

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Dr. Szentimrei Réka

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

DEBRECENI EGYETEM

EGÉSZSÉGTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2025

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

**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

Tartalomjegyzék

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS	2
Tartalomjegyzék	3
Rövidítések jegyzéke	5
1. Bevezetés	7
2. A krónikus vesebetegség jelentősége	8
3. Irodalmi áttekintés	9
3.1 Az érlelmeszesedés fokozott kockázata krónikus vesebetegségben	9
3.1.1 Diszlipidémia krónikus vesebetegségben	9
3.1.2 Oxidatív stressz krónikus vesebetegségben	11
3.1.3 Szisztémás gyulladási folyamatok krónikus vesebetegségben	13
3.1.4 Endotél diszfunkció krónikus vesebetegségben	14
3.2 A vesetranszplantáció jelentősége	16
3.3 Az érlelmeszesedés fokozott kockázata vesetranszplantációt követően	17
3.3.1 Diszlipidémia vesetranszplantációt követően	17
3.3.2 Oxidatív stressz vesetranszplantációt követően	19
3.3.3 Szisztémás gyulladási folyamatok vesetranszplantációt követően	22
3.3.4 Endotél diszfunkció vesetranszplantációt követően	23
3.4 A pigmenthámból származó faktor (PEDF)	24
3.4.1 A PEDF általános szerepe	24
3.4.2 A PEDF szerepe krónikus vesebetegségben	26
3.5 N-terminalis pro C-típusú nátriuretikus peptid (NTproCNP)	28
3.5.1. Az NTproCNP általános szerepe	28
3.5.2 Az NT-proCNP szerepe krónikus vesebetegségben	29
4. Célkitűzések	30
5. Betegek és módszerek	31
5.1 Vizsgálati populáció	31
5.2 Rutin laboratóriumi paraméterek mérése	32
5.3 A donor-specifikus antitestek mérése (DSA)	32
5.4 Lipoprotein szubfrakciók elemzése	32

5.5 Oxidált LDL (oxLDL) koncentráció mérése	35
5.6 A PON1 paraoxonáz és arilészteráz aktivitások mérése	35
5.7 A szérumban PEDF szintjének meghatározása	35
5.8 Az NT-proCNP meghatározása	35
5.9 Statisztikai elemzések	35
6. Eredmények	36
6.1 A transzplantált betegek klinikai paraméterei és főbb gyógyszeres kezelései	36
6.2 A laboratóriumi paraméterek és a lipoprotein szubfrakciók kontrollokban és ESRD betegekben transzplantáció előtt valamint 1- és 6 hónappal utána	37
6.3 Az NT-proCNP szint változása és korrelációja a laboratóriumi paraméterekkel ESRD betegekben transzplantáció előtt, valamint 1- és 6 hónappal utána	40
6.4 A PEDF koncentráció változása ESRD betegekben transzplantáció előtt és után, valamint PEDF összefüggése a lipidszubfrakciókkal és a PON1 enzimaktivitásokkal	44
7. Megbeszélés	47
Az új eredmények összefoglalása:	56
8. Összefoglalás	56
9. Summary	58
10. Tárgyszavak	60
11. Köszönetnyilvánítás	61
12. Irodalom	62
13. Függelék	92

Rövidítések jegyzéke

ABMR: antibody mediated rejection/antitest közvetítette kilöködés

ADMA: aszimmetrikus dimetilarginin

ANP: atriális nátriuretikus peptid

ApoA1: apolipoprotein A1

BMI: body mass index/testtömeg index

BNP: B-típusú nátriuretikus peptid

cGK: ciklikus guanozin-monofoszfát függő kináz

cGMP: ciklikus guanozin-monofoszfát

CKD: idült vesebetegség

CNI: calcineurin gátló

CNP: C-típusú nátriuretikus peptid

CRP: C reaktív protein

DSA: donor specifikus antitestek

dnDSA: de novo donor-specifikus antitestek

ESRD: végstádiumú vesebetegség

FMD: flow mediated vasodilatation/áramlás közvetítette értágulat

GFR: glomeruláris filtrációs ráta

HD: hemodialízis

HDL: high density lipoprotein/nagy sűrűségű lipoprotein

HDL-C: nagy sűrűségű lipoprotein koleszterin

hsCRP: nagy érzékenységgű C reaktív fehérje

ICAM-1: intercelluláris adhéziós molekula-1

IL-1 β : interleukin-1- β

IL-6: interleukin-6

IDL: intermediate density lipoprotein/közepes sűrűségű lipoprotein

LCAT: lecitin-koleszterin aciltranszferáz

LDL: low density lipoprotein/ alacsony sűrűségű lipoprotein

LDL-C: alacsony sűrűségű lipoprotein koleszterin

Lp(a): lipoprotein (a)

MPO: mieloperoxidáz
mRNS: messenger ribonukleinsav/hírvivő ribonukleinsav
mTori: mammalian target of rapamycin gátló
NADPH: nikotinamid-dinukleotid-foszfát
NMD: nitroglycerin mediálta dilatáció
NO: nitrogén-monoxid
NPR2: nátriuretikus peptid receptor-2
NT-pro-CNP: N-terminalis pro C-típusú nátriuretikus peptid
ox-LDL: oxidált alacsony sűrűségű lipoprotein
PEDF: pigmenthámból származó faktor
PON1: paraoxonáz 1
ROS: reaktív oxigéngyök
SH: szulfanil csoport
SOD: szuperoxid-dizmutáz
TG: triglicerid
TNF- α : tumor nekrozis faktor alfa
VCAM-1: vaszkuláris celluláris adhézión molekula-1
VLDL: very low density lipoprotein/ nagyon alacsony sűrűségű lipoprotein
vWF: Von Willebrand faktor
TX: transzplantált
TP: transzplantáció

1. 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 halálókként szerepelnek az ateroszklerotikus eredetű vaszkuláris betegségek (Lindholm et al. 1995). Kavanagh és munkatársai transzplantált betegeik 57%-ának (Kavanagh et al. 1999), Lindholm és munkatársai (Lindholm et al. 1995) 53%-ának halálózását kardiovaszkuláris okra vezették vissza. Utóbbi munkacsoport adatai szerint az 55-64 év közötti vesetranszplantált nem-diabéteszes betegek kardiovaszkuláris okra visszavezethető halálózása 6,4-szer, míg a diabéteszes transzplantáltaké 20,8-szor nagyobb, mint az össznépeességé. 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 (Tonelli et al. 2011).

A transzplantációt követő fokozott aterogenezis leginkább a hagyományos kockázati tényezőkkel, mint például a magas vérnyomás, a cukorbetegség, a dohányzás és a diszlipidémia hozható összefüggésbe (Wojtaszek et al. 2021). A diszlipidémia különösen gyakori veseátültetés után, részben a kortikoszteroidok, a ciklosporin, a takrolimusz és a mammalian target of rapamycin gátló (mTORi) szerek hatása miatt (Stoumpos, Jardine, and Mark 2015). 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 (Mitra, Goyal, and Mehta 2011). Ezen túlmenően az oxidatív stressz a transzplantáció után a kedvezőtlen szövődmények jól ismert közvetítője (Tejchman, Kotfis, and Sieńko 2021).

A hagyományos kardiovaszkuláris rizikófaktorok mellett a legújabb megfigyelések különböző antiangiogén faktorok részvételét is bizonyították a veseelégtelenség és a kardiovaszkuláris szövődmények patogenezisében vesebetegekben (Tanabe, Sato, and Wada 2018). A pigmenthámból származó faktor (PEDF) egy multifunkcionális, pleiotróp glikoprotein, mely az angiogenezis gátlója és számos emberi szövet termeli. A plazmában és a szérumban nagy mennyiségben jelen van, több nagy affinitású ligandumon és sejtreceptoron keresztül hat, azonban ezek a mechanizmusok még nem teljesen tisztázottak (Awad et al. 2013). A

közelmúltban a PEDF-et a szív- és érrendszeri betegségek kockázati tényezőivel szemben védő fehérjeként ismerték fel (S. Ma et al. 2018; Nakamura et al. 2009), antioxidáns, gyulladáscsökkentő, antifibrotikus és inzulinérzékenyítő hatása miatt (Dawson et al. 1999a; Karasek et al. 2019; S. Ma et al. 2018; P. Wang et al. 2008).

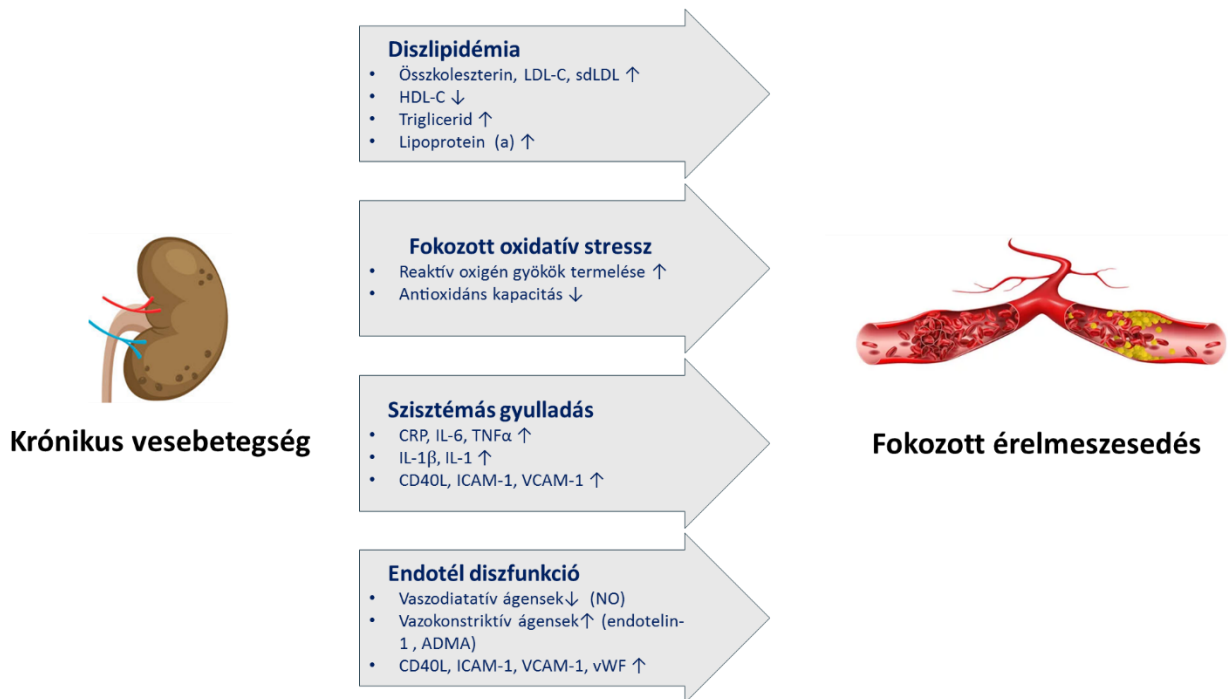
Az antiaterogén hatású N-terminalis pro C-típusú nátriuretikus peptid (NT-pro-CNP) antiproliferatív, gyulladáscsökkentő és antitrombotikus funkcióval rendelkező vazoprotektív fehérje (Scotland, Ahluwalia, and Hobbs 2005). A plazma NT-proCNP szint bizonyítottan szoros korrelációt mutat a vesefunkcióval (Timothy C.R. Prickett et al. 2017a). 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.

2. 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, prediabétesz és a magas vérnyomás. Magyarországon a CKD-ban szenvedő cukorbetegek száma 576 000, a prediabéteszes betegeké 450 000 és a hipertóniás betegek száma 506 000 főre tehető (Az Emberi Erőforrások Minisztériuma egészségügyi szakmai irányelve a felnőttkori idült vesebetegség diagnosztikájáról és kezeléséről n.d.). Emellett okai lehetnek még a különböző glomerulonefritisek, tubulo-intersticiális nefritisek, öröklődő vesebetegségek, illetve a nem tisztázható eredetű veseelégtelenségek. A végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő betegekben a kardiovaszkuláris megbetegedés a leggyakoribb haláloki tényező. A vesebetegek életkilátásait gyakran nem is alapbetegségük, hanem az alapbetegség következtében kialakuló szövődményeik határozzák meg (*1. ábra*) (Lindner et al. 1974; Ponticelli C, Barbi G, Ataluppi A, Donati C, Annoni G 1978; Ritz E, Augustin J, Bommer J, Gnasso A 1985). Lindner és mtsai követéses vizsgálataikban kimutatták, hogy a dialíziskezelésben részesülő vesebetegek 50%-a az érlemezésesedés következtében kialakult szövődmények miatt hal meg (Lindner et al. 1974). Ritz és mtsai 9-17-szer gyakrabban észleltek miokardialis infarktust a krónikus hemodialízis

programban kezelt betegeknél, mint a normál populációban (Ritz E, Augustin J, Bommer J, Gnasso A 1985). 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.



1. ábra. A fokozott érlemezésedés legfontosabb okai krónikus vesebetegségben. A krónikus vesebetegséghez társuló diszlipidémia, fokozott oxidatív stressz, szisztémás gyulladás és endotél diszfunkció fokozott érlemezésedés kialakulását eredményezi, ami a szív- és érrendszeri megbetegedések legfontosabb oka (Lindner et al. 1974).

3. Irodalmi áttekintés

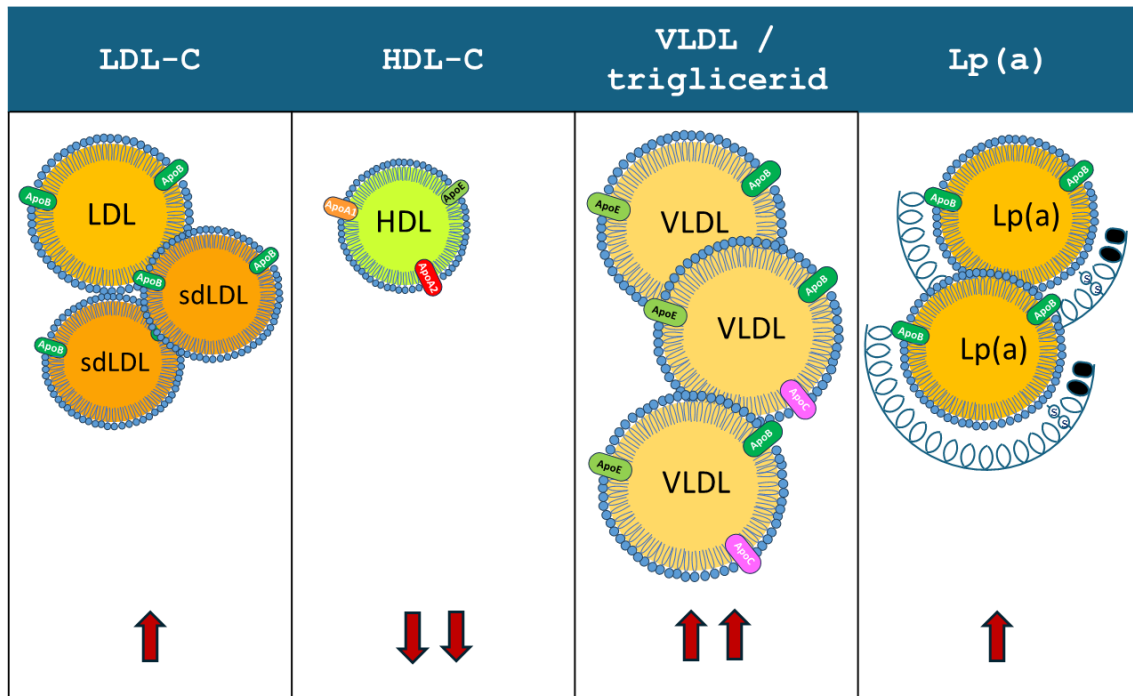
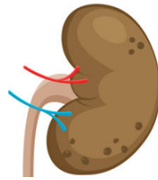
3.1 Az érlemezésedés fokozott kockázata krónikus vesebetegségben

3.1.1 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 (Mikolasevic et al. 2017). 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 és a nagy sűrűségű lipoprotein (HDL) metabolizmusban bekövetkező változást, valamint a reverz koleszterin transzportban fontos lecitin-koleszterin aciltranszferáz (LCAT) vesén keresztül történő vesztesét figyelték meg (Mikolasevic et al. 2017). Tehát krónikus veseelégtelenségben a lipoprotein anyagcsere mindhárom kulcsenzimének aktivitása csökken. 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 (**2. ábra**) (Agarwal and Prasad 2016). Krónikus vesebetegekben a HDL szint csökkenése észlelhető. Egy korábbi vizsgálat kimutatta, hogy a HDL alosztályok szerinti megoszlásában bekövetkező változások a HDL metabolizmusának és funkcionalitásának megváltozásával jártak együtt krónikus vesebetegségben és végstádiumú vesebetegségben. 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 (Miljkovic et al. 2018). 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) az esetek egy részében nem emelkedett, az LDL részecskék általában kisebbek, sűrűbbek és aterogénabbak. Az oxidált LDL (ox-LDL) és az IDL szintje, amelyek erősen aterogénnek számítanak, emelkedettek. Különböző vizsgálatok kimutatták a kis sűrűségű LDL megnövekedett szintjét a nem dialízisfüggő CKD-s betegeknél az egészséges kontrollokhoz képest, és a kis sűrűségű LDL-t a CVD kialakulásának kockázati tényezőjeként jelölték meg (Kwan et al. 2007; Schuchardt, Tölle, and van der Giet 2015; Sutherland et al. 1995). 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 habossejtek képződését eredményezi az érfalakban, ami végül az ateroszklerotikus plakkok kialakulásához vezet (Kwan et al. 2007; Schuchardt, Tölle, and van der Giet 2015; Sutherland et al. 1995).



2. ábra. Jellegetes lipideltérések krónikus vesebetegségben. A krónikus vesebetegek a lipoprotein lipáz, hepatikus triglicerid lipáz és lecitin-koleszterin aciltranszferáz enzimek csökkent aktivitása miatt mérsékelten emelkedett össz- és LDL-C koleszterin, jelentősen emelkedett triglicerid és VLDL, valamint kissé magasabb Lp(a) szinttel rendelkeznek, míg a HDL-C szint jellemzően alacsony. Az LDL-C részecskéken belül a kicsi, denz LDL részecskék (sdLDL) aránya megnő (Mikolasevic et al. 2017)

3.1.2 Oxidatív stressz krónikus vesebetegségben

Az oxidatív stressz a szervezetben akkor alakul ki, ha megbomlik az egyensúly a reaktív oxigéngyökök (ROS) termelése és lebontása között. Normál körülmények között a ROS-ok (amelyek közé tartozik például a szuperoxid-anionok, a hidrogén-peroxid és a hidroxilgyök) a mitokondriumokban történő energiatermelés során keletkeznek (Pieczenik and Neustadt 2007). Ezen kívül különböző enzimatis és nem enzimatis ROS-források is léteznek az érrendszerben, valamint a különböző szövetekben, amelyek közül kiemelendő a nikotinamid-dinukleotid-foszfát- (NADPH) oxidáz enzimkomplex, xantin-oxidáz, lipoxigenázok, és a

ciklooxigenázok (Portaluppi, Boari, and Manfredini 2004). A nitrogén-oxid szintáz kofaktorának, a tetrahydrobiopterinnek a redukciója szintén okozhat ROS-termelést (Andrew and Mayer 1999). A ROS normál szinten tartását különböző enzimek végzik, ilyen például a szuperoxid-dizmutáz (SOD), a kataláz, a glutation és a glutation-peroxidáz, és más komponensek, mint például a redukált glutation, átmeneti fémionok és az aszkorbinsav (Blokchina, Virolainen, and Fagerstedt 2003). 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 (Cozzolino et al. 2017). 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 (Cachofeiro et al. 2008; Rossi et al. 2014). Hemodializált betegekben kimutatták az oxidatív stressz ill. lipidperoxidáció fokozódását, ami több tényezőnek köszönhetően jön létre. Kiváltásában szerepe van a neutrofil granulociták aktiválásának, amelyek nagy mennyiségű szuperoxid-aniont termelnek. Irodalmi adatok szerint, a neutrofilekben oxidációs robbanást válthatnak ki a zsírsavak, a szérum lipidek, elsősorban a triglicerid (TG) és a módosult LDL is (Araujo et al. 1995). Ezenkívül szerepe van még az anémiának, urémiának és malnutríciónak is az oxidatív stressz fokozódásában. Csökken ugyanakkor az enzimatis és nem enzimatis antioxidáns rendszer működése is. Vesebetegekben kimutatták a vörösvértest szuperoxid-dizmutáz, kataláz és glutation peroxidáz aktivitás csökkenését (C. K. Chen et al. 1997). A hemodialízis kezelés miatt a nem enzimatis antioxidánsok közül a vízóldékony C-vitamin és a szabad –SH-csoportot tartalmazó vegyületek a hemodializáló membránon keresztül távoznak a szervezetből (Ceballos-Picot et al. 1996). A helytelen táplálkozási megszorítások vagy a veseelégtelenséggel járó étvágytalanság miatt pedig elégtelenné válhat a zsíróldékony vitaminok (E-vitamin) és az ubiqlinol szervezetbe kerülése (Tettaa et al. 1999).

Korábbi kutatások kimutatták, hogy a HDL képes megvédeni más lipoproteineket és sejteket az oxidatív károsodástól azáltal, hogy eltávolítja és inaktiválja a lipid-hidroperoxidokat más lipoproteinekből és sejtekből. A humán paraoxonáz-1 (PON1) lehet a HDL-hez kapcsolódó

legfontosabb antioxidáns enzim (Mackness, Arrol, and Durrington 1991). A PON1 katalizálja a lipidperoxidok hidrolízisét. A HDL rendelkezik lipolaktonáz, paraoxonáz és arilészteráz aktivitással is (Jakubowski 2023). Ezen túlmenően a PON1 közvetett módon, a mieloperoxidáz (MPO) aktivitás gátlásával antioxidáns hatást is kifejthet (Huang et al. 2013; Zsíros et al. 2016). Korábbi vizsgálatok jelentősen csökkent PON1-aktivitást mutattak ki ESRD-ben és veseátültetett recipiensekben (Dantoine et al. 1998; Gugliucci et al. 2007; Paragh et al. 1999; Szentimrei et al. 2022; Sztanek et al. 2012), mely szintén hozzájárul az oxidatív stressz fokozódásához ebben a betegcsoportban.

3.1.3 Szisztémás gyulladási folyamatok krónikus vesebetegségben

A gyulladás egy olyan folyamat, mely emelkedett gyulladási markerekkel jellemezhető, ilyenek a különböző citokinek, akut fázis fehérjék és adhéziós molekulák, illetve részt vesznek a folyamatban a veleszületett immunrendszer sejtjei is. A CKD-ben a krónikus gyulladási 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 (Mihai et al. 2018). A krónikus vesebetegségben károsodik a citokinek és gyulladási mediátorok eltávolítása, mivel csökken a vesén keresztül történő clearance (Rossaint et al. 2016). A veseműködés fokozatos csökkenése fordított korrelációt mutat a gyulladással összefüggő markerek növekedésével, különösen a C-reaktív fehérje (CRP), a fibrinogén, az interleukin-6 (IL-6), a tumor nekrosis faktor alfa (TNF- α) és interleukin-1 β (IL-1 β) esetében (Mihai et al. 2018; Noce et al. 2021). Valójában bizonyítékok sora támasztja alá a gyulladás közvetlen patogén szerepét CKD-ben. Klinikai vizsgálatok kimutatták, hogy krónikus vesebeteggekben a gyulladási markerek számos szövődménnyel összefüggésbe hozhatók, mint például alultápláltság, koszorúér-meszesedés, pitvarfibrilláció, bal kamrai hipertrófia, szívelégtelenség és a fokozott szív-érrendszeri halálozás (Gupta et al. 2012; Shlipak et al. 2003; Peter Stenvinkel et al. 1999). Ezenkívül a gyulladás hozzájárul a CKD progressziójához, az inzulinrezisztencia kialakulásához, az oxidatív stresszhez, az endoteliális diszfunkcióhoz, az ásványi anyagcsere zavarához, a csontbetegségekhez (Clapp et al. 2004; Navarro-González et al. 2011; Shoelson, Lee, and Goldfine 2006), a vérszegénységhez (Akchurin and Kaskel 2015) és az eritropoetin rezisztenciához (de Oliveira Júnior et al. 2015). A CKD-ben a gyulladás fontos markerei a CRP, IL-6, IL-1, TNF- α , adipokinek, az adhéziós molekulák és a CD40 ligand, amelyek különösen fontos szerepet játszanak a CKD progressziójában. A CRP-t összefüggésbe hozták az

alultápláltsággal, az ateroszklerózissal, az eritropoetin rezisztenciával, valamint a kardiovaszkuláris morbiditással és mortalitással (Liuzzo et al. 1994). 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 (Roubicek et al. 2009). A proinflammatorikus markerek közül az IL-6 hozzájárul a metabolikus, endotelialis és prokoaguláns mechanizmusokon keresztül az ateroszklerózis kialakulásához. Ezért az IL-6 mérése az ateroszklerózis prediktív markereként klinikai haszonnal bírhat CKD-ban (Friedrich et al. 2006). 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, ill. előre jelezte a halálozás fokozott kockázatát (Neiryneck et al. 2015).

