A malnutríció-gyulladás komplex szindróma felmérése, valamint kapcsolata a depresszív tünetekkel és a halálozással vesetranszplantált betegek körében

Doktori értekezés

Dr. Czira Mária Eszter

Semmelweis Egyetem
Mentális Egészségtudományok Doktori Iskola

Témavezető: Dr. Novák Márta egyetemi docens, Ph.D.

Hivatalos bírálók: Dr. Wágner László egyetemi adjunktus, Ph.D.
Dr. Dolgos Szilveszter belgyógyász szakorvos, Ph.D.

Szigorlati bizottság elnöke: Prof. Dr. Tringer László egyetemi tanár, Ph.D.
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Gazdag Gábor osztályvezető főorvos, Ph.D.
Dr. Tabák Ádám egyetemi tanársegéd, Ph.D.

Budapest
2011

TARTALOMJEGYZÉK

TARTALOMJEGYZÉK 2

TÁBLÁZATOK JEGYZÉKE 6

ÁBRÁK JEGYZÉKE 7

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE 8

BEVEZETÉS 10

1. SZAKIRODALMI ÁTTEKINTÉS 14

1.1. A KRÓNIKUS VESEBETEGSÉG JELENTŐSÉGE, GYAKORISÁGA, KEZELÉSI MÓDJAI 14

1.2. A MALNUTRÍCIÓ-GYULLADÁS SZINDRÓMA ÁLTALÁNOS LEÍRÁSA 15

1.2.1. Gyulladás 15

1.2.1.1. Citokinek 15

1.2.1.2. Az akut fázis reakció 16

1.2.1.3. A (mikro)inflammáció kialakulása krónikus vesebetegségben 17

1.2.2. Fehérje-energia malnutríció, kahexia 20

1.2.2.1. A kahexia általános leírása 20

1.2.2.2. A fehérje-energia malnutríció kialakulása kialakulása vesebetegekben 21

1.2.2.2.1. Étvágytalanság (anorexia) 21

1.2.2.2.2. Megnövekedett energiafelhasználás 22

1.2.2.2.3. Hypoalbuminémia és izomfehérje-vesztés 23

1.2.2.2.4. A fehérje-energia malnutríció kialakulásához vezető egyéb lehetséges okok 24

1.2.3. A fehérje-energia malnutríció és a gyulladás összefüggése, a malnutríció-gyulladás szindróma kialakulása 25

1.2.4. A malnutríció-gyulladás szindróma súlyosságának felmérése, a malnutríció-gyulladás pontszám 28

1.3. A MALNUTRÍCIÓ-GYULLADÁS SZINDRÓMA ÉS A DEPRESSZIÓ KAPCSOLATA 29

1.3.1. A depresszió jelentősége vesebetegek körében 29

1.3.1.1 A depresszió epidemiológiája 30

1.3.1.1.1. A depresszió epidemiológiája az átlagpopulációban 30

1.3.1.1.2. A depresszió epidemiológiája vesebeteg populációban 31
1.3.2. A malnutríció-gyulladás szindróma és a depresszió kapcsolata *32*
1.3.3. A malnutríció-gyulladás szindróma és a depresszió kapcsolata vesebetegekben *35*
1.4. A MALNUTRÍCIÓ-GYULLADÁS SZINDRÓMA ÉS A MORTALITÁS KAPCSOLATA 36
1.4.1. A vesebetegek mortalitása *36*
1.4.2. A szív- és érrendszeri halálozás hagyományos rizikótényezői *39*
1.4.3. A szív- és érrendszeri halálozás nem hagyományos rizikótényezői *41*
1.4.4. A malnutríció-gyulladás szindróma és a mortalitás kapcsolata vesebetegek körében *43*
1.5. TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEK A MALNUTRÍCIÓS-GYULLADÁSOS ÁLLAPOT JAVÍTÁSÁRA .. 45
2. HIPOTÉZISEK, CÉLKITŰZÉSEK 49
2.1. A MALNUTRÍCIÓ-GYULLADÁS SKÁLA VESETRANSZPLANTÁLT BETEGEKRE VALÓ ADAPTÁLÁSA 49
2.2. A MALNUTRÍCIÓ-GYULLADÁS SZINDRÓMA ÉS A DEPRESSZÍV TÜNETEK KAPCSOLATÁNAK VIZSGÁLATA VESETRANSZPLANTÁLT BETEGEK KÖRÉBEN 49
2.3. A MALNUTRÍCIÓ-GYULLADÁS SZINDRÓMA ÉS A MORTALITÁS KAPCSOLATÁNAK PROSPEKTÍV VIZSGÁLATA VESETRANSZPLANTÁLT BETEGEK KÖRÉBEN 50
3. MÓDSZEREK 51
3.1. BETEGMINTA ÉS ADATGYŰJTÉS 51
3.2. A MALNUTRÍCIÓ-GYULLADÁS SZINDRÓMA FELMÉRÉSE 53
3.3. A DEPRESSZIÓS TÜNETEK MÉRÉSE 54
3.4. LABORATÓRIUMI PARAMÉTEREK MÉRÉSE 54
3.5. TÁRSBETEGSÉGEK FELMÉRÉSE 55
3.6. TRANSZPLANTÁCIÓVAL ÖSSZEFÜGGŐ, ILLETVE DONORADATOK 55
3.7. IMMUNSZUPRESSZÍV TERÁPIA 55
3.8. STATISZTIKAI ANALÍZIS 55
3.8.1. Leíró statisztika és a keresztmetszeti összehasonlító elemzések *55*
3.8.2. Strukturális egyenletek modellezése *56*
3.8.3. Lineáris regressziós analízis *57*
3.8.4. Longitudinális analízis *57*

4. EREDMÉNYEK 59

4.1. A VIZSGÁLT MINTA BEMUTATÁSA 59

4.2. A MALNUTRÍCIÓ-GYULLADÁS SZINDRÓMA FELMÉRÉSE ÉS KORRELÁTUMAI VESETRANSZPLANTÁLT BETEGEK KÖRÉBEN 61

4.2.1. Alapvető tápláltsági és gyulladásos paraméterek a vizsgált mintában 61

4.2.2. A malnutríció-gyulladás pontszám vesetranszplantált betegekre való adaptációjának vizsgálata 63

4.2.2.1. A malnutríció-gyulladás pontszám összefüggése alapvető klinikai, gyulladásos és tápláltsági paraméterekkel 63

4.2.2.2. A malnutríció-gyulladás skála önálló kérdéseinek elemzése 63

4.2.2.3. Strukturális egyenletek modellezése 64

4.3. A MALNUTRÍCIÓ-GYULLADÁS SZINDRÓMA ÉS A DEPRESSZÍV TÜNETEK KAPCSOLATÁNAK VIZSGÁLATA VESETRANSZPLANTÁLT BETEGEK KÖRÉBEN 66

4.3.1. A depresszív tünetek előfordulása a depresszióra magas és alacsony rizikójú csoport összehasonlítása 66

4.3.2. A CES-D pontszámmal összefüggést mutató tényezők 69

4.3.3. Többváltozós analízis 70

4.4. A MALNUTRÍCIÓ-GYULLADÁS SZINDRÓMA ÉS A MORTALITÁS KAPCSOLATÁNAK PROSPEKTÍV VIZSGÁLATA 73

4.4.1. A követés során gyűjtött adatok 73

4.4.2. Többváltozós elemzések 73

5. MEGBESZÉLÉS 76

5.1. A MALNUTRÍCIÓ-GYULLADÁS PONTSZÁM VESETRANSZPLANTÁLT BETEGEKRE VALÓ ADAPTÁLÁSÁNAK MEGBESZÉLÉSE 76

5.2. A MALNUTRÍCIÓ-GYULLADÁS SZINDRÓMA ÉS A DEPRESSZÍV TÜNETEK KAPCSOLATÁNAK MEGBESZÉLÉSE 81

5.3. A MALNUTRÍCIÓ-GYULLADÁS SZINDRÓMA ÉS A MORTALITÁS KAPCSOLATÁNAK MEGBESZÉLÉSE 84

6. AZ EREDMÉNYEK ÖSSZEGZÉSE ÉS AZOK JELENTŐSÉGE 87

7. ÖSSZEFOGLALÁS 89

7.1. SUMMARY 90

8. IRODALOMJEGYZÉK 91

9. SAJÁT KÖZLEMÉNYEK 125

9.1. DISSZERTÁCIÓHOZ KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK 125

9.2. DISSZERTÁCIÓTÓL FÜGGETLEN KÖZLEMÉNYEK 125

10. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS 129

MELLÉKLETEK 131

1. MELLÉKLET A MALNUTRÍCIÓ-GYULLADÁS SKÁLA 131

2. MELLÉKLET CES-D KÉRDŐÍV 132

3. MELLÉKLET CHARLSON TÁRSBETEGSÉG INDEX 133

TÁBLÁZATOK JEGYZÉKE

1. TÁBLÁZAT A vesetranszplantált betegek fenntartó kezelésére leggyakrabban alkalmazott immunszuppresszív szerek, hatásaik és mellékhatásaik 18

2. TÁBLÁZAT A fehérje-energia malnutríció felmérésére használt módszerek 28

3. TÁBLÁZAT Kardiovaszkuláris megbetegedés hagyományos és nem hagyományos rizikótényezői krónikus vesebetegekben 37

4. TÁBLÁZAT A tápláltsági és gyulladásos állapot javítására alkalmazott módszerek 45

5. TÁBLÁZAT A vizsgált minta főbb jellemzői 60

6. TÁBLÁZAT Tápláltsági és gyulladásos paraméterek a vizsgált populációban 62

7. TÁBLÁZAT Nyers és életkorra, nemre, valamint vesefunkcióra korrigált korrelációs együtthatók a MIS pontszám és fontos laboratóriumi, antropometriai és demoráfiai változók között 63

