκη 2002

13. Δ.Τασσόπουλος, Φ.Μπακοπούλου, Π. Κοτσώνη, Ε.Χριστοπούλου, **Α.Κουμπαρέλου**. Η τακτική αναμονής και παρακολούθησης για τη λελογισμένη χρήση αντιβιοτικών στη συμπτωματολογία οξείας μέσης ωτίτιδας είναι δυνατή και αναγκαία. 40^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, Θεσσαλονίκη 2002
14. Α.Κορομηλάς, **Α.Κουμπαρέλου**. Νεογνικά Τερατώματα κεφαλής τραχήλου. 43^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, Κως 2005
15. Α.Κορομηλάς, **Α.Κουμπαρέλου**. Νεοπλασματικής αιτιολογίας αιφνίδια πτώση της ακοής. 43^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, Κως 2005
16. Α. Πουρτσιδής, **Α.Κουμπαρέλου**. Νεοπλασίες θωρακικής κοιλότητας με ασυνήθη κλινική προβολή σε παιδιά. 44^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, Ρόδος 2006
17. Μ.Κωστάκη, **Α.Κουμπαρέλου**. Περιγραφή περιστατικού, δισχιδές πάγκρεας σε παιδί 4 ετών με υποτροπιάζοντα επεισόδια παγκρεατίτιδας. 44^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, Ρόδος 2006
18. Ε.Κοεμτζίδου, Κ.Γκόλτσιου, **Α.Κουμπαρέλου**. Εγκεφαλική αιμορραγία ως εκδήλωση υποβιταμίνωσης και σε νεογνό. 44^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, Ρόδος 2006
19. Ε.Αχλαδά, Β.Αγιοκυριακιώτης, Ε.Γραμματικός, Γ.Καψούρης, Μ.Λουράκη, Μ.Μπονανάκη, Α.Κουμπαρέλου, Ε.Περγάντου, Μ.Λύρα «Επίκτητη διαταραχή της πήξης με θετικά LA σε κορίτσι 6,5 ετών. Περιγραφή περίπτωσης», 53ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο
20. Μ.Λουράκη, Π.Κουάκη, Γ.Καψούρης, Ε.Βούμβας, Ε.Νικολαΐδου, Α.Κουμπαρέλου, Μ.Βακάκη, Μ.Γαλετσέλλη «Εστίες εξωμυελικής αιμοποίησης στον σπλήνα σε ασθενή με ομόζυγη δρεπανοκυτταρική αναιμία. Περιγραφή περιστατικού» 53ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο
21. Ε.Γραμματικός, Σ.Παπαχρηστίδου, Α.Πάνα, Β.Αγιοκυριακιώτης, Γ.Καψούρης, Α.Κουμπαρέλου, Ε.Τσάπρα «Περίπτωση αιμοφαγοκυτταρικού συνδρόμου σε παιδί με παρατεινόμενο εμπύρετο», 53ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο
22. Π.Κουάκη, Σ.Παπαχρηστίδου, Μ.Μπονανάκη, Ε.Αχλαδά, Μ.Γκρεκ, Α.Κουμπαρέλου, Γ.Ίσαρης «Μηνιγγιτιδοκοκκική μηνιγγίτιδα ή γρίππη? Επαγρύπνιση για τη διαφοροδιάγνωση τους στα αρχικά στάδια της νόσου. Παρουσίαση περιστατικού», 53ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο
23. Ι.Φαράκλα , Α.Κώτσια, Γ.Καψούρης, Σ.Παπαχρηστίδου, Κ.Τζιούβας, Α.Κουμπαρέλου, Δ. Δελλής, Γ.Ίσαρης «Έφηβη 15 ετών με διαβητική κετοξέωση και σοβαρή υπερτριγλεκεριδαιμία», 54ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο
24. Μ.Μπονανάκη, Ι.Φαράκλα, Ε.Βούμβας, Α.Κουμπαρέλου, Μ.Λύρα, Μ.Βάλαρη, Α.Πουρτσιδής «Βρέφος 3 μηνών με λευχαιμία δέρματος», 54ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο

25. Σ. Μούσκου, Ι. Φαράκλα, Μ. Γαβρά, Χ. Αλεξόπουλος, Α. Κουμπάρελο, Σ. Μαστρογιάννη, Κ. Βούδρης, Ε. Κατσαρού- Πεκτασίδη «Εγκεφαλίτιδα του Στελέχους σε αγόρι 5 ετών», 16^ο Ετήσιο Παιδονευρολογικό Συνέδριο
26. Ι. Φαράκλα, Α. Κώτσια, Α. Κουμπάρελο, Μ. Λύρα, Μ. Γαλετσέλλη Σ. Μούσκου, Μ. Μαστρογιάννη «Βρέφος 11 μηνών με οφόκλονο- μυόκλονο», 16^ο Ετήσιο Παιδονευρολογικό Συνέδριο
27. Μυρτώ Μπονατάκη, Αλεξάνδρα Γιαννακή, Δημητρά Ζαμπουνή, Αλκίστη Κώτσια, Ελενη Πλατοκουκή, Γεωργίος Σερβός, Ιωάννα Βασιλοπούλου, Αικατερίνη Κουμπάρελο, Αφροδίτη Σακελλαροπούλου «Εφηβη 15 Ετων Με Πνευμονική Εμβολη» 55^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο
28. Κωνσταντίνα Κατοπή, Ιωάννης Ψαρομματής, Νικόλαος Παπασυφακής, Στέλλα Μουσκού, Ελενη Περγαντού, Αικτερίνη Κουμπάρελο, Αφροδίτη Σακελλαροπούλου, «Μαστοειδίτιδα Και Θρόμβωση Εγκάρσιου Και Σιγμοειδούς Κόλπου Σε Αγόρι 6 Ετών» 55^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο
29. Α.Ηλιοπούλου, Α.Σακελλαροπούλου, Β.Αγιοκυριακιώτης, Μ.Μαχαιρά, Α.Πρεζεράκου, Α.Κουμπάρελο, Μ.Γαλετσέλη «Τέτανος σε έφηβο ηλικίας 14 ετών», 17^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Παιδιατρικών λοιμώξεων
30. Ι. Φαράκλα, Α. Κώτσια, Α. Ηλιοπούλου, Δ. Ζαμπουνή, Α. Κουμπάρελο, Ο. Βουγιούκα, Μ. Λύρα «Βρέφος 2 μηνών με νόσο Kawasaki» 56^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο
31. Α.Γιαννάκη, Μ.Μπονατάκη, Ι.Φαράκλα, Ε.Κυριτσά, Α.Κουμπάρελο, Α, Σακελλαροπούλου, Α.Γαρούφη, Α. Βαζαίου «Σοβαρή Υπερτριγλυκεριδαιμία και Παγκρεατίτιδα σε Διαβητική Κετοξέωση». 56^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο
32. Α. Ηλιοπούλου, Μ-Ε. Πολυενοπούλου, Ι. Φαράκλα, Μ. Μπονατάκη, Κ. Καμιζή, Α. Κουμπάρελο, Μ. Βαλάρη, Μ. Λύρα «Γαγγραινώδες Έκθυμα και Οξεία Σκωληκοειδίτιδα σε Βρέφος 7 Μηνών» 56^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο
33. Κ.Καμιζή. Α.Ηλιοπούλου. Ι.Αργύρη. Σ.Μπερντάλη, Α.Κουμπάρελο, Μ.Λύρα, Γ.Ισαρης, «Λοίμωξη από SHIGA-LIKE TOXIN PRODUCING E.COLI (STEC) Σε Βρέφος Ηλικίας 2 Μηνών.» 56^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο
34. Αναστασία Κορώνα, Αικατερίνη Κουμπάρελο, Μαριάνθη Γαλετσέλλη, Νίκος Σπυριδής, Στέλλα Μούσκου, Κωνσταντίνος Βούδρης, Ευσταθία Κατσαρού, Σωτηρία Μαστρογιάννη, Γεώργιος Βάρτζελος, «Epilepsia partialis continua: Παρουσίαση δύο περιστατικών.» 18^ο Ετήσιο Παιδονευρολογικό Συνέδριο
35. Κ.Καμιζή, Γ.Σέρβος, Σ.Μούσκου, Α.Κουμπάρελο, Μ.Λύρα, Ε.Κυρίτσα, Σ.Μπερντάλη, Δ.Βέλτρα, Ι.Νίκας, Κ.Βούδρης, «Οζώδης σκλήρυνση και παράταση

QT: ταυτόχρονες διαγνώσεις αιτιολογική σχέση. Διερεύνηση επεισοδίων σπασμών σε νήπιο 5 ετών.» 57^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο

- 36.** S. Taximi, G. Dimitriou, S. Berdalli, V. Mougou, A. Palioura, I. Anagnostaki, K. Koumparelou, A. Konidari, K. Tsotra, A. Sakellaropoulou, N. Mastrantonaki, E. Kyritsa, S. Mouskou, G. Markogiannakis, C. Karastathi "INVASIVE E. COLI K1 DISEASE IN A FOUR-MONTH FEMALE INFANT" Case Report ESPID 22

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Χρόνια Νεφρική Νόσος (ΧΝΝ) είναι μια σοβαρή και δυνητικά θανατηφόρος νόσος που προσβάλλει παιδιά και ενήλικες παγκοσμίως. Παιδιά με τελικού σταδίου ΧΝΝ υπολογίζονται σε 15 περιπτώσεις ανά 1.000.000 ανά έτος. Τα αίτια της ΧΝΝ δύναται να είναι επίκτητα ή συγγενή, με τα τελευταία να εμφανίζονται συχνά στην παιδική ηλικία. Η πρόγνωση παραμένει δυσμενής, με τη συντριπτική πλειοψηφία των παιδιών με τελικού σταδίου ΧΝΝ να οδηγούνται σε μεταμόσχευση νεφρού και τα παιδιά που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση να υπολείπονται 50 έτη σε προσδόκιμο επιβίωσης από τον γενικό πληθυσμό.

Πέρα από τη θνητότητα που συνοδεύει την ΧΝΝ, η σημαντικότερη νοσηρότητα που εμφανίζεται αποτελεί μείζον πρόβλημα για την πρόγνωση και την ποιότητα ζωής των ασθενών με ΧΝΝ. Επιπλοκές εμφανίζονται σχεδόν από κάθε σύστημα. Πέρα από τις προφανείς διαταραχές στην ομοιόσταση του νερού, των ηλεκτρολυτών και του οξεοβασικού ισοζυγίου, τα παιδιά με ΧΝΝ εμφανίζουν διαταραχές στην αύξηση και στις διατροφικές τους συνήθειες, μειωμένη ανοσολογική απάντηση στους εμβολιασμούς και πολλαπλές επιπλοκές από το αιμοποιητικό, νευρικό και μυοσκελετικό σύστημα.

Εντούτοις, τα κύρια αίτια νοσηρότητας και θνητότητας που συνοδεύει την ΧΝΝ είναι αποτέλεσμα της προσβολής του καρδιαγγειακού συστήματος. Υπολογίζεται ότι το 40% των θανάτων από ΧΝΝ στην παιδική ηλικία οφείλεται σε επιπλοκή από το καρδιαγγειακό σύστημα. Στις μικρές ηλικίες, οι κυριότερες επιπλοκές είναι οι αρρυθμίες, οι βαλβιδοπάθειες και η μυοκαρδιοπάθεια, ενώ τα παιδιά αυτά βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για αιφνίδιο θάνατο. Σε μεγαλύτερη ηλικία και στην ενήλικη ζωή, η κύρια αιτία νοσηρότητας και θνητότητας, είναι η αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσος. Η συνεπίδραση κλασικών και μη-κλασικών παραγόντων κινδύνου όπως είναι η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, η αντίσταση στην ινσουλίνη, η ουραιμία, η υποβιταμίνωση D και ο υπερπαραθυρεοειδισμός, είναι υπεύθυνοι για την εγκατάσταση και της εξέλιξη της καρδιαγγειακής νόσου.

Από τα ανωτέρω είναι σαφές ότι η εύρεση πρώιμων δεικτών εκτίμησης του κινδύνου, είναι κριτικής σημασίας για τον εντοπισμό των ασθενών που βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο για καρδιαγγειακές παθήσεις ώστε να οργανωθεί μια πρώιμη παρέμβαση.

Το **Εγκεφαλικό Νατριουρητικό Πεπτιδίο (BNP)** είναι μέλος της οικογένειας των νατριουρητικών πεπτιδίων, τα οποία αποτελούν ένα ενδοκρινικό σύστημα που ρυθμίζει την καρδιακή και τη νεφρική λειτουργία. Κύριες δράσεις του είναι η αγγειοδιαστολή, η καρδιακή αναδιαμόρφωση και η προστασία από την κυτταρική καταστροφή κατά την ισχαιμία. Τα επίπεδα του στο αίμα αυξάνονται σε αρκετές παθολογικές καταστάσεις και αναδεικνύουν την εξέλιξη του άξονα καρδιάς – νεφρών. Σε κλινικό επίπεδο, η μέτρησή του χρησιμοποιείται ως βιοδείκτης για τη διάγνωση και την πρόγνωση αρκετών καρδιακών παθήσεων. Ακόμη, τα επίπεδα του BNP ή του προ-πεπτιδίου του (NTprBNP) στο αίμα αποτελούν πλέον χρήσιμους δείκτες της καρδιακής λειτουργίας και στα παιδιά με καρδιαγγειακή νόσο.

Με βάση τα ανωτέρω, δεν αποτελεί έκπληξη η σκέψη ότι τα επίπεδα BNP δύναται να αξιοποιηθούν ως πρώιμος δείκτης καρδιακής δυσλειτουργίας σε παιδιά με ΧΝΝ. Τα τελευταία έτη υπάρχουν αναφορές στη βιβλιογραφία, που αναδεικνύουν τα οφέλη χρήσης του BNP ως δείκτη καρδιαγγειακών παθήσεων σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΧΝΝ.

Η παρούσα προοπτική μελέτη σχεδιάστηκε να ερευνήσει τη συσχέτιση των επιπέδων του BNP στο πλάσμα με δείκτες της νεφρικής και καρδιακής λειτουργίας και άλλους δείκτες κινδύνου για καρδιαγγειακές νόσους, σε παιδιά και εφήβους με ΧΝΝ σταδίου 2-5 και μεταμοσχευμένους, που παρακολουθούντο στο Νεφρολογικό Τμήμα του Ν. Παίδων «Π. & Α. Κυριακού».

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A. ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ (ΧΝΝ)

A1. Ορισμός ΧΝΝ

Ο όρος χρόνια νεφρική νόσος (ΧΝΝ) περιλαμβάνει όλους τους τύπους μειωμένης νεφρικής λειτουργίας, από την επαπειλούμενη νεφρική λειτουργία έως τη σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια [1]. Ο όρος αυτός αντικατέστησε τον αρχαιότερο όρο «χρόνια νεφρική ανεπάρκεια», ο οποίος χρησιμοποιήθηκε έως το 2002. Ως χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ) είχε οριστεί η προοδευτική έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, που χαρακτηριζόταν από μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) σε τιμές κάτω από τα 75 ml / min / 1,73 m² επιφάνειας σώματος [2].

Ο όρος ΧΝΝ θεσπίστηκε το 2002 από το National Kidney Foundation Kidney Disease and Outcome Quality Initiative (NKF KDOQI) Group [2]. Τα δυο ανεξάρτητα κριτήρια για τον ορισμό ΧΝΝ περιλαμβάνουν:

- 1) οποιοδήποτε ασθενή έχει νεφρική βλάβη που διαρκεί περισσότερο από 3 μήνες, που ορίζεται ως δομική ή λειτουργική δυσλειτουργία των νεφρών, με ή χωρίς έκπτωση του GFR και εκδηλώνεται είτε με διαταραχές στην ιστολογία ή στους δείκτες νεφρικής βλάβης, που περιλαμβάνουν παθολογικά ευρήματα από το αίμα, τα ούρα ή τον απεικονιστικό έλεγχο
- 2) GFR μικρότερο των 60ml / min / 1.73m² για 3 ή περισσότερους μήνες, με ή χωρίς νεφρική βλάβη [3]

A2. Στάδια ΧΝΝ

Σύμφωνα με τον νέο ορισμό διακρίνονται 5 στάδια νεφρικής νόσου.

Στάδιο 1: Νεφρική βλάβη με φυσιολογικό ή αυξημένο GFR (>90ml/min/1.73m²)

Στάδιο 2: Μικρή μείωση του GFR (60-89ml/min/1.73m²)

Στάδιο 3: Μέτρια μείωση του GFR (30-59ml/min/1.73m²)

Στάδιο 4: Σοβαρή μείωση του GFR (15-29ml/min/1.73m²)

Στάδιο 5: Νεφρική ανεπάρκεια (GFR<15ml/min/1.73m² ή αιμοκάθαρση) [2-3]

A3. Υπολογισμός GFR

Ως ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) ορίζεται ο όγκος του υγρού που φιλτράρεται από τα νεφρικά σπειράματα, στην κάψα του Bowman, ανά μονάδα χρόνου [4]. Συνεπώς το GFR αντιστοιχεί στο ρυθμό νεφρικής κάθαρσης σε περιπτώσεις όπου η οποιαδήποτε ουσία φιλτράρεται ελεύθερα και ούτε επαναρροφάται ούτε εκκρίνεται από τα νεφρά. Σε αυτήν την περίπτωση, το GFR καταμετρά την ποσότητα της ουσίας στα ούρα, που προέρχεται από έναν συγκεκριμένο όγκο αίματος [5].

Η διαδικασία υπολογισμού του GFR διαφοροποιείται στα παιδιά σε σχέση με τους ενήλικες [6]. Το εκτιμώμενο GFR (estimated GFR, eGFR) θεωρείται πιο αξιόπιστος δείκτης από το GFR [7]. Επί του παρόντος χρησιμοποιούνται 3 διαφορετικές προσεγγίσεις για τον υπολογισμό του GFR στα παιδιά, οι:

- 1) υπολογισμός του GFR με τη χρήση του ύψους και της κρεατινίνης ορού, που προτάθηκε από τον Schwartz. Χρησιμοποιείται σε παιδιά 1-18 ετών και υπολογίζεται με βάση τον τύπο:

$$eGFR = 0,413 \times (\text{ύψος/κρεατινίνη ορού})$$

όπου το ύψος μετριέται σε εκατοστά (cm) και η κρεατινίνη ορού σε mg/dL. Η υπολογιζόμενη τιμή αντιστοιχεί σε mL/min/1.73 m². Η σταθερά k (0,413) τροποποιείται ανάλογα, ώστε να έχει εφαρμογή σε άλλες ηλικίες, καθώς και σε πρόωρα νεογνά [8-10].

- 2) υπολογισμός του GFR με τη χρήση της συστατίνης C (cystatin C) ορού. Χρησιμοποιείται σε παιδιά 1-18 ετών και υπολογίζεται με βάση τον τύπο:

$$eGFR = 70,69 \times (\text{cysC})^{-0.931}$$

όπου η cystatin C ορού μετριέται σε mg/L. Η υπολογιζόμενη τιμή αντιστοιχεί σε mL/min/1.73 m² [11,12].

- 3) υπολογισμός του GFR με τη χρήση της cystatin C, της κρεατινίνης και του αζώτου ουρίας αίματος (BUN). Χρησιμοποιείται σε παιδιά 1-18 ετών και υπολογίζεται με βάση τον τύπο:

$$eGFR = 39.8 \times [\text{ύψος/κρεατινίνη}]^{0.456} \times [1.8/\text{cysC}]^{0.418} \times [30/\text{BUN}]^{0.079} \\ \times [1.076^{\text{ανόρι}}] [1.00^{\text{κορίτσι}}] \times [\text{ύψος}/1.4]^{0.179}$$

όπου το ύψος μετριέται σε μέτρα (m), η κρεατινίνη ορού σε mg/dL η cystatin C ορού σε mg/L και το BUN σε mg/dL. Η υπολογιζόμενη τιμή αντιστοιχεί σε mL/min/1.73 m² [11,12].

Στις περισσότερες περιπτώσεις η πρώτη προσέγγιση επιλέγεται για την αρχική και γρήγορη εκτίμηση του GFR, ενώ οι επόμενες δύο επιλέγονται όταν περισσότερα εργαστηριακά αποτελέσματα είναι διαθέσιμα [13].

A4. Επιδημιολογία ΧΝΝ

Η επίπτωση της ΧΝΝ καθορίζεται δύσκολα στους ενήλικες και ακόμα δυσκολότερα στα παιδιά. Στις ΗΠΑ υπολογίζεται ότι υπήρχαν 26.000.000 ασθενείς με ΧΝΝ την περίοδο μεταξύ 1999-2006 και εκατομμύρια ακόμα σε κίνδυνο να αναπτύξουν ΧΝΝ. Ο επιπολασμός στα παιδιά δεν είναι γνωστός αλλά υπολογίζεται σε 82 περιπτώσεις ανά 1.000.000 ανά έτος, ενώ τα παιδιά με τελικού σταδίου ΧΝΝ υπολογίζονται σε 15 περιπτώσεις ανά 1.000.000 ανά έτος. Η 10ετής επιβίωση σε περιπτώσεις ΧΝΝ που εμφανίστηκε στην εφηβεία είναι 80% [14]. Υπολογίζεται ότι στο σύνολο των ασθενών με ΧΝΝ το 1-2% είναι παιδιά [15].

A5. Αιτιολογία ΧΝΝ

Η ΧΝΝ μπορεί να είναι συγγενής ή επίκτητη. Τα αίτια της ΧΝΝ στα παιδιά, ανάλογα με την ηλικία δείχνονται στον Πίνακα Α1 [3]. Στα μικρότερης ηλικίας παιδιά οφείλεται κυρίως σε ανατομικές ανωμαλίες του ουροποιητικού συστήματος ενώ στα μεγαλύτερα παιδιά σε σπειραματοπάθειες [14].

Πίνακας Α1 Αίτια ΧΝΝ σε παιδιά

Αίτια	Συχνότητα
Σπειραματοπάθειες	33%
Κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση / απόφραξη / λοιμώξεις	25%
Συγγενείς νεφροπάθειες	16%
Νεφρική υποπλασία / απλασία	11%
Αγγειακές δυσπλασίες	5%

A6. Κλινική εικόνα ΧΝΝ

Σε γενικές γραμμές η κλινική εικόνα της ΧΝΝ στα παιδιά περιλαμβάνει 4 στάδια:

- **1° στάδιο:** υπολογίζεται ότι το GFR μειώνεται στο 50-75% του φυσιολογικού για την ηλικία. Οι ασθενείς παραμένουν ασυμπτωματικοί. Στο τέλος του σταδίου αυτού παρατηρείται αύξηση της ουρίας, της κρεατινίνης και της παραθορμόνης.
- **2° στάδιο:** υπολογίζεται ότι το GFR μειώνεται στο 25-50% του φυσιολογικού για την ηλικία. Χαρακτηρίζεται από σοβαρή, ασυμπτωματική πρωτεϊνουρία (>1000mg/dl). Άλλα χαρακτηριστικά ευρήματα είναι η υποσθενουρία και η νυκτουρία. Σε αυτό το στάδιο οι λοιμώξεις και η αφυδάτωση σπανίως αποτελούν πρόβλημα.
- **3° στάδιο:** χαρακτηρίζεται από GFR στο 10-25% του φυσιολογικού για την ηλικία. Κυριαρχούν οι κλινικές εκδηλώσεις της αναιμίας, της οξέωσης, της υπερφωσφαταιμίας και της υπασβασταιμίας, ενώ εμφανίζεται και νεφρική οστεοδυστροφία.
- **4° στάδιο (τελικό):** το GFR βρίσκεται κάτω από το 10% του φυσιολογικού για την ηλικία. Στο στάδιο αυτό κυριαρχούν σοβαρές κλινικές εκδηλώσεις από το νευρικό, το καρδιαγγειακό, το γαστρεντερικό, το μυοσκελετικό και το αιμοποιητικό σύστημα και το παιδί χρήζει άμεσης έναρξης αιμοκάθαρσης [16-17].

A7. Πρόγνωση ΧΝΝ

Η μέση 10ετής επιβίωση των παιδιών με ΧΝΝ κυμαίνεται από 79 έως 82% ενώ η μέση 20ετής επιβίωση κυμαίνεται από 66 έως 79% [18-20]. Η συνολική θνητότητα των παιδιών με ΧΝΝ είναι 30 φορές μεγαλύτερη από την αναμενόμενη λόγω ηλικίας [21]. Η συντριπτική πλειοψηφία των παιδιών με τελικού σταδίου ΧΝΝ θα οδηγηθούν σε μεταμόσχευση νεφρού. Ο μέσος χρόνος από την έναρξη της ΧΝΝ μέχρι την τελικού σταδίου ΧΝΝ ή την μεταμόσχευση νεφρού είναι περισσότερο από 10 έτη για αρχικές τιμές eGFR από 45 - 90 mL/min/1.73 m² και 0.8 έτη για αρχικό eGFR από 15 - 30 mL/min/1.73 m². Τα παιδιά με σπειραματική νόσο έχουν κατ' εκτίμηση 43% λιγότερο μέσο χρόνο μέχρι την εκδήλωση του τελικού σταδίου ΧΝΝ [22].

Πέρα όμως από την επίπτωση της ΧΝΝ στην επιβίωση, σημαντικά θέματα προκύπτουν και από την νοσηρότητα που συνοδεύει τη νόσο. Οι επιπλοκές της ΧΝΝ είναι

πολλές και αφορούν σε σχεδόν όλα τα συστήματα του σώματος. Διαταραχές στην ομοιόσταση του νερού, των ηλεκτρολυτών και του οξεοβασικού ισοζυγίου, δυσθρεψία και καθυστέρηση της αύξησης, μειωμένη άμυνα στις λοιμώξεις και απάντηση στην ανοσοποίηση, αναιμία, υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και πρόωμη αθηροσκληρωτική νόσος είναι μερικές από τις επιπλοκές της ΧΝΝ, κατά την παιδική και εφηβική ηλικία.

A8. Επιπλοκές ΧΝΝ

Πολλές επιπλοκές από διάφορα συστήματα του οργανισμού αναπτύσσονται, καθώς η νεφρική δυσλειτουργία εξελίσσεται. Στις κύριες επιπλοκές της ΧΝΝ στα παιδιά περιλαμβάνονται διαταραχές του ύδατος, των ηλεκτρολυτών και του οξεοβασικού ισοζυγίου, της αύξησης και ανάπτυξης, καθώς επίσης διαταραχές άλλων ορμονών όπως της ερυθροποιητίνης, της ινσουλίνης και των θυρεοειδικών.

A8.1. Διαταραχές στην ομοιόσταση ύδατος, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικού ισοζυγίου

Η ομοιόσταση ύδατος, οξέων και ηλεκτρολυτών είναι ζωτικής σημασίας για πολλές μεταβολικές διεργασίες και τη σωστή λειτουργία των οργάνων του ανθρωπίνου σώματος. Οι νεφροί έχουν ρόλο-κλειδί στη διατήρηση και ρύθμιση αυτής της ομοιόστασης. Η διαταραχή των ρυθμιστικών λειτουργιών, ως αποτέλεσμα της ΧΝΝ, οδηγεί σε διαταραχές του ισοζυγίου ύδατος - ηλεκτρολυτών και της οξεοβασικής ισορροπίας, οι οποίες μπορεί να είναι απειλητικές για τη **ζωή [161]**.

Η διαταραχή της ομοιόστασης ύδατος συμβάλει στην ανάπτυξη καρδιαγγειακών επιπλοκών και χειροτερεύει την πρόγνωση των παιδιών με ΧΝΝ. Η υπερφόρτωση ύδατος οδηγεί σε αύξηση του καρδιακού φορτίου και καρδιαγγειακές επιπλοκές, οι οποίες αποτελούν την κύρια αιτία θνητότητας στα παιδιά με ΧΝΝ [155].

Οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές είναι συχνές στα παιδιά με ΧΝΝ.

Η υπερκαλιαιμία είναι η συχνότερη και σοβαρότερη διαταραχή και επιδεινώνεται όσο εξελίσσεται η ΧΝΝ. Η μειωμένη σπειραματική διήθηση και ικανότητα σωληναριακής απέκκρισης του K^+ , συχνά σε συνδυασμό με δίαιτα πλούσια σε K^+ είναι οι κύριες αιτίες της υπερκαλιαιμίας [29,30]. Άλλες αιτίες είναι: α) η χορήγηση φαρμάκων όπως είναι οι

αναστολείς του συστήματος ρενίνη - αγγειοτενσίνη – αλδοστερόνη, β) η διακυτταρική μετατόπιση του K^+ λόγω της MO, της ανεπάρκειας ινσουλίνης και του ιστικού καταβολισμού π.χ. της αιμόλυσης και γ) ο υπορενιναιμικός υπαλδοστερονισμός [161].

Σε λίγες περιπτώσεις παρατηρείται υποκαλιαιμία π.χ. σε σύνδρομο Fanconi) [2]. Μπορεί επίσης να οφείλεται στη χρήση μη-καλιοσυντηρητικών διουρητικών, στην υπομαγνησραιμία, στην αλκάλωση, σε εμέτους και σε διάρροια [161].

Η υπονατρία είναι επίσης συχνή στην ΧΝΝ, λόγω μειωμένης σπειραματικής διήθησης και σωληναριακής ρύθμισης. Υπερνατρία απαντάται πολύ πιο σπάνια [161].

Οι διαταραχές του μαγνησίου συνήθως υποδιαγιγνώσκονται. Στα ενωρίς στάδια της ΧΝΝ το μαγνήσιο συνήθως δεν διαταράσσεται. Σε πιο προχωρημένα στάδια, μπορεί να παρατηρηθεί υπερ-μαγνησραιμία λόγω της μειωμένης σπειραματικής διήθησης, που μπορεί να πυροδοτηθεί από μια διατροφή πλούσια σε μαγνήσιο ή και από φάρμακα που περιέχουν μαγνήσιο. Υπομαγνησραιμία μπορεί επίσης να παρατηρηθεί σε περιπτώσεις ανεπαρκούς πρόσληψης, μειωμένης εντερικής απορρόφησης και αυξημένης απώλειας π.χ. σε διάρροια [161].

Η κύρια διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας που αναπτύσσεται στους ασθενείς με ΧΝΝ είναι η χρόνια μεταβολική οξέωση (MO). Η επίπτωση αυξάνει όσο εξελίσσεται η ΧΝΝ. Μελέτη που περιέλαβε 3900 ασθενείς με ΧΝΝ σταδίων 2-4 έδειξε ότι MO ($HCO_3^- < 22$ mEq/L) είχε το 7% αυτών με ΧΝΝ σταδίου 2, το 23% αυτών με ΧΝΝ σταδίου 3 και το 33% αυτών με ΧΝΝ σταδίου 4. Στα πρώιμα στάδια της νόσου η MO συνοδεύεται από φυσιολογικό χάσμα ανιόντων (XA), ενώ στα πιο προχωρημένα ($GFR < 30$ ml/min/1,73m²) χαρακτηρίζεται από αυξημένο XA [161].

Οι κύριοι παθογενετικοί μηχανισμοί που προκαλούν μεταβολική οξέωση σε παιδιά με ΧΝΝ είναι η μειωμένη επαναρρόφηση διττανθρακικών, η μειωμένη σύνθεση αμμωνίας και η μειωμένη αποβολή οξέων από τους νεφρούς. Γενικά, η πτώση του GFR κάτω από 50% του φυσιολογικού συνοδεύεται από μείωση της επαναρρόφησης των διττανθρακικών, η οποία οδηγεί σε οξέωση [2,28].

Η MO στην ΧΝΝ προκαλεί καταβολισμό των πρωτεϊνών και εκροή ασβεστίου από τα οστά με αποτέλεσμα σαρκοπενία και απομετάλλωση των οστών [2, 28, 161]. Ακόμη, συνοδεύεται από διαταραχή της αυξητικής ορμόνης και ινσουλίνης και από καθυστέρηση

της αύξησης. Τέλος, οδηγεί σε ταχύτερη χειροτέρευση της νόσου και σε αυξημένη θνησιμότητα [161].

A8.2. Διαταραχές στη θρέψη και αύξηση

Η ΧΝΝ επηρεάζει με πολλούς μηχανισμούς την αύξηση και την ωρίμανση του οργανισμού [23]. Η πλειονότητα των παιδιών με ΧΝΝ παρουσιάζει σημαντική καθυστέρηση της αύξησης.

Η καχεξία στα παιδιά με ΧΝΝ δεν έχει μελετηθεί επαρκώς σε σχέση με τους ενήλικες. Κύριοι γενεσιουργοί παράγοντες είναι η ανορεξία, η αυξημένη κατανάλωση θερμίδων, ακόμα και σε επαρκή πρόσληψη, λόγω του αυξημένου μεταβολικού ρυθμού και ο μυϊκός καταβολισμός. Άλλοι παράγοντες που συντελούν στην καχεξία είναι η συστηματική φλεγμονή και ενδοκρινολογικές διαταραχές. Η εξασφάλιση ικανοποιητικών θερμίδων είναι θεμελιώδους σημασίας για την σωματική και νευροαισθητηριακή ανάπτυξη, κυρίως στα νεότερα παιδιά με ΧΝΝ [26].

Το μέσο ύψος των παιδιών με ΧΝΝ είναι τουλάχιστον 1,5 σταθερές αποκλίσεις κάτω από την μέση τιμή για την ηλικία και το φύλο [3,38]. Παράγοντες που σχετίζονται με την καθυστέρηση της αύξησης είναι η μεταβολική οξέωση (αναστέλλει την παλμική έκκριση και έκφραση της αυξητικής ορμόνης), η μειωμένη θερμιδική πρόσληψη, η μεταβολική νόσος των οστών, η ελαττωμένη παραγωγή γοναδοτρόπων ορμονών, η αντίσταση στην αυξητική ορμόνη και τα αυξημένα επίπεδα πρωτεϊνών που δεσμεύουν τον IGF-1 [24] [17].

