

ПЕНТРАКСИН 3 - НОВ ПРОГНОСТИЧЕН БИОМАРКЕР ЗА ЕНДОТЕЛНА ДИСФУНКЦИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ESRD

Диана Ненова, Светла Стайкова

*Клиника по нефрология, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна,
УС по нефрология и токсикология, Втора катедра по вътрешни болести,
Факултет по медицина, Медицински университет – Варна*

PENTRAXIN 3 – A NOVEL PROGNOSTIC BIOMARKER FOR ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN ESRD PATIENTS

Diana Nenova, Svetla Staykova

*Clinic of Nephrology, St. Marina University Hospital, Varna
TS Nephrology, Hemodialysis and Toxicology, Second Department of Internal Diseases,
Faculty of Medicine, Medical University of Varna*

РЕЗЮМЕ

Ендоделната дисфункция е често срещана характеристика в уремичната среда, която се развива сравнително рано в патогенезата на ХБЗ, свързана е с хронично възпаление и предсказва сърдечносъдови събития и неблагоприятен изход при пациентите.

Целта на този преглед е да представи пентраксин 3 (PTX3) като нов прогностичен биомаркер, чиито плазмени нива са значително по-точни при прогнозирането на резултата, показват достоверна връзка с други възпалителни маркери, с нарушения в липидната обмяна и адипокините и са независим рисков фактор за влошен резултат, малнутриция и СС риск при пациенти на ХД.

Докладвани са значително повишени нива на PTX3 при пациенти с ESRD, като същите са свързани със съдова резистентност, ускорена атеросклероза и добре корелират с доказани във времето маркери, отразяващи ендотелната дисфункция. При пациенти на ХД нивата на PTX3 варират повече от CRP и хронично високата им концентрация за повече от три месеца се свързва с повишена СС смъртност. Въпреки повишената РНК експресия в мастната тъкан, високите нива на PTX3 се свързват напротив с влошен хранителен статус и малнутриция. Установено е, че самата диализна процедура индуцира допълнително производство на PTX3, което поставя въпроса за подобрена биосъвместимост на ХД мембрани, изследване ефекта на high flux-ХД и online хемодиафилтрацията върху плазмените му нива. Докладвани са също отрицателни корелации на PTX3 с албуминурията при диабетици в различни стадии на диабетна нефропатия, както и на PTX3 с GFR в ранните етапи на ХБЗ, което поставя въпроса за предиктивната му роля и значението му за възникване и прогресия на ХБЗ.

В заключение изложените нерешени проблеми, както и все още твърде високата смъртност в непрекъснато нарастващата популация от пациенти с ESRD, определят PTX3 като обещаващ маркер, който може да промени прогнозата на ранен етап, във връзка с което са необходими комплексни изследвания и разработване на стратегия за неговото терапевтично повлияване.

Ключови думи: прогностичен биомаркер, ендоделната дисфункция, ХБЗ, хемодиализа

ABSTRACT

Endothelial dysfunction is a common feature in the uremic environment that develops relatively early in the pathogenesis of CKD. It is associated with chronic inflammation, and predicts both cardiovascular events and adverse patient outcomes.

The aim of this review is to present Pentraxin 3 (PTX3) as a new prognostic biomarker with plasma levels that exhibit notably enhanced accuracy in outcome prediction. It demonstrates a consistent correlation with other inflammatory markers, disorders of lipid metabolism, and adipokines, and functions independently as a risk factor for unfavorable outcomes, malnutrition, and cardiovascular risks in patients undergoing hemodialysis (HD).

ESRD patients exhibit notably elevated PTX3 levels, aligned with heightened vascular resistance and accelerated atherosclerosis, effectively aligning with well-established markers of endothelial dysfunction. In HD patients, PTX3 levels display more

variation compared to CRP, and their sustained elevation over three months associates with an augmented risk of cardiovascular mortality. Paradoxically, heightened PTX3 levels, despite increased RNA expression in adipose tissue, coincide with poorer nutritional status and malnutrition. Notably, dialysis procedures themselves stimulate additional PTX3 production, prompting inquiries into the enhanced biocompatibility of HD membranes and exploring the effects of high-flux HD and online hemodiafiltration on plasma PTX3 levels. Furthermore, negative correlations between PTX3, albuminuria in diabetics at various stages of diabetic nephropathy, and PTX3 and GFR in early CKD stages challenge its predictive role and relevance in disease onset and progression.

