

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**Új vaszkuláris biomarkerek vizsgálata
végstádiumú vesebetegekben transzplantáció
előtt és azt követően**

Dr. Szentimrei Réka

Témavezető: Prof. Dr. Paragh György



DEBRECENI EGYETEM
Egészségtudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2025

**Új vaszkuláris biomarkerek vizsgálata végstádiumú vesebetegekben
transzplantáció előtt és azt követően**

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
az egészségtudományok tudományágban

Írta: Dr. Szentimrei Réka, okleveles általános orvos

Készült a Debreceni Egyetem Egészségtudományok Doktori Iskolája
(Anyagcsere és endokrin betegségek megelőzése és kontrollja program) keretében

Témavezető: Prof. Dr. Paragh György

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Balázs Margit, az MTA doktora
tagok: Prof. Dr. Márk László, PhD
Dr. Szabó Tamás, PhD

A doktori szigorlat időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet A
épület Tárgyaló, 2025. április 09. 11 óra 30 perc.

Az értekezés bírálói:

Dr. Griger Zoltán, PhD
Dr. Pethő Ákos, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Balázs Margit, az MTA doktora
tagok: Prof. Dr. Márk László, PhD
Dr. Szabó Tamás, PhD
Dr. Griger Zoltán, PhD
Dr. Pethő Ákos, PhD

Az értekezés védésének időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet A
épület Tanterem, 2025. április 09. 13 óra

Bevezetés

A végstádiumú vesebetegségben (ESRD) szenvedőkhöz hasonlóan a vese transzplantáción átesett betegek is magasabb mortalitással és morbiditással rendelkeznek. A szív- és érrendszeri megbetegedések mindkét csoportban lényegesen gyakrabban fordulnak elő, mint az átlag populációban és elsődleges halálokként szerepelnek az ateroszklerotikus eredetű vaszkuláris betegségek. Ennek ellenére a vesetranszplantáció az ESRD arany standard kezelési lehetősége, mivel a transzplantációban részesülőknél a rendszeres dialízisben részesülő betegekhez képest jelentősen csökken a mortalitás és a kardiovaszkuláris események előfordulása, valamint javul az életminőség. A transzplantációt követő fokozott aterogenezis leginkább a hagyományos kockázati tényezőkkel, mint például a magas vérnyomás, a cukorbetegség, a dohányzás és a diszlipidémia hozható összefüggésbe. A diszlipidémia különösen gyakori veseátültetés után, részben a kortikoszteroidok, a ciklosporin, a takrolimusz és a mammalian target of rapamycin gátló (mToRi) szerek hatása miatt. Az oxidáció jelentős szerepe az ateroszklerózis patogenezisében jól ismert. Ezek az eredmények azt mutatják, hogy az oxidatív stressz a lipoproteinek, köztük az alacsony sűrűségű lipoprotein (LDL) oxidációját indukálhatja, és ez az első lépés az ateroszklerózis folyamatában. Ezen túlmenően az oxidatív stressz a transzplantáció után a kedvezőtlen szövődmények jól ismert közvetítője. A hagyományos kardiovaszkuláris rizikófaktorok mellett a legújabb megfigyelések különböző antiangiogén faktorok részvételét is bizonyították a veseelégtelenség és a kardiovaszkuláris szövődmények patogenezisében vesebetegekben. A pigmenthámból származó faktor (PEDF) egy multifunkcionális, pleiotróp glikoprotein, mely az angiogenezis gátlója és számos emberi szövet termeli. A közelmúltban a PEDF-et a szív- és érrendszeri betegségek kockázati tényezőivel szemben védő fehérjeként ismerték fel, antioxidáns, gyulladáscsökkentő, antifibrolitikus és inzulinérzékenyítő hatása miatt. Az antiaterogén hatású N- terminalis pro C-típusú nátriuretikus peptid (NT-pro-CNP) antiproliferatív, gyulladáscsökkentő és antitrombotikus funkcióval rendelkező vazoprotektív fehérje. A plazma NT-proCNP szint bizonyítottan szoros korrelációt mutat a vesefunkcióval. Bár

a fent említett adatok arra utalnak, hogy az NT-proCNP nagymértékben tükrözi az érrendszeri és veseintegritást, a mai napig nem vizsgálták szérumban koncentrációját ESRD-ben és veseátültetett betegeknél.

Az ESRD betegekben észlelt fokozott szív-és érrendszeri kockázat miatt kiemelt jelentősége lenne további markerek keresésének, melyek segíthetnék a fokozott kockázatú betegek azonosítását, valamint további terápiás lehetőségek feltárását ebben a betegcsoportban.

A krónikus vesebetegség jelentősége

Az idült vesebetegek (CKD) száma rohamosan nő, világszerte több mint 500 millió embert érint. A világ 120 országában már több mint 1,5 millió beteg részesül vesepótló kezelésben. A végstádiumú veseelégtelenség leggyakoribb okai a cukorbetegség, prediabetes és a magas vérnyomás. A vesebetegek életkilátásait gyakran nem is alapbetegségük, hanem az alapbetegség következtében kialakuló szövődményeik határozzák meg. Ebben a betegcsoportban az ateroszklerózis felgyorsul és az ezzel összefüggő kardiovaszkuláris megbetegedések lényegesen gyakrabban fordulnak elő, mint az átlagpopulációban, annak ellenére, hogy a dialízistechnikák nagy fejlődésen mentek keresztül az utóbbi évtizedekben.

Irodalmi Áttekintés

Diszlipidémia krónikus vesebetegségben

Végstádiumú vesebetegekben a diszlipidémia kialakulásához hozzájárul az, hogy a végstádiumú vesebetegekben a lipoprotein-lipáz és a hepatikus triglicerid lipáz aktivitása is jelentősen csökken. Ennek következtében a trigliceridben gazdag, apolipoprotein B-t tartalmazó lipoproteinek nem kerülnek felvételre a májban, hanem tovább keringenek a perifériás szövetekben. Egyes szerzők a koleszterin észterifikálásban, a nagy sűrűségű lipoprotein (HDL) metabolizmusban és a reverz koleszterin transzportban fontos lecitin-koleszterin aciltranszferáz (LCAT) vesén

keresztül történő vesztését figyelték meg. A vesebetegekben csökken a lipoprotein-lipáz aktiválása, ez pedig a trigliceridekben gazdag lipoproteinek, így a nagyon alacsony sűrűségű lipoprotein (VLDL), a közepes sűrűségű lipoprotein (IDL) és az LDL felszaporodását eredményezi a plazmában. Krónikus vesebetegekben a HDL szint csökkenése észlelhető. A HDL-eloszlás a kisebb HDL3-részecskék irányába tolódott el, a HDL érésének károsodása miatt, a csökkent apolipoprotein A1 (ApoA1)-koncentráció és lecitin-koleszterin aciltranszferáz aktivitás miatt. Így a csökkent HDL-koleszterin (HDL-C)-szinteken túlmenően CKD-ban a HDL kevésbé hatékony antioxidáns és gyulladáscsökkentő funkcióval rendelkezik. Bár a CKD-s betegeknél az LDL-koleszterin (LDL-C) általában nem emelkedett, az LDL részecskék általában kisebbek, sűrűbbek és aterogénbbek. Az oxidált LDL (ox-LDL) és az IDL szintje, amelyek erősen aterogénnek számítanak, emelkedettek. A lipoprotein szubfrakciók szintjének változása miatt a lipoproteinek tartózkodási ideje a keringésben meghosszabbodik, így ki vannak téve a posztriboszómális módosulás kockázatának, amely lehet glikáció, oxidáció és karbamiláció. Ezeknek a módosított lipoproteineknek csökkent az affinitása a klasszikus LDL-receptorokhoz, és a makrofágok felszínén lévő, urémiában megnövekedett scavenger-receptorok veszik fel őket. A makrofágok iránti nagy affinitás a koleszterin felhalmozódását és habos sejtek képződését eredményezi az érfalakban, ami végül az ateroszklerotikus plakkok kialakulásához vezet

Oxidatív stressz krónikus vesebetegségben

Az oxidatív stressz a szervezetben akkor alakul ki, ha megbomlik az egyensúly a reaktív oxigéngyökök (ROS) termelése és lebontása között. A túlzott ROS termelés sejtkárosodáshoz vezet azáltal, hogy kölcsönhatásba lép a biomolekulákkal (fehérjékkel, lipidekkel és nukleinsavakkal) és ezáltal negatív hatással vannak a szövetek szerkezetére és működésére. Mivel a vese az antioxidáns enzimek egyik legfontosabb forrása, a vesefunkció fokozatos csökkenése növeli a prooxidáns anyagok szintjét. Ezért az oxidatív stressz gyakori az ESRD-ben, és hozzájárul a vesekárosodás progressziójához azáltal, hogy elősegíti a vese iszkémia kialakulását és a glomeruláris

károsodást, valamint a krónikus gyulladás további indukcióját eredményezi. Urémiás betegekben a vese működés zavara oxidatív stresszel jár. Ez a plazmában lévő különböző urémiás toxinok és oxidált fehérjék mennyiségének emelkedésében mutatkozik meg. Hemodializált betegekben kimutatták az oxidatív stressz ill. lipidperoxidáció fokozódását, ami több tényezőnek köszönhetően jön létre. Kiváltásában szerepe van a neutrofil granulociták aktiválódásának, amelyek nagy mennyiségű szuperoxid-aniont termelnek. Ezenkívül szerepe van még az anémiának, urémiának és malnutriciónak is az oxidatív stressz fokozódásában. Csökken ugyanakkor az enzimikus és a nem enzimikus antioxidáns rendszer működése is.