8. TÁBLÁZAT A malnutríció-gyulladás pontszám egyes kérdéseinek a teljes pontszámhoz viszonyított kapcsolatának elemzése 64

9. TÁBLÁZAT Goodness of fit statisztika egy, illetve két látens változós strukturális egyenlet modellekre 65

10. TÁBLÁZAT A depresszióra magas és alacsony rizikójú betegek tulajdonságai 67

11. TÁBLÁZAT Életkorra, nemre és becsült GFR-re korrigált parciális korreláció a CES-D pontszámmal 70

12. TÁBLÁZAT A CES-D pontszámmal független kapcsolatot mutató változók – a lineáris regressziós modell eredménye 71

13. TÁBLÁZAT A malnutríció-gyulladás pontszám összefüggése a kimenetellel időfüggő, competing-risk regressziós analízisben 74

ÁBRÁK JEGYZÉKE

1. ÁBRA A gyulladásos állapot hatása az étvágyszabályozásra 26
2. ÁBRA A malnutríció-gyulladás szindróma okai és következményei dializált betegekben 27
3. ÁBRA A halálozás főbb okai az átültetést követő időszakban 39
4. ÁBRA A vizsgált minta betegszámának alakulása a három bemutatott vizsgálat során 52
5. ÁBRA A keresztmetszeti vizsgálat esetszámának alakulása 59
6. ÁBRA A malnutríció-gyulladás pontszám eloszlása a mintában 61
7. ÁBRA A MIS és a depressziv tünetek kapcsolatát vizsgáló tanulmány betegbeválaszásának folyamatábrája 66
8. ÁBRA A depressziós veszélyeztetettség előfordulása a malnutríció-gyulladás pontszám tercilisei szerint alkotott csoportokban 68
9. ÁBRA A nyers és a többváltozós modell alapján becsült CES-D pontszám a malnutríció-gyulladás pontszám tercilisei szerint alkotott betegcsoportokban 69
10. ÁBRA A vizsgált minta betegszámának alakulása a követéses vizsgálat során 73
11. ÁBRA A medián alatti és feletti MIS pontszámmal rendelkező csoportok többváltozós, időfüggő halálozási (baloldali ábra) és halálozásra cenzorált dialízisre való visszakerülés (jobboldali ábra) kumulatív incidencia görbéje 74
12. ÁBRA A MIS pontszám összefüggése a halálozással (baloldali ábra) és a halálozásra cenzorált dialízisre való visszakerüléssel (jobboldali ábra) időfüggő, többváltozós Cox-regressziós modellben 75

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AGE – ELŐREHALADOTT GLIKÁCIÓS VÉGTERMÉKEK (ADVANCED GLYCATION END-PRODUCTS)

AGFI – ADJUSTED GOODNESS OF FIT INDEX

AGRP – AGOUTI-RELATED PEPTID

AIDS – SZERZETT IMMUNHIÁNYOS SZINDRÓMA (ACQUIRED IMMUNDEFICIENCY SYNDROME)

ANOVA – VARIANCIA ANALÍZIS (ANALYSIS OF VARIANCE)

BIA – BIOELEKTROMOS IMPEDANCIAANALÍZIS (BIOELECTRIC IMPEDANCE ANALYSIS)

BMI – TESTTÖMEGINDEX (BODY MASS INDEX)

CCI – CHARLSON TÁRSBETEGSÉG INDEX (CHARLSON COMMORBIDITY INDEX)

CKD – KRÓNIKUS VESEBETEGSÉG (CHRONIC KIDNEY DISEASE)

CFI – COMPARATIVE FIT INDEX

CPR – C-REAKTÍV PROTEIN

CSA – CYCLOSPORIN A

CT – COMPUTERTOMOGRAPHY

DEXA – DUAL ENERGY X-RAY ABSORPTOMETRY

DOPPS – DIALYSIS OUTCOME PRACTICE PATTERN STUDY

ELISA – SZILÁRD FÁZISÚ SZENDVICS ENZIM-KÖTÖTT IMMUNOASSAY (ENZYME-LINKED SOLID FASE IMMUNOASSAY)

ESEMED/ MHEDEA – THE EUROPEAN STUDY OF THE EPIDEMIOLOGY OF MENTAL DISORDERS/MENTAL HEALTH DISABILITY: A EUROPEAN ASSESSMENT

ESRD – VÉGSTÁDIUMÚ VESEELÉGTELENSÉG (END-STAGE RENAL DIEASE)

FGF-23 – FIBROBLASZT NÖVEKEDÉSI FAKTOR-23 (FIBROBLAST GROWTH FACTOR-23)

GFI – GOODNESS OF FIT INDEX

GFR – GLOMERULÁRIS FILTRÁCIÓS RÁTA (GLOMERULAR FILTRATION RATE)

HGB – HEMOGLOBIN

HLA – HUMÁN LEUKOCITA ANTIGÉN

HR – HAZARD RATIO

IL – INTERLEUKIN

IFN – INTERFERON

IGF – INZULINSZERŰ NÖVEKEDÉSI FAKTOR (INSULINE-LIKE GROWTH FACTOR)

IKT – INTERKVARTILIS TÁVOLSÁG

KI – KONFIDENCIA INTERVALLUM

MC4-R – MELANOKORTIN 4-RECEPTOR

MDRD – MODIFICATION OF DIET IN RENAL DISEASE

MIA – MALNUTRÍCIÓ-GYULLADÁS-ATEROSZKLERÓZIS

MICS – MALNUTRÍCIÓ-GYULLADÁS KOMPLEX SZINDRÓMA (MALNUTRITION-INFLAMMATION COMPLEX SYNDROME)

MINIT-HU – MALNUTRITION-INFLAMMATION IN TRANSPLANT – HUNGARY STUDY

MIS – MALNUTRÍCIÓ-GYULLADÁS SKÁLA / MALNUTRÍCIÓ-GYULLADÁS PONTSZÁM) (MALNUTRITION-INFLAMMATION SCORE – KALANTAR SCORE)

MMF – MIKOFENOLÁT MOFETIL

MRI – MAGNETIC RESONANCE TOMOGRAPHY

mRNS – MESSENGER RNS

MSH – MELANOCYTA STIMULÁLÓ HORMON

NFκB – NUKLEÁRIS FAKTOR KAPPA B

NIR – INFRAVÖRÖS KÖZELI TARTOMÁNY (NEAR INFRARED)

NPY – NEUROPEPTID Y

PEM – FEHÉRJE-ENERGIA MALNUTRÍCIÓ (PROTEIN-ENERGY MALNUTRITION)

PEW – FEHÉRJE-ENERGIA SORVADÁS (PROTEIN-ENERGY WASTING)

POMC – PRO-OPIOMELANOKORTIN

PRA – PANEL REAKTÍV ANTITEST

RMSEA – ROOT MEAN SQUARE ERROR OF APPROXIMATION

SD – STANDARD DEVIÁCIÓ

SE – STANDARD HIBA (STANDARD ERROR)

SEM – STRUKTÚRÁLIS EGYENLETMODELL

SGA – SUBJECTIVE GLOBAL ASSESSMENT

TGF – TRANSZFORMÁLÓ NÖVEKEDÉSI FAKTOR (TRANSFORMING GROWTH FACTOR)

TNF – TUMOR NEKRÓZIS FAKTOR

VS – VERSUS

WHO – EGÉSZSÉGÜGYI VILÁGSZERVEZET (WORLD HEALTH ORGANIZATION)

UCP – SZÉTKAPCSOLÓ FEHÉRJE (UNCOUPLING PROTEIN)

VLDL – NAGYON ALACSONY SŰRŰSÉGŰ LIPORTOTEIN (VERY LOW DENSITY LIPOPROTEIN)

BEVEZETÉS

Az utóbbi évtizedekben a medicina fejlődésével a fejlett országokban élők körében jelentősen megnőtt a születéskor várható élettartam, ami a társadalom fokozatos elöregedését eredményezi. Az egyre hatékonyabb kezelési módoknak köszönhetően egyes krónikus betegségben szenvedő egyének várható élettartama évekkel, olykor évtizedekkel meghosszabbodott. Egyéb krónikus betegségekhez hasonlóan a végstádiumú veseelégtelenség (*end-stage renal disease*, ESRD) előfordulása is folyamatosan növekszik. A betegek átlagéletkora az átlagpopulációhoz hasonlóan jelentősen megnőtt. A krónikus vesebetegség (*chronic kidney disease*, CKD), bár kezelhető, a legtöbb esetben jelenleg nem gyógyítható. Az orvostudomány mai módszereivel legfeljebb a korai stádiumú betegség progressziója lassítható, illetve végstádiumú vesebetegség esetén a vesefunkció pótlására, vesepótló kezelés bevezetésére van lehetőség.

Az utóbbi évtizedek során bekövetkezett jelentős technikai fejlődés ellenére a végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő betegek, főként a dializált betegek halálozása mind a mai napig igen magas. A betegek életminősége más krónikus betegcsoportokhoz viszonyítva is kiemelkedően rossz.

Az átlagpopulációhoz hasonlóan a veseelégtelen betegek esetében is a halálozás nagy részéért a kardiovaszkuláris betegségek tehetők felelőssé. Mivel az ESRD betegek száma folyamatosan nő, a kezelésre fordított költségek pedig az egészségügyi források igen jelentős részét teszik ki, egyre égetőbb szükség van a negatív kimenetelhez vezető tényezők felderítésére és sikeres kezelési stratégiák kialakítására.