In conclusion, the highlighted unresolved issues, along with the persistently elevated mortality rate within the rapidly growing ESRD patient population, position PTX3 as a promising marker capable of altering prognoses in the early stages. Therefore, it is necessary to conduct more complex studies and develop a strategic approach, considering its potential therapeutic implications.

Keywords: prognostic biomarker, endothelial dysfunction, CKD, hemodialysis

ВЪВЕДЕНИЕ

В световен мащаб общият брой на хората, нуждаещи се от бъбречно заместителна терапия (БЗТ), надхвърля 850 млн. По данни на годишния доклад от 2017 г. на European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association (ERA EDTA), в края на 2016 г. за Европа общият брой на лицата с хронично бъбречно заболяване (ХБЗ) V стадий е 564 638 души, като над 80% са на хемодиализа (ХД) (7,9,16). Въпреки отбелязания напредък незадоволителните резултати в диализната популация показват, че подобрената грижа за пациента все още не е достатъчна за повишаване на преживяемостта. Според доклада на United States Renal Data System за 2018 г. за периода 2001–2016 г. относителните нива на смъртност са намалели с 29%, но въпреки всичко тя продължава да бъде твърде висока (19,20). Това определя и значимостта на въпроса за разработване на стратегии за подобряване на преживяемостта, както и за изясняване на основните фактори, които я повлияват.

Водеща причина за смърт в диализната популация са сърдечносъдовите заболявания (ССЗ). Докато в общата популация се наблюдава спад на сърдечносъдовата (СС) смъртност, подобна тенденция не се наблюдава при пациенти на диализа - приблизително 50% от смъртните случаи се дължат на ССЗ. Това несъответствие се дължи отчасти на високата коморбидност и напредналата възраст при пациентите на ХД - приблизително 40% са диабетици; средната възраст е приблизително 65 г., около 20% са на възраст >75 г., а голяма част от пациентите още при включването имат данни за тежка левокамерна хипертрофия. Не бива

да се negliжират и фактори като хиперлипидемията, контрола на артериалната хипертония, хиперфосфатемията с вторичния хиперпаратиреоидизъм и развитието на съдови калцификати (7,19,20).

Ендотелната дисфункция е често срещана характеристика в уремичната среда, която се развива сравнително рано в патогенезата на ХБЗ и предсказва сърдечносъдови събития и неблагоприятен изход при пациентите. Наличието на ендотелна дисфункция е свързано с персистиращо възпаление, което доказано повишава риска от СС смърт както при бъбречни, така и при небъбречни популации. Пациентите с ХБЗ и особено тези с ESRD са предразположени към развитие на хронично възпаление както поради повишено производство, така и поради намален клирънс на провъзпалителни цитокини (1,2).

ЦЕЛ

Целта на този преглед е да представи пентраксин 3 (РТХ3) като нов прогностичен биомаркер, чиито плазмени нива са значително по-точни при прогнозирането на резултата, показват достоверна връзка с други възпалителни маркери, с нарушения в липидната обмяна и адипокините и са независим рисков фактор за влошен резултат, малнутриция и СС риск при пациенти на ХД.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Направен е подробен преглед и анализ на литературните източници по темата в световноизвестните научни бази данни, като са разгледани методиката, основните предимства, недостатъци и възможни рискове на изслед-

ваната технология. Оценена е възможността за рутинна употреба в клиничната практика и сравнимостта с широко прилаганите методи.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

При пациенти на ХД плазмените нива на CRP и IL-6 са значително повишени в сравнение с общата популация и са силни предиктори за смърт през следващите години. Освен това степента на коронарна калцификация и скоростта на нейната прогресия корелират добре с нивата на CRP. Трябва да се има предвид обаче, че традиционните възпалителни маркери, особено CRP, могат да бъдат израз на системно възпаление и инфекция, влияят се от твърде много фактори, които повлияват стратификацията на СС риск и не отразяват точно ендотелната дисфункция (1,2,14).