Korábbi kutatások kimutatták, hogy a HDL képes megvédeni más lipoproteineket és sejteket az oxidatív károsodástól azáltal, hogy eltávolítja és inaktíválja a lipid-hidroperoxidokat más lipoproteinekből és sejtekből. A humán paraoxonáz-1 (PON1) lehet a HDL-hez kapcsolódó legfontosabb antioxidáns enzim. A PON1 katalizálja a lipidperoxidok hidrolízisét. A HDL rendelkezik lipolaktonáz, paraoxonáz és arilészteráz aktivitással is. Ezen túlmenően a PON1 közvetett módon, a mieloperoxidáz (MPO) aktivitás gátlásával antioxidáns hatást is kifejtethet

Szisztémás gyulladós folyamatok krónikus vesebetegségben

A CKD-ben a krónikus gyulladós állapothoz számos tényező járul hozzá, többek között a proinflammatorikus citokinek fokozott termelése és az oxidatív stressz, valamint az acidózis, a krónikus és visszatérő fertőzések, a bélrendszeri diszbiózis és a megváltozott zsírszöveti anyagcsere. A krónikus vesebetegségben károsodik a citokinek és gyulladós mediátorok eltávolítása, mivel csökken a vesén keresztül történő clearance. Korábban már kimutatták, hogy a proinflammatorikus citokinek, mint például az IL-6, IL-1 és TNF- α pozitívan korrelálnak a CKD súlyosságával. Ezeket a zsírszövet termeli (amellett, hogy a limfociták is termelik), amely a CKD során diszfunkcionálissá válik. Ebben az állapotban a zsigeri zsírszövet fokozottan expresszálja a pro-inflammatorikus citokinek mRNS-ét. A proinflammatorikus

markerek közül az IL-6 hozzájárul a metabolikus, endotelialis és prokoaguláns mechanizmusokon keresztül az ateroszklerózis kialakulásához. A hagyományos kockázati tényezők mellett, a TNF- α -t összefüggésbe hozták a szívelégtelenség fokozott kockázatával CKD-ben valamint a magas TNF- α szint összefüggésben volt az alultápláltság és a gyulladás markereivel, valamint előre jelezte a halálozás fokozott kockázatát

Endotél diszfunkció krónikus vesebetegségben

Veseelégtelenségben az endotelialis diszfunkció és az érlemezés kialakulása igen gyakori, akárcsak a kardiovaszkuláris szövődmények. A veseelégtelenség, a magas vérnyomás, a trombózis és az ateroszklerózis is mindig együtt jár endotél sérüléssel és felelős lehet az ateroszklerózis felgyorsulásáért is a krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. Azonban a hagyományos kockázati tényezők nem magyarázzák teljes mértékben a szív- és érrendszeri betegségek gyakoriságát és előfordulását krónikus vesebetegségben, ezért más, nem hagyományos kockázati tényezőket, mint például az endotelialis diszfunkciót, az oxidatív stresszt vagy az inzulinrezisztenciát, egyre szélesebb körben tanulmányozzák. Egyrészt a krónikus vesebetegség része lehet, egy szubklinikai, generalizált aterotrombózisnak, másrészt pedig a károsodott vesefunkció felelős lehet az aterogén milió kialakulásáért. A vazotoxikus anyagok visszatartása és/vagy metabolikus változások vezethetnek fokozott oxidatív stresszhez vagy alacsony fokú gyulladásos állapothoz. Embereknél a csökkenő vesefunkció befolyásolhatja további gyulladásos molekulák szintjét is, mint például a CRP, az IL6 és a hialuronsav és ezek szintje inverz korrelációt mutatott a kreatinin clearance-szel. Az ilyen változások eredményeznek endotelialis diszfunkciót krónikus vesebetegségben. Ezek mellett az endotélsejtek károsodásához hozzájárul még az urémiás toxinok visszatartása, a diszlipidémia, a magas vérnyomás és a szekunder hiperparatireózis is. Az endoteliális sejteken elhelyezkedő E-szelektin keringésben lévő mennyiségének a mérése alkalmas lehet az endotélsejtek aktiválódásának vagy károsodásának értékelésére. Bonomini és munkatársai tanulmányukban emelkedett E-szelektint szintet

találtak mind a nem dializált, a hemodializált és a peritoneálisan dializált betegek esetében is.

A vesetranszplantáció jelentősége

Az utóbbi évtizedekben a krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél a veseműködés pótlására két módszert alkalmaznak, a hemodialízist és a peritoneális dialízist. Azonban egyre gyakrabban van lehetőség veseátültetésre, mely a veseelégtelenség kezelésének arany standard terápiájának tekinthető. Kezdetről fogva látható volt, hogy a transzplantációra alkalmas betegek esetében ez a kezelési lehetőség kedvezőbb életminőséget jelent. Későbbi tanulmányok kimutatták, hogy a transzplantáció elvégezhetőségének a társbetegségek szabnak határt. Meg kell azonban említeni, hogy bár a vesetranszplantáción átesett betegek kardiovaszkuláris halálozása csökken a dialízissel kezeltékhez képest, azonban az átlag populációhoz képest még mindig 4-5-ször magasabb a kardiovaszkuláris halálozás kockázata ebben a betegcsoportban.

Az érlemezés fokozott kockázata vesetranszplantációt követően

Diszlipidémia vesetranszplantációt követően

Transzplantációt követően a szérum összkoleszterin szintjének emelkedését és ezen belül is az LDL-C szint emelkedését figyelték meg. Az esetek jelentős részében a VLDL koleszterin és triglicerid szintjének emelkedése is megfigyelhető volt. A HDL-C szint változása nem ennyire egyértelmű. Egyesek arról számoltak be, hogy a transzplantált betegekben ateroszklerózist kivédő HDL-2 szubfrakció szint csökkent, míg mások a HDL3 szint csökkenését írták le. A lipidháztartás ezen zavara a transzplantációt követő 3-6 hónapon belül válik kimutathatóvá, és ez az esetek egy részében a továbbiakban változatlanul fennmarad, míg másik részében javuló tendenciát mutat, feltehetően az immunszuppresszív terápia csökkentése, illetve elhagyása miatt. Transzplantációt követően a transzplantált vese normalizálja a vesefunkciót, ezért azok a korábbi metabolikus állapotok, melyek veseelégtelenségben fenntartották a lipid abnormalitást,

megszűnnek. Azonban a hiperlipidémia jól ismert metabolikus komplikáció a szervátültetett betegekben, beleértve a vese transzplantáción átesetteket is. Kialakulásában szerepe lehet a beteg életkorának, a dohányzásnak, a hipertóniának, az inzulinrezisztenciának, a vesefunkciónak és az alkalmazott immunszuppresszív kezelésnek. Bár a transzplantáció után kialakuló hiperlipidémia dózisfüggő módon összefüggést mutat az immunszuppresszív kezeléssel, ez az összefüggés leginkább a transzplantációt követő rövid időszakra igaz. Valószínűnek tartják, hogy a perzisztáló lipid abnormalitásokért a késői poszt-transzplantációs időszakban az immunszuppresszív terápián kívül egyéb faktorok is felelősek.

Oxidatív stressz vesetranszplantációt követően

A veseátültetés oxidatív állapotra gyakorolt hatásai ellentmondásosak. Vesetranszplantációt követően az oxidatív stressz fő forrását a végstádiumú veseelégtelenség során termelődött ROS, iszkémiás-reperfúziós károsodás, valamint az alkalmazott immunszuppresszív terápia jelenti. A vesefunkció javulásával a korábban károsodott antioxidáns rendszerek felélednek, valamint javul azon toxinoknak a kiválasztása, melyek fokozzák a reaktív oxigéngyökök képződését. Azonban a vesetranszplantációt követően újabb oxidatív stresszt fokozó hatások jelentkeznek. Egyik ilyen az iszkémiás-reperfúziós károsodás, mely veseátültetést követően jelentkezik. Bizonyítékok támasztják alá, hogy a NADPH oxidáz aktiválódik az iszkémiás-reperfúziós károsodás során és potenciális szerepe van a kialakuló vesekárosodásban. A károsodás mértéke természetesen függ az iszkémiás periódus időtartamától. Ezt követően a reperfúzió stádiumában tovább súlyosbodik a szöveti károsodás, köszönhetően a reperfúzió alatt felszabaduló oxigén szabadgyököknek, melyek a lipidperoxidációt fokozzák. Reperfúziós és oxidatív károsodás mértéke összefüggésben van a hosszútávú graft túléléssel, valamint befolyásolja a transzplantációt követően visszatérő vesefunkciót. Azonban az oxidatív stressz fokozódásához hozzájárul a donor sejtjei ellen kialakuló immunológiai reakció is. A különböző immunszuppresszív szerek különböző mértékben járulnak hozzá az oxidatív

stressz növeléséhez. A vese transzplantáció után az oxidatív jelenségek fokozódnak, ilyen például az endotél diszfunkció, a gyulladás és az atherosclerosis, amelyek felelősek mind a transzplantátum károsodásáért, mind pedig a kardiovaszkuláris szövődményekért, és az egyik fő oka a betegek halálának.