Συχνά, οι ασθενείς με ΧΝΝ εμφανίζουν καθυστέρηση στην έναρξη της εφηβείας, ενώ η έναρξη της εφηβείας τελικά μπορεί να επιδεινώσει περαιτέρω την νεφρική λειτουργία [25]. Η καθυστέρηση της σεξουαλικής ωρίμανσης οφείλεται στα μειωμένα επίπεδα της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης και της τεστοστερόνης που παρατηρούνται σε έφηβους με ΧΝΝ [17].

Η επιθετική αντιμετώπιση της ανορεξίας, η επαρκής θερμιδική κάλυψη και η σωστή διαχείριση των ασθενών με συμβουλευτική από ειδικό διατροφολόγο είναι ζωτικής σημασίας για τα παιδιά με ΧΝΝ. Η έγκαιρη και αποτελεσματική, κατά το δυνατόν,

αντιμετώπιση των επιπλοκών της νόσου, είναι πολύ σημαντική για την ικανοποιητική αύξηση και ανάπτυξη των παιδιών και εφήβων με ΧΝΝ. Η υπαλβουμιναιμία και η κακή θρέψη είναι προγνωστικοί δείκτες αυξημένης θνητότητας σε παιδιά με ΧΝΝ [27].

A8.3. Ευαισθησία στις λοιμώξεις και ανοσοαπάντηση στους εμβολιασμούς

Οι ασθενείς με ΧΝΝ και ουραιμία παρουσιάζουν μειωμένη ανοσολογική άμυνα και συχνότερη εμφάνιση λοιμώξεων. Επιπλέον, παρουσιάζουν καθυστέρηση στην επούλωση των τραυμάτων [17].

Όλα τα παιδιά με ΧΝΝ, ακόμα και αυτά που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού, πιθανά θα έχουν μειωμένη απάντηση στα εμβόλια και/ή μειωμένη διάρκεια ανοσίας. Οι κύριοι αιτιολογικοί παράγοντες είναι η ίδια η νόσος ή η ληφθείσα θεραπεία. Ιδιαίτερη προσοχή χρήζουν τα εμβόλια της ηπατίτιδας Β και του πνευμονιοκόκκου. Οι ασθενείς υπό αιμοκάθαρση βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για λοίμωξη από ηπατίτιδα Β και συστήνεται συχνός έλεγχος αντισωμάτων [31]. Επιπρόσθετα, ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο και ΧΝΝ βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για πνευμονιοκοκκικές λοιμώξεις και γι' αυτό συστήνεται εμβολιασμός τόσο με το 13δύναμο συζευγμένο όσο και με το 23δύναμο πολυσακχαριδικό εμβόλιο [2,37].

A8.4. Αιματολογικές διαταραχές

Οι ασθενείς με ΧΝΝ παρουσιάζουν ποικίλες αιματολογικές διαταραχές, οι οποίες συσχετίζονται με την διάρκεια και το στάδιο της νόσου.

Η αναιμία είναι η πιο συχνή αιματολογική διαταραχή στα παιδιά με ΧΝΝ, με την επίπτωση να αυξάνεται όσο εξελίσσεται η νόσος. Παρατηρείται σε σχεδόν όλα τα παιδιά που είναι σε αιμοκάθαρση. Η αναιμία είναι συνήθως νορμόχρωμη, νορμοκυτταρική [3, 17]

Η αιτιολογία της είναι πολυπαραγοντική. Η συχνότερη αιτία είναι η μειωμένη ερυθροποίηση, κυρίως λόγω ανεπάρκειας της ερυθροποιητίνης, αλλά και της παρουσίας αναστολέων της ερυθροποίησης και της ίνωσης του μυελού των οστών. Οι διαταραχές είναι πιο έντονες σε περιπτώσεις υπερπαραθυρεοειδισμού. Άλλες αιτίες είναι η βράχυνση του χρόνου ζωής των ερυθρών λόγω αιμόλυσης που οφείλεται σε εξωσωματικούς

παράγοντες, η απώλεια αίματος και η ανεπάρκεια σιδήρου και βιταμινών (π.χ. φυλικού οξέος). Τέλος, η χρόνια φλεγμονή, η συστηματική νόσος και η έμμηνος ρύση προκειμένου για έφηβες, είναι παράγοντες που συμβάλουν στην εγκατάσταση της αναιμίας [3, 17].

Οι ασθενείς παρουσιάζουν κόπωση, ανορεξία, μειωμένη αντοχή στην άσκηση, κατάθλιψη και διαταραχές του ύπνου [3]. Η παρουσία αναιμίας μειώνει αισθητά την ποιότητα ζωής των παιδιών με ΧΝΝ. Παράλληλα, επιβαρύνει τις επιπλοκές από το καρδιαγγειακό σύστημα, αυξάνει τη θνητότητα, ενώ μειώνει την πιθανότητα εύρεσης συμβατού δότη, λόγω της ευαισθητοποίησης σε διαφορετικά HLA μέσω των πολλαπλών μεταγγίσεων [32].

Εξαιτίας όλων των ανωτέρω, η συστηματική παρακολούθηση της αιμοσφαιρίνης και των επιπέδων σιδήρου είναι πολύ σημαντική για τα παιδιά με ΧΝΝ. Τα επίπεδα για την έναρξη ερυθροποιητικής διαφέρουν ανάλογα με το φύλο και την ηλικία [33]. Μελέτες σε εφήβους με ΧΝΝ ανέδειξαν τη σημασία της χορήγησης σιδήρου σε παιδιά με ΧΝΝ και θέσπισαν ως όρια επιτυχούς ρύθμισης της αναιμίας, επίπεδα φερριτίνης >100 ng/ml και κορεσμού τρανφερίνης >20% [34] Προτιμότερη οδός χορήγησης παραμένει η από του στόματος [35].

Θρομβοκυττάρωση ή θρομβοπενία απαντώνται επίσης σε ασθενείς με ΧΝΝ.

Μελέτη σε παιδιά με ΧΝΝ έδειξε ότι 41% είχαν θρομβοκυττάρωση. Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, που αποδίδεται στις ουραιμικές τοξίνες, διεγείρει την θρομβωτική διεργασία αυξάνοντας τον κίνδυνο θρομβώσεων.

Η θρομβοπενία παρατηρείται συχνότερα σε ασθενείς που είναι σε αιμοδιάλυση και είναι συνήθως πολυπαραγοντικής αιτιολογίας. Αποδίδεται σε μειωμένη παραγωγή και αυξημένη καταστροφή των αιμοπεταλίων. Η μειωμένη παραγωγή μπορεί να είναι αποτέλεσμα της υποθρεψίας, της ανεπάρκειας βιταμινών, των λοιμώξεων και φαρμάκων. Η αυξημένη καταστροφή μπορεί να είναι ανοσο-ελεγχόμενη π.χ. σε συστηματικό ερυθματώδη λύκο, να οφείλεται στη χορήγηση φαρμάκων π.χ. ηπαρίνης (σχηματισμός αντισταμοπεταλιακών αντισωμάτων) ή σε μηχανικούς παράγοντες π.χ. εξωσωματική κυκλοφορία, μεμβράνες διάλυσης.

Γενικά, η δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων είναι συχνότερη σε προχωρημένα στάδια ΧΝΝ, με τους ασθενείς που είναι σε αιμοκάθαρση να έχουν αυξημένο κίνδυνο τόσο αιμορραγίας όσο και **θρόμβωσης** [163].

Διαταραχές των λευκών αιμοσφαιρίων επίσης παρατηρούνται σε παιδιά με ΧΝΝ. Μελέτη έδειξε ότι το 28% των παιδιών με ΧΝΝ είχαν λευκοκυττάρωση, με διαφοροποίηση του τύπου των λευκών. Ο αυξημένος αριθμός λευκών αποτελεί προγνωστικό παράγοντα της εξέλιξης της ΧΝΝ [164].

A8.5. Νευροαναπτυξιακές διαταραχές

Τα παιδιά με ΧΝΝ βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση νευροαναπτυξιακών διαταραχών. Μεγαλύτερο κίνδυνο διατρέχουν οι ασθενείς που εμφανίζουν υπέρταση, οι οποίοι φαίνεται να έχουν χαμηλότερο IQ από τα υγιή παιδιά της ηλικίας τους και τους ασθενείς με ΧΝΝ χωρίς υπέρταση [36]. Σε σύγκριση με τους συνομήλικους τους, τα παιδιά με ΧΝΝ έχουν συχνότερα μειωμένη σχολική απόδοση. Οι νευροαναπτυξιακές δοκιμασίες, οι δοκιμασίες μνήμης και εκτελεστικής λειτουργίας επηρεάζονται ανάλογα με το βαθμό της ΧΝΝ [36].

Η ουραιμική εγκεφαλοπάθεια στα παιδιά εκδηλώνεται με μη ειδικά συμπτώματα όπως ατονία, κόπωση και κατάθλιψη, ενώ σε πιο προχωρημένο στάδιο μπορεί να εμφανιστούν μούκλωνος, μπερδεμένη ομιλία, σύγχυση, σπασμοί και ψύχωση [17].

A8.6. Μυοσκελετικές επιπλοκές

Η ΧΝΝ συνοδεύεται από μείωση της μυϊκής μάζας, δύναμης και λειτουργίας, η οποία φέρεται ως σαρκοπενία. Σε προχωρημένα στάδια ΧΝΝ, η ικανότητα άσκησης μειώνεται και εγκαθίσταται μυϊκή αδυναμία και τελικά ατροφία. Κριτικό ρόλο στην φερόμενη ως «επίκτητη μιτοχονδριακή μυοπάθεια» της ΧΝΝ παίζουν η μείωση της αναπνευστικής μιτοχονδριακής λειτουργίας, μυϊκής μιτοχονδριακής μάζας και παραγωγής ενέργειας στο σκελετικό μυ.

Η ΧΝΝ επηρεάζει την επικοινωνία μεταξύ μυϊκού ιστού και **οστών** [162].

Όσο η νεφρική λειτουργία μειώνεται, παρατηρούνται σημαντικές διαταραχές στο μεταβολισμό του ασβεστίου και των φωσφορικών και στο οξεοβασικό ισοζύγιο, που οδηγούν σε νεφρική ραχίτιδα και καθυστέρηση αύξησης [17].

Η εφηβεία είναι μία κρίσιμη περίοδος για την ανάπτυξη του σκελετού σε όλα τα παιδιά και κυρίως στα παιδιά με ΧΝΝ [39]. Τα αυξημένα επίπεδα ουρίας επηρεάζουν τόσο την οστική μάζα όσο και την οστική δομή, μειώνοντας την ποιότητα ζωής των παιδιών με ΧΝΝ. Μάλιστα, οι ενδαγγειακές αποτιτανώσεις που σχετίζονται με την ΧΝΝ θεωρούνται πλέον προδιαθεσικοί παράγοντες για την επιδείνωση της καρδιαγγειακής νόσου που επιπλέκει την ΧΝΝ και για την αύξηση της θνητότητας [40].

Η τριάδα της οστικής νόσου, των διαταραχών της ομοιόστασης υγρών και ηλεκτρολυτών και της καρδιαγγειακής νόσου, στους ασθενείς με ΧΝΝ, ονομάζεται πλέον ΧΝΝ-διαταραχή των οστών και των μετάλλων [33,41]. Αποδίδεται σε διαταραχή των μηχανισμών επικοινωνίας μεταξύ του σκελετού, των νεφρών και των παραθυρεοειδών [40]. Η διαταραχή οδηγεί σε αλλαγές των επιπέδων ασβεστίου, φωσφόρου, παραθορμόνης και βιταμίνης D [42]. Εκδηλώνεται με οστικά άλγη, μυοπάθεια, κατάγματα και καρδιαγγειακές επασβεστώσεις και συνοδεύεται από σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα. [39].

Η παρακολούθηση των βιοχημικών δεικτών, όπως είναι το ασβέστιο, ο φωσφόρος, και η αλκαλική φωσφατάση και των ορμονών όπως είναι η παραθορμόνη και η βιταμίνη D, είναι σημαντική για την πρόληψη ή ελαχιστοποίηση των επιπλοκών της διαταραχής [23]. Το χρυσό στάνταρ για τη διάγνωση είναι η βιοψία οστού, η οποία έχει ένδειξη σε περιπτώσεις παθολογικού κατάγματος και υπερασβεστιαϊμίας [34,43]. Η έγκαιρη θεραπεία με 1,25 (OH)₂ βιταμίνη D (ή 1α vitamin D) καθυστερεί την εμφάνιση του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού [23,43].

A8.7. Ενδοκρινικές & Μεταβολικές διαταραχές

Με την αναγνώριση των νεφρών σαν ένα ενδοκρινικό όργανο, η ΧΝΝ μπορεί να επηρεάσει την λειτουργία όλων των ενδοκρινικών συστημάτων. Η μη παραγωγή ερυθροποιητίνης οδηγεί σε αναιμία. Η ΧΝΝ επιπλέκεται από αντίσταση στην ινσουλίνη, αντίσταση στην αυξητική ορμόνη, διαταραχή θυρεοειδικής και παραθυρεοειδικής

λειτουργίας [17]. Πολλές μεταβολικές διαταραχές επιπλέκουν την ΧΝΝ μεταξύ των οποίων η δυσλιπιδαιμία και η υπερομοκυστεϊναιμία.

A.8.7.1. Υπερινσουλιναιμία - Αντίσταση στην ινσουλίνη -Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

Η παρουσία υπερινσουλιναιμίας και αντίστασης στην ινσουλίνη έχει συσχετιστεί με καρδιαγγειακές επιπλοκές και ταχύτερη εξέλιξη της νόσου σε ασθενείς με ΧΝΝ [156]. Πέρα από τις καρδιαγγειακές επιπλοκές, η ινσουλίνη προκαλεί και άμεσες βλάβες στο νεφρικό παρέγχυμα [156]. Μελέτες επίσης έχουν αναδείξει αυξημένη επίπτωση παθολογικής καμπύλης γλυκόζης και αυξημένου δείκτη HOMA σε παιδιά πριν την μεταμόσχευση [157]. Αντίστοιχη εικόνα εμφανίζονται σε παιδιά με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ως επιπλοκή της ΧΝΝ. Οι Lai et al., προτείνουν τη μέτρηση των επιπέδων ινσουλίνης και TNF-α ως πρώιμους δείκτες παρακολούθησης καρδιαγγειακών διαταραχών και διαταραχών θρέψης [157].

A.8.7.2. Δυσλιπιδαιμία

Η δυσλιπιδαιμία αποτελεί συχνή διαταραχή σε παιδιά με ΧΝΝ. Σε μελέτη 391 παιδιών με ΧΝΝ διαπιστώθηκε ότι το 45% είχαν τουλάχιστον μια διαταραχή των λιπιδίων-λιποπρωτεϊνών (αυξημένα τριγλυκερίδια ή μειωμένη HDL ή αυξημένη μη -HDL) και το 20% είχε μικτή δυσλιπιδαιμία. Το 33% είχε αυξημένα τριγλυκερίδια, το 21% χαμηλή HDL-χοληστερόλη και το 16% αυξημένη μη- HDL-χοληστερόλη. Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση δυσλιπιδαιμίας αποτελούν το μειωμένο GFR, η αντίσταση στην ινσουλίνη και η παχυσαρκία. Η ελαφρά πρωτεϊνουρία έχει συσχετιστεί με αυξημένα τριγλυκερίδια και μειωμένη HDL, ενώ η νεφρωσικού τύπου με αυξημένα τριγλυκερίδια και αυξημένη μη-HDL-χοληστερόλη. Το μειωμένο GFR αυξάνει τον κίνδυνο για μικτή δυσλιπιδαιμία [53].

A8.7.3. Υπερπαραθυρεοειδισμός

Η ΧΝΝ συσχετίζεται με διαταραχή στον μεταβολισμό του ασβεστίου και την οστική ισορροπία, τα οποία επιδεινώνονται με την πρόοδο της νεφρικής νόσου. Βιοχημικά παρατηρείται αύξηση της παραθορμόνης και ελάττωση των επιπέδων της 1,25 διυδροξυβιταμίνης D. Η σύνθεση και η έκκριση της παραθορμόνης διεγείρεται διαρκώς, οδηγώντας

σε δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό. Πέρα από τις ηλεκτρολυτικές διαταραχές, η τροποποιημένη έκφραση των υποδοχέων της βιταμίνης D και του ασβεστίου ενισχύουν την υπερπαραγωγή παραθορμόνης. Η αυξημένη παραθορμόνη συνοδεύεται από υπερπλασία των παραθυρεοειδών αδένων. Στα τελικά στάδια της ΧΝΝ παρατηρείται μειωμένη αντίσταση των υποδοχέων παραθορμόνης λόγω της χρόνιας έκθεσης τους στην ορμόνη [158].

Δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό παρουσιάζουν τα περισσότερα παιδιά με απώλεια του 25-50% της νεφρικής λειτουργίας.

A.8.7.4. Χρόνια φλεγμονή

Η ΧΝΝ συνοδεύεται από χρόνια φλεγμονή, η οποία έχει άμεση συσχέτιση με το GFR και είναι εντονότερη στους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση. Πολλοί παράγοντες συσχετίζονται με τη χρόνια φλεγμονή στην ΧΝΝ. Σε αυτούς περιλαμβάνονται η αυξημένη παραγωγή και η μειωμένη κάθαρση των προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών, το οξειδωτικό στρες και η χρόνια οξέωση, οι χρόνιες και επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις, κυρίως σε ασθενείς υπό περιτοναϊκή κάθαρση και ο διαταραγμένος μεταβολισμός του **λιπώδους ιστού** [165].

A.8.8.Καρδιαγγειακές επιπλοκές

Το προσδόκιμο επιβίωσης των παιδιών με ΧΝΝ είναι χαμηλότερο από αυτό του γενικού πληθυσμού. Το προσδόκιμο των παιδιών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση υπολείπεται κατά 50 έτη και αυτών που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση νεφρού κατά 25 έτη από αυτό του γενικού πληθυσμού. Η κυριότερη αιτία νοσηρότητας και θνητότητας σε κάθε ηλικία είναι οι επιπλοκές από το καρδιαγγειακό σύστημα [48]. Η καρδιαγγειακή νόσος φαίνεται ότι ευθύνεται για το 40% των θανάτων σε παιδιά με ΧΝΝ τελικού σταδίου [49].

Οι συχνότερες επιπλοκές από το καρδιαγγειακό σύστημα στα παιδιά με ΧΝΝ είναι οι αρρυθμίες (19.6%), οι βαλβιδοπάθειες (11.7%), η μυοκαρδιοπάθεια (9.6%) και ο αιφνίδιος θάνατος (2.8%). [49]. Περικαρδιακή συλλογή και περικαρδίτιδα μπορεί να εμφανιστούν σε αυξημένη συχνότητα όταν η ουρία ξεπερνά τα 80 mg/d L [17].

Οι παιδιατρικοί ασθενείς με ΧΝΝ έχουν αυξημένη επίπτωση παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, με σημαντικότερο την υπέρταση [3]. Η συμμετοχή του

καρδιαγγειακού συστήματος στα παιδιά με ΧΝΝ σπάνια εκδηλώνεται με αθηροσκλήρωση [48].

Η ΧΝΝ επιδρά στο καρδιαγγειακό σύστημα κυρίως μέσω τριών επιπλοκών της, της υπέρτασης, της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας και της δυσλιπιδαιμίας [44].

Υπέρταση: Μεγάλη μελέτη από τις ΗΠΑ, έδειξε ότι το 54% των παιδιών είχαν συστολική ή διαστολική αρτηριακή πίεση πάνω από την 95^η εκατοστιαία θέση για την ηλικία τους ή ιστορικό υπέρτασης υπό φαρμακευτική αγωγή. Από τους ασθενείς που ήταν σε αντιυπερτασική θεραπεία, το 48% παρέμεναν αρρυθμιστοι. Παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση υπέρτασης ήταν το άρρεν φύλο, η μικρότερη διάρκεια της ΧΝΝ και η έλλειψη αποτελεσματικής θεραπείας. Αποτελεσματικότερη θεραπεία θεωρείται ο συνδυασμός αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ) και αναστολέα του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II [45]. Αντίστοιχες μελέτες κατέληξαν σε ανάλογα συμπεράσματα [46]. Σε άλλη μελέτη διαπιστώθηκε συσχέτιση της υπέρτασης με την εξέλιξη της ΧΝΝ. Η 5ετής παρακολούθηση παιδιών με υπέρταση από ΧΝΝ ανέδειξε ότι η εντατική ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, κυρίως με αναστολείς ΜΕΑ, καθυστέρησε την εξέλιξη της ΧΝΝ σε σχέση με τα παιδιά που είχαν αρρυθμιστη αρτηριακή πίεση. Άλλωστε η χαμηλότερη τιμή αρτηριακής πίεσης συσχετίστηκε με καλύτερη νεφρική λειτουργία [47].

Ένα συχνό φαινόμενο αποτελεί η εμφάνιση φυσιολογικής αρτηριακής πίεσης κατά την κλινική εξέταση, αλλά σημαντικής υπέρτασης σε άλλες ώρες της ημέρας. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται συγκεκαλυμμένη υπέρταση και σχετίζεται με αυξημένες βλάβες στα όργανα-στόχους [50]. Σε μελέτη 366 παιδιών με ΧΝΝ αναδείχθηκε ότι ενώ μόνο το 18% από αυτά είχε διαπιστωμένη αρτηριακή υπέρταση, το 38% του συνόλου των παιδιών της μελέτης είχαν υπερηχογραφικά ευρήματα καρδιακών αλλοιώσεων λόγω υπέρτασης. Παράλληλα το 71% των παιδιών με συγκεκαλυμμένη υπέρταση δεν λάμβαναν την κατάλληλη αντιυπερτασική αγωγή. Το 17% των παιδιών με ΧΝΝ είχε υπερτροφία της αριστερής κοιλίας ενώ το 9% είχε σοβαρή καρδιακή αναδιαμόρφωση (remodeling) [51].

Υπερτροφία της αριστερής κοιλίας: Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνισή της είναι η υπέρταση, η συγκεκαλυμμένη υπέρταση, η αναιμία και το θήλυ φύλο. Η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας είναι συχνότερη σε ασθενείς με υπέρταση (34%) ή συγκεκαλυμμένη

υπέρταση (20%) σε σχέση με τους ασθενείς με φυσιολογική αρτηριακή πίεση (8%) [51,52].

Δυσλιπιδαιμία: σελίδα 32

A.8.9. Άλλες επιπλοκές της ΧΝΝ

Δωδεκαδακτυλικό έλκος: Στην ουραιμία η επίπτωση 12/κού έλκους αυξάνεται. Αυτό πιθανόν οφείλεται στην αυξημένη γαστρίνη αίματος, η οποία οφείλεται στην μειωμένη απέκκρισή της λόγω της έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας [17].

Ουραιμική πνευμονία: Είναι μια ακραία μορφή πνευμονικού οιδήματος. Το πνευμονικό οίδημα μπορεί να ακολουθήσει υπερφόρτωση και αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια λόγω κακοήθους υπέρτασης [17].

B. ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ Ή Β- ΤΥΠΟΥ ΝΑΤΡΙΟΥΡΗΤΙΚΟ ΠΕΠΤΙΔΙΟ (BNP)

B1. Οικογένεια νατριουρητικών πεπτιδίων (NPs)

Το **εγκεφαλικό ή Β-τύπου νατριουρητικό πεπτιδίδιο (B-type natriuretic peptide, BNP)**, ανήκει σε μια οικογένεια που αποτελείται από άλλους δύο δομικά σχετιζόμενους ορμονικούς/παρακρινείς παράγοντες, το κολπικό νατριουρητικό πεπτιδίδιο (Atrial natriuretic, ANP) και το C-τύπου νατριουρητικό πεπτιδίδιο (C-type natriuretic peptide, CNP) [57, 97].

Το ANP είναι το 1^ο νατριουρητικό πεπτιδίδιο που ανακαλύφθηκε και αυτό αναφερόταν κυρίως στην τρέχουσα βιβλιογραφία. Το BNP είναι το 2^ο μέλος της οικογένειας των NPs, το οποίο αρχικά ονομάστηκε εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτιδίδιο, γιατί η κάθαρση και η ανάλυση της αλληλουχίας του προήλθαν από εγκέφαλο χοίρου [97]. Όμως, μεταγενέστερες μελέτες έδειξαν ότι είχε υψηλότερη συγκέντρωση στις καρδιακές κοιλίες των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και άρχισε να αναφέρεται πλέον ως B-τύπου νατριουρητικό πεπτιδίδιο [97]. Τέλος, το 3ο μέλος της οικογένειας των NPs, το CNP, ανακαλύφθηκε το 1991 από εκχυλίσματα εγκεφάλου χοίρου, από την ικανότητά του να χαλαρώνει τον λείο μυ [97].

Τα NP_s κτώνται ενδοκυττάρια, από πρόδρομα πολυπεπτιδία, στις βιολογικά δραστικές τους μορφές. Αν και κάθε πρόδρομος μορφή κωδικοποιείται από ξεχωριστά γονίδια, οι 3 ενεργείς μορφές έχουν παρόμοια αμινική δομή, που περιέχει ένα δισουλφιδικό δακτύλιο από 17-αμινοξέα, με ποικίλες C και N-τελικές ουρές [57].

Τα NP_s αποτελούν ένα ενδοκρινικό σύστημα που εμπλέκεται στη διατήρηση της ομοιοστασίας των υγρών του σώματος και της αρτηριακής πίεσης, ρυθμίζοντας την καρδιακή και τη νεφρική λειτουργία [57].

B2. Υποδοχείς νατριουρητικών πεπτιδίων

Τα NP_s δρουν στα κύτταρα στόχους αφού συνδεθούν με υποδοχείς της μεμβράνης πλάσματος, τους NP-υποδοχείς [60]. Είναι γνωστοί 3 πρωτεΐνες που συνδέουν τα νατριουρητικά πεπτιδία οι:

- Υποδοχέας A (Natriuretic peptide receptor A, NPR-A) ή γουανυλική κυκλάση A (GC-A) που συνδέει κυρίως το ANP και το BNP. Καταλύει τη μετατροπή του GTP σε κυκλικό GMP, τον κύριο 2ο αγγελιοφόρο των νατριουρητικών πεπτιδίων.

Το ανθρώπινο γονίδιο για τον NPR-A βρίσκεται στο χρωμόσωμα 1q21–22. Ο NPR-A δεσμεύει τα νατριουρητικά πεπτιδία κατά σειρά προτίμησης: ANP \geq BNP \geq CNP. Ο NPR-A εκφράζεται στην καρδιά, τον αγγειακό λείο μυϊκό ιστό, τους νεφρούς, τα επινεφρίδια, τους πνεύμονες, τον εγκέφαλο, τον λιπώδη ιστό και τους όρχεις [61, 62, 97].
- Υποδοχέας B (Natriuretic peptide receptor B, NPR-B) ή γουανυλική κυκλάση B (GC-B) που συνδέει κυρίως το CNP. Όπως και ο NPR-A, καταλύει τη μετατροπή του GTP σε κυκλικό GMP, τον κύριο 2ο αγγελιοφόρο των νατριουρητικών πεπτιδίων.

Το ανθρώπινο γονίδιο για τον NPR-B βρίσκεται στο χρωμόσωμα 9p12–21. Ο NPR-B δεσμεύει τα νατριουρητικά πεπτιδία κατά σειρά προτίμησης: CNP \geq ANP \geq BNP. Ο NPR-B εκφράζεται στον εγκέφαλο, την καρδιά, τον αγγειακό λείο μυϊκό ιστό, τους νεφρούς, το ήπαρ, τους πνεύμονες, την μήτρα, τα οστά και τους ινοβλάστες [61, 62, 63, 97].
- Υποδοχέας C (Natriuretic peptide receptor C, NPR-C), στερείται δραστηριότητας γουανυλικής κυκλάσης. Η κύρια λειτουργία του είναι η κάθαρση των κυκλοφορούντων νατριουρητικών πεπτιδίων, μέσω εσωτερίκευσης και διάσπασης, για αυτό και είναι γνωστός ως υποδοχέας κάθαρσης. Επομένως, ο NPR-C, ελέγχει κυρίως τις τοπικές συγκεντρώσεις νατριουρητικών πεπτιδίων, αν και πολλές ομάδες έχουν αναφέρει λειτουργίες σηματοδότησης και για αυτόν [97].

Το ανθρώπινο γονίδιο για τον NPR-C βρίσκεται στο χρωμόσωμα 5p13–14. Ο NPR-C είναι ο πιο ευρέως εκφρασμένος νατριουρητικός πεπτιδικός υποδοχέας και δεσμεύει τα νατριουρητικά πεπτιδία κατά σειρά προτίμησης: ANP > CNP \geq BNP. Ο NPR-C εκφράζεται στην καρδιά, τον αγγειακό λείο μυϊκό ιστό, τον εγκέφαλο, τους νεφρούς, τα επινεφρίδια και το μεσεντέριο [97].

Με την ενεργοποίηση των υποδοχέων σε διαφορετικούς ιστούς, τα νατριουρητικά πεπτιδία μεσολαβούν σε μια ποικιλία φυσιολογικών δράσεων που κυμαίνονται από τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης έως την ενδοχονδρική οστεοποίηση [59, 97].

B3. Δράσεις νατριουρητικών πεπτιδίων

Οι φυσιολογικές δράσεις του συστήματος των ΝΡς σε υγιή άτομα αλλά και σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο δεν είναι πλήρως διευκρινισμένες. Στις δράσεις τους περιλαμβάνονται [58]:

- νατριούρηση
- διούρηση
- αγγειοδιαστολή
- αντι-ινώδης δράση
- αντι-υπερτροφική δράση
- κυτταροπροστατευτική δράση
- αντιφλεγμονώδεις δράσεις
- νευροχυμική ρύθμιση, όπως:
 - αναστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS)
 - αναστολή του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ)
 - αναστολή της ενδοθηλίνης

Εκτός ελαχίστων εξαιρέσεων τα ΝΡς δρουν αντιρρυθμιστικά στο RAAS. Οι νατριουρητικοί παράγοντες έχουν άμεση δράση στο νεφρικό σωληνάριο, όπου αναστέλλουν τη δια μέσου της αγγειοτενσίνης II προκαλούμενη μεταφορά νατρίου και νερού στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, καθώς και τη μεταφορά νερού στο φλοιώδες αθροιστικό σωληνάριο, μέσω ανταγωνισμού της δράσης της βαζοπρεσσίνης. Ακόμη, μειώνουν τις συγκεντρώσεις ρενίνης-αλδοστερόνης και αναστέλλουν την, από την αγγειοτενσίνη II διεγερόμενη, έκκριση αλδοστερόνης [59].

B4. Καρδιακά νατριουρητικά πεπτιδία (ANP, BNP)

Πρόκειται για τα δύο νατριουρητικά πεπτιδία που συνδέονται στον υποδοχέα Α. Το ANP είναι μια πεπτιδική ορμόνη 28 αμινοξέων που παράγεται κυρίως στους κόλπους της

καρδιάς. Το BNP είναι μια πεπτιδική ορμόνη 32 αμινοξέων που παράγεται κυρίως στις κοιλίες της καρδιάς [64].

Η σύνθεση, η έκκριση και η κάθαρση του BNP διαφέρει από αυτή του ANP [65]. Το ανωτέρω υποδηλώνει τη διαφοροποίηση του ρόλου και των δράσεων των δύο πεπτιδίων και τη βασική δράση του BNP ως νατριουρητικό πεπτίδιο [66].

Τόσο το ANP όσο και το BNP εκκρίνονται κυρίως σε απάντηση στην αυξημένη τάση των καρδιακών τοιχωμάτων. Το ANP παράγεται σε μικρές ώσεις σε απάντηση των οξέων αλλαγών της πίεσης στους καρδιακούς κόλπους, σαν απάντηση στη διάταση και είναι δείκτης υπερφόρτωσης όγκου. Αντίθετα η ρύθμιση του BNP γίνεται σε επίπεδο γονιδιακής έκφρασης και με σταθερό ρυθμό έκκρισης, ως απάντηση σε χρόνια αλλαγή των πιέσεων στους κόλπους και στις κοιλίες της καρδιάς [67].

Επιπρόσθετα, άλλοι παράγοντες, όπως διαφοροποιήσεις στην αγγιοτενσίνη II και την ενδοθηλίνη 1, τροποποιούν την έκκριση τους. Τέλος, η ηλικία, το φύλο και η νεφρική λειτουργία επηρεάζουν την έκκριση και τις δράσεις τους [64].

Τα καρδιακά NP φαίνεται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στην προστασία της καρδιάς από τη μυοκαρδιακή υπερτροφία και την επακόλουθη διάμεση ίνωση.

Τα επίπεδα τους στο πλάσμα αυξάνονται σε αρκετές παθολογικές καταστάσεις (**Πίνακας Β1**) [159,160] και αναδεικνύουν την εξέλιξη του άξονα καρδιάς – νεφρών [61].

Ανασυνδυσασμένο ανθρώπινο ANP και BNP κυκλοφορούν και είναι χρήσιμα για την αντιμετώπιση της οξείας μη-αντιρροπούμενης καρδιακής ανεπάρκειας, για την προστασία του μυοκαρδίου και του νεφρικού παρεγχύματος, ενόψει καρδιακής χειρουργικής επέμβασης και για να εμποδίσουν την καρδιακή αναδιαμόρφωση (remodeling) [64].