3.1.4 Endotél diszfunkció krónikus vesebetegségben

Veseelégtelenségben az endotelialis diszfunkció és az érlemezés kialakulása igen gyakori, akárcsak a kardiovaszkuláris szövődmények. Lindner és munkatársai hívták fel először a figyelmet az ateroszklerotikus betegségek gyakoriságára és a fokozott kardiovaszkuláris halálozásra hemodializált urémiás betegeknél (Lindner et al. 1974). 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 (Mallamaci et al. 2005). 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 gyulladásozó állapothoz. Kimutatták, hogy a gyulladáskeltő anyagok szérumban felezési ideje, például a TNF- α -é és az IL-1-é, hosszabbak azokban az állatokban, amelyeknek veseelégtelensége van, mint azokban, amelyek normál vesefunkcióval rendelkeznek (Panichi et al. 2001; P. Stenvinkel et

al. 1999). Embereknél a csökkenő vesefunkció befolyásolhatja további gyulladáshoz vezető molekulák szintjét is, mint például a CRP, az IL6 és a hialuronsav és ezek szintje inverz korrelációt mutatott a kreatinin clearance-szel (Chung et al. 2001; Pecoits-Filho et al. 2003). Az ilyen változások eredményeznek endotelialis diszfunkciót krónikus vesebetegekben. Ezek mellett az endotélsejtek károsodásához hozzájárul még az urémiás toxinok visszatartása, a diszlipidémia, a magas vérnyomás és a szekunder hiperparatireózis is (Jacobson et al. 2002). Az endotélsejt károsodás mértékének mérése in vivo körülmények között egy komplex feladat, köszönhetően ezen sejtek multifunkcionális jellegének. Az endotél károsodás egy válaszmechanizmus, amely magában foglalja a károsodott endotélfüggő vazodilatációt, a vérlemezkék és a fehérvérsejtek fokozott adhézióját és a nitrogén-oxid csökkent felszabadulását. Ez feltételezhetően az aterosclerosis első lépése. Továbbá az endotélsejtek oxidált LDL-lel való in vitro expozíciója különböző adhéziós molekulák, köztük a vaszkuláris celluláris adhéziós molekula-1 (VCAM-1), az intercelluláris adhéziós molekula-1 (ICAM-1), a szelektinek és a Von Willebrand faktor (vWF) felszabadulásával jár, amelyeket az endotélsejtek károsodásának markereiként tartják számon (GEARING et al. 1992). Ebben a betegcsoportban a magas oxidatív stressz és az endogén nitrogén-oxid-szintetáz inhibitor aszimmetrikus dimetilarginin (ADMA) megnövekedett szintje az endotél diszfunkció új kockázati tényezőjének bizonyult (Zoccali et al. 2001). Emelkedett ADMA szintet mutattak ki CKD-ban és összefüggést találtak a magasabb ADMA szint és az intima-média vastagság növekedése között ebben a betegcsoportban (Nanayakkara et al. 2005). Továbbá, Ravani és munkatársai arról számoltak be, hogy a magas ADMA érték erős és független rizikófaktora a CKD progressziójának (Ravani et al. 2005). Az ADMA felszaporodása a nitrogén-oxid-szintetáz gátlása révén csökkenti a nitrogén-monoxid szintjét, így hozzájárul az endotél diszfunkció kialakulásához. Ezért az ADMA vérszintjének csökkentése potenciálisan előnyös lehet CKD-ban. Az endoteliális sejteken elhelyezkedő E-szelektin keringésben lévő mennyiségének a mérése alkalmas lehet az endotélsejtek aktiválódásának vagy károsodásának értékelésére (GEARING et al. 1992). Bonomini és munkatársai tanulmányukban emelkedett E-szelektin szintet találtak mind a nem dializált, a hemodializált és a peritoneálisan dializált betegek esetében is (Bonomini et al. 1998). Ezen kívül erős lineáris korrelációt mutattak ki a szérum kreatinin és az adhéziós molekulák (ICAM-1, VCAM-1, E-szelektin és P-szelektin) szérumszintje között. Jacobson és munkatársai emelkedett endotél diszfunkciót jelző markereket (vWF, trombospondin, ICAM-1 és VCAM-1) találtak dializált és nem dializált krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél (Jacobson et al. 2002).

Azonban a tyúk és tojás példájához hasonlóan még mindig nyitott kérdés, hogy az endotél diszfunkció a károsodott vesefunkció következménye-e, vagy pusztán a krónikus vesebetegségben igen gyakran jelenlévő érbetegséget tükrözi, mivel mind a proinflammatorikus markerek, mind az endotél diszfunkció markerei egyaránt emelkedettek CKD-ben.

3.2 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 arany standard terápiájának tekinthető. Magyarországon 1962-ben történt az első veseátültetés, mely élődonoros volt. Azóta összesen 9626 veseátültetést végeztek hazánkban (2023.05.10-i adat). Kezdetől fogva látható volt, hogy a transzplantációra alkalmas betegek esetében ez a kezelési lehetőség kedvezőbb életminőséget jelent. Az, hogy a várható élettartamot is növeli, csak Wolfe elemzése óta tekinthető evidenciának (R. A. Wolfe, Roys, and Merion 2010). Később ezt a United States Renal Data System regiszter adatai alapján is megerősítést nyert (Oniscu, Brown, and Forsythe 2005). Wolfe elemzéséből az is kiderült, hogy még a 65-70 év közöttiek esetében is javul a túlélés vesetranszplantációt követően (Robert A. Wolfe et al. 1999). Későbbi tanulmányok kimutatták, hogy a transzplantáció elvégezhetőségének a társbetegségek szabnak határt.

A transzplantációt követően alkalmazott immunszuppresszív terápia szintén jelentős fejlődésen ment keresztül az utóbbi évtizedekben. A korábban alkalmazott kortikoszteroid, azathioprin, cyclosporin A mellett, megjelentek a calcineurin gátló (CNI) tacrolimus és az mTOR gátlók (everolimus és sirolimus), illetve interleukin-2 receptorhoz kötődő monoklonális - kiméra (basiliximab) és humanizált (daclizumab) - IgG antitestek is elérhetővé váltak a transzplantátum kilökődésének hatékony megelőzésére (BL et al. 1996). 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 (Yazawa et al. 2020).

A transzplantációt követő túlélésnek a donor-specifikus antitestek (DSA) jelenléte által kiváltott kilökődés is határt szab. A veseallograftok hosszú távú túlélése az elmúlt két évtizedben javult, ami a beteg várható élettartamát is meghatározza (Mertens et al. 2020). A

donor-specifikus antitestek jelenléte a HLA ellen a veseátültetést megelőzően változó mértékben összefüggésbe hozható a transzplantáció hosszú távú túlélésének csökkenésével (Viglietti et al. 2018). A diagnózis és a kezelés terén az elmúlt évtizedben elért előrelépések ellenére az anti-HLA antitest közvetített kilökődés még mindig a veseátültetések sikertelenségének és a veseátültetett recipiensek dialízisre való visszatérésének fő oka (Viglietti et al. 2018).

3.3 Az érlemeszesedés fokozott kockázata vesetranszplantációt követően

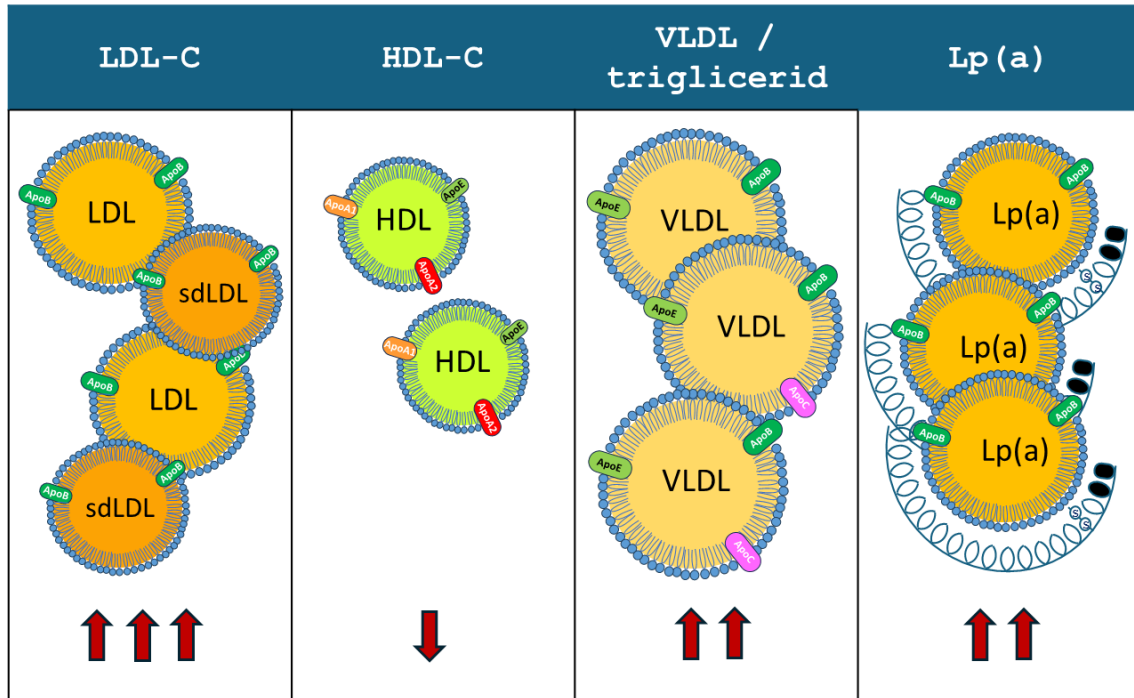
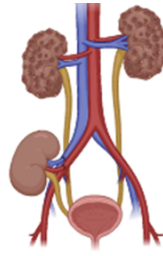
3.3.1 Diszlipidémia vesetranszplantációt követően

Transzplantációt követően a szérum összkoleszterin szintjének emelkedését és ezen belül is az LDL-C szint emelkedését figyelték meg (3. *ábra*). 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 (Jung et al. 1988), míg mások a HDL3 szint csökkenését írták le (Ettinger et al. 1987; Ghanem et al. 1996; Kasiske and Umen 1987; Sutherland et al. 1995). 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 (Bittar et al. 1990). Ezen kívül kimutatták még a szérum triglicerid, apolipoprotein-B és lipoprotein(a) (Lp(a)) szintjének emelkedését, valamint az LDL oxidáció fokozódását is (Aakhus, Dahl, and Widerøe 1996; Agarwal and Prasad 2016; Cofan et al. 2005; Dasgupta et al. 1990; Hilbrands et al. 1995; Hillbrands L B, Demacker P N 1993; Segoloni G P, Triolol G 1993). 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 (Bittar et al. 1990; Wick, Mayes, and Schulak 1991). A hipertonia kezelésére gyakran adott béta-blokkolók és thiazid diuretikumok szintén emelhetik a lipid szinteket (Agarwal and Prasad 2016). Az alkalmazott immunszuppresszív kezelés során

gyakran alakul ki inzulin rezisztencia és diabetes mellitus, mely szintén hozzájárulhat a hiperlipidémia kialakulásához.

Már régóta ismert, hogy a kortikoszteroidok alkalmazása jelentős összkoleszterin, LDL-C és trigliceridszint emelkedéshez vezet. Vesetranszplantációt követően szoros összefüggést mutattak ki a szteroid dózisa és a hiperlipidémia között és annak elhagyását vagy a dózis csökkentését követően mind az összkoleszterin és mind a LDL-C szintje jelentősen csökkent (Wick, Mayes, and Schulak 1991). A kortikoszteroidok fokozzák a májban a VLDL termelését, valamint inzulin rezisztenciához vezetnek, mely szintén hozzájárul a transzplantációt követően kialakuló hiperlipidémiához. Számos tanulmány kimutatta, hogy a cyclosporin A kezelés magában vagy szteroiddal kombinálva jelentős összkoleszterin, LDL-C, triglicerid és Lp(a) szint emelkedést eredményez (Hilbrands et al. 1995; Kasiske and Umen 1987; Web et al. 1992). Ennek ellenére született olyan tanulmány is, melyekben a cyclosporin ezen hatását nem észlelték (Bittar et al. 1990). Tacrolimussal kezelt betegek esetében azonban kedvezőbb a lipidprofil, mint a cyclosporin A terápiában részesülőknél. Ezzel szemben az mTor-gátlókkal kezelt betegekben gyakoribb a magasabb koleszterinszint, illetve a magasabb trigliceridszint, mint a cyclosporin A-val kezelt betegek esetében. Azonban a cyclosporin A-val ellentétben a sirolimus nem okoz hipertóniát, nem nephrotoxicus, valamint alkalmazása mellett nem alakul ki posztranszplantációs diabetes mellitus. A mikofenolát mofetil nincs hatással a lipidszintekre.

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 posztranszplantációs időszakban az immunszuppresszív terápián kívül egyéb faktorok is felelősek (Bittar et al. 1990; Web et al. 1992).



3. ábra. Jellegzetes lipideltérések veseátültetést követően. Veseátültetést követően, elsősorban az immunoszuppresszív kezelés hatására jelentősen nő az összkoleszterin és LDL-C, a triglicerid és VLDL, valamint az Lp(a) szintje. A HDL-C szint változása nem jelentős (Bittar et al. 1990)

3.3.2 Oxidatív stressz vesetranszplantációt követően

A veseátültetés oxidatív állapotra gyakorolt hatásai ellentmondásosak (Carcy et al. 2021; Vural et al. 2005). Vesetranszplantációt követően az oxidatív stressz fő forrását a végstádiumú veseelégtelenség során termelődött ROS, iszkémiás-reperfúziós károsodás, valamint az alkalmazott immunoszuppresszív terápia jelenti. A vesefunkció javulásával a korábban károsodott antioxidáns rendszerek felélednek, valamint javul azon toxinoknak a kiválasztása, melyek fokozzák a reaktív oxigénradikálok képződését. Élő donoros transzplantációból származó adatok azt mutatják, hogy az oxidatív stressz paraméterek javulása közvetlenül a vese transzplantáció után kezdődik, és egészen a 28. napig tart (Vural et al. 2005). A teljes remisszió csak akkor

lehetséges, ha a vesefunkció normalizálódik (Perrea et al. 2006). Azonban a vesetranszplantációt követően újabb oxidatív stresszt fokozó hatások jelentkeznek. Egyik ilyen az iszkémiás-reperfúziós károsodás. Bizonyítékok támasztják alá, hogy a NADPH oxidáz aktiválódik az iszkémiás-reperfúziós károsodás során és potenciális szerepe van a kialakuló vesekárosodásban. Az iszkémia hatására lokálisan oxigénhiány alakul ki, mely a mitokondriális ATP raktárak kiürülésével és toxikus végtermékek felhalmozódásával jár. Az ATP igényes folyamatok csökkennek vagy akár le is állnak és így a vese károsodása jön létre. Emiatt az endotél és epitel sejtek diszfunkciója alakul ki, csökken a glomeruláris filtrációs ráta (GFR). A károsodás mértéke természetesen függ az iszkémiás periódus időtartamától. Ezt követően a reperfúzió stádiumában tovább súlyosodik a szöveti károsodás, köszönhetően a reperfúzió alatt felszabaduló oxigén szabadgyököknek, melyek a lipidperoxidációt fokozzák. Így bár a reperfúzió szükséges a vese túléléséhez, mégis további károsodást eredményez. Az elhunyt donorok recipienseinek nagyobb a kockázata a reperfúziós károsodás kialakulására és az oxidatív stressz okozta vesekárosodásra. Az agyhalál következtében kialakuló hemodinamikai zavarok összefüggésbe hozhatók további reaktív oxigéngyökök képződésével, mely a donor szöveteinek károsodását okozhatják. Reperfúziós és oxidatív károsodás mértéke összefüggésben van a hosszútávú graft túléléssel, valamint befolyásolja a transzplantációt követően visszatérő vesefunkciót (M. Kosieradzki and Rowiński 2008; Maciej Kosieradzki et al. 2003).

A transzplantációt követően alkalmazott immunszuppresszív terápiák többségéről, mint például a kortikoszteroidokról, a kalcineurin inhibitorokról és az mTOR gátlókról is ismert, hogy növelik az újonnan kialakuló diabetes mellitus kockázatát, valamint elősegítik a metabolikus szindróma kialakulását, melyek szintén hozzájárulnak az oxidatív stressz fokozódásához vesetranszplantációt követően. A veseátültetés célja a vesefunkció helyreállítása, de a patológiás kórfolyamatokat, mint például az alacsony fokú krónikus gyulladást csak részben szünteti meg (Yepes-Calderón et al. 2020). A utóbbi évek kutatásai azt mutatják, hogy a plazma emelkedett malondialdehid szintje, mely az oxidatív stressz egyik markere, az immunszuppresszív terápia következménye (Ruiz et al. 2005; Yepes-Calderón et al. 2020). Azonban az oxidatív stressz fokozódásához hozzájárul a donor sejteji 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 ateroszklerózis, amelyek felelősek mind a transzplantátum károsodásáért, mind pedig a kardiovaszkuláris

szövődményekért, és az egyik fő oka a betegek halálának. Számos tanulmány bizonyítja a mindkét kalcineurin-gátló prooxidáns hatását (Vural et al. 2005). A transzplantációt követően a CNI-vel kezelt betegeknél a leggyakoribb szövődmények az endotélkárosodás és a diszfunkció miatt kialakuló érszűkület. Ezek szintén elősegítik az intravaszkuláris fibrózist, ami fokozott artériás merevséghez vezet (krónikus toxicitás). Ezenkívül bizonyíték van arra, hogy a CNI közvetlen vaszkuláris toxicitást okoz azáltal, hogy károsítja a vaszkuláris simaizomsejteket (Kyaw et al. 2013; Pinho, Sampaio, and Pestana 2014). Az érkárosodás a vesefunkció csökkenéséhez vezet, ami azt jelenti, hogy a CNI-k potenciális nefrotoxikus hatást fejtenek ki (Al-Massarani et al. 2008; Mitchell 2009), emellett szabad gyökök túlermeléséhez vezethetnek (Cofan et al. 2005; Vural et al. 2005). Egyes szerzők megerősítették, hogy a tacrolimust szedő betegeknél alacsonyabb szabadgyök-termelést észleltek, mint a CsA alapú rezsimen lévőknél (Perrea et al. 2006). Ennek ellenére mások arra a következtetésre jutottak, hogy nincs különbség az oxidatív stressz paraméterekben a két különböző immunszuppresszív kezelésben részesülő betegcsoport között (Zadražil et al. 2010). A takrolimus kedvezőbb lipidprofil eredményez, mint a Cyclosporin. Korábbi tanulmányok azt mutatják, hogy a tacrolimus kedvező hatással van az oxidatív stressz paraméterekre. Egyes kutatások MDA koncentrációjának, a MPO aktivitásnak és a neutrofil infiltrációnak a csökkenését figyelték meg tacrolimus kezelés után. Az endotélsejteken végzett in vitro vizsgálatokban a tacrolimus kevésbé okozott oxidatív stresszt, mint más immunszuppresszív szerek és az egyetlen volt, amely nem növelte az nitrogén-oxid (NO) termelését. A tacrolimus gyulladáshoz vezető reakcióra gyakorolt kedvező hatását írták le patkánymájban iszkémiás-reperfúziós sérülés során.

Veseátültetett recipienseknél az iszkémiás-reperfúziós sérülés létfontosságú probléma, amely felelőssé tehető a késleltetett graftfunkcióért, valamint az immunrendszer aktiválódásáért, ami viszont akut kilökődéshez és krónikus graft nephropathiához vezethet. Az iszkémiás-reperfúziós sérülés kezdeti következménye az oxigénhiány és ROS-termelés a vese tubuláris sejtjeinek mitokondriumában. Az ebből eredő oxidatív stressz káros hatással van a veseszövetre és kialakul egy proinflammatorikus környezet, amely még a megfelelő vérellátás helyreállítása után is káros hatást gyakorol, elősegíti az apoptózist, a gyulladást és a fibrózist (Kezić, Stajic, and Thaiss 2017). Számos állatmodellben vizsgálták az mTOR gátlók hatását az iszkémiás-reperfúziós károsodásra. Kezić és munkatársainak vizsgálatából kiderült, hogy az everolimussal kezelt állatok vérében nagyobb mennyiségben fordultak elő gyulladáskeltő citokinek az iszkémiás-reperfúziós fázis korai szakaszában (Kezić, Becker, and Thaiss 2013). Suyani és munkatársai iszkémiás-reperfúziós károsodásnak kitett patkányokban vizsgálták az MPO-, a

szuperoxid-dizmutáz aktivitást, valamint a MDA szintjét. Míg a malondialdehid és az MPO szintje szignifikánsan csökkent az everolimussal kezelt csoportban, ami alacsonyabb lipidperoxidációt, csökkent neutrofil és mononukleáris sejtinfiltrációt jelzett, a SOD-aktivitás mindkét csoportban alacsony maradt (Suyani et al. 2009). Az eredmények nem bizonyultak meggyőzőnek - egyrészt, az mTOR gátlása közvetlenül a transzplantációt követően akadályozhatja a transzplantátum funkciójának helyreállítását, valószínűleg az mTORi antiproliferatív és proapoptotikus hatása, valamint az autofágia túlzott aktiválása miatt, míg másrészt az mTORi hosszú távú kedvező hatása az oxidatív stresszre és az immunaktiváció javította a kimeneteleket a gyógyulási fázisban (Shi et al. 2019; Zhang et al. 2019). Ezen gyógyszercsoport alkalmazása a hiperlipidémia, az endotél diszfunkció és a cukorbetegség kialakulásának fokozott kockázatával jár, amelyek mind az érrelmeszesedés, mind a szívbetegségek ismert kockázati tényezői (Krämer et al. 2005; Pavlakis and Goldfarb-Rumyantzev 2008). Másrészt állatokon végzett kutatások egy része arra utal, hogy az mTORi antiateroszklerotikus hatásúak (K. L. Ma et al. 2007). Tudjuk, hogy a szteroidok és a kalcineurin inhibitorok gátolják az indukálható nitrogén-oxid termelést, így segítve az endotél diszfunkció és az ateroszklerózis kialakulását. Ezzel szemben az mTORi-nak sokkal összetettebbek az érrendszeri hatásai. A rapamicin gátolja a sima izomsejtek proliferációját, míg az everolimus károsítja a endotélsejtek vazoaktív és antitrombotikus funkcióját (Sotomayor et al. 2020).

3.3.3 Szisztémás gyulladással járó folyamatok vesetranszplantációt követően

Korábbi tanulmányok kimutatták, hogy azokban az esetekben, ahol a vesetranszplantációt követően nem alakult ki akut kilökődési reakció, a gyulladással járó markerek közvetlenül a transzplantáció után emelkedtek, majd ezt követő héten visszatértek az alapértékre (Casiraghi et al. 1997; Cho et al. 1998; Øyen et al. 2001; Waiser et al. 1997). 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 gyulladással (Cueto-Manzano et al. 2005). Ennek az oka nem teljesen tisztázott. Hátterében állhat az allografttal szemben fellépő immunreakció által kiváltott gyulladás, ami szisztémás szinten is megjelenik (Cottone et al. 2007; Vazquez et al. 2000). A gyulladással járó biomarkerek, mint például a CRP, IL-6 a leírások

szerint összefüggésbe hozhatók a hosszú távú transzplantátum veszteséssel (Dahle et al. 2011; Witczak et al. 2021). 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 (García-Carro et al. 2017; Mannon et al. 2010; Mehta et al. 2022).

A veseátültetést követően az immunszuppresszív terápia miatt megnő a különböző opportunistá fertőzések kockázata is, melyek szintén hozzájárulnak ezekben a betegekben kialakult szisztémás gyulladás fenntartásához.

3.3.4 Endotél diszfunkció vesetranszplantációt követően

A veseátültetés helyreállítja a vesefunkciót és javítja az endotélfunkciót a dialízishez képest (Kocak et al. 2006; Sharma et al. 2014). Veseátültetést követően az urémiás toxinok eliminációjával javul az endotél funkció. Az urémiás toxinok között lévő sok különböző molekula közül, némelyik képes gátolni az NO termelést, mely hozzájárul a flow mediálta vazodilatáció (FMD) csökkenéséhez és ezáltal endotél diszfunkció kialakulását eredményezi. Ilyen molekula többek között az ADMA és a homocisztein (Goligorsky 2000; Zoccali, Mallamaci, and Tripepi 2003). Azonban az nem pontosan tisztázott, hogy melyik urémiás toxin felelős a hemodializált betegek FMD-jének romlásáért. Több tanulmány vizsgálta az endotél diszfunkció változását vesetranszplantációt követően. Vizsgálataikban az endotél funkció jellemzésére a FMD-t használták. Kocak és munkatársai az endotélfunkció javulását mutatták ki transzplantáció után HD betegekhez képest, azonban ez nem volt szignifikáns hemodializált betegekéhez képest és még így is alacsonyabb volt mint az egészséges kontroll csoport FMD-ja (Kocak et al. 2006). Hasonló eredményeket kaptak Passaur és munkatársai is (Passauer et al. 2003). 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, nitroglicerín mediálta dilatáció (NMD), CRP, adiponektin) javulást mutatott (Kanbay et al. 2023). 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 (Covic et al. 2003; Schwaiger et al. 2006). Az vesefunkció helyreállítása ellenére veseátültetést követően, az endotélfunkció jellemzően nem normalizálódik az egészséges veséknél tapasztalt szintre.

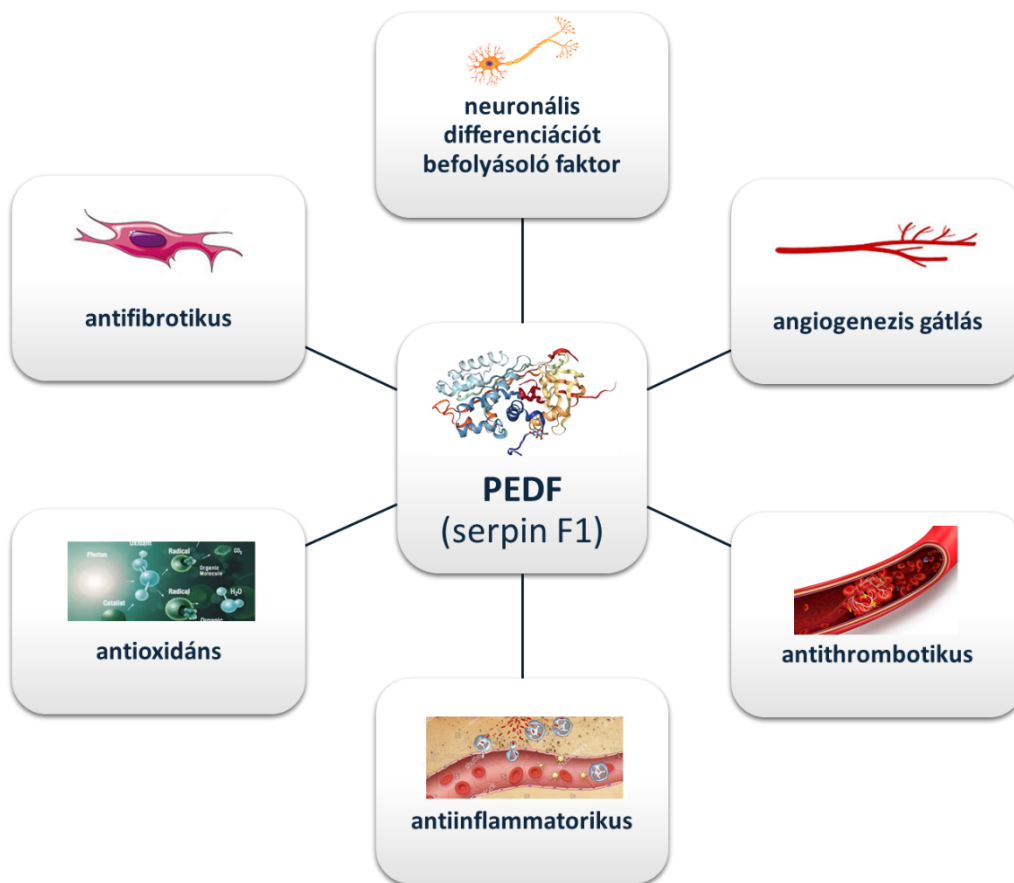
Sharma és munkatársai (Sharma et al. 2014) megfigyelték, hogy krónikus vesebetegségben szenvedő betegek FMD-szintje három hónappal a transzplantáció után is alacsonyabb volt, mint egészséges társaiké. Yilmaz et al. (Yilmaz et al. 2005) szintén azt találta, hogy az FMD szintek alacsonyabbak voltak, mint az egészséges kontrolloknál huszonnyolc nappal a transzplantációt követően. Azonban azt is megállapították, hogy az adiponektin szintje a transzplantált betegeknél kissé magasabb volt, mint a kontroll betegeknél. Az endotélfunkció teljes normalizálódásának elmaradása lehet az egyik oka annak, hogy a kardiovaszkuláris mortalitás továbbra is a leggyakoribb halálozási ok a transzplantáltak körében (Awan et al. 2018).