Szisztémás gyulladásos folyamatok vesetranszplantációt követően

Korábbi tanulmányok kimutatták, hogy azokban az esetekben, ahol a vesetranszplantációt követően nem alakult ki akut kilökődési reakció, a gyulladásos markerek közvetlenül a transzplantáció után emelkedtek, majd ezt követő héten visszatértek az alapérték. Cueto-Manzano és munkatársai 18 hónapos követéses vizsgálatukban, azt találták, hogy a krónikus szisztémás gyulladás fennmarad a transzplantációt követő egy év múlva is a stabil betegekben. Ez a tanulmány azt mutatta, hogy bár a CRP, IL-6 és TNF- α érték visszatér a normál szintre a transzplantációt követő 6. hónapra, azonban az IL-6 és a TNF- α újra megemelkedik a 12 és 18. hónap között és fennmarad egy alacsony szintű szisztémás gyulladás. Hátterében állhat az allografttal szemben fellépő immunreakció által kiváltott gyulladás, ami szisztémás szinten is megjelenik. A veseátültetést követő korai biopsziákban észlelt gyulladás összefüggésbe hozható az intersticiális fibrózis progressziójával, a csökkent graft funkcióval és a de novo donor-specifikus antitestek (dnDSA) kialakulásával. A veseátültetést követően az immunszuppresszív terápia miatt megnő a különböző opportunisták fertőzések kockázata is, melyek szintén hozzájárulnak ezekben a betegekben kialakult szisztémás gyulladás fenntartásához.

Endotél diszfunkció vesetranszplantációt követően

Veseátültetést követően az urémiás toxinok eliminációjával javul az endotél funkció. Több tanulmány vizsgálta az endotél diszfunkció változását vesetranszplantációt követően. Kanbay és munkatársai 9 tanulmány metaanalízisét végezték el, mely során azt találták, hogy veseátültetést követően az endothel funkció jellemzésére alkalmazott mind a négy paraméter (FMD, nitroglicerin mediálta dilatáció (NMD), CRP,

adiponektin) javulást mutatott. Tekintettel a kapcsolatra az endoteliális diszfunkció és számos betegség patogenezise között, beleértve az ateroszklerózist és a koszorúér-betegséget, az általuk vizsgált tanulmányok megerősítik azt az egyre növekvő számú irodalmi adatot, amely azt jelzi, hogy a veseátültetés segít a gyulladás és a kardiovaszkuláris kockázat csökkentésében. Az vesealkotás helyreállítása ellenére veseátültetést követően, az endotél-funkció jellemzően nem normalizálódik az egészséges veséknél tapasztalt szintre. Sharma és munkatársai megfigyelték, hogy krónikus vesebetegségben szenvedő betegek FMD-szintje három hónappal a transzplantáció után is alacsonyabb volt, mint egészséges társaiké. Az endothelfunkció teljes normalizálódásának elmaradása lehet az egyik oka annak, hogy a kardiovaszkuláris mortalitás továbbra is a leggyakoribb halálozási ok a transzplantáltak körében.

A pigmenthámból származó faktor (PEDF)

A PEDF egy adipokin, illetve egy olyan glikoprotein, mely a szerin proteáz gátlók családjába tartozik. 1980-ban Joyce Tombran-Tink és Lincoln Johnson fedezte fel. A fehérjét legnagyobb mértékben a zsírszövet és a máj termeli, de termelődik a gyulladásos és vaszkuláris sejtekben is. Számos hatással rendelkezik: angiogenezis gátló, antitrombotikus, antiinflammatorikus, antioxidáns, neurotrofikus, antifibrotikus és tumorgenezis gátló hatás. A PEDF gátolja a citokinek és növekedési faktorok által indukált endotél károsodást, trombocita aggregációt, és a T-sejt aktivációt. Az utóbbi időben egyre több adatot publikáltak a PEDF keringő szintjéről vesebetegségben, azonban ezek az eredmények meglehetősen ellentmondásosak.. A HD-vel kezelt végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegek PEDF-szintje jelentősen magasabb, mint az egészséges kontrolloké. Továbbá, a magasabb szérum PEDF-szintek szignifikánsan összefüggésbe hozhatók a vesealkotászavar kialakulásával 3. vagy 4. stádiumú krónikus vesebetegségben. Ugyanakkor a dialízis előtti PEDF alacsonyabb szintje HD betegeknél a mortalitás fokozott kockázatával állt összefüggésben, ami arra utal, hogy a PEDF expressziója válasz lehet a CKD-vel járó gyulladásos és oxidatív

folyamatokra. A PEDF kiválasztódása a mai napig nem tisztázott. Motomiya és munkatársai. végstádiumú vesebetegekben vizsgálta a PEDF szintet. Ebben a betegcsoportban szignifikánsan magasabb volt a PEDF szérumszintje, mint az egészséges kontroll csoportban és az egyedüli független meghatározója vér urea nitrogénje volt. Azonban a PEDF emelkedett szintjét nem tudták csak azzal magyarázni, hogy a fehérjének csökken a vesén keresztüli kiválasztása. Kimutatták azt is, hogy az alacsonyabb PEDF szinttel rendelkező végstádiumú betegeknek magasabb a halálozási kockázata. A PEDF pontos patofiziológiai szerepét a krónikus vesebetegségben és a veseátültetett betegeknél még mindig nem sikerült teljesen tisztázni.

N-terminalis pro C-típusú nátriuretikus peptid (NTproCNP)

A C-típusú natriuretikus peptid (CNP) egy parakrin növekedési faktor, amelyet 1990-ben Sudoh és munkatársai a natriuretikus peptidek családjának legősibb tagjaként azonosítottak. A CNP számos szövetben expresszálódik, beleértve az érrendszeri endotél is. Kifejeződését elsősorban az érrendszeri gyulladás indukálja, elsősorban a makrofágok által felszabadított TNF- α révén. A CNP propeptidként keletkezik, amely aztán a biológiailag aktív C-terminális hormonra és az amino-terminális fragmentumra hasad, amely stabilabb, mint az aktív forma, így ez utóbbi alkalmas a szérumban CNP szint mérésének helyettesítésére. A CNP-t antiproliferatív, gyulladáscsökkentő és antitrombotikus funkcióval rendelkező vazoprotektív fehérjének tartják. Humán adatok arról számoltak be, hogy a CNP véd az aterogenezissel szemben, ugyanis gátolja a fibroblasztok proliferációját és a kollagéntermelést, valamint segíti az endotél sejtek regenerációját. A fokozott termelésnek és az esetleges csökkent vesefunkciónak köszönhetően plazma natriuretikus peptidek szintje általában emelkedett a veseelégtelen betegekben. Azonban számos tanulmány talált negatív összefüggést az NT-proCNP és az eGFR között. Feltételezhető, hogy a CNP kiválasztódása a keringésből elsősorban vesefüggetlen módon történik: hidrolizálódhat endopeptidázok által vagy a natriuretikus peptid receptor-C-hez kötődve internalizálódik és lebomlik. Feltételezések szerint a vesefunkció csökkenésével az NT-proCNP csökkenő clearance és a tubuláris

reabszorpció fokozódásán túlmenően, a vese tubuláris károsodására adott válaszként a vese C-típusú natriuretikus peptid fokozott expressziója szintén hozzájárul a krónikus vesebetegségben kimutatott magasabb keringő proCNP és származékainak szintjéhez.

Célkitűzések

Munkánk első részében célul tűztük ki, hogy végstádiumú vesebetegekben vizsgáljuk:

- az NT-proCNP szint és a lipoprotein szubfrakciók változását a transzplantáció előtt és a transzplantációt követő 1 és 6 hónapban;
- NT-proCNP összefüggését a HDL szerkezetével és funkciójával.

Munkánk második részében célul tűztük ki, hogy

- megvizsgáljuk a PEDF szinteket transzplantáció előtt és transzplantáció után 1 –és 6 hónappal ESRD betegekben valamint az illetett egészséges kontroll populációban;
- PEDF összefüggését az LDL és HDL szubfrakciókkal.

Betegek és módszerek

Vizsgálati populáció

Vizsgálatunkba hetven vesetranszplantált beteget (47 férfi és 23 nő, átlagéletkor: $51,7 \pm 12,4$ év, testtömegindex (BMI): $26,3 \pm 4,1$ kg/m²) vontunk be a Debreceni Egyetem Sebészeti Intézet Transzplantációs Osztályáról. A betegek a transzplantáció előtt átlagosan $60,68 \pm 52,24$ hónapig hemodialízis kezelésben részesültek. A nemzetközi irányelveknek megfelelően hemodialízissel kezelt betegeink hidratáltsági állapotát rendszeresen ellenőriztük egésztest-impedancia spektroszkópiával (BCM), amely egy validált eszköz a testtérfogat kompartmentumok pontos mérésére (Fresenius Medical Care, Bod Hamburg, Németország (BCM) Body Composition Monitor szoftver verzió: 3.3.0.1637). Az 1,5-2,0 L-nél nagyobb túlhidratáltsággal rendelkező betegeket kizártuk vizsgálatunkból. Három beteg kivételével - akiknek élődonoros transzplantációja volt –

minden betegnél cadaver szervátültetés történt. A transzplantációt megelőzően a betegdokumentációs rendszerben megtalálható adatok alapján felmértük a vesetranszplantált betegek főbb társbetegségeit és szedett gyógyszereit. A Debreceni Egyetem Belgyógyászati Klinikájának általános járóbeteg-rendeléséről 34 egészséges önkéntest is bevontunk a vizsgálatba (14 férfi és 20 nő, átlagéletkor: 42,5±6,4 év, BMI: 24,8±2,1 kg/m²). Minden résztvevő írásbeli beleegyező nyilatkozatot írt alá. A vizsgálati protokollt a helyi és a országos etikai bizottságok jóváhagyták (RKEB/IKEB:4739/2017, a jóváhagyás dátuma: 20/02/2017 és ETT/TUKEB 7324-9/2017/EÜIG). A vizsgálatot a Helsinkai Nyilatkozatnak megfelelően végeztük. Kizártuk a májbetegségben, endokrin betegségekben (pajzsmirigy és mellékpajzsmirigy betegségek, agyalapi mirigy és mellékvese rendellenességek stb.), akut fertőző és autoimmun betegségben szenvedőket, valamint azokat, akiknek emelkedettek voltak a májenzim értékei. További kizáró kritériumok voltak a terhesség, a szoptatás, a jelenlegi dohányzás, az alkoholizmus és a kábítószer-függőség. Tizennégy transzplantált betegnél (20%) 2-es típusú diabetes mellitust diagnosztizáltak. A fő immunszuppressziós kezelés tacrolimusból, mycophenolate mofetilből és metil-prednizolonból állt.