Η μέτρησή τους σε κλινικό επίπεδο είναι χρήσιμη για τη διάγνωση και την πρόγνωση της καρδιαγγειακής νόσου [64].

Πίνακας Β1. Αίτια αύξησης επιπέδων νατριουρητικών πεπτιδίων [159]

Αίτια αύξησης επιπέδων ANP	
Καρδιαγγειακές παθήσεις	Αγγειακά συμβάματα
	Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια
	Υπέρταση

	Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια	
	Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου	
	Υπερκοιλιακές αρρυθμίες	
	Κοιλιακές αρρυθμίες	
Παθήσεις από άλλα συστήματα	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια	
	Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια	
	Κίρρωση ήπατος με ασκίτη	
	Υπερθυρεοειδισμός	
	Υποθυρεοειδισμός	
Αίτια αύξησης επιπέδων BNP		
Καρδιαγγειακές παθήσεις	Καρδιακή ανεπάρκεια	
	Ανεπάρκεια αριστερής κοιλίας	
	Παθήσεις μυοκαρδίου	
	Στεφανιαία νόσος	
	Τραύμα μυοκαρδίου	
	Αρρυθμίες	
	Παθήσεις περικαρδίου	
	Υπέρταση	
	Ισχαιμικό αγγειακό επεισόδιο	
	Αιμορραγικό αγγειακό επεισόδιο	
	Πνευμονικές παθήσεις	Πνευμονική εμβολή
		Πνευμονική υπέρταση
		Αποφρακτική υπνική άπνοια
Λοίμωξη		
Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια		
Παθήσεις από άλλα συστήματα	Σηψαιμία	
	Έγκαυμα	
	Νεφρική ανεπάρκεια	
	Αναιμία	

	Κίρρωση
	Υπεραλδοστερονισμός
	Χημειοθεραπεία

B4.1. BNP: Γενικές γνώσεις

Το BNP (32 αμινοξέα, πεπτιδίο) αρχικά βρέθηκε στον εγκέφαλο, αλλά στην πραγματικότητα παράγεται κυρίως από τα μυοκύτταρα των καρδιακών κόλπων και κοιλιών. Τα επίπεδα στον κόλπο είναι υψηλότερα και το ανοσοενεργό BNP στις κοιλίες είναι μόλις το 1% της συγκέντρωσης του στον κόλπο. Παρόλα αυτά το BNP φέρεται σαν «κοιλιακό» πεπτιδίο αφού τα επίπεδα του BNP-mRNA στις κοιλίες είναι παρόμοια με του κόλπου και επιπλέον οι κοιλίες έχουν μεγαλύτερο μέγεθος από τους κόλπους. Απελευθερώνεται σαν απάντηση σε αυξημένη τοιχωματική πίεση της αριστερής κοιλίας και είναι δείκτης καρδιακής δυσφορίας (distress). Εκκρίνεται σαν μη ενεργός ορμόνη και μετατρέπεται σε N-Terminal BNP, NT-proBNP (76 αμινοξέα) και σε BNP (32 αμινοξέα), χωρίς να αθροίζεται ενδοκυττάρια. Τα επίπεδα του αυξάνονται με την έκπτωση της αριστερής καρδιακής λειτουργίας και συσχετίζονται αρνητικά με το κλάσμα εξώθησης (EF) σε ασθενείς με ή χωρίς νεφρική νόσο. Το BNP είναι δείκτης της διαστολικής δυσλειτουργίας. Σε ασθενείς με καρδιακή υπερτροφία ή ανεπάρκεια, το BNP αυξάνει γρηγορότερα και περισσότερο από το ANP [67].

Το BNP εισέρχεται στην κυκλοφορία σε απάντηση σε καρδιακή υπερφόρτωση και προκαλεί διούρηση, νατριούρηση, αγγειοδιαστολή και αναστολή του συστήματος ρενίνη - αλδοστερόνη και της δραστηριότητας του ΣΝΣ. Είναι σπουδαίος βιοδείκτης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και άλλα καρδιαγγειακά νοσήματα όπως πνευμονική υπέρταση και αθηρωματική αγγειακή νόσο [68]. Καθαίρεται από υποδοχείς κάθαρσης που βρίσκονται στο αγγειακό ενδοθήλιο και με ενζυμική διάσπαση (πεπτιδάσες πλάσματος). Ο χρόνος ημισείας ζωής στο πλάσμα είναι 22 λεπτά. Είναι πιο σταθερό μεταβολικά από το ANP (~ 3 λεπτά).

Το N-Terminal τμήμα της προ-ορμόνης, το proBNP (NT-pro-BNP) είναι δείκτης της έκκρισης του BNP, έχει μακρύτερο χρόνο ημισείας ζωής και μετρείται ευκολότερα. Η

διαγνωστική και προγνωστική του αξία είναι ισοδύναμη με του BNP. Το BNP τροποποιείται ανάλογα με την ηλικία, το φύλο, γενετικούς παράγοντες, το BMI και τη νεφρική λειτουργία. Η έκκρισή του είναι παλμική (κατά ώσεις), τόσο σε υγιείς όσο και σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια [59].

B4.2. Δράσεις καρδιακών νατριουρητικών πεπτιδίων

Τα NPs έχουν πολλές και σημαντικές δράσεις (Πίνακας B2), μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται αυτές στο καρδιαγγειακό σύστημα και στους νεφρούς.

Πίνακας B2. Δράσεις καρδιακών νατριουρητικών πεπτιδίων

Δράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα
Δράσεις στην καρδιακή αναδιαμόρφωση
Κυτταροπροστατευτική δράση
Δράσεις στους νεφρούς

B4.2.1. Δράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα

Η πιο γνωστή και μελετημένη δράση των καρδιακών NPs στο καρδιαγγειακό σύστημα είναι η αγγειοδιαστολή [57]. Τόσο το ANP όσο και το BNP προσδέονται στον υποδοχέα NPR-A. Η πρόσδεση αυτή αυξάνει την παραγωγή cGMP και οδηγεί σε διαστολή των φλεβών και των αρτηριών [69]. Επιπρόσθετα, το σύστημα των NPs καταστέλλει το RAAS, το ΣΝΣ και την ενδοθηλίνη, με αποτέλεσμα να αναστέλλει τις αγγειοσυσπαστικές ιδιότητες αυτών των ορμονών. Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, το BNP οδηγεί σε ταχεία πτώση της τάσης των τοιχωμάτων των πνευμονικών τριχοειδών, των πνευμονικών πιέσεων, της πίεσης του δεξιού κόλπου και των συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων [70,71]. Παράλληλα το BNP προκαλεί αγγειοδιαστολή στα στεφανιαία αγγεία [72].

B4.2.2. Δράσεις στην καρδιακή αναδιαμόρφωση (*remodeling*)

Πέρα από την πλήρως μελετημένη δράση των καρδιακών NPs στην αγγειοδιαστολή, τα NPs ασκούν επίσης δράση στους ινοβλάστες της καρδιάς [61,73]. Συγκεκριμένα, το BNP δραστηριοποιείται στη διαδικασία της καρδιακής αναδιαμόρφωσης και δρα ενάντια στην ίνωση. Σε εργαστηριακή μελέτη αποδείχθηκε ότι το BNP αναστέλλει την ίνωση που

προκαλείται από τον μετατρεπτικό αυξητικό παράγοντα TGF- β στο μυοκάρδιο [74]. Η δράση αυτή πιστεύεται ότι οφείλεται στην αναστολή του ΣΝΣ και του RAAS [65].

Αντίστοιχες κλινικές μελέτες, σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου που έλαβαν ANP πέρα από την αποφρακτική θεραπεία, ανέδειξαν σημαντική βελτίωση του κλάσματος εξώθησης ένα μήνα μετά το συμβάν [75]. Σε άλλη μελέτη, η έγχυση BNP, κατά την νοσηλεία για έμφραγμα του μυοκαρδίου, είχε ευεργετικές ιδιότητες στην καρδιακή αναδιαμόρφωση [76]. Τα ανωτέρω ευρήματα επιβεβαιώθηκαν σε μεγαλύτερες μελέτες, ενώ μελετήθηκαν οι πιθανοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί [77-79].

B4.2.3. Κυτταροπροστατευτικές δράσεις

Τα NPs θεωρείται ότι έχουν προστατευτικό ρόλο απέναντι στην κυτταρική καταστροφή κατά την ισχαιμία. Πολλές κλινικές μελέτες αναδεικνύουν ότι το ANP μειώνει το μέγεθος της απόφραξης [80,81]. Μελέτες σε πειραματόζωα (ποντίκια) έδειξαν ότι η χορήγηση BNP μειώνει το μέγεθος της απόφραξης και μάλιστα η μείωση σχετίζεται με τη συγκέντρωση του BNP στο αίμα [82]. Η δράση αυτή πιστεύεται ότι σχετίζεται με τα αυξημένα επίπεδα του cGMP και την ενεργοποίηση των καναλιών KATP [57].

B4.2.4. Δράσεις στους νεφρούς

Οι δράσεις των NPs στους νεφρούς έχουν περιγραφεί λεπτομερώς στο παρελθόν και συνεχίζουν να μελετώνται και σήμερα. Η φυσιολογική δράση των NPs στους νεφρούς είναι η αποβολή νατρίου και νερού. Αυτή επιτυγχάνεται τόσο μέσω άμεσων δράσεων στα σωληνάρια, όσο και μέσω δράσης στα νεφρικά αγγεία [66].

Οι άμεσες δράσεις στα σωληνάρια περιλαμβάνουν την αναστολή της αγγειοτενσίνης II στα εγγύς σωληνάρια, την ανταγωνιστική δράση της βαζοπρεσσίνης στα αθροιστικά σωληνάρια και την αναστολή της επαναρρόφησης νατρίου. Σε υγιείς ενήλικες η εξωγενής χορήγηση NPs αυξάνει τη σπειραματική διήθηση και συνεπώς διατηρεί σταθερό ή αυξάνει το GFR μέσω της εκλεκτικής αγγειοσύσπασης ή αγγειοδιαστολής [66]. Αντίθετα, στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, η χορήγηση των NPs, δεν έχει το ίδιο αποτέλεσμα. Βασική αιτία θεωρείται η μειωμένη νεφρική κάθαρση λόγω μειωμένης καρδιακής παροχής. Επιπρόσθετα, η ενεργοποίηση του RAAS και της ενδοθηλίνης μειώνει την νεφρική απόκριση στα NPs. Παράλληλα, παρατηρείται μειωμένη δραστηριότητα του

υποδοχέα NPR-A, σαν αποτέλεσμα μειωμένης παραγωγής ή μειωμένης ευαισθησίας του [57]. Μελέτες σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια δείχνουν ότι η χορήγηση μεγαλύτερων δόσεων BNP είναι απαραίτητη για αποτελεσματική δράση [57,66].

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν τη θετική επίδραση των NPs στη νεφρική λειτουργία ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια [83] ή πρόσφατη καρδιοχειρουργική επέμβαση [84]. Σε αρκετές μελέτες, σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, παρατηρήθηκε ότι η χορήγηση BNP προκάλεσε νατριούρηση και αυξημένη διούρηση και διατήρησε το GFR [57, 84-85]. Αντίθετα σε άλλη μελέτη [86] δεν παρατηρήθηκε τροποποίηση της παραγωγής ούρων ή του GFR σε ασθενείς που έλαβαν BNP, ενώ ήταν υπό αγωγή με φουροσεμίδη. Αύξηση των επιπέδων της κρεατινίνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που έλαβαν BNP, αναφέρεται και πιθανολογείται ότι οφείλεται στην υπόταση ή στην αναστολή του RAAS [87,88].

B4.2.5. Χρήση των καρδιακών NPs ως βιοδείκτες

Δεδομένου ότι η αύξηση των επιπέδων των καρδιακών NPs στο πλάσμα συσχετίζεται με την αυξημένη πίεση των αγγείων, θεωρήθηκε ότι η μέτρηση των επιπέδων τους θα μπορούσε να αποτελέσει ένα χρήσιμο εργαλείο στην πρώιμη διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας [57]. Μάλιστα, η βέλτιστη χρήση της μέτρησης του BNP θεωρείται ότι είναι ο αποκλεισμός της καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς με αιφνίδια εμφάνιση δύσπνοιας, σε επίπεδο επειγόντων εξωτερικών ιατρείων [58]. Πολλές μελέτες αναδεικνύουν την χρησιμότητα του BNP στην επείγουσα διαχείριση ασθενών με δύσπνοια και συσχετίζουν τα επίπεδά του κατά τη διάγνωση με τη διάρκεια και το κόστος νοσηλείας [89,90]. Μάλιστα, σημειώνεται η σημαντική προγνωστική αξία του BNP κατά τη διαλογή των ασθενών [90].

Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, τα αυξημένα επίπεδα των NPs συσχετίζονται με πτωχή πρόγνωση [64]. Επιπλέον, πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι τα αυξημένα επίπεδα του BNP, σε ασθενείς με υπέρταση [91,92], καρδιοχειρουργική επέμβαση [93] και στένωση νεφρικής αρτηρίας [94], συσχετίζονται με υψηλότερη νοσηρότητα και θνητότητα. Ακόμη, πρόσφατη μελέτη αναφέρει ότι τα υψηλότερα επίπεδα BNP (ακόμα και εντός των φυσιολογικών ορίων) συνοδεύονται από αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης καρδιακού συμβάματος και θνητότητας ακόμα και σε υγιή άτομα [95]. Παρόλο που δεν

πληρούνται τα κριτήρια για προληπτικό έλεγχο (screening) στον πληθυσμό, θεωρείται ότι τα επίπεδα του BNP συμβάλλουν στην βέλτιστη απόφαση για έναρξη θεραπείας και στην καλύτερη πρόγνωση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια [144]. Ταυτόχρονα, ενισχύεται η ανάγκη εύρεσης νέων δεικτών που δεν επηρεάζονται από την καρδιακή λειτουργία [144].

B4.3. Καρδιακά NPs στα παιδιά

B4.3.1. Συγκέντρωση NPs στα παιδιά

Σε υγιή παιδιά, τα επίπεδα του ANP στο πλάσμα εμφανίζουν σημαντική διακύμανση και κυμαίνονται από 2.4 έως 98pg/ml. Τα επίπεδα αυξάνονται σαν απάντηση στην τάση των τοιχωμάτων των κόλπων της καρδιάς, λόγω του αυξημένου ενδαγγειακού όγκου [96]. Αύξηση μέχρι και 20 φορές πάνω από τα φυσιολογικά επίπεδα παρατηρείται σε παιδιά με καρδιακές παθήσεις [97].

Τα επίπεδα του BNP, παρουσιάζουν επίσης σημαντική ποικιλομορφία, ακόμη και στους υγιείς πληθυσμούς, γεγονός που πιθανόν οφείλεται σε γενετικούς παράγοντες και μπορεί να υποδηλώνει την ευαισθησία ορισμένων ατόμων για καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Στα παιδιά, σε παθολογικές καταστάσεις, τα επίπεδα του BNP εμφανίζουν μεγαλύτερη αύξηση συγκριτικά με του ANP και η μέτρησή τους (και του NTprBNP) θεωρείται πιο αξιόπιστη για την εκτίμηση της καρδιακής λειτουργίας [98].

Τα επίπεδα του BNP και του NTprBNP είναι υψηλά στη γέννηση αλλά μειώνονται αμέσως μετά. Το BNP δεν διέρχεται από τον πλακούντα οπότε η συγκέντρωσή του δεν επηρεάζεται από τα επίπεδα της μητέρας. Στα παιδιά, η συγκέντρωση είναι μικρότερη απ' ό,τι στους ενήλικες [99]. Σε άλλη μελέτη, τα επίπεδα του NT-pro-BNP βρέθηκαν αυξημένα κατά τις πρώτες μέρες της ζωής και σταθερά από την ηλικία των 4 μηνών έως και 15 χρόνων. Τα μέγιστα επίπεδα σε παιδιά μεγαλύτερα των 4 μηνών, χωρίς καρδιακή νόσο, έφθαναν τα 349 pg/ml [105].

Αγόρια και κορίτσια μικρότερα των 10 χρόνων έχουν παρόμοια επίπεδα. Υψηλότερα επίπεδα παρατηρούνται σε έφηβες και γυναίκες, σε σύγκριση με τους έφηβους και τους άνδρες, πιθανότατα λόγω της ανασταλτικής δράσης της τεστοστερόνης στην παραγωγή BNP [100,101]. Έτσι, τη δεύτερη δεκαετία της ζωής τα επίπεδα είναι υψηλότερα στα

θήλεα, ανάλογα με το στάδιο της ήβης. Σε υγιείς ενήλικες γυναίκες τα επίπεδα είναι κατά 32% υψηλότερα των ανδρών [102].

Ένας παράγοντας που επηρεάζει τα επίπεδα του BNP φαίνεται να είναι η παχυσαρκία. Τα παχύσαρκα άτομα, με BMI >30 kg/m², έχουν χαμηλότερα επίπεδα BNP και NT-proBNP για την ηλικία και το φύλο τους. Στο λιπώδη ιστό υπάρχουν άφθονοι υποδοχείς των NPs, γεγονός που σημαίνει ότι τα λιποκύτταρα μπορεί να συμμετέχουν στη μετακίνηση αυτών των πεπτιδίων από τη συστηματική κυκλοφορία και με τον τρόπο αυτό να συμβάλουν στην ευαισθησία των παχύσαρκων ατόμων στην εμφάνιση υπέρτασης. Κύρια αιτία θεωρείται η έλλειψη της καταστολής του ΣΝΣ και του άξονα ρενίνης - αγγειοτενσίνης II - αλδοστερόνης, που προκαλείται από το BNP, με αποτέλεσμα αύξηση της νεφρικής σωληναριακής επαναρόφησης του νατρίου.

Τα επίπεδα τόσο του ANP όσο και του BNP επηρεάζονται από το GFR, συνεπώς το GFR πρέπει πάντα να υπολογίζεται στην εκτίμηση των NPs [102]. Το BNP αυξάνεται όταν η σπειραματική διήθηση μειώνεται (GFR) χαμηλότερα από 60 ml/min/1,73m². Σε παιδιά με συμπτώματα καρδιαγγειακής νόσου, επίπεδα BNP πάνω από 170 pg/ml σε νεογνά και πάνω από 41pg/ml σε μεγαλύτερα παιδιά είναι ενδεικτικές ανατομικών ανωμαλιών του καρδιαγγειακού συστήματος [103].

B4.3.2. NPs και καρδιακή λειτουργία στα παιδιά

Τα επίπεδα BNP και NTpBNP στο αίμα αποτελούν χρήσιμους δείκτες της καρδιακής λειτουργίας στα παιδιά με καρδιαγγειακή νόσο. Τα επίπεδά τους αυξάνονται σε περιπτώσεις πνευμονικής υπέρτασης, συγγενούς καρδιοπάθειας, μυοκαρδιοπάθειας, νόσου Kawasaki και καρδιακής ανεπάρκειας [105]. Επιπρόσθετα, αύξηση του NTpBNP έχει παρατηρηθεί σε περιπτώσεις αποφρακτικής άπνοιας σε παιδιά [106] και ρευματικού πυρετού [107]. Η μέτρηση των BNP και NTpBNP έχει ιδιαίτερη αξία στη διαφορική διάγνωση μεταξύ αναπνευστικής ή καρδιαγγειακής αιτιολογίας οξείας δύσπνοιας στα παιδιά [108]. Ακόμη, τα επίπεδά τους συμβάλουν στην πρόωμη αναγνώριση καρδιακών επιπλοκών σε ασθενείς με κυστική ίνωση, ΧΝΝ και ασθενείς που έλαβαν αγωγή με καρδιοτοξικά φάρμακα, όπως ανθρακυκλίνες [105,107,109]

Μελέτες έχουν δείξει ότι σε παιδιά με καρδιακή ανεπάρκεια, τα επίπεδα του NTpBNP συσχετίζονται με το βαθμό της καρδιακής ανεπάρκειας και της αριστερής συστολικής και

διαστολικής δυσλειτουργίας [110,111]. Εντούτοις, δεν παρατηρήθηκε διαφοροποίηση στα επίπεδα μεταξύ αριστερής και δεξιάς καρδιακής δυσλειτουργίας [112]. Επίπεδα BNP υψηλότερα από 140 pg/ml, για μεγάλο χρονικό διάστημα, συσχετίζονται με αυξημένη νοσηρότητα, θνητότητα και αυξημένο κίνδυνο για μεταμόσχευση καρδιάς [113].

Αξιόλογες πληροφορίες λαμβάνονται από τα επίπεδα του BNP σε παιδιά που έχουν υποβληθεί σε καρδιοχειρουργική επέμβαση. Η συστηματική παρακολούθηση των επιπέδων του την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα, συνήθως ανά 6ωρο, αποτελεί αξιόπιστο δείκτη παρακολούθησης των παιδιών, δεδομένου ότι συσχετίζονται με τη διάρκεια του χειρουργείου, την ανάγκη για μηχανική υποστήριξη της αναπνοής, την ανάγκη για ινóτροπα και τελικά τη διάρκεια νοσηλείας και την πρόγνωση [114]. Σε παιδιά που υπόκεινται σε μεταμόσχευση καρδιάς επίπεδα BNP πάνω από 250 ng/l ή δεκαπλάσια άνοδος των επιπέδων του υποδηλώνει πτωχή πρόγνωση και αυξημένο κίνδυνο θανάτου [115].

Πέρα από τη διαγνωστική χρήση τόσο το BNP όσο και το NTprBNP χρησιμεύουν στην αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία που λαμβάνει ένας ασθενής. Η αξιοπιστία τους είναι αντίστοιχη αυτής του υπερηχογραφήματος καρδιάς, ενώ υπερέχουν από αυτό λόγω του μειωμένου κόστους τους [116].

B4.3.3. BNP σε παιδιά με χρόνια νεφρική νόσο (XNN)

Η λεπτομερής ανάλυση της βιβλιογραφίας που προηγήθηκε επιβεβαιώνει τη συσχέτιση των επιπέδων του BNP με την ύπαρξη καρδιακών δυσλειτουργιών και κυρίως διάτασης αριστερής κοιλίας. Ως εκ τούτου, δεν προκαλεί έκπληξη η μελέτη του BNP ως δείκτη εμφάνισης καρδιακών επιπλοκών σε παιδιά με XNN.

Πολλές μελέτες έχουν δείξει αύξηση του BNP σε ασθενείς με XNN [117]. Μάλιστα καταγράφονται υψηλότερα επίπεδα BNP όσο η XNN επιδεινώνεται [118]. Εντούτοις, σε περιπτώσεις XNN τελικού σταδίου η ερμηνεία των επιπέδων του BNP δεν είναι απολύτως ξεκάθαρη, μιας και δεν εξαρτώνται μόνο από την καρδιακή λειτουργία αλλά και από τη νεφρική λειτουργία, τον ενδαγγειακό όγκο και την εξωνεφρική κάθαρση [119].

Πρόσφατη μελέτη από την Κορέα έδειξε την ανεξάρτητη συσχέτιση των επιπέδων του BNP με το βαθμό της αρτηριακής υπέρτασης και πρότεινε το BNP ως χρήσιμο βιοδείκτη

για τη ρύθμιση των υγρών και του σωματικού βάρους σε παιδιά με ΧΝΝ και υπέρταση, υπό περιτοναϊκή κάθαρση. Μάλιστα η συγκεκριμένη μελέτη όρισε ως όριο του BNP τα 200 pg/mL για επαρκή ρύθμιση του σωματικού βάρους [120]. Άλλη μελέτη από την ίδια ομάδα ερευνητών, με μεγαλύτερη σειρά ασθενών, πρότεινε τη μέτρηση του BNP ως αξιόπιστο δείκτη εμφάνισης καρδιαγγειακών επιπλοκών σε παιδιά με ΧΝΝ, υπό περιτοναϊκή κάθαρση [121].

Παράλληλες μελέτες από διαφορετικά κέντρα σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση έδειξαν ότι τα επίπεδα του BNP ήταν προγνωστικά της δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας, των καρδιακών συμβαμάτων και της επιβίωσης των ασθενών με ΧΝΝ τελικού σταδίου, υποδηλώνοντας ότι η μέτρησή τους παρέχει πληροφορίες για την νεφρική λειτουργία, ακόμα και επί απουσίας της [122]. Άλλη μελέτη σε παιδιά με ΧΝΝ υπό αιμοκάθαρση συσχετίζει ισχυρά τα επίπεδα του NTprBNP με την υπερηχογραφική εικόνα της αριστερής κοιλίας και προτείνει τη χρήση τους ως διαγνωστικό δείκτη σε υψηλότερες τιμές. Μάλιστα προτείνει ως όριο το 630 ng/L για την πρώιμη διάγνωση δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας ανεξάρτητα από την χρόνια υπερφόρτωση υγρών [123].

Συνεπώς η μέτρηση των επιπέδων BNP στο αίμα έχει λάβει ευρείας αποδοχής ως αξιόπιστος βιοδείκτης στη διάγνωση, διαχείριση και πρόγνωση των καρδιακών επιπλοκών στα παιδιά με ΧΝΝ [140,143]. Δεδομένου ότι υπάρχει ισχυρή συσχέτιση των επιπέδων BNP και του κινδύνου ανάπτυξης καρδιαγγειακών επιπλοκών σε παιδιά με ΧΝΝ, η συστηματική μέτρηση των επιπέδων του προτείνεται σε αυτόν τον πληθυσμό υψηλού κινδύνου [139]. Σε παιδιά με ΧΝΝ έχει καταγραφεί στατιστικά σημαντική συσχέτιση των επιπέδων BNP και NT-proBNP με διάφορους δείκτες καρδιακής δυσλειτουργίας και με την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας [123,145]. Επιπρόσθετα, η μέτρηση των επιπέδων BNP και NT-proBNP αποτελεί μια οικονομική τεχνική, συνεπώς μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια ως screening για εύρεση των παιδιών με ΧΝΝ που έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακών επιπλοκών [145]. Αξίζει να σημειωθεί ότι καθώς το BNP χαρακτηρίζεται κυρίως από προ-νεφρική κάθαρση, η συγκέντρωσή του σε ασθενείς με ΧΝΝ επηρεάζεται λιγότερο από το GFR σε σχέση με το NT-proBNP και συνεπώς δεν χρήζει τροποποίησης των ορίων αξιολόγησης των τιμών του στα πρώιμα στάδια της ΧΝΝ. Αντίθετα, σε παιδιά με ΧΝΝ προχωρημένου σταδίου,

τα επίπεδα BNP επηρεάζονται από τη μειωμένη νεφρική κάθαρση και την χρόνια υπερφόρτωση όγκου [144].

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η προοπτική αυτή μελέτη έχει σκοπό τον προσδιορισμό των επιπέδων του BNP πλάσματος σε παιδιά και εφήβους με χρόνια νεφρική νόσο και τη συσχέτιση τους με το στάδιο της νεφρικής νόσου, με τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου και υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας. Παράλληλα, θα αξιολογηθεί η συσχέτιση τους με βιοχημικές, υπερηχογραφικές και ανθρωπομετρικές παραμέτρους.

B. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

B1. Πληθυσμός της μελέτης

B1.1. Ασθενείς

Τον πληθυσμό της μελέτης απετέλεσαν συνολικά 56 παιδιά και έφηβοι με ΧΝΝ, τα οποία παρακολουθούντο και αντιμετωπιζόνταν στο Νεφρολογικό Τμήμα του Νοσοκομείου Παίδων «Π. & Α. Κυριακού».

Κριτήρια ένταξης στη μελέτη

- Σε περίπτωση ασθενούς υπό θεραπεία με αιμοκάθαρση, έναρξη αιμοκάθαρσης τουλάχιστον 2 μήνες πριν την ένταξη στη μελέτη
- Σε περίπτωση ασθενούς που είχε υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού, διενέργεια μεταμόσχευσης τουλάχιστον 6 μήνες πριν την ένταξη στη μελέτη

Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη

Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με:

- ΧΝΝ σταδίου I
- Συγγενή καρδιοπάθεια
- Πνευμονοπάθεια
- Ηπατική δυσλειτουργία

Επίσης, αποκλείστηκαν ασθενείς:

- που βρίσκονταν υπό περιτοναϊκή κάθαρση. Ο αποκλεισμός έγινε λόγω πολύ μικρού αριθμού ασθενών.

Ταξινόμηση των συμμετεχόντων στη μελέτη

Τα παιδιά και οι έφηβοι που συμμετείχαν στη μελέτη ταξινομήθηκαν στις παρακάτω ομάδες:

Ομάδα Α: 24 ασθενείς με ΧΝΝ σταδίων II-IV

Ομάδα Β: 14 ασθενείς με τελικού σταδίου ΧΝΝ, που ήταν υπό αιμοκάθαρση

Ομάδα Γ: 18 ασθενείς με ΧΝΝ που είχαν μεταμοσχευθεί

B1.2. Μάρτυρες

Στη μελέτη περιλήφθηκαν, εκτός από τους ασθενείς με ΧΝΝ, 76 υγιή παιδιά και έφηβοι, ανάλογης ηλικίας και φύλου, στα οποία είχε μετρηθεί το BNP πλάσματος και τα οποία απετέλεσαν την ομάδα των μαρτύρων. Η μέτρηση του BNP είχε γίνει στα πλαίσια προληπτικού ελέγχου σε παιδικό και εφηβικό πληθυσμό, που είχε διενεργηθεί από την Β' Παιδιατρική Κλινική του ΕΚΠΑ.

B2. Μεθοδολογία της μελέτης

B2.1. Έγκριση της μελέτης

Η παρούσα μελέτη έλαβε έγκριση από την Επιτροπή Ηθικής & Δεοντολογίας του Νοσοκομείου Παίδων «Π. & Α. Κυριακού».

Οι νόμιμοι κηδεμόνες των ασθενών καθώς και οι ίδιοι οι ασθενείς, προκειμένου για εφήβους άνω των 18 ετών, ενημερώθηκαν εγγράφως για τον σκοπό της μελέτης και υπέγραψαν την φόρμα ενημέρωσης-συγκατάθεσης, για την ένταξη τους στη μελέτη.

Τα προσωπικά στοιχεία των συμμετεχόντων στη μελέτη, καθώς και αυτά που προέκυψαν από την κλινική εξέταση και τον εργαστηριακό και παρακλινικό έλεγχο, καταγράφηκαν κωδικοποιημένα σε Microsoft Excel Office 2007 και χρησιμοποιήθηκαν αργότερα για την στατιστική ανάλυση και αξιολόγησή τους, έτσι ώστε να προστατευθούν τα προσωπικά δεδομένα των συμμετεχόντων.

B2.1. Ατομικό & Οικογενειακό ιστορικό

Σε όλους τους συμμετέχοντες στη μελέτη έχει ληφθεί λεπτομερές ατομικό και οικογενειακό ιστορικό.

Ατομικό ιστορικό

- Ηλικία διάγνωσης της ΧΝΝ
- Αιτία ΧΝΝ
- Αντιμετώπιση ΧΝΝ μέχρι την ένταξη στη μελέτη
- Ηλικία έναρξης αιμοκάθαρσης
- Ηλικία μεταμόσχευσης
- Φαρμακευτική αγωγή: αντι-υπερτασικά, ανοσοκατασταλτικά και άλλα φάρμακα
- Άλλη αγωγή π.χ. βιταμίνη D, Σίδηρος, Ερυθροποιητίνη
- Άλλα προβλήματα υγείας μέχρι την διάγνωση της ΧΝΝ

Οικογενειακό ιστορικό

- ΧΝΝ σε άλλα άτομα της οικογένειας
- Καρδιαγγειακά νοσήματα

B2.2. Ορισμός και σταδιοποίηση της ΧΝΝ

Για τον ορισμό της ΧΝΝ χρησιμοποιήθηκαν τα κριτήρια Kidney Disease Quality Outcomes Initiative (K/DQOI) ενώ για τη σταδιοποίηση της χρησιμοποιήθηκε το εκτιμώμενο GFR (eGFR) σύμφωνα με τα ανωτέρω κριτήρια [154]. Σε όλους τους ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων και αυτών που υπεβλήθησαν σε μεταμόσχευση νεφρού, το eGFR υπολογίστηκε με βάση την εξίσωση του Schwartz [8-10]:

$$eGFR = k \times (\text{height in cm}) / \text{serum Cr (mg/dL)] in mL/min/1.73 m}^2$$

B2.3. Κλινική εξέταση – Ανθρωπομετρικά στοιχεία

Όλα τα παιδιά, κατά την ένταξή τους στη μελέτη, υποβλήθηκαν σε λεπτομερή κλινική εξέταση. Η εξέταση αυτή καταγράφηκε τόσο στο ιστορικό του ασθενούς όσο και στη φόρμα επίσκεψης του ασθενούς (**Παράρτημα Α**).

Το βάρος σώματος (ΒΣ) μετρήθηκε σε kg, με ηλεκτρονική ζυγαριά (SECA) και το ύψος (Υ) σε m με αναστημόμετρο τοίχου (Hyssna) και καταγράφηκαν στο κοντινότερο 0.1kg και 0.5cm, αντίστοιχα. Ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) υπολογίστηκε με τη χρήση του τύπου [54]: $BMI = ΒΣ \text{ (σε kg)} / Υ^2 \text{ (σε m)}$

και η επιφάνεια σώματος (BSA) σε m² με τη χρήση του τύπου κατά Mosteller [55]:

$$BSA(m^2) = BΣ \text{ (σε kg)} \times Y \text{ (σε cm)} / 3600$$

Στους ασθενείς που ήταν σε αιμοκάθαρση, το ΒΣ μετρήθηκε δύο φορές, πριν την έναρξη της θεραπευτικής συνεδρίας και μετά την ολοκλήρωση της. Ακόμη, προσδιορίστηκε το ξηρό βάρος σώματος (ΞΒΣ).