A lehetséges okok között, melyek a magasabb halálozási és hospitalizációs arányt magyarázhatják, a krónikus gyulladásos állapot és a fehérje-energia malnutríció (*protein-energy malnutrition*, PEM) a lista élén szerepelnek [1, 2]. Epidemiológiai tanulmányok következetesen erős kapcsolatot találtak a negatív kimenetel és a malnutríció, valamint a gyulladás egyes markerei között, ráadásul számos olyan tényező, mely a két állapot közül az egyiket kiváltja, a másikhoz is vezet [3]. Az alultáplált, kahektikus betegek szervezetében megváltoznak az immunfolyamatok, és az eredetileg védekező céllal kezdődő gyulladásos állapot krónikussá válik. A gyulladás során olyan folyamatok indulnak be, melyek az étvágy csökkenését idézik elő. Az eleve

alultáplált betegek esetében a hosszasan fennálló, gyakran klinikailag nem is érzékelhető gyulladásos állapot, *mikroinflammáció,* tovább növeli a tápanyag- és kalóriaigényt, mely ördögi kört kialakítva további súlyvesztést, főként az izomzat fogyását eredményezi, és súlyos esetben kahexia kialakulásához vezethet. A gyulladás és a malnutríció ilyen szoros együttes fennállásának köszönhetően az állapotot malnutríció-gyulladás komplex szindrómának (*malnutrition-inflammation complex syndrome;* MICS), vagy malnutríció-gyulladás kahexia szindrómának (*malnutrition-inflammation cachexia syndrome;* MICS) nevezik, de gyakran használják a *fehérje-energia malnutríció* (PEM) kifejezést is a MICS szinonimájaként.

Számos próbálkozás történt a MICS, mint komplex, multifaktoriális jelenség felmérésére, melyek során nyilvánvalóvá vált, hogy ez az állapot sokkal összetettebb annál, mintsem hogy egyetlen klinikai vagy laboratóriumi paraméterrel jellemezhető legyen. Annak érdekében, hogy megkönnyítsék a klinikai gyakorlat számára a MICS súlyosságának felmérését, *Kalantar-Zadeh és mtsai*. dializált betegeken kifejlesztettek és validáltak egy szemikvantitatív, részben szubjektív elemeket is magába foglaló pontozóskálát, a malnutríció-gyulladás skálát (*Malnutrition-Inflammation Score*, MIS, *Kalantar-score*). Az ezen a skálán elért pontszám összefüggésben állt tápláltsági és gyulladásos paraméterekkel, vérszegénységgel, valamint előre jelezte a hospitalizációt és a halálozást dializált betegek körében [4].

Annak ellenére, hogy a MICS-t vesebetegek közül eddig elsősorban dializált betegek körében írták le, számos tényező vezethet az állapot kialakulásához vesetranszplantált betegek esetében is: a gazdaszervezet immunreakciója a beültetett vesegraft jelenlétére, az immunszuppresszív szerek folyamatos szedése, a rejekciós epizódok, valamint a csökkent vesefunkció potenciálisan szerepet játszhat a malnutríció és a gyulladásos állapot kialakulásában és fenntartásában.

A MICS során zajló folyamatok egy szabályosan működő szervezet esetén a gyulladás mielőbbi leküzdésére irányulnának. Ilyen mechanizmusok alakítják ki a többek között levertséggel, megnövekedett alvásigénnyel, étvágytalansággal járó un. *„betegség magatartást”* is [5]. Ezek a tünetek jelentős átfedést mutatnak a hangulatzavarok tüneteivel, olyannyira, hogy egyes szerzők a depressziót egyenesen a malnutríció-gyulladás szindróma részének tartják [6].

A depressziós tünetek nemcsak dializált, de vesetranszplantált betegek körében is a szorongásos zavarok mellett a leggyakrabban előforduló pszichés problémát jelentik [7-9]. Az utóbbi időben egyre több bizonyíték szól amellett, hogy a depressziós tünetek és a gyulladásos állapot között kétirányú, komplex összefüggés áll fenn [10, 11]. Mind az átlagpopulációból, mind CKD betegek köréből találkozhatunk olyan vizsgálattal, mely alátámasztja, hogy a gyulladásos citokinek is okozhatnak depresszív tüneteket [12-17], és a depressziós betegek vérében is megemelkedik a gyulladásos paraméterek szintje [18-23]. Mivel a depresszió egyik leggyakoribb tünete az étvágycsökkenés, a gyulladásos állapot során pedig megnövekszik az energiafelhasználás, az alultápláltság, a gyulladás és a depresszió között egy bonyolult, többirányú kapcsolatrendszer valószínűsíthető [6]. Ezt az összefüggést azonban vesetranszplantált betegek körében tudomásom szerint ezidáig nem vizsgálták.

A MICS dializált és még nem dializált CKD betegek körében kapcsolatot mutat a negatív kimenetellel, és önálló kardiovaszkuláris rizikófaktor [1, 3, 24, 25]. Dializált betegek esetében a MICS lehetséges következményei közé tartozik a felgyorsult érelmeszesedésen [26, 27] kívül a megnövekedett oxidatív stressz [28], az eritropoetin érzékenység csökkenése [29, 30], valamint a magasabb megbetegedési és halálozási arány [4, 31]. Dializált betegeken végzett tanulmányok a MIS pontszámot a halálozás független prediktorának találták [4]. Nem ismert azonban hasonló vizsgálat vesetranszplantált betegek köréből.

Értekezésem első részében áttekintem a vonatkozó szakirodalom alapján a malnutríció-gyulladás szindróma kialakulását, felmérésének lehetőségeit, a tünetcsoport fennállásával kapcsolatos tényezőket vesebetegek körében, valamint a depresszív tünetekkel, és a halálozással mutatott kapcsolatát.

Dolgozatom második felében munkacsoportunk saját vizsgálatainak eredményeit mutatom be. Kutatási munkám alapját a MINIT-HU keresztmetszeti vizsgálat képezte, mely 2007. február és augusztus között zajlott a Semmelweis Egyetem Transzplantációs- és Sebészeti Klinikáján, közel 1000 vesetranszplantált beteg bevonásával. A vizsgálat során szocio-demográfiai, anamnesztikus és laboratóriumi adatokat gyüjtöttünk, valamint egy rövid interjú keretében felmértük a betegek tápláltsági és gyulladásos állapotát, illetve felvettük a malnutríció-gyulladás skálát (MIS). A dolgozatban elsőként részletezett vizsgálatban elemzem az eddig csak dializált

betegek körében használt malnutríció-gyulladás skála vesetranszplantált betegekre adaptált változatának megbízhatóságát, és a skálán elért pontszám összefüggéseit klinikai és laboratóriumi paraméterekkel.

A MINIT-HU vizsgálat részeként, kérdőív segítségével felmértük a depressziós tünetek előfordulását is a vizsgált mintában, és a második bemutatásra kerülő vizsgálatban, szintén keresztmetszeti elrendezésben elemzem azok kapcsolatát a malnutríció-gyulladás szindróma súlyosságával.

Végül a MINIT-HU vizsgálatot követéses vizsgálattá terjesztettük ki, melynek során évenként történt adatgyüjtés. Klinikai és laboratóriumi adatokat, a tápláltsági és gyulladásos állapotra vonatkozó, valamint a klinikai kimenetellel kapcsolatos adatokat gyüjtöttünk, és minden alkalommal felvettük a MIS skálát. A dolgozatban harmadikként bemutatásra kerülő vizsgálatban a követés során nyert adatokból prospektív elrendezésben elemzem a malnutríció-gyulladás szindróma halálozással és dialízisre való visszakerüléssel mutatott kapcsolatát.

1. SZAKIRODALMI ÁTTEKINTÉS

1.1. A KRÓNIKUS VESEBETEGSÉG JELENTŐSÉGE, GYAKORISÁGA, KEZELÉSI MÓDJAI

A végstádiumú veseelégtelen betegek száma világszerte növekvő tendenciát mutat. A növekedésben többek között szerepet játszik a vesepótló kezelésekhez való hozzáférés javulása, az átlagpopulációban is növekvő várható élettartam, valamint egyes rizikófaktorok (pl. diabétesz, hipertónia) előfordulásának rohamszerű emelkedése.

Az idült vesebetegség (*chronic kidney disease*, CKD) definíció szerint a vesék strukturális vagy funkcionális károsodása miatt, legalább 3 hónapja fennálló vesefunkció csökkenés (a glomeruláris filtrációs ráta (GFR) 60 ml/perc/1.73m^2 alá csökkenése). Az állapot kezdetben észrevétlenül, de folyamatosan progrediál. A tünetek csak a már súlyosan beszűkült vesefunkció esetén jelentkeznek. A vesefunkció kritikus érték alá csökkenése esetén a szervezet nem képes többé a felhalmozódott méreganyagokat hatékonyan eltávolítani, és kezelés nélkül a betegség elkerülhetetlenül halálhoz vezet. A végstádiumú veseelégtelenség állapotában (*end-stage renal disease* (ESRD)) a betegek vesepótló kezelésre szorulnak. A tudomány mai állása szerint a krónikus vesebetegség nem gyógyítható, de a vesepótló kezelések segítségével jelentősen meghosszabbítható a betegek élete. A kezelési lehetőségek mindegyike nagymértékben befolyásolja a betegek mindennapi életvitelét. A jelenleg rendelkezésre álló vesepótló kezelések: a dialízis (művese kezelés), ezen belül a hemodialízis és a peritoneális (hasi) dialízis valamint a vesetranszplantáció.

A konvencionális hemodialízis alkalmanként négy órás kezelésekből áll, hetente 3-4 alkalommal, kórházban, vagy dialízisközpontban. A kezelés során a beteg vérét egy dializátor gépbe vezetik, és egy egyszer használatos szűrőrendszeren keresztül áramoltatják. Egy-egy kezelés, a dialízisállomásra utazással együtt gyakran a betegek egész napját kitölti. Ez a módszer rendkívül invazív, hiszen a beteg vérét a testén kívül (*extrakorporálisan*) keringetik, és a kezelés szakszerű elvégzése ellenére is bizonyos mennyiségű vérveszteséggel jár.