Rutin laboratóriumi paraméterek mérése

Minden vénás vérmintát Vacutainer® csövekbe vettek a veseátültetés előtt, valamint 1 és 6 hónappal a veseátültetés után. A szérum- és plazmamintákat 3500 g 10 perc +4 °C-on választottuk szét. A rutin laboratóriumi paraméterek - nagy érzékenységű C-reaktív fehérje (hsCRP), prokalcitonin, összcholeszterin, triglicerid, HDL-choleszterin (HDL-C), LDL-choleszterin (LDL-C), glükóz, kreatinin, glomeruláris filtrációs ráta (GFR), karbamid szint - meghatározása a vérvétel napján, a Debreceni Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézetében Cobas 6000 analizátorral történt (Roche Ltd, Mannheim, Németország). A mintákat kb. 0,5 ml-es alikvotokban -70°C-on lefagyasztva tároltuk, a későbbi enzimhez kötött immunszorbent assay (ELISA) mérésekhez és a lipoprotein szubfrakciók meghatározásokhoz.

A donor-specifikus antitestek mérése (DSA)

A humán leukocita antigén (HLA) elleni antitestek I. és II. osztályú DSA-ra vonatkozó további értékelését Luminex® alapú egygyöngyös teszttel végeztük.

A donor-specifikus antitestek mérése (DSA)

A humán leukocita antigén (HLA) elleni antitestek I. és II. osztályú DSA-ra vonatkozó további értékelését Luminex® alapú egygyöngyös teszttel végeztük.

Lipoprotein szubfrakciók elemzése

A HDL szubfrakciókat a Lipoprint® rendszerrel (Quantimetrix Corp., Redondo Beach, CA, USA) határoztuk meg a gyártó utasításai szerint. A HDL szubfrakciókat méretük alapján választottuk el nem gradiens poliakrilamid gél-elektroforézissel. 25 µl szérum mintát vittünk fel az akrilamiddal előre betöltött üvegcsövek felső részére a HDL szubfrakciók elválasztása során, ezután szudán fekete festéket tartalmazó folyékony gélt tettünk a mintákra, hogy a mintákban lévő lipoproteineket detektálhassuk. A fotopolimerizálást követően a csöveket elektroforézis kádba helyeztük, majd az elektroforézis kádba Trist és bórsavat tartalmazó puffer oldatot öntöttünk. Ezt követően a készüléken 3 mA/cső áramerősséget és 500 V feszültséget beállítva 50 percig elektroforetizáltuk a mintákat. Minden egyes elektroforézis kádban a gyártó által biztosított minőségi kontrollt (Lipasure Serum Lipoprotein Control, Quantimetrix Corporation, Redondo Beach, CA, USA) is futtattunk. Az elektroforézist követően a HDL szubfrakciók a VLDL+LDL és az albumin sáv között 10 sávra különíthetők el, amelyeket három fő osztályba sorolhatunk: nagy (HDL1-HDL3), közepes (HDL4-HDL7) és kis (HDL8-HDL10) HDL szubfrakciók (8. ábra). A HDL részecskék koleszterin koncentrációját a Lipoware szoftverrel (Quantimetrix Corp., CA, USA) úgy számoltuk ki, hogy a minták teljes HDL-C-koncentrációját megszoroztuk a szubfrakciós sávok relatív görbe alatti területével (AUC%).

Az LDL szubfrakciókat szintén a Lipoprint® rendszer segítségével (Quantimetrix Corp., Redondo Beach, CA, USA) határoztuk meg. 25 µl szérum, valamint 200 µl szudán fekete festéket tartalmazó folyékony gél került hozzáadásra az egyes poliakrilamid gél csövekhez. A további lépések megegyeznek a HDL szubfrakciós vizsgálattal. A VLDL- és HDL-csúcsok között maximálisan 7 LDL szubfrakciót határozhatunk meg. A nagy LDL arányát (nagy LDL %) az LDL1 és LDL2, míg a kis LDL arányát (kis-denz LDL %) az LDL3-LDL7 összegeként határoztuk meg (9. ábra). Az LDL szubfrakciók koleszterin koncentrációját úgy határoztuk meg, hogy a szubfrakciók relatív görbe alatti területét (AUC) megszoroztuk az összkoleszterin koncentrációjával. A számított teljes LDL-C a C-től A-ig terjedő középsávokban lévő koleszterin (amelyek főként IDL-ből állnak) és az LDL szubfrakciók (LDL1-LDL7) összege volt. A számított LDL-C korrelált a direkt módon mért LDL-C-vel (Lipoprint LDL: $130,8 \pm 30,14$ mg/dl vs. β -Quant LDL: $130,0 \pm 30,42$ mg/dl, $r^2 = 0,887$). Az átlagos LDL méret meghatározása szintén a Lipoware szoftver segítségével történt.

Oxidált LDL (oxLDL) koncentráció mérése

Az oxidált LDL-szintet ELISA kit (Mercodia AB, Uppsala, Svédország, kat. sz. 10-1143-01) segítségével határoztuk meg, a gyártó ajánlásainak megfelelően. Az intra- és inter-assay variáció koefficiens 5,5-7,3 CV%, illetve 4,0-6,2 % volt.

A PON1 paraoxonáz és arilészteráz aktivitások mérése

A szérum PON1 paraoxonáz és NaCl- (só)-stimulált aktivitást mikrotiter lemezen, kinetikus, félautomata módszerrel, paraoxon (O,O-dietil-O-p-nitrofenil-foszfát, Sigma Aldrich, Budapest, Magyarország) szubsztrát felhasználásával mértük. A paraoxon hidrolízisét 405 nm-en, szobahőmérsékleten követtük. A szérum PON1 arilészteráz aktivitást fenilacetát szubsztráton (Sigma Aldrich, Budapest, Magyarország) vizsgáltuk, a fenilacetát hidrolízisét 270 nm-en, szobahőmérsékleten követtük nyomon a korábban leírtak szerint.

A szérum PEDF szintjének meghatározása

A humán PEDF-koncentrációt a gyártó utasításai szerint egy kereskedelmi forgalomban kapható ELISA-kittel (BioVendor, Brno, Cseh Köztársaság, kat. sz. RD191114200R) határoztuk meg. Az intra- és inter-assay variáció koefficiens 3,6% és 5,9% volt.

Az NT-proCNP meghatározása

A humán NT-proCNP-t szintén egy kereskedelmi forgalomban kapható ELISA-kittel (Biomedica GmbH, Bécs, Ausztria, Cat.No. BI-20812) mértük a gyártó utasításának megfelelően. Az intra- és inter-assay variáció koefficiens 2-6%, illetve 2-7% volt.

Statisztikai elemzések

A statisztikai elemzéseket a Statistica 13.5.0.17 szoftver (TIBCO Software Inc., USA) és a GraphPad Prism 6.01 (GraphPad Prism Software Inc., USA) segítségével végeztük. Az adatok normalitását Kolmogorov-Smirnov és Shapiro-Wilk tesztekkel vizsgáltuk. Az adatokat normál eloszlás esetében átlag \pm standard deviáció (SD) vagy ferde eloszlás esetén medián (interkvartilis tartomány - IQR) formájában mutattuk be. A transzplantált betegek adatainak összehasonlítását a követés során ismételt mérések varianciaanalízissel (repeated measures ANOVA; Fisher LSD post-hoc teszt) vagy a Kruskal-Wallis H-teszt segítségével végeztük.

A kontrollok és a transzplantált betegek közötti adatok összehasonlítását párosítás nélküli t-teszttel vagy Mann-Whitney u-teszttel végeztük. A folytonos változók közötti összefüggéseket lineáris regresszióelemzéssel vizsgáltuk Pearson-teszt segítségével. A ferde eloszlású változók esetében a korrelációs elemzésekhez a logaritmusértékeket használtuk. A Pearson tesztek eredményei alapján kiválasztottuk az NT-proCNP és a PEDF koncentrációval szignifikánsan korreláló változókat, majd többszörös regressziós elemzést végeztünk az NT-proCNP és a PEDF szintet legjobban előrejelző változók meghatározására. Az eredményeket $P < 0,05$ értéknél tekintettük szignifikánsnak.

Eredmények

A transzplantált betegek klinikai paramétereit és főbb gyógyszeres kezeléseit

Hetven TX beteget vontunk be vizsgálatunkba (47 férfi és 23 nő), a dialízis átlagos időtartama $60,69 \pm 52,24$ hónap volt. Az átlagéletkor $51,7 \pm 12,4$ év, az átlagos BMI pedig $26,3 \pm 4,1$ kg/m² volt. A betegek körében a DSA-pozitivitás aránya 27,1% volt, a transzplantáció előtt pedig 10%. A TX betegek 20%-ának 2-es típusú cukorbetegsége, 10%-ának koszorúér-betegsége, 4,3%-ának perifériás artériás érbetegsége, 10%-ának agyi artériás betegsége, 21,4%-ának kardiomiopátiája és 90%-ának magas vérnyomása volt.