Επιπλέον, υπολογίστηκαν οι σταθερές αποκλίσεις (SDS, standard deviation scores) για το βάρος, το ύψος και το BMI, Για την ταξινόμηση των παιδιών σε φυσιολογικού BMI, υπέρβαρων και παχύσαρκων χρησιμοποιήθηκαν οι διεθνείς καμπύλες αύξησης [56].

Η αρτηριακή πίεση μετρήθηκε με ηλεκτρονικό πιεσόμετρο και την χρήση κατάλληλης περιχειρίδας για την ηλικία και τα σωματομετρικά στοιχεία του εκάστοτε ασθενούς. Η μέτρηση διενεργήθηκε σε χρονική απόσταση από επώδυνες ή αγχώδεις για το παιδί παρεμβάσεις, σε κατάσταση ηρεμίας και σε εξεταστικό δωμάτιο ήρεμο και φιλικό προς τον ασθενή. Διενεργήθηκαν τρεις διαδοχικές μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης και καταγράφηκε η μέση τιμή. Οι πιέσεις ταξινομήθηκαν με βάση τις εκατοστιαίες θέσεις για την ηλικία, το φύλο και το ύψος. Τιμές αρτηριακής πίεσης $\geq 95^{\text{η}}$ ΕΘ ορίστηκαν ως υπέρταση. Επιπλέον υπολογίστηκαν τα SDS για την συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση. Σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση η αρτηριακή πίεση μετρήθηκε δύο φορές, πριν την έναρξη της θεραπευτικής συνεδρίας και μετά την ολοκλήρωση της.

B2.3.1. Καρδιολογική εξέταση

Σε όλους τους ασθενείς διενεργήθηκε πλήρης καρδιολογικός έλεγχος, στο Καρδιολογικό Τμήμα του ΓΝΠΑ «Π. & Α. Κυριακού», κατά την ένταξη τους στη μελέτη. Οι ασθενείς υπό αιμοκάθαρση εκτιμήθηκαν μετά το πέρας της.

Η εξέταση περιλάμβανε ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) και υπερηχογράφημα – Triplex καρδιάς. Κατά το υπερηχογράφημα διενεργήθηκε M-mode, δισδιάστατο υπερηχογράφημα και Doppler. Το M-mode έγινε με τη χρήση Siemens Acuson Sequoia Ultrasound Machine και για τις μετρήσεις χρησιμοποιήθηκαν κεφαλές των 3.5 MHz και 5.5 MHz, κατάλληλες για την ηλικία και το σωματότυπο τους ασθενούς.

Με το M-mode μετρήθηκαν και καταγράφηκαν:

- Η τελοδιαστολική διάμετρος της αριστερής κοιλίας (LVEDD σε cm)

- Η τελοσυστολική διάμετρος της αριστερής κοιλίας (LVESD σε cm)
- Το πάχος του πρόσθιου κοιλιακού τοιχώματος στη διαστολή (PWT σε cm)
- Το τελοδιαστολικό πάχος του μεσοκοιλιακού διαφράγματος (IVS σε cm)
- Το μέγεθος του αριστερού κόλπου (LA σε cm)
- Το κλάσμα εξώθησης (EF%).

Η συστολική δυσλειτουργία ορίστηκε ως $EF < 55\%$ [124]. Οι μετρήσεις των IVS, PWT και LVEDD χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό της μάζας της αριστερής κοιλίας (LVM σε g) σύμφωνα με τον τύπο του Devereux [125]:

$$LVM(g) = 0.8 \times 1.04 \times [(IVSd + LVd + PWd)^3 - LVD3] + 0.6g$$

Η LVM συνδυάστηκε με το ύψος του ασθενούς ως $g/m^{2.7}$ (LVMI) ώστε να μειωθεί η επίδραση της ηλικίας, του φύλου και της παχυσαρκίας στο τελικό αποτέλεσμα [126]. Η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας (LVH) ορίστηκε ως LVMI ίσο ή ανώτερο από την 95^η εκατοστιαία θέση για αντίστοιχου φύλου και ηλικίας υγιή παιδιά [127].

Το σχετικό πάχος τοιχώματος (RWT) υπολογίστηκε από την εξίσωση:

$$RWT = (2 \times PWT) / LVEDD$$

Ως φυσιολογική τιμή ορίστηκε το 0.42, που αντιπροσωπεύει την 95^η εκατοστιαία θέση σε υγιή παιδιά. Το $RWT \geq 0.42$ ήταν ενδεικτικό συγκεντρικής υπερτροφίας [128].

Με το Doppler - υπερηχογράφημα μετρήθηκαν:

- Η πρωτοδιαστολική ταχύτητα ροής της μιτροειδούς βαλβίδας (E σε m/sec)
- Η ταχύτητα πλήρωσης κοιλίας (A σε m/sec)
- Ο χρόνος εμφάνισης του κύματος E (DT σε m/sec)

Ο λόγος E/A υπολογίστηκε και τιμές κάτω από 1 ορίστηκαν ως διαστολική δυσλειτουργία βαθμού 1 ή ως παθολογική χάλαση [124].

Επιπρόσθετα υπολογίστηκαν τα SDS (z scores) όλων των δεικτών, ανάλογα με την ηλικία και το φύλο και σωματομετρικούς δείκτες. Για τους υπολογισμούς χρησιμοποιήθηκαν τα: α) Boston Children's Hospital z-score system και β) Canadian Society of Echocardiography calculator.

B2.4. Εργαστηριακή διερεύνηση

Σε κάθε ασθενή με ΧΝΝ, που συμμετείχε στη μελέτη, ελήφθη φλεβικό αίμα πρωινή ώρα (8:00-9:00) μετά από ολονύχτια νηστεία. Προσδιορίστηκαν:

- Ουρία, κρεατινίνη, ουρικό οξύ και Cystatine C
- Ιοντόγραμμα: Νάτριο, Κάλιο, Χλώριο, Ασβέστιο, Φωσφόρος, Μαγνήσιο
- Ολικά λευκώματα και Λευκωματίνες
- Αέρια αίματος: pH, pCO₂, PO₂, HCO₃ & έλλειμμα βάσεως (-BE)
- Παραθορμόνη (πλάσματος) & Ολική 25-υδρόξυ-βιταμίνη D (ορού)
- SGOT, SGPT, γ-GT
- Πλήρες λιπιδόγραμμα: Ολική χοληστερόλη (TC), LDL-χοληστερόλη (LDL-C), HDL-χοληστερόλη (HDL-C), Τριγλυκερίδια (TGs), Απολιποπρωτεΐνες A1 & B (Apo-A1, Apo-B), Λιποπρωτεΐνη (a) [Lp(a)], Μικρά & πυκνά μόρια της LDL-C (sd-LDL-C)
- Γενική αίματος
- Φερριτίνη
- BNP πλάσματος

Όλοι οι προσδιορισμοί, με εξαίρεση το BNP, την παραθορμόνη και την 25-υδρόξυ-βιταμίνη D, διενεργήθηκαν στα αντίστοιχα εργαστήρια του Νοσοκομείου, στα πλαίσια της παρακολούθησης των παιδιών.

Σημειώνεται ότι στα παιδιά που ήταν υπό αιμοκάθαρση οι δείκτες νεφρικής λειτουργίας, το λιπιδόγραμμα και το BNP προσδιορίστηκαν πριν την έναρξη και μετά την ολοκλήρωση της κάθαρσης. Ο υπολογισμός του GFR διενεργήθηκε επίσης πριν και μετά την αιμοκάθαρση. Τιμή αιμοσφαιρίνης μικρότερη από τα φυσιολογικά όρια ανά φύλο και ηλικία ορίστηκε ως αναιμία.

B2.4.1. Μέτρηση του BNP πλάσματος

Για τον προσδιορισμό των επιπέδων του BNP, τόσο στους ασθενείς όσο και στους μάρτυρες, ελήφθησαν 2 ml ολικού αίματος σε σωληνάριο που περιείχε K₂EDTA. Αμέσως μετά την αιμοληψία, το σωληνάριο τοποθετήθηκε σε πάγο και φυγοκεντρήθηκε σε φυγόκεντρο ψύξεως (1600x g για 10 λεπτά στους 4°C). Το πλάσμα που προέκυψε από τη φυγοκέντρηση μεταφέρθηκε σε σωληνάρια Eppendorf και αποθηκεύτηκε στους -70 °C μέχρι τη στιγμή της μέτρησης.

Η μέτρηση των επιπέδων του BNP έγινε με την τεχνική ELISA σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Χρησιμοποιήθηκε το εργαλείο μέτρησης της Biomedica Gruppe (A-

1210 Wien, Divischgasse 4, Wien, Austria). Η διακύμανση της μέτρησης για το εργαλείο αυτό ήταν 6% (intra-assay) και 8% (inter-assay) και το όριο ανίχνευσης τα 171 pmol/L (0,171 pmol/mL). Σημειώνεται ότι σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση η μέτρηση διενεργήθηκε δύο φορές, πριν την έναρξη της θεραπευτικής συνεδρίας και αμέσως μετά την ολοκλήρωση της.

Να σημειωθεί, ότι στα σωληνάρια δεν καταγραφόταν το ονοματεπώνυμο του παιδιού/εφήβου, παρά μόνο ο κωδικός που είχαν λάβει κατά την ένταξή τους στη μελέτη.

B2.5. Στοιχεία καταγραφής - Πρωτόκολλο μελέτης

Σε κάθε ασθενή που εισήχθη στη μελέτη δόθηκε ένας μοναδικός κωδικός αριθμός και συμπληρώθηκε το έντυπο καταγραφής (Παράρτημα Α). Στη συνέχεια, τα στοιχεία από τα έντυπα καταγραφής εισήχθησαν κωδικοποιημένα σε αρχείο Microsoft Excel Office 2007 και εν συνεχεία μεταφέρθηκαν στο πρόγραμμα IBM SPSS Statistics v25 (International Business Machines Corporation, Armonk, NY, USA). για την στατιστική τους επεξεργασία.

Στα έντυπα καταγραφής περιλήφθηκαν στοιχεία:

- επιδημιολογικά όπως η ηλικία και το φύλο,
- από το ατομικό, συμπεριλαμβανομένου του περιγεννητικού, ιστορικό,
- από το οικογενειακό ιστορικό,
- από την κλινική εξέταση, συμπεριλαμβανομένης της καρδιολογικής εκτίμησης και όλων των δεικτών που εκτιμήθηκαν,
- από τα αποτελέσματα του εργαστηριακού ελέγχου που διενεργήθηκε κατά την ημέρα ένταξης στη μελέτη

B2.6. Στατιστική μελέτη

Για την ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα IBM SPSS Statistics v25 (International Business Machines Corporation, Armonk, NY, USA). Η κύρια παράμετρος, το BNP, ελέγχθηκε για κανονικότητα με οπτική εκτίμηση του ιστογράμματος των συχνοτήτων καθώς και με τη δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov. Διαπιστώθηκε ότι η κατανομή της δεν ήταν κανονική. Συνεπώς, χρησιμοποιήθηκαν μη παραμετρικές δοκιμασίες. Οι διακριτές ποσοτικές μεταβλητές υπολογίστηκαν σε διάμεση τιμή και

ενδοτεταρτημοριακό εύρος (IQR). Οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως απόλυτοι αριθμοί και ποσοστά (%). Για τη συσχέτιση μεταξύ διακριτών ποσοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Spearman. Για τη συσχέτιση μεταξύ κατηγορικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Fisher, ενώ η δοκιμασία χ^2 χρησιμοποιήθηκε για μεταβλητές με πάνω από δύο κατηγορίες. Η κατανομή των διακριτών ποσοτικών μεταβλητών ανάμεσα στις ομάδες των κατηγορικών μεταβλητών διενεργήθηκε με τη δοκιμασία Mann-Whitney για μεταβλητές με δύο κατηγορίες και με ανεξάρτητη δοκιμασία διάμεσων τιμών για μεταβλητές με παραπάνω από δύο κατηγορίες. Για συνδυαστικές μετρήσεις, πριν και μετά την παρέμβαση, χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Wilcoxon. Για περαιτέρω εκτίμηση των σχετιζόμενων παραγόντων, αξιολογήθηκε το z-score. Η συσχέτιση του BNP με άλλες παραμέτρους αξιολογήθηκε με τη χρήση πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης. Το όριο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το <0.05 .

Γ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Γ1. Περιγραφικά στοιχεία πληθυσμού μελέτης

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 56 ασθενείς με ΧΝΝ, ηλικίας 3 έως 20 ετών και διάμεση ηλικία τα 11,6 έτη (IQR: 8.4-14.6) και 76 υγιείς μάρτυρες αντίστοιχης ηλικίας και φύλου.

Η πιο συχνή αιτία της ΧΝΝ ήταν οι συγγενείς ανωμαλίες των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος ($n=36$, 64.3%), ακολουθούμενη από τις κληρονομικές νεφροπάθειες ($n = 7$, 12.5%) και τις σπειραματονεφρίτιδες ($n = 7$, 12.5%). Διάφορες νεφρικές παθήσεις παρατηρήθηκαν σε 4 παιδιά (7.1%) ενώ σε 2 ασθενείς (3.6%) δεν υπήρχε σαφής αιτιολογικός παράγοντας για την ΧΝΝ.

Οι 34/56 (61%) ασθενείς ήταν άρρενες και οι 22/56 (39%) θήλεις. Το 50% των ασθενών ήταν σε προ-εφηβική ηλικία.

Οι 24/56 ασθενείς (43%) ήταν σε στάδιο ΧΝΝ 2-4 (προ-αιμοκάθαρσης στάδιο), 14/56 ασθενείς (25%) έπασχαν από ΧΝΝ τελικού σταδίου(στάδιο 5) και βρίσκονταν υπό θεραπεία με αιμοκάθαρση, ενώ 18/56 ασθενείς (32%) είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού. Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς την διάμεση ηλικία μεταξύ των τριών ομάδων ασθενών ($p = 0.362$) (Πίνακας Γ1).

Στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης, η διάμεση διάρκεια της ΧΝΝ ήταν 9,5 έτη (IQR: 5.3-12.3).

Στους 14 ασθενείς υπό αιμοκάθαρση, η διάμεση διάρκεια που βρίσκονταν υπό αιμοκάθαρση ήταν 0,9 έτη (IQR: 0.4-1.8). Οι 12/14 ασθενείς ήταν σε συμβατική αιμοκάθαρση τρεις φορές την εβδομάδα και οι 2 ασθενείς τέσσερις φορές την εβδομάδα. Η διάρκεια της συνεδρίας ήταν περίπου 4,5 ώρες και η αιμοδιήθηση διενεργήθηκε με τα μοντέλα Gambro AK 2005 και Nikisso dbb 05, με διαλύματα αιμοκάθαρσης που επιλέχθηκαν με βάση της επιφάνειας σώματος (BSA) και με μεμβράνες με μικρούς πόρους (low-flux).

Στους ασθενείς που υπεβλήθησαν σε μεταμόσχευση νεφρού, η διάμεση διάρκεια από τη μεταμόσχευση ήταν 3.8 έτη (IQR: 0.7-9.3). Οι ασθενείς αυτοί ήταν υπό αγωγή με πρεδνιζολόνη και mycophenolate mofetil σε συνδυασμό με κυκλοσπορίνη ή tacrolimus.

Αντιϋπερτασική αγωγή ελάμβαναν 33 από τους 56 ασθενείς (59%).

Πίνακας Γ1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΧΝΝ

Παράμετρος	Σύνολο (n = 56)	Στάδιο προ αιμοκάθαρσης (n = 24)	Αιμοκάθαρση (n = 14)	Μεταμόσχευση (n = 18)	p
Ηλικία (έτη)	11.55 (8.4-14.5)	11.45 (7.9-15.35)	10.65 (8.4-12.7)	12.2 (10.6-14.6)	0.362
Φύλο Α/Θ (%)	60.7/39.3	70.8/29.2	57.1/42.9	50/50	0.373
Προ-εφηβεία/Εφηβεία (%)	50/50	50/50	64.3/35.7	38.9/61.1	0.109
ΧΝΝ σταδίου 2 και 3 (%)	12.5/42.9	0/58.3	0/0	38.9/55.6	
ΧΝΝ σταδίου 4 και 5 (%)	16.1/28.6	33.3/8.3	0/100	5.6/0	
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	33 (9-52)	31 (22-47)	6 (6-7)	59 (47-63)	<0.001

Γ2. Κλινικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης

Τα παιδιά υπό αιμοκάθαρση είχαν σημαντικά χαμηλότερο διάμεσο BMI σε σύγκριση με τις άλλες δύο ομάδες, παρότι η διάμεση ηλικία δεν διέφερε σημαντικά. Το ίδιο ίσχυε και το BMI z-score (Πίνακας Γ2).

Πίνακας Γ2. Κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΧΝΝ

Παράμετρος	Σύνολο (n = 56)	Στάδιο προ αιμοκάθαρσης (n = 24)	Αιμοκάθαρση (n = 14)	Μεταμόσχευση (n = 18)	p
BMI (kg/m ²)	18.58 (16.6-20.93)	18.61 (16.74-20.8)	15.97 (14.82-19.2)	19.1 (17.98-21.98)	0.004
BMI z-score	-0.17 (-0.68-0.44)	-0.16 (-0.64--0.41)	-0.84 (-1.14-0.01)	-0.03 (-0.32-0.71)	0.004
ΣΑΠ (mmHg)	109 (99-119)	107 (96-120)	111 (87-119)	107 (100-118)	0.084
ΔΑΠ (mmHg)	67 (56-74)	65 (52-73)	68 (55-77)	68 (61-73)	0.004
Προ-υπέρταση/ Υπέρταση (%)	25/12.5	16.7/4.2	35.7/28.6	27.8/11.1	0.615

BMI = Δείκτης μάζας σώματος, ΣΑΠ = συστολική αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ = διαστολική αρτηριακή πίεση

Δεν διαπιστώθηκε καμία διαφορά ως προς τη διάμεση τιμή και την τεταρτομοριακή κατανομή της συστολικής αρτηριακής πίεσης. Αντίθετα, σημαντικά υψηλότερες τιμές διαστολικής αρτηριακής πίεσης διαπιστώθηκαν στους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση και στους μεταμοσχευμένους σε σύγκριση με αυτούς προ-αιμοκάθαρσης. Στο σύνολο των ασθενών, 14 (25%) είχαν προ-υπέρταση και 7 (12,5%) ασθενείς είχαν υπέρταση (Πίνακας Γ2).

Γ3. Αιματολογικές διαταραχές του πληθυσμού της μελέτης

Όπως είναι αναμενόμενο, τα παιδιά υπό αιμοκάθαρση έχουν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα κρεατινίνης και συστατίνης C και χαμηλότερα επίπεδα αλβουμίνης, σε σύγκριση με τις άλλες δύο ομάδες (Πίνακας Γ3).

Αναιμία διαπιστώθηκε στο 52% του συνόλου των ασθενών. Οι ασθενείς υπό αιμοκάθαρση είχαν σημαντικά χαμηλότερη διάμεση τιμή αιματοκρίτη, σε σύγκριση με τους ασθενείς προ – αιμοκάθαρσης και τους μεταμοσχευμένους. Επιπλέον, παρουσίαζαν σε μεγαλύτερο ποσοστό αναιμία, αν και η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική, γεγονός που μπορεί να οφείλεται στο μικρό αριθμό παρατηρήσεων (Πίνακας Γ3).

Πίνακας Γ3. Αιματολογικές διαταραχές των ασθενών με ΧΝΝ

Παράμετρος	Σύνολο (n = 56)	Στάδιο προ αιμοκάθαρσης (n = 24)	Αιμοκάθαρση (n = 14)	Μεταμόσχευση (n = 18)	p
Κρεατινίνη (mg/dl)	1.65 (1.1-5.25)	1.7 (1.3-2.2)	7.5 (6.8–9)	1 (0.8–1.2)	<0.001
Cystatin C (mg/L)	2.01 (1.42-4.91)	1.86 (1.55-3.16)	6.54 (6.15– 6.96)	1.42 (1.04– 1.67)	<0.001
Αλβουμίνη (g/dl)	4.5 (4.3-4.7)	4.6 (4.5-4.7)	4.3 (4–4.6)	4.45 (4.4–4.7)	0.048
Αιμοσφαιρίνη (g/dl)	11.85 (10.7-12.9)	12.35 (10.85-13.6)	10.9 (10.5– 11.9)	11.8 (11–12.7)	0.131
Αιματοκρίτης (%)	35.75 (32.85-38.7)	37.2 (34.05-39.95)	33.75 (31.3–35.7)	36 (32.4–39.6)	0.043
Αναιμία (%)	51.8	37.5	71.4	55.6	0.121
iPTH (pg/mL)	85.35 (60.69- 144)	82.61 (50-116.3)	257 (92.92–416.9)	76.15 (57.65–92.24)	0.066
25(OH)D (ng/mL)	20.24 (13.6-31.06)	28 (19.57-37.4)	12.87 (6.57–14.37)	19.82 (13.89–25.99)	0.03

BMI = Δείκτης μάζας σώματος, ΣΑΠ = συστολική αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ = διαστολική αρτηριακή πίεση

Στο σύνολο των ασθενών, χαμηλά επίπεδα 25(OH)D (<20 ng/mL) είχαν 23 (41%) και υψηλά επίπεδα iPTH (>55 pg/mL) είχαν 39 (69,6%). Οι ασθενείς υπό αιμοκάθαρση είχαν πολύ χαμηλότερα επίπεδα 25(OH)D και πολύ υψηλότερα επίπεδα iPTH σε σύγκριση με τις άλλες δύο ομάδες. Επιπλέον, οι μεταμοσχευμένοι ασθενείς είχαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα 25(OH)D σε σύγκριση με τους προ-αιμοκάθαρσης στάδιο (Πίνακας Γ3).

Γ4. Καρδιολογικά ευρήματα στον πληθυσμό της μελέτης

Καρδιολογική εκτίμηση έγινε σε 54 από τους 56 ασθενείς. Στους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση, η εκτίμηση έγινε μετά το τέλος της συνεδρίας της αιμοκάθαρσης.

Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων προέκυψαν τα παρακάτω:

- 6 ασθενείς (3 σε αιμοκάθαρση, 1 σε στάδιο προ-αιμοκάθαρσης και 2 μετά από μεταμόσχευση) είχαν αυξημένο RTW, ενδεικτικό συγκεντρικής καρδιακής υπερτροφίας
- 1 ασθενής (υπό αιμοκάθαρση) είχε μειωμένο RTW, ενδεικτικό έκκεντρης καρδιακής υπερτροφίας
- 3 ασθενείς είχαν σχέση E/A<1, ενδεικτική διαστολικής δυσλειτουργίας
- 2 ασθενείς είχαν κλάσμα εξώθησης (EF) <55%, ενδεικτικό συστολικής δυσλειτουργίας
- Μόνο ένας ασθενής υπό αιμοκάθαρση είχε LVH (αυξημένο LVMI).

Ακόμη,

- 4 ασθενείς, όλοι υπό αιμοκάθαρση, είχαν πάχυνση του IVS
- 1, 2 & 2 ασθενείς είχαν αυξημένο LVEDD, PW & DT, αντιστοίχως

Οι διάμεσες τιμές και τα τεταρτημόρια (IQR) όλων των καρδιολογικών παραμέτρων που προσδιορίστηκαν, στο σύνολο των ασθενών και σε κάθε ομάδα ξεχωριστά, παρουσιάζονται στον **Πίνακα Γ4**.

Πίνακας Γ4. Καρδιολογικές παράμετροι στο σύνολο των ασθενών και σε κάθε ομάδα ξεχωριστά

Παράμετρος	Σύνολο (n = 56)	Στάδιο προ αιμοκάθαρσης (n = 24)	Αιμοκάθαρση* (n = 14)	Μεταμόσχευση (n = 18)
LA (cm)	2.57 (2.25–2.89)	2.6 (2.15–2.82)	2.29 (2.09–2.57)	2.76 (2.43–3.1)
LVEDD (cm)	3.81 (3.32–4.12)	3.85 (3.4–4.33)	3.18 (2.93–3.62)	3.94 (3.58–4.12)
LVEDS (cm)	2.23 (1.83–2.42)	2.26 (1.9–2.61)	1.94 (1.73–2.11)	2.33 (2.11–2.42)
IVSd (cm)	0.66 (0.55–0.74)	0.66 (0.52–0.75)	0.64 (0.57–0.76)	0.62 (0.55–0.73)
PWT (cm)	0.6 (0.55–0.68)	0.58 (0.5–0.66)	0.6 (0.55–0.71)	0.66 (0.57–0.75)
EF (%)	70.4 (65–72.8)	71 (66.25–75.4)	65.15 (62.35–71.45)	70.5 (66.4–72.2)
E (m/sec)	0.85 (0.78–1.03)	0.85 (0.79–1.1)	0.84 (0.52–0.95)	0.87 (0.83–1.03)
A (m/sec)	0.51 (0.43–0.65)	0.51 (0.38–0.6)	0.51 (0.49–0.67)	0.5 (0.4–0.68)
E/A ratio	1.65 (1.36–2)	1.65 (1.46–2.44)	1.33 (0.96–1.67)	1.78 (1.41–2)
DT (m/sec)	158.5 (140–178)	164 (146–182)	162 (140–180)	152 (130–174)
RWT	0.32 (0.29–0.37)	0.31 (0.28–0.33)	0.36 (0.34–0.43)	0.33 (0.29–0.37)
HR (beats/sec)	87 (75–96)	93 (71–105)	91 (80–96)	85 (81–91)

*Μέτρηση μετά τη συνεδρία αιμοκάθαρσης

Γ5. Επίπεδα BNP στον πληθυσμό της μελέτης

Γ5.1. Σύγκριση των επιπέδων του BNP μεταξύ ασθενών – μαρτύρων

Η διάμεση τιμή BNP στο πλάσμα ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη στο σύνολο των ασθενών σε σύγκριση με το σύνολο των μαρτύρων αντίστοιχης ηλικίας και φύλου (n=76, $p < 0.001$).

Από τη σύγκριση μεταξύ ασθενών-μαρτύρων κάθε ομάδας ξεχωριστά προέκυψε ότι στους ασθενείς σε στάδιο προ-αιμοκάθαρσης τα επίπεδα του BNP ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα σε σύγκριση με αυτά των αντίστοιχων μαρτύρων ($p < 0.001$). Το ίδιο ίσχυε και για τα επίπεδα του BNP στους ασθενείς, υπό αιμοκάθαρση, τόσο πριν όσο και μετά το τέλος της συνεδρία της αιμοκάθαρσης ($p < 0.001$ και $p < 0.001$, αντίστοιχα). Αντιθέτως, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών που

υπεβλήθησαν σε μεταμόσχευση και των αντίστοιχων μαρτύρων ($p < 0.273$) (Πίνακας Γ5).

Πίνακας Γ5. Σύγκριση των επιπέδων BNP μεταξύ των ομάδων των ασθενών και των μαρτύρων (διάμεση τιμή, IQR, Mann-Whitney test)

Ομάδες	BNP (pmol/mL) Διάμεση (IQR)	<i>p</i>
Σύνολο ασθενών	1.05 (0.71- 2.07)	$p < 0.001$
Μάρτυρες	0.67 (0.51- 0.91)	
Στάδιο προ αιμοκάθαρσης	0.91 (0.59- 1.19)	$p = 0.030$
Μάρτυρες	0.65 (0.51- 0.90)	
Αιμοκαθαιρόμενοι προ αιμοκάθαρσης	3.24 (2.00- 4.75)	$p < 0.001$
Μάρτυρες	0.61 (0.44- 0.80)	
Αιμοκαθαιρόμενοι μετά την αιμοκάθαρση	3.75 (2.78- 5.17)	$p < 0.001$
Μάρτυρες	0.61 (0.44- 0.80)	
Μεταμόσχευση	0.83 (0.63-1.31)	$p = 0.273$
Μάρτυρες	0.77 (0.51-0.97)	

Γ5.2. Σύγκριση των επιπέδων του BNP μεταξύ των ομάδων των ασθενών

Ανάμεσα στις διάφορες υπο-ομάδες της μελέτης, οι ασθενείς υπό αιμοκάθαρση είχαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα επίπεδα BNP σε σύγκριση με τους ασθενείς σε στάδιο προ-αιμοκάθαρσης ($p=0.001$) καθώς και με αυτούς που υπεβλήθησαν σε μεταμόσχευση ($p=0.001$).

Στα παιδιά υπό αιμοκάθαρση, τα διάμεσα επίπεδα του BNP μετά το πέρας της αιμοκάθαρσης ήταν οριακά υψηλότερα από αυτά που ελήφθησαν αμέσως πριν την έναρξή της (3.75 pmol/mL, IQR:2.78–5.17 pmol/mL αντί 3.24 pmol/mL, IQR:2.00–4.75 pmol/mL, $p = 0.048$) (Wilcoxon test).

Η διάμεση ηλικία ήταν παρόμοια σε όλες τις ομάδες ($p=0.362$), συνεπώς δεν δύναται να θεωρηθεί συγχυτικός παράγοντας. Αντιθέτως, το διάμεσο BMI ήταν σημαντικά χαμηλότερο στους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση και σημαντικά υψηλότερο στους ασθενείς μετά από μεταμόσχευση, συνεπώς θα μπορούσε να αποτελεί συγχυτικό παράγοντα. Από

την ανάλυση προέκυψε, ότι τα επίπεδα του BNP διαφοροποιούνται με βάση το BMI αλλά αυτή η διακύμανση δεν φαίνεται να είναι ο μόνος παράγοντας που οδηγεί στη σημαντική διαφορά των επιπέδων BNP μεταξύ των υπο-ομάδων της μελέτης.

Με τη χρήση του μοντέλου της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης, ορίζοντας το BNP ως εξαρτημένη μεταβλητή και μελετώντας ως ανεξάρτητες μεταβλητές αυτές που έχουν αρχικά στατιστικά σημαντική διαφορά, καμία από τις δύο μεταβλητές, το BMI ή η ηλικία, δεν διατηρούν τη στατιστικά σημαντική διαφορά. Αυτό θα μπορούσε να αποδοθεί στο μικρό αριθμό ασθενών που περιλαμβάνεται στη μελέτη και στην μη ισότιμη κατανομή μεταξύ των υπο-ομάδων. Συνεπώς, ο ρόλος του BMI ως συγχυτικός παράγοντας δεν μπορεί να αποκλειστεί.

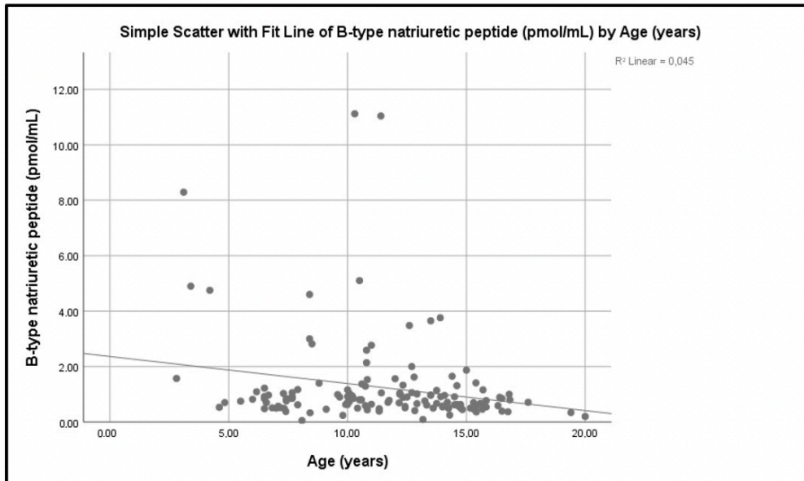
Γ5.3. Συσχέτιση των επιπέδων του BNP με ανθρωπομετρικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά.

Τα επίπεδα BNP συσχετίζονταν θετικά με την ηλικία (R2 Linear 0.045, $p = 0.046$, Spearman's correlation) και το BMI (R2 Linear 0.006, $p = 0.002$, Spearman's correlation), όπως καταγράφεται στην **Εικόνα Γ1Α** και **Γ1Β**, αντίστοιχα.

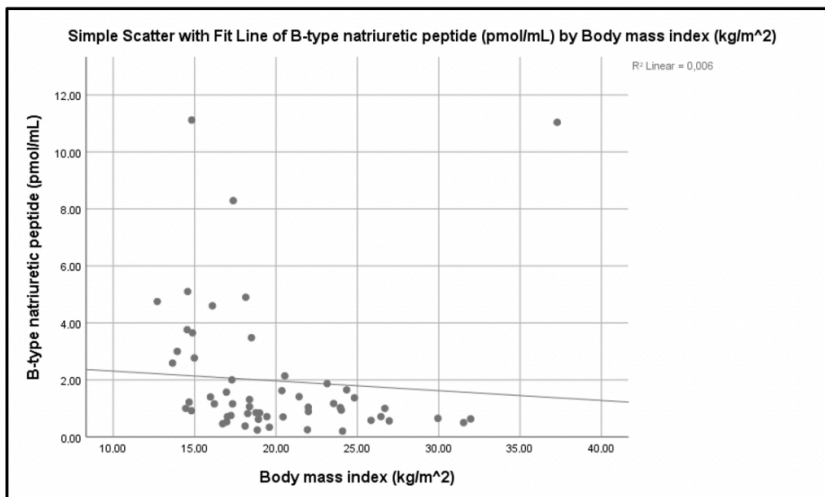
Αντιθέτως, το φύλο, η εφηβεία και η διάρκεια της ΧΝΝ δεν παρουσίαζαν κάποια σημαντική συσχέτιση με τα επίπεδα του BNP ($p > 0.05$).