A peritonealis dialízis elve hasonló a hemodialíziséhez, azonban ebben az esetben a dializáló membrán maga a hashártya. A dializáló folyadékot naponta négyszer-ötször kell cserélni. A módszer előnye, hogy a kezelést a beteg maga végezheti, ezáltal

nagyobb szabadságot biztosít a betegek számára. Hátránya azonban, hogy a beteg részéről jelentős kooperációt és komoly higiéniás feltételeket kíván.

A vesetranszplantáció során holttestből (*cadaver*), vagy élő emberből (*élő donor*) származó, működő vesét ültetnek a beteg hasüregébe. Bár a veseátültetés jelentős műtéti megterheléssel jár, egy jól működő vesegrafttal a betegek teljes életet élhetnek, és elegendő néhány havonta kontrollvizsgálatra járniuk. Az immunszupresszív szerek hosszú távú, esetenként élethosszig tartó szedése azonban a betegek részéről szoros együttműködést igényel, és bizonyos kockázatot is rejt, hiszen megnövekszik például a fertőzések és a daganatos betegségek kialakulásának esélye. Ezen kívül a graftműködés romlásától való folyamatos félelem jelentős pszichés terhet ró a betegekre.

1.2. A MALNUTRÍCIÓ-GYULLADÁS SZINDRÓMA ÁLTALÁNOS LEÍRÁSA

1.2.1. Gyulladás

1.2.1.1. Citokinek

A citokin elnevezés gyűjtőfogalom, mely több tucat, az intercelluláris kommunikációban résztvevő peptidet és glikoproteint, többek között *interleukin*okat (IL), *tumor nekrózis faktor*okat (TNF), *transzformáló növekedési faktor*okat (TGF), *interferon*okat (IFN), foglal magába. A citokinek autokrin, parakrin és endokrin módon hatnak. Számos citokinnek van a sejtek migrációját kiváltó hatása (*kemotaktikus hatás*), ezeket *kemokine*knek is szokták nevezni.

A citokinek hatása gyakran visszacsatolásos hurkokat és erősítő kaszkádokat tartalmaz, majd a végső válasz az egyes elemek szinergista és antagonista hatásainak eredőjeként alakul ki. A különböző serkentő és gátló folyamatok közötti egyensúly fenntartása elengedhetetlen az immunrendszer rendeltetésszerű működésének biztosítása érdekében. A citokin-válasz specificitását egyedi membrán-receptorok biztosítják. A természetes immunitásban és a gyulladásos folyamatokban szerepet játszó citokinek a kórokozó (pl. vírus, baktérium) szervezetbe kerülését követően azonnal felszabadulnak. Ide soroljuk az interferonokat (IFN-α, β és γ), a tumor nekrózis faktorokat (TNF-α és β), a kemokineket, valamint az interleukinok közül az IL-1α-t és β-t, az IL-6-ot, az IL-10-et és az IL-12-t. Mindezek a molekulák azon kívül, hogy részt vesznek a gyulladásos reakció kialakulásában illetve az egyensúly fenntartásában, fontos szerepet játszanak a specifikus immunsejtek aktiválódásának és differenciálódásának szabályozásában is.

1.2.1.2. Az akut fázis reakció

A gyulladás fiziológiás védekező mechanizmus, mely a szöveti károsodás során megzavart homeosztázis helyreállítását célozza. Normál körülmények között a gyulladás szöveti sérülés vagy patogén ágens felismerése által kiváltott védekezési reakció, mely a kiváltó ágens és a roncsolt szövet megsemmisítésére, feloldására vagy elhatárolására irányul. A gyulladásos állapot gerincét az un. *akut fázis reakció* képezi [32]. A helyileg induló folyamatsor kezdetén a kiváltó ágens a makrofágok sejtfelszíni receptorain keresztül intracelluláris jelátviteli kaszkádot indít el, és ennek eredménye különböző transzkripciós faktorok (pl. a nukleáris faktor kappa B (NFκB)) aktiválódása. Az aktivált transzkripciós faktorok serkentik többek között számos gyulladásos mediátor (citokinek, prosztaglandinok, adhéziós molekulák) termelődését. Az extracelluláris térbe kerülő mediátorok a helyszínre vonzzák és aktiválják a mono- és polimorfonukleáris fagocitasejteket, valamint serkentik a proteáz inhibitorok és komplement fehérjék szintézisét. Az odaérkező aktivált fagocitasejtekből további, az előzőnél nagyobb mennyiségű citokin szabadul fel, melyek a kezdeti folyamattól egyre távolabb jutva további sejtek (endotél sejtek, fibroblasztok, monocita-makrofág rendszer sejtjei) aktiválásán keresztül még nagyobb mennyiségű mediátor-felszabadulást váltanak ki, és az immunválasz szisztémássá válik. Mindeközben a májsejtek fehérjetermelése oly módon változik, hogy a szervezet rövid távú védekezéséhez szükséges fehérjék (pl. C-reaktív protein (CRP), ferritin, fibrinogén, cöruloplazmin, stb.) szintézise kerül előtérbe [33, 34]. Az akut fázis reakció során a nyugalmi állapothoz képest legalább 25%-kal nagyobb mennyiségben termelődő fehérjéket *akut fázis fehérjéknek* nevezzük. Az akut fázis fehérjék többféle, a gyulladást mérséklő feladatot is ellátnak. A fehérjetermelés prioritásainak átszerveződése miatt néhány, egyébként igen fontos funkcióval rendelkező fehérje (pl. albumin, transzferrin, fibronektin, stb.) termelődése átmenetileg csökken [34]. A szervezetben zajló folyamatok következtében láz, leukocitózis, fokozott vörösvérsejt-süllyedés alakul ki, emelkedik a glükokortikoidok szintje, megváltozik az ionháztartás, és fokozódik a katabolizmus. A gyulladásos mediátorok bejutnak az agyba is, ahol pszichés és magatartásbeli változásokat indukálnak, melyek eredményeképpen kialakul a letargiával, megnövekedett alvásigénnyel, étvágytalansággal járó úgynevezett. *„betegség magatartás”*.

Amennyiben a gyulladásos reakció során a kiváltó ágens – legyen az akár szöveti sérülés (pl. endotél sérülés), akár exogén (pl. kórokozó) vagy endogén (pl. daganatsejt) parazita – eliminálása sikeres, bekövetkezik a gyógyulás, és az immunválasz lecseng. Ha azonban az élettani immunválasz bármilyen okból elhúzódik, kialakul az un. *krónikus akutfázis reakció*. Ez a patológiás állapot nemkívánatos következményekkel jár még abban az esetben is, ha mindössze a gyulladásos citokinek némileg magasabb szintje, és minimális laboreltérések utalnak a rendellenesség fennállására, melyek azonban nem érik el a gyulladás konvencionális kritériumainak értékét (pl. CRP<10mg/L) [35]. Ebben az esetben az állapotot *mikroinflammációnak* nevezzük [36].

1.2.1.3. A (mikro)inflammáció kialakulása krónikus vesebetegségben

A gyulladásos citokinek és akut-fázis fehérjék emelkedett koncentrációját gyakran megfigyelték krónikus betegségekben, többek között veseelégtelen betegekben is [37]. Dialízisre még nem szoruló krónikus vesebetegek esetében a vesebetegség progressziója összefüggésben áll a gyulladásos válasz súlyosságával [24]. Annak ellenére, hogy az adatok alátámasztják a krónikus vesebetegség összefüggését a fokozott immunválasszal, nem világos, hogy pontosan hogyan vezet a vesefunkció romlása a gyulladás kialakulásához. Feltehetően maga a vesebetegség pusztán az elimináció csökkenése révén is hozzájárulhat a gyulladásos mediátorok felhalmozódásához [38]. A vesebetegség emellett fokozott oxidatív stressz terheléssel is jár, ami oxigén szabadgyökök és előrehaladott glikációs végtermékek (advanced glycation end-products; AGE) képződéséhez vezet („karbonil stressz”). Az AGE-k receptoraikhoz történő kötődése aktiválja az NFκB transzkripciós útvonalat, ami a monocita-makrofág rendszer sejtjeiből gyulladásos citokinek, növekedési faktorok, adhéziós molekulák termelését váltja ki, ezáltal hozzájárul a gyulladásos folyamat elindításához és fenntartásához [39].

Vesebetegek esetében az urémia következtében kialakuló endokrin eltérések (pl. inzulin rezisztencia, pajzsmirigy és mellékpajzsmirigy funkció változása, metabolikus acidózis, egyéb hormonális zavarok), egyes társbetegségek (pl. cukorbetegség, szív- és érrendszeri megbetegedés, fertőzések), valamint a volumen terhelés is hozzájárulhatnak a gyulladásos állapot fenntartásához [40, 41].

A vesebetegségen kívül a dialíziskezelés is a gyulladásos kaszkád aktivációjához vezethet. A vér dializáló membránnal történő találkozása szerepet játszhat az immunsejtek aktivációjában, de egyesek szerint a nem steril dializáló folyadékból a bakteriális endotoxinok illetve lipopoliszacharidok a dializáló membránon keresztüli visszacsorgása is gyulladáskeltő hatással lehet. Erre utal az a megfigyelés is, miszerint az ultratiszta, endotoxinmentes dializáló folyadék használata a gyulladásos citokinek szintjének jelentős csökkenését eredményezte [42].

Peritoneális dialízisben részesülő betegek esetében a hasi katéterrel összefüggő fertőzésekből, a manifeszt vagy látens hashártyagyulladásokból, valamint a dializáló oldattal való folyamatos kapcsolatból is eredhet szisztémás gyulladás [38].