A laboratóriumi paraméterek és a lipoprotein szubfrakciók kontrollokban és ESRD betegekben transzplantáció előtt valamint 1- és 6 hónappal utána

A követés során az összkoleszterin, a HDL-C, az LDL-C, az oxLDL, a GFR és az átlagos LDL méret szignifikánsan emelkedett; míg a szérum kreatinin, a szérum karbamid szignifikánsan csökkent a veseátültetés után 1 és 6 hónappal. A 6. hónapban mért hsCRP szignifikánsan alacsonyabb volt a kiindulási értékhez és a transzplantáció utáni 1 hónaphoz képest. Eredményeinket összevettük az egészséges kontroll csoport eredményeivel is. Azt találtuk, hogy a transzplantált betegek szignifikánsan magasabb szérum oxLDL-, triglicerid-, kreatinin, karbamid-, hsCRP- és glükózsintet mutattak, mint a kontrollok; míg a HDL-C, LDL-C és GFR szignifikánsan alacsonyabb volt. A VLDL és a kis-denz LDL szubfrakciók aránya és abszolút mennyisége szignifikánsan alacsonyabb volt, míg az IDL szubfrakció aránya és mennyisége magasabb volt az egészséges kontrolloknál, mint a transzplantáció előtti betegeknél. Egy hónappal a TX után a kis-denz LDL-szubfrakció százalékos aránya és mennyisége csökkent, míg a nagy LDL-szubfrakció százalékos aránya és mennyisége nőtt a betegeknél 6 hónapos követés után. A teljes HDL-C-hez hasonlóan a közepes és a kis HDL szubfrakció mennyisége szignifikánsan magasabb volt a kontrolloknál, mint a betegeknél a TX előtt. Az utánkövetés során ezek a korábban említett szubfrakciók szignifikánsan növekedtek a betegeknél, és elérték az egészséges kontrollok szintjét

Az NT-proCNP szint változása és korrelációja a laboratóriumi paréterekkel ESRD betegekben transzplantáció előtt, valamint 1- és 6 hónappal utána

Az betegek átlagos NT-proCNP értéke jelentősen csökkent 1 és 6 hónappal a transzplantáció után (TX előtt: $45,8 \pm 21,9$ pmol/l; TX után 1 hó: $5,3 \pm 2,5$ pmol/l; TX után 6 hó $7,7 \pm 4,9$ pmol/l; $P < 0,001$; *10a. ábra*). A 6 hónapos követés során a HDL-hez kötött antioxidáns PON1 enzim arilészteráz, paraoxonáz és sóstimulált aktivitása javult a TX előttihez képest., 1 hónappal és 6 hónappal a TX után. A transzplantáció előtt erős pozitív korreláció volt az NT-proCNP és a prokalcitonin között ($r=0,61$, $P < 0,001$). Ezenkívül mindhárom időpontban pozitív korreláció volt a szérumkreatinin és az NT-proCNP között (kiindulási érték: $r=0,70$, $P < 0,001$; 1 hónap után: $r=0,38$, $P < 0,01$ és 6 hónap után: $r=0,59$, $P < 0,001$); míg a keringő NT-proCNP erős negatív korrelációt mutatott a GFR-rel (kiindulási érték: $r=-0,60$, $P < 0,001$; 1 hónap után: $r=-0,32$, $P=0,02$ és 6 hónap után: $r=-0,46$, $P < 0,001$). A TX előtt az LDL-C és a nagyméretű LDL mennyisége negatívan korrelált az NT-proCNP-vel. A szérum NT-proCNP mind a kiindulási, mind a követéses vizsgálatok során negatívan korrelált a HDL-C-vel, valamint a közepes és a kis HDL mennyiségével. A szérum NT-proCNP és a PON1 arilészteráz aktivitás között negatív korreláció volt ($r=-0,32$, $p=0,046$), és marginális negatív korreláció volt a szérum NT-proCNP és a PON1 paraoxonáz ($r=-0,27$, $P=0,063$), valamint a sóstimulált aktivitás ($r=-0,27$; $P=0,056$) között a kiinduláskor. Ezek az összefüggések nem voltak megfigyelhetők 1 és 6 hónappal a transzplantáció után.

Többszörös, backward stepwise multivariációs analízist végeztünk annak meghatározására, hogy a veseátültetés előtt álló betegeknél melyik változó(k) jelzi(k) a legjobban előre az NT-proCNP értékét. A modellben szerepelt a prokalcitonin, a kreatinin, a GFR, a PON1 arilészteráz-aktivitás, a nagy HDL (mmol/l), a közepes HDL (mmol/l), a kis HDL (mmol/l) és a nagy LDL (mmol/l). Az elemzés szerint az NT-proCNP transzplantáció előtti legjobb független előrejelzője a prokalcitonin ($\beta=0,367$,

$P < 0,001$), a kreatinin ($\beta = -0,538$, $P < 0,001$) és a PON1 arilészteráz-aktivitás ($\beta = -0,32$; $P < 0,001$) volt ESRD-betegeknél.

A PEDF koncentráció változása ESRD betegekben transzplantáció előtt és után, valamint PEDF összefüggése a lipidszubfrakciókkal és a PON1 enzimaktivitásokkal

A transzplantáció előtt a betegek PEDF-szintje szignifikánsan magasabb volt, mint a kontrolloké ($23,88 \pm 4,2$ $\mu\text{g/ml}$ vs. $14,68 \pm 3,7$ $\mu\text{g/ml}$; $p < 0,001$). A transzplantáció után 1 hónappal a betegek PEDF-szintje jelentősen csökkent, elérve az egészséges kontrollok szintjét ($14,9 \pm 3,6$ $\mu\text{g/ml}$) és ez az alacsony szint a 6 hónapos követési időszak alatt is megmaradt ($13,9 \pm 2,8$ $\mu\text{g/ml}$). Nem volt különbség a férfiak és a nők PEDF szintje között sem a TX ($p = 0,52$), sem a kontrollcsoportban ($p = 0,28$). A PEDF/kreatinin arány 80%-kal volt alacsonyabb a TX előtti esetekben a kontrollokhöz képest, és bár ez az arány egy hónap után szignifikánsan emelkedett, a kontrollok értékének csak 50%-a maradt. A DSA pozitív csoportban a PEDF-szint szignifikánsan alacsonyabb volt a transzplantáció előtt a DSA negatív betegekhez képest ($21,8 \pm 0,5$ vs. $24,6 \pm 1,3$ $\mu\text{g/ml}$; $p = 0,03$). A PEDF-szint és a BMI között pozitív korreláció mutatkozott a TX-betegeknél ($r = 0,37$; $p = 0,004$), míg az életkor nem mutatott összefüggést a PEDF koncentrációjával (kontrollok: $p = 0,64$ és TX betegek: $p = 0,56$).

A TX előtt csak az átlagos LDL-méret, a triglicerid, a VLDL százalékos aránya, valamint a nagy és közepes HDL-szubfrakciók százalékos aránya korrelált a PEDF-szinttel. A követés során több lipidparaméter mutatott korrelációt a PEDF-koncentrációval.

Az oxLDL-szint pozitívan korrelált a PEDF szinttel a 6 hónapos követés után, míg az átlagos LDL-méret szignifikáns negatív korrelációt mutatott a PEDF szinttel a veseátültetés előtt és 6 hónappal után.

A PEDF és a HDL-szubfrakciók közötti összefüggéseket elemezve negatív korrelációt találtunk a nagy HDL százalékos aránya és a PEDF-szint között a transzplantáció előtt és 6 hónappal a transzplantáció után; míg a kis HDL-szubfrakció százalékos aránya és a PEDF-szint között pozitív korrelációt állapítottunk meg a 6 hónapos követés során.

Többszörös, backward stepwise multivariációs analízist végeztünk, hogy meghatározzuk azokat a változókat, amelyek a legjobban előre jelzik a PEDF-szintet a transzplantált betegeknek 6 hónappal a veseátültetés után. A modellben szerepelt a BMI, az oxLDL, az átlagos LDL-méret, a koleszterin, a triglicerid, a VLDL, az IDL, a nagy LDL, a kis sűrűségű LDL, a nagy HDL és a kis HDL szintje. Az elemzés szerint a PEDF-szint legjobb előrejelző változója a nagy HDL-szint volt ($\beta=-0,58$; $p<0,01$).

Az új eredmények összefoglalása

1. Az betegek átlagos NT-proCNP értéke jelentősen csökkent 1 és 6 hónappal a transzplantáció után (TX előtt: $45,8\pm 21,9$ pmol/l; TX után 1 hó: $5,3\pm 2,5$ pmol/l; TX után 6 hó $7,7\pm 4,9$ pmol/l; $P<0,001$).
2. A transzplantáció előtt erős pozitív korreláció volt az NT-proCNP és a prokalcitonin között ($r=0,61$, $P<0,001$).
3. Ezenkívül mindhárom időpontban pozitív korreláció volt a szérumkreatinin és az NT-proCNP között (kiindulási érték: $r=0,70$, $P<0,001$; 1 hónap után: $r=0,38$, $P<0,01$ és 6 hónap után: $r=0,59$, $P<0,001$); míg a keringő NT-proCNP erős negatív korrelációt mutatott a GFR-rel (kiindulási érték: $r=-0,60$, $P<0,001$; 1 hónap után: $r=-0,32$, $P=0,02$ és 6 hónap után: $r=-0,46$, $P<0,001$).
4. A TX előtt az LDL-C és a nagyméretű LDL mennyisége negatívan korrelált az NT-proCNP-vel.
5. A szérum NT-proCNP mind a kiindulási, mind a követéses vizsgálatok során negatívan korrelált a HDL-C-vel, valamint a közepes és a kis HDL mennyiségével.