3.4 A pigmenthámból származó faktor (PEDF)

3.4.1 A PEDF általános szerepel

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 (Becerra et al. 1995). A humán retina sejtek fejlődését tanulmányozva mutatták ki ezt a fehérjét, mint a neuronális differenciációt befolyásoló faktort (Dawson et al. 1999b; Stellmach et al. 2001). A fehérjét legnagyobb mértékben a zsírszövet és a máj termeli, de termelődik a gyulladással és vaszkuláris sejtekben is (Awad et al. 2013; Nakamura et al. 2009; S. Yamagishi, Matsui, and Nakamura 2009). Számos hatással rendelkezik: angiogenezis gátló, antitrombotikus, antiinflammatorikus, antioxidáns, neurotrofikus, antifibrotikus és tumorgenezis gátló hatás (Yamagishi SI 2010a, 2010b). A PEDF gátolja a citokinek és növekedési faktorok által indukált endotél károsodást, trombocita aggregációt, és a T-sejt aktivációt (Inagaki et al. 2003; S. Ma et al. 2018; S. I. Yamagishi et al. 2009; S. I. Yamagishi, Kikuchi, et al. 2006; Yoshida et al. 2009; Zamiri et al. 2006). Csökkenti a vaszkuláris gyulladást, a hiperpermeabilitást diabeteses patkányokban, valamint gátolja a trombózist patkány modellben. Patkányban megelőzi a ballon károsodással indukált intima hiperplaziát (Nakamura et al. 2009; Takenaka et al. 2008; S. I. Yamagishi et al. 2004; Yoshida et al. 2009; Zamiri et al. 2006). Kimutatták, hogy gátolja az angiogenezist elősegítő, valamint a profibrotikus faktorok termelődését (J. J. Wang et al. 2005) és gátolja az endotél sejtek szaporodását (Dawson et al. 1999a), a sejt apoptózist és a renalis fibrózist (Mao T 2011). Yamagishi és munkatársai tanulmányukban olyan betegeket vont be, akiknél nem volt igazolt koronária illetve perifériás artériás betegségre utaló tünet. Azt találta, hogy a szérumban PEDF szint szignifikánsan korrelált a triglicerid, húgysav, glükóz és inzulin szinttel, valamint

a haskőrfogattal, illetve negatív szignifikáns korrelációt mutatott ki a HDL szinttel. A munkacsoport azt a következtetést vonta le, hogy a PEDF szint nem csak a metabolikus szindróma komponenseivel van összefüggésben, hanem minél több komponens van jelen a PEDF szint annál magasabb (S. I. Yamagishi, Adachi, et al. 2006). Kimutatták, hogy az emelkedett PEDF szint a metabolikus szindróma kialakulásának független előrelzője (C. Chen et al. 2010). Jenkins és munkatársai kimutatták, hogy a PEDF szintje magasabb a 2-es típusú diabéteszben szenvedő betegekben a nem diabéteszes kontroll csoporthoz képest. A PEDF szintben nem volt szignifikáns különbség a diabéteszes csoporton belül, függetlenül a nemtől, a dohányzási statustól és a diabéteszes komplikációk jelenlététől. Negatív korrelációt talált a PEDF és az LDL-C szint között (A. Jenkins et al. 2008). Jenkins azt is találta, hogy a szérumban PEDF szint emelkedett mind 2-es típusú diabéteszes betegekben, mind már mikrovaszkuláris szövődményektől szenvedő 1-es típusú cukorbetegben. Azonban a szövődménymentes 1-es típusú cukorbeteg PEDF szintje nem különbözött az egészséges kontroll csoporttól. Míg a 2-es típusú cukorbetegben a PEDF szint emelkedés nem különbözött a mikrovaszkuláris komplikációktól mentes és abban szenvedő betegek között (A. J. Jenkins et al. 2007). Diabéteszes retinopátiában és/vagy diabéteszes nefropátiában szenvedő betegekben is magasabbnak találták a szérumban PEDF szintjét, míg az intraokularis PEDF szint alacsony volt (Ogata et al. 2007). Ennek hátterében az állhat, hogy a PEDF antiangiogen és antiinflammatorikus hatásának köszönhetően lokálisan felhasználódik és ezáltal csökken a szintje (Ogata et al. 2007). Diabéteszes nefropátiás patkány modellben lokálisan szintén a PEDF fehérje és mRNS alacsonyabb szintjét találták, míg a szérumban PEDF szint magasabb volt ezekben a patkányokban az egészséges kontroll állatokhoz képest (J. J. Wang et al. 2005). Ezen kívül azt találták, hogy a patkányokban a diabétesz előrehaladásával a szérumban PEDF szintje is csökken (J. J. Wang et al. 2005). Egy korábbi kínai tanulmány korrelációt mutatott ki a PEDF és a CRP szint között (Chen HB, Jia WP, Lu JX, BAO YQ, Li Q, Lu W, Yu HY 2007). A PEDF legfontosabb élettani hatásait a **4. ábra** foglalja össze.



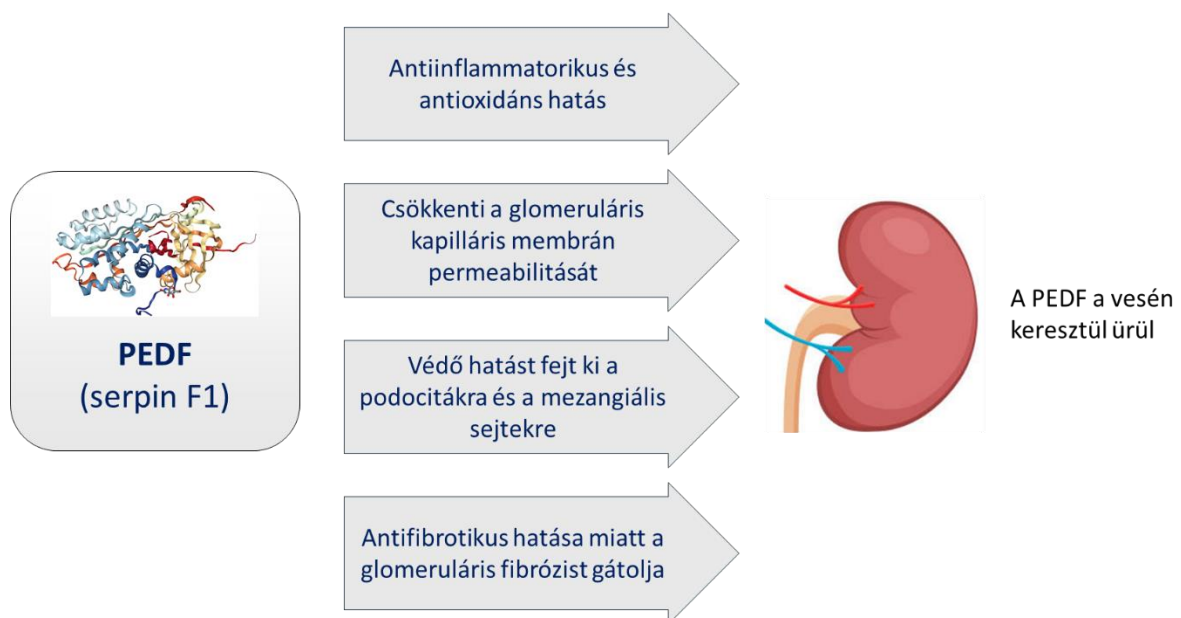
4. ábra. Az PEDF legfontosabb élettani hatásai. A PEDF, vagy másnéven serpin F1 angiogenezist gátló, antitrombotikus, antiinflammatorikus, antioxidáns és antifibrotikus hatással rendelkezik, emellett a neuronális differenciáció fontos markere (Yamagishi SI 2010a, 2010b)

3.4.2 A PEDF szerepe krónikus vesebetegségben

Az utóbbi időben egyre több adatot publikáltak a PEDF keringő szintjéről vesebetegségben, azonban ezek az eredmények meglehetősen ellentmondásosak (**5. ábra**). A hemodialízissel kezelt ESRD betegek PEDF-szintje jelentősen magasabb, mint az egészséges kontrolloké (Motomiya et al. 2006). Továbbá, a magasabb szérumszintek szignifikánsan összefüggésbe hozhatók a vesefunkciózavar kialakulásával 3. vagy 4. stádiumú krónikus vesebetegségben (K. J. Hunt et al. 2019). Ugyanakkor a dialízis előtti PEDF alacsonyabb szintje hemodializált betegeknél a mortalitás fokozott kockázatával állt összefüggésben, ami arra utal, hogy a PEDF expressziója válasz lehet a CKD-vel járó gyulladásos és oxidatív folyamatokra (Terawaki et al. 2013). A magas szérumszintű PEDF gyakran társult lipideltérésekkel, hipertrigliceridémiával és alacsonyabb HDL-C szinttel (A. Jenkins et al. 2008). Kisebb

betegpopulációkban a PEDF szint jelentős emelkedését találták a HDL részecskékben a végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél az egészséges kontrollokhoz képest, míg a transzplantált betegek HDL-ében a PEDF sűrűsége alacsonyabb volt, különösen a jó grafftünetű betegeknél.

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 (Motomiya et al. 2006). Kimutatták azt is, hogy az alacsonyabb PEDF szinttel rendelkező végstádiumú betegeknek magasabb a halálozási kockázata (Terawaki et al. 2013). Magasabb PEDF koncentrációt figyeltek meg alacsonyabb GFR és magasabb kreatinin szint mellett. Hunt és munkatársai szoros összefüggést talált a PEDF szint és a vesebetegség progressziója között, valamint összefüggést találtak az alacsonyabb PEDF szint és az emelkedett összhálozás között végstádiumú vesebetegekben (K. J. Hunt et al. 2019). A PEDF pontos patofiziológiai szerepét a krónikus vesebetegségben és a veseátültetett betegeknél még mindig nem sikerült teljesen tisztázni.



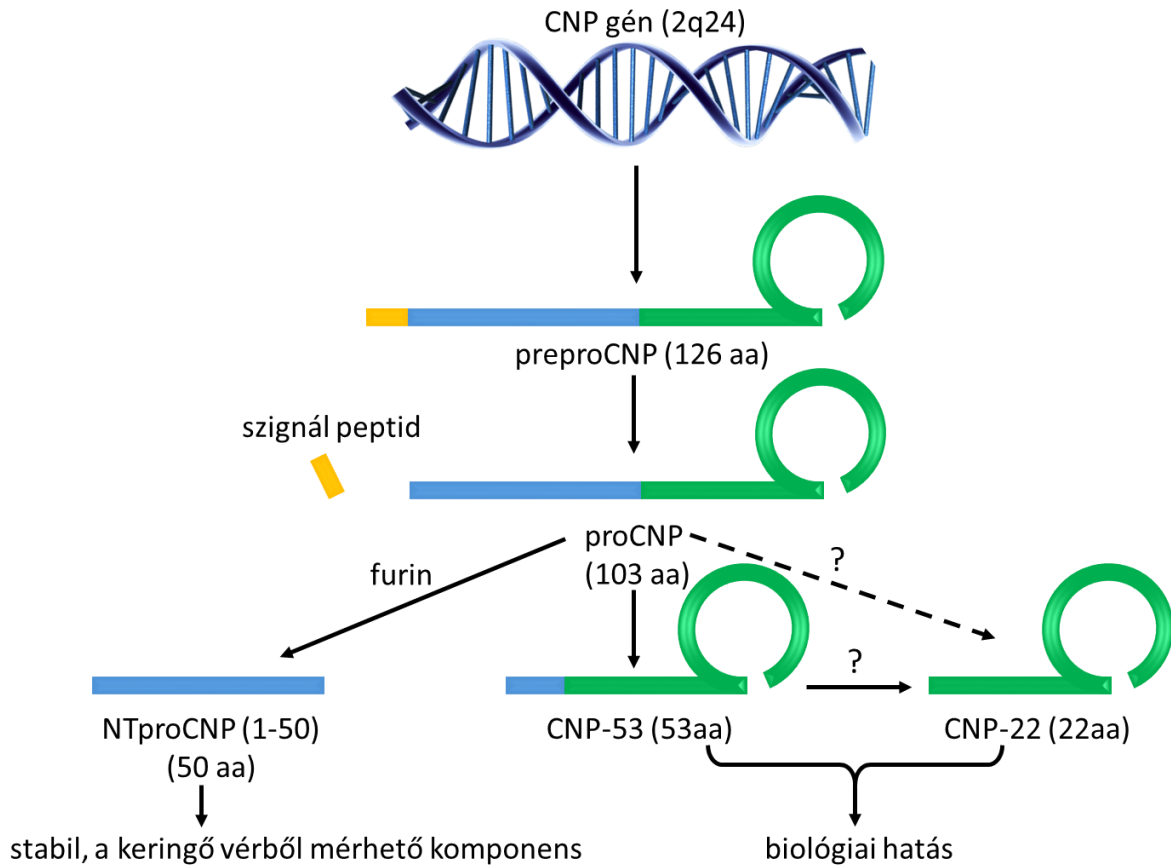
5. ábra. Az PEDF hatása a vese működésére. A PEDF antiinflammatorikus, antioxidáns és antifibrotikus hatása miatt védő hatást fejt ki a podocitákra és a mezangiális sejtekre, valamint

gátolja a glomeruláris fibrózist. Jó vesefunkció esetén a vesén keresztül ürül. Wang Y et al. módosított ábrája Biochimie. 2022 Sep;200:153-171. doi: 10.1016/j.biochi.2022.05.019.

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

3.5.1. Az NTproCNP általános szerepe

A C-típusú nátriuretikus peptid (CNP) egy parakrin növekedési faktor, amelyet 1990-ben Sudoh és munkatársai (Sudoh et al. 1990) a nátriuretikus peptidek családjának legősibb tagjaként azonosítottak. A CNP számos szövetben expresszálódik, beleértve az érrendszeri endotél is (Sellitti, Koles, and Mendona 2011). Kifejeződését elsősorban az érrendszeri gyulladás indukálja, elsősorban a makrofágok által felszabadított TNF- α révén (Suga et al. 1998). 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 szérum CNP szint mérésének helyettesítésére (**6. ábra**) (T. C.R. Prickett et al. 2001). A CNP szelektíven serkenti a humán nátriuretikus peptid receptor 2-t (NPR2), amely aktiválja a ciklikus guanozin-monofoszfát (cGMP)-függő kinázt (cGK) azáltal, hogy megemeli a cGMP intracelluláris koncentrációját (Pagel-Langenickel et al. 2007). A CNP-t antiproliferatív, gyulladáscsökkentő és antitrombotikus funkcióval rendelkező vazoprotektív fehérjének tartják (Scotland, Ahluwalia, and Hobbs 2005). Humán adatok arról számoltak be, hogy a CNP véd az érrelmeszedéssel szemben, ugyanis gátolja a fibroblasztok proliferációját és a kollagéntermelést (Furuya et al. 1991; Porter et al. 1992), valamint segíti az endotél sejtek regenerációját (Doi et al. 2001; Yamahara et al. 2003). A CNP valóban független prediktora a mortalitásnak és a kardiológiai újrafelvételnek instabil anginában szenvedő betegeknél (Timothy C.R. Prickett et al. 2017a). Továbbá a CNP kifejezett értágító (Horio et al. 2003; Kuhn 2004; Potter, Abbey-Hosch, and Dickey 2006) és különösen erős vénatágító (Peltonen et al. 2007) hatású és úgy tűnik, hogy fontos szerepet játszik az érrendszeri tónus helyi szabályozásában. A közelmúltban végzett klinikai vizsgálatok azonban a CNP plazmaszintjének változását mutatták ki szívelégtelenségben szenvedő betegeknél (Del Ry et al. 2008; Wright et al. 2004), és összefüggést mutattak ki az emelkedett plazma CNP és a szívinfarktus fokozott kockázata között az általános populációban (Sangaralingham et al. 2015). Ezek az adatok arra utalnak, hogy a keringő CNP a kardiovaszkuláris modulációban és betegségekben is szerepet játszik.



6. ábra. Az NTproCNP képződése. A 2. kromoszóma hosszú karján a CNP gén által kódolt fehérje a 126 aminosav hosszúságú preproCNP, melyből a szignál peptid lehasadását követően képződik a 103 aminosav hosszúságú proCNP. Erről a furin hatására hasad le az 50 aminosavat tartalmazó NTproCNP, a megmaradó 53 vagy 22 aminosav hosszúságú CNP képes a biológiai hatások kifejtésére.

3.5.2 Az NT-proCNP szerepe krónikus vesebetegségben

A fokozott termelésnek és az esetleges csökkent vesefunkciónak köszönhetően plazma nátriuretikus peptidok szintje, beleértve az atrialis nátriuretikus peptidet (ANP) és a B-típusú nátriuretikus peptidet (BNP) is, általában emelkedettek a veseelégtelen betegekben (Buckley et al. 1992; Freda and Francis 2006; Joffy and Rosner 2005). Wang és munkatársai azonban nem figyeltek meg összefüggést a plazma CNP és az eGFR között CKD-ben szenvedő betegeknél (L. Wang et al. 2018). Ez a vizsgálat összhangban áll Sangaralingham és munkatársai egy korábbi vizsgálatával, amelyben a szerzők nem találtak összefüggést a CNP és az eGFR között az általános populációban (Sangaralingham et al. 2015). Azonban számos tanulmány talált,

negatív összefüggést az NT-proCNP és az eGFR között (Obineche et al. 2006; Palmer et al. 2009; Timothy C.R. Prickett et al. 2017a). Feltételezhető, hogy a CNP kiválasztódás a keringésből elsősorban vesefüggetlen módon történik: hidrolizálódhat endopeptidázok által vagy a nátriuretikus peptid receptor-C-hez kötődve internalizálódik és lebomlik (Kenny, Bourne, and Ingram 1993; Matsukawa et al. 1999). A CNP kiürülése a keringésből nagyon gyors, felezési ideje mindössze 2,6 perc (P. J. Hunt et al. 1994). Ez magyarázhatja azt is, hogy miért nem a CNP, hanem az NT-proCNP van összefüggésben a vesefunkcióval. Az N-terminális rész magasabb keringési koncentrációt ér el és könnyebben kimutatható a perifériás keringésben, mint a CNP-molekula (T. C.R. Prickett et al. 2001). Egy korábbi vizsgálatban pozitív korrelációt találtak a szérum kreatinin és az NT-proCNP között (Timothy C.R. Prickett et al. 2017a). 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 nátriuretikus peptid fokozott expressziója szintén hozzájárul a krónikus vesebetegségben kimutatott magasabb keringő proCNP és származékainak szintjéhez (Timothy C.R. Prickett et al. 2017a).

4. 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 illesztett egészséges kontroll populációban;
- PEDF összefüggését az LDL és HDL szubfrakciókkal.

5. Betegek és módszerek

5.1 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 egészségteszt-impedancia spektroszkópiával (BCM), amely egy validált eszköz a testtér fogat 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: $42,5 \pm 6,4$ év, BMI: $24,8 \pm 2,1$ 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 immunuszuppressziós kezelés tacrolimusból, mycophenolate mofetilből és metil-prednizolonból állt.

5.2 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 érzékenységgű C-reaktív fehérje (hsCRP), prokalcitonin, összkoleszterin, triglicerid, HDL-koleszterin (HDL-C), LDL-koleszterin (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.

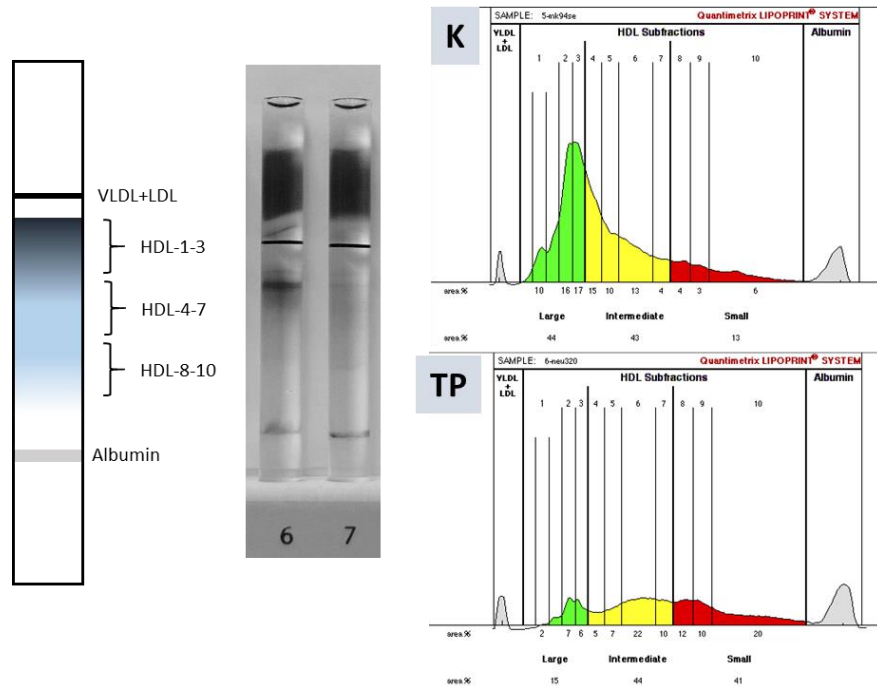
5.3 A donor-specifikus antitestek mérése (DSA)

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

5.4 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 Tris 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-

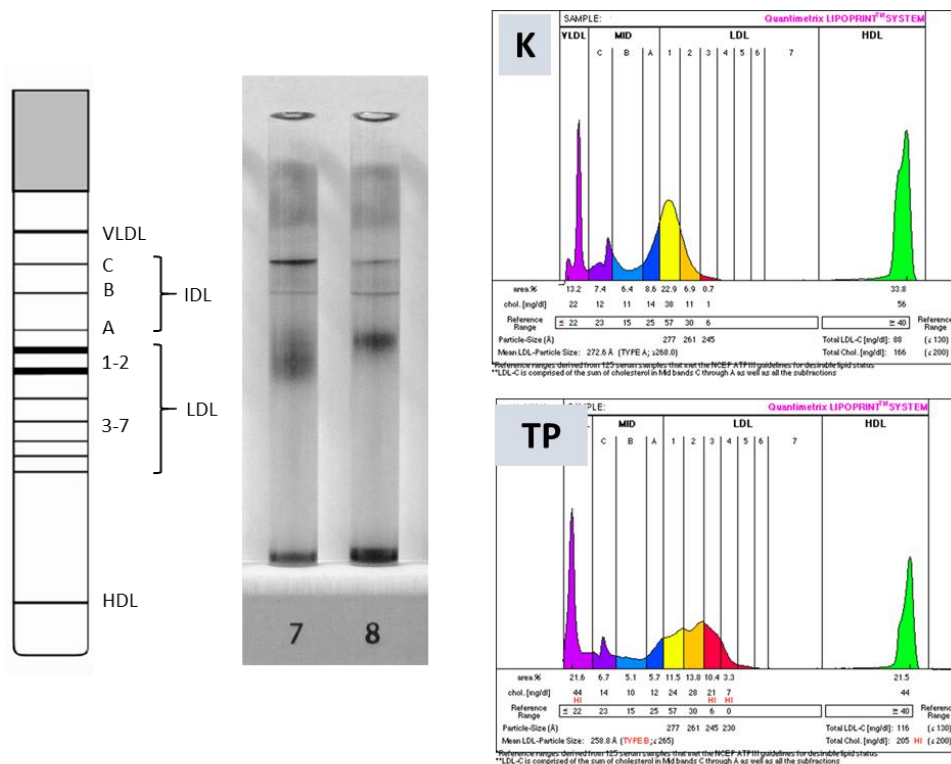
HDL10) HDL szubfrakciók (7. *ábra*). A HDL részecskék koleszterin koncentrációját a Lipoware szoftverrel (Quantimetrix Corp., CA, USA) úgy számoltuk ki, hogy a minták teljes HDL-C-koncentrációját megszoroztuk a szubfrakciós sávok relatív görbe alatti területével (AUC%).



7. ábra: HDL szubfrakciók elválasztása Lipoprint® rendszerrel. Az ábra bal oldalán a HDL szubfrakciós sávok sematikusán megrajzolt mintázata és fényképesen dokumentált képe látható az elektroforetikus elválasztást követően. A K panel egy egészséges kontroll személy, míg a TP panel egy ESRD beteg reprezentatív denzitogramos képét mutatja be. A 10 HDL szubfrakció nagy (zöld színnel – HDL1-HDL3), közepes (sárga színnel – HDL4-HDL7) és kis (piros színnel – HDL8-HDL10) HDL szubfrakcióra csoportosítható.

Az LDL szubfrakciókat szintén a Lipoprint® rendszer segítségével (Quantimetrix Corp., Redondo Beach, CA, USA) határoztuk meg. 25 µl szérum, valamint 200 ul 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 (8. *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.



8. ábra: LDL szubfrakciók elválasztása Lipoprint® rendszerrel. Az ábra bal oldalán az LDL szubfrakciós sávok sematikusan megrajzolt mintázata és fényképesen dokumentált képe látható az elektroforetikus elválasztást követően. A K panel egy egészséges kontroll személy, míg a TP panel egy ESRD beteg reprezentatív denzitogramos képét mutatja be. A VLDL- (a paneleken magenta színnel jelölve) és HDL-csúcsok között (zöld színnel jelölve) maximálisan 7 LDL szubfrakció különíthető el: LDL1-2 (sárga-narancs) a nagy; az LDL 3-7 (piros) a kis-denz LDL szubfrakcióval korrelál. Az IDL frakció (ha van) kék színnel látható a denzitogramon (MID-C, -B, -A IDL).

5.5 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.

5.6 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.

5.7 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.

5.8 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.

5.9 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 méréses 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.

6. Eredmények

6.1 A transzplantált betegek klinikai paramétereit és főbb gyógyszeres kezeléseit

A betegek klinikai adatait és főbb gyógyszeres kezeléseit az **1. táblázat** foglalja össze. 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/m^2 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.