Vesetranszplantált betegek esetében speciális helyzetet teremt a beültetett allograft által folyamatosan fenntartott immunaktiváció, melyet az immunszuppresszív gyógyszerek folyamatos alkalmazásával próbálunk ellensúlyozni. Az immunszuppresszív szerek azonban nemcsak a graft ellen irányuló immunreakciót gátolják, hanem az egyéb kiváltó ágensekkel, szöveti sérüléssel, kórokozókkal és daganatsejtekkel szembeni reakciót is. Ezért is rendkívül fontos egyes immunszuppresszív gyógyszerek vérszintjének terápiás tartományban tartása. A fenntartó immunszupresszív kezelésben használt gyógyszerek típusait, hatásmechanizmusát és lehetséges mellékhatásait az 1. táblázat tartalmazza.

1. TÁBLÁZAT A vesetranszplantált betegek fenntartó kezelésére leggyakrabban alkalmazott immunszuppresszív szerek, hatásaik és mellékhatásaik

Gyógyszer	Hatásmechanizmus	Mellékhatások
Kortikoszteroidok	Nem specifikus gyulladásgátló hatás Interleukin-1 képződés gátlása T-sejt aktiváció gátlása Monociták és makrofágok migrációjának gátlása	Fertőzésekre való fokozott hajlam, gátolt sebgyógyulás, fertőzés egyéb tüneteinek elfedése Víz- és sóvisszatartás Glukóz intolerancia, később cukorbetegség Vérzsír anyagcsere zavara Kedélyváltozások Fokozott szőrnövekedés Aknék Cushing-szindróma Csontritkulás Hipertónia Bőr sérülékenysége Gyomor-bélrendszeri mellékhatások (gyomorégés, gyomor- és nyombélfekély) Szürkehályog
Cyclosporin	T-sejt aktiváció gátlása T-sejt növekedési faktorok képződésének gátlása révén	Vesetoxicitás Hipertónia Elektrolitzavarok

	T-helper és citotoxikus T-sejtek kolonizációjának gátlása Interleukin-2 képződésének gátlása	Hiperurikémia Fokozott trombózishajlam Thrombotikus mikroangiopátia Hepatotoxicitás Fokozott fertőzésveszély Fokozott szőrnövekedés Gingiva hiperplázia Vérzsír anyagcsere zavara Cukoranyagcsere zavara Neurotoxicitás (pl. tremor) Gyomor-bélrendszeri problémák (hasmenés, hányinger, hányás) Bevételt követően kimelegedés, tenyér- és talpzsibbadás Krónikus intersticiális nefritisz Fokozott tumor-képződési hajlam
FK506 (Tacrolimus)	Interleukin-2 szintézis gátlása, citotoxikus T-sejtek osztódásának gátlása	Fokozott fertőzésveszély Vesetoxicitás Neurotoxicitás (pl. tremor) Gyomor-bélrendszeri problémák (hasmenés, hányinger, hányás) Cukoranyagcsere zavara Thrombotikus mikroangiopátia Hipertónia Alvászavarok Magas vércukorszint Húgysavszint emelkedés Krónikus intersticiális nefritisz Hajhullás
Azathioprin	Sejtosztódás gátlása (DNS és RNS szintézis gátlása)	Csontvelőszuppresszió Vérszegénység, alacsony fehérvérsejt- és trombocita szám, koagulációs zavarok Fokozott fertőzésveszély Fokozott tumor-képződési hajlam
Micofenolat mofetil Micofenolat natrium	Limfociták osztódásának gátlása (purin „de novo” szintézisének gátlása)	Fokozott fertőzésveszély Vérszegénység, alacsony fehérvérsejt- és trombocita szám Gyomor-bélrendszeri zavarok (hányinger, hányás, gyomorégés, étvágytalanság, hasmenés)
Rapamycin Everolimus	T-limfociták citokinfüggő osztódásának gátlása korai fázisban B-limfociták gátlása Fibroblaszt növekedési faktor gátlása Citokinek felszabadulásának gátlása	Fokozott fertőzésveszély, gátolt sebgyógyulás Vérszegénység, alacsony fehérvérsejt- és trombocita szám, koagulációs zavarok Vérzsír-anyagcsere zavara Ízületi fájdalmak Elektrolitháztartás zavarai Perifériás ödéma Interstitialis pneumonitis Hasmenés Szájüregi fekélyek, orrvérzés

Goral munkája alapján, módosítva [43]

A vesetranszplantáció után bekövetkező immunváltozások részletes tárgyalása messze meghaladná e dolgozat kereteit, ezért itt csak néhány, a dolozat témájához szorosan kapcsolódó vonást említek. Számos tanulmány talált az átlagpopulációhoz képest emelkedett citokinszintet vesetranszplantált betegek szérumában [44, 45], míg más vizsgálatok eredményei ennek ellenkezőjét állították [46, 47]. Abban mindenesetre úgy tűnik, egyetértenek a szerzők, hogy a transzplantáción átesett betegek szervezetében általában kisebb fokú krónikus gyulladással lehet találkozni, mint a dializált betegek esetében [46]. Nem világos azonban, hogy pontosan mi az oka ennek a különbségnek. Egy potenciális magyarázat lehet, hogy a vesetranszplantált betegeknek jobb a vesefunkciójuk, és krónikus vesebetegek esetében összefüggést találtak a gyulladásos paraméterek szintje és a vesefunkció között [48]. A másik magyarázat az immunszuppresszív gyógyszerek sejtaktivációra gyakorolt hatásában keresendő. Egy ideális immunszuppresszív gyógyszer olyan lenne, amely specifikusan képes hatni a graft ellen irányuló immunválaszra, és emellett mellékhatással sem rendelkezik. Sajnos jelenleg nem áll rendelkezésünkre ilyen szer, így minden igyekezet ellenére a terápiás immunszuppresszió némiképp a fiziológiás immunválaszra is hatással van [49].

1.2.2. Fehérje-energia malnutríció, kahexia

1.2.2.1. A kahexia általános leírása

A kahexia („senyvedés”) krónikus betegség talaján kialakuló, klinikailag kifejezett súlyvesztéssel, főként izomvesztéssel járó állapot. Az idült szomatikus betegség talaján kialakuló kóros soványság különbözik a különösen a fejlődő országok lakossága körében tapasztalható, éhezés során kialakuló alultápláltságtól. Egyrészről, bár a súlyos fehérje és kalóriahiány következtében a betegek szervezete éhezik, a betegek mégsem éhesek, sőt olykor kifejezetten étvágytalanok. Másrészt a „közönséges” éhezés során beinduló védő mechanizmusok eredményeként a szervezet energiafelhasználása jelentősen csökken, ami kachexiában nem figyelhető meg, sőt, éppen ellenkezőleg, ilyenkor bizonyos, későbbiekben részletezett folyamatok beindulása miatt az energiafelhasználás fokozódik. A harmadik különbség, hogy az egyszerű éhezés során a zsírbontás kerül előtérbe, és az izomzat relatíve megtartott marad, míg kachexiában az izomzat fogy elsőként a zsírszövet viszonylagos megtartottsága mellett. Éppen ezért az

állapotot gyakran fehérje-energia senyvedésnek vagy alultápláltságnak (*protein-energy wasting (PEW), protein-energy malnutrition, PEM*) is nevezik.

1.2.2.2.A fehérje-energia malnutríció kialakulása vesebetegekben

Annak ellenére, hogy az utóbbi időben sokat fejlődött az urémiás állapotról alkotott képünk, valamint mind a tudomány, mind a technológia jelentős haladást mutat a vesepótló kezelések terén, a végstádiumú vesebetegség prognózisa mind a mai napig igen rossz. A betegség progressziójával egyre több szervrendszerben jelentkezik működészavar, mely többek között metabolikus és tápláltsági zavarokat idéz elő. Számos alapvető metabolikus folyamatban történik olyan irányú változás, ami megakadályozza a tápanyagok hatékony felhasználását. A táplálkozási zavarok súlyos esetben fehérje-energia malnutrícióhoz, kachexiához vezethetnek, mely a dializált betegek jelentős részében - vizsgálati populációtól és mérőeszköztől függően - 18-75%-ában kialakul [1]. Egyes szerzők véleménye szerint veseelégtelen betegekben kétféle malnutríciós állapot lehetséges: az egyik viszonylag jóindulatú forma, mely nem társul gyulladásos állapothoz, és nincs, vagy viszonylag kis hatással van a kimenetelre, míg a másik forma kifejezetten rosszindulatú, szoros összefüggést mutat a betegek gyulladásos állapotával, és összefüggésben áll a negatív klinikai kimenetellel [26].

A tapasztalatok alapján a fehérje-energia malnutrícióra utaló tünetek a glomeruláris filtrációs ráta (GFR) 55 ml/perc/1,73m² alá csökkenése után jelentkeznek [50]. Az urémiás kahexia az esetek többségében étvágytalansággal, megnövekedett energia-felhasználással, hipoalbuminémiával, a fehérjeraktárak kiürülésével és izomvesztéssel jár. A PEM jelenléte magasabb halálozási és hospitalizációs aránnyal mutat összefüggést ebben a betegcsoportban [1, 51].

1.2.2.2.1. Étvágytalanság (anorexia)

Az étvágytalanság és korai telítettség érzése gyakran társul kachexiához. Urémiás betegekben az anorexia lehet egyrészt a megváltozott szag- és ízérzékelés, valamint a korai telítődés következménye, de a triptofán megnövekedett agyi koncentrációja, a hipothalamikus membrán adenilát-cikláz működésének zavara, vagy a magas citokin-koncentráció is előidézheti az étvágy csökkenését [52]. Az étvágytalanság oka kahektikus állapotokban nem tisztázott pontosan. Az urémiás, még nem dializált

veseelégtelen betegek egy része a hemodialízis megkezdésével visszanyeri étvágyát, feltehetőleg valamilyen étvágycsökkentő hatással bíró toxikus anyag eltávolításának köszönhetően. Állatkísérletben a normál vizeletből és urémiás betegek plazmájának ultrafiltrátumából izolált közepes molekulatömegű frakció patkányban gátolta a táplálékkereső magatartást [53]. Hasonlóképpen a tumor nekrózis faktor-alfa (TNF-α) – más néven kachektin – valamint az interleukin-6 éheztetett patkányokban a táplálékfelvétel csökkenését okozta, valamint az IL-6 a gyomorürülést is gátolta [54].
Egy hemodializált betegeken végzett követéses vizsgálat során étvágytalanságot panaszolt a betegek 38%-a, és az anorexia a gyulladásos citokinek emelkedett szintjével, magasabb hospitalizációs aránnyal, rosszabb életminőséggel, valamint négyszer magasabb mortalitási aránnyal állt összefüggésben [55].