6. A szérum NT-proCNP és a PON1 arilészteráz aktivitás között negatív korreláció volt ($r=-0,32$, $p=0,046$), és marginális negatív korreláció volt a szérum NT-proCNP és a PON1 paraoxonáz ($r=-0,27$, $P=0,063$), valamint a sóstimulált aktivitás ($r=-0,27$; $P=0,056$) között a kiinduláskor.
7. Többszörös, backward stepwise multivariációs analízist elvégezve arra jutottunk, hogy az NT-proCNP transzplantáció előtti legjobb független előrejelzője a prokalcitonin ($\beta=0,367$, $P<0,001$), a kreatinin ($\beta=-0,538$, $P<0,001$) és a PON1 arilészteráz-aktivitás ($\beta=-0,32$; $P<0,001$) volt ESRD-betegeknél.
8. A transzplantáció előtt a betegek PEDF-szintje szignifikánsan magasabb volt, mint a kontrolloké ($23,88\pm 4,2$ $\mu\text{g/ml}$ vs. $14,68\pm 3,7$ $\mu\text{g/ml}$; $p<0,001$). A transzplantáció után 1 hónappal a betegek PEDF-szintje jelentősen csökkent, elérve az egészséges kontrollok szintjét ($14,9\pm 3,6$ $\mu\text{g/ml}$) és ez az alacsony szint a 6 hónapos követési időszak alatt is megmaradt ($13,9\pm 2,8$ $\mu\text{g/ml}$).
9. A DSA pozitív csoportban a PEDF-szint szignifikánsan alacsonyabb volt a transzplantáció előtt a DSA negatív betegekhez képest ($21,8\pm 0,5$ vs. $24,6\pm 1,3$ $\mu\text{g/ml}$; $p=0,03$).
10. A PEDF-szint és a BMI között pozitív korreláció mutatkozott a TX-betegeknél ($r=0,37$; $p=0,004$), míg az életkor nem mutatott összefüggést a PEDF koncentrációjával (kontrollok: $p=0,64$ és TX betegek: $p=0,56$).
11. A TX előtt csak az átlagos LDL-méret, a triglicerid, a VLDL százalékos aránya, valamint a nagy és közepes HDL-szubfrakciók százalékos aránya korrelált a PEDF-szinttel. A követés során több lipidparaméter mutatott korrelációt a PEDF-koncentrációval.
12. Az oxLDL-szint pozitívan korrelált a PEDF szinttel a 6 hónapos követés után, míg az átlagos LDL-méret szignifikáns negatív korrelációt mutatott a PEDF szinttel a veseátültetés előtt és 6 hónappal után.
13. A PEDF és a HDL-szubfrakciók közötti összefüggéseket elemezve negatív korrelációt találtunk a nagy HDL százalékos aránya és a PEDF-szint között a

transzplantáció előtt és 6 hónappal a transzplantáció után; míg a kis HDL-szubfrakció százalékos aránya és a PEDF-szint között pozitív korrelációt állapítottunk meg a 6 hónapos követés során.

14. Többszörös, backward stepwise multivariációs analízist elvégezve arra jutottunk, hogy a PEDF-szint legjobb előrejelző változója a nagy HDL-szint volt ($\beta=-0,58$; $p<0,01$).

Megbeszélés

Kutatócsoportunk először vizsgálta hosszú távú prospektív követéses vizsgálat során, az NT-proCNP összefüggését a HDL szerkezetével és funkciójával végstádiumú vesebetegekben a vesetranszplantáció előtt és ezt követően 1- és 6 hónappal. Mivel a vese számos antioxidáns enzimet expresszál, a vesefunkció fokozatos csökkenése növeli a prooxidáns anyagok szintjét. Ezért az oxidatív stressz gyakori az ESRD-ben, és hozzájárul a vesekárosodás progressziójához azáltal, hogy elősegíti a vese iszkémia kialakulását és a glomeruláris károsodást, valamint a krónikus gyulladást további fokozódását idézi elő. Dializált betegek esetében több szerző számolt be az LDL számos minőségi változása közül az LDL fokozott oxidatív módosulásáról. Ismert az is, hogy a PON1 hidrolizálja a lipidperoxidokat, így védelmet nyújt az LDL oxidatív módosulása ellen. Ezzel szemben a HDL oxidatív módosulása gátolja a PON1 expresszióját. Valóban, a PON1 csökkent aktivitását mutatták ki ESRD-ben több korábbi vizsgálatban. Jelenlegi eredményeink összhangban vannak ezekkel a korábbi adatokkal. Számos korábbi klinikai vizsgálat arra utal, hogy az oxidatív stressz és a gyulladás összefügghet az ESRD-betegeknél. Jelenlegi eredményeink is igazolták a gyulladással kapcsolatos markerek, köztük a hsCRP és a prokalcitonin megnövekedett koncentrációját, ami további, a PON1 aktivitását befolyásoló tényező lehet.

Leírták, hogy a CNP a vesében és az érrendszerben, különösen az endotéliumban fejeződik ki, ahol vazodilatációt indukál, és parakrin endotélium-eredetű relaxáló faktorként segíti a nitrogén-oxid és a prosztatraciklin hatását. Kimutatták, hogy a vesefunkció csökkenésével az NT-proCNP vesén keresztüli kiválasztása csökken és fokozódik a tubuláris reabszorpciója. Azonban feltételezik, hogy az NT-proCNP szint emelkedéséhez ezen túlmenően a vese C-típusú natriuretikus peptid felszabályozása és a CNP-fehérjék ebből eredő fokozott veseexpressziója, a vese tubuláris károsodására adott válaszként szintén hozzájárul. Korábban a szérumban NT-proCNP-t nem vizsgálták ESRD-betegeknél. A transzplantáció előtt jelentősen emelkedett NT-proCNP-t találtunk ESRD-betegeinkben. Eredményeink megerősítik, hogy a károsodott

vesefunkció az NT-proCNP emelkedésével jár együtt. Érdekes módon a szérumban NT-proCNP szignifikáns negatív korrelációt mutatott a PON1 arilészteráz aktivitással. Feltételezésünk szerint a fokozott érrendszeri gyulladás az NT-proCNP expresszióját és a reaktív oxigénradikálok képződését indukálja, ami módosítja a HDL szerkezetét és funkcióját, így a PON1-aktivitás károsodásához vezet. Valóban, a kreatinin mellett az NT-proCNP független prediktora a prokalcitonin és a PON1 arilészteráz-aktivitás volt, ami rávilágít az érrendszeri funkció és a HDL-minőség közötti szoros kölcsönhatásra. Mivel a PON1-hez kapcsolódó arilészteráz-aktivitás közismerten védi a lipoproteineket az oxidációtól, az ebből eredő csökkent antioxidáns kapacitás további oxidatív károsodáshoz és felgyorsult érrelmeszesedéshez vezet a vesebetegek körében.

Bár számos metabolikus rendellenesség javul a veseátültetést követően, az endotél diszfunkcióval, a gyulladás és az érrelmeszesedéssel összefüggő oxidatív folyamatok fokozódnak, amelyek felelősek mind a transzplantátum károsodásáért, mind a kardiovaszkuláris szövődményekért, amelyek a transzplantált betegek halálozásának egyik fő oka. A veseátültetés utáni 1- és 6 hónapban a gyulladási markerek szintjének csökkenését tapasztaltuk a TX előtti állapothoz képest, viszont az oxLDL szint kismértékben nőtt, ami fokozott oxidatív stresszt tükröz.

Megállapítottuk, hogy a PON1 arilészteráz aktivitás, amely korrelál az enzim fehérje koncentrációjával, szignifikánsan megnőtt a veseátültetést követően, és a 6 hónapos követés után is magasabb maradt. Az enzim antioxidáns kapacitását reprezentáló PON1 paraoxonáz aktivitás és az enzim maximális kapacitását jelző sóstimulált PON1 aktivitás szintén szignifikánsan emelkedett transzplantációt követően, de a transzplantációt követő időszakban nem változott.

A mai napig nem vizsgálták a veseátültetés hatását a szérumban NT-proCNP-re. Jelen vizsgálatunkban transzplantációt követően az NT-proCNP szignifikáns és tartós csökkenését találtuk, ami a javuló vesefunkcióval magyarázható, mivel korábban már beszámoltak az NT-proCNP és a vesefunkció közötti korrelációról. Továbbá a

transzplantációknak a gyulladásszerű folyamatokra gyakorolt kedvező hatása is hozzájárulhat az NT-proCNP csökkenéséhez a CNP termelésének lassulása miatt. Az arilészteráz-aktivitás, a prokalcitonin és az NT-proCNP közötti korreláció azonban nem volt kimutatható transzplantációt követően.

Megállapítottuk, hogy a PON1 arilészteráz aktivitás, amely korrelál az enzim fehérje koncentrációjával, szignifikánsan megnőtt a veseátültetést követően, és a 6 hónapos követés után is magasabb maradt. Az enzim antioxidáns kapacitását reprezentáló PON1 paraoxonáz aktivitás és az enzim maximális kapacitását jelző sóstimulált PON1 aktivitás szintén szignifikánsan emelkedett transzplantációt követően, de a transzplantációt követő időszakban nem változott.

Eredményeink alapján valószínűnek tűnik, hogy a CNP-erősítő stratégiák, beleértve a CNP-agonistákat is, hozzájárulhatnak a vaszkuloprotekcióhoz a veseátültetett recipienseknél. A súlyos vérnyomáscsökkentő mellékhatások és a rövid felezési idő miatt a rekombináns natriuretikus peptid hatóanyagok, köztük a nesiritid, a carperitid és az ularitid nem alkalmasak klinikai alkalmazásra. Ezért jelenleg a natriuretikus peptidok genetikai és aminosav-szekvenciájának megváltoztatásával módosított natriuretikus peptidokat fejlesztenek. Ezek a hibrid peptidok megtartják a natriuretikus peptid receptorokhoz való normális kötődést, azonban fokozottan ellenállnak a lebomlásnak.