1. táblázat. A transzplantált betegek klinikai adatai és főbb gyógyszeres kezelései

	Transzplantált betegek
Résztvevők száma (n)	70
Nő (n, %)	23 (32.9)
Férfi (n, %)	47 (67.1)
Kor (év)	51.7±12.4
Dialízis időtartama (hónap)	60.69±52.24
Donor típusa (cadaver, n, %)	67 (95.7)
Donor specifikus antitest (DSA) pozitivitás (n, %)	19 (27.1)
Donor specifikus antitest (DSA) pozitivitás TX előtt (n, %)	7 (10)
Kórtörténet	
Cukorbetegség (n, %)	14 (20)
Szív-koszorúér betegség (n, %)	7 (10)
Perifériás artériás érbetegség (n, %)	3 (4.3)
Agyi artériás érbetegség (n, %)	7 (10)
Kardiomiopátia (n, %)	15 (21.4)
Magasvérnyomás (n, %)	63 (90)
Gyógyszeres kezelés	
Angiotenzin konvertáló-enzim gátló (n, %)	19 (27.1)
Angiotenzin receptor blokkoló (n, %)	15 (21.4)
β-blokkoló (n, %)	38 (54.3)
Kalcium-antagonista (n, %)	34 (48.6)
Imidazole receptor agonista (n, %)	4 (5.7)
α-1 receptor blokkoló (n, %)	24 (34.3)
Lipidcsökkentő kezelés transzplantáció előtt (n, %)	6 (8,6)
Lipidcsökkentő kezelés transzplantáció után (n, %)	29 (41,4)

6.2 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 (**2. táblázat**). Eredményeinket összevettük az egészséges kontroll csoport eredményeivel is. Ahogy az látható a **2. táblázatban**, 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.

2. táblázat. A vizsgált személyek antropometriai és laboratóriumi paramétereit.

	Kontroll	ESRD betegek TX előtt	ESRD betegek TX után 1 hónappal	ESRD betegek Tx után 6 hónappal	p érték
Résztvevők száma	34 (14/20)	70 (47/23)			#
Életkor (év)	42.5±6.4	51.7±12.4			a
Testtömegindex	24.8±2.1	26.3±4.1			ns
Koleszterin	5.05±0.77	4.9±1.2	5.7±1.32	5.3±1.3	b, c, d
HDL-C (mmol/l)	1.52±0.43	1.15±0.37	1.63±0.45	1.42±0.4	a, b,
LDL-C (mmol/l)	2.92±0.54	2.5±0.9	3.35±1.1	2.99±0.96	a, b,
Oxidált LDL (U/l)	41.3±9.9	48.4±13	58.6±17.9	50.3±11.2	a, b, d
Átlagos LDL méret	27.3 (27.2-	27.2 (26.8-	27.3 (27.05-	27.1 (26.9-	b, d
Triglicerid	1.05 (0.9-1.5)	1.7 (1.2-2.8)	1.9 (1.5-2.6)	1.7 (1.4-	a, b, c
Kreatinin (µmol/l)	68.3±14.7	685.7±269.9	122±42	127±55.7	a, b, c
Karbamid	4.7±1.4	16.49±7.3	8.7±3	8.28±3.86	a, b, c
GFR	>90	7.97±3.6	59±20.45	58±19.7	a, b, c
hsCRP (mg/l)	1.57 (0.6-3.4)	3.84 (1.5-	1.5 (0.5-3.8)	2.1 (1.05-	a, b,
Prokalcitonin	n.a.	0.24 (0.16-	<0.1	<0.1	
Glükóz (mmol/l)	4.85 (4.5-5.1)	5.3 (4.9-6)	5.5 (5-6.6)	5.2 (4.9-	a, b, d
PON1 paraoxonáz akt. (U/l)	83 (48.5-168.4)	46 (33-136)	57 (41-143.3)	55.7 (39.3-167.3)	a, b, c
PON1 só stimulált akt. (U/l)	169.4 (100.6305.4)	118.2 (80.4-265)	141.9 (96.2-304)	135.4(99.1-322)	b, c
PON1 arilészteráz akt. (U/l)	133±29.7	111.8±24.5	130.1±28.1	132.6±30.1	a, b, c

Rövidítések: GFR: glomeruláris filtrációs ráta; HDL: nagy sűrűségű lipoprotein; hsCRP: magas szenzitívitású C-reaktív fehérje; LDL: alacsony sűrűségű lipoprotein; PEDF: pigment epitheliumból származó faktor; PON1: paraoxonáz-1; TX: veseátültetés. Az adatokat átlag ± standard eltérés vagy medián (felső-alsó kvartilisek) formájában adjuk meg. ns nem szignifikáns; n.a. nincs adat.

p<0,05 a kontrollok és a TX előtti esetek között (Chi-négyzet teszt).

a p<0,05 a kontrollok és a TX előtti esetek között (párosítás nélküli t-teszt vagy Mann-Whitney u-teszt).

b jelzi a p<0,05 értéket a TX előtti vs. 1 hónappal a TX utáni esetekben (ismételt mérés ANOVA).

c jelzi a p<0,05 értéket a TX előtt vs. 6 hónappal a TX után (ismételt mérés ANOVA).

d jelzi a p<0,05 értéket az 1 vs. 6 hónappal a TX után (ismételt mérés ANOVA).

Amint az a **3. táblázatból** látható, 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.

3. táblázat. A lipoprotein szubfrakciók elválasztása Lipoprint® rendszerrel (LDL teszt) a vizsgált egyéneknél.

	Kontroll (n=34)	ESRD betegek TX előtt (n=70)	ESRD betegek TX után 1 hónappal	ESRD betegek TX után 6 hónappal	p érték
VLDL %	17.4±2.2	23.6±3.7	23.1±3.2	22.67±3.8	<i>a, c</i>
IDL %	29.2±4.9	26.3±4.9	25.6±4.6	24.6±3.9	<i>a, c</i>
Nagy LDL %	21.5±6	20.4±4.8	22.3±5.5	23.6±4.7	<i>b, c</i>
Kis-denz LDL %	0.6 (0-0.8)	1.2 (0-3.95)	0 (0-1.3)	1.3 (0-1.7)	<i>a, b</i>
VLDL mmol/l	0.88±0.17	1.1±0.36	1.32±0.36	1.22±0.38	<i>a, b, d</i>
IDL mmol/l	1.48±0.38	1.25±0.48	1.48±0.46	1.32±0.42	<i>b, d</i>
Nagy LDL mmol/l	1.09±0.36	0.97±0.4	0.63±0.79	1.28±0.45	<i>b, c, d</i>
Kis-denz LDL mmol/l	0.02 (0-0.05)	0.05 (0-0.198)	0 (0-0.077)	0.059 (0-0.097)	<i>a, b</i>

Rövidítések: ESRD, végstádiumú vesebeteg; IDL, intermediér sűrűségű lipoprotein; LDL, alacsony sűrűségű lipoprotein; TX, vesetranszplantáció; VLDL, nagyon alacsony sűrűségű lipoprotein.

Az adatokat átlag ± standard eltérés vagy medián (felső-alsó kvartilisek) formájában adjuk meg.

a $p < 0,05$ a kontrollok és a TX előtti esetek között (párosítás nélküli t-teszt vagy Mann-Whitney u-teszt).

b jelzi a $p < 0,05$ értéket a TX előtti vs. 1 hónappal a TX után (ismételt mérések ANOVA).

c jelzi a $p < 0,05$ értéket a TX előtti vs. 6 hónappal a TX után (ismételt mérések ANOVA).

d jelzi a $p < 0,05$ értéket az 1 vs. 6 hónappal a TX után (ismételt mérések ANOVA).

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 (**4. táblázat**).

4. táblázat. Nagy sűrűségű lipoprotein szubfrakciók arányának és mennyiségének elemzése Lipoprint® rendszerrel (HDL teszt) a vizsgált egyéneknél.

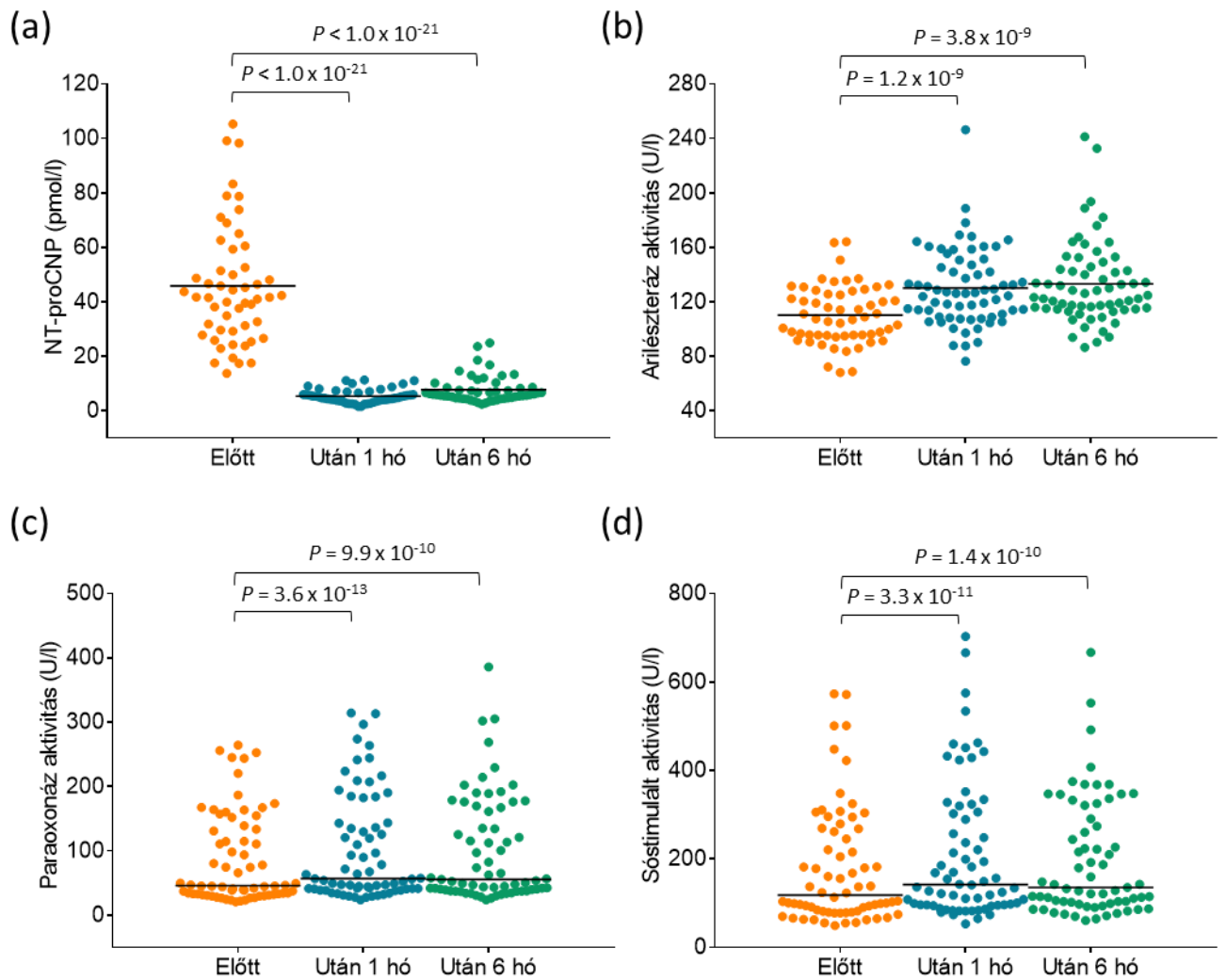
	Kontroll (n=34)	ESRD betegek TX előtt (n=70)	ESRD betegek TX után 1 hónappal	ESRD betegek TX után 6 hónappal	p érték
Nagy HDL %	29.9±9.2	30±10.9	34.5±13.9	28.7±8.3	<i>d</i>
Közepes HDL %	50.6±4.7	48.8±5	48.7±5.7	50±4.8	<i>ns</i>
Kis HDL %	19.5±5.6	21.2±7.3	18.3±7.7	21.2±7.2	<i>d</i>
Nagy HDL mmol/l	0.49±0.29	0.39±0.23	0.77±0.19	0.45±0.27	<i>b</i>
Közepes HDL mmol/l	0.75±0.15	0.55±0.15	0.55±0.26	0.74±0.42	<i>a, c, d</i>
Kis HDL mmol/l	0.28±0.06	0.22±0.08	0.28±0.12	0.29±0.2	<i>a, b, c</i>

Rövidítés: ESRD, végstádiumú vesebeteg; HDL, nagy sűrűségű lipoprotein; TX, veseátültetés. Az adatokat átlag ± standard eltérésként adjuk meg.

a $p < 0,05$ a kontrolloknál vs. TX előtti eseteknél (párosítás nélküli t-teszt vagy Mann-Whitney u-teszt).
b jelzi a $p < 0,05$ értéket a TX előtti vs. 1 hónappal a TX után (ismételt mérések ANOVA).
c jelzi a $p < 0,05$ értéket a TX előtt vs. 6 hónappal a TX után (ismételt mérések ANOVA).
d jelzi a $p < 0,05$ értéket az 1 vs. 6 hónappal a TX után (ismételt mérések ANOVA).
ns nem szignifikáns

6.3 Az NT-proCNP szint változása és korrelációja a laboratóriumi paréteerekkel 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; $P < 0,001$; **9a. 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 (**9b, c és d ábra; 2. táblázat**).



9. ábra. (a) Az N-terminális pro C-típusú nátriuretikus peptid szint; (b) humán paraoxonáz-1 enzim arilészteráz aktivitás; (c) paraoxonáz aktivitás és (d) sóstimulált aktivitás változása végstádiumú vesebetegekben transzplantáció előtt, 1 hónappal és 6 hónappal transzplantáció 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

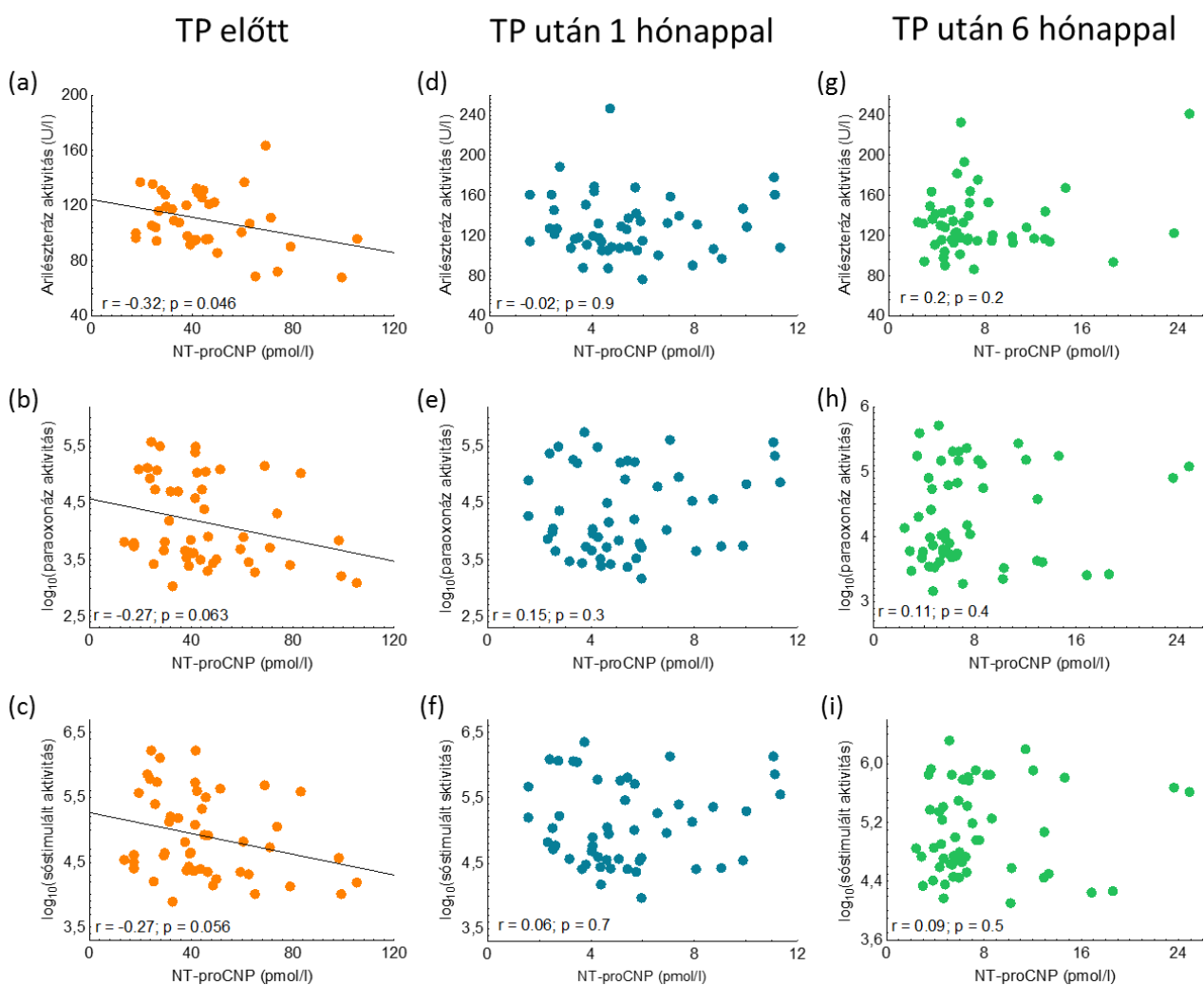
NT-proCNP-vel. A szérumban NT-proCNP mind a kiindulási, mind a követéses vizsgálatok során negatívan korrelált a HDL-C-vel, valamint a közepes és a kis HDL mennyiségével (**5. táblázat**).

5. táblázat. Pearson-féle korreláció a szérumban NT-proCNP és különböző laboratóriumi markerek között ESRD betegekben TX előtt és után

	ESRD betegek TX előtt		ESRD betegek TX után 1 hónappal		ESRD betegek TX után 6 hónappal	
	r	P	r	P	r	P
Prokalcitonin (ng/ml)	0.61	1 x 10 ⁻⁵	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Kreatinin (µmol/l)	0.70	1 x 10 ⁻⁵	0.38	6.3 x 10 ⁻³	0.59	1 x 10 ⁻⁵
GFR (ml/min/1.73m ²)	-0.60	1 x 10 ⁻⁵	-0.32	0.023	-0.46	6 x 10 ⁻⁴
LDL-C (mmol/l)	-0.32	0.030	-0.11	0.495	-0.02	0.971
Nagy LDL szubfrakció (mmol/l)	-0.37	8.6 x 10 ⁻³	-0.10	0.569	-0.03	0.989
HDL-C (mmol/l)	-0.34	0.027	-0.48	5 x 10 ⁻⁵	-0.42	0.003
Nagy HDL szubfrakció (mmol/l)	-0.22	0.274	-0.31	0.029	-0.25	0.163
Közepes HDL szubfrakció (mmol/l)	-0.35	0.027	-0.44	0.001	-0.32	0.050
Kis HDL szubfrakció (mmol/l)	-0.35	0.023	-0.35	0.014	-0.35	0.031

Rövidítések: LDL: alacsony sűrűségű lipoprotein; LDL-C: alacsony sűrűségű lipoprotein-koleszterin; NT-proCNP: C-típusú natriuretikus peptid N-terminális fragmentuma; TX: veseátültetés. n.a.: nem áll rendelkezésre adat, mivel a prokalcitonin szint ezekben az utánkövetés során <0,1 volt.

A szérumban NT-proCNP és a PON1 arilészteráz aktivitás között negatív korreláció volt (r=-0,32, p=0,046), és marginális negatív korreláció volt a szérumban 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 (**10a-c ábra**). Ezek az összefüggések nem voltak megfigyelhetők 1- (**10d-f ábra**) és 6 hónappal (**10g-i ábra**) a transzplantáció után.

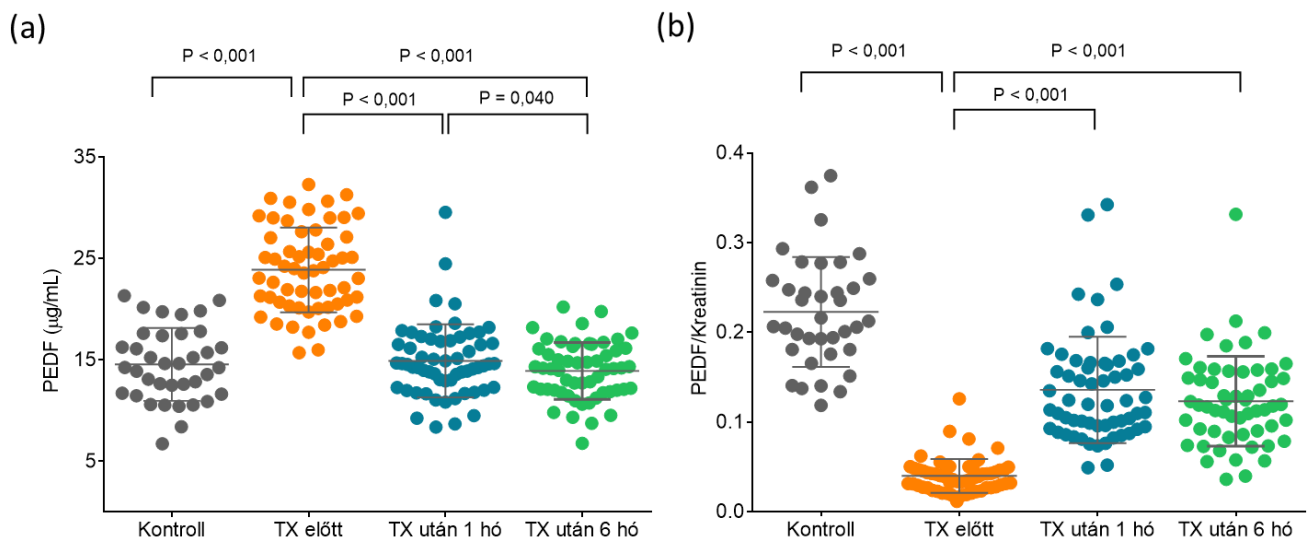


10. ábra. Korreláció az N-terminális pro C-típusú nátriuretikus peptid (Nt-pro-CNP) szint és a humán paraoxonáz-1 enzim (a) arilészteráz; (b) paraoxonáz és (c) sóstimulált aktivitás között végstádiumú vesebetegekben transzplantáció (TP) előtt (narancs szín). Nincs korreláció a változók között 1 hónappal a transzplantáció után (d-f) (kék szín); és 6 hónappal a transzplantációt követően sem (g-i) (zöld szín).

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.

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

Tanulmányunk második részében a PEDF szinteket, a lipid szubfrakciókat és a PON1 paraoxonáz és arilészteráz aktivitásokat vizsgáltuk végstádiumú vesebetegekben transzplantáció előtt és transzplantáció után 1- és 6 hónappal. Eredményeinket összevettük az egészséges kontroll csoport eredményeivel is. A transzplantáció előtt a betegek PEDF-szintje szignifikánsan magasabb volt, mint a kontrolloké ($23,88 \pm 4,2 \mu\text{g/ml}$ vs. $14,68 \pm 3,7 \mu\text{g/ml}$; $p < 0,001$; *11a ábra*). 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 kontrollokhoz képest, és bár ez az arány egy hónap után szignifikánsan emelkedett, a kontrollok értékének csak 50%-a maradt (*11b ábra*). A DSA pozitív csoportban a PEDF-szint szignifikánsan alacsonyabb volt a transzplantáció előtt a DSA negatív betegekhez képest ($21,8 \pm 0,5$ vs. $24,6 \pm 1,3 \mu\text{g/ml}$; $p = 0,03$).



11. ábra. (a) A pigmenthámból származó faktor (PEDF) szintje és (b) a PEDF/kreatinin arány kontrollokban, ill. végstádiumú vesebetegekben transzplantáció előtt, 1 hónappal és 6 hónappal transzplantáció után

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: $p=0,56$).

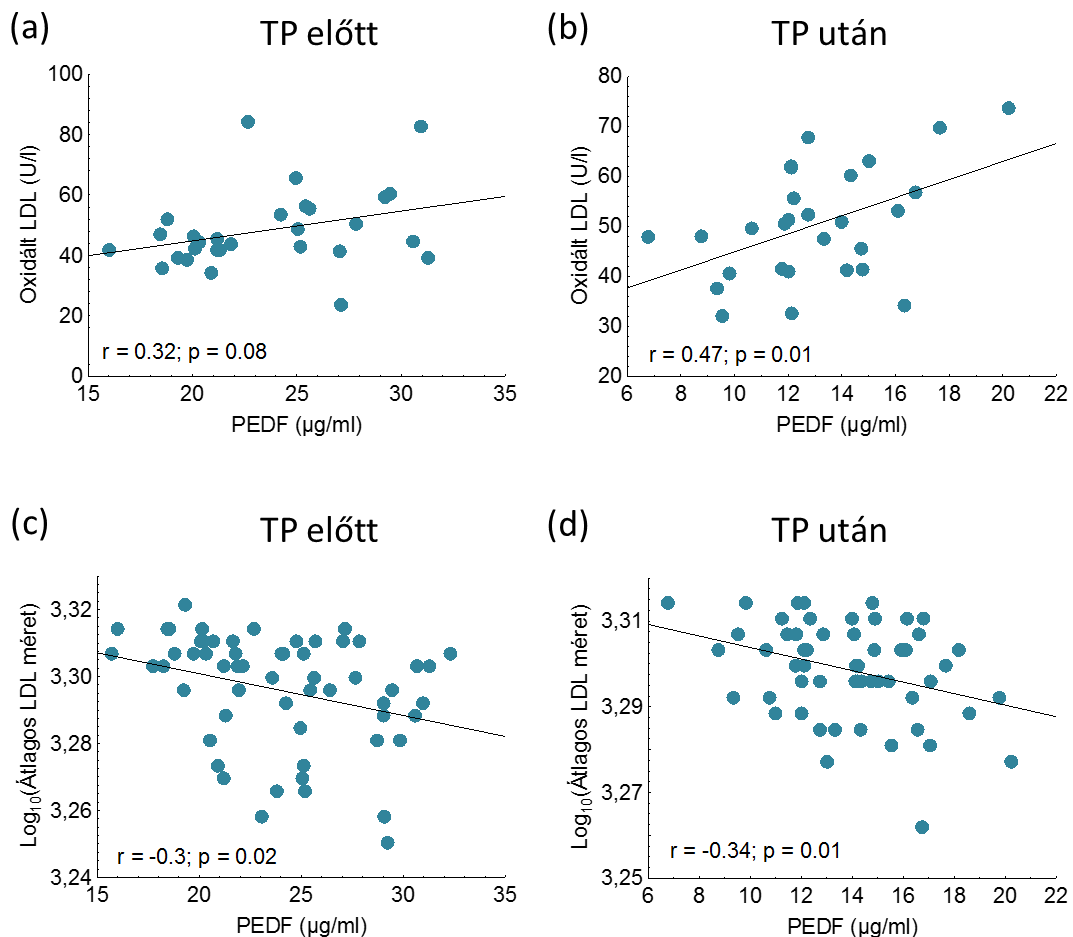
A PEDF koncentráció és a különböző lipidparaméterek közötti Pearson-féle korrelációkat a transzplantált betegeknél a veseátültetés előtt és után a **6. táblázatban** foglaltuk össze. A TX előtt csak az átlagos LDL-méret, a triglicerid, a VLDL százalékos aránya, valamint a nagy és közepes HDL-szubfrakciók százalékos aránya korrelált a PEDF-szinttel. A követés során több lipidparaméter mutatott korrelációt a PEDF-koncentrációval, amelyeket a táblázatban vastag betűkkel emeltem ki.