1.2.2.2.2. Megnövekedett energiafelhasználás

Az alultáplált krónikus vesebetegek energiafelhasználása a tápanyaghiány ellenére magasabb, mint az egészséges egyéneké. Ennek elsődleges oka a betegek szervezetében zajló gyulladásos állapot. Egy CKD betegeken végzett vizsgálat eredményei szerint a nyugalmi energiafelhasználás mértéke korrelált a gyulladásos markerek szintjével, és a gyulladásos állapot kezelése mind a CRP szint, mind az energiafelhasználás normalizálódásához vezetett [56]. Egy másik, hasi dialízisben részesülő betegeket vizsgáló tanulmány alapján az energiafelhasználás előre jelezte a kardiovaszkuláris halálozást, valamint szoros összefüggésben állt a betegek tápláltsági és gyulladásos állapotával [57]. Alultáplált, kachexiás betegekben a felesleges, energiatermeléssel nem járó anyagcsere utak fokozott intenzitással zajlanak. Az emelkedett nyugalmi metabolikus rátát fenntartó mechanizmusok többféle útvonala lehetséges. Egyik ilyen feltételezett mechanizmus a testhőmérséklet homeosztázisában szerepet játszó szétkapcsoló fehérjék (uncoupling proteins, UCP-k) túlzott működése. Az UCP-k a mitokondriumok belső membránjában elhelyezkedő fehérjék, melyek a hő- és ATP-termelést képesek egymástól „szétkapcsolni”. Úgy tudnak protont átjuttatni a mitokondriális membránon, hogy a folyamat nem kötődik foszforilációhoz, így nem termelődik ATP, és a felszabaduló energia hő formájában távozik. Daganatos egerekben megfigyelték, hogy egyes citokinek valamint a tumorsejtek által termelt anyagok közvetlenül képesek az UCP-génexpressziót fokozni [58]. Ezt az összefüggést egy

gasztrintesztinális adenokarcinómás betegeket vizsgáló tanulmány megerősítette [59], azonban egy hasnyálmirigytumoros betegeken végzett kis esetszámú tanulmány cáfolta [60]. Vesebeteg populáción hasonló vizsgálat ezidáig nem történt.

1.2.2.2.3. Hypoalbuminémia és izomfehérje-vesztés

Az urémiás betegek vérében nagyon gyakori az alacsony albuminszint, amit végstádiumú veseelégtelen betegek körében már évtizedek óta következetesen a szív- és érrendszeri halálozás egyik legerősebb prediktorának tartanak [34, 61, 62]. Az albuminszintet sokáig a tápláltsági állapot markerének tartották, de az utóbbi időben egyre nyilvánvalóbbá vált, hogy negatív akutfázis fehérjeként az albumin szérumszintjét sokkal jobban befolyásolja a szervezetben fennálló gyulladás, mint a diétás fehérjebevitel [63].

A gyulladásos állapoton kívül az urémia által okozott metabolikus eltérések, a metabolikus acidózis és az inzulin rezisztencia is hozzájárulhat a hypoalbuminémia kialakulásához azáltal, hogy stimulálják a fehérjebontást. Az izomtömeg-vesztés krónikus vesebetegség során specifikus fehérjebontó (proteáz) enzimek aktivációjának köszönhető. Első lépésként a kaszpáz kaszkád aktivációja során az izomsejtben apoptózis következik be, aktiválódik az ubikvitin-proteaszóma rendszer, és megindul az izomfehérjék degradációja. Ez a folyamat akkor indul be, amikor az inzulin/ inzulinszerű növekedési faktor (IGF)-1 által aktivált intracelluláris jelátviteli mechanizmus szuppresszálódik [63]. Urémiában gyakran fordul elő alacsony IGF-1 szint, és a jelátviteli mechanizmusok zavarát is leírták [64].

A gyulladásos citokinek serkentik a mellékvesekéreg glükokortikoid elválasztását, melyek gátolják a fehérjeszintézist és serkentik a glükoneogenezist, ami hozzájárul a szteroid indukálta izomsorvadás kialakulásához, valamint a glükóz-tolerancia zavarához. A glükokortikoidok ezen kívül az izomfehérjék degradációját is serkenthetik azáltal, hogy permisszív hatással vannak az izomszövetben az ubikvitin-proteaszóma rendszer fehérjéinek messenger RNS (mRNS) átírására, és gátolják az izomrostok glükóz- és aminosav-felvételét a sejtfelszíni transzporterek gátlása révén [64, 65].

A MICS-ben megfigyelhető izomtömeg-fogyás következtében csökkenhet az izomalapú oxidatív metabolizmus, mely az antioxidánsok (pl. E és C-vitamin, szelén,

karotinoidok) csökkent diétás bevitelével együtt az oxidatív stressz elleni védekezés csökkenéséhez vezethet [60].

1.2.2.2.4. A fehérje-energia malnutríció kialakulásához vezető egyéb lehetséges okok

A fehérje-energia malnutríció kialakulásában tehát kulcsszerepet játszik a szükségletekhez képest alacsony tápanyagbevitel. Bizonyos esetekben a betegek nem étvágytalanok, szervezetük mégsem jut elegendő tápanyaghoz. Ilyen helyzet állhat fenn többek között olyan állapotokban, amikor a beteg valamilyen okból nem tudja elfogyasztani vagy megemészteni az ételt, illetve a tápanyagok nem képesek felszívódni. Ezt okozhatja a tápcsatorna bármely részének megbetegedése, de akár foghiány, vagy súlyos demencia illetve mozgássérült állapot, amikor a beteg önellátásra képtelen, és nincs megfelelő ellátószemélyzet gondjaira bízva. Súlyos gyomor-bélrendszeri mellékhatásai lehetnek egyes gyógyszereknek is, hányingert, puffadást, bélmotilitási zavart okozva, mely szintén ronthatja a kiegyensúlyozott táplálkozás esélyeit. Ennek vesebetegek esetében különösen nagy jelentősége lehet, hiszen ők általában a vesebetegségen kívül sok társbetegségtől is szenvednek, és emiatt sokszor 10-15 féle gyógyszert szednek rendszeresen. Dializált betegek esetében speciális helyzetet jelent a dializátumba történő tápanyag- és nyomelemvesztés, valamint a hemodialízissel járó vérveszteség. Sajnálatos módon nem elhanyagolható a betegek azon hányada sem, akik anyagi okok miatt nem tudnak megfelelő minőségű és mennyiségű ételt beszerezni. Egy 2006-ban készült, országosan reprezentatív felmérés adatai arra utalnak, hogy a hazai dializált betegek fele mindennapi anyagi gondokkal küzd (Polner és mtsai. – benyújtva).

Vesetranszplantált betegek esetében kiterjedt irodalom foglalkozik a transzplantáció utáni súlygyarapodással és elhízással, miközben a malnutríció és következményeinek előfordulását konzekvensen alábecsülik. Egyes tanulmányok szerint a rossz tápláltsági állapot a betegek 15%-át érinti [66], és összefüggésben áll a graftvesztéssel [67]. A dializált betegeknél tárgyalt rizikófaktorokon kívül, transzplantált betegek esetén az immunszuppresszív gyógyszereknek is szerepük lehet a fokozott fehérjebontásban [68], valamint gyomor-bélrendszeri mellékhatásaik miatt a táplálékfelvételt és feldolgozást is ronthatják.

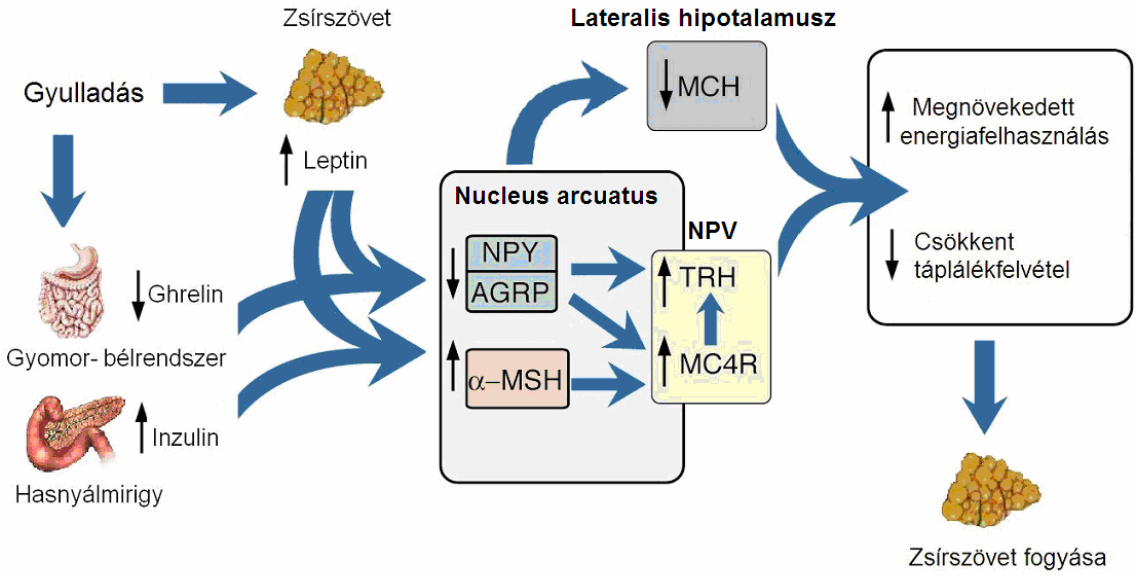
1.2.3. A fehérje-energia malnutríció és a gyulladás összefüggése, a malnutríció-gyulladás szindróma kialakulása