Összefoglalva megállapítható, hogy ESRD betegekben az emelkedett szérumban NT-proCNP szorosan korrelál a vesefunkcióval, prokalcitonin szinttel, HDL szubfrakciók eloszlásával és HDL antioxidáns funkciójával, mely a PON1 aktivitással jellemezhető. Veseátültetés után a szérumban NT-proCNP jelentős és tartós csökkenése tapasztalható, amelyet túlnyomórészt a veseműködés javulása és a gyulladásszerű állapot mérséklődése okoz. Eredményeink alapján az NT-proCNP újszerű biomarker lehet a HDL diszfunkció és a vaszkuláris funkció károsodása között ESRD-ben. További nagyobb betegpopulációra irányuló tanulmányokra van szükség az NT-proCNP pontos

szerepének tisztázásához, ill. a szív és érrendszeri kockázat előrejelzésére ESRD-ben és veseátültetést követően.

Tanulmányunk második részében krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek szérum PEDF-szintjének változásáról számoltunk be veseátültetés után 1- és 6 hónappal, valamint vetettük össze a PEDF szint változását az egészséges kontroll csoportban mért PEDF szinttel. A transzplantáció előtt betegeinknek a kontrollokhöz képest szignifikánsan magasabb volt a PEDF-szintje, hasonlóan néhány korábbi beszámolóhoz. Azt találtuk, hogy a transzplantáció után 1 hónappal a PEDF-szint jelentősen csökkent, elérve az egészséges kontrollok szintjét, és ez az alacsony szint a 6 hónapos követési időszak alatt is megmaradt. Tekintettel a PEDF krónikus veseelégtelenségben kifejtett antiaterogén hatásaira, a keringő PEDF-szintek ilyen jelentős csökkenése kedvezőtlen lehet betegeink számára, és hozzájárulhat a magas kardiovaszkuláris morbiditáshoz és mortalitáshoz. Eredményeink arra is utalhatnak, hogy a PEDF terápiás célpontot és/vagy hatóanyagot jelenthet a veseátültetés után. Mindazonáltal nem találtunk szignifikáns összefüggést a PEDF és a kreatinin szintek között a transzplantáció előtt vagy után, ami a PEDF-szintek és a vesefunkció közötti közvetett kapcsolatra utalhat.

A kis LDL-részecskék jelenléte az urémiás diszlipidémia ismert jellemzője, amely a kardiovaszkuláris betegségek fontos kockázati tényezőjét jelenti. Ezt a rendellenességet a hemodialízis nem korrigálja, és a veseátültetés után is fennáll. Azt is kimutatták, hogy a veseátültetett recipienseknél a HDL3a és HDL3b szintje szignifikánsan alacsonyabb, férfiaknál pedig a HDL2b szintje magasabb, mint a kontrollcsoportoknál. Eredményeink megerősítik ezeket az adatokat. A kis sűrűségű LDL-szubfrakciók a transzplantáció előtt szignifikánsan magasabbak voltak a TX-betegeknél, mint az egészséges kontrolloknál. Egy hónappal a TX után a kis sűrűségű LDL-szubfrakció aránya és mennyisége csökkent; míg a 6 hónapos követés után a nagy LDL-szubfrakció aránya és mennyisége nőtt. Az átlagos LDL-méret szignifikáns negatív korrelációt mutatott a PEDF-fel a veseátültetés előtt és 6 hónappal a transzplantáció után. Továbbá,

az intermedier és a kis HDL-szubfrakció mennyisége szignifikánsan magasabb volt a kontrolloknál, mint a betegeknél a TX előtt.

A követés során ezek a korábban említett szubfrakciók a betegeknél jelentősen megnövekedtek, de vizsgálatunkban elérték az egészséges kontrollok szintjét. Negatív korrelációt találtunk a nagy HDL-szubfrakció százalékos aránya és a PEDF-szint között a transzplantáció előtt és 6 hónappal a transzplantáció után, míg pozitív korrelációt a kis HDL-szubfrakció százalékos aránya és a PEDF-szint között a 6 hónapos követés után. Annak tesztelésére, hogy az egyváltozós elemzésekben kimutatott összefüggések függetlenek-e a lipidparaméterektől, többszörös regressziós elemzést végeztünk, amelyben a PEDF-szint volt a függő változó. A visszafelé lépcsőzetes elemzés alapján kiderült, hogy a PEDF-szintet legjobban a nagy HDL-szubfrakció koncentrációja jelzi előre.

Többen számoltak be arról, hogy a PEDF egészséges személyeknél és végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél mind a veseátültetés előtt, mind azt követően a HDL-részecskékhez kapcsolódhat. Sőt, a PEDF felhalmozódását találták ESRD betegek HDL-ének proteómjában az egészséges kontrollokhöz viszonyítva. Továbbá a transzplantált csoportban a PEDF feldúsulása jelentősen csökkent a végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő betegekhez képest, különösen a jó graft funkciójú transzplantált betegeknél. Mindezek alapján arra a következtetésre jutottak, hogy a vesefunkció helyreállítása a veseátültetés után nem korrigálja az urémiás HDL tulajdonságainak károsodását. Eredményeink összhangban vannak ezekkel a korábbi adatokkal. A PEDF-szint és a lipoprotein szubfrakciók közötti szignifikáns korrelációk rávilágíthatnak a lipoprotein és az anyagcsere, valamint az endogén antiangiogén mechanizmusok közötti közvetlen kölcsönhatásra.

A veseátültetett recipiensek hajlamosak a reperfüziós sérülésre és a transzplantáció korai szakaszában folyamatos oxidatív stressz mutatható ki bennük. Az élődonoros transzplantáción átesett recipienseken szerzett eredmények alapján az oxidatív stressz

paramétereinek javulása közvetlenül a veseátültetés után kezdődik, és a transzplantációt követő 28. napig tart. Teljes remisszió azonban csak akkor érhető el, ha a vesefunkció normalizálódik. A prooxidáns és antioxidáns faktorok egyensúlyának felbomlása a veseátültetés után jól dokumentált. Eredményeink alapján a transzplantált betegeknél a kontrollokhöz képest szignifikánsan magasabb volt a szérum oxLDL, míg a PON1 aktivitása szignifikánsan alacsonyabb volt a betegcsoportban a kontrollokhöz képest. Továbbá a transzplantációt követően az oxLDL-szintek mind 1, mind 6 hónappal a transzplantáció után szignifikánsan emelkedettnek bizonyultak. Mind a PON1 paraoxonáz-, mind az arilészteráz-aktivitás enyhén emelkedett a transzplantáció utáni követés során. Szignifikáns pozitív korrelációt találtunk a PEDF és az oxLDL szintje között, míg a PEDF szintje és a PON1 aktivitás között nem volt összefüggés. A PEDF oxidatív stresszre gyakorolt gátló hatásának részletes feltárása a mai napig nem teljesen tisztázott. Eredményeink arra is utalnak, hogy a PEDF inkább az oxidatív stressz csökkentésével, mint az antioxidáns kapacitás indukálásával gátolhatja az oxidatív stresszt a transzplantált betegeknél. Feltételezésünk szerint a fokozott oxidatív stressz mind a hemodialízissel kezelt, mind a TX betegeknél szöveti sérülést, gyulladást és diszfunkciót okozhat, így indukálja a PEDF expresszióját, ami a reaktív oxidatív gyökök PEDF expresszióra gyakorolt negatív intracelluláris hatása ellenére a PEDF szérumszintjének emelkedéséhez vezet. Ezt a hipotézist azonban további vizsgálatokkal kell alátámasztani. A transzplantáció előtt a DSA pozitív csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt a PEDF szintje, ami rávilágít a PEDF lehetséges szerepére az immunológiai folyamatokban.

Meg kell említeni vizsgálatunk néhány korlátját. Bár vizsgálatunkból kizártuk azokat a betegeket, akiknél a túlhidratáltság meghaladta az 1,5-2,0 litert, a túlhidratáltság hatással lehet a kezdeti szérum PEDF-szintre, ahogyan arról Liu és munkatársai beszámoltak. Ezen túlmenően a TX-betegek és a kontroll résztvevők nagyobb száma növelheti a statisztikai erőt.

Vizsgálataink során megállapítottuk, hogy az emelkedett szérumban PEDF szint jelentősen csökkent vesetranszplantációt követően. A PEDF szint független prediktora a nagyméretű HDL szubfrakció volt, amely jelzi a HDL funkció fontos szerepét a PEDF metabolizmusában. Eredményeink alapján a HDL megváltozott összetétele közvetlenül hozzájárulhat a fokozott érlelmeszedéshez veseátültetést követően. Adataink arra utalnak, hogy a PEDF potenciális terápiai célpont lehet az oxLDL-indukálta vaszkuláris endotél sejt-károsodások kivédésére transzplantáció után. A PEDF részletes patofiziológiai szerepének tisztázására további tanulmányok tervezése szükséges.