Η συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση δεν συσχετίζονταν με τα επίπεδα του BNP ($p = 0.955$ και $p = 0.230$, αντίστοιχα).

Τέλος, η αντι-υπερτασική αγωγή, καθώς και η ανοσοκατασταλτική (πρεδνιζολόνη, άλλα ανοσοκατασταλτικά), που ελάμβαναν οι μεταμοσχευμένοι ασθενείς δεν συσχετίζονταν με τα επίπεδα του BNP ($p > 0.05$).



(A)



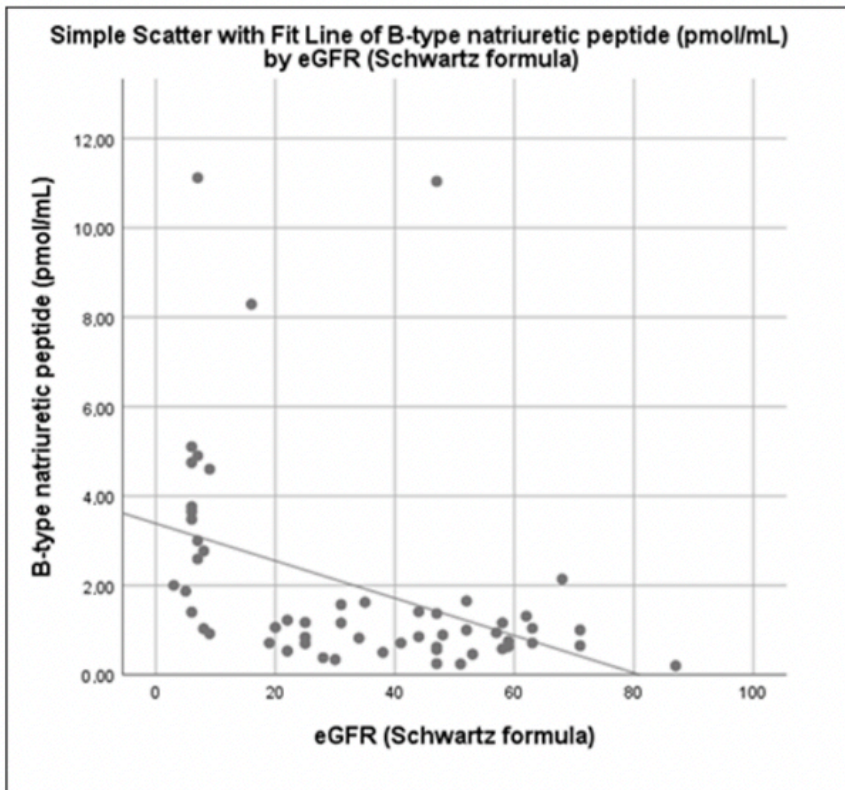
(B)

Εικόνα Γ1. Α) Συσχέτιση επιπέδων BNP πλάσματος με την ηλικία, Β) Συσχέτιση επιπέδων BNP πλάσματος με το BMI

Γ5.4. Συσχέτιση των επιπέδων του BNP με δείκτες της νεφρικής λειτουργίας, την βιταμίνη D και την Παραθορμόνη.

Στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ των επιπέδων του BNP και του eGFR ($p < 0.001$) (**Εικόνα Γ2**) και θετική, όπως ήταν αναμενόμενο, μεταξύ του

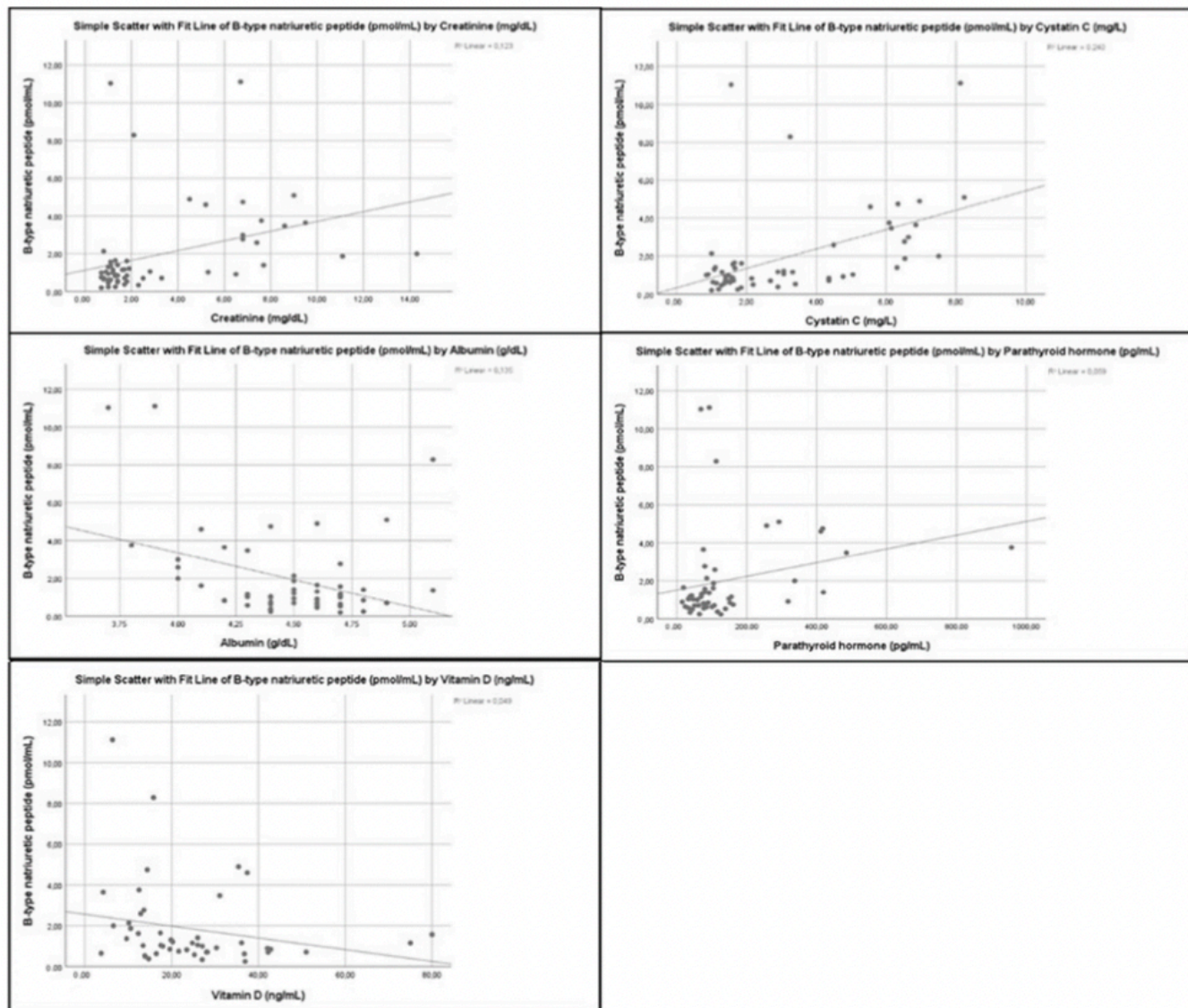
BNP και του σταδίου ΧΝΝ ($p=0.005$), με τα υψηλότερα επίπεδα να παρατηρούνται στη ΧΝΝ σταδίου V (ασθενείς υπό αιμοκάθαρση).



Εικόνα Γ2. Συσχέτιση BNP πλάσματος με το eGFR

Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ επιπέδων BNP και επιπέδων α) κρεατινίνης ($p < 0.001$), β) συστατίνης C ($p < 0.001$) και γ) παραθορμόνης ($p < 0.001$) (**Εικόνα Γ3**).

Τα επίπεδα της 25-υδροξυ-βιταμίνης D είχαν σημαντική αρνητική συσχέτιση με τα επίπεδα BNP ($p = 0.038$, ενώ τα επίπεδα αλβουμίνης είχαν οριακά σημαντική αρνητική συσχέτιση ($p = 0.05$). (**Εικόνα Γ3**).

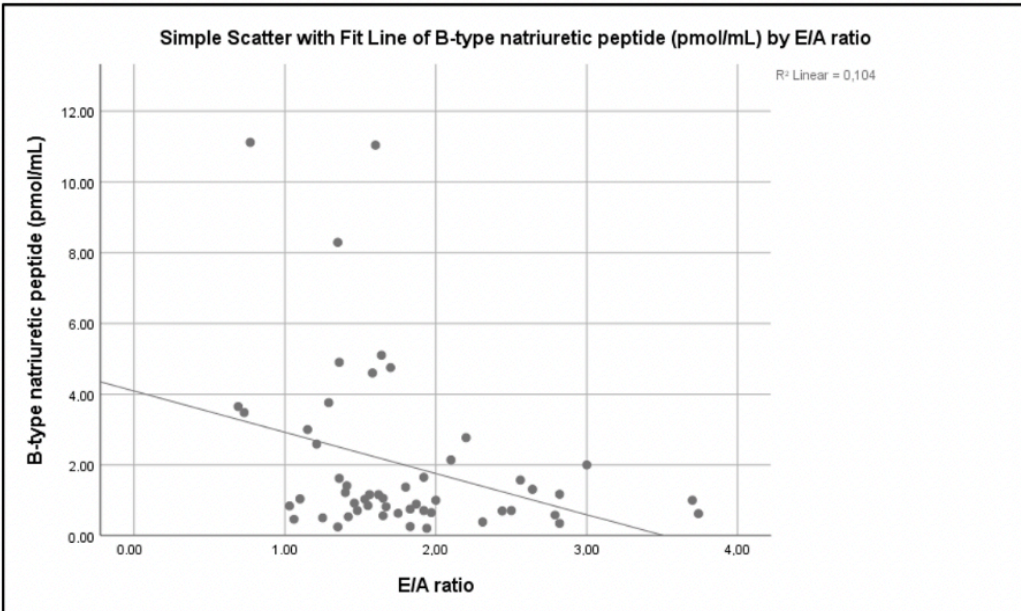


Εικόνα Γ3. Συσχέτιση BNP πλάσματος με δείκτες νεφρικής λειτουργίας, βιταμίνη D και την Παραθορμόνη

Γ5.5. Συσχέτιση των επιπέδων του BNP με δείκτες της καρδιακής λειτουργίας

Από τους καρδιολογικούς δείκτες που μελετήθηκαν, μόνο η σχέση E/A είχε στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση με τα επίπεδα του BNP (R^2 Linear 0.104, $p = 0.034$ Spearman's correlation), όπως αυτό αποτυπώνεται στην **Εικόνα Γ4**.

Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση των επιπέδων του BNP με το EF ($p = 0.182$), την LVM ($p = 0.092$), το LVMI ($p = 0.950$) ή τον HR ($p = 0.113$).



Εικόνα Γ4. Συσχέτιση BNP πλάσματος με τη σχέση E/A

Γ5.6. Συσχέτιση των επιπέδων του BNP με άλλες αιματολογικές και βιοχημικές παραμέτρους

Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του BNP και της CRP ($p = 0.860$), της παρουσίας δυσλιπιδαιμίας ($p = 0.376$) ή της παρουσίας αναιμίας ($p = 0.431$).

Γ5.7. Μοντέλο πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης με εξαρτημένη μεταβλητή το BNP

Κατά τη χρήση του μοντέλου της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης, ορίστηκε το BNP ως εξαρτημένη μεταβλητή και μελετήθηκαν ως ανεξάρτητες μεταβλητές αυτές που έχουν αρχικά στατιστικά σημαντική διαφορά, και συγκεκριμένα η ηλικία, το eGFR, το BMI z-score, η σχέση E/A, η κρεατινίνη, η cystatin C, η παραθορμόνη και η ολική 25(OH)D.

Την πιο ισχυρή ανεξάρτητη προγνωστική αξία για τα επίπεδα του BNP είχε η cystatin C, και εν συνεχεία η κρεατινίνη, η αλβουμίνη και η ολική 25(OH)D, όπως φαίνεται στον **Πίνακα Γ6**. Όλες οι υπόλοιπες μεταβλητές δεν διατήρησαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση.

Πίνακας Γ6. Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση* για ταυτοποίηση των ανεξάρτητων προγνωστικών παραγόντων για τα επίπεδα BNP, στο σύνολο των ασθενών με ΧΝΝ

Παράμετρος	Συντελεστής	p
Cystatin C	1.075 (0.651–1.500)	<0.001
Κρεατινίνη	-0.555 (-0.885–-0.224)	0.001
Αλβουμίνη	-1.988 (-3.286–-0.691)	0.003
Ολική 25(OH)D	-0.037 (-0.0070–-0.004)	0.028

*Μοντέλο: Standard μοντέλο, 95% CI, stepwise forward, information criterion (AICC), με βάση τις διάμεσες τιμές

Μια ενδιαφέρουσα παρατήρηση είναι ότι το eGFR δεν ταυτοποιήθηκε ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για τα επίπεδα του BNP, κατά τη χρήση του ανωτέρου μοντέλου. Αυτό ενδεχομένως συνέβη επειδή παράγοντες όπως η cystatin C και η κρεατινίνη αποτελούν δείκτες της ΧΝΝ και συνεπώς ποικίλων τιμών eGFR.

Στην εκ νέου ανάλυση με πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση, που χρησιμοποιήθηκαν το eGFR, η ηλικία, το BMI z-score, η αλβουμίνη, η παραθορμόνη, η 25-υδροξυ-βιταμίνη D και η σχέση E/A ως ανεξάρτητες μεταβλητές, το eGFR ταυτοποιήθηκε ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας. Επιπρόσθετα, ήταν ο μόνος παράγοντας που διατήρησε τη συσχέτιση του (συντελεστής: -0.029, $p=0.03$). Εντούτοις, το μοντέλο αυτό χαρακτηρίζεται από χαμηλή ακρίβεια (24%), μειώνοντας την προγνωστική του ισχύ. Πιθανές αιτίες για το πρόβλημα αυτό είναι ο σχετικά χαμηλός αριθμός ασθενών και η έλλειψη ακραίων τιμών.

Δ. ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Στην παρούσα μελέτη, το σύνολο των ασθενών με ΧΝΝ είχαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα επίπεδα BNP πλάσματος, σε σύγκριση με το σύνολο των μαρτύρων αντίστοιχης ηλικίας και φύλου. Συγκρίνοντας ξεχωριστά τις τρεις ομάδες ασθενών με ΧΝΝ με τους αντίστοιχους μάρτυρες κάθε ομάδας, διαπιστώθηκε ότι μόνο οι ασθενείς που ήταν σε προ-αιμοκάθαρσης στάδιο και αυτοί υπό αιμοκάθαρση είχαν σημαντικά υψηλότερο BNP από τους μάρτυρες. Αντίθετα, στους μεταμοσχευμένους ασθενείς, τα επίπεδα δεν διέφεραν από των μαρτύρων.

Οι ασθενείς υπό αιμοκάθαρση είχαν υψηλότερο BNP σε σχέση με τους ασθενείς σε στάδιο προ-αιμοκάθαρσης. Σημαντική θετική συσχέτιση διαπιστώθηκε μεταξύ των επιπέδων BNP και του σταδίου ΧΝΝ, με τους ασθενείς σταδίου V, δηλαδή αυτούς υπό αιμοκάθαρση, να καταγράφουν τα υψηλότερα επίπεδα. Επιπλέον, στους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση, τα επίπεδα BNP πριν τη συνεδρία της κάθαρσης ήταν χαμηλότερα, στα όρια της στατιστικής σημαντικότητας, σε σύγκριση με τα μετά την ολοκλήρωση της κάθαρσης.

Τα επίπεδα του BNP, είχαν σημαντική θετική συσχέτιση με την κρεατινίνη ορού, την συστατίνη C και την παραθορμόνη, ενώ συσχετιζόνταν αρνητικά με το eGFR, την αλβουμίνη και την 25-υδροξύβιταμίνη D. Από τις καρδιολογικές παραμέτρους, μόνο η σχέση E/A είχε στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση με τα επίπεδα του BNP. Μετά την εφαρμογή πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης, η παραθορμόνη και η σχέση E/A έχασαν την στατιστική σημαντικότητα.

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας είναι παρόμοια με αυτά της μελέτης των Hedving et al., στην οποία διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα επίπεδα BNP σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΧΝΝ υπό αιμοκάθαρση ή σε στάδιο προ-αιμοκάθαρσης σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες, ενώ δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ των ασθενών που υπεβλήθησαν σε μεταμόσχευση σε σχέση με υγιείς μάρτυρες [129]. Σε άλλη μελέτη, τα επίπεδα NT-pro-BNP ήταν υψηλότερα σε παιδιά υπό αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση σε σχέση με υγιείς μάρτυρες, με τους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση να έχουν υψηλότερα επίπεδα σε σχέση με αυτούς υπό περιτοναϊκή κάθαρση. Στην ίδια μελέτη δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα του NT-proBNP μεταξύ

ασθενών με ΧΝΝ σε προ αιμοκάθαρσης στάδιο και υγιών μαρτύρων [130]. Παρόμοιες μελέτες καταγράφουν αυξημένα επίπεδα NT-proBNP πριν την συνεδρία αιμοκάθαρσης σε σχέση με υγιείς μάρτυρες [123].

Στην παρούσα μελέτη, στους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση, παρατηρήθηκε μια μικρή, στα όρια της στατιστικής σημαντικότητας ($p=0.048$), αύξηση των επιπέδων του BNP αμέσως μετά την ολοκλήρωση της συνεδρίας της αιμοκάθαρσης με μεμβράνη με μικρούς πόρους (low-flux). Παρόμοιες μελέτες, τόσο σε παιδιά όσο και σε ενήλικο πληθυσμό, παρουσιάζουν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Μείωση ή μη διαφοροποίηση ή αύξηση των επιπέδων του BNP, μετά το τέλος της συνεδρίας της κάθαρσης σε σύγκριση με τα προ έναρξης της συνεδρίας, έχουν αναφερθεί [122-123,130-131]. Αυξημένα επίπεδα BNP τριάντα λεπτά πριν τη συνεδρία αιμοκάθαρσης και είτε αύξηση είτε μείωση των επιπέδων τριάντα λεπτά μετά την ολοκλήρωσή της, παρατηρήθηκαν σε 33 παιδιά με ΧΝΝ σταδίου V, με τη διαφορά να μην είναι τελικά στατιστικά σημαντική. Οι συγγραφείς ανέφεραν ότι τα επίπεδα BNP πριν και μετά τη συνεδρία αιμοκάθαρσης ήταν ανεξάρτητοι προβλεπτικοί παράγοντες για δυσμενή πρόγνωση [122]. Παρομοίως, πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι μια μονήρης συνεδρία αιμοκάθαρσης, δεν προκαλεί σημαντικές τροποποιήσεις στα επίπεδα NT-proBNP του πλάσματος. Σύμφωνα με τους συγγραφείς, αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι οι συνεδρίες αιμοκάθαρσης είναι συνήθως χρονικά μικρότερες από το αναμενόμενο και συνεπώς οι ασθενείς δεν επιτυγχάνουν φυσιολογικό όγκο αίματος [130]. Αντιθέτως, σε άλλη μελέτη, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων BNP που μετρήθηκαν μετά την συνεδρία αιμοκάθαρσης με μεμβράνη με μεγάλους πόρους (high-flux) σε 30 παιδιά με ΧΝΝ. Η μείωση αυτή αξιολογήθηκε ως αποσυμφόρηση του καρδιακού έργου και ως επιτυχής απομάκρυνση του πεπτιδίου από τον οργανισμό των ασθενών [131]. Παρόμοια, υψηλότερα επίπεδα NT-proBNP πριν την έναρξη της αιμοκάθαρσης σε σχέση με τα επίπεδα τριάντα λεπτά μετά το πέρας της συνεδρίας low-flux, καταγράφηκαν σε παιδιά με ΧΝΝ σε άλλη μελέτη. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, είχαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα επίπεδα BNP, πριν και μετά τη συνεδρία αιμοκάθαρσης, σε σχέση με τους ασθενείς με φυσιολογική λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας [123]. Μελέτες σε ενήλικο πληθυσμό με ΧΝΝ, παρουσιάζουν αντίστοιχα αντικρουόμενα αποτελέσματα, με μείωση, αύξηση ή

μη διαφοροποίηση των επιπέδων BNP ή NT-proBNP μετά το πέρας της συνεδρίας αιμοκάθαρσης [132–134].

Αρκετοί παράγοντες φαίνεται να συμβάλλουν στα αντικρουόμενα αποτελέσματα των διαφόρων μελετών. Σε αυτούς περιλαμβάνονται το μόριο του NP που μετρείται (BNP ή NT-proBNP), η χρήση low-flux ή high-flux μεμβρανών και ο αριθμός των εβδομαδιαίων ωρών αιμοκάθαρσης [135-136]. Το BNP έχει χαμηλότερο μοριακό βάρος και μικρότερο χρόνο ημίσειας ζωής από το NT-pro BNP [137]. Οι μεμβράνες τύπου high-flux επιτυγχάνουν ταχύτερο ρυθμό διήθησης από τις μεμβράνες τύπου low-flux, κάτι που σηματοδοτεί σημαντική μείωση των επιπέδων BNP με τη χρήση high-flux μεμβρανών και αρκετά μικρότερη με τη χρήση low-flux μεμβρανών [135,138]. Κατά τη μέτρηση του NT-pro-BNP, οι συγγραφείς καταγράφουν στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων του με τις high-flux μεμβράνες αλλά αύξηση των επιπέδων του μετά από αιμοκάθαρση με low-flux μεμβράνες [135,138]. Στους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση, ο χρόνος της αιμοληψίας σε σχέση με την συνεδρία κάθαρσης, πιθανόν να επηρεάζει τα επίπεδα BNP και NT-proBNP και πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν στις διάφορες μελέτες. Παράλληλα, η μέτρηση του BNP και του NT-proBNP σε ορό ή πλάσμα, πιθανότατα παίζει κάποιο ρόλο. [136].

Στην παρούσα μελέτη, στο σύνολο του πληθυσμού της, παρατηρήθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων BNP και της ηλικίας, καθώς και του BMI. Αντιθέτως, τα επίπεδα του BNP δεν εμφάνισαν συσχέτιση ούτε με το φύλο ούτε με την εφηβεία. Γενικά, η ηλικία, το φύλο, η εφηβεία και το BMI έχουν καταγραφεί ως παράγοντες που τροποποιούν τα επίπεδα BNP του πλάσματος [139].

Τα παιδιά και οι έφηβοι έχουν χαμηλότερα επίπεδα BNP από τους ενήλικες [100]. Γενικά, τα επίπεδα BNP παραμένουν σταθερά μετά τον πρώτο μήνα της ζωής και δεν διαφοροποιούνται ιδιαίτερα μέχρι την ηλικία των 10-12 ετών [100,140]. Επιπλέον, δεν διαφοροποιούνται ανάλογα με το φύλο, μέχρι την έναρξη της εφηβείας [139-140]. Κατά την εφηβεία, τα επίπεδα του BNP αυξάνονται σημαντικά και στα δύο φύλα [100,139], με τα κορίτσια να έχουν υψηλότερα επίπεδα από τα αγόρια [140]. Αυτό πιθανόν οφείλεται στην θετική επίδραση των γυναικείων ορμονών και την αρνητική επίδραση των ανδρικών φυλετικών ορμονών στην παραγωγή του BNP από τα καρδιακά κύτταρα [140]. Αυτή η φυλετική διαφοροποίηση παραμένει και στην ενήλικη ζωή [139]. Αντίθετα, μελέτες σε υγιή

παιδιά δεν δείχνουν διαφοροποίηση στα επίπεδα του NT-proBNP ανάλογα με το φύλο ή την ηλικία [104].

Σε αρκετές μελέτες έχει παρατηρηθεί συσχέτιση των επιπέδων του BNP και του BMI, τόσο σε υγιή παιδιά όσο και σε παιδιά με καρδιακές παθήσεις [139,141]. Αντιθέτως, δεν έχει αναφερθεί συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του NT-proBNP και του BMI σε ασθενείς με ΧΝΝ υπό αιμοκάθαρση [142].

Τα διαφορετικά αποτελέσματα των μελετών για τα φυσιολογικά επίπεδα του BNP πιθανώς οφείλονται στη διαφορετική μεθοδολογία, μιας και οι μετρήσεις του BNP επηρεάζονται από την μέθοδο που χρησιμοποιείται [143]. Οι διαφοροποιήσεις στα παθοφυσιολογικά ερεθίσματα και στην καρδιαγγειακή αιμοδυναμική, τόσο σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια όσο και σε υγιή άτομα, θα μπορούσαν επίσης να ευθύνονται για τη μεγάλη διακύμανση των επιπέδων BNP [140].

Στην μελέτη μας, τα επίπεδα του BNP είχαν στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση με το eGFR και στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση με το στάδιο της χρόνιας νεφρικής νόσου, της κρεατινίνης ορού και της συστατίνης C. Αύξηση των επιπέδων BNP ή NT-proBNP με την ελάττωση του eGFR και την αύξηση του σταδίου της ΧΝΝ έχει αναφερθεί σε πολλές μελέτες [144,145,142,146]. Στη μελέτη των Rinat et al., σε παιδιά, το eGFR αποδείχθηκε ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας των επιπέδων BNP και NT-proBNP [145]. Αντίστοιχα, η μείωση του eGFR έχει συσχετιστεί, ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες, με τα αυξημένα επίπεδα του NT-proBNP σε παιδιά και ενήλικες που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση [147]. Στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του BNP ή του NT-proBNP και των παραμέτρων νεφρικής λειτουργίας, όπως η κρεατινίνη και η συστατίνη C, έχει επίσης αναφερθεί [142,148].

Στην παρούσα μελέτη, δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ BNP και αναιμίας. Παρόμοια, σε μελέτη σε παιδιά με ΧΝΝ υπό αιμοκάθαρση, τα επίπεδα NT-proBNP δεν συσχετίστηκαν με αναιμία [142]. Αντιθέτως, στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ BNP ή NT-proBNP και αναιμίας καταγράφηκε σε άλλες μελέτες [129,145]. Επιπρόσθετα, οι Hedvig et al. έδειξαν ότι επίπεδα BNP >100 pg/mL είχαν υψηλή διαγνωστική αξία για εμφάνιση αναιμίας [129].

Τα χαμηλά επίπεδα της αλβουμίνης και της 25(OH)D, ήταν ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες των υψηλών επιπέδων του BNP, στην παρούσα μελέτη. Αντιθέτως, θετική

συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων BNP και παραθορμόνης παρατηρήθηκε μόνο σε μονοπαραγοντικές αναλύσεις. Αρνητική συσχέτιση ή έλλειψη συσχέτισης μεταξύ των επιπέδων BNP (ή NT-proBNP) και των επιπέδων 25(OH)D έχουν αναφερθεί σε άλλες μελέτες [149,150]. Συσχέτιση των επιπέδων BNP ή NT-proBNP με τα χαμηλά επίπεδα αλβουμίνης έχει επίσης αναφερθεί σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και δυσμενή πρόγνωση [151]. Τέλος, υψηλότερα επίπεδα BNP έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με ΧΝΝ και αυξημένη παραθορμόνη σε σύγκριση με αυτούς με χαμηλή παραθορμόνη, όπως και καμία συσχέτιση [129,142,146,150].

Τα αποτελέσματα των μελετών για την συσχέτιση των επιπέδων BNP με μορφολογικές ή λειτουργικές καρδιακές αλλοιώσεις είναι αντικρουόμενα. Σε ασθενείς με ΧΝΝ, έχει καταγραφεί στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων BNP και της καρδιακής μορφολογίας, με τα αυξημένα επίπεδα BNP να αποτελούν προγνωστικό παράγοντα διαταραχής της καρδιακής μορφολογίας [129,145]. Σημειώνεται ότι υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι τόσο το BNP όσο και το NT-proBNP θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως δείκτες κόπωσης του μυοκαρδίου σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου III-IV, παρόλο που τα επίπεδα των πεπτιδίων επηρεάζονται από το GFR [129,145].

Στην παρούσα μελέτη, δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων BNP και του LVMI, σε καμία από τις ομάδες ασθενών. Παρόμοια, δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων NT-proBNP και του LVMI ή της υπερφόρτωσης όγκου σε παιδιά με ΧΝΝ σε προ αιμοκάθαρσης στάδια, ούτε από άλλους ερευνητές [152]. Αντιθέτως, άλλες μελέτες κατέγραψαν θετική συσχέτιση ανάμεσα στο BNP ή και το LVMI τόσο σε ασθενείς με ΧΝΝ όσο και σε μεταμοσχευμένους ασθενείς [121,129-130,147].

Η μελέτη μας έδειξε ότι η χαμηλή σχέση E/A, γνωστός δείκτης διαστολικής λειτουργίας, συσχετίζεται αρνητικά με τα επίπεδα του BNP. Η συσχέτιση αυτή δεν διατηρήθηκε όμως μετά την εφαρμογή πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης για εκτίμηση συγχυτικών παραγόντων. Σε αρκετές μελέτες, σε παιδιά με ΧΝΝ, αναφέρεται συσχέτιση των επιπέδων BNP και NT-proBNP με την διαστολική δυσλειτουργία [121,123,130,145].

Σε πρόσφατη μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς υπό αιμοκάθαρση, εκτιμήθηκαν οι καρδιολογικοί δείκτες, πριν και μετά την συνεδρία αιμοκάθαρσης. Τα επίπεδα του BNP πριν και μετά τη συνεδρία αιμοκάθαρσης συσχετίστηκαν θετικά με κάποιους

υπερηχογραφικούς καρδιακούς δείκτες. Αναλυτικότερα, σημαντική μείωση των διαμέτρων του αριστερού κόλπου και της αριστερής κοιλίας καθώς και της σχέσης E/A αναφέρθηκαν μετά τη συνεδρία αιμοκάθαρσης [131]. Σε άλλη μελέτη, θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του BNP, πριν τη συνεδρία αιμοκάθαρσης, με το DT, έχει επίσης αναφερθεί [122].

Η μελέτη μας δεν ανέδειξε κάποια σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του BNP και του κλάσματος εξώθησης, της συστολικής και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης. Τα βιβλιογραφικά δεδομένα παραμένουν αμφιλεγόμενα. Αρνητική συσχέτιση μεταξύ του κλάσματος εξώθησης, γνωστού δείκτη συστολικής δυσλειτουργίας, και του BNP ή του NT-proBNP καταγράφεται από άλλους ερευνητές [122-123]. Αντιθέτως, σε μια πρόσφατη μελέτη σε παιδιά υπό αιμοκάθαρση, το κλάσμα εξώθησης δεν επηρεάστηκε από την αιμοκάθαρση και δεν συσχετίστηκε με τα επίπεδα BNP πριν και μετά τη συνεδρία αιμοκάθαρσης [131]. Τέλος, παρόλο ότι υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν τη συσχέτιση μεταξύ του BNP (ή του NT-proBNP) και της συστολικής ή διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε παιδιά με ΧΝΝ, άλλες μελέτες, όπως και η δική μας, δεν υποστηρίζουν κάποια συσχέτιση [123,130,145-147].

E. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Από την παρούσα μελέτη συμπεραίνεται ότι:

- Τα παιδιά και οι έφηβοι με ΧΝΝ που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, καθώς και οι ασθενείς που βρίσκονται σε προ-αιμοκάθαρσης στάδια, έχουν αυξημένα επίπεδα BNP στο πλάσμα, σε σύγκριση με τους μάρτυρες αντίστοιχης ηλικίας και φύλου.
- Οι ασθενείς υπό αιμοκάθαρση (στάδιο 5) έχουν υψηλότερα επίπεδα BNP σε σύγκριση με τους ασθενείς σε προ-αιμοκάθαρσης στάδια (2-4).
- Όσο πιο προχωρημένο είναι το στάδιο ΧΝΝ και όσο χαμηλότερη είναι η σπειραματική διήθηση, τόσο υψηλότερα είναι τα επίπεδα BNP.
- Στους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση, τα επίπεδα του BNP δεν μειώνονται μετά την ολοκλήρωση της συνεδρίας κάθαρσης με τη χρήση μεμβρανών χαμηλής-ροής.
- Οι ασθενείς με ΧΝΝ που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού έχουν παρόμοια επίπεδα BNP με των υγιών μαρτύρων.
- Οι δείκτες νεφρικής λειτουργίας, όπως η κρεατινίνη και η συστατίνη C, είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες των υψηλών επιπέδων BNP.
- Τα υψηλά επίπεδα BNP συσχετίζονται με διαστολική δυσλειτουργία.
- Τα χαμηλά επίπεδα της 25(OH)D συνοδεύονται από υψηλότερα επίπεδα BNP.

Από τα παραπάνω προκύπτει ότι ο προσδιορισμός του BNP αποτελεί έναν χρήσιμο δείκτη για την εκτίμηση, μαζί με άλλους δείκτες, του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου που διατρέχουν τα παιδιά και οι έφηβοι με ΧΝΝ. Ακόμη, προκύπτει ότι όχι μόνο τα παιδιά υπό αιμοκάθαρση, αλλά και αυτά με όχι τόσο προχωρημένο στάδιο νόσου είναι σε αυξημένο κίνδυνο καρδιακής νόσου, όπως αυτό εκτιμάται από τα αυξημένα επίπεδα BNP πλάσματος. Τέλος, η διατήρηση επιθυμητών επιπέδων βιταμίνης D και αλβουμίνης μπορούν να συμβάλουν στην πρόληψη ή καθυστέρηση εκδήλωσης της καρδιαγγειακής νόσου στα παιδιά και στους εφήβους με ΧΝΝ.