A veseelégtelen betegekben a metabolikus és tápláltsági állapot zavarai nem írhatók egyetlen tényező rovására. A rendelkezésre álló adatok alapján úgy tűnik, hogy a metabolikus zavarok kialakulásához a csökkent tápanyagbevitel mellett a fehérjeszintézishez képest megnövekedett lebontás is hozzájárul. Az utóbbi évtizedekben megjelent tanulmányok kiemelték, hogy alultáplált krónikus vesebetegek vérében gyakran emelkedett a gyulladásos paraméterek szintje, és azon betegek, akiknek szervezetében gyulladás zajlik, még megtartott étvágy mellett is alultáplálttá válnak [24, 37, 69]. A krónikus gyulladásos állapot során zajló folyamatok sok tekintetben hasonlítanak a PEM során tapasztaltakhoz, ami a két állapot között vagy ok-okozati viszonyt, vagy közös eredetet feltételez. A legtöbb tanulmány szerint ez a kapcsolat kétirányú. Egyrészt a gyulladásos válasz aktiválódik a fehérje-energia alultápláltság során, másrészt az akár mikroinflammáció formájában fennálló gyulladásos állapot is elősegítheti az alultápláltság kialakulását.

Az immunsejtek magas proliferációs aktivitású sejtek, melyek fejlődésükhöz, fehérjeszintézisükhöz és egyéb specifikus folyamataikhoz megfelelő energiaellátást igényelnek, ezért a gyulladásos állapot hiperkatabolizmussal jár. A gyulladásos citokinek serkentik a katekolaminok felszabadulását, melyek emelik a metabolikus rátát, valamint egyes citokinek (pl. a TNF-α) és a glükokortikoidok fokozzák a fehérjebontást, és gátolják a proteinszintézist [70]. A citokinek ezen kívül serkentik a lipolízist és a β-oxidációt. A keletkező acetil-coenzim-A azonban a citrátkörben felhasználódik, így a koleszterinszintézis előanyagának hiányában hipokoleszterinémia alakul ki [71], ami CKD betegekben a rossz tápláltsági állapot egyik markere. A zsírszövetben és a májban található lipoprotein-lipáz aktivitása csökken, miközben a májsejtek low-density lipoprotein receptor aktivitása megnő, aminek következtében növekszik a nagyon alacsony sűrűségű liportotein (very-low density liportotein (VLDL)) mennyisége.

A krónikus betegség talaján kialakuló krónikus gyulladás során felszabaduló citokinek képesek módosítani a központi idegrendszerben a neurotranszmitterek felszabadulását és funkcióját, ezáltal hatással vannak az étvágyra és a metabolizmusra is. Ennek egyik legjelentősebb példája a leptin, egy zsírszövet eredetű citokin, melynek ESRD betegekben emelkedett szintjét számtalan tanulmányban leírták [72]. A ghrelin, a

gyomor-bélrendszerben termelődő hormon, mely a leptinnel ellentétes hatásokkal rendelkezik. Krónikus gyulladásos állapotban megfigyelték a ghrelin szintjének csökkenését [73]. A leptin a pro-opoimelanokortin (POMC) termelő neuronok aktiválása révén serkenti az alfa-melanocita stimuláló hormon (α-MSH) elválasztását, ami a melanokortin 4-receptorhoz (MC4-R) való kötődése révén a tápanyagfelvétel csökkentését és az energiafelhasználás növekedését váltja ki. Szimultán módon a leptin gátolja a neuropeptid-Y (NPY)/Agouti-related peptid (AgRP) termelő neuronokat a nucleus arcuatusban, melyek egyébként antagonizálnák az α-MSH hatását az MC4-receptorokon [74] (1. ábra).

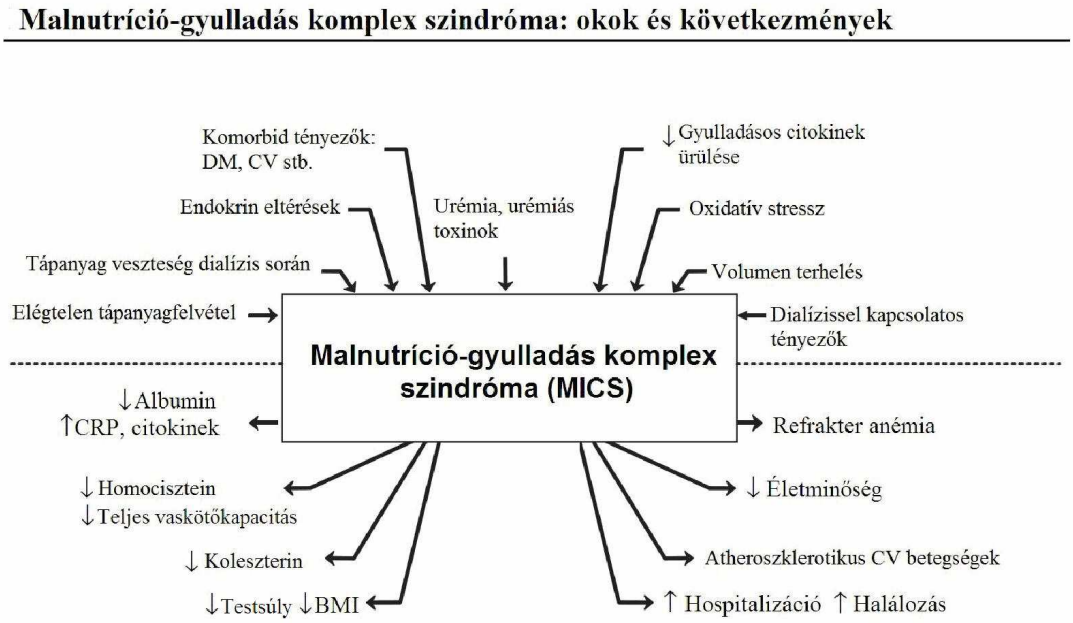


1. ÁBRA A gyulladásos állapot hatása az étvágyszabályozásra

α-MSH: alfa-melanocita stimuláló hormon; AgRP: Agouti-related peptid; MC4-R: melanokortin 4-receptor; MCH: melanocita stimuláló hormon; NPV: nucleus paraventricularis; NPY: neuropeptid-Y; POMC: pro-opoimelanokortin; TRH: thyrotropin releasing hormone. Korner és mtsai. nyomán módosítva [75]

Állatkísérletes adatok igazolják, hogy az alultápláltság önmagában képes gyulladásos állapotot indukálni [76]. További érv a tápláltsági és a gyulladásos állapot közötti kapcsolat mellett, hogy egyes nutriensek, mint az arginin és a glutamin fokozzák az immunválaszt [77], míg a levocarnitin gátolja a monocytákból történő TNF-α felszabadulást [30]. A táplálkozás során bevitt antioxidánsok csökkentik az oxidatív stresszt, így a gyulladásos állapot ellen hatnak [78].

A vesebeteg populációban tehát a gyulladás és a rossz tápláltsági állapot közötti komplex kapcsolatrendszer miatt nem lehet – és feltehetően nem is szükséges – egyértelműen eldönteni, melyik mechanizmus mely folyamat része. Az alultápláltság és a gyulladás szimultán fennállásával együttjáró tünetegyüttes leírására alkották meg az úgynevezett *malnutríció-gyulladás komplex szindróma* (MICS) fogalmát [4, 79]. A malnutríció-gyulladás szindróma feltételezett okai és lehetséges következményei a 2. ábrán láthatók.



2. ÁBRA A malnutríció-gyulladás szindróma okai és következményei dializált betegekben
Kalantar-Zadeh és mtsai. nyomán [3]

1.2.4. A malnutríció-gyulladás szindróma súlyosságának felmérése, a malnutríció-gyulladás pontszám

Számos módszer használatos a fehérje-energia malnutríció felmérésére, ezek összefoglaló felsorolása a 2. táblázatban látható.

2. TÁBLÁZAT A fehérje-energia malnutríció felmérésére használt módszerek

Táplálékbevitel monitorozása:
Direkt: étkezési napló, kérdőívek *
Indirekt: vizelet nitrogén megjelenésen alapuló *
Testösszetétel meghatározása:
Testtömeg alapú mérések: BMI, testsúly-testmagasság arány, szárazsúly mérés *
Bőr- és izomantropometria: bőrredőmérés, végtagizomzat meghatározás *
Haskörfogat, derék-csípő arány
Teljestest kálium
Energiasugár alapú módszerek: DEXA, BIA, NIR *
Képalkotók: CT, MRI
Teljestest nitrogén meghatározás
Víz alatti testsúlymérés
Pontozóskálák:
Hagyományos SGA és módosított változatai (pl. Dialysis Malnutrition Score [80], MIS) *
Egyéb skálák: Hemodialysis Prognostic Nutritional Index, Wolfson és mtsai. [81], Merkus és mtsai. [82], Merckman [83], Harty és mtsai. [84] *
Laboratóriumi paraméterek:
Fehérjék (negatív akutfázis fehérjék): albumin, prealbumin, transzferrin *
Zsírok: koleszterin, trigliceridek, egyéb lipidek és lipoproteinek *
Fehérje bomlástermékek: kreatinin, karbamid
Növekedési faktorok: IGF-1, leptin
Perifériás vérsejtszám

* gyulladásos állapotról is informál

Kalantar-Zadeh és mtsai. nyomán [38]

A mérőeszközök alapvetően három fő vizsgálati szempont köré csoportosulnak: diétás tápanyagbevitel, testösszetétel és laboratóriumi paraméterek. A felsorolt módszerek többsége a gyulladásos állapotról is informál, de nem adnak teljes képet a MICS szindrómáról.