Összefoglalás

A C-típusú natriuretikus peptid egy parakrin növekedési faktor. A CNP számos szövetben expresszálódik, beleértve az érrendszeri endotél is. Kifejeződését elsősorban az érrendszeri gyulladás indukálja. A CNP antiproliferatív, gyulladáscsökkentő és antitrombotikus funkcióval rendelkező vazoprotektív fehérjek. A CNP propeptidként keletkezik, amely aztán a biológiailag aktív C-terminális hormonra és az aminos terminális fragmentumra hasad, amely stabilabb, mint az aktív forma, így ez utóbbi alkalmas a szérumban CNP szint mérésének helyettesítésére. Több tanulmányban írták le a NT-proCNP emelkedett szintjét veseelégtelen betegekben. Feltételezések szerint a vesefunkció csökkenésével az NT-proCNP csökkenő kiválasztása és a tubuláris reabszorpció fokozódása mellett, a vese tubuláris károsodására adott válaszként a vese C-típusú natriuretikus peptid fokozott expressziója szintén hozzájárul a krónikus vesebetegségben kimutatott magasabb keringő proCNP szintjéhez. Célul tűztük ki, hogy megvizsgáljuk végstádiumú vesebetegekben az NT-proCNP szint és a lipoprotein szubfrakciók változását a transzplantáció előtt és a transzplantációt követő 1 és 6 hónapban. Vizsgálatunkba hetven vesetranszplantált beteget vontunk be a Debreceni Egyetem Sebészeti Intézet Transzplantációs Osztályáról. A humán NT-proCNP-t egy kereskedelmi forgalomban kapható ELISA-kittel mértük. A lipoprotein szubfrakciók

elválasztását Lipoprint gélelektroforézissel végeztük. A PON1 paraoxonáz és arilészteráz aktivitásokat spektrofotometriás úton vizsgáltuk. Az ESRD betegeknek a megnövekedett szérumban NT-proCNP szorosan korrelált a vesefunkcióval, a prokalcitoninnal, a HDL alfrakciók eloszlásával és a HDL antioxidáns funkciójával, amelyet a PON1 aktivitás jellemez. Veseátültetés után a szérumban NT-proCNP jelentős és tartós csökkenését figyeltük meg, amit elsősorban a javuló vesefunkció és a csökkenő gyulladási állapot okoz. Eredményeink alapján az NT-proCNP lehet az új kapcsolat a HDL diszfunkció és a károsodott érrendszeri funkció között ESRD-ben, amely veseátültetés után javul. További, nagyobb betegpopuláción végzett vizsgálatokra van szükség az NT-proCNP pontos szerepének tisztázásához az ESRD kardiovaszkuláris kockázatának előrejelzésében.

A PEDF egy adipokin, illetve egy olyan glikoprotein, mely a szerin proteáz gátlók családjába tartozik. A fehérjét legnagyobb mértékben a zsírszövet és a máj termeli, de termelődik a gyulladási és vaszkuláris sejtekben is. Számos hatással rendelkezik: angiogenezis gátló, antithrombotikus, antiinflammatorikus, antioxidáns, neurotrophikus, antifibrotikus és tumorigenesis gátló hatás. Kimutatták, hogy a HD-vel kezelt végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegek PEDF-szintje jelentősen magasabb, mint az egészséges kontrolloké. A magas szérumban PEDF gyakran társult lipideltérésekkel, hipertrigliceridémiával és alacsonyabb HDL szinttel. A PEDF kiválasztódása a mai napig nem tisztázott. Korábban már kimutatták, hogy a végstádiumú veselégtelen betegcsoportban szignifikánsan magasabb volt a PEDF szérumszintje, mint az egészséges kontroll csoportban. Azonban a PEDF emelkedett szintjét nem tudták csak azzal magyarázni, hogy a fehérjének csökken a vesén keresztüli kiválasztása. Kimutatták azt is, hogy az alacsonyabb PEDF szinttel rendelkező végstádiumú betegeknek magasabb a halálozási kockázata. Így munkánk második részében megvizsgáltuk a PEDF szinteket transzplantáció előtt és transzplantáció után 1 - és 6 hónappal ESRD betegekben valamint az illesztett egészséges kontroll populációban; illetve a PEDF összefüggését az LDL és HDL szubfrakciókkal. A humán

PEDF-koncentráció meghatározását a gyártó utasításai szerint egy kereskedelmi forgalomban kapható ELISA-kittel végeztük. A lipoprotein szubfrakciók elválasztását Lipoprint gélelektroforézissel végeztük. Kimutattuk, hogy a szérumban a PEDF-szintje jelentősen csökkent a veseátültetés után. A szérumban a PEDF-szintet a legjobban a nagy HDL-szubfrakció koncentrációja jelezte előre, ami a HDL összetételének szerepét jelzi a PEDF-expresszióban. Ezen eredmények alapján a HDL transzplantációt követő megváltozott molekuláris összetétele közvetlenül hozzájárulhat a fokozott aterogenezishez, amely korai kardiovaszkuláris szövődményekhez vezet. Az allograft makro- vagy mikrovaszkulaturájában bekövetkező endotélisérülés, különösen ha antitest-mediált, csökkenti a graft túlélését. A transzplantációt követő PEDF-szint-változások patofiziológiai szerepét tovább kell vizsgálni. Ezek az adatok arra utalnak, hogy a PEDF terápiás célpont lehet az ox-LDL által kiváltott vaszkuláris endotélisérülések enyhítésére a veseátültetés után.

Az új eredmények összefoglalása:

1. az NT-proCNP előre jelzi a kardiovaszkuláris kockázatot krónikus vesebetegekben
2. a PEDF potenciális terápiás célpont lehet az oxidált LDL indukálta vaszkuláris endotélisérülések kivédésére vesetranszplantáció után.

Köszönetnyilvánítás

Köszönöm Prof Dr. Balla Józsefnek, a DE KK Belgyógyászati Klinika igazgatójának, hogy lehetővé tette a Tanszéken folyó tudományos munkában való részvételemet.

Köszönetemet szeretném kifejezni témavezetőmnek, Prof. Dr. Paragh György egyetemi tanárnak, aki támogatta és irányította tudományos munkámat már hallgató korom óta és segítségemre volt mind a témaválasztásban, mind annak megvalósításában.

Köszönettel tartozom továbbá Prof. Dr. Harangi Mariann egyetemi tanárnak, Dr. P. Szabó Réka adjunktus nőnek és Dr. Seres Ildikó tudományos főmunkatársnőnek, akik kutatásomat szakmai tanácsokkal támogatták, valamint segítettek a felmerülő kérdések megvitatásában.

Köszönetemet szeretném kifejezni Dr. Lőrincz Hajnalkának, Dr. Katkó Mónikának és Dr. Szentpéteri Anitának a laboratóriumi munkámban nyújtott segítségéért.

Köszönetemet szeretném kifejezni a DE KK Belgyógyászati Intézet Anyagcsere Betegségek Tanszék Kutatólaboratórium dolgozóinak és a tudományos közleményeim társszerzőinek, akik segítettek és támogatták tudományos munkámat.

Köszönettel tartozom a DEKK Sebészeti Intézet Transzplantációs Osztályán dolgozó nővéreknek és orvosoknak a vérmintavételek során nyújtott segítségért.

Munkánk a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alap (OTKA 115723) és a GINOP-2.3.2-15-2016-00005 projektek támogatásával készült.



Nyilvántartási szám: DEENK/458/2024.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Szentimrei Réka
Doktori Iskola: Egészségtudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Szentimrei, R.**, Lőrincz, H., Szentpéteri, A., Varga, V. E., Seres, I., Varga, É., Nemes, B. Á., Harangi, M., Paragh, G.: Assessment of amino-terminal C-type natriuretic peptide serum level and its correlation with high-density lipoprotein structure and function in patients with end stage renal disease before and after kidney transplantation.
Chem.-Biol. Interact. 385 (1), 1-8, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cbi.2023.110749>
IF: 4.7
2. **Szentimrei, R.**, Lőrincz, H., Szentpéteri, A., Varga, V. E., Harangi, M., Seres, I., P. Szabó, R., Nemes, B. Á., Paragh, G.: Changes in serum pigment epithelium-derived factor levels after kidney transplantation in patients with end-stage renal disease.
Ren. Fail. 44 (1), 1649-1659, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/0886022X.2022.2106243>
IF: 3

További közlemények

3. Paragh, G., Zilahi, P., **Szentimrei, R.**, Lőrincz, H., Kolozsvári, L. R., Harangi, M.: Milyen kezelési lehetőségeink vannak a magas lipoprotein(a) csökkentésére?
Metabolizmus. 22 (1), 16-22, 2024.
4. Paragh, G., **Szentimrei, R.**, Juhász, I., Lőrincz, H., Harangi, M.: A CoQ10 szerepe a kardiológiai betegségek megelőzésében és progressziójának csökkenésében.
Metabolizmus. 21 (4), 175-182, 2023.
5. Paragh, G., Juhász, I., **Szentimrei, R.**, Fülöp, P., Harangi, M.: A hypertriglyceridaemia és a chylomicronaemia tünetei, diagnosztikája, valamint terápiás lehetőségei.
Metabolizmus. 20 (3), 135-142, 2022.
6. Paragh, G., Juhász, I., **Szentimrei, R.**, Fülöp, P., Harangi, M.: A lipidcsökkentő terápia eskalációja: bővülő lehetőségek.
Metabolizmus. 20 (5), 234-240, 2022.





7. Paragh, G., Juhász, I., **Szentimrei, R.**, Balogh, Z.: Metabolikus szindróma.
Metabolizmus. 20 (4), 195-200, 2022.
8. Paragh, G., Sira, L., Juhász, I., **Szentimrei, R.**, Balogh, Z.: Diabétesz, mint a kardiovaszkuláris
betegségek rizikófaktora.
Metabolizmus. 12 (5), 329-335, 2014.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 7,7

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapján szolgáló közleményekre):

7,7

A DEENK a Jelölt által az IDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2024.08.30.