ΣΤ. ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Επίπεδα εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (BNP) πλάσματος σε παιδιά και έφηβους με χρόνια νεφρική νόσο (XNN)

Εισαγωγή: Παιδιά με χρόνια νεφρική νόσο (XNN) και παιδιά που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση καρδιαγγειακών νόσων. Η χρήση του BNP ως δείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου έχει προταθεί..

Μέθοδος: Τα επίπεδα BNP πλάσματος μετρήθηκαν σε 56 παιδιά με XNN, που βρίσκονταν σε στάδιο προ αιμοκάθαρσης (n=24), υπό αιμοκάθαρση (n=14) ή είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού (n=18), καθώς και σε 76 υγιείς μάρτυρες, αντίστοιχης ηλικίας και φύλου. Στα παιδιά υπό αιμοκάθαρση, τα επίπεδα μετρήθηκαν πριν και μετά το πέρας της συνεδρίας αιμοκάθαρσης. Σε όλα τα παιδιά έγινε πλήρης εργαστηριακό έλεγχο και καρδιολογική εξέταση με υπερηχογράφημα – Triplex καρδιάς..

Αποτελέσματα: Τα επίπεδα BNP ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα στους ασθενείς σε σύγκριση με τους μάρτυρες (p). Συγκρίνοντας τις τρεις ομάδες ασθενών ξεχωριστά με τους αντίστοιχους μάρτυρες διαπιστώθηκε ότι μόνο οι ασθενείς σταδίου προ-αιμοκάθαρσης και υπό αιμοκάθαρση είχαν σημαντικά υψηλότερα BNP από τους μάρτυρες. Τα παιδιά υπό αιμοκάθαρση είχαν τα υψηλότερα επίπεδα, ενώ μετά το πέρας της συνεδρίας αιμοκάθαρσης τα επίπεδα ήταν οριακά υψηλότερα σε σχέση με πριν την συνεδρία (p). Το BNP είχε θετική συσχέτιση με το eGFR, την κρεατινίνη, την cystatin-C και την παραθορμόνη και αρνητική συσχέτιση με την αλβουμίνη και την 25-υδροξύ-βιταμίνη D. Από τους καρδιολογικούς δείκτες, η μόνη συσχέτιση που διαπιστώθηκε ήταν με τον λόγο E/A (θετική).

Συμπέρασμα: Οι ασθενείς με XNN, ιδίως αυτοί που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, έχουν υψηλά επίπεδα BNP στο πλάσμα, τα οποία δεν μειώνονται μετά τη συνεδρία της αιμοκάθαρσης. Αυτό σημαίνει ότι τα παιδιά αυτά έχουν υψηλό κίνδυνο για μελλοντική καρδιαγγειακή νόσο.

Z. ΑΓΓΛΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Plasma Brain Natriuretic Peptide (BNP) levels in children and adolescents with chronic kidney disease (CKD)

Background: Pediatric chronic kidney disease (CKD) patients, as well as kidney transplant patients, are at an increased risk of developing cardiovascular disease. BNP measurement, as a biomarker of cardiovascular risk, has been recommended to this high-risk population.

Methods: Plasma BNP levels were measured in 56 CKD children in either pre-dialysis stage (n=24), hemodialysis (HD, n=14) or renal transplant recipients (RTRs, n=18) and in 76 sex- and age-matched healthy controls. BNP levels were investigated in HD children, before and after the completion of HD session.

Results: BNP levels in total CKD population, in pre-dialysis stage patients and on HD were significantly higher compared to the respective controls. HD children had higher BNP levels compared to CKD patients in the pre-dialysis stage. Moreover, post-HD BNP concentration was slightly higher than pre-HD, with the difference being marginally statistically significant. BNP was positively correlated with eGFR, creatinine, cystatin-C and parathormone and negatively with albumin and 25-hydroxyvitamin D. A positive correlation between BNP concentration and the ratio of E/A in pulse-wave Doppler echocardiography was also observed.



Conclusion: In conclusion, CKD pediatric patients, mainly those undergoing HD, have high plasma BNP levels which do not decrease after the HD session. This is indicative of a greater risk for future cardiovascular disease.

Keywords

hemodialysis; pre-dialysis stage; renal transplantation; cardiac evaluation

Article

Plasma Brain Natriuretic Peptide Levels in Children with Chronic Kidney Disease and Renal Transplant Recipients: A Single Center Study

Anastasia Garoufi ¹, Aikaterini Koumparelou ², Varvara Askiti ³ , Panagis Lykoudis ⁴, Andromachi Mitsioni ³, Styliani Drapanioti ¹, Georgios Servos ⁵, Maria Papadaki ¹, Dimitrios Gourgiotis ⁶ and Antonios Marmarinos ^{6,*} 

¹ Lipid Outpatient Unit, 2nd Department of Pediatrics, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens (NKUA), “P. & A. Kyriakou” Children’s Hospital, Thivon & Levadias Str., 11527 Athens, Greece; angaruf@med.uoa.gr (A.G.); steldra@hotmail.com (S.D.); papadaki.mairh@gmail.com (M.P.)

² 2nd Department of Pediatrics, “P. & A. Kyriakou” Children’s Hospital, 11527 Athens, Greece; akoumparelou@gmail.com

³ Department of Nephrology, “P. & A. Kyriakou” Children’s Hospital, 11527 Athens, Greece; vaskiti@gmail.com (V.A.); amitsioni@icloud.com (A.M.)

⁴ Honorary Lectures Division of Surgery of International Science, University of College London (UCL), Gower St, London WC1E 6BT, UK; p.lykodudis@ucl.ac.uk

⁵ Pediatric Cardiology Unit, “P. & A. Kyriakou” Children’s Hospital, 11527 Athens, Greece; servosge78@gmail.com

⁶ Laboratory of Clinical Biochemistry—Molecular Diagnostic, 2nd Department of Pediatrics, Medical School, NKUA, “P. & A. Kyriakou” Children’s Hospital, 24 Mesogeion Avn, 11527 Athens, Greece; dgourg@med.uoa.gr

* Correspondence: antmar@med.uoa.gr



Citation: Garoufi, A.; Koumparelou, A.; Askiti, V.; Lykoudis, P.; Mitsioni, A.; Drapanioti, S.; Servos, G.; Papadaki, M.; Gourgiotis, D.; Marmarinos, A. Plasma Brain Natriuretic Peptide Levels in Children with Chronic Kidney Disease and Renal Transplant Recipients: A Single Center Study. *Children* **2022**, *9*, 916. <https://doi.org/10.3390/children9060916>

Academic Editor: Stella Stabouli

Received: 24 May 2022

Accepted: 17 June 2022

Published: 19 June 2022

Publisher’s Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Pediatric chronic kidney disease (CKD) patients, as well as kidney transplant patients, are at an increased risk of developing cardiovascular disease. BNP measurement, as a biomarker of cardiovascular risk, has been recommended to this high-risk population. Plasma BNP levels were measured in 56 CKD children in either pre-dialysis stage, hemodialysis (HD) or renal transplant recipients (RTRs) and in 76 sex- and age-matched healthy controls. BNP levels were investigated in HD children, before and after the completion of their HD session. BNP levels in total CKD population, in pre-dialysis stage patients and on HD were significantly higher, compared to the respective controls. HD children had higher BNP levels compared to CKD patients in the pre-dialysis stage. Moreover, post-HD BNP concentration was slightly higher than pre-HD, with the difference being marginally statistically significant. BNP was positively correlated with eGFR, creatinine, cystatin-C and parathormone and negatively with albumin and 25-hydroxyvitamin D. A positive correlation between BNP concentration and the ratio of E/A in pulse-wave Doppler echocardiography was also observed. In conclusion, CKD pediatric patients, mainly those undergoing HD, have high plasma BNP levels which do not decrease after the HD session. This is indicative of a greater risk for future cardiovascular disease.

Keywords: hemodialysis; pre-dialysis stage; end-stage renal disease; diastolic dysfunction

1. Introduction

A total of eleven to thirteen percent of the overall population of the world, suffers from chronic kidney disease (CKD) [1]. In European countries, pediatric CKD ranges from 11–12 per million of the age-related population (pmarp) and eight pmarp for CKD stages 3–5 and 4–5 respectively, with a male to female ratio of about 1.3 to 2 [2]. Pediatric CKD is associated with increased morbidity and mortality; in children with CKD stage 5, the mortality is 30 times higher than in their healthy peers, while a significant mortality rate is also observed in renal transplant recipients (RTRs) [2].

Cardiovascular disease (CVD), being a major complication of CKD, is the most common cause of death in pediatric CKD, with the risk being 1000 times higher in CKD stage 5 children, compared to healthy children of similar age [3,4]. CVD is responsible for 45% of deaths in children and adolescents under 20 years old who are on renal replacement therapy [4]. According to the American Heart Association (AHA), children and adolescents with CKD or renal transplantation, are included in the same high-risk category for the development of CVD, with children suffering from familial hypercholesterolemia or having undergone heart transplantation [5].

Diastolic dysfunction (DD) and left ventricular hypertrophy (LVH) are the most frequent cardiac complications in pediatric CKD [4]. LVH develops even in children with mild to moderate CKD, with one third of them having an increased left ventricular mass index (LVMI) [4,6]. In dialyzed pediatric patients the prevalence of LVH reaches up to 82% and remains high after renal transplantation. In addition, CKD patients, even RTRs, present significant atherosclerotic lesions [4]. In RTRs, although the renal function has been improved, the vascular remodeling may progress, due to the long-time exposure to cardiovascular risk factors, and also to the use of corticosteroids and other immunosuppressive drugs [4,7].

Brain natriuretic peptide (BNP) is mainly secreted by ventricular myocytes after an increase in left ventricular wall stress, as it may happen in cardiac, renal and liver failure [8]. BNP and its amino-terminal cleavage product, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), have been extensively studied in adults and are recommended by international guidelines as classical biomarkers for the diagnosis, prognosis and therapeutic monitoring in patients with cardiac diseases, especially those with heart failure (HF) [9]. In patients with CKD, even those without heart failure (HF), as glomerular filtration rate (GFR) decreases there will be an increase in natriuretic peptides (NPs). In these patients, elevated BNP levels may be the result of an increased cardiac release due to blood volume increase, blood pressure elevation and cardiac hypertrophy, but also is partly due to the impairment clearance from the kidneys [7,10]. In adult CKD patients, the high levels of BNP strongly predict CV events and all-cause mortality, whereas patients with lower levels of BNP during treatment show a better prognosis than those with no change or raised BNP [10].

Similarly, in children, the measurement of blood BNP (or NT-proBNP) has progressively gained wide consensus as a useful and reliable biomarker for the diagnosis, management and probably for prognosis of significant structural and functional CVD [8,11]. As there are data that show an association between BNP levels and CV risk in pediatric CKD patients, the use of BNP as a biomarker of CV risk on a routine basis, has been recommended for this high-risk population [7]. A significant relationship of BNP and NT-proBNP levels with various echocardiograph indices of diastolic ventricular dysfunction and left ventricular hypertrophy (LVH) has been reported in pediatric CKD patients [12,13]. Furthermore, that both BNP and NT-proBNP can be used as an inexpensive screening tool for CKD children with an abnormal heart who require further evaluation and subsequent treatment has been supported [12]. Notably, as BNP has mainly pre-renal clearance and its concentration in CKD patients is less affected by GFR compared to NT-proBNP, there is no need to adjust its cut-off value in patients with early CKD stages. However, in children with CKD stage 5, the cut-off values are expected to differ because of reduced renal excretion and concomitant chronic volume overload [10].

The present study is aimed at the assessment of plasma BNP levels in children and adolescents with CKD in pre-dialysis stage, on hemodialysis (HD), and in renal transplant recipients (RTRs), as well as its relationship with CKD stage, and biochemical, echocardiograph and anthropometric parameters.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design

The current study is a single-center prospective study, carried out at the second Department of Pediatrics of the National and Kapodistrian University of Athens and at

the Department of Nephrology of the “P. & A. Kyriakou” Children’s Hospital. The study was approved by the hospital’s Ethics Committee and a written informed consent was received from all participants’ parents or from individuals older than 18 years old, before their enrollment in the study.

2.2. Study Population

The study population consisted of 56 children and adolescents, aged 2.8 to 20 years old, with CKD stages 2–5 and 76 sex- and age-matched healthy controls. The most frequent causes of CKD were congenital anomalies of kidney and urinary tract (CAKUT) ($n = 36$, 64.3%), followed by hereditary nephropathies ($n = 7$, 12.5%) and glomerulonephropathies ($n = 7$, 12.5%). Other renal diseases were observed in four children (7.1%) whereas in two patients (3.6%) the cause of CKD was uncertain. At the time of evaluation, 24 out of 56 CKD patients were in pre-dialysis stage, 14 were under chronic HD and 18 were RTRs. A total of 12 out of 14 HD patients were under conventional hemodialysis thrice weekly and the remaining two patients four times per week. Every session lasted approximately 4.5 h. Gambro AK 2005 and Nikisso model dbb 05 were used for dialysis. Dialyzers were chosen according to body surface area (BSA) and low-flux membranes were used. The RTRs patients were under prednisolone and mycophenolate mofetil in combination with cyclosporine or tacrolimus. There were thirty-three (60%) of the total CKD population that were under antihypertensive therapy at the time of evaluation. Inclusion criteria consisted of the initiation of HD sessions and performance of renal transplantation, at least 2 and 6 months before the time of evaluation, respectively. Patients in pre-dialysis stage with CKD stages 1 and 2, on peritoneal dialysis (PD), as well as patients with congenital heart diseases, pulmonary disorders or liver dysfunction and current infections, were excluded from the study.

2.3. CKD Definition and Staging Classification

The criteria recommended by the Kidney Disease Quality Outcomes Initiative (K/DQOI) were used for the definition of CKD and the estimated GFR (eGFR) according to the KDQOI CKD classification for CKD staging [14]. In all patients, including RTRs, eGFR was calculated by the Schwartz formula [$eGFR = k \times (\text{height in cm}) / \text{serum Cr (mg/dL)}$] in mL/min/1.73 m² [15].

2.4. Patient Evaluation

In all participants (patients and controls) a complete physical examination was carried out and a morning fasting blood sampling was obtained. In CKD patients, a detailed history of renal disease was recorded, including age of onset, disease etiology, medication use, duration of HD and transplantation.

2.4.1. Anthropometric Measurements

Baseline demographic data, including age (years), body weight (kg), height (cm), body mass index (body weight in kg per height in m²) and body surface area (m²) were collected. The body weight (BW) and height (Ht) were measured to the nearest 0.1 kg with an electronic scale (SECA) and to the nearest 0.1 cm with a wall stadiometer (Hyssna), respectively, with the subjects lightly dressed and barefoot. The standard deviation scores (z-scores) of BW, Ht and body mass index (BMI) were also calculated according to a standardized age- and sex- specific calculator. In HD patients, the “dry weight” was determined clinically. Blood pressure (BP) was measured thrice with a cuff size suitable for their arm and the child in a sitting position, using an electronic automatic oscillometric device (Dynamap). An average value of three measurements of systolic (SBP) and diastolic BP (DBP) equal or above the 95th percentile, according to chart percentiles for age, sex and height, was defined as hypertension [16]. Standard deviation of SBP and DBP Scores, were also calculated with the use of a standardized calculator based on age, sex and height. In

HD children, body weight and blood pressure were measured twice, before and after the completion of HD.

2.4.2. Cardiac Evaluation

A cardiac evaluation was performed in all patients at the time of the enrollment into the study. HD patients were evaluated after the end of the HD session. M-mode, 2D-echocardiography and pulse-wave Doppler were carried out by a senior pediatric cardiologist. M-mode and 2D calculations were carried out with the use of suitable 3.5 and 5.5 MHz probes for the children's age, in a lying position and after rest, by a Siemens Acuson Sequoia Ultrasound Machine. The left ventricular diameter in the end diastole (LVEDD in cm) and in the end systole (LVESD in cm), posterior wall thickness in diastole (PWT in cm), inter-ventricular septum thickness in end diastole (IVS in cm), left atrial size (LA in cm) and ejection fraction (EF%) were measured. An EF \leq 55% was used to assess systolic dysfunction [17]. Measurements of IVS, PWT and LVEDD were used to calculate left ventricular mass (LVM in g) according to the Devereux formula: $LVM (g) = 0.8 \times 1.04 \times [(IVSd + LVd + PWD)^3 - LVD^3] + 0.6 g$ [18]. LVM was indexed to height and expressed in g/m^{2.7} (LVMI) in order to minimize the effect of age, sex, and obesity [19]. LVMI values equal or above the 95th percentile for sex and age-specific reference intervals for healthy children were used to diagnose left ventricular hypertrophy (LVH) [20]. Relative wall thickness (RWT) was also calculated by the equation: $RWT = (2 \times PWT)/LVEDD$. $RWT \geq 0.42$ was indicative of concentric hypertrophy and $RWT < 0.42$ of eccentric hypertrophy [21]. Pulse-wave Doppler echocardiography was used to measure mitral valve early diastolic flow velocity (E in m/sec), late atrial filling velocity (A in m/sec) and deceleration time of E wave (DT in m/sec). The ratio between E and A (E/A) was calculated and a value $E/A < 1$ was regarded as grade 1 diastolic dysfunction (abnormal relaxation) [17]. Additionally, age- and sex-related standard deviation scores (z scores) of echocardiograph parameters were calculated, with the use of the Boston Children's Hospital z-score system (<https://zscore.chboston.org/> accessed on 23 November 2021) and the Canadian Society of Echocardiography calculator (<http://csecho.ca/mdmath/> accessed on 23 November 2021).

2.4.3. Laboratory Data

All participants had venous blood samples collected from them in the morning (8–9 a.m.), after an overnight fast. Routine laboratory investigations included serum urea, creatinine, cystatin C, uric acid, albumin, electrolytes, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), gamma-glutamyltransferase (γ GT), electrolytes and lipid profile, a complete blood count, plasma intact PTH (iPTH) and serum total 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D). In HD children the markers of renal function and electrolytes were measured twice, before and after dialysis. Estimated GFR was also calculated pre- and post-HD. Anemia was defined when the levels of hemoglobin fell below the lowest normal for age and sex limits.

2.4.4. BNP Measurement

BNP was measured in plasma samples, obtained after centrifugation ($1600 \times g$ for 10 min at 4 °C) of 2 mL whole blood collected in K2EDTA (ethylene diamine tetra acetic acid) tubes which were immediately placed and transported on ice. The obtained plasma was transferred to Eppendorf tubes and stored at -70 °C until the time of the analysis. Plasma BNP Fragment (BI-20852W) was measured by ELISA according to manufacturer's instructions. The kit came by Biomedica Gruppe (A-1210 Wien, Divischgasse 4, Wien, Austria). The intra- and inter-assay variation of the kit were CV 6% and 8% respectively, and the detection limit was 171 pmol/L (0.171 pmol/mL). In HD patients, the BNP levels were measured twice, before and immediately after the end of HD session.

2.5. Statistical Analysis

For Data analysis, the IBM SPSS Statistics v25 software (International Business Machines Corporation, Armonk, NY, USA) was used. The main examined parameter, BNP, was tested for normality of distribution by means of visual assessment (histogram of frequencies) as well as by means of Kolmogorov-Smirnov test and was found to be non-normally distributed. Consequently, all data were treated accordingly, and non-parametric tests were implemented. Scale variables are presented as medians and interquartile range (IQR). Categorical variables are presented in actual numbers and selected group percentages. Correlation between scale variables was assessed using the Spearman test. Correlation between categorical variables was assessed using the Fisher's exact test for four-fold tables, and using the chi squared test for variables with more than two categories. Distribution of scale variables across groups of categorical variables was assessed using the Mann–Whitney U test for variables with two categories, and using the independent samples median test for variables with more than two categories. For paired measurements before and after intervention, the Wilcoxon test was implemented. Where applicable two-tailed tests were implemented. For the further assessment of scale variables as confounding factors, the z-score was also calculated and examined. Finally, the independency of correlation between BNP and other parameters was tested using multiple linear regression analysis. A *p* value of <0.05 was considered statistically significant.

3. Results

3.1. Population Description

Our study population consisted of 56 CKD patients, 34 males (61%) and 22 females (39%), aged 2.8 to 20 years old (median age: 11.6 y IQR: 8.4, 14.6 years) with CKD stages 2–5, of which 24 (43%) were in pre-dialysis stage, 14 (25%) underwent chronic HD and 18 (32%) were RTRs. There was no significant difference in median age between the three patient subgroups (*p* = 0.362). In total population, the median duration of CKD was 9.5 years (IQR: 5.3, 12.3 years). In the subgroup of HD patients, the median time on HD treatment was 0.9 years (IQR: 0.4, 1.8 years), while in the RTRs subgroup, the median time from renal transplantation was 3.8 years (IQR: 0.7, 9.3 years). Thirty-three patients (59%) were under antihypertensive medications, while pre-hypertension and hypertension was observed in 14 (25%) and 7 (12.5%) patients respectively. Low total 25(OH)D (<20 ng/mL) and increased intact-PTH levels (>55 pg/mL) had 23 (41%), and 39 (69.6%) of patients, respectively. Anemia was established in 29 patients (52%). The descriptive characteristics of the total CKD population and patient's subgroups are presented in Table 1.

Table 1. Demographic, clinical and laboratory characteristics of CKD patients (*n* = 56).

Parameter	Total (<i>n</i> = 56)	Pre-Dialysis Stage Group (<i>n</i> = 24)	HD Group (<i>n</i> = 14)	RTRs Group (<i>n</i> = 18)	<i>p</i> Value
Age (years)	11.55 (8.4–14.5)	11.45 (7.9–15.35)	10.65 (8.4–12.7)	12.2 (10.6–14.6)	0.362
Gender M/F (%)	60.7/39.3	70.8/29.2	57.1/42.9	50/50	0.373
Pre-pubertal/Pubertal stage (%)	50/50	50/50	64.3/35.7	38.9/61.1	0.109
CKD stages 2 and 3 (%)	12.5/42.9	0/58.3	0/0	38.9/55.6	
CKD stages 4 and 5 (%)	16.1/28.6	33.3/8.3	0/100	5.6/0	
BMI (kg/m ²)	18.58 (16.6–20.93)	18.61 (16.74–20.8)	15.97 (14.82–19.2)	19.1 (17.98–21.98)	0.004
BMI z-score	−0.17 (−0.68–0.44)	−0.16 (−0.64–−0.41)	−0.84 (−1.14–0.01)	−0.03 (−0.32–0.71)	0.004
SBP (mmHg)	109 (99–119)	107 (96–120)	111 (87–119)	107 (100–118)	0.084
DBP (mmHg)	67 (56–74)	65 (52–73)	68 (55–77)	68 (61–73)	0.004
Pre-hypertension /Hypertension (%)	25/12.5	16.7/4.2	35.7/28.6	27.8/11.1	0.615
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	33 (9–52)	31 (22–47)	6 (6–7)	59 (47–63)	<0.001
Creatinine (mg/dl)	1.65 (1.1–5.25)	1.7 (1.3–2.2)	7.5 (6.8–9)	1 (0.8–1.2)	<0.001

Table 1. *Cont.*

Parameter	Total (n = 56)	Pre-Dialysis Stage Group (n = 24)	HD Group (n = 14)	RTRs Group (n = 18)	p Value
Cystatin C (mg/L)	2.01 (1.42–4.91)	1.86 (1.55–3.16)	6.54 (6.15–6.96)	1.42 (1.04–1.67)	<0.001
Albumin (g/dl)	4.5 (4.3–4.7)	4.6 (4.5–4.7)	4.3 (4–4.6)	4.45 (4.4–4.7)	0.048
Hemoglobin (g/dl)	11.85 (10.7–12.9)	12.35 (10.85–13.6)	10.9 (10.5–11.9)	11.8 (11–12.7)	0.131
Hematocrit (%)	35.75 (32.85–38.7)	37.2 (34.05–39.95)	33.75 (31.3–35.7)	36 (32.4–39.6)	0.043
Anemia (%)	51.8	37.5	71.4	55.6	0.121
iPTH (pg/mL)	85.35 (60.69–144)	82.61 (50–116.3)	257 (92.92–416.9)	76.15 (57.65–92.24)	0.066
25(OH)D (ng/mL)	20.24 (13.6–31.06)	28 (19.57–37.4)	12.87 (6.57–14.37)	19.82 (13.89–25.99)	0.033

Scale variables are presented as medians (Q1, Q3). CKD: chronic kidney disease, HD: hemodialysis, RTRs: renal transplant recipients, BMI: body mass index, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, eGFR: estimated glomerular flow rate, iPTH: impact parathyroid hormone, 25(OH)D: 25-hydroxyvitamin D.

Regarding the cardiac parameters, increased RTW indicative of concentric hypertrophy was observed in six patients (three on HD, one in pre-dialysis stage, two RTRs) and of eccentric hypertrophy in one HD-patient. Diastolic dysfunction (E/A ratio < 1) and systolic dysfunction (EF ≤ 55%) were found in three and two patients, respectively. A total of four children, all on HD, had thick IVS. Increased LVEDD, PW, and DT, had one, two and two patients respectively. Only one HD-patient had LVH (increased LVMI). The values of cardiac parameters are shown in Table 2.

Table 2. Cardiac parameters’ values in CKD patients.

Parameter	Total (n = 53)	Pre-Dialysis Stage Group (n = 24)	HD Group * (n = 12)	RTRs Group (n = 17)
LA (cm)	2.57 (2.25–2.89)	2.6 (2.15–2.82)	2.29 (2.09–2.57)	2.76 (2.43–3.1)
LVEDD (cm)	3.81 (3.32–4.12)	3.85 (3.4–4.33)	3.18 (2.93–3.62)	3.94 (3.58–4.12)
LVESD (cm)	2.23 (1.83–2.42)	2.26 (1.9–2.61)	1.94 (1.73–2.11)	2.33 (2.11–2.42)
IVSd (cm)	0.66 (0.55–0.74)	0.66 (0.52–0.75)	0.64 (0.57–0.76)	0.62 (0.55–0.73)
PWT (cm)	0.6 (0.55–0.68)	0.58 (0.5–0.66)	0.6 (0.55–0.71)	0.66 (0.57–0.75)
EF (%)	70.4 (65–72.8)	71 (66.25–75.4)	65.15 (62.35–71.45)	70.5 (66.4–72.2)
E (m/sec)	0.85 (0.78–1.03)	0.85 (0.79–1.1)	0.84 (0.52–0.95)	0.87 (0.83–1.03)
A (m/sec)	0.51 (0.43–0.65)	0.51 (0.38–0.6)	0.51 (0.49–0.67)	0.5 (0.4–0.68)
E/A ratio	1.65 (1.36–2)	1.65 (1.46–2.44)	1.33 (0.96–1.67)	1.78 (1.41–2)
DT (m/sec)	158.5 (140–178)	164 (146–182)	162 (140–180)	152 (130–174)
RWT	0.32 (0.29–0.37)	0.31 (0.28–0.33)	0.36 (0.34–0.43)	0.33 (0.29–0.37)
HR (heats/sec)	87 (75–96)	93 (71–105)	91 (80–96)	85 (81–91)

LA: left atrial size; LVEDD: left ventricular diameter in the end diastole; LVESD: left ventricular diameter in the end systole; IVSd: inter-ventricular septum thickness in end diastole; PWT: posterior wall thickness in diastole; EF: ejection fraction; E: mitral valve early diastolic flow velocity; A: late atrial filling velocity; DT: deceleration time of E wave; RWT: relative wall thickness; HR: heart rate. * Post-dialysis measurements.

3.2. BNP Levels in Patient Subgroups vs. Controls

The median plasma BNP concentration was significantly higher in the intervention group compared to the sex- and age- matched healthy control group (n = 76, p < 0.001), while BMI z-score did not differ significantly between the two groups (p = 0.407). Similarly, median BNP was significantly higher in the subgroup of CKD patients in pre-dialysis stage (p = 0.030), as well as in the HD subgroup before and after dialysis compared to the corresponding control individuals (p < 0.001 and p < 0.001 respectively). However, no significant difference was found between the RTRs subgroup and the corresponding controls (p = 0.273). The above findings can be viewed in Table 3.

Table 3. Comparison of BNP levels (Median, IQR) between groups and subgroups of the study *.

Groups/Subgroups	BNP (pmol/mL) Median, IQR	p Value
Overall CKD Patients	1.05 (0.71, 2.07)	$p < 0.001$
Control group	0.67 (0.51, 0.91)	
CKD in Pre-dialysis stage	0.91 (0.59, 1.19)	$p = 0.030$
Corresponding Controls	0.65 (0.51, 0.90)	
HD: before dialysis	3.24 (2.00, 4.75)	$p < 0.001$
Corresponding Controls	0.61 (0.44, 0.80)	
HD: after dialysis	3.75 (2.78, 5.17)	$p < 0.001$
Corresponding Controls	0.61 (0.44, 0.80)	
RTRs	0.83 (0.63, 1.31)	$p = 0.273$
Corresponding Controls	0.77 (0.51, 0.97)	

* MWU test; IQR: 25th–75th percentile; BNP: Brain natriuretic peptide; CKD: chronic kidney disease; HD: hemodialysis; RTRs: renal transplant recipients.

3.3. Correlations between BNP Levels and Patient Subgroups

Among the different patients' groups, the HD group before dialysis had significantly higher plasma BNP levels compared to the CKD group in the pre-dialysis stage ($p = 0.001$), as well as to the transplantation group ($p = 0.001$). Within the group of HD patients, median post-dialysis BNP levels were borderline higher than pre-dialysis levels (3.75 pmol/mL, 2.78–5.17 pmol/mL vs. 3.24 pmol/mL, 2.00–4.75 pmol/mL, $p = 0.048$, Wilcoxon test).

The median age was similar between the three subgroups of CKD patients ($p = 0.362$), therefore it should not be considered as a possible confounding factor. In contrast, the median BMI was significantly lower in HD patients and higher in transplanted patients, and therefore could be a confounding factor. BNP levels varied by BMI, although this variation does not seem to be the only reason for the significant difference in BNP levels between the three subgroups of CKD patients.

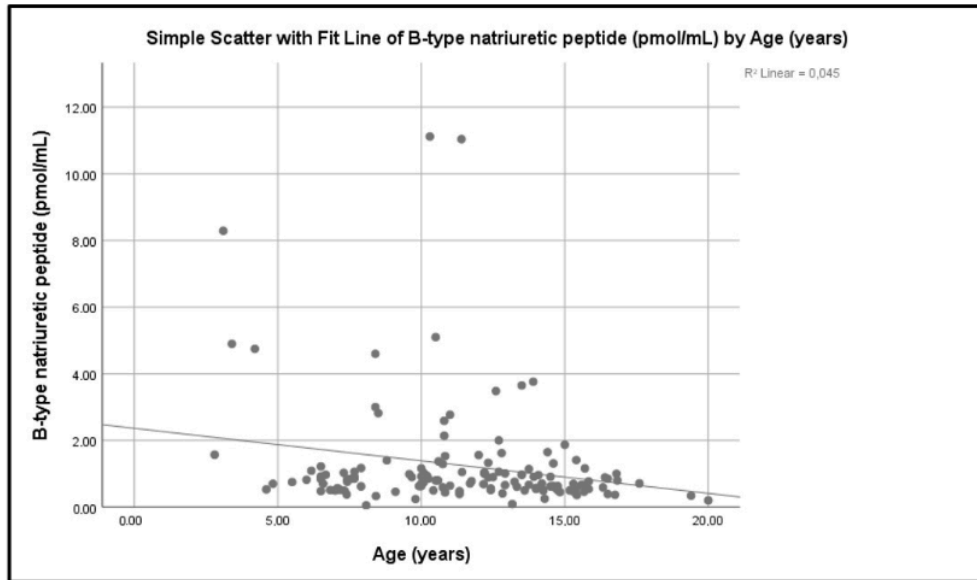
In a multiple linear regression model, assessing BNP as the dependent variable and including as independent variables those that demonstrated unifactorial statistical significance, none of the two parameters, BMI or subgroup of patients, retained statistical significance. This can be attributed to the small number of patients and their relative uneven distribution in subgroups. Thus, the role of BMI as a confounding factor could not be conclusively examined.

3.4. Correlations between BNP Levels and Demographic Parameters, Laboratory Markers, Medication Use and Cardiac Parameters

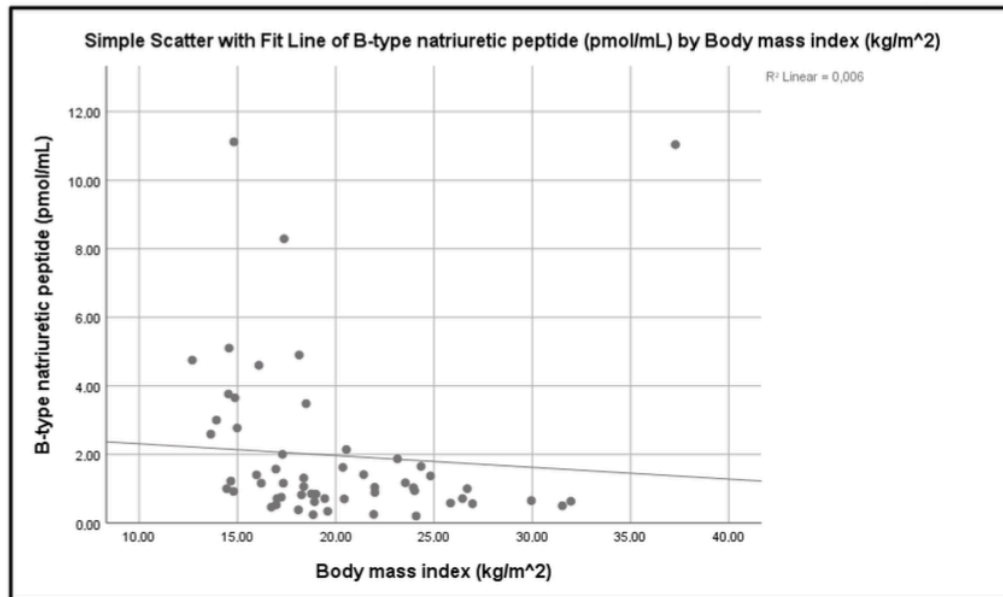
BNP levels were significantly inversely correlated with age (R2 Linear 0.045, $p = 0.046$, Spearman's correlation) (Figure 1A) and BMI (R2 Linear 0.006, $p = 0.002$, Spearman's correlation) (Figure 1B).