Пентраксин 3 (PTX3) е нов биомаркер, чийто плазмени нива са значително по-точни при прогнозирането на резултата, показват достоверна връзка с други възпалителни маркери, с нарушения в липидната обмяна и адипокините и са независим рисков фактор за влошен резултат, малнутриция и СС риск при пациенти на ХД.

„Суперсемејството“ пентраксини включва дълги и къси структури. CRP и серумен амилоид Р (SAP) са прототипи на късите пентраксини. PTX3 е клониран в края на 80-те години на миналия век и се счита за прототип на дългото пентраксиново рамо, като неговите гени и протеинови последователности са почти два пъти по-големи от тези на CRP и SAP. PTX3 е ключова молекула, играеща сложни регулаторни роли на кръстопътя на вродения имунитет, възпалението и възстановяването на тъканите (3,5,6,8).

Въпреки че и CRP, и PTX3 са протеини на острата фаза, те се различават по своите продуциращи клетки и индуциращи стимули. Докато CRP и SAP се произвеждат главно в черния дроб в отговор на IL-6, отразявайки системен отговор, PTX3 се произвежда локално от широк спектър стромални и миелоидни клетки, включително ендотелни клетки, моноцити, и фибробласти, но не и хепатоцити. Първичните провъзпалителни сигнали IL-1 β и TNF α , или бактериални части, ангажиращи Toll-подобни рецептори като бактериални липополизахариди, флагелин и протеини на външната мембра-

на, са основни индуктори на PTX3, докато IL-6 е неефективен (2,3,11, 17).

В циркулацията PTX3 съществува като мултимери, предимно декамери с молекулно тегло 440 kDa. Физиологичната му функция е подобна на CRP и SAP. Подобно на CRP, PTX3 се свързва с апоптотични клетки и микроорганизми, като служи за опсонизиране на тези структури. PTX3 се свързва с фракцията C1q, индуцира активирането на комплемента и по този начин улеснява фагоцитозата и унищожаването им. Чрез опсонизиране на апоптотичните клетки PTX3 също инхибира тяхното разпознаване от дендритни клетки и контролира автоимунитета (3). Нивата му се повишават драматично по време на сепсис и ендотоксичен шок, но също и при миокарден инфаркт, както и след оперативно лечение. Доказано е че, повишаването му след инфаркт или по време на пристъп на нестабилна ангина пекторис предсказва изхода (5,6,8,10).

Няколко проучвания докладват значително повишени нива на PTX3 при пациенти с ESRD и независима връзка с атеросклероза и повишен риск от смърт както от ССЗ, така и от всякакви причини (2,18,23,24). Установени са различни зависимости, свързващи PTX3 с други показатели, отразяващи хронично възпаление и ендотелна дисфункция, хранителен статус, анемичен синдром, микроалбуминурия, както и пряка зависимост между PTX3 и GFR. Последната е обещаваща като предиктор за развитие и/или прогресия на ХБЗ. Проучване в Берлин на Voehtme et al. изследва нивата на PTX3, CRP, IL-6 и връзката им с коронарна (CAD) и/или периферна артериална болест (PAD) при 4 групи пациенти - на ХД, на перитонеална диализа (ПД), с ХБЗ III–IV ст. и здрави контроли. Оценява се също GFR, остатъчна бъбречна функция, продължителност на БЗТ, ИТМ, съпътстващи заболявания, приложена еритропоетинова доза. Клинично нестабилни пациенти и такива с тумори, възпалителни заболявания, васкулити или на имunosупресивна терапия са били изключени от проучването (2).