A dinamikus egymásrahatás miatt ezt a bonyolult kapcsolatrendszert nem lehet egyetlen tápláltsági vagy gyulladásos paraméterrel leírni. Ezért Kalantar-Zadeh és munkacsoportja kifejlesztett és dializált betegeken validált egy szemi-kvantitatív pontozóskálát, a malnutríció-gyulladás skálát (Malnutrition-Inflammation Score, MIS), melynek pontszáma dializált betegeken végzett vizsgálat alapján összefügg mindazon paraméterekkel, melyekkel a gyulladásos illetve nutríciós értékek korrelálnak, valamint előrejelzi a hospitalizációt és a mortalitást [4, 85, 86].

A MIS egy tíz tételből álló pontozóskála. A tíz elem mindegyike esetén 4 lehetséges súlyossági szint jelölhető meg 0-tól (normális) 3-ig (súlyosan eltér a normálistól). A tíz komponensre adható összpontszám 0-tól 30-i terjed; magasabb pontszám súlyosabb alultápláltságot és gyulladásos állapotot jelöl. A skála tartalmaz a beteg szubjektív tápláltsági állapotával kapcsolatos elemeket, valamint a vizsgáló által, az SGA (subjective global assessment) kritériumok alapján megítélt tápláltsági állapotot. Ezen kívül a dialízisen töltött időt, a fennálló társbetegségeket, a BMI-t, valamint a laboratóriumi paraméterek közül az albumin és transzferrinszintet. A társbetegségeket a következő módon számították: 0 pont: ha nem volt más betegség a krónikus vesebetegségen kívül; 1 pont: enyhe társbetegség(ek) jelenlétekor, olyan súlyos társbetegségek kizárásával, mint a súlyos szívelégtelenség, súlyos koszorúér betegség, klinikai tünetekkel járó szerzett immunhiányos szindróma (AIDS), középsúlyos-súlyos krónikus obstruktív tüdőbetegség, valamint az áttétes tumorok; 2 pont: középsúlyos társbetegségek esetén (ha a felsorolt súlyos társbetegségek közül egy van jelen); valamint 3 pont; két vagy több súlyos társbetegség. A MIS pontozóskála megtalálható az 1. mellékletben.

1.3. A MALNUTRÍCIÓ-GYULLADÁS SZINDRÓMA ÉS A DEPRESSZIÓ KAPCSOLATA

1.3.1. A depresszió jelentősége vesebetegek körében

A depresszió-spektrum zavarai, az enyhe pszichés distressztől a major depresszióig gyakran jelennek meg krónikus szomatikus betegségek kísérő betegségeként. A major depresszió két vezető tünete a nyomott hangulat és az anhedonia (örömre való képtelenség), melyekhez egyéb, járulékos tünetek társulnak (köztük alvás-, és étvágyzavarok, állandó kimerültség érzése, kognitív zavarok, döntésképtelenség, szuicid

gondolatok). Krónikus betegségben szenvedő betegek, így CKD betegek esetében is, a társuló depresszió jelentősen magasabb betegségteherrel, magasabb ráfordított egészségügyi kiadásokkal, valamint a betegek rosszabb együttműködési készségével, rosszabb életminőséggel, és a halálozással is összefüggésben áll [87-92].

Longitudinális vizsgálatok alapján a major depresszió nemcsak társbetegségként fordulhat elő krónikus betegségben szenvedőknél, de a depresszió fennállása is összefügg számos krónikus betegség, mint a szív- és érrendszeri betegségek, arthritis, asztma, hátfájdalom, krónikus bronchitis és emfizéma, magas vérnyomás, valamint a migrén gyakoribb előfordulásával [93, 94]. Az ischémiás szívbetegség magasabb kockázatával áll kapcsolatban nemcsak a major depresszió, de a depresszív tünetek jelenléte is [95]. A depresszió ezen kívül az öngyilkosság legerősebb rizikófaktora, ami serdülők és fiatal felnőttek körében a vezető halálokok egyike [96, 97].

1.3.1.1. A depresszió epidemiológiája

1.3.1.1.1. A depresszió epidemiológiája az átlagpopulációban

Az átlaglakosság körében nagy populáción végzett felmérések alapján a hangulatzavarok jelentik a leggyakrabban előforduló pszichés problémát. A WHO által végzett multicentrikus vizsgálat során, hatvan különböző országban gyűjtött adatok alapján egy éven belül a depresszió előfordulása 3,2%-os volt [98]. A hat nyugat-európai ország adatait feldolgozó „ESEMeD/MHEDEA 2000" (The European Study of the Epidemiology of Mental Disorders / Mental Health Disability: a European Assessment in the year 2000) elnevezésű tanulmányban a major depresszió éves előfordulását 3,9%-nak, míg élettartam prevalenciáját 12,8%-nak találták [99].

Hazánkban 1988-ban, a 16 évnél idősebb lakosság körében végzett, több, mint húszezer egyén adatait magába foglaló, országosan reprezentatív vizsgálat („Hungarostudy") szerint a Beck-féle depresszió skálával mérve a súlyos depresszió aránya 3% volt, és a megkérdezettek 24%-a számolt be legalább enyhe depresszív tünetekről [100]. A vizsgálat követéses részében („Hungarostudy 1995") a súlyos depresszió aránya már 7% volt, míg a depresszív tünetek a lakosság 31%-át érintették. A „Hungarostudy 2002"-ben depresszív tünetei a 44 évnél fiatalabbak 18%-ának, a 45-64 évesek 31%-ának és a 65 év felettiek 41%-ának voltak, a súlyos depresszió aránya pedig a három korcsoportban 3%, 9%, valamint 15% volt [101]. Egy másik hazai vizsgálat adatai

hasonló eredményt hoztak, *Szádóczky és mtsai.* a DSM-III-R kritériumai alapján klinikailag diagnosztizált major depresszió éves prevalenciáját 7,1%-nak, míg az élettartam prevalenciát 15,1%-nak találták [102].

A depresszió ismert módon kapcsolatban áll egyes szocio-demográfiai mutatókkal. A depresszív zavarok a különböző vizsgálatok szerint körülbelül 1,5-3-szor gyakrabban jelennek meg nőkben, mint férfiakban [99, 100, 102-104]. Szintén gyakrabban fordul elő depresszív tünet alacsony szociális támogatottsággal rendelkezők, özvegyek, elváltak és egyedül élők körében, valamint az alacsonyabb iskolai végzettségű és kisebb jövedelemmel rendelkezők között [103, 105].

Szomatikus betegségekben mind a depresszív tünetek, mind a major depresszió előfordulása gyakoribb, mint az átlagpopulációban [98, 106]. Erre utalnak egy nemrégiben publikált hazai vizsgálat adatai is, melynek során háziorvosi rendelésen megforduló betegek körében mérték fel a depresszió prevalenciáját, és az átlagpopulációhoz képest magasabb, 17,6%-os előfordulást találtak [107].

1.3.1.1.2. A depresszió epidemiológiája vesebeteg populációban

A átlagpopulációhoz hasonlóan krónikus vesebetegek körében is a szorongásos és depresszív zavarok jelentik a leggyakrabban előforduló pszichés problémát [7, 108-110]. Különböző vizsgálatok 7-65% közötti prevalenciáról számolnak be, vizsgálati populációtól és mérőeszköztől függően [108, 111-114].

Egy 14000 dializált beteget felölelő nemzetközi tanulmány, a DOPPS vizsgálat a rövidített Center for Epidemiologic Studies - Depression (CES-D) skála segítségével mérte fel a depressziós veszélyeztetettség prevalenciáját [115]. A vizsgálat eredményei alapján a betegek 43%-a bizonyult magas rizikójúnak depresszióra nézve. Ugyanebben a vizsgálatban az orvos által diagnosztizált depresszió előfordulása esetében 2% (Japán) és 22% (USA) közötti prevalenciát találtak a különböző országokban. *Hedayati és mtsai.* egy másik dializált betegeken végzett tanulmányban a Beck Depresszió Skála (Beck Depression Inventory) és a CES-D skála használatával 27%-os prevalenciáról számoltak be [116]. Munkacsoportunk korábbi eredményei alapján a CES-D skála segítségével mért depressziós veszélyeztetettség prevalenciája hazai várólistás dializált betegek körében 33%-nak adódott [9]. A magas prevalencia ellenére a DOPPS vizsgálat

alapján a depressziós betegek mindössze egyharmada részesült antidepresszáns-kezelésben [88].

A vesebetegek depresszió prevalenciáját vizsgáló tanulmányok túlnyomó többsége hemodializált betegek körében készült. Viszonylag kevés vizsgálat foglalkozik a peritoneális dialízisben részesülő betegek hangulatzavaraival. Néhány esetben a hemodializált betegekhez képest jelentősen alacsonyabb [117, 118], vagy hasonló depresszió prevalenciát illetve depresszió pontszámot találtak [119-122]. Más szerzők azonban a depresszív tünetek igen magas, 45-70%-os arányáról számoltak be a peritoneális dialízisben részesülő betegek esetében is [6, 123]. Igen kevés irodalmi adat áll rendelkezésünkre depresszív tünetek prevalenciáját illetően vesetranszplantált betegek köréből. Egy nagy populáción végzett, amerikai, retrospektív vizsgálat szerint a transzplantációt követő első évben a betegek 5%, 7% és 9% a szenvedett major depresszióban. A depresszió jelenléte mind a graftelégtelenség, mind a halálozás független prediktorának mutatkozott [124]. Két másik vizsgálatban stabil graftfunkcióval rendelkező betegeknél 20-25% közötti prevalenciát írtak le [125, 126]. Ez utóbbi eredményt támasztja alá a