6. táblázat. Pearson korrelációk a pigmenthámból származó faktor (PEDF) és a lipid paraméterek között transzplantált betegeknél a veseátültetés előtt és után (TX)

	ESRD betegek Tx előtt	ESRD betegek TX után 1 hónappal	ESRD betegek TX után 6 hónappal
koleszterin (mmol/l)	$r=0.02$; $p=0.8$	$r=0.3$; $p=0.02$	$r=0.44$; $p<0.001$
HDL-C (mmol/l)	$r=-0.2$; $p=0.1$	$r=-0.1$; $p=0.4$	$r=-0.1$; $p=0.4$
LDL-C (mmol/l)	$r=0.07$; $p=0.06$	$r=0.17$; $p=0.2$	$r=0.39$; $p<0.01$
Oxidált LDL (U/l)	$r=0.32$; $p=0.08$	$r=0.52$; $p<0.01$	$r=0.47$; $p=0.01$
log átlagos LDL méret	$r=-0.3$; $p=0.02$	$r=-0.32$; $p=0.01$	$r=-0.34$; $p=0.01$
log triglicerid	$r=0.44$; $p<0.001$	$r=0.52$; $p<0.001$	$r=0.31$; $p=0.02$
VLDL %	$r=0.31$; $p=0.02$	$r=0.2$; $p=0.08$	$r=0.35$; $p<0.01$
IDL %	$r=-0.2$; $p=0.2$	$r=-0.24$; $p=0.06$	$r=0.06$; $p=0.9$
nagy LDL %	$r=0.06$; $p=0.6$	$r=0.22$; $p=0.09$	$r=0.26$; $p=0.05$
log kis sűrűségű LDL	$r=0.08$; $p=0.6$	$r=0.1$; $p=0.6$	$r=0.42$; $p=0.02$
VLDL mmol/l	$r=0.2$; $p=0.1$	$r=0.36$; $p<0.01$	$r=0.5$; $p<0.001$
IDL mmol/l	$r=-0.09$; $p=0.5$	$r=0.1$; $p=0.4$	$r=0.34$; $p=0.01$
nagy LDL mmol/l	$r=0.1$; $p=0.5$	$r=0.01$; $p=0.9$	$r=0.46$; $p<0.001$
log kis sűrűségű LDL	$r=0.1$; $p=0.5$	$r=0.15$; $p=0.5$	$r=0.55$; $p<0.001$
nagy HDL %	$r=-0.35$; $p=0.01$	$r=-0.32$; $p=0.02$	$r=-0.61$; $p<0.001$
köztes HDL %	$r=0.37$; $p<0.01$	$r=0.1$; $p=0.4$	$r=0.42$; $p<0.01$
kis HDL %	$r=0.26$; $p=0.07$	$r=0.51$; $p<0.001$	$r=0.42$; $p<0.001$
nagy HDL mmol/l	$r=-0.34$; $p=0.02$	$r=-0.4$; $p<0.01$	$r=-0.53$; $p<0.001$
köztes HDL mmol/l	$r=-0.05$; $p=0.7$	$r=-0.19$; $p=0.2$	$r=0.05$; $p=0.7$
kis HDL mmol/l	$r=0.15$; $p=0.3$	$r=0.44$; $p<0.001$	$r=0.2$; $p=0.1$

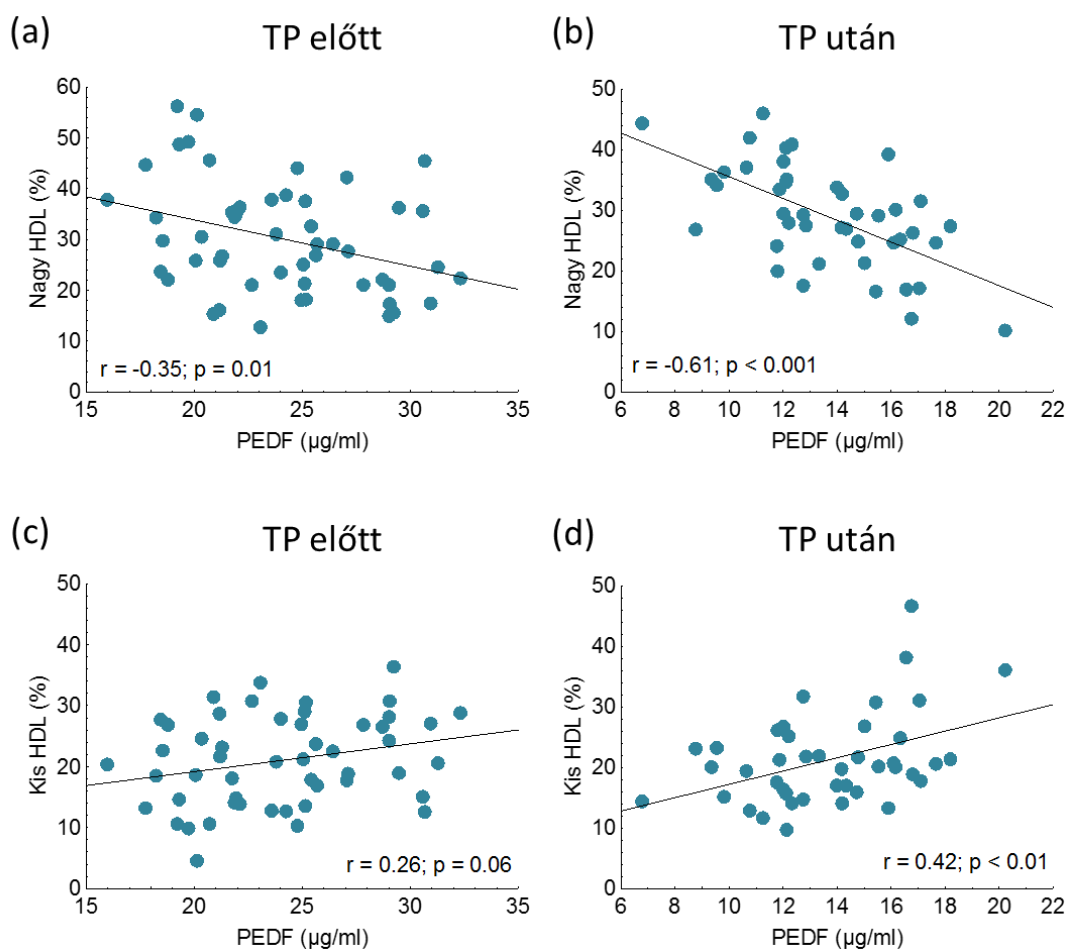
Rövidítések: ESRD: végstádiumú vesebeteg; HDL: nagy sűrűségű lipoprotein; IDL: intermediér sűrűségű lipoprotein; LDL: alacsony sűrűségű lipoprotein; LDL-C: alacsony sűrűségű lipoprotein-koleszterin; VLDL: nagyon kis sűrűségű lipoprotein; TX: veseátültetés; ns: nem szignifikáns

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 (**12. ábra**).



12. ábra. Korreláció a pigmenthámból származó faktor (PEDF) és (a) oxidált LDL szintje között vesetranszplantáció (TP) előtt; (b) vesetranszplantációt követően 6 hónappal. Korreláció a pigmenthámból származó faktor (PEDF) és (c) az átlagos LDL méret között vesetranszplantáció előtt; (d) vesetranszplantációt követően 6 hónappal.

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. (**13. ábra**).



13. ábra. Korreláció a pigmenthámból származó faktor (PEDF) és (a) nagy HDL szubfrakció aránya között vesetranszplantáció (TP) előtt; (b) vesetranszplantációt követően 6 hónappal. Korreláció a pigment epitheliumból származó faktor és (c) kis HDL szubfrakció aránya között vesetranszplantáció előtt; (d) vesetranszplantációt követően 6 hónappal.

Többszörös, backward stepwise multivariációs analízist végeztünk, hogy meghatározzuk azokat a változókat, amelyek a legjobban előre jelzik a PEDF-szintet a transzplantált betegeknél 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 ($\beta = -0,58$; $p < 0,01$).

7. 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 (Cozzolino et al. 2017). 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 fokozódását idézi elő. Az oxidatív stresszt ráadásul a hemodialízis tovább súlyosbítja (Cozzolino et al. 2018). Dializált betegek esetében több szerző számolt be az LDL számos minőségi változása közül az LDL fokozott oxidatív módosulásáról (Mihai et al. 2018; Miljkovic et al. 2018; Raikou, Kardalinos, and Kyriaki 2018; Szentimrei et al. 2022; Zuo et al. 2022). Ismert az is, hogy a PON1 hidrolizálja a lipidperoxidokat, így védelmet nyújt az LDL oxidatív módosulása ellen (Mackness, Arrol, and Durrington 1991). Ezzel szemben a HDL oxidatív módosulása gátolja a PON1 expresszióját (Navab et al. 1997), ami arra utal, hogy prooxidáns állapotokban, beleértve az ESRD-t is, a PON1 termelődése károsodott. Valóban, a PON1 csökkent aktivitását mutatták ki ESRD-ben több korábbi vizsgálatban (Dantoine et al. 1998; Paragh et al. 1999; Sztanek et al. 2012). Jelenlegi eredményeink összhangban vannak ezekkel a korábbi adatokkal. Gugliucci és munkatársai kimutatták, hogy ugyan a PON1 minden HDL-alosztályhoz kötődik, a legnagyobb affinitással a kisméretű HDL3 részecskékhez asszociál (Gugliucci et al. 2007). Továbbá a kisebb HDL-méret és/vagy a HDL3 megnövekedett aránya a PON1 csökkent aktivitásával járt együtt. Egy korábbi vizsgálat kimutatta, hogy a HDL alosztályok szerinti megoszlásában bekövetkező változások a HDL metabolizmusának és funkcionalitásának megváltozásával jártak együtt krónikus vesebetegségben és ESRD-ben. A HDL-eloszlás a kisebb HDL3-részecskék irányába tolódott el a HDL érésének károsodása miatt, a csökkent ApoA1-koncentráció és lecitin-koleszterin-aciltranszferáz aktivitás miatt (Miljkovic et al. 2018). Ezért a kis HDL-ek alacsonyabb aránya is hozzájárulhat a PON1-aktivitás csökkenéséhez ESRD-betegeinkben.

Számos korábbi klinikai vizsgálat arra utal, hogy az oxidatív stressz és a gyulladás összefügghet az ESRD-betegeknél (Nguyen-Khoa et al. 2001). Egy korábbi populáción alapuló vizsgálatban a gyulladásos markerek, köztük a keringő hsCRP és az IL-6 szintje szignifikánsan összefüggött az arilészteráz-aktivitással, még az életkor, a nem és a derékkörfogat, az alkoholfogyasztás, a HDL-C, a fizikai aktivitás, a társadalmi-gazdasági és a dohányzási státusz korrigálása után is (Meisinger et al. 2021). Jelenlegi eredményeink is igazolták a gyulladásos 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. A CNP így alapvető szerepet játszik az érrendszeri tónus szabályozásában (Kuwahara 2021). A CNP felezési ideje rövid, ami a CNP-eltávolító B típusú receptor és az endopeptidázok általi gyors helyi és szisztémás felvételnek és lebontásnak köszönhető. Az N-terminális rész azonban magasabb keringési koncentrációt ér el és könnyebben kimutatható a perifériás keringésben, mint a naszcens CNP-molekula (T. C.R. Prickett et al. 2001). Egy korábbi vizsgálatban pozitív korrelációt találtak a szérum kreatinin és az NT-proCNP között (Timothy C.R. Prickett et al. 2017b). 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 (Timothy C.R. Prickett et al. 2017b).

Korábban a szérum 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 szérum NT-proCNP szignifikáns negatív korrelációt mutatott a PON1 arilészteráz aktivitással. Feltételezésünk szerint a fokozott érrendszeri gyulladás az NT-proCNP expresszióját és a reaktív oxigéngyökök 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 érlelmeszesedéshez vezet a vesebetegek körében.

Bár számos metabolikus rendellenesség javul a veseátültetést követően, az endotél diszfunkcióval, a gyulladás és az érlelmeszesedéssel összefüggő oxidatív folyamatok fokozódnak, amelyek felelősek mind a transzplantátum károsodásáért, mind a kardiovaszkuláris szövődményekért, amelyek a transzplantált betegek halálkozásának egyik fő oka (Vural et al. 2005). A transzplantációs folyamat során a vese iszkémiának van kitéve, amelyet a reperfüzió idején hirtelen megnövekedett oxigénellátás követ, ami jelentős oxidatív stresszhez vezet (Carcy et al. 2021). Továbbá az immunszuppresszív szerek, köztük a

takrolimusz és a cyclosporin A adása is hozzájárulhat a fokozott oxidatív stresszhez (Kwiatkowska et al. 2021). A veseátültetés utáni 1- és 6 hónapban a gyulladássos markerek szintjének csökkenését tapasztaltuk a TX előtti állapothoz képest, viszont az oxLDL szint kismértékben nőtt, ami fokozott oxidatív stresszt tükröz.

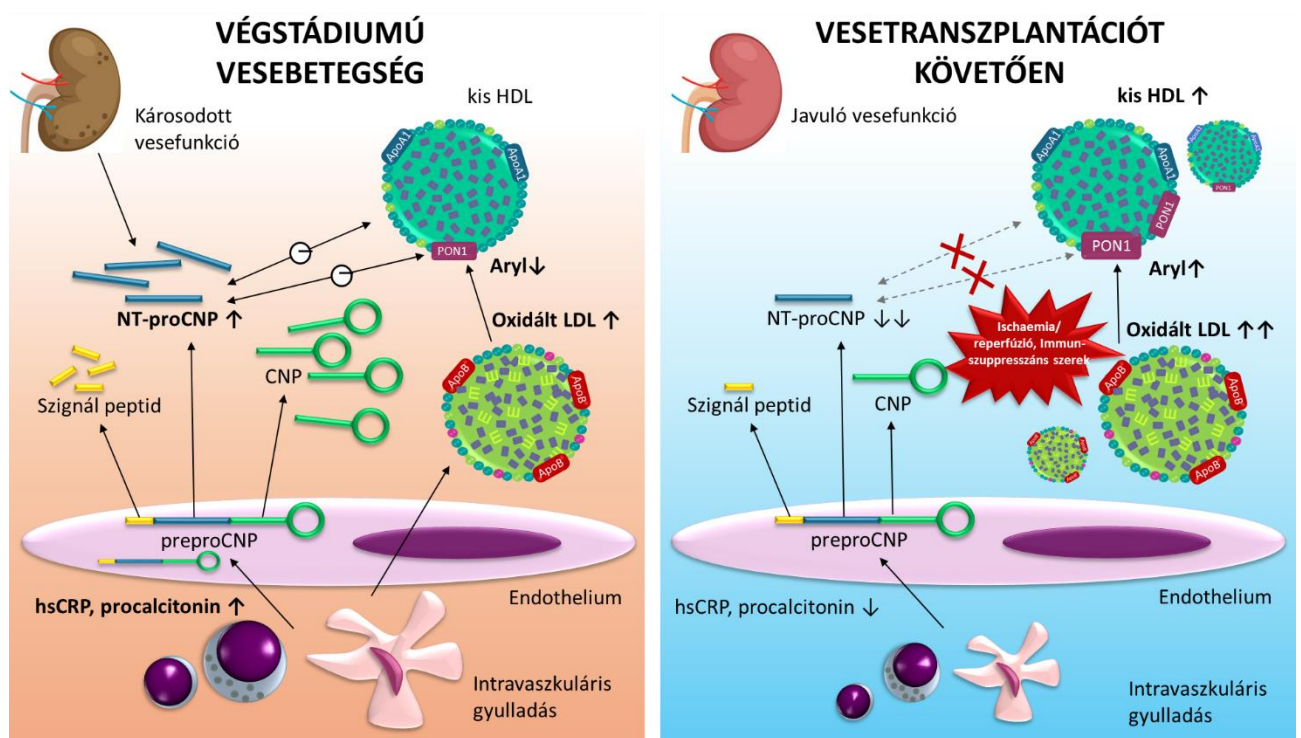
A veseátültetés PON1-aktivitására gyakorolt kedvező hatásáról több korábbi tanulmányban is beszámoltak, amelyet kutatócsoportunk is megerősített (Connelly et al. 2021; Paragh et al. 1999; Szentimrei et al. 2022; Sztanek et al. 2012). Megállapítottuk, hogy a PON1 arilészteráz aktivitás, amely korrelál 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 (Timothy C.R. Prickett et al. 2017b). Továbbá a transzplantációnak a gyulladássos 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.

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 peptidek genetikai és aminosav-szekvenciájának megváltoztatásával módosított natriuretikus peptideket fejlesztenek. Ezek a hibrid peptidek megtartják a natriuretikus peptid receptorokhoz való normális kötődést, azonban fokozottan ellenállnak a lebomlásnak. A kenderitid-NP rendelkezik a CNP vazodilatatív, antifibrotikus és antihipertrófiás tulajdonságaival, valamint a DNP natriuretikus és diuretikus tulajdonságával (Martin et al. 2012). A kenderitid valóban egy új, első osztályú natriuretikus peptid, amely renoprotektív és antifibrotikus tulajdonságokkal rendelkezik, és szívelégtelenségben is alkalmazzák (Ichiki, Dzhojashvili, and Burnett 2019). Egy másik rekombináns analóg, a CU-NP támogatja a szív tehermentesítését, a renoprotekciót és a cGMP

aktiválásán keresztül RAAS-szuppresszív hatást fejt ki (Zakeri and Burnett 2011). Ezek az új gyógyszerek helyreállíthatják a veseátültetett recipiensknél leírt vaszkuláris neuroendokrin diszregulációt.

Összefoglalva megállapítható, hogy ESRD betegekben az emelkedett szérumban NT-proCNP szorosban korrelál a vesefunkcióval, procalcitonin 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 gyulladásos állapot mérséklődése okoz (14. ábra). 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.



14. ábra. Az NT-proCNP szintjének változása végstádiumú veseelégtelenségben és vesetranszplantációt követően (Szentimrei et al. 2023)

Tanulmányunk második részében krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek szérumban 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 kontrollokhoz képest szignifikánsan magasabb volt a PEDF-szintje, hasonlóan néhány korábbi beszámolóhoz (Motomiya et al. 2006; Terawaki et al. 2013). 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. Másrészt a PEDF/kreatinin arány - amelyet a PEDF-szintek standardizálása érdekében számoltunk ki annak ismeretében, hogy a PEDF a vesefunkcióval változhat - 80%-kal alacsonyabb volt a TX előtti esetekben a kontrollokhoz képest. Ez az arány azonban egy hónap elteltével jelentősen nőtt, de még mindig csak a fele maradt a kontrollok értékének. 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 lipoprotein-anyagcsere rendellenességei gyakoriak, és hozzájárulhatnak a krónikus veseelégtelenséget szövődményként kísérő és a sikeres veseátültetést követően is fennmaradó szív- és érrendszeri betegségek magas előfordulási gyakoriságához. Egy korábbi tanulmány arról számolt be, hogy a veseátültetett recipiensek 44%-ánál az összkoleszterinszint, míg a 33%-ánál a triglicerid szint emelkedett, a HDL-C szint pedig a transzplantáltak 16%-ánál csökkent. A kis LDL-részecskék jelenléte az urémiás diszlipidémia ismert jellemzője, amely a kardiovaszkuláris betegségek fontos kockázati tényezőjét jelenti. Ezt a rendellenességet a hemodialízis nem korigálja, és a veseátültetés után is fennáll (Rajman et al. 1998). Azt is kimutatták, hogy a veseátültetett recipienseknél a HDL3a és HDL3b szintje szignifikánsan alacsonyabb, férfiaknál pedig a HDL2b szintje magasabb, mint a kontrollcsoportoknál (Barbagallo et al. 1996). 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 lipidparamétereiktől, 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. A szérum HDL- és PEDF-szintek közötti szignifikáns negatív korrelációról már korábban beszámoltunk egy olyan populációban, amely egészséges személyeket és szénhidrát-anyagcserezavarban szenvedő betegeket is tartalmazott. In vitro adatok azt mutatták, hogy a HDL megnövelt dózisa csökkentette a PEDF szekrécióját az adipocitákban. A PEDF expressziójának és szekréciójának HDL általi szabályozásának mechanizmusa azonban még nem teljesen tisztázott (Pek et al. 2013).

Egy korábbi vizsgálat kimutatta, hogy a D-4F, egy apolipoprotein A1 mimetikus peptid adása jelentősen mérsékelheti a PEDF fehérje és mRNA expressziójának oxLDL által kiváltott csökkenését humán köldökvénából származó endotélsejtekben (J. Liu et al. 2014). 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 kontrollokhoz 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 (Kopecky et al. 2015). 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.

Az oxidatív stressz vesetranszplantációra gyakorolt káros hatásait állatkísérletes és populációs vizsgálatok, valamint számos kontrollált klinikai tanulmány bizonyította (Callemeyn et al. 2022). Az allograft funkcióját és szerkezetét hátrányosan befolyásoló hatások mellett az oxidatív stressz kulcsszerepet játszik a transzplantált recipienseknél a szisztémás gyulladás, a magas vérnyomás, a szív- és érrendszeri betegségek és a daganatok patogenezisében, valamint

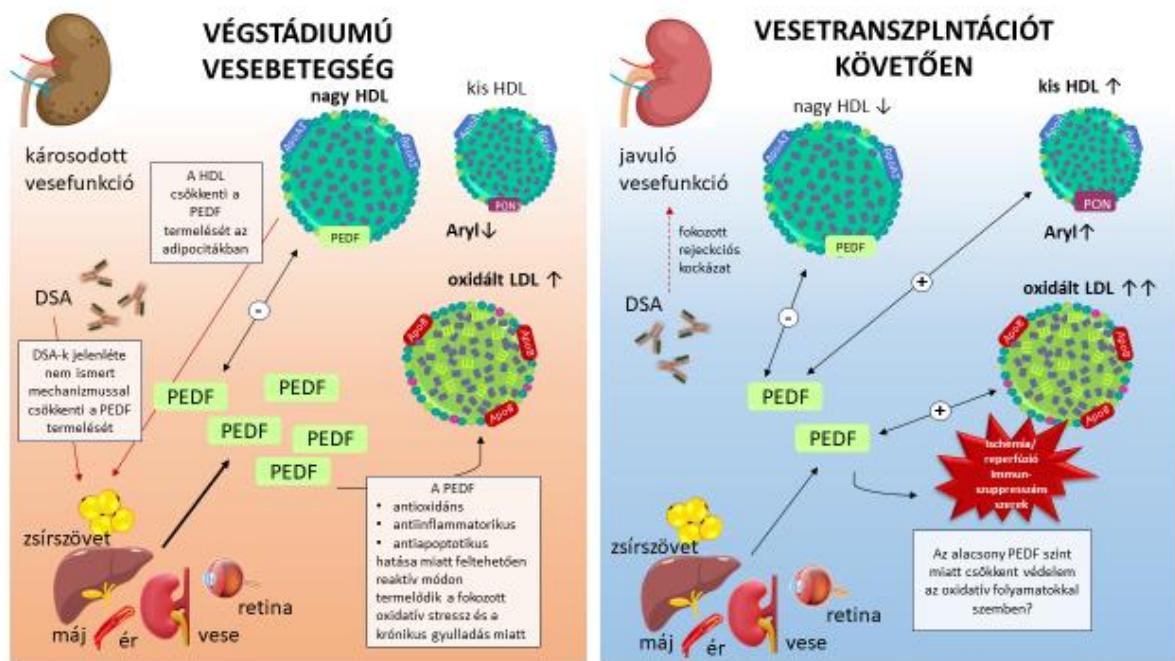
egyéb szövődmények kialakulásában (Mohsen Nafar, Zahra Sahraei, Jamshid Salamzadeh, Shiva Samvat 2011). A veseátültetett recipiensek hajlamosak a reperfüziós sérülésre és a transzplantáció korai szakaszában folyamatos oxidatív stressz mutatható ki bennük (Maryam Zahmatkesh, Mehri Kadkhodae, Mitra Mahdavi-Mazdeh, Rana Ghaznavi, Mohamed Hemati, Behjat Seifi, Fereshteh Golab, Keyvan Hasani, Mahob Lessan-Pezeshki 2010). 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 (Vural et al. 2005). Az 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. Kimutatták, hogy az oxLDL a PEDF downregulációjához vezetett a humán köldökvényéből származó endotélsejteken, amit a reaktív oxigéngyökök oxLDL által kiváltott termelődéséhez vezethet (J. Liu et al. 2014).

Egy másik tanulmány kimutatta, hogy a PEDF a Wnt/ β -katenin útvonal blokkolásával csökkenti az endotélkárosodást, és ezt követően javítja az oxidatív stresszt (S. Ma et al. 2017). Eredményeink arra is utalnak, hogy a PEDF inkább az oxidatív stressz csökkentésével, mint az antioxidáns kapacitás indukálásával gátolhatja az oxidatív stresszt a transzplantált betegeknél. Másrészt arról számoltak be, hogy az oxLDL csökkenti a PEDF expresszióját az oxLDL által kiváltott fokozott intracelluláris reaktív oxigéngyökök termelésén keresztül (J. Liu et al. 2014), míg mi pozitív korrelációt találtunk a PEDF és az oxLDL között. 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 donor-specifikus antitestek a graft endotheliumának károsítása révén kedvezőtlen kimenetelhez vezetnek. Az antitest-mediált kilökődésben szenvedő betegeknél az allograft szövetében az endotél transzkriptumok emelkedett szintjét találták (Sis and Halloran 2010). A keringő DSA jelenléte és az emelkedett endoteliális transzkriptek az allograftban rosszabb hosszú távú graft-túléléssel társultak (Sis et al. 2009) még akkor is, ha a komplementaktivációra utaló jelek hiányoztak (Sis and Halloran 2010). 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 (A. Y. L. Liu et al. 2021). Ezen túlmenően a TX-betegek és a kontroll résztvevők nagyobb száma növelheti a statisztikai erőt.

Vizsgálataink során megállapítottuk, hogy az emelkedett szérum 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 érrelmeszedéshez veseátültetést követően. Adataink arra utalnak, hogy a PEDF potenciális terápiás célpont lehet az oxLDL-indukálta vaszkuláris endotél sejtkeárosodások kivédésére transzplantáció után. A PEDF részletes patofiziológiai szerepének tisztázására további tanulmányok tervezése szükséges.



15. ábra. A PEDF szintjének változása végstádiumú veseelégtelenségben és vesetranszplantációt követően (Szentimrei et al. 2022)

Az új eredmények összefoglalása:

1. az NT-proCNP előre jelzi a kardiovaszkularis kockázatot krónikus vesebetegben
2. a PEDF potenciális terápiás célpont lehet az oxidált LDL indukálta vaszkuláris endotélsejt károsodások kivédésére vesetranszplantáció után.

8. 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 amino-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 betegeknél a megnövekedett szérumszintű NT-proCNP szorosán korrelált a vesefunkcióval, a prokalcitoninnal, a HDL alfrakciók eloszlásával és a HDL antioxidáns funkciójával, amelyet a PON1 aktivitás jellemez. Veseátültetés után a szérumszintű NT-proCNP jelentős és tartós csökkenését figyeltük meg, amit elsősorban a javuló vesefunkció és a csökkenő gyulladásos 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 gyulladásos 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 szérumszintű PEDF gyakran társult lipideltérésekkel, hipertrigliceridemiával és alacsonyabb HDL szinttel. A PEDF kiválasztódása a mai napig nem tisztázott. Korábban már kimutatták, hogy a végstádiumú veseelégtelen 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 betegeknél 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 endotélisajt károsodások enyhítésére a veseátültetés után.

9. Summary

C-type natriuretic peptide (CNP) is a paracrine growth factor expressed in various tissues, including vascular endothelium, where its expression is primarily induced by vascular inflammation. CNP is a vasoprotective protein with antiproliferative, anti-inflammatory, and antithrombotic functions. It is produced as a propeptide, which then cleaves into a biologically active C-terminal hormone and a more stable amino-terminal fragment, the latter serving as a surrogate marker for serum CNP levels. Elevated NT-proCNP levels have been documented in patients with renal insufficiency. It is hypothesized that the decline in renal function, along with reduced NT-proCNP excretion and increased tubular reabsorption, as well as upregulated renal expression of CNP in response to tubular damage, contribute to the higher circulating proCNP levels observed in chronic kidney disease.

We aimed to investigate the changes in NT-proCNP levels and lipoprotein subfractions in end-stage renal disease (ESRD) patients before and at 1 and 6 months after transplantation. Seventy kidney transplant patients from the Transplantation Department of the Surgical Institute at the University of Debrecen were included in our study. Human NT-proCNP levels were measured using a commercially available ELISA kit, and lipoprotein subfractions were separated by Lipoprint gel electrophoresis. PON1 paraoxonase and arylesterase activities were analyzed spectrophotometrically. In ESRD patients, elevated serum NT-proCNP correlated closely with

renal function, procalcitonin levels, HDL subfraction distribution, and HDL antioxidant function, characterized by PON1 activity. Following kidney transplantation, we observed a significant and sustained decrease in serum NT-proCNP, primarily due to improved renal function and reduced inflammation. Our findings suggest that NT-proCNP may represent a novel link between HDL dysfunction and impaired vascular function in ESRD, which improves after kidney transplantation. Further studies with larger patient populations are needed to clarify the precise role of NT-proCNP in predicting cardiovascular risk in ESRD.

PEDF (Pigment Epithelium-Derived Factor) is an adipokine and glycoprotein belonging to the serine protease inhibitor family. It is predominantly produced by adipose tissue and the liver, but also by inflammatory and vascular cells. PEDF has multiple effects, including antiangiogenic, antithrombotic, anti-inflammatory, antioxidant, neurotrophic, antifibrotic, and tumor-suppressing properties. Elevated PEDF levels have been observed in patients with ESRD undergoing hemodialysis, and these elevated levels are often associated with lipid abnormalities, such as hypertriglyceridemia and lower HDL levels. The exact mechanism of PEDF clearance is not well understood. Previous studies have reported significantly higher serum PEDF levels in ESRD patients compared to healthy controls, although this elevation cannot be explained solely by reduced renal clearance of the protein. Lower PEDF levels have been associated with higher mortality risk in ESRD patients.

In the second part of our study, we examined PEDF levels before and at 1 and 6 months after kidney transplantation in ESRD patients and compared these changes to those in a matched healthy control group. PEDF concentrations were measured using a commercially available ELISA kit, and lipoprotein subfractions were separated by Lipoprint gel electrophoresis. We found that serum PEDF levels significantly decreased after kidney transplantation. The concentration of large HDL subfractions was the best predictor of serum PEDF levels, indicating the role of HDL composition in PEDF expression. These results suggest that the altered molecular composition of HDL after transplantation may directly contribute to increased atherogenesis, leading to early cardiovascular complications. Endothelial injury in the allograft macro- or microvasculature, especially if antibody-mediated, reduces graft survival. The pathophysiological role of PEDF level changes following transplantation warrants further investigation. These data suggest that PEDF may be a therapeutic target for mitigating vascular endothelial cell damage induced by ox-LDL after kidney transplantation.

10. Tárgyszavak

Tárgyszavak:

vesetranszplantáció, hiperlipidémia, LDLés HDL, szubfrakciók, pigmenthámból származó faktor, N-terminalis C- típusú nátriuretikus peptid

Keywords:

Kidney transplantation, hyperlipidemy, LDL and HDL sufraction, Pigment epithelium derivated factor, N-terminal fragment of C-type natriuretic peptide;

11. 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 DEKK 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.

12. Irodalom

- Aakhus, S., K. Dahl, and T. E. Widerøe. 1996. "Hyperlipidaemia in Renal Transplant Patients." *Journal of internal medicine* 239(5): 407–15. doi:10.1046/J.1365-2796.1996.474825000.X.
- Agarwal, Arnav, and G V Ramesh Prasad. 2016. "Post-Transplant Dyslipidemia: Mechanisms, Diagnosis and Management." *World journal of transplantation* 6(1): 125. doi:10.5500/WJT.V6.I1.125.
- Akchurin, Oleh M., and Frederick Kaskel. 2015. "Update on Inflammation in Chronic Kidney Disease." *Blood purification* 39(1–3): 84–92. doi:10.1159/000368940.
- Al-Massarani, G., H. Vacher-Coponat, P. Paul, A. Widemann, L. Arnaud, A. Loundou, S. Robert, et al. 2008. "Impact of Immunosuppressive Treatment on Endothelial Biomarkers after Kidney Transplantation." *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 8(11): 2360–67. doi:10.1111/J.1600-6143.2008.02399.X.
- Andrew, Penelope J., and Bernd Mayer. 1999. "Enzymatic Function of Nitric Oxide Synthases." *Cardiovascular research* 43(3): 521–31. doi:10.1016/S0008-6363(99)00115-7.
- Araujo, Fernanda B., Décio S. Barbosa, Chang Y. Hsin, Raul C. Maranhão, and Dulcineia S.P. Abdalla. 1995. "Evaluation of Oxidative Stress in Patients with Hyperlipidemia." *Atherosclerosis* 117(1): 61–71. doi:10.1016/0021-9150(94)05558-Z.
- Awad, Alaa S., Ting Gao, Anzor Gvritshvili, Hanning You, Yanling Liu, Timothy K. Cooper, W. Brian Reeves, and Joyce Tombran-Tink. 2013. "Protective Role of Small Pigment Epithelium-Derived Factor (PEDF) Peptide in Diabetic Renal Injury." *American journal of physiology. Renal physiology* 305(6). doi:10.1152/AJPRENAL.00149.2013.
- Awan, Ahmed A., Jingbo Niu, Jenny S. Pan, Kevin F. Erickson, Sreedhar Mandayam, Wolfgang C. Winkelmayer, Sankar D. Navaneethan, and Venkat Ramanathan. 2018. "Trends in the Causes of Death among Kidney Transplant Recipients in the United States (1996-2014)." *American journal of nephrology* 48(6): 472–81. doi:10.1159/000495081.
- "Az Emberi Erőforrások Minisztériuma Egészségügyi Szakmai Irányelve a Felnőttkori Idült Vesebetegség Diagnózisáról És Kezeléséről." *Egészségügyi közlöny* 71(18): 1761–1826.

- Barbagallo, Carlo A., Maurizio R. Averna, Vito Sparacino, Angelo B. Cefalù, Flavia Caputo, Davide Noto, Francesca Verghi, and Alberto Notarbartolo. 1996. "HDL Subfractions Distribution in Renal Transplant Recipients: Lack of Evidence of a Reduction of HDL2 Particles." *Nephron* 72(3): 407–12. doi:10.1159/000188904.
- Becerra, S. Patricia, Alessandra Sagasti, Patricia Spinella, and Vicente Notario. 1995. "Pigment Epithelium-Derived Factor Behaves like a Noninhibitory Serpin. Neurotrophic Activity Does Not Require the Serpin Reactive Loop." *The Journal of biological chemistry* 270(43): 25992–99. doi:10.1074/JBC.270.43.25992.
- Bittar, A. E., P. J. Ratcliffe, A. J. Richardson, A. E.G. Raine, L. Jones, P. L. Yudkin, R. Carter, J. I. Mann, and P. J. Morris. 1990. "The Prevalence of Hyperlipidemia in Renal Transplant Recipients. Associations with Immunosuppressive and Antihypertensive Therapy." *Transplantation* 50(6): 987–92. doi:10.1097/00007890-199012000-00018.
- BL, Kasiske, Guijarro C, Massy ZA, Wiederkehr MR, and Ma JZ. 1996. "Cardiovascular Disease after Renal Transplantation." *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 7(1): 176–87. doi:10.1681/ASN.V71158.
- Blokhina, Olga, Eija Virolainen, and Kurt V. Fagerstedt. 2003. "Antioxidants, Oxidative Damage and Oxygen Deprivation Stress: A Review." *Annals of botany* 91 Spec No(2): 179–94. doi:10.1093/AOB/MCF118.
- Bonomini, Mario, Marcello Reale, Patrizia Santarelli, Stefano Stuard, Nicola Settefrati, and Alberto Albertazzi. 1998. "Serum Levels of Soluble Adhesion Molecules in Chronic Renal Failure and Dialysis Patients." *Nephron* 79(4): 399–407. doi:10.1159/000045084.
- Buckley, M. G., D. Sethi, N. D. Markandu, G. A. Sagnella, D. R.J. Singer, and G. A. MacGregor. 1992. "Plasma Concentrations and Comparisons of Brain Natriuretic Peptide and Atrial Natriuretic Peptide in Normal Subjects, Cardiac Transplant Recipients and Patients with Dialysis-Independent or Dialysis-Dependent Chronic Renal Failure." *Clinical science (London, England : 1979)* 83(4): 437–44. doi:10.1042/CS0830437.
- Cachofeiro, Victoria, Marian Goicochea, Soledad García De Vinuesa, Pilar Oubia, Vicente Lahera, and José Lño. 2008. "Oxidative Stress and Inflammation, a Link between Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease." *Kidney international. Supplement* 74(111). doi:10.1038/KI.2008.516.
- Callemeyn, Jasper, Baptiste Lamarthée, Alice Koenig, Priyanka Koshy, Olivier Thaunat, and

- Maarten Naesens. 2022. "Allorecognition and the Spectrum of Kidney Transplant Rejection." *Kidney international* 101(4): 692–710. doi:10.1016/J.KINT.2021.11.029.
- Carcy, Romain, Marc Cougnon, Mallorie Poet, Manon Durandy, Antoine Sicard, Laurent Counillon, Nicolas Blondeau, et al. 2021. "Targeting Oxidative Stress, a Crucial Challenge in Renal Transplantation Outcome." *Free radical biology & medicine* 169: 258–70. doi:10.1016/J.FREERADBIOMED.2021.04.023.
- Casiraghi, Federica, Piero Ruggenenti, Marina Noris, Giuseppe Locatelli, Norberto Perico, Annalisa Perna, and Giuseppe Remuzzi. 1997. "Sequential Monitoring of Urine-Soluble Interleukin 2 Receptor and Interleukin 6 Predicts Acute Rejection of Human Renal Allografts before Clinical or Laboratory Signs of Renal Dysfunction." *Transplantation* 63(10): 1508–14. doi:10.1097/00007890-199705270-00023.
- Ceballos-Picot, Irène, Véronique Witko-Sarsat, Mansouria Merad-Boudia, Anh Thu Nguyen, Marc Thévenin, Marie Chantal Jaudon, Johanna Zingraff, et al. 1996. "Glutathione Antioxidant System as a Marker of Oxidative Stress in Chronic Renal Failure." *Free Radical Biology and Medicine* 21(6): 845–53. doi:10.1016/0891-5849(96)00233-X.
- Chen, Cheng, Annette W.K. Tso, Lawrence S.C. Law, Bernard M.Y. Cheung, K. L. Ong, Nelson M.S. Wat, Edward D. Janus, Aimin Xu, and Karen S.L. Lam. 2010. "Plasma Level of Pigment Epithelium-Derived Factor Is Independently Associated with the Development of the Metabolic Syndrome in Chinese Men: A 10-Year Prospective Study." *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 95(11): 5074–81. doi:10.1210/JC.2010-0727.
- Chen, Chi Ken, Jinn Ming Liaw, Jih Guang Juang, and T. E.Hsien Lin. 1997. "Antioxidant Enzymes and Trace Elements in Hemodialyzed Patients." *Biological trace element research* 58(1–2): 149–57. doi:10.1007/BF02910675.
- Chen HB, Jia WP, Lu JX, BAO YQ, Li Q, Lu W, Yu HY, Xiang KS. 2007. "Change and Significance of Serum Pigment Epithelium-Derived Factor in Type 2 Diabetic Nephropathy." *Diabetes Res Clin Pract* 87: 1230–33.
- Cho, W. H., H. T. Kim, C. Y. Sohn, C. H. Park, S. B. Park, and H. C. Kim. 1998. "Significance of IL-2, IL-2R, IL-6, and TNF-Alpha as a Diagnostic Test of Acute Rejection after Renal Transplantation." *Transplantation proceedings* 30(7): 2967–69. doi:10.1016/S0041-1345(98)00892-6.

- Chung, Sung Hee, Olof Heimbürger, Peter Stenvinkel, Jonas Bergström, and Bengt Lindholm. 2001. “Association between Inflammation and Changes in Residual Renal Function and Peritoneal Transport Rate during the First Year of Dialysis.” *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 16(11): 2240–45.
doi:10.1093/NDT/16.11.2240.
- Clapp, Brian R., Aroon D. Hingorani, Rajesh K. Kharbanda, Vidya Mohamed-Ali, Jeffrey W. Stephens, Patrick Vallance, and Raymond J. MacAllister. 2004. “Inflammation-Induced Endothelial Dysfunction Involves Reduced Nitric Oxide Bioavailability and Increased Oxidant Stress.” *Cardiovascular research* 64(1): 172–78.
doi:10.1016/J.CARDIORES.2004.06.020.
- Cofan, F., M. Cofan, B. Campos, R. Guerra, J. M. Campistol, and F. Oppenheimer. 2005. “Effect of Calcineurin Inhibitors on Low-Density Lipoprotein Oxidation.” *Transplantation Proceedings* 37(9): 3791–93. doi:10.1016/j.transproceed.2005.10.068.
- Connelly, Philip W., Andrew T. Yan, Michelle M. Nash, Rachel M. Wald, Charmaine Lok, Lakshman Gunaratnam, Anish Kirpalani, and G. V.Ramesh Prasad. 2021. “The Increase in Paraoxonase 1 Is Associated With Decrease in Left Ventricular Volume in Kidney Transplant Recipients.” *Frontiers in cardiovascular medicine* 8.
doi:10.3389/FCVM.2021.763389.
- Cottone, Santina, Alessandro Palermo, Francesco Vaccaro, Giuseppe Mulè, Marco Guarneri, Rosalia Arsenà, Anna Vadalà, and Giovanni Cerasola. 2007. “Inflammation and Endothelial Activation Are Linked to Renal Function in Long-Term Kidney Transplantation.” *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 20(1): 82–87. doi:10.1111/J.1432-2277.2006.00405.X.
- Covic, Adrian, D. J.A. Goldsmith, P. Gusbeth-Tatomir, I. Buhaescu, and M. Covic. 2003. “Successful Renal Transplantation Decreases Aortic Stiffness and Increases Vascular Reactivity in Dialysis Patients.” *Transplantation* 76(11): 1573–77.
doi:10.1097/01.TP.0000086343.32903.A8.
- Cozzolino, Mario, Andrea Galassi, Francesca Pivari, Paola Ciceri, and Ferruccio Conte. 2017. “The Cardiovascular Burden in End-Stage Renal Disease.” *Contributions to nephrology* 191: 44–57. doi:10.1159/000479250.

- Cozzolino, Mario, Michela Mangano, Andrea Stucchi, Paola Ciceri, Ferruccio Conte, and Andrea Galassi. 2018. "Cardiovascular Disease in Dialysis Patients." *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 33(suppl_3): iii28–34. doi:10.1093/NDT/GFY174.
- Cueto-Manzano, Alfonso M., Luis E. Morales-Buenrostro, Liliana González-Espinoza, Norma González-Tableros, Fabiola Martín-del-Campo, Ricardo Correa-Rotter, Isela Valera, and Josefina Alberú. 2005. "Markers of Inflammation before and after Renal Transplantation." *Transplantation* 80(1): 47–51. doi:10.1097/01.TP.0000164348.16689.03.
- Dahle, Dag Olav, Geir Mjøen, Björn Öqvist, Hubert Scharnagl, Gisela Weihrauch, Tanja Grammer, Winfried März, et al. 2011. "Inflammation-Associated Graft Loss in Renal Transplant Recipients." *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 26(11): 3756–61. doi:10.1093/NDT/GFR163.
- Dantoin, Thierry F., Jean Debord, Jean Pierre Charmes, Louis Merle, Pierre Marquet, Gérard Lachatre, and Claude Leroux-Robert. 1998. "Decrease of Serum Paraoxonase Activity in Chronic Renal Failure." *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 9(11): 2082–88. doi:10.1681/ASN.V9112082.
- Dasgupta, Amitava, Daina Powell, Sylvia Saldana, and Lorna Doria. 1990. "Elevated Lipid Peroxidation Products and Depleted Transferrin Levels in the Plasma of Kidney Transplant Recipients." *Life sciences* 46(1): 67–72. doi:10.1016/0024-3205(90)90059-Z.
- Dawson, D. W., O. V. Volpert, P. Gillis, S. E. Crawford, H. J. Xu, W. Benedict, and N. P. Bouck. 1999a. "Pigment Epithelium-Derived Factor: A Potent Inhibitor of Angiogenesis." *Science (New York, N.Y.)* 285(5425): 245–48. doi:10.1126/SCIENCE.285.5425.245.
- Dawson, D. W., O. V. Volpert, P. Gillis, S. E. Crawford, H. J. Xu, W. Benedict, and N. P. Bouck. 1999b. "Pigment Epithelium-Derived Factor: A Potent Inhibitor of Angiogenesis." *Science (New York, N.Y.)* 285(5425): 245–48. doi:10.1126/SCIENCE.285.5425.245.
- Doi, Kentaro, Tadashi Ikeda, Hiroshi Itoh, Koji Ueyama, Kiminori Hosoda, Yoshihiro

- Ogawa, Jun Yamashita, et al. 2001. "C-Type Natriuretic Peptide Induces Redifferentiation of Vascular Smooth Muscle Cells with Accelerated Reendothelialization." *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 21(6): 930–36. doi:10.1161/01.ATV.21.6.930.
- Ettinger, W. H., W. L. Bender, A. P. Goldberg, and W. R. Hazzard. 1987. "Lipoprotein Lipid Abnormalities in Healthy Renal Transplant Recipients: Persistence of Low HDL2 Cholesterol." *Nephron* 47(1): 17–21. doi:10.1159/000184450.
- Freda, Benjamin J., and Gary S. Francis. 2006. "Natriuretic Peptides and Renal Insufficiency: Clinical Significance and Role of Renal Clearance." *Heart failure clinics* 2(3): 277–90. doi:10.1016/J.HFC.2006.08.004.
- Friedrich, B., D. Alexander, A. Janessa, H. U. Häring, F. Lang, and T. Risler. 2006. "Acute Effects of Hemodialysis on Cytokine Transcription Profiles: Evidence for C-Reactive Protein-Dependency of Mediator Induction." *Kidney international* 70(12): 2124–30. doi:10.1038/SJ.KI.5001865.
- Furuya, Mayumi, Maki Yoshida, Yujiro Hayashi, Norio Ohnuma, Naoto Minamino, Kenji Kangawa, and Hisayuki Matsuo. 1991. "C-Type Natriuretic Peptide Is a Growth Inhibitor of Rat Vascular Smooth Muscle Cells." *Biochemical and biophysical research communications* 177(3): 927–31. doi:10.1016/0006-291X(91)90627-J.
- García-Carro, Clara, Christina Dörje, Anders Åsberg, Karsten Midtvedt, Helge Scott, Finn P. Reinholdt, Hallvard Holdaas, Daniel Seron, and Anna V. Reisæter. 2017. "Inflammation in Early Kidney Allograft Surveillance Biopsies With and Without Associated Tubulointerstitial Chronic Damage as a Predictor of Fibrosis Progression and Development of De Novo Donor Specific Antibodies." *Transplantation* 101(6): 1410–15. doi:10.1097/TP.0000000000001216.
- GEARING, ANDREW J.H., IAN HEMINGWAY, ROD PIGOIT, JEREMY HUGHES, ANDREW J. REES, and STEVEN J. CASHMAN. 1992. "Soluble Forms of Vascular Adhesion Molecules, E-Selectin, ICAM-1, and VCAM-1: Pathological Significance." *Annals of the New York Academy of Sciences* 667(1): 324–31. doi:10.1111/J.1749-6632.1992.TB51633.X.
- Ghanem, Hosam, Marinus A. Van Den Dorpel, Willem Weimar, Arie J. Man In 't Veld, Mohammed H. El-Kannishy, and Hans Jansen. 1996. "Increased Low Density

- Lipoprotein Oxidation in Stable Kidney Transplant Recipients.” *Kidney international* 49(2): 488–93. doi:10.1038/KI.1996.69.
- Goligorsky, M. S. 2000. “Endothelial Cell Dysfunction and Nitric Oxide Synthase.” *Kidney international* 58(3): 1360–76. doi:10.1046/J.1523-1755.2000.00292.X.
- Gugliucci, Alejandro, Krista Mehlhaff, Eriko Kinugasa, Hiroaki Ogata, Ricardo Hermo, John Schulze, and Satoshi Kimura. 2007. “Paraoxonase-1 Concentrations in End-Stage Renal Disease Patients Increase after Hemodialysis: Correlation with Low Molecular AGE Adduct Clearance.” *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 377(1–2): 213–20. doi:10.1016/J.CCA.2006.09.028.
- Gupta, Jayanta, Nandita Mitra, Peter A. Kanetsky, Joe Devaney, Maria R. Wing, Muredach Reilly, Vallabh O. Shah, et al. 2012. “Association between Albuminuria, Kidney Function, and Inflammatory Biomarker Profile in CKD in CRIC.” *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 7(12): 1938–46. doi:10.2215/CJN.03500412.
- Hilbrands, Lukas B., Pierre N.M. Demacker, Andries J. Hoitsma, Anton F.H. Stalenhoef, and Robert A.P. Koene. 1995. “The Effects of Cyclosporine and Prednisone on Serum Lipid and (Apo)Lipoprotein Levels in Renal Transplant Recipients.” *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 5(12): 2073–81. doi:10.1681/ASN.V5122073.
- Hillbrands L B, Demacker P N, Hoitsma J. 1993. “Cyclosporine and Serum Lipids in Renal Transplant Recipients.” *Lancet (London, England)* 341: 765–66.
- Horio, Takeshi, Takeshi Tokudome, Toshiyuki Maki, Fumiki Yoshihara, Shin Ichi Suga, Toshio Nishikimi, Masayasu Kojima, Yuhei Kawano, and Kenji Kangawa. 2003. “Gene Expression, Secretion, and Autocrine Action of C-Type Natriuretic Peptide in Cultured Adult Rat Cardiac Fibroblasts.” *Endocrinology* 144(6): 2279–84. doi:10.1210/EN.2003-0128.
- Huang, Ying, Zhiping Wu, Meliana Riwanto, Shengqiang Gao, Bruce S. Levison, Xiaodong Gu, Xiaoming Fu, et al. 2013. “Myeloperoxidase, Paraoxonase-1, and HDL Form a Functional Ternary Complex.” *The Journal of clinical investigation* 123(9): 3815–28. doi:10.1172/JCI67478.
- Hunt, Kelly J., Alicia J. Jenkins, Dongxu Fu, Danielle Stevens, Jian xing Ma, Richard L. Klein, Madona Azar, et al. 2019. “Serum Pigment Epithelium-Derived Factor: Relationships with Cardiovascular Events, Renal Dysfunction, and Mortality in the

- Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) Cohort.” *Journal of diabetes and its complications* 33(10). doi:10.1016/J.JDIACOMP.2019.107410.
- Hunt, P J, A M Richards, E A Espiner, M G Nicholls, and T G Yandle. 1994. “Bioactivity and Metabolism of C-Type Natriuretic Peptide in Normal Man.” *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 78(6): 1428–35. doi:10.1210/JCEM.78.6.8200946.
- Ichiki, Tomoko, Nina Dzhoyashvili, and John C. Burnett. 2019. “Natriuretic Peptide Based Therapeutics for Heart Failure: Cenderitide: A Novel First-in-Class Designer Natriuretic Peptide.” *International journal of cardiology* 281: 166–71. doi:10.1016/J.IJCARD.2018.06.002.
- Inagaki, Y., S. Yamagishi, T. Okamoto, M. Takeuchi, and S. Amano. 2003. “Pigment Epithelium-Derived Factor Prevents Advanced Glycation End Products-Induced Monocyte Chemoattractant Protein-1 Production in Microvascular Endothelial Cells by Suppressing Intracellular Reactive Oxygen Species Generation.” *Diabetologia* 46(2): 284–87. doi:10.1007/S00125-002-1013-4.
- Jacobson, Stefan H., Nils Egberg, Britta Hylander, and Joachim Lundahl. 2002. “Correlation between Soluble Markers of Endothelial Dysfunction in Patients with Renal Failure.” *American journal of nephrology* 22(1): 42–47. doi:10.1159/000046673.
- Jakubowski, Hieronim. 2023. “Proteomic Exploration of Paraoxonase 1 Function in Health and Disease.” *International journal of molecular sciences* 24(9). doi:10.3390/IJMS24097764.
- Jenkins, A. J., S. X. Zhang, K. G. Rowley, C. S. Karschimkus, C. L. Nelson, J. S. Chung, D. N. O’Neal, et al. 2007. “Increased Serum Pigment Epithelium-Derived Factor Is Associated with Microvascular Complications, Vascular Stiffness and Inflammation in Type 1 Diabetes.” *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 24(12): 1345–51. doi:10.1111/J.1464-5491.2007.02281.X.
- Jenkins, Alicia, Sarah X. Zhang, Albina Gosmanova, Christopher Aston, Azar Dashti, Mary Zoe Baker, Timothy Lyons, and Jian Xing Ma. 2008. “Increased Serum Pigment Epithelium Derived Factor Levels in Type 2 Diabetes Patients.” *Diabetes research and clinical practice* 82(1). doi:10.1016/J.DIABRES.2008.06.019.
- Joffy, Sergei, and Mitchell H. Rosner. 2005. “Natriuretic Peptides in ESRD.” *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 46(1):

1–10. doi:10.1053/J.AJKD.2005.04.011.