Получените резултати демонстрират значително по-високи плазмени нива на PTX3 при пациенти на ХД ($5,8 \pm 0,6$ ng/ml) в сравнение с другите три групи. Не са установени значими разлики между пациентите на ПД ($1,5 \pm 0,4$ ng/ml), тези с ХБЗ III–IV стадий ($1,5 \pm 0,4$ ng/ml) и

контролите ($0,76 \pm 0,2$ ng/ml). Обратно, нивата на CRP са повишени и в трите групи с ХБЗ (ХД: $0,8 \pm 0,2$ mg/dl; ПД: $1,1 \pm 0,2$ mg/dl; ХБЗ III–IV ст.: $0,9 \pm 0,2$ mg/dl) в сравнение с нормалните индивиди ($0,12 \pm 0,03$ mg/dl), но без значима разлика между трите групи с ХБЗ. По отношение на IL-6 най-високи плазмени нива се наблюдавани при пациентите на ПД ($10,8 \pm 1,3$ pg/ml), следвани от пациенти на ХД ($8,2 \pm 0,8$ pg/ml), ХБЗ III–IV ст. ($4 \pm 0,8$ pg/ml) и нормални индивиди ($2,5 \pm 0,5$ pg/ml). Установени са по-високи нива на РТХЗ, CRP и IL-6 при пациентите със съдово засягане - CAD или PAD, в сравнение с пациентите без тези заболявания. Разликата е сигнификантна и най-голяма за нивата на РТХЗ, следвана от IL-6, докато при CRP тази разлика е без статистическа значимост. Последното поставя въпроса за участието на други пентраксини и по-специално РТХЗ в патогенезата на атеросклерозата и CAD (2).

По данни на Voehtme et al. самата диализна процедура индуцира производството на РТХЗ. Докладвано е значително покачване нивата на РТХЗ на 180 минута от ХД в кръвни проби, инкубирани в продължение на 96 часа (2). ХД като БЗТ индуцира в по-голяма степен ендогенно производство на РТХЗ в сравнение с ПД, което вероятно е израз на мембранна бионесъвместимост. Трябва да се има предвид, че проведените до момента проучвания са с low flux диализатори, което поставя въпроса как се държи РТХЗ по отношение на high flux ХД и online-ХДФ и могат ли последните да бъдат инструменти за терапевтично повлияване и редукция на риска. Самата молекула на РТХЗ, както вече се спомена, има молекулно тегло от 40kDa, но в циркулацията се сглобява до мултимери с маса 440kDa (2). Това изключва по-ниските нива на РТХЗ при ПД да са свързани с повишено очистиране, въпреки че към момента не е изследвана концентрацията му в перитонеален диализат. Предвид изложеното дотук, е необходимо разработване на нови терапевтични стратегии с подобрена биосъвместимост на мембраните, редукция на РТХЗ нива и оптимизиране на ендотелната дисфункция и хроничното възпаление с оглед редукция на риска и подобрена прогноза и качество на живот при пациентите на ХД.

При пациенти на БЗТ има силна положителна корелация между РТХЗ и приложената сед-

мичната доза еритропоетин, както и с давността на БЗТ. По този начин по-дългото време на БЗТ, докладвано от Voehtme et al. при пациентите, провеждащи ХД, може да обясни по-високите нива на РТХЗ. При коригиран модел за този фактор обаче нивата на РТХЗ остават значително по-високи при ХД пациенти (коригирани нива: $5,5 \pm 0,52$, CI: $4,46$ – $6,5$ ng/ml) в сравнение с пациенти на ПД ($2,0 \pm 0,62$, CI: $0,79$ – $3,3$ ng/ml) (2). Тези зависимости демонстрират влошаване на анемичния синдром на фона на повишените нива на РТХЗ, а както е известно, анемията е независим рисков фактор за левокамерна хипертрофия и ХЛСН - механизъм, който допълнително повишава СС риск и влошава клиничния резултат. Не е установена корелация на РТХЗ с CRP и IL-6, докато корелацията между CRP и IL-6 е силно значима ($R=0,41$, $P<0,001$) (2,6).