In contrary, gender, pubertal stage, duration of CKD and medication use (prednisolone, other immunosuppressive and antihypertensive drugs) were not associated with median plasma BNP levels ($p > 0.05$). A significant inverse correlation was found between plasma BNP levels and eGFR (Figure 2, $p < 0.001$) and a positive one with CKD stage, with the higher levels found in CKD stage 5 ($p = 0.005$).

Moreover, a significant positive correlation exists between plasma BNP and creatinine ($p < 0.001$), cystatin C ($p < 0.001$), as well as with parathyroid hormone levels ($p < 0.010$). BNP was also significantly inversely correlated with 25-hydroxyvitamin D levels ($p = 0.038$), while it had a borderline negative correlation with albumin levels ($p = 0.05$). These correlations are shown in Figure 3.



(A)



(B)

Figure 1. (A,B). Correlation of plasma BNP levels with age and BMI.

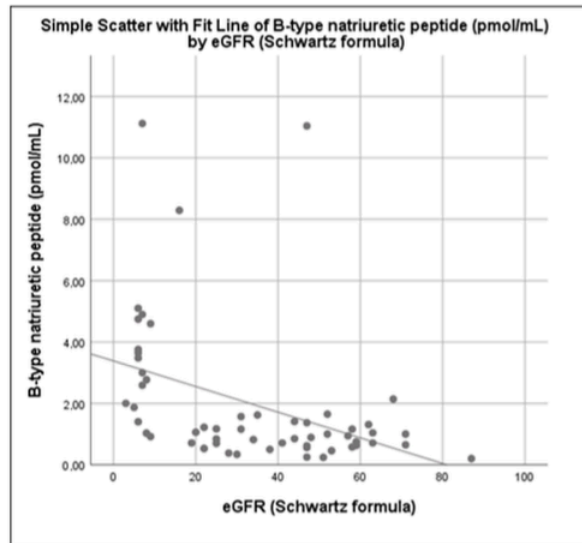


Figure 2. Correlation of plasma BNP levels with eGFR.

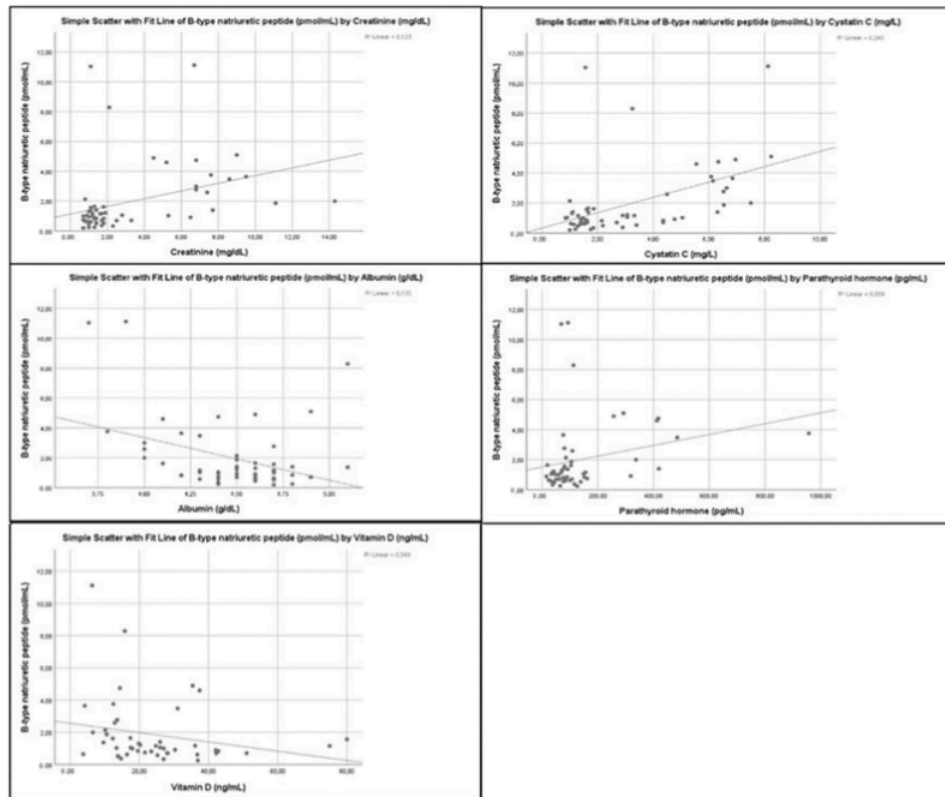


Figure 3. Correlations of plasma BNP levels with biochemical markers.

As far as cardiac and hemodynamic parameters are concerned, only the E/A ratio was significantly inversely correlated with BNP (R² Linear 0.104, $p = 0.034$ Spearman's correlation) (Figure 4). There was no statistically significant correlation between BNP levels and EF ($p = 0.182$), LVM ($p = 0.092$), LVMI ($p = 0.950$), SBP ($p = 0.955$), DBP ($p = 0.230$) or HR ($p = 0.113$).

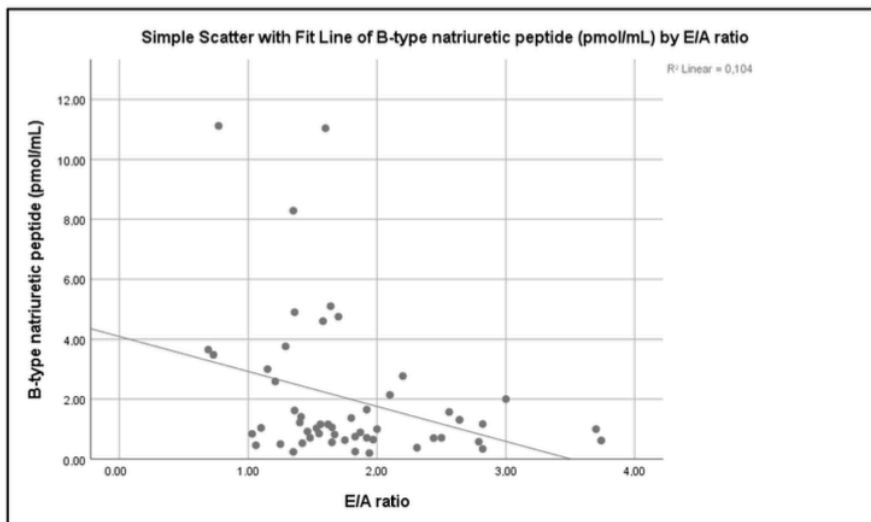


Figure 4. Correlation of plasma BNP levels and E/A ratio.

Finally, no significant correlation was found between BNP levels and CRP ($p = 0.860$), presence of dyslipidemia ($p = 0.376$) or anemia ($p = 0.431$). Multiple linear regression analysis was carried out, including BNP as the dependent variable and all parameters which in univariate analyses demonstrated statistically significant correlation with BNP (age, eGFR, BMI z-score, E/A ratio, creatinine, cystatin C, albumin, iPTH and total 25(OH)D). The stronger independent predictor of BNP levels was cystatin C, followed by creatinine, albumin and total 25(OH)D (Table 4). All other variables lost their significance.

Table 4. Multiple linear regression analysis * for identifying independent predictors of BNP levels in the total CKD population.

Parameter	Coefficient	p Value
Cystatin C	1.075 (0.651–1.500)	<0.001
Creatinine	−0.555 (−0.885–−0.224)	0.001
Albumin	−1.988 (−3.286–−0.691)	0.003
Total 25(OH)D	−0.037(−0.0070–−0.004)	0.028

* Model: Standard model, 95% CI, stepwise forward, information criterion (AICC), based on medians.

Interestingly enough, eGFR per se was not highlighted as an independent prognostic factor for BNP, based on the above model. This could potentially be due to the fact that parameters such as cystatin C and creatinine can be indirect indicators of CKD and therefore various levels of eGFR. Hence, multiple linear regression was run again, this time including as independent variables eGFR, age, BMI z-score, albumin, PTH, 25-hydroxyvitamin D and E/A ratio, as these were considered clinically relevant parameters. In that model, eGFR was indeed demonstrated as an independent prognostic factor. In fact, it was the only factor that maintained correlation (coefficient: -0.029 , $p = 0.03$). However, it has to be mentioned that this model was characterized by low accuracy (24%) which means that there is a large proportion of the variability of BNP that aforementioned models cannot

predict. Potential reasons for that are the relatively small number of patients and the lack of values at the extremes.

4. Discussion

In the current study, the overall CKD and RTRs patients had significantly higher median plasma BNP levels, compared to the healthy sex- and age-matched controls. Comparing the three subgroups, dialyzed, no-dialyzed and RTRs, with their respective controls, only the first two subgroups had BNP levels significantly higher than their controls. Patients undergoing HD had higher BNP concentrations than patients in the pre-dialysis stage. BNP levels and CKD stage display a significant correlation, with CKD stage 5 patients having higher levels. Pre-dialysis BNP levels in HD patients were moderately significantly lower than post-dialysis ones. BNP concentration was significantly positively correlated with serum creatinine, cystatin C, and parathyroid hormone levels and negatively with eGFR, albumin and 25-hydroxyvitamin D levels. Concerning cardiac parameters, only the E/A ratio had a significantly inverse correlation with plasma BNP levels. In multiple linear regression analysis, iPTH and the E/A ratio lost their significance.

Similar to our results, Hedving et al., showed significantly higher BNP levels in pediatric CKD patients undergoing HD and in pre-dialysis stage compared to healthy controls, whereas BNP levels of RTRs did not differ from those of healthy controls [22]. The levels of NT-pro-BNP have also been found to be higher in children on HD and on peritoneal dialysis (PD) than in controls, with HD patients having higher levels than PD ones. In the same study, no significant difference in NT-proBNP concentration was observed between CKD children in pre-dialysis stage and healthy controls [23]. Increased pre-dialysis NT-proBNP concentration in CKD children on HD compared to the controls has also been reported by others [13].

Regarding the pre- and post-dialysis BNP levels, we found a moderate significant increase in median BNP levels ($p=0.048$) immediately after the completion of the low-flux membrane dialysis session. Other studies, both in HD adults and pediatric patients, have shown conflicting results. A decrease, no change or increase in BNP or NT-proBNP levels have been reported [13,23–25]. Increased BNP levels 30 min before the HD session and a variable decrease or increase in its levels 30 min post-HD were observed in 33 asymptomatic children with CKD stage 5, with the change not being significant. The authors also reported that pre- and post-dialysis BNP levels were independent predictors of adverse outcome [24]. Similarly, a recent study showed that after a single HD session, there were no significant changes in the plasma NT-proBNP values. According to the authors, this may be due to the fact that dialysis sessions are often shorter than expected, and as a result patients fail to achieve normal blood volume [23]. In contrast, a significant reduction in BNP levels measured immediately after high-flux HD session was found in 30 CKD children. This reduction was interpreted as heart unloading and peptide removal by filtration [25]. Similarly, higher NT-proBNP levels before the initiation of HD compared to those 30 min after the end of HD session, using low-flux membrane dialyzers, have been reported in CKD children. In addition, HD patients with LV dysfunction had significantly higher NT-proBNP levels, both before and after HD, compared to those without LV dysfunction [13]. Finally, studies in adult CKD patients undergoing HD have also shown a decrease, no change or increase in BNP or NT-proBNP levels after the end of the HD session [26–28].

A variety of factors have been attributed to the contradictory results of the studies, including the type of NP measured (BNP or NT-proBNP), the type of the dialyzer used in HD (low-flux or high-flux membranes), and the number of hours spent undergoing dialysis each week [29,30]. BNP has a smaller molecular weight and a shorter half-life compared to NT-pro BNP [31]. High-flux membranes display a higher ultrafiltration rate than low-flux ones, resulting in a significant reduction in BNP concentration after high-flux membrane dialysis and a smaller one after low-flux membrane dialysis [29,32]. Regarding NT-proBNP, the authors reported a significant decrease after high-flux membranes HD and an increase after low-flux membranes HD [29,32]. Finally, the time of blood collection,

in relation to the HD session, as well as the measurement of peptides in blood serum or plasma in different studies, may also affect BNP and NT-proBNP levels. In general, the potentially confusing effect of HD sessions on blood BNP or NT-proBNP levels, needs to be taken into consideration [30].

Our study population showed an inverse correlation between BNP levels and both age and BMI. In contrast, BNP levels showed no association with either gender or pubertal stage. In general, age, gender, pubertal status and BMI have been reported to modify plasma BNP levels [7]. Infants and children have lower BNP levels than adults [33]. BNP concentrations remain steady after the first month of life, without any significant change up to the 10–12 years of age mark [8,33]. During adolescence, BNP levels increase significantly [7,33]. BNP levels in children, showed no gender-related differences to BNP levels, up to the beginning of adolescence. [7,8]. As adolescence progresses, BNP levels gradually increase, with girls having higher levels than boys. This may be due to the direct positive effect of female steroid hormones and the negative effect of male sex hormones on BNP production by cardiomyocytes [8]. This sexual difference persists in adulthood. [7]. In contrast, another study in healthy children showed no gender or age-related differences in NT-proBNP levels [34]. Finally, a negative association of BNP levels with BMI has been observed in most studies, both in healthy subjects and patients with CV diseases [7,35]. In contrast, no correlation between BMI and NT-proBNP levels in HD patients has been reported [36].

The different results of the studies referring to the normal levels of BNP may be due to methodological differences since BNP values are method dependent [11]. Furthermore, the existing different pathophysiologic stimuli and cardiovascular hemodynamics, both in healthy individuals and in patients with heart failure (HF), can be responsible for the wide fluctuation of plasma BNP concentrations [8].

A significant inverse correlation was found, between BNP levels and eGFR and a positive one between BNP levels and CKD stage, serum creatinine and cystatin C levels. An increase in BNP or NT-proBNP levels with decreasing eGFR and increasing CKD stage has been reported in other studies [10,12,36,37]. In a study by Rinat et al., eGFR was an independent factor influencing BNP and NT-proBNP values [12]. Similarly, decreased eGFR was independently associated with elevated NT-proBNP levels in RTR children and young adults [38]. A significant positive correlation between BNP (or NT-proBNP) levels and renal function parameters such as creatinine and cystatin C, has also been reported [36,39].

We did not observe any correlation between BNP levels and anemia. Similarly, in a study in HD children, NT-proBNP levels were not correlated with anemia [36]. In contrast, a significant negative correlation of BNP or NT-proBNP and anemia has been found in several studies [12,22]. Moreover, Hedvig et al., showed that BNP concentration >100 pg/mL had a high predictive value for the incidence of anemia [22].

In the current study, multiple linear regression analysis showed that low albumin and 25(OH)D levels were independent predictors of high BNP levels. In contrast, a positive correlation between BNP and iPTH levels was observed only in unifactorial analysis. A negative or no correlation of BNP (or NT-proBNP) with 25(OH)D levels, have been reported by others [40,41]. An inverse correlation between BNP or NT-proBNP and albumin levels has been reported in patients with cardiac heart failure and poor long prognosis [42]. Finally, higher BNP levels in CKD patients with high iPTH than those with low iPTH, as well as no relation between the above parameters, have been reported [22,36,37,41].

Data concerning the relationship between BNP and indices of functional and morphological cardiac abnormalities are also conflicting. A significant association between BNP levels and heart geometry has been reported in pediatric CKD patients, with elevated BNP levels being a predictor of abnormal heart geometry [12,22]. Notably, studies support that both BNP and NT-proBNP could serve as surrogate markers of myocardium stress in pediatric CKD stages 3–4 patients, despite the fact that both peptide levels are affected by GFR [12,22].

In the present study, there was no correlation observed between BNP levels and LVMI, in all patient groups. Similarly, no association between NT-proBNP and LVMI or volume overload has been observed by others in CKD children in pre-dialysis stage [43]. In contrast, other studies have found a positive correlation between BNP or NT-proBNP levels and LVMI in CKD children as well as in RTRs [22,23,38,44]. Our study showed that the E/A ratio, a marker of diastolic function, had a significant inverse correlation with BNP. The significance was not maintained in multiple linear regression analysis, for the assessment confounding factors. Many studies report a correlation between BNP and NT-proBNP levels and indices of diastolic dysfunction in CKD children [12,13,23,44]. Moreover, routine measurement of BNP in CKD children on PD, in order to evaluate the risk of functional and morphological cardiac abnormalities, has been recommended [44].

In a recent study on pediatric patients undergoing HD, echocardiograph parameters were assessed before and after HD session. Pre- and post-HD BNP levels were positively correlated with different echocardiographic variables, mirror LV diastolic function, before and after HD session, respectively. A significant reduction in LV and LA diameters, as well as of trans mitral E velocity and the E/A ratio after HD session was reported [25]. A positive correlation between pre-HD BNP levels and DT has also been reported [24].

Concerning other cardiac and hemodynamic parameters, our study showed no significant associations between BNP levels and EF, SBP or DBP. Again, bibliographic data remain controversial in the matter. A negative correlation between EF, a marker of systolic dysfunction, and BNP or NT-proBNP has been reported by others [13,24]. In contrast, in a recent study on HD children, EF was not affected by HD and its values were not correlated to pre- and post-HD BNP levels [25]. Finally, although there are data supporting a positive correlation between BNP (or NT-proBNP) levels and systolic and/or diastolic blood pressure in CKD children, other studies showed, in accordance with our results, that NT-proBNP levels did not correlate with SBP or DBP [12,13,23,37,38].

In a previous study from our team, that used the same sample pool as the present study, concerning urotensin II (UII) levels, another prediction marker of CVD in CKD patients, showed that CKD children in pre-dialysis stage and RTRs had significantly higher levels than healthy subjects. Moreover, whereas UII levels in HD children did not differ significantly from healthy controls before HD, they did increase significantly at the end of the HD session [45].

In conclusion, CKD children and adolescents undergoing HD and those in the pre-dialysis stage have increased plasma BNP levels, whereas RTRs have BNP levels similar to age- and sex- matched healthy controls. HD patients (CKD stage 5) have the highest BNP levels, which do not decrease after the end of the HD session. The renal function markers, such as creatinine and cystatin C, are independent predictors of high BNP levels. BNP was also inversely correlated with the E/A ratio, a marker of diastolic dysfunction. The above findings indicate that pediatric CKD patients are at an increased risk for cardiovascular diseases.

5. Limitations of the Study

The main limitations of the present study include the relatively small number of CKD children, especially those on HD, and the lack of repeated measurements of the BNP levels. Additional limitations include the assessment of wet weight in HD children that was based only on clinical findings and the cardiac evaluation of the HD children that took place only once, after the end of the HD session.

Author Contributions: Conceptualization, A.G., D.G. and A.M. (Antonios Marmarinos); methodology, A.G., A.K., V.A., D.G. and A.M. (Antonios Marmarinos); formal analysis, A.G., A.K. and M.P.; investigation, A.G., A.K., V.A., A.M. (Andromachi Mitsioni), S.D., G.S. and A.M. (Antonios Marmarinos); writing—original draft preparation, A.G., A.K., V.A., P.L., G.S., M.P. and A.M. (Antonios Marmarinos); writing—review and editing, A.G., V.A., M.P., D.G. and A.M. (Antonios Marmarinos); supervision, A.G. and A.M. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was approved by the Ethics Committee of “P. & A. Kyriakou” Children’s Hospital and performed according to the Declaration of Helsinki, and the protocol was approved by the Ethics Committee of No. 13383 and approve date 8 May 2019.

Informed Consent Statement: A written consent was received from all participants and their parents, after being informed of the purpose of the study.

Acknowledgments: We would like to extend our gratitude to Pediatric Nephrologist Konstantinos Stefanidis, for his valuable support during the study.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- Hill, N.R.; Fatoba, S.T.; Oke, J.L.; Hirst, J.A.; O’Callaghan, C.A.; Lasserson, D.S.; Hobbs, R. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease—A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* **2016**, *11*, e0158765. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Harabat, J.; van Stralen, K.J.; Kim, J.J.; Tizard, J. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr. Nephrol.* **2012**, *27*, 363–373. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Kaspar, C.D.W.; Bholah, R.; Bunchman, T.E. A Review of Pediatric Chronic Kidney Disease. *Blood Purif.* **2016**, *41*, 211–217. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Mitsnefes, M.M. Cardiovascular complications of pediatric chronic kidney disease. *Pediatr. Nephrol.* **2008**, *23*, 27–39. [[CrossRef](#)]
- Kavey, R.E.W.; Allada, V.; Daniels, S.R.; Hayman, L.L.; McCrindle, B.W.; Newburger, J.W.; Parekh, R.S.; Steinberger, J. Cardiovascular Risk Reduction in High-Risk Pediatric Patients A Scientific Statement From the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research Endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* **2006**, *114*, 2710–2738.
- Mitsnefes, M.M.; Kimbal, T.R.; Border, W.L.; Witt, S.A.; Glascock, B.J.; Khoury, P.R.; Daniels, S.R. Impaired left ventricular diastolic function in children with chronic renal failure. *Kidney Int.* **2004**, *65*, 1461–1466. [[CrossRef](#)]
- Ariceta, G.; Brooks, E.R.; Langman, C.B. Assessing cardiovascular risk in children with chronic kidney disease. B-type natriuretic peptide: A potential new marker. *Pediatr. Nephrol.* **2005**, *20*, 1701–1707. [[CrossRef](#)]
- Neves, A.L.; Henriques-Coelho, T.; Leite-Moreira, A.; Areias, J.C. The Utility of Brain Natriuretic Peptide in Pediatric Cardiology: A Review. *Pediatr. Crit. Care Med.* **2016**, *17*, e529–e538. [[CrossRef](#)]
- McDonagh, T.A.; Metra, M.; Adamo, M.; Gardner, R.S.; Baumback, A.; Bohm, M.; Burri, H.; Butler, J.; Celutkien, J.; Chioncel, O.; et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.* **2021**, *42*, 3599–3726. [[CrossRef](#)]
- Han, X.; Zhang, S.; Chen, Z.; Adhikari, K.B.; Zhang, Y.; Zhang, J.; Sun, J.; Wang, Y. Cardiac biomarkers of heart failure in chronic kidney disease. *Clin. Chim. Acta* **2020**, *510*, 298–310. [[CrossRef](#)]
- Fernandes, B.A.; Maher, K.O.; Deshpande, S.R. Cardiac biomarkers in pediatric heart disease: A state of art review. *World J. Cardiol.* **2016**, *8*, 719–727. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Rinat, C.; Becker-Cohen, R.; Nir, A.; Feinstein, S.; Algur, N.; Ben-Shalom, E.; Farber, B.; Frishberg, Y. B-type natriuretic peptides are reliable markers of cardiac strain in CKD pediatric patients. *Pediatr. Nephrol.* **2012**, *27*, 617–625. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Zoair, A.M.; Abdel-Hafez, M.A.; Mawlana, W.; Sweylam, M.A.R. Serum Levels of N-terminal-pro B-type Natriuretic Peptide as a Diagnostic Marker for Left Ventricular Dysfunction in Children with End-stage Renal Disease on Hemodialysis. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* **2016**, *27*, 1114–1122. [[PubMed](#)]
- Hogg, R.J.; Furth, S.; Lemley, K.V.; Portman, R.; Schwartz, G.J.; Coresh, J.; Balk, E.; Lau, J.; Levin, A.; Kausz, A.T.; et al. National Kidney Foundation’s Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease in Children and Adolescents: Evaluation, Classification, and Stratification. *Pediatrics* **2003**, *111*, 1416–1421. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Schwartz, G.J.; Haycock, G.B.; Edelmann, C.M., JR.; Spitzer, A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* **1976**, *58*, 259–263. [[CrossRef](#)]
- Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report. *Pediatrics* **2011**, *128* (Suppl. 5), S213–S256. [[CrossRef](#)]
- Eidem, B.W.; Cetta, F.; O’leary, P.W. (Eds.) Chapter 3: Quantitative Methods in Echocardiography—Basic Techniques. In *Echocardiography in Pediatric and Adult Congenital Heart Disease*; Har/Psc Edition; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, USA, 2022.
- Devereaux, R.B.; Alonso, D.R.; Lutas, E.M.; Gottlieb, G.J.; Campo, E.; Sachs, I.; Reichek, N. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: Comparison to necropsy findings. *Am. J. Cardiol.* **1986**, *57*, 450–458. [[CrossRef](#)]

19. De Simone, G.; Daniels, S.R.; Devereux, R.B.; Meyer, R.A.; Roman, M.J.; De Divitiis, O.; Alderman, M.H. Left Ventricular Mass and Body Size in Normotensive Children and Adults: Assessment of Allometric Relations and Impact of Overweight. *J. Am. Coll. Cardiol.* **1992**, *20*, 1251–1260. [[CrossRef](#)]
20. Khoury, P.R.; Mitsnefes, M.; Daniels, S.R.; Kimball, T. Age-specific reference intervals for indexed left ventricular mass in children. *J. Am. Soc. Echocardiol.* **2009**, *22*, 709–714. [[CrossRef](#)]
21. Daniels, S.R.; Loggie, J.M.; Khoury, P.; Kimball, T.R. Left ventricular geometry and severe left ventricular hypertrophy in children and adolescents with essential hypertension. *Circulation* **1998**, *97*, 1907–1911. [[CrossRef](#)]
22. Hedvig, J.; Podracká, L.; Potočková, D. Elevated Brain Natriuretic Peptide Is Associated with Abnormal Heart Geometry in Children with Chronic Kidney Disease. *Kidney Blood Press. Res.* **2010**, *33*, 87–93. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Nalcacioglu, H.; Ozkaya, O.; Kafali, H.C.; Tekcan, D.; Avci, B.; Baysal, K. Is N-terminal pro-brain natriuretic peptide a reliable marker for body fluid status in children with chronic kidney disease? *Arch. Med. Sci.* **2020**, *16*, 802–810. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Ouali, S.; Bougmiza, I.; Abroug, S.; Omezzine, A.; Salem, H.B.; Neffeti, E.; Remedi, F.; Bouslema, A.; Harabi, A.; Boughzela, E. Relationship of Brain Natriuretic Peptide Concentrations to Left Ventricular Function and Adverse Outcomes in Children with End-Stage Renal Disease Undergoing Hemodialysis. *Pediatr. Cardiol.* **2011**, *32*, 568–577. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Mostafa, F.A.; Sad, I.A.E.S.; Elshamaa, M.F.; Badr, A.M.; Eldayem, S.A.; Ashmawy, I.; Elrahim, Y.A.E.M.A. Left ventricular dysfunction by conventional and tissue Doppler echocardiography in pediatric hemodialysis patients: Relation with plasma brain natriuretic peptide levels. *Arch. Med. Sci. Atheroscler. Dis.* **2018**, *3*, e18–e28. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Safley, D.M.; Awad, A.; Sullivan, R.A.; Sandberg, K.R.; Mourad, I.; Boulware, M.; Merhi, W.; McCullough, P.A. Changes in B-type Natriuretic Peptide levels in hemodialysis and the effect of depressed left ventricular function. *Adv. Chronic Kidney Dis.* **2005**, *12*, 117–124. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Bargnoux, A.-S.; Klouche, K.; Fareh, J.; Barazer, I.; Villard-Saussine, S.; Dupuy, A.-M.; Leray-Moragues, H.; Giuliani, I.; Canaud, B.; Cristol, J.P. Prohormone brain natriuretic peptide (proBNP), BNP and N-terminal-proBNP circulating levels in chronic hemodialysis patients. Correlation with ventricular function, fluid removal and effect of hemodiafiltration. *Clin. Chem. Lab. Med.* **2008**, *46*, 1019–1024. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Lee, S.W.; Song, J.H.; Kim, G.A.; Lim, H.J.; Kim, M.-J. Plasma brain natriuretic peptide concentration on assessment of hydration status in hemodialysis patient. *Am. J. Kidney Dis.* **2003**, *41*, 1257–1266. [[CrossRef](#)]
29. Laveborn, E.; Lindmark, K.; Skagerlind, M.; Stegmayr, B. NT-proBNP and troponin T levels differ after haemodialysis with a low versus high flux membrane. *Int. J. Artif. Organs* **2015**, *38*, 69–75. [[CrossRef](#)]
30. Yang, W.-L.; Fahim, M.; Johnson, D.W. Pathophysiology and significance of natriuretic peptides in patients with end-stage kidney disease. *Clin. Biochem.* **2020**, *83*, 1–11. [[CrossRef](#)]
31. Khalifeh, N.; Haider, D.; Horl, W.H. Natriuretic Peptides in Chronic Kidney Disease and During Renal Replacement Therapy: An Update. *J. Investig. Med.* **2009**, *57*, 33–39. [[CrossRef](#)]
32. Wahl, H.G.; Graf, S.; Renz, H.; Fassbinder, W. Elimination of the Cardiac Natriuretic Peptides B-Type Natriuretic Peptide (BNP) and N-Terminal proBNP by Hemodialysis. *Clin. Chem.* **2004**, *50*, 1071–1073. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Koch, A.; Singer, H. Normal values of B type natriuretic peptide in infants, children, and adolescents. *Heart* **2003**, *89*, 875–878. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Nir, A.; Bar-Oz, B.; Perles, Z.; Brooks, R.; Korach, A.; Rein, A.J.J.T. N-Terminal pro-B-type natriuretic peptide: Reference plasma levels from birth to adolescence; elevated levels at birth and in heart diseases. *Acta Paediatr.* **2004**, *93*, 603–607. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Clerico, A.; Giannoni, A.; Vittorini, S.; Emdin, M. The paradox of low BNP levels in obesity. *Heart Fail. Rev.* **2012**, *17*, 81–96. [[CrossRef](#)]
36. Hwang, H.-H.; Hong, S.-J.; Che, M.-Y.; Ko, C.-W. The Usefulness of NT-proBNP in Children with Chronic Kidney Disease. *Korean J. Nephrol.* **2009**, 199–204.
37. Skrzypczyk, P.; Okarska-Napierała, M.; Pietrzak, R.; Pawlik, K.; Wascinska, K.; Werner, B.; Panczyk-Tomaszewska, M. NT-proBNP as a Potential Marker of Cardiovascular Damage in Children with Chronic Kidney Disease. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 4344. [[CrossRef](#)]
38. Becker-Cohen, R.; Nir, A.; Rinat, C.; Feinstein, S.; Algur, N.; Farber, B.; Frishberg, Y. Risk Factors for Cardiovascular Disease in Children and Young Adults after Renal Transplantation. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **2006**, *1*, 1284–1292. [[CrossRef](#)]
39. Kushimira, C.; Masutani, S.; Kuwata, S.; Iwamoto, Y.; Saiki, H.; Ishido, H.; Tamura, M.; Senzaki, H. Cystatin C and body surface area are major determinants of the ratio of N-terminal pro-brain natriuretic peptide to brain natriuretic peptide levels in children. *J. Cardiol.* **2015**, *66*, 175–180.
40. Matias, P.J.; Ferreira, C.; Jorge, C.; Borges, M.; Aires, I.; Amaral, T.; Gil, C.; Cortez, J.; Ferreira, A. 25-Hydroxyvitamin D3, arterial calcifications and cardiovascular risk markers in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* **2009**, *24*, 611–618. [[CrossRef](#)]
41. Obineche, E.N.; Saadi, H.; Benedict, S.; Pathan, J.Y.; Frampton, C.M.; Nicholls, M.G. Interrelationships between B-type Natriuretic peptides and vitamin D inpatients on maintenance peritoneal dialysis. *Perit. Dial. Int.* **2008**, *28*, 617–621. [[CrossRef](#)]
42. Yi, S.; Chen, M. Decreased albumin is associated with elevated N-terminal pro-brain natriuretic peptide and poor long-term prognosis in patients with chronic heart failure. *Medicine* **2020**, *99*, 51. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Clothier, J.C.; Simpson, J.M.; Turner, C.; Dalton, R.N.; Rasmussen, P.; Rawlins, D.; Booth, C.J.; Peacock, J.L.; Sinha, M.D. Investigating the Role of Cardiovascular Biomarkers in Children with Pre-Dialysis Chronic Kidney Disease: A Substitute to Echocardiography to Detect Increased Left Ventricular Mass? *Nephron Clin. Pract.* **2013**, *124*, 191–201. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

44. Park, Y.S.; Baek, J.S.; Yu, J.J.; Kim, Y.-H.; Ko, J.-K.; Lee, J.H. B-Type Natriuretic peptide levels and cardiac dysfunction in children on peritoneal dialysis. *Perit. Dial. Int.* **2019**, *39*, 210–219. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Garoufi, A.; Drapanioti, S.; Marmarinos, A.; Askiti, V.; Mitsioni, A.J.; Mila, M.; Grigoriadou, G.; Georgakopoulos, D.; Stefanidis, C.J.; Gourgiotis, D. Plasma Urotensin II levels in children and adolescents with chronic kidney disease: A single-centre study. *BMC Nephrol.* **2017**, *18*, 113. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Θ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Chronic Kidney Disease [Internet]. 2019 [cited 2019Dec9]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/238798-overview>
2. Whyte DA, Fine RN. Chronic Kidney Disease in Children. *Pediatrics in Review*. 2008;29(10):335–41.
3. Massengill SF, Ferris M. Chronic Kidney Disease in Children and Adolescents. *Pediatrics in Review*. 2014;35(1):16–29.
4. *Nosek, Thomas M. Essentials of Human Physiology. Section 7/7ch04/7ch04p11 – "Glomerular Filtration Rate"*
5. Renal function [Internet]. 2020 [cited 2019Dec9]. Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/Renal_function
6. Fadrowski JJ, Furth SL. GFR Estimation in Children: Questions and Answers (and Questions). *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2011;6(8):1810–2.
7. Levey AS, Coresh J, Tighiouart H, Greene T, Inker LA (2020). "Measured and estimated glomerular filtration rate: current status and future directions". *Nat Rev Nephrol*.
8. Schwartz GJ, Work DF. Measurement and Estimation of GFR in Children and Adolescents. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;4(11):1832–43.
9. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20: 629-637.
10. Staples A, LeBlond R, Watkins S, Wong C, Brandt J. Validation of the revised Schwartz estimating equation in a predominantly non-CKD population. *Pediatr Nephrol*. 2010 Nov;25(11):2321-6
11. Schwartz GJ, Schneider MF, Maier PS, Moxey-Mims M, Dharnidharka VR, Warady BA, et al. Improved equations estimating GFR in children with chronic kidney disease using an immunonephelometric determination of cystatin C. *Kidney International*. 2012;82(4):445–53.

12. Grubb A, Blirup-Jensen S, Lindström V, Schmidt C, Althaus H, Zegers I. First certified reference material for cystatin C in human serum ERM-DA471/IFCC. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2010;48(11).
13. CYSTATIN C-BASED EQUATION (2012) [Internet]. 2015 [cited 2019Dec12]. Available from: <https://www.kidney.org/content/cystatin-c-based-equation-2012>
14. Ferris ME, Gipson DS, Kimmel PL, Eggers PW. Trends in treatment and outcomes of survival of adolescents initiating end-stage renal disease care in the United States of America. *Pediatr Nephrol*. 2006;21(7):1020–1026
15. Butterly D, Schwab SJ. Reducing the risk of hemodialysis access. *American Journal of Kidney Diseases*. 1999;34(2):362–3.
16. Chan JCM. Lessons from 20 years of leading a pediatric nephrology program. *Nephron*. 1998;78:378–388
17. Chan JCM, Williams DM, Roth KS. Kidney Failure in Infants and Children. *Pediatrics in Review*. 2002;23(2):47–60.
18. McDonald SP, Craig JC. Long-Term Survival of Children with End-Stage Renal Disease. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(26):2654–62.
19. Groothoff JW, Gruppen MP, Offringa M, Hutten J, Lilien MR, Kar NJVD, et al. Mortality and causes of death of end-stage renal disease in children: A Dutch cohort study. *Kidney International*. 2002;61(2):621–9.
20. Heijden BJVD, Dijk PCWV, Verrier-Jones K, Jager KJ, Briggs JD. Renal replacement therapy in children: data from 12 registries in Europe. *Pediatric Nephrology*. 2003;19(2):213–21.
21. Groothoff JW. Long-term outcomes of children with end-stage renal disease. *Pediatric Nephrology*. 2005;20(7):849–53.
22. Furth SL, Pierce C, Hui WF, White CA, Wong CS, Schaefer F, et al. Estimating Time to ESRD in Children With CKD. *American Journal of Kidney Diseases*. 2018;71(6):783–92.
23. Ferris ME, Miles JA, Seamon ML. Adolescents and Young Adults with Chronic or End-Stage Kidney Disease. *Blood Purification*. 2016;41(1-3):205–10.

24. Hardy R, Kuh D, Whincup PH, Wadsworth ME: Age at puberty and adult blood pressure and body size in a British birth cohort study. *J Hypertens* 2006;24:59–66.
25. Ardissino G, Testa S, Daccò V, Paglialonga F, Viganò S, Felice-Civitillo C, Battaglino F, Bettinelli A, Bordugo A, Cecchetti V, De Pascale S, La Manna A, Li Volti S, Maringhini S, Montini G, Pennesi M, Peratoner L: Puberty is associated with increased deterioration of renal function in patients with CKD: data from the Ital-Kid project. *Arch Dis Child* 2012;97:885–888.
26. Mak RH, Cheung WW, Zhan J-Y, Shen Q, Foster BJ. Cachexia and protein-energy wasting in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(2):173–181
27. Foster BJ, McCauley L, Mak RH. Nutrition in infants and very young children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2012; 27(9):1427–1439
28. Wong H, Mylrea K, Feber J, Drukker A, Filler G. Prevalence of complications in children with chronic kidney disease according to KDOQI. *Kidney Int.* 2006;70:585–590
29. Finer G, Landau D. Clinical Approach to Proximal Renal Tubular Acidosis in Children. *Advances in Chronic Kidney Disease.* 2018;25(4):351–7.
30. Kaspar C, Bholah R, Bunchman T. A Review of Pediatric Chronic Kidney Disease. *Blood Purification.* 2016;41(1-3):211–7.
31. Neu AM. Immunizations in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(8):1257–1263
32. Warady BA, Neu AM, Schaefer F: Optimal care of the infant, child, and adolescent on di- alysis: 2014 update. *Am J Kidney Dis* 2014;64: 128–142
33. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group: KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone dis- order (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009;76(suppl 113):S1–S130.
34. Bacchetta J, Harambat J, Cochat P, Salusky IB, Wesseling-Perry K: The consequences of chronic kidney disease on bone metabolism and growth in children. *Nephrol Dial Trans- plant* 2012;27:3063–3071.

35. National Kidney Foundation: KDOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in children with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2005;46:S1–S121.
36. Lande MB, Gerson AC, Hooper SR, et al. Casual blood pressure and neurocognitive function in children with chronic kidney disease: a report of the children with chronic kidney disease cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(8): 1831–183
37. Verma A, Wade JJ. Immunization issues before and after solid organ transplantation in children. *Pediatr Transplantation*. 2006;10:536 –548
38. Mahan JD, Warady BA. Assessment and treatment of short stature in pediatric patients with chronic kidney disease: a consensus statement. *Pediatr Nephrol*. 2006;21:917–930
39. Schmitt CP, Mehls O: Disorders of bone mineral metabolism in chronic kidney disease; in Geary DE, Schaefer F (eds): *Comprehensive Pediatric Nephrology*. Mosby Elsevier, 2008
40. Wesseling-Perry K, Salusky IB: Chronic kidney disease: mineral and bone disorder in children. *Semin Nephrol* 2013;33:169–179.
41. Tsouchnikas I, Xanthopoulou K, Skoularopoulos M, Katsinas X, Martika A, Staurinou E et al. Εφαρμογή των οδηγιών της διαταραχής των οστών και των μετάλλων σε ασθενείς υπό εξωνεφρική κάθαρση. Μια πολυκεντρική μελέτη. *Ελληνική Νεφρολογία* 2016; 28 (3): 195 - 202
42. Wesseling K, Bakkaloglu S, Salusky I: Chronic kidney disease mineral and bone disorder in children. *Pediatr Nephrol* 2008;23:195– 207.
43. Shroff R, Wan M, Gullett A, et al: Ergocalciferol supplementation in children with CKD delays the onset of secondary hyperparathyroidism: a randomized trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:216–223.
44. Copelovitch L, Warady BA, Furth SL. Insights from the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) Study. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2011;6(8):2047–53.
45. Flynn JT, Mitsnefes M, Pierce C, Cole SR, Parekh SR, Furth SL, Warady BA: Blood pressure in children with chronic kidney disease. A report from the Chronic Kidney Disease in Children Study. *Hypertension* 52: 631– 637, 2008

46. Mitsnefes M, Ho PL, McEnrey PT: Hypertension and progression of chronic renal insufficiency in children: A report of the North American Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *J Am Soc Nephrol* 14: 2618–2622, 2003
47. Furth SL, Flynn JT, Pierce CB, Mitsnefes M, Wong CS, Saland JM, Moxey-Mims MM, Abraham AG, Warady BA: Lower systolic BP associated with slower CKD progression in the CKiD study. [Poster]. ASN Renal Week 2010, November 19, 2010, Denver, Colorado
48. Shroff R, Weaver DJ Jr, Mitsnefes MM. Cardiovascular complications in children with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2011;7(11):642–649
49. Wilson AC, Mitsnefes MM. Cardiovascular Disease in CKD in Children: Update on Risk Factors, Risk Assessment, and Management. *American Journal of Kidney Diseases*. 2009;54(2):345–60.
50. Papadopoulos DP, Makris TK. Masked Hypertension Definition, Impact, Outcomes: A Critical Review. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2007;9(12):956–63.
51. Mitsnefes M, Flynn J, Cohn S, Samuels J, Blydt-Hanse T, Saland J, Kimball T, Furth SL, Warady BA: Masked hypertension associates with left ventricular hypertrophy in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 21: 137–144, 2010
52. Hadtstein C, Schaefer F. Hypertension in children with chronic kidney disease: pathophysiology and management. *Pediatric Nephrology*. 2007;23(3):363–71.
53. Saland JM, Pierce CB, Mitsnefes MM, Flynn JT, Goebel J, Kupferman JC, Warady BA, Furth SL: Dyslipidemia in chil
54. Nuttall FQ. Body Mass Index. *Nutrition Today*. 2015;50(3):117–28.
55. Mosteller RD. Simplified Calculation of Body-Surface Area. *New England Journal of Medicine*. 1987;317(17):1098–.
56. Cole TJ. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *Bmj*. 2000;320(7244):1240–.
57. Cea LB. Natriuretic peptide family: new aspects. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents* 2005; 3:87–98
58. Munagala VK, Burnett JC, Redfield MM. The natriuretic peptides in cardiovascular medicine. *Curr Probl Cardiol* 2004; 29:707–769.

59. Silver MA. The natriuretic peptide system: kidney and cardiovascular effects. *Current Opinion in Internal Medicine*. 2006;5(2):203–10.
60. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339:321–328.
61. D’Souza SP, Davis M, Baxter GF. Autocrine and paracrine actions of natriuretic peptides in the heart. *Pharmacol Ther* 2004; 101:113–129.
62. Suttner SW, Boldt J. Natriuretic peptide system: physiology and clinical utility. *Curr Opin Crit Care* 2004; 10:336 – 341.
63. Scotland RS, Ahluwalia A, Hobbs AJ. C-type natriuretic peptide in vascular physiology and disease. *Pharmacol Ther* 2005; 105:85 – 93.
64. Rademaker MT, Richards AM. Cardiac natriuretic peptides for cardiac health. *Clin Sci (Lond)* 2005; 108:23–36.
65. Kuhn M. Cardiac and intestinal natriuretic peptides: insights from genetically modified mice. *Peptides* 2005; 26:1078 – 1085.
66. Houben AJ, Zander K, Leeuw PW. Vascular and renal actions of brain natriuretic peptide in man: physiology and pharmacology. *Fundam Clin Pharmacol* 2005; 19:411–419.
67. Ruskoaho H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocr Rev* 2003; 24:341–356.
68. Uusimaa P, Tokola H, Ylitalo A, Vuolteenaho O, Ruskoaho H, Risteli J, et al. Plasma B-type natriuretic peptide reflects left ventricular hypertrophy and diastolic function in hypertension. *Int J Cardiol* 2004;97:251-56.
69. Abassi Z, Karram T, Ellaham S, et al. Implications of the natriuretic peptide system in the pathogenesis of heart failure: diagnostic and therapeutic importance. *Pharmacol Ther* 2004; 102:223–241.
70. Colucci WS, Elkayam U, Horton DP, et al. Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure: Nesiritide Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343:246–253. Erratum in: *N Engl J Med* 2000; 343:1504. *N Engl J Med* 2000; 343:896.

71. Publication Committee for the VMAC Investigators (Vasodilation in the Management of Acute CHF). Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287:1531 – 1540. Erratum in: *JAMA* 2002; 288:577.
72. Michaels AD, Klein A, Madden JA, Chatterjee K. Effects of intravenous nesiritide on human coronary vasomotor regulation and myocardial oxygen uptake. *Circulation* 2003; 107:2697 – 2701.
73. Patel JB, Valencik ML, Pritchett AM, et al. Cardiac-specific attenuation of natriuretic peptide A receptor activity accentuates adverse cardiac remodeling and mortality in response to pressure overload. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289:H777–H784.
74. Kapoun AM, Liang F, O’Young G, et al. B-type natriuretic peptide exerts broad functional opposition to transforming growth factor-beta in primary human cardiac fibroblasts: fibrosis, myofibroblast conversion, proliferation, and inflammation. *Circ Res* 2004; 94:453 – 461.
75. Hayashi M, Tsutamoto T, Wada A, et al. Intravenous atrial natriuretic peptide prevents left ventricular remodeling in patients with first anterior acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1820 – 1826.
76. Chen HH, Schirger JA, Wright RS, et al. Pilot study assessing dose and tolerability of BNP (nesiritide) infusion post anterior myocardial infarction to prevent adverse left ventricular remodeling and heart failure. *J Card Fail* 2004; 10 (Suppl 4): Abstract 236.
77. Chen HH, Martin FL, Gibbons RJ, Schirger JA, Wright RS, Schears RM, et al. Low-dose nesiritide in human anterior myocardial infarction suppresses aldosterone and preserves ventricular function and structure: a proof of concept study. *Heart*. 2009;95(16):1315–9.
78. Asakura M, Jiyoong K, Minamino T, et al. Rationale and design of a large- scale trial using atrial natriuretic peptide (ANP) as an adjunct to percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation acute myocardial infarction: Japan – Working groups of acute myocardial infarction for the reduction of necrotic damage by ANP (J-WIND-ANP). *Circ J* 2004; 68: 95 – 100.

79. Tsukamoto O, Fujita M, Kato M, Yamazaki S, Asano Y, Ogai A, et al. Natriuretic Peptides Enhance the Production of Adiponectin in Human Adipocytes and in Patients With Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(22):2070–7.
80. Lucas KA, Pitari GM, Kazerounian S, et al. Guanylyl cyclases and signaling by cyclic GMP. *Pharmacol Rev* 2000; 52:375 – 414.
81. Takagi G, Kiuchi K, Endo T, et al. Alpha-human atrial natriuretic peptide, carperitide, reduces infarct size but not arrhythmias after coronary occlusion/ reperfusion in dogs. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 36:22 – 30.
82. D'Souza SP, Yellon DM, Martin C, et al. B-type natriuretic peptide limits infarct size in rat isolated hearts via KATP channel opening. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 284:H1592–H1600.
83. Chen HH, Cataliotti A, Schirger JA, et al. Equimolar doses of atrial and brain natriuretic peptides and urodilatin have differential renal actions in overt experimental heart failure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 288:R093 – R097.
84. Sward K, Valsson F, Odencrants P, et al. Recombinant human atrial natriuretic peptide in ischemic acute renal failure: a randomized placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 2004; 32:1310–1315.
85. Boerrigter G, Burnett JC. Recent advances in natriuretic peptides in congestive heart failure. *Expert Opin Investig Drugs* 2004; 13:643–652.
86. Wang DJ, Dowling TC, Meadows D, et al. Nesiritide does not improve renal function in patients with chronic heart failure and worsening serum creatinine. *Circulation* 2004; 110:1620–1625.
87. Abraham WT. Serum creatinine elevations in patients receiving nesiritide are related to starting dose. *J Card Fail* 2005; 11: Abstract 427 (in press).
88. Sackner-Bernstein JD, Skopicki HA, Aaronson KD. Risk of worsening renal function with nesiritide in patients with acutely decompensated heart failure. *Circulation* 2005; 111:1487 – 1491.

89. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 2004; 350:647 – 654.
90. Maisel A, Hollander JE, Guss D, et al. Primary Results of the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT). *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:1328–1333.
91. Hildebrandt P, Boesen M, Olsen M, et al. N-terminal pro brain natriuretic peptide in arterial hypertension: a marker for left ventricular dimensions and prognosis. *Eur J Heart Fail* 2004; 6:313 – 317.
92. Pedersen F, Raymond I, Kistorp C, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in arterial hypertension: a valuable prognostic marker of cardiovascular events. *J Card Fail* 2005; 11 (Suppl 5):70–75.
93. Hutfless R, Kazanegra R, Madini M, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in predicting post-operative outcomes in patients undergoing heart surgery. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1873–1879.
94. Silva JA, Chan AW, White CJ, et al. Elevated brain natriuretic peptide predicts blood pressure response after stent revascularization in patients with renal artery stenosis. *Circulation* 2005; 111:328–333.
95. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2004; 350: 655 – 663.
96. Weil J, Strom TM, Brangenberg R, et al. Plasma atrial natriuretic peptide levels in children with cardiac diseases: correlation with cGMP levels and haemodynamic parameters. *Horm Res* 1987; 28:64–70.
97. Potter LR, Abbey-Hosch S, Dickey DM. Natriuretic peptides, their receptors, and cyclic guanosine monophosphate-dependent signaling functions. *Endocr Rev* 2006; 27:47–72.
98. Lenz AM. Natriuretic peptides in children. *Current Opinion in Pediatrics*. 2011;23(4):452–9.
99. Saenger AK, Dalenberg DA, Bryant SC, et al. Pediatric brain natriuretic peptide concentrations vary with age and sex and appear to be modulated by testosterone. *Clin Chem* 2009; 55:1869–1875.

100. Koch A, Singer H. Normal values of B type natriuretic peptide in infants, children and adolescents. *Heart* 2003; 89:875 – 878.
101. Nir A, Lindinger A, Rauh M, et al. NT-pro-B-type natriuretic peptide in infants and children: reference values based on combined data from four studies. *Pediatr Cardiol* 2009; 30:3–8.
102. Luchner A, Weidemann A, Willebrock R, et al. Improvement of the cardiac marker N-terminal-pro-brain natriuretic peptide through adjustment for renal function: a stratified multicenter trial. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48:121– 128.
103. Law YM, Hoyer AW, Reller MD, Silberbach M. Accuracy of plasma B-type natriuretic peptide to diagnose significant cardiovascular diseases in children: the Better Not Pout Children! Study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:1467– 1475.
104. Nir A, Bar-Oz B, Perles Z, Brooks R, Korach A, Rein AJJT. N-Terminal pro-B-type natriuretic peptide: reference plasma levels from birth to adolescence. Elevated levels at birth and in infants and children with heart diseases. *Acta Paediatr* 2004;93:603-607.
105. Das BB, Raj S, Solinger R. Natriuretic peptides in cardiovascular diseases of fetus, infants and children. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2009; 7:43 – 51.
106. Goldbart AD, Levitas A, Greenberg-Dotan S, et al. B-type natriuretic peptide and cardiovascular function in young children with obstructive sleep apnea. *Chest* 2010; 138:528–535.
107. Cimen O, Oran B, Cimen D, et al. Release of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in children with acute rheumatic carditis. *Cardiol Young* 2010; 20: 297 – 301.
108. Sezgin Evim M, Ucar B, Kilic Z, Colak O. The value of serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in the differential diagnosis and follow-up of congestive cardiac failure and respiratory distress due to pulmonary aetiologies in infants and children. *Cardiol Young* 2010; 20:495–504.
109. Trachtenberg BH, Landy DC, Franco VI, et al. Anthracycline-associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Pediatr Cardiol* 2011; 32: 342 – 353.

110. Rusconi PG, Ludwig DA, Ratnasamy C, et al. Serial measurements of serum NTpBNP as markers of left ventricular systolic function and remodeling in children with heart failure. *Am Heart J* 2010; 160:776–783.
111. Kocharian A, Shabani R, Rahimzadeh M, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and ventricular dysfunction in children and adolescents. *Cardiol Young* 2009; 19:580–588.
112. Sahin M, Portakal O, Karagoz T, et al. Diagnostic performance of BNP and NTpBNP measurements in children with heart failure based on congenital heart defects and cardiomyopathies. *Clin Biochem* 2010; 43:1278–1281.
113. Auerbach SR, Richmond ME, Lamour JM, et al. BNP levels predict outcome in pediatric heart failure patients: post hoc analysis of the Pediatric Carvedilol Trial. *Circ Heart Fail* 2010; 3:606–611
114. Niedner MF, Foley JL, Riffenburgh RH, et al. B-type natriuretic peptide: perioperative patterns in congenital heart disease. *Congenit Heart Dis* 2010; 5:243–255.
115. Bramlet M, Moore R, Murphy D, et al. Increase of B-type natriuretic peptide from baseline increases the risk of death or retransplant in pediatric cardiac transplant patients, midterm results. *Congenit Heart Dis* 2010; 5:297 – 302.
116. Dokainish H, Zoghbi WA, Ambriz E, et al. Comparative cost-effectiveness of B-type natriuretic peptide and echocardiography for predicting outcome in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2006; 97:400–403.
117. Li X, Yang XC, Sun QM, Chen XD, Li YC. Brain natriuretic peptide and copeptin levels are associated with cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Chin Med J (Engl)* 2013; 126:823–7.
118. Jafri L, Kashif W, Tai J, Siddiqui I, Azam I, Shahzad H, et al. B-type natriuretic peptide versus amino terminal pro-B type natriuretic peptide: selecting the optimal heart failure marker in patients with impaired kidney function. *BMC Nephrol* 2013; 14:117.
119. Kim SE, Park S, Kim JK, Kim SG, Kim HJ, Song YR. B-type natriuretic peptide predicts an ischemic etiology of acute heart failure in patients with stage 4–5 chronic kidney disease. *Clin Biochem* 2014; 47:344–8.

120. Lee JH, Park YS. The B-type natriuretic peptide is a useful biomarker for the estimation of volume overload in children with hypertension in children on peritoneal dialysis. *Nephrology (Carlton)* 2018. doi: 10.1111/nep.13241. [Epub ahead of print.]
121. Park YS, Baek JS, Yu JJ, Kim Y-H, Ko J-K, Lee JH. B-Type Natriuretic Peptide Levels and Cardiac Dysfunction in Children on Peritoneal Dialysis. *Peritoneal Dialysis International: Journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*. 2019;39(3):210–9.
122. Ouali S, Bougmiza I, Abroug S, Omezzine A, Salem HB, Neffeti E, et al. Relationship of Brain Natriuretic Peptide Concentrations to Left Ventricular Function and Adverse Outcomes in Children With End-Stage Renal Disease Undergoing Hemodialysis. *Pediatric Cardiology*. 2011;32(5):568–77.
123. Abdel-Hafez M, Zoair A, Mawlana W, Sweylam M-R. Serum levels of N-terminal-pro B-type natriuretic peptide as a diagnostic marker for left ventricular dysfunction in children with end-stage renal disease on hemodialysis. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2016;27(6):1114.
124. Eidem, B.W.; Cetta, F.; O’leary, P.W. (Eds.) Chapter 3: Quantitative Methods in Echocardiography—Basic Techniques. In *Echocardiography in Pediatric and Adult Congenital Heart Disease*; Har/Psc Edition; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, USA, 2022
125. Devereaux, R.B.; Alonso, D.R.; Lutas, E.M.; Gottlieb, G.J.; Campo, E.; Sachs, I.; Reichel, N. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: Comparison to necropsy findings. *Am. J. Cardiol*. 1986, 57, 450–458.
126. De Simone, G.; Daniels, S.R.; Devereux, R.B.; Meyer, R.A.; Roman, M.J.; De Divitiis, O.; Alderman, M.H. Left Ventricular Mass and Body Size in Normotensive Children and Adults: Assessment of Allometric Relations and Impact of Overweight. *J. Am. Coll. Cardiol*. 1992, 20, 1251–1260.
127. Khoury, P.R.; Mitsnefes, M.; Daniels, S.R.; Kimball, T. Age-specific reference intervals for indexed left ventricular mass in children. *J. Am. Soc. Echocardiol*. 2009, 22, 709–714.

128. Daniels, S.R.; Loggie, J.M.; Khoury, P.; Kimball, T.R. Left ventricular geometry and severe left ventricular hypertrophy in children and adolescents with essential hypertension. *Circulation* 1998, *97*, 1907–1911.
129. Hedvig, J.; Podracká, L.; Potoc̣eková, D. Elevated Brain Natriuretic Peptide Is Associated with Abnormal Heart Geometry in Children with Chronic Kidney Disease. *Kidney Blood Press. Res.* 2010, *33*, 87–93.
130. Nalcacioglu, H.; Ozkaya, O.; Kafali, H.C.; Tekcan, D.; Avci, B.; Baysal, K. Is N-terminal pro-brain natriuretic peptide a reliable marker for body fluid status in children with chronic kidney disease? *Arch. Med. Sci.* 2020, *16*, 802–810.
131. Mostafa, F.A.; Sad, I.A.E.S.; Elshamaa, M.F.; Badr, A.M.; Eldayem, S.A.; Ashmawy, I.; Elrahim, Y.A.E.M.A. Left ventricular dysfunction by conventional and tissue Doppler echocardiography in pediatric hemodialysis patients: Relation with plasma brain natriuretic peptide levels. *Arch. Med. Sci. Atheroscler. Dis.* 2018, *3*, e18–e28.
132. Safley, D.M.; Awad, A.; Sullivan, R.A.; Sandberg, K.R.; Mourad, I.; Boulware, M.; Merhi, W.; McCullough, P.A. Changes in B-type Natriuretic Peptide levels in hemodialysis and the effect of depressed left ventricular function. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2005, *12*, 117–124.
133. Bargnoux, A.-S.; Klouche, K.; Fareh, J.; Barazer, I.; Villard-Saussine, S.; Dupuy, A.-M.; Leray-Moragues, H.; Giuliani, I.; Canaud, B.; Cristol, J.P. Prohormone brain natriuretic peptide (proBNP), BNP and N-terminal-proBNP circulating levels in chronic hemodialysis patients. Correlation with ventricular function, fluid removal and effect of hemodiafiltration. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2008, *46*, 1019–1024.
134. Lee, S.W.; Song, J.H.; Kim, G.A.; Lim, H.J.; Kim, M.-J. Plasma brain natriuretic peptide concentration on assessment of hydration status in hemodialysis patient. *Am. J. Kidney Dis.* 2003, *41*, 1257–1266.
135. Laveborn, E.; Lindmark, K.; Skagerlind, M.; Stegmayr, B. NT-proBNP and troponin T levels differ after haemodialysis with a low versus high flux membrane. *Int. J. Artif. Organs* 2015, *38*, 69–75.
136. Yang, W.-L.; Fahim, M.; Johnson, D.W. Pathophysiology and significance of natriuretic peptides in patients with end-stage kidney disease. *Clin. Biochem.* 2020, *83*, 1–11.

137. Khalifeh, N.; Haider, D.; Horl, W.H. Natriuretic Peptides in Chronic Kidney Disease and During Renal Replacement Therapy: An Update. *J. Investig. Med.* 2009, 57, 33–39.
138. Wahl, H.G.; Graf, S.; Renz, H.; Fassbinder, W. Elimination of the Cardiac Natriuretic Peptides B-Type Natriuretic Peptide (BNP) and N-Terminal proBNP by Hemodialysis. *Clin. Chem.* 2004, 50, 1071–1073.
139. Ariceta, G.; Brooks, E.R.; Langman, C.B. Assessing cardiovascular risk in children with chronic kidney disease. B-type natriuretic peptide: A potential new marker. *Pediatr. Nephrol.* 2005, 20, 1701–1707.
140. Neves, A.L.; Henriques-Coelho, T.; Leite-Moreira, A.; Areias, J.C. The Utility of Brain Natriuretic Peptide in Pediatric Cardiology: A Review. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2016, 17, e529–e538.
141. Clerico, A.; Giannoni, A.; Vittorini, S.; Emdin, M. The paradox of low BNP levels in obesity. *Heart Fail. Rev.* 2012, 17, 81–96.
142. Hwang, H.-H.; Hong, S.-J.; Che, M.-Y.; Ko, C.-W. The Usefulness of NT-proBNP in Children with Chronic Kidney Disease. *Korean J. Nephrol.* 2009, 199–204.
143. Fernandes, B.A.; Maher, K.O.; Deshpande, S.R. Cardiac biomarkers in pediatric heart disease: A state of art review. *World J. Cardiol.* 2016, 8, 719–727
144. Han, X.; Zhang, S.; Chen, Z.; Adhikari, K.B.; Zhang, Y.; Zhang, J.; Sun, J.; Wang, Y. Cardiac biomarkers of heart failure in chronic kidney disease. *Clin. Chim. Acta* 2020, 510, 298–310.
145. Rinat, C.; Becker-Cohen, R.; Nir, A.; Feinstein, S.; Algur, N.; Ben-Shalom, E.; Farber, B.; Frishberg, Y. B-type natriuretic peptides are reliable markers of cardiac strain in CKD pediatric patients. *Pediatr. Nephrol.* **2012**, 27, 617–625.
146. Skrzypczyk, P.; Okarska-Napierała, M.; Pietrzak, R.; Pawlik, K.; Wascinska, K.; Werner, B.; Panczyk-Tomaszewska, M. NT-proBNP as a Potential Marker of Cardiovascular Damage in Children with Chronic Kidney Disease. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 4344.
147. Becker-Cohen, R.; Nir, A.; Rinat, C.; Feinstein, S.; Algur, N.; Farber, B.; Frishberg, Y. Risk Factors for Cardiovascular Disease in Children and Young Adults after Renal Transplantation. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2006, 1, 1284–1292.

148. Kushimira, C.; Masutani, S.; Kuwata, S.; Iwamoto, Y.; Saiki, H.; Ishido, H.; Tamura, M.; Senzaki, H. Cystatin C and body surface area are major determinants of the ratio of N-terminal pro-brain natriuretic peptide to brain natriuretic peptide levels in children. *J. Cardiol.* 2015, *66*, 175–180.
149. Matias, P.J.; Ferreira, C.; Jorge, C.; Borges, M.; Aires, I.; Amaral, T.; Gil, C.; Cortez, J.; Ferreira, A. 25-Hydroxyvitamin D3, arterial calcifications and cardiovascular risk markers in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009, *24*, 611–618.
150. Obineche, E.N.; Saadi, H.; Benedict, S.; Pathan, J.Y.; Frampton, C.M.; Nicholls, M.G. Interrelationships between B-type Natriuretic peptides and vitamin D in patients on maintenance peritoneal dialysis. *Perit. Dial. Int.* 2008, *28*, 617–621.
151. Yi, S.; Chen, M. Decreased albumin is associated with elevated N-terminal pro-brain natriuretic peptide and poor long-term prognosis in patients with chronic heart failure. *Medicine* 2020, *99*, 51.
152. Clothier, J.C.; Simpson, J.M.; Turner, C.; Dalton, R.N.; Rasmussen, P.; Rawlins, D.; Booth, C.J.; Peacock, J.L.; Sinha, M.D. Investigating the Role of Cardiovascular Biomarkers in Children with Pre-Dialysis Chronic Kidney Disease: A Substitute to Echocardiography to Detect Increased Left Ventricular Mass? *Nephron Clin. Pract.* 2013, *124*, 191–201.
153. Garoufi, A.; Drapanioti, S.; Marmarinos, A.; Askiti, V.; Mitsioni, A.J.; Mila, M.; Grigoriadou, G.; Georgakopoulos, D.; Stefanidis, C.J.; Gourgiotis, D. Plasma Urotensin II levels in children and adolescents with chronic kidney disease: A single-centre study. *BMC Nephrol.* 2017, *18*, 113.
154. Hogg, R.J.; Furth, S.; Lemley, K.V.; Portman, R.; Schwartz, G.J.; Coresh, J.; Balk, E.; Lau, J.; Levin, A.; Kausz, A.T.; et al. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease in Children and Adolescents: Evaluation, Classification, and Stratification. *Pediatrics* 2003, *111*, 1416–1421.
155. Hayes W, Paglialonga F. Assessment and management of Fluid Overload in children on Dialysis. *Pediatric Nephrology.* 2018;*34*(2):233–42.
156. Becker B, Kronenberg F, Kielstein JT, Haller H, Morath C, Ritz E, Fliser D: Renal insulin resistance syndrome, adiponectin and cardiovascular events in patients with

- kidney disease: the mild to moderate kidney disease study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1091– 1098.
157. Lai HL, Kartal J, Mitsnefes M. Hyperinsulinemia in pediatric patients with chronic kidney disease: The role of tumor necrosis factor- α . *Pediatric Nephrology*. 2007;22(10):1751–6.
158. Drüeke TB. Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease. [Updated 2021 Oct 18]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDTText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278975/>
159. Vesely D. Atrial natriuretic peptides in pathophysiological diseases. *Cardiovascular Research*. 2001;51(4):647–58.
160. Common triggers of elevated BNP and NT-proBNP [Internet]. UpToDate. [cited 2022Dec04]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=CARD%2F99857&topicKey=CARD%2F3490&source=see_link
161. Dhondup T, Qian Q. Acid-base and electrolyte disorders in patients with and without chronic kidney disease: An update. *Kidney Diseases*. 2017;3(4):136–48.
162. Karava V, Dotis J, Christoforidis A, Kondou A, Printza N. Muscle-bone axis in children with chronic kidney disease: Current knowledge and future perspectives. *Pediatric Nephrology*. 2021;36(12):3813–27.
163. Daugirdas JT, Bernardo AA. Hemodialysis effect on platelet count and function and hemodialysis-associated thrombocytopenia. *Kidney International*. 2012;82(2):147–57.
164. Fan F, Jia J, Li J, Huo Y, Zhang Y. White Blood Cell Count predicts the odds of kidney function decline in a Chinese community-based population. *BMC Nephrology*. 2017;18(1).
165. Tu J, Cheung WW, Mak RH. Inflammation and nutrition in children with chronic kidney disease. *World Journal of Nephrology*. 2016;5(3):274.