Jung, Klaus, Anke Scheifler, Wolfram Blank, Dietmar Scholz, Bernd Detlef Schulze, and Christian Hansen. 1988. “Changed Composition of High-Density Lipoprotein Subclasses HDL2 and HDL3 after Renal Transplantation.” *Transplantation* 46(3): 407–9.

doi:10.1097/00007890-198809000-00015.

Kanbay, Mehmet, Carina Ureche, Sidar Copur, Alexandra M. Covic, Cem Tanriover, Mert Sekmen, and Adrian Covic. 2023. “Kidney Transplantation: Is It a Solution to Endothelial Dysfunction?” *International urology and nephrology* 55(5): 1183–91.

doi:10.1007/S11255-022-03415-X.

Karasek, D., J. Spurna, V. Kubickova, O. Krystynik, L. Cibickova, J. Schovanek, and D. Goldmannova. 2019. “Association of Pigment Epithelium Derived Factor with von Willebrand Factor and Plasminogen Activator Inhibitor 1 in Patients with Type 2 Diabetes.” *Physiological research* 68(3): 409–18. doi:10.33549/PHYSIOLRES.934013.

Kasiske, Bertram L., and Andrew J. Umen. 1987. “Persistent Hyperlipidemia in Renal Transplant Patients.” *Medicine* 66(4): 309–16. doi:10.1097/00005792-198707000-00003.

Kavanagh, D., S. T.W. Morris, D. B. Northridge, R. S.C. Rodger, and A. G. Jardine. 1999. “Electrocardiogram and Outcome Following Renal Transplantation.” *Nephron* 81(1): 109–10. doi:10.1159/000045258.

Kenny, A. J., A. Bourne, and J. Ingram. 1993. “Hydrolysis of Human and Pig Brain Natriuretic Peptides, Urodilatin, C-Type Natriuretic Peptide and Some C-Receptor Ligands by Endopeptidase-24.11.” *The Biochemical journal* 291 (Pt 1)(Pt 1): 83–88. doi:10.1042/BJ2910083.

Kezic, A., J. U. Becker, and F. Thaiss. 2013. “The Effect of MTOR-Inhibition on NF-KB Activity in Kidney Ischemia-Reperfusion Injury in Mice.” *Transplantation proceedings* 45(5): 1708–14. doi:10.1016/J.TRANSPROCEED.2013.02.110.

Kezić, Aleksandra, Natasa Stajic, and Friedrich Thaiss. 2017. “Innate Immune Response in Kidney Ischemia/Reperfusion Injury: Potential Target for Therapy.” *Journal of immunology research* 2017. doi:10.1155/2017/6305439.

Kocak, Huseyin, Kaan Ceken, Asuman Yavuz, Selcuk Yucel, Alihan Gurkan, Okan Erdogan,

- Fevzi Ersoy, et al. 2006. "Effect of Renal Transplantation on Endothelial Function in Haemodialysis Patients." *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 21(1): 203–7. doi:10.1093/NDT/GFI119.
- Kopecky, Chantal, Michael Haidinger, Ruth Birner-Grünberger, Barbara Darnhofer, Christopher C. Kaltenecker, Gunther Marsche, Michael Holzer, et al. 2015. "Restoration of Renal Function Does Not Correct Impairment of Uremic HDL Properties." *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 26(3): 565–75. doi:10.1681/ASN.2013111219.
- Kosieradzki, M., and W. Rowiński. 2008. "Ischemia/Reperfusion Injury in Kidney Transplantation: Mechanisms and Prevention." *Transplantation proceedings* 40(10): 3279–88. doi:10.1016/J.TRANSPROCEED.2008.10.004.
- Kosieradzki, Maciej, Julita Kuczyńska, Jadwiga Piwowarska, Irena Wegrowicz-Rebandel, Artur Kwiatkowski, Wojciech Lisik, Grzegorz Michalak, et al. 2003. "Prognostic Significance of Free Radicals: Mediated Injury Occurring in the Kidney Donor." *Transplantation* 75(8): 1221–27. doi:10.1097/01.TP.0000065282.46425.87.
- Krämer, B. K., H. H. Neumayer, R. Stahl, M. Pietrzyk, B. Krüger, B. Pfalzer, B. Bourbigot, et al. 2005. "Graft Function, Cardiovascular Risk Factors, and Sex Hormones in Renal Transplant Recipients on an Immunosuppressive Regimen of Everolimus, Reduced Dose of Cyclosporine, and Basiliximab." *Transplantation proceedings* 37(3): 1601–4. doi:10.1016/J.TRANSPROCEED.2004.09.026.
- Kuhn, Michaela. 2004. "Molecular Physiology of Natriuretic Peptide Signalling." *Basic research in cardiology* 99(2): 76–82. doi:10.1007/S00395-004-0460-0.
- Kuwahara, Koichiro. 2021. "The Natriuretic Peptide System in Heart Failure: Diagnostic and Therapeutic Implications." *Pharmacology & therapeutics* 227. doi:10.1016/J.PHARMTHERA.2021.107863.
- Kwan, Bonnie C.H., Florian Kronenberg, Srinivasan Beddhu, and Alfred K. Cheung. 2007. "Lipoprotein Metabolism and Lipid Management in Chronic Kidney Disease." *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 18(4): 1246–61. doi:10.1681/ASN.2006091006.
- Kwiatkowska, Marlena, Urszula Oldakowska-Jedynak, Ewa Wojtaszek, Tomasz Glogowski,

- and Jolanta Malyszko. 2021. “Potential Effects of Immunosuppression on Oxidative Stress and Atherosclerosis in Kidney Transplant Recipients.” *Oxidative medicine and cellular longevity* 2021. doi:10.1155/2021/6660846.
- Kyaw, Tin, Amy Winship, Christopher Tay, Peter Kanellakis, Hamid Hosseini, Anh Cao, Priscilla Li, et al. 2013. “Cytotoxic and Proinflammatory CD8⁺ T Lymphocytes Promote Development of Vulnerable Atherosclerotic Plaques in ApoE-Deficient Mice.” *Circulation* 127(9): 1028–39. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001347.
- Lindholm, Anders, Dagfinn Albrechtsen, Lars Frödin, Gunnar Tufveson, Nils H. Persson, and Göran Lundgren. 1995. “Ischemic Heart Disease--Major Cause of Death and Graft Loss after Renal Transplantation in Scandinavia.” *Transplantation* 60(5): 451–57. doi:10.1097/00007890-199509000-00008.
- Lindner, Armando, Bernard Charra, Donald J. Sherrard, and Belding H. Scribner. 1974. “Accelerated Atherosclerosis in Prolonged Maintenance Hemodialysis.” *The New England journal of medicine* 290(13): 697–701. doi:10.1056/NEJM197403282901301.
- Liu, Allen Yan Lun, Sharon Pek, Serena Low, Angela Moh, Keven Ang, Wern Ee Tang, Ziliang Lim, et al. 2021. “Association of Overhydration and Serum Pigment Epithelium-Derived Factor with CKD Progression in Diabetic Kidney Disease: A Prospective Cohort Study.” *Diabetes research and clinical practice* 174. doi:10.1016/J.DIABRES.2021.108754.
- Liu, Jie, Shutong Yao, Shuxia Wang, Peng Jiao, Guohua Song, Yang Yu, Ping Zhu, and Shucun Qin. 2014. “D-4F, an Apolipoprotein A-I Mimetic Peptide, Protects Human Umbilical Vein Endothelial Cells from Oxidized Low-Density Lipoprotein-Induced Injury by Preventing the Downregulation of Pigment Epithelium-Derived Factor Expression.” *Journal of cardiovascular pharmacology* 63(6): 553–61. doi:10.1097/FJC.000000000000080.
- Liuzzo, Giovanna, Luigi M. Biasucci, J. Ruth Gallimore, Rita L. Grillo, Antonio G. Rebuzzi, Mark B. Pepys, and Attilio Maseri. 1994. “The Prognostic Value of C-Reactive Protein and Serum Amyloid a Protein in Severe Unstable Angina.” *The New England journal of medicine* 331(7): 417–24. doi:10.1056/NEJM199408183310701.
- Ma, Kun L., Xiong Z. Ruan, Stephen H. Powis, John F. Moorhead, and Zac Varghese. 2007. “Anti-Atherosclerotic Effects of Sirolimus on Human Vascular Smooth Muscle Cells.”

- American journal of physiology. Heart and circulatory physiology* 292(6).
doi:10.1152/AJPHEART.01174.2006.
- Ma, Shouyuan, Shuxia Wang, Man Li, Yan Zhang, and Ping Zhu. 2018. “The Effects of Pigment Epithelium-Derived Factor on Atherosclerosis: Putative Mechanisms of the Process.” *Lipids in health and disease* 17(1). doi:10.1186/S12944-018-0889-Z.
- Ma, Shouyuan, Shutong Yao, Hua Tian, Peng Jiao, Nana Yang, Ping Zhu, and Shucun Qin. 2017. “Pigment Epithelium-Derived Factor Alleviates Endothelial Injury by Inhibiting Wnt/ β -Catenin Pathway.” *Lipids in health and disease* 16(1): 1–14. doi:10.1186/S12944-017-0407-8.
- Mackness, Michael I., Sharon Arrol, and Paul N. Durrington. 1991. “Paraoxonase Prevents Accumulation of Lipoperoxides in Low-Density Lipoprotein.” *FEBS letters* 286(1–2): 152–54. doi:10.1016/0014-5793(91)80962-3.
- Mallamaci, Francesca, Giovanni Tripepi, Sebastiano Cutrupi, Lorenzo S. Malatino, and Carmine Zoccali. 2005. “Prognostic Value of Combined Use of Biomarkers of Inflammation, Endothelial Dysfunction, and Myocardopathy in Patients with ESRD.” *Kidney international* 67(6): 2330–37. doi:10.1111/J.1523-1755.2005.00338.X.
- Mannon, R. B., A. J. Matas, J. Grande, R. Leduc, J. Connett, B. Kasiske, J. M. Cecka, et al. 2010. “Inflammation in Areas of Tubular Atrophy in Kidney Allograft Biopsies: A Potent Predictor of Allograft Failure.” *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 10(9): 2066–73. doi:10.1111/J.1600-6143.2010.03240.X.
- Mao T. 2011. “Pigment Epithelium-Derived Factor Inhibits High Glucose Induced Oxidative Stress and Fibrosis of Cultured Human Glomerular Mesangial Cells.” *Saudi Med J* 32(8): 769–77.
- Martin, Fernando L., S. Jeson Sangaralingham, Brenda K. Huntley, Paul M. McKie, Tomoko Ichiki, Horng H. Chen, Josef Korinek, Gerald E. Harders, and John C. Burnett. 2012. “CD-NP: A Novel Engineered Dual Guanylyl Cyclase Activator with Anti-Fibrotic Actions in the Heart.” *PloS one* 7(12). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0052422.
- Maryam Zahmatkesh, Mehri Kadkhodae, Mitra Mahdavi-Mazdeh, Rana Ghaznavi, Mohamed Hemati, Behjat Seifi, Fereshteh Golab, Keyvan Hasani, Mahob Lessan-Pezeshki, Behzad Einollahi. 2010. “Oxidative Stress Status in Renal Transplant

- Recipients.” *Exp Clin Transplant* Mar 8(1): 38–44.
- Matsukawa, Maomichi, Wojciech J. Grzesik, Nobuyuki Takahashi, Kailash N. Pandey, Stephen Pang, Mitsuo Yamauchi, and Oliver Smithies. 1999. “The Natriuretic Peptide Clearance Receptor Locally Modulates the Physiological Effects of the Natriuretic Peptide System.” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 96(13): 7403–8. doi:10.1073/PNAS.96.13.7403.
- Mehta, Rajil B., Ivy Melgarejo, Vignesh Viswanathan, Xingyu Zhang, Matthew Pittappilly, Parmjeet Randhawa, Chethan Puttarajappa, et al. 2022. “Long-Term Immunological Outcomes of Early Subclinical Inflammation on Surveillance Kidney Allograft Biopsies.” *Kidney international* 102(6): 1371–81. doi:10.1016/J.KINT.2022.07.030.
- Meisinger, Christa, Dennis Freuer, Achim Bub, and Jakob Linseisen. 2021. “Association between Inflammatory Markers and Serum Paraoxonase and Arylesterase Activities in the General Population: A Cross-Sectional Study.” *Lipids in health and disease* 20(1). doi:10.1186/S12944-021-01508-7.
- Mertens, Inge, Hanny Willems, Elisabet Van Loon, Karin Schildermans, Kurt Boonen, Geert Baggerman, Dirk Valkenburg, et al. 2020. “Urinary Protein Biomarker Panel for the Diagnosis of Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplant Recipients.” *Kidney international reports* 5(9): 1448–58. doi:10.1016/J.EKIR.2020.06.018.
- Mihai, Simona, Elena Codrici, Ionela Daniela Popescu, Ana Maria Enciu, Lucian Albuiescu, Laura Georgiana Necula, Cristina Mambet, Gabriela Anton, and Cristiana Tanase. 2018. “Inflammation-Related Mechanisms in Chronic Kidney Disease Prediction, Progression, and Outcome.” *Journal of immunology research* 2018. doi:10.1155/2018/2180373.
- Mikolasevic, Ivana, Marta Žutelija, Vojko Mavrinac, and Lidija Orlic. 2017. “Dyslipidemia in Patients with Chronic Kidney Disease: Etiology and Management.” *International journal of nephrology and renovascular disease* 10: 35–45. doi:10.2147/IJNRD.S101808.
- Miljkovic, Milica, Aleksandra Stefanovic, Jelena Vekic, Aleksandra Zeljkovic, Tamara Gojkovic, Sanja Simic-Ogrizovic, Natasa Bogavac-Stanojevic, et al. 2018. “Activity of Paraoxonase 1 (PON1) on HDL2 and HDL3 Subclasses in Renal Disease.” *Clinical biochemistry* 60: 52–58. doi:10.1016/J.CLINBIOCHEM.2018.08.006.
- Mitchell, Richard N. 2009. “Graft Vascular Disease: Immune Response Meets the Vessel Wall.” *Annual review of pathology* 4: 19–47.

doi:10.1146/ANNUREV.PATHOL.3.121806.151449.

Mitra, Sona, Tanu Goyal, and Jawahar L. Mehta. 2011. "Oxidized LDL, LOX-1 and Atherosclerosis." *Cardiovascular drugs and therapy* 25(5): 419–29.
doi:10.1007/S10557-011-6341-5.

Mohsen Nafar, Zahra Sahraei, Jamshid Salamzadeh, Shiva Samvat, Nosartolah D Vaziri. 2011. "Oxidative Stress in Kidney Transplantation: Cause, Consequences, and Potential Treatment." *Iran J Kidney Dis* Nov 5(6): 357–72.

Motomiya, Yoshihiro, Sho Ichi Yamagishi, Hisashi Adachi, and Akio Abe. 2006. "Increased Serum Concentrations of Pigment Epithelium-Derived Factor in Patients with End-Stage Renal Disease." *Clinical chemistry* 52(10): 1970–71.
doi:10.1373/CLINCHEM.2006.073171.

Nakamura, Kazuo, Sho Ichi Yamagishi, Hisashi Adachi, Yayoi Kurita-Nakamura, Takanori Matsui, and Hiroyoshi Inoue. 2009. "Serum Levels of Pigment Epithelium-Derived Factor (PEDF) Are Positively Associated with Visceral Adiposity in Japanese Patients with Type 2 Diabetes." *Diabetes/metabolism research and reviews* 25(1): 52–56.
doi:10.1002/DMRR.820.

Nanayakkara, Prabath W.B., Tom Teerlink, Coen D.A. Stehouwer, Daud Allajar, Annemieke Spijkerman, Casper Schalkwijk, Piet M. Ter Wee, and Coen Van Guldener. 2005. "Plasma Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) Concentration Is Independently Associated with Carotid Intima-Media Thickness and Plasma Soluble Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (SVCAM-1) Concentration in Patients with Mild-to-Moderate Renal Failure." *Kidney international* 68(5): 2230–36. doi:10.1111/J.1523-1755.2005.00680.X.

Navab, Mohamad, Susan Hama-Levy, Brian J. Van Lenten, Gregg C. Fonarow, Cheryl J. Cardinez, Lawrence W. Castellani, Marie Luise Brennan, Aldons J. Lusis, and Alan M. Fogelman. 1997. "Mildly Oxidized LDL Induces an Increased Apolipoprotein J/Paraoxonase Ratio." *The Journal of clinical investigation* 99(8): 2005–19.
doi:10.1172/JCI119369.

Navarro-González, Juan F., Carmen Mora-Fernández, Mercedes Muros De Fuentes, and Javier García-Pérez. 2011. "Inflammatory Molecules and Pathways in the Pathogenesis of Diabetic Nephropathy." *Nature reviews. Nephrology* 7(6): 327–40.

doi:10.1038/NRNEPH.2011.51.

Neiryck, Nathalie, Griet Glorieux, Eva Schepers, Francis Verbeke, and Raymond Vanholder. 2015. “Soluble Tumor Necrosis Factor Receptor 1 and 2 Predict Outcomes in Advanced Chronic Kidney Disease: A Prospective Cohort Study.” *PloS one* 10(3).

doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0122073.

Nguyen-Khoa, Thao, Ziad A. Massy, Jean Pascal De Bandt, Messeret Kebede, Lucie Salama, Guy Lambrey, Véronique Witko-Sarsat, et al. 2001. “Oxidative Stress and Haemodialysis: Role of Inflammation and Duration of Dialysis Treatment.” *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 16(2): 335–40. doi:10.1093/NDT/16.2.335.

Noce, Annalisa, Maria Albanese, Giulia Marrone, Manuela Di Lauro, Anna Pietroboni Zaitseva, Daniela Palazzetti, Cristina Guerriero, et al. 2021. “Ultramicronized Palmitoylethanolamide (Um-PEA): A New Possible Adjuvant Treatment in COVID-19 Patients.” *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)* 14(4). doi:10.3390/PH14040336.

Obineche, E. N., J. Y. Pathan, S. Fisher, T. C.R. Prickett, T. G. Yandle, C. M. Frampton, V. A. Cameron, and M. G. Nicholls. 2006. “Natriuretic Peptide and Adrenomedullin Levels in Chronic Renal Failure and Effects of Peritoneal Dialysis.” *Kidney international* 69(1): 152–56. doi:10.1038/SJ.KI.5000009.

Ogata, Nahoko, Masato Matsuoka, Kayako Matsuyama, Chieko Shima, Aran Tajika, Toshiyuki Nishiyama, Mitsumasa Wada, et al. 2007. “Plasma Concentration of Pigment Epithelium-Derived Factor in Patients with Diabetic Retinopathy.” *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 92(3): 1176–79. doi:10.1210/JC.2006-2249.

de Oliveira Júnior, Wander Valadares, Adriano de Paula Sabino, Roberta Carvalho Figueiredo, and Danyelle Romana Alves Rios. 2015. “Inflammation and Poor Response to Treatment with Erythropoietin in Chronic Kidney Disease.” *Jornal brasileiro de nefrologia* 37(2): 255–63. doi:10.5935/0101-2800.20150039.

Oniscu, Gabriel C., Helen Brown, and John L.R. Forsythe. 2005. “Impact of Cadaveric Renal Transplantation on Survival in Patients Listed for Transplantation.” *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 16(6): 1859–65. doi:10.1681/ASN.2004121092.

Øyen, O., R. Wergeland, O. Bentdal, A. Hartmann, I. B. Brekke, and O. Stokke. 2001. “Serial Ultrasensitive CRP Measurements May Be Useful in Rejection Diagnosis after Kidney

- Transplantation.” *Transplantation proceedings* 33(4): 2481–83. doi:10.1016/S0041-1345(01)02070-X.
- Pagel-Langenickel, Ines, Jens Buttgereit, Michael Bader, and Thomas H. Langenickel. 2007. “Natriuretic Peptide Receptor B Signaling in the Cardiovascular System: Protection from Cardiac Hypertrophy.” *Journal of molecular medicine (Berlin, Germany)* 85(8): 797–810. doi:10.1007/S00109-007-0183-4.
- Palmer, Suetonia C., Timothy C.R. Prickett, Eric A. Espiner, Timothy G. Yandle, and A. Mark Richards. 2009. “Regional Release and Clearance of C-Type Natriuretic Peptides in the Human Circulation and Relation to Cardiac Function.” *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)* 54(3): 612–18. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.135608.
- Panichi, Vincenzo, Massimiliano Migliori, Stefano De Pietro, Daniele Taccola, Anna Maria Bianchi, Maria Norpoth, Maria Rita Metelli, et al. 2001. “C Reactive Protein in Patients with Chronic Renal Diseases.” *Renal failure* 23(3–4): 551–62. doi:10.1081/JDI-100104737.
- Paragh, György, László Asztalos, Ildikó Seres, Zoltán Balogh, Lajos Lócsey, István Kárpáti, János Mátyus, et al. 1999. “Serum Paraoxonase Activity Changes in Uremic and Kidney-Transplanted Patients.” *Nephron* 83(2): 126–31. doi:10.1159/000045489.
- Passauer, Jens, Eckhart Bussemaker, Grit Lässig, and Peter Gross. 2003. “Kidney Transplantation Improves Endothelium-Dependent Vasodilation in Patients with Endstage Renal Disease.” *Transplantation* 75(11): 1907–10. doi:10.1097/01.TP.0000065739.19681.93.
- Pavlakakis, Martha, and Alexander S. Goldfarb-Rumyantzev. 2008. “Diabetes after Transplantation and Sirolimus: What’s the Connection?” *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 19(7): 1255–56. doi:10.1681/ASN.2008050474.
- Pecoits-Filho, Roberto, Olof Heimbürger, Peter Bárány, Mohamed Suliman, Ingela Fehrman-Ekholm, Bengt Lindholm, and Peter Stenvinkel. 2003. “Associations between Circulating Inflammatory Markers and Residual Renal Function in CRF Patients.” *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 41(6): 1212–18. doi:10.1016/S0272-6386(03)00353-6.
- Pek, S., S. Tavintharan, K. Woon, J. Niyati, S. C. Lim, and C. F. Sum. 2013. “Associations between Pigment Epithelium-Derived Factor, Insulin Resistance and High Density

- Lipoprotein.” *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 30(9): 1067–74. doi:10.1111/DME.12198.
- Peltonen, Tuomas O., Panu Taskinen, Ylermi Soini, Jaana Rysä, Jarkko Ronkainen, Pasi Ohtonen, Jari Satta, et al. 2007. “Distinct Downregulation of C-Type Natriuretic Peptide System in Human Aortic Valve Stenosis.” *Circulation* 116(11): 1283–89. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.685743.
- Perrea, Despina N., Konstantinos G. Moulakakis, Maria V. Poulakou, Ioannis S. Vlachos, Antonios Papachristodoulou, and Alkiviadis I. Kostakis. 2006. “Correlation between Oxidative Stress and Immunosuppressive Therapy in Renal Transplant Recipients with an Uneventful Postoperative Course and Stable Renal Function.” *International urology and nephrology* 38(2): 343–48. doi:10.1007/S11255-006-0054-X.
- Piecznik, Steve R., and John Neustadt. 2007. “Mitochondrial Dysfunction and Molecular Pathways of Disease.” *Experimental and molecular pathology* 83(1): 84–92. doi:10.1016/J.YEXMP.2006.09.008.
- Pinho, Ana, Susana Sampaio, and Manuel Pestana. 2014. “Accelerated Atherosclerosis after Renal Transplantation: An Unsuspected Cause of Uncontrolled Hypertension.” *International journal of nephrology and renovascular disease* 7: 295–96. doi:10.2147/IJNRD.S69358.
- Ponticelli C, Barbi G, Ataluppi A, Donati C, Annoni G, Brancacci D. 1978. “Lipid Abnormalities in Maintenance Dialysis Patient and Renal Transplant Recipientse.” *Kidney international* 13: 572–78.
- Portaluppi, F., B. Boari, and R. Manfredini. 2004. “Oxidative Stress in Essential Hypertension.” *Current pharmaceutical design* 10(14): 1695–98. doi:10.2174/1381612043384619.
- Porter, J. G., R. Catalano, G. McEnroe, J. A. Lewicki, and A. A. Protter. 1992. “C-Type Natriuretic Peptide Inhibits Growth Factor-Dependent DNA Synthesis in Smooth Muscle Cells.” *The American journal of physiology* 263(5 Pt 1). doi:10.1152/AJPCELL.1992.263.5.C1001.
- Potter, Lincoln R., Sarah Abbey-Hosch, and Deborah M. Dickey. 2006. “Natriuretic Peptides, Their Receptors, and Cyclic Guanosine Monophosphate-Dependent Signaling Functions.” *Endocrine reviews* 27(1): 47–72. doi:10.1210/ER.2005-0014.

- Prickett, T. C.R., T. G. Yandle, M. G. Nicholls, E. A. Espiner, and A. M. Richards. 2001. "Identification of Amino-Terminal pro-C-Type Natriuretic Peptide in Human Plasma." *Biochemical and biophysical research communications* 286(3): 513–17. doi:10.1006/BBRC.2001.5419.
- Prickett, Timothy C.R., Robert N. Doughty, Richard W. Troughton, Chris M. Frampton, Gillian A. Whalley, Chris J. Ellis, Eric A. Espiner, and A. Mark Richards. 2017a. "C-Type Natriuretic Peptides in Coronary Disease." *Clinical chemistry* 63(1): 316–24. doi:10.1373/CLINCHEM.2016.257816.
- Prickett, Timothy C.R., Robert N. Doughty, Richard W. Troughton, Chris M. Frampton, Gillian A. Whalley, Chris J. Ellis, Eric A. Espiner, and A. Mark Richards. 2017b. "C-Type Natriuretic Peptides in Coronary Disease." *Clinical chemistry* 63(1): 316–24. doi:10.1373/CLINCHEM.2016.257816.
- Raikou, Vaia, Vasilios Kardalinos, and Despina Kyriaki. 2018. "Oxidized Low-Density Lipoprotein Serum Concentrations and Cardiovascular Morbidity in End Stage of Renal Disease." *Journal of cardiovascular development and disease* 5(3). doi:10.3390/JCDD5030035.
- Rajman, Iris, Lorraine Harper, Dawn McPake, Martin J. Kendall, and David C. Wheeler. 1998. "Low-Density Lipoprotein Subfraction Profiles in Chronic Renal Failure." *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 13(9): 2281–87. doi:10.1093/NDT/13.9.2281.
- Ravani, Pietro, Giovanni Tripepi, Fabio Malberti, Sophie Testa, Francesca Mallamaci, and Carmine Zoccali. 2005. "Asymmetrical Dimethylarginine Predicts Progression to Dialysis and Death in Patients with Chronic Kidney Disease: A Competing Risks Modeling Approach." *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 16(8): 2449–55. doi:10.1681/ASN.2005010076.
- Ritz E, Augustin J, Bommer J, Gnasso A, Haberbosch W. 1985. "Should Hyperlipidaemia of Renal Failure Be Treated?" *Kidney international* 28(117): 84–87.
- Rossaint, Jan, Jessica Oehmichen, Hugo Van Aken, Stefan Reuter, Hermann J. Pavenstädt, Melanie Meersch, Mark Unruh, and Alexander Zarbock. 2016. "FGF23 Signaling Impairs Neutrophil Recruitment and Host Defense during CKD." *The Journal of clinical*

investigation 126(3): 962–74. doi:10.1172/JCI83470.

Rossi, Megan, Katrina L. Campbell, David W. Johnson, Tony Stanton, David A. Vesey, Jeff S. Coombes, Kassia S. Weston, et al. 2014. “Protein-Bound Uremic Toxins, Inflammation and Oxidative Stress: A Cross-Sectional Study in Stage 3-4 Chronic Kidney Disease.” *Archives of medical research* 45(4): 309–17. doi:10.1016/J.ARCMED.2014.04.002.

Roubicek, Tomas, Marketa Bartlova, Jana Krajickova, Denisa Haluzikova, Milos Mraz, Zdena Lacinova, Michal Kudla, Vladimir Teplan, and Martin Haluzik. 2009. “Increased Production of Proinflammatory Cytokines in Adipose Tissue of Patients with End-Stage Renal Disease.” *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)* 25(7–8): 762–68. doi:10.1016/J.NUT.2008.12.012.

Ruiz, M. C., A. Medina, J. M. Moreno, I. Gómez, N. Ruiz, P. Bueno, C. Asensio, and A. Osuna. 2005. “Relationship between Oxidative Stress Parameters and Atherosclerotic Signs in the Carotid Artery of Stable Renal Transplant Patients.” *Transplantation proceedings* 37(9): 3796–98. doi:10.1016/J.TRANSProceed.2005.10.057.

Del Ry, S., M. Maltinti, M. Cabiati, M. Emdin, D. Giannessi, and M. A. Morales. 2008. “C-Type Natriuretic Peptide and Its Relation to Non-Invasive Indices of Left Ventricular Function in Patients with Chronic Heart Failure.” *Peptides* 29(1): 79–82. doi:10.1016/J.PEPTIDES.2007.10.022.

Sangaralingham, S. Jeson, Paul M. McKie, Tomoko Ichiki, Christopher G. Scott, Denise M. Heublein, Horng H. Chen, Kent R. Bailey, et al. 2015. “Circulating C-Type Natriuretic Peptide and Its Relationship to Cardiovascular Disease in the General Population.” *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)* 65(6): 1187–94. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05366.

Schuchardt, Mirjam, Markus Tölle, and Markus van der Giet. 2015. “High-Density Lipoprotein: Structural and Functional Changes under Uremic Conditions and the Therapeutic Consequences.” *Handbook of experimental pharmacology* 224: 423–53. doi:10.1007/978-3-319-09665-0_13.

Schwaiger, Johannes P., Claudia Lamina, Ulrich Neyer, Paul König, Hermann Kathrein, Wolfgang Sturm, Karl Lhotta, et al. 2006. “Carotid Plaques and Their Predictive Value for Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality in Hemodialysis Patients

- Considering Renal Transplantation: A Decade Follow-Up.” *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 47(5): 888–97.
doi:10.1053/J.AJKD.2006.01.011.
- Scotland, Ramona S., Amrita Ahluwalia, and Adrian J. Hobbs. 2005. “C-Type Natriuretic Peptide in Vascular Physiology and Disease.” *Pharmacology & therapeutics* 105(2): 85–93. doi:10.1016/J.PHARMTHERA.2004.08.011.
- Segoloni G P, Triolol G, Cassader M. 1993. “Dyslipidemia in Renal Transplantation: A 3 Year Follow-Up.” *Transplant proc* 25: 2178–79.
- Sellitti, Donald F., Nancy Koles, and Maria C. Mendona. 2011. “Regulation of C-Type Natriuretic Peptide Expression.” *Peptides* 32(9): 1964–71.
doi:10.1016/J.PEPTIDES.2011.07.013.
- Sharma, Jugal, Aditya Kapoor, Ranjane Muthu, Narayan Prasad, Archana Sinha, Roopali Khanna, Sudeep Kumar, et al. 2014. “Assessment of Endothelial Dysfunction in Asian Indian Patients with Chronic Kidney Disease and Changes Following Renal Transplantation.” *Clinical transplantation* 28(8): 889–96. doi:10.1111/CTR.12398.
- Shi, Binhao, Mengqing Ma, Yitian Zheng, Yanyan Pan, and Xianhe Lin. 2019. “MTOR and Beclin1: Two Key Autophagy-Related Molecules and Their Roles in Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury.” *Journal of cellular physiology* 234(8): 12562–68.
doi:10.1002/JCP.28125.
- Shlipak, Michael G., Linda F. Fried, Casey Crump, Anthony J. Bleyer, Teri A. Manolio, Russell P. Tracy, Curt D. Furberg, and Bruce M. Psaty. 2003. “Elevations of Inflammatory and Procoagulant Biomarkers in Elderly Persons with Renal Insufficiency.” *Circulation* 107(1): 87–92. doi:10.1161/01.CIR.0000042700.48769.59.
- Shoelson, Steven E., Jongsoon Lee, and Allison B. Goldfine. 2006. “Inflammation and Insulin Resistance.” *The Journal of clinical investigation* 116(7): 1793–1801.
doi:10.1172/JCI29069.
- Sis, Banu, and Philip F. Halloran. 2010. “Endothelial Transcripts Uncover a Previously Unknown Phenotype: C4d-Negative Antibody-Mediated Rejection.” *Current opinion in organ transplantation* 15(1): 42–48. doi:10.1097/MOT.0B013E3283352A50.
- Sis, Banu, Gian S. Jhangri, Sakarn Bunnag, Kara Allanach, Bruce Kaplan, and Philip F.

- Halloran. 2009. "Endothelial Gene Expression in Kidney Transplants with Alloantibody Indicates Antibody-Mediated Damage despite Lack of C4d Staining." *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 9(10): 2312–23. doi:10.1111/J.1600-6143.2009.02761.X.
- Sotomayor, Camilo G., Charlotte A. Te Velde-Keyzer, Martin H. de Borst, Gerjan J. Navis, and Stephan J.L. Bakker. 2020. "Lifestyle, Inflammation, and Vascular Calcification in Kidney Transplant Recipients: Perspectives on Long-Term Outcomes." *Journal of clinical medicine* 9(6): 1–18. doi:10.3390/JCM9061911.
- Stellmach, Veronica, Susan E. Crawford, Wei Zhou, and Noël Bouck. 2001. "Prevention of Ischemia-Induced Retinopathy by the Natural Ocular Antiangiogenic Agent Pigment Epithelium-Derived Factor." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98(5): 2593–97. doi:10.1073/PNAS.031252398.
- Stenvinkel, P., O. Heimbürger, T. Wang, B. Lindholm, J. Bergstrom, and G. Elinder. 1999. "High Serum Hyaluronan Indicates Poor Survival in Renal Replacement Therapy." *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 34(6): 1083–88. doi:10.1016/S0272-6386(99)70014-4.
- Stenvinkel, Peter, Olof Heimbürger, Furcy Paultre, Ulf Diczfalusy, Tao Wang, Lars Berglund, and Tomas Jogestrand. 1999. "Strong Association between Malnutrition, Inflammation, and Atherosclerosis in Chronic Renal Failure." *Kidney international* 55(5): 1899–1911. doi:10.1046/J.1523-1755.1999.00422.X.
- Stoumpos, Sokratis, Alan G. Jardine, and Patrick B. Mark. 2015. "Cardiovascular Morbidity and Mortality after Kidney Transplantation." *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 28(1): 10–21. doi:10.1111/TRI.12413.
- Sudoh, Tetsuji, Naoto Minamino, Kenji Kangawa, and Hisayuki Matsuo. 1990. "C-Type Natriuretic Peptide (CNP): A New Member of Natriuretic Peptide Family Identified in Porcine Brain." *Biochemical and biophysical research communications* 168(2): 863–70. doi:10.1016/0006-291X(90)92401-K.
- Suga, Shin Ichi, Hiroshi Itoh, Yasato Komatsu, Hiroshi Ishida, Toshio Igaki, Jun Yamashita, Kentaro Doi, et al. 1998. "Regulation of Endothelial Production of C-Type Natriuretic

- Peptide by Interaction between Endothelial Cells and Macrophages.” *Endocrinology* 139(4): 1920–26. doi:10.1210/ENDO.139.4.5918.
- Sutherland, Wayne H.F., Robert J. Walker, Madeleine J. Ball, Sylvia A. Stapley, and M. Clare Robertson. 1995. “Oxidation of Low Density Lipoproteins from Patients with Renal Failure or Renal Transplants.” *Kidney international* 48(1): 227–36. doi:10.1038/KI.1995.288.
- Suyani, Elif, Ulver Boztepe Derici, Tolga Sahin, Ebru Ofluoglu, Hatice Pasaoglu, Ozlem Erdem, Gonca Barit, et al. 2009. “Effects of Everolimus on Cytokines, Oxidative Stress, and Renal Histology in Ischemia-Reperfusion Injury of the Kidney.” *Renal failure* 31(8): 698–703. doi:10.3109/08860220903134555.
- Szentimrei, Réka, Hajnalka Lőrincz, Anita Szentpéteri, Viktória E. Varga, Mariann Harangi, Ildikó Seres, Réka P. Szabó, Balázs Nemes, and György Paragh. 2022. “Changes in Serum Pigment Epithelium-Derived Factor Levels after Kidney Transplantation in Patients with End-Stage Renal Disease.” *Renal failure* 44(1): 1649–59. doi:10.1080/0886022X.2022.2106243.
- Szentimrei, Réka, Hajnalka Lőrincz, Anita Szentpéteri, Viktória Evelin Varga, Ildikó Seres, Éva Varga, Balázs Nemes, Mariann Harangi, and György Paragh. 2023. “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.” *Chemico-Biological Interactions* 385. doi:10.1016/j.cbi.2023.110749.
- Sztanek, Ferenc, Ildikó Seres, Mariann Harangi, Lajos Lócsey, János Padra, György J.R. Paragh, László Asztalos, and György Paragh. 2012. “Decreased Paraoxonase 1 (PON1) Lactonase Activity in Hemodialyzed and Renal Transplanted Patients. A Novel Cardiovascular Biomarker in End-Stage Renal Disease.” *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 27(7): 2866–72. doi:10.1093/NDT/GFR753.
- Takenaka, Katsuhiko, Sho ichi Yamagishi, Takanori Matsui, Kazuo Nakamura, Yuko Jinnouchi, Yumiko Yoshida, Shin ichiro Ueda, et al. 2008. “Pigment Epithelium-Derived Factor (PEDF) Administration Inhibits Occlusive Thrombus Formation in Rats: A Possible Participation of Reduced Intraplatelet PEDF in Thrombosis of Acute Coronary

- Syndromes.” *Atherosclerosis* 197(1): 25–33.
doi:10.1016/J.ATHEROSCLEROSIS.2007.07.041.
- Tanabe, Katsuyuki, Yasufumi Sato, and Jun Wada. 2018. “Endogenous Antiangiogenic Factors in Chronic Kidney Disease: Potential Biomarkers of Progression.” *International journal of molecular sciences* 19(7). doi:10.3390/IJMS19071859.
- Tejchman, Karol, Katarzyna Kotfis, and Jerzy Sieńko. 2021. “Biomarkers and Mechanisms of Oxidative Stress-Last 20 Years of Research with an Emphasis on Kidney Damage and Renal Transplantation.” *International journal of molecular sciences* 22(15). doi:10.3390/IJMS22158010.
- Terawaki, Hiroyuki, Sho Ichi Yamagishi, Yoichi Funakoshi, Yukie Matsuyama, Tomoyoshi Terada, Keisuke Nakayama, Makoto Ogura, et al. 2013. “Pigment Epithelium-Derived Factor as a New Predictor of Mortality among Chronic Kidney Disease Patients Treated with Hemodialysis.” *Therapeutic apheresis and dialysis : official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy* 17(6): 625–30. doi:10.1111/1744-9987.12020.
- Tettaa, C., S. Biasioli, R. Schiavon, P. Inguaggiato, S. David, V. Panichi, and M. L. Wratten. 1999. “An Overview of Haemodialysis and Oxidant Stress.” *Blood purification* 17(2–3): 118–26. doi:10.1159/000014383.
- Tonelli, M., N. Wiebe, G. Knoll, A. Bello, S. Browne, D. Jadhav, S. Klarenbach, and J. Gill. 2011. “Systematic Review: Kidney Transplantation Compared with Dialysis in Clinically Relevant Outcomes.” *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 11(10): 2093–2109. doi:10.1111/J.1600-6143.2011.03686.X.
- Vazquez, Miguel A., D. Rohan Jeyarajah, Mariusz L. Kielar, and Christopher Y. Lu. 2000. “Long-Term Outcomes of Renal Transplantation: A Result of the Original Endowment of the Donor Kidney and the Inflammatory Response to Both Alloantigens and Injury.” *Current opinion in nephrology and hypertension* 9(6): 643–48. doi:10.1097/00041552-200011000-00009.
- Viglietti, Denis, Alexandre Loupy, Olivier Aubert, Oriol Bestard, Jean Paul Duong Van Huyen, Jean Luc Taupin, Denis Glotz, et al. 2018. “Dynamic Prognostic Score to Predict Kidney Allograft Survival in Patients with Antibody-Mediated Rejection.” *Journal of the*

- American Society of Nephrology : JASN* 29(2): 606–19. doi:10.1681/ASN.2017070749.
- Vural, Abdulgaffar, Mahmut Ilker Yilmaz, Kayser Caglar, Ahmet Aydin, Alper Sonmez, Tayfun Eyileten, Cengizhan Acikel, et al. 2005. “Assessment of Oxidative Stress in the Early Posttransplant Period: Comparison of Cyclosporine A and Tacrolimus-Based Regimens.” *American journal of nephrology* 25(3): 250–55. doi:10.1159/000086079.
- Waiser, J., K. Budde, A. Katalinic, M. Kuerzdörfer, R. Rieß, and H. H. Neumayer. 1997. “Interleukin-6 Expression after Renal Transplantation.” *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 12(4): 753–59. doi:10.1093/NDT/12.4.753.
- Wang, Joshua J., Sarah X. Zhang, Kangmo Lu, Ying Chen, Robert Mott, Sanai Sato, and Jian Xing Ma. 2005. “Decreased Expression of Pigment Epithelium-Derived Factor Is Involved in the Pathogenesis of Diabetic Nephropathy.” *Diabetes* 54(1): 243–50. doi:10.2337/DIABETES.54.1.243.
- Wang, Lulu, Wenjin Liu, Yanting Yu, Lei Jiang, and Junwei Yang. 2018. “Increased Circulating Bioactive C-Type Natriuretic Peptide Is Associated with Reduced Heart Rate Variability in Patients with Chronic Kidney Disease.” *BMC nephrology* 19(1). doi:10.1186/S12882-018-0843-3.
- Wang, Ping, Egbert Smit, Martijn C.G.J. Brouwers, Gijs H. Goossens, Carla J.H. van der Kallen, Marleen M.J. van Greevenbroek, and Edwin C.M. Mariman. 2008. “Plasma Pigment Epithelium-Derived Factor Is Positively Associated with Obesity in Caucasian Subjects, in Particular with the Visceral Fat Depot.” *European journal of endocrinology* 159(6): 713–18. doi:10.1530/EJE-08-0521.
- Web, A. T., M. Plan, D. A. Reaveley, M. O’Donnell, V. A. Luck, B. O’Connor, M. Seed, and E. A. Brown. 1992. “Lipid and Lipoprotein (a) Concentrations in Renal Transplant Patients.” *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 7(7): 636–41. doi:10.1093/NDT/7.7.636.
- Wick, Donald E., James T. Mayes, and James A. Schulak. 1991. “Independent Effects of Cyclosporine and Prednisone on Posttransplant Hypercholesterolemia.” *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 18(3): 353–58. doi:10.1016/S0272-6386(12)80095-3.

- Witczak, Bartłomiej J., Søren E. Pischke, Anna V. Reisæter, Karsten Midtvedt, Judith K. Ludviksen, Kristian Heldal, Trond Jenssen, et al. 2021. "Elevated Terminal C5b-9 Complement Complex 10 Weeks Post Kidney Transplantation Was Associated With Reduced Long-Term Patient and Kidney Graft Survival." *Frontiers in immunology* 12. doi:10.3389/FIMMU.2021.738927.
- Wojtaszek, Ewa, Urszula Oldakowska-Jedynak, Marlena Kwiatkowska, Tomasz Glogowski, and Jolanta Malyszko. 2021. "Uremic Toxins, Oxidative Stress, Atherosclerosis in Chronic Kidney Disease, and Kidney Transplantation." *Oxidative medicine and cellular longevity* 2021. doi:10.1155/2021/6651367.
- Wolfe, R. A., E. C. Roys, and R. M. Merion. 2010. "Trends in Organ Donation and Transplantation in the United States, 1999-2008." *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 10(4 Pt 2): 961–72. doi:10.1111/J.1600-6143.2010.03021.X.
- Wolfe, Robert A., Valarie B. Ashby, Edgar L. Milford, Akinlolu O. Ojo, Robert E. Ettenger, Lawrence Y.C. Agodoa, Philip J. Held, and Friedrich K. Port. 1999. "Comparison of Mortality in All Patients on Dialysis, Patients on Dialysis Awaiting Transplantation, and Recipients of a First Cadaveric Transplant." *The New England journal of medicine* 341(23): 1725–30. doi:10.1056/NEJM199912023412303.
- Wright, Sue P., Tim C.R. Prickett, Robert N. Doughty, Chris Frampton, Greg D. Gamble, Tim G. Yandle, Norman Sharpe, and Mark Richards. 2004. "Amino-Terminal pro-C-Type Natriuretic Peptide in Heart Failure." *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)* 43(1): 94–100. doi:10.1161/01.HYP.0000105623.04382.C0.
- Yamagishi, Sho-ichi, Takanori Matsui, and Kazuo Nakamura. 2009. "Atheroprotective Properties of Pigment Epithelium-Derived Factor (PEDF) in Cardiometabolic Disorders." *Current pharmaceutical design* 15(9): 1027–33. doi:10.2174/138161209787581940.
- Yamagishi, Sho Ichi, Hisashi Adachi, Akio Abe, Takako Yashiro, Mika Enomoto, Kumiko Furuki, Asuka Hino, et al. 2006. "Elevated Serum Levels of Pigment Epithelium-Derived Factor in the Metabolic Syndrome." *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 91(6): 2447–50. doi:10.1210/JC.2005-2654.
- Yamagishi, Sho Ichi, Yosuke Inagaki, Kazuo Nakamura, Riichiro Abe, Tadamichi Shimizu,

- Akihiko Yoshimura, and Tsutomu Imaizumi. 2004. "Pigment Epithelium-Derived Factor Inhibits TNF-Alpha-Induced Interleukin-6 Expression in Endothelial Cells by Suppressing NADPH Oxidase-Mediated Reactive Oxygen Species Generation." *Journal of molecular and cellular cardiology* 37(2): 497–506. doi:10.1016/J.YJMCC.2004.04.007.
- Yamagishi, Sho Ichi, S. Kikuchi, K. Nakamura, T. Matsui, T. Makino, O. Norisugi, T. Shimizu, H. Inoue, and T. Imaizumi. 2006. "Pigment Epithelium-Derived Factor (PEDF) Blocks Angiotensin II-Induced T Cell Adhesion to Endothelial Cells by Suppressing Intercellular Adhesion Molecule-1." *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme* 38(8): 546–48. doi:10.1055/S-2006-949529.
- Yamagishi, Sho Ichi, Takanori Matsui, Katsuhiko Takenaka, Kazuo Nakamura, Masayoshi Takeuchi, and Hiroyoshi Inoue. 2009. "Pigment Epithelium-Derived Factor (PEDF) Prevents Platelet Activation and Aggregation in Diabetic Rats by Blocking Deleterious Effects of Advanced Glycation End Products (AGEs)." *Diabetes/metabolism research and reviews* 25(3): 266–71. doi:10.1002/DMRR.906.
- Yamagishi SI. 2010a. "Pathophysiological Role of Pigment Epithelium-Derived Factor (PEDF) in Hepatic Disorder." *Curr Med Chem* 17(19): 1995–2000.
- Yamagishi SI, Matsui T. 2010b. "Anti-Atherothrombogenic Properties of PEDF." *Curr Mol Med* 10(3): 284–91.
- Yamahara, Kenichi, Hiroshi Itoh, Tae Hwa Chun, Yoshihiro Ogawa, Jun Yamashita, Naoki Sawada, Yasutomo Fukunaga, et al. 2003. "Significance and Therapeutic Potential of the Natriuretic Peptides/CGMP/CGMP-Dependent Protein Kinase Pathway in Vascular Regeneration." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100(6): 3404–9. doi:10.1073/PNAS.0538059100.
- Yazawa, Masahiko, Orsolya Cseprekal, Ryan A. Helmick, Manish Talwar, Vasanthi Balaraman, Pradeep S.B. Podila, Sallyanne Fossey, et al. 2020. "Association between Longer Hospitalization and Development of de Novo Donor Specific Antibodies in Simultaneous Liver-Kidney Transplant Recipients." *Renal failure* 42(1): 40–47. doi:10.1080/0886022X.2019.1705338.
- Yepes-Calderón, Manuela, Camilo G. Sotomayor, Rijk O.B. Gans, Stefan P. Berger, Henri

- G.D. Leuvenink, Dimitrios Tsikas, Ramón Rodrigo, Gerjan J. Navis, and Stephan J.L. Bakker. 2020. “Post-Transplantation Plasma Malondialdehyde Is Associated with Cardiovascular Mortality in Renal Transplant Recipients: A Prospective Cohort Study.” *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 35(3): 512–19. doi:10.1093/NDT/GFZ288.
- Yilmaz, Mahmut Ilker, Mutlu Saglam, Kayser Caglar, Erdinc Cakir, Taner Ozgurtas, Alper Sonmez, Tayfun Eyileten, et al. 2005. “Endothelial Functions Improve with Decrease in Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) Levels after Renal Transplantation.” *Transplantation* 80(12): 1660–66. doi:10.1097/01.TP.0000183750.22675.BE.
- Yoshida, Yumiko, Sho Ichi Yamagishi, Takanori Matsui, Yuko Jinnouchi, Kei Fukami, Tsutomu Imaizumi, and Ryoji Yamakawa. 2009. “Protective Role of Pigment Epithelium-Derived Factor (PEDF) in Early Phase of Experimental Diabetic Retinopathy.” *Diabetes/metabolism research and reviews* 25(7): 678–86. doi:10.1002/DMRR.1007.
- Zadražil, Josef, Pavel Štrebl, Karel Krejčí, Vladko Horčíčka, Pavel Horák, Jitka Vostálová, Adéla Zdařilová, Markéta Kajabová, and Petr Schneiderka. 2010. “Effect of Different Calcineurin Inhibitors on AOPP and TAS after Kidney Transplantation.” *Clinical biochemistry* 43(6): 559–65. doi:10.1016/J.CLINBIOCHEM.2010.01.003.
- Zakeri, Rosita, and John C. Burnett. 2011. “Designer Natriuretic Peptides: A Vision for the Future of Heart Failure Therapeutics.” *Canadian journal of physiology and pharmacology* 89(8): 593–601. doi:10.1139/Y11-048.
- Zamiri, Parisa, Sharmila Masli, J. Wayne Streilein, and Andrew W. Taylor. 2006. “Pigment Epithelial Growth Factor Suppresses Inflammation by Modulating Macrophage Activation.” *Investigative ophthalmology & visual science* 47(9): 3912–18. doi:10.1167/IOVS.05-1267.
- Zhang, Tao, Jianrong Guo, Jian Gu, Ke Chen, Huili Li, and Jiliang Wang. 2019. “Protective Role of MTOR in Liver Ischemia/Reperfusion Injury: Involvement of Inflammation and Autophagy.” *Oxidative medicine and cellular longevity* 2019. doi:10.1155/2019/7861290.
- Zoccali, Carmine, Stefanie M. Bode-Böger, Francesca Mallamaci, Frank Antonio Benedetto,

- Giovanni Tripepi, Lorenzo Salvatore Malatino, Alessandro Cataliotti, et al. 2001. “Plasma Concentration of Asymmetrical Dimethylarginine and Mortality in Patients with End-Stage Renal Disease: A Prospective Study.” *Lancet (London, England)* 358(9299): 2113–17. doi:10.1016/S0140-6736(01)07217-8.
- Zoccali, Carmine, Francesca Mallamaci, and Giovanni Tripepi. 2003. “Traditional and Emerging Cardiovascular Risk Factors in End-Stage Renal Disease.” *Kidney international. Supplement* 63(85). doi:10.1046/J.1523-1755.63.S85.25.X.
- Zsíros, Noémi, Péter Koncsos, Hajnalka Lőrincz, Ildikó Seres, Mónika Katkó, Anita Szentpéteri, Viktória E. Varga, et al. 2016. “Paraoxonase-1 Arylesterase Activity Is an Independent Predictor of Myeloperoxidase Levels in Overweight Patients with or without Cardiovascular Complications.” *Clinical biochemistry* 49(12): 862–67. doi:10.1016/J.CLINBIOCHEM.2016.03.011.
- Zuo, Jiao, Lyubov Chaykovska, Chang Chu, Xin Chen, Ahmed A. Hasan, Bernhard K. Krämer, Martin Tepel, and Berthold Hocher. 2022. “Head-to-Head Comparison of Oxidative Stress Biomarkers for All-Cause Mortality in Hemodialysis Patients.” *Antioxidants (Basel, Switzerland)* 11(10). doi:10.3390/ANTIOX11101975.



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 eszkalációja: 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 alapjául szolgáló közleményekre):
7,7**

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

Debrecen, 2024.08.30.



13. Fűggelék