Проучване на Witasp et al. потвърждава гореизложените резултати, но изследва и експресията на иРНК РТХЗ в подкожна и висцерална мастна тъкан, както и ex vivo съдовата резистентност на подкожни артерии при пациенти с ХБЗ - на ХД и преддиализа (III–IV ст.) и здрави контроли. Установява се връзка между значително повишените плазмени нива на РТХЗ при пациентите и експресията на иРНК РТХЗ в подкожна и висцерална мастна тъкан. Такава връзка липсва при контролите, при които експресията не зависи от циркулиращия РТХЗ. Освен това пациентите със ССЗ и ХБЗ имат значително по-висок циркулиращ РТХЗ, както и РНК експресия в подкожна мастна тъкан в сравнение с пациентите с ХБЗ без ССЗ. Установява се също значителна положителна корелация на плазмения РТХЗ, респ. РНК експресията с нивата на асиметричния диметил аргинин (АДМА), доказан фактор на ендотелната дисфункция (23,24).

Съобщенията демонстрират повишена съдова резистентност ex vivo на изолираните подкожни артерии, която корелира както с експресията в мастната тъкан, така и с плазмените нива на РТХЗ ($p<0,05$). Такава корелация не се установява за другите възпалителни маркери, обсъждани в генезата на ендотелната дисфункция (24). РТХЗ играе уникална роля в регулирането на ендотелната дисфункция, което се подкрепя и от факта, че същият корелира силно с нивата на АДМА и много слабо с

останалите провъзпалителни молекули, които са по-скоро израз на системен възпалителен процес. Доказателство за това са и докладваните от други проучвания силни положителни корелации на повишените нива на РТХ3 с албуминурия при пациенти с диабетна нефропатия и тяхната редукция след 12-седмично лечение с АСЕ инхибитор (21,22,25).

Въпреки повишената експресия в подкожна и висцерална мастна тъкан, както и повишените нива на РТХ3 при пациенти с ESRD има съобщения за сигнификантни отрицателни корелации на РТХ3 с ИТМ, серумния албумин и адипонектин, както и обиколка на талия и размер на кожна гънка при тези пациенти. Това демонстрира, че в условията на уремичната среда високите пентраксинови нива са свързани с влошен хранителен статус на пациентите, който е допълнителен предиктор за неблагоприятен изход (4,12,13,24). Както е известно, серумният албумин е независим рисков фактор за смърт при тези пациенти. Това противоречие в резултата в сравнение с общата популация показва, че функцията на провъзпалителните мастни цитокини е значително променена в условията на уремия, което налага допълнителни изследвания за установяване на ролята на мастната тъкан в пентраксиновите пътища и ендотелната дисфункция (15,23).

Интерес представлява фактът, че няколко проучвания на пациенти в ранен етап на ХБЗ установяват силна отрицателна корелация на РТХ3 с GFR ($p < 0,0001$). Witasp et al. съобщават също, че нивата на РТХ3 значително намаляват след бъбречна трансплантация, което свързват с подобрен бъбречен клирънс (24). Това поставя въпроса дали РТХ3 освен като предиктор на влошен резултат и повишен СС риск при ESRD може да се използва и като маркер за прогресия на ХБЗ още в ранните етапи. Данни от проучването PIVUS и ULSAM демонстрират, че при коригиран модел за възраст, пол, наличие на ССЗ и CRP в двете кохорти с начален GFR > 60 ml/min нивата на РТХ3 имат предиктивен характер и предсказват възникване на ХБЗ след пет години при Odds Ratio 1.37 (95%CI 1.07–1.77, $p < 0.05$) (18). В кохортата ULSAM изходната концентрация на РТХ3 при индивиди с GFR > 60 ml/min е значително свързана с 33% повишен риск от развитие на ХБЗ след 5 години. Увеличението и с 1SD се асоциира с нама-

ляване на GFR при коригиран модел от 2,5мл/мин ($r = -2,47$, CI 95% -4.0 - -0.9, $p = 0.002$). В кохортата PIVUS увеличение от 1ng/ml при 5-годишния период на проследяване е свързан с намаляване на GFR от 0.25 мл/мин ($r = -1.2$, CI95% -1.8 - -0.6, $p < 0.001$). Тези резултати разширяват и потвърждават предишни доказателства, че възпалителните процеси се активират още в ранните стадии на ХБЗ и водят до увреда на бъбречната функция, но повечето проучвания са фокусирани върху нивата на РТХ3 при пациенти с ESRD. Необходими са допълнителни изследвания за ролята му при ендоваскуларното възпаление и микроваскуларното засягане в бъбреците, тъй като дори и в лека степен загубата на нефронна маса повишава СС риск (18).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

РТХ3 е нов прогностичен маркер за повишен СС риск и ендотелна дисфункция при пациенти с ESRD. Повишените му нива са силно свързани със съдова резистентност, ускорена атеросклероза и добре корелират с доказани във времето маркери, отразяващи ендотелната дисфункция. При пациенти на ХД нивата на РТХ3 варират повече от CRP и хронично високата им концентрация за повече от три месеца се свързва с повишена СС смъртност (14). Самата диализна процедура индуцира допълнително производство на РТХ3, което поставя въпроса за подобрена биосъвместимост на ХД мембрани, изследване ефекта на HF-ХД и OL-ХДФ върху плазмените му нива и разработване на стратегии за тяхната редукция с оглед подобрена прогноза и качество на живот на пациентите. При пациенти на ХД въпреки повишената РНК експресия в мастната тъкан високите нива на РТХ3 се свързват напротив с влошен хранителен статус и малнутриция, докато в общата популация именно затлъстяването е доказан рисков фактор за хронично възпаление, ендотелна дисфункция и повишен СС риск (15). Установените отрицателни корелации на РТХ3 с албуминурията при диабетици в различни стадии на диабетна нефропатия, както и на РТХ3 с GFR в ранните етапи на ХБЗ поставя въпроса за предиктивната му роля и значението му за възникване и прогресия на ХБЗ (18,25). Горезложениите нерешени проблеми, както и все още твърде високата смъртност в непрекъснатото нарастващата популация от па-

циенти с ESRD определят PTX3 като обещаващ маркер, който може да промени прогнозата на ранен етап, във връзка с което са необходими комплексни изследвания и разработване на стратегия за неговото терапевтично повлияване.

ЛИТЕРАТУРА

- Baigent C, Burbury K, Wheeler D. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure, *Lancet*, 2000, vol. 356 (pg. 147-152)
- Boehme M. and others, Pentraxin 3 is elevated in haemodialysis patients and is associated with cardiovascular disease, *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 22, Issue 8, August 2007, Pages 2224–2229, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfl747>
- Bottazzi B, Garlanda C, Salvatori G, et al. Pentraxins as a key component of innate immunity, *Curr Opin Immunol*, 2006, vol. 18 (pg. 10-15)
- Cordeiro AC, Qureshi AR, Stenvinkel P, Heimbürger O, Axelsson J, et al. (2010) Abdominal fat deposition is associated with increased inflammation, protein-energy wasting and worse outcome in patients undergoing haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 25: 562–568.
- Dubin R, Li Y, Ix JH, Shlipak MG, Whooley M, et al. (2012) Associations of pentraxin-3 with cardiovascular events, incident heart failure, and mortality among persons with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study. *Am Heart J* 163: 274–279. sion is increased in obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 301: E1254–1261.
- Hampel DJ, Pratschke J, May G, Reinke P, Schindler R. Living kidney donation: anemia and inflammation in the early postoperative period, *Transplant Proc*, 2006, vol. 38 (pg. 661-663)
- Henrich L.W., Burkart J. (2020) Patient survival and maintenance dialysis In J.Berns , A. Lam (Eds.), *UptoDate*. [updated 2020; cited 30 Sept 2021] Available from https://www.uptodate.com/contents/patient-survival-and-maintenance-dialysis?topicRef=1836&source=see_link
- Jung HH, Kim SW, Han H. Inflammation, mineral metabolism and progressive coronary artery calcification in patients on haemodialysis, *Nephrol Dial Transplant*, 2006, vol. 21 (pg. 1915-1920)
- Kramer A, Pippias M, Noordzij M, Stel VS, Andrusev AM, Aparicio-Madre MI, et al. The European renal association - European Dialysis and transplant association (ERA-EDTA) registry annual report 2016: a summary. *Clin Kidney J.* 2019;12(5):702–20.
- Latini R, Maggioni AP, Peri G, et al. Prognostic significance of the long pentraxin PTX3 in acute myocardial infarction, *Circulation*, 2004, vol. 110 (pg. 2349-2354)
- Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis, *Circulation*, 2002, vol. 105 (pg. 1135-1143)
- Miyamoto T, Rashid Qureshi A, Heimbürger O, Barany P, Carrero K, et al. (2011) Inverse relationship between the inflammatory marker pentraxin-3, fat body mass, and abdominal obesity in end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 6: 2785–2791.
- Miyamoto T, Rashid Qureshi A, Heimbürger O, Bárány P, Carrero K, Sjöberg B, Lindholm B, Stenvinkel P, Carrero JJ. Inverse relationship between the inflammatory marker pentraxin-3, fat body mass, and abdominal obesity in end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Dec;6(12):2785-91. doi: 10.2215/CJN.02320311. PMID: 22157708; PMCID: PMC3255358.
- Oh J, Wunsch R, Turzer M, et al. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure, *Circulation*, 2002, vol. 106 (pg. 100-105)
- Osorio-Conles O, Guitart M, Chacon MR, Maymo-Masip E, Moreno-Navarrete JM, et al. (2011) Plasma PTX3 protein levels inversely correlate with insulin secretion and obesity, whereas visceral adipose tissue PTX3 gene expres
- Pippias M, Kramer A, Noordzij M, Afentakis N. et al The European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association Registry Annual Report 2014: a summary. *Clin Kidney J.* 2017 Apr;10(2):154-169.
- Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease, *N Engl J Med*, 1999, vol. 340 (pg. 115-126)
- Sjöberg B, Qureshi A, Heimbürger O, Stenvinkel P, Lind L, Larsson A, Bárány P, Årnlov P -Association between levels of pentraxin 3 and incidence of chronic kidney disease in the elderly, *Journal of Internal Medicine*, Vol 279, Issue 2 2016 <https://doi.org/10.1111/joim.12411>
- Tattersall J, Martin-Malo A, Pedrini L, et al. EBPG guideline on dialysis strategies. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 Suppl 2: ii5
- United States Renal Data System. 2018 USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD 2018.
- Uzun S, Ozari M, Gursu M, Karadag S, Behlul A, Sari S, Koldas M, Demir S, Karaali Z, Ozturk S. Changes in the inflammatory markers with advancing stages of diabetic nephropathy and the role of pentraxin-3. *Ren Fail.* 2016 Sep;38(8):1193-8. doi: 10.1080/0886022X.2016.1209031. Epub 2016 Jul 19. PMID: 27436699
- Wang R, Zhang J, Hu W. Association of serum pentraxin 3 concentrations with diabetic nephropathy. *J Investig Med.* 2016 Aug;64(6):1124-7. doi: 10.1136/jim-2016-000082. Epub 2016 May 27. PMID: 27233528.
- Witasap A, Carrero JJ, Heimbürger O, Lindholm B, Hammarqvist F, et al. (2011) Increased expression of pro-inflammatory genes in abdominal subcutaneous fat in advanced chronic kidney disease patients. *J Intern Med* 269: 410–419.
- Witasap A., Rydén M, Carrero J, Qureshi A, Nordfors L, Näslund E et al. -Elevated Circulating Levels and Tissue Expression of Pentraxin 3 in Uremia: A Reflection of Endothelial Dysfunction- *PLOS ONE* 8(5), e63493 - May 2013 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063493>

26. Yilmaz MI, Axelsson J, Sonmez A, Carrero JJ, Saglam M, Eyileten T, Caglar K, Kirkpantur A, Celik T, Oguz Y, Vural A, Yenicesu M, Lindholm B, Stenvinkel P. Effect of renin angiotensin system blockade on pentraxin 3 levels in type-2 diabetic patients with proteinuria. Clin J Am Soc Nephrol. 2009 Mar;4(3):53, 5-41. doi: 10.2215/CJN.04330808. Epub 2009 Feb 11. PMID: 19211665; PMCID: PMC2653664.

Адрес за кореспонденция:

*Диана Димчева Ненова
Клиника по нефрология
бул. „Хр. Смирненски“ 1
Варна, 9000
e-mail: diananenova@gmail.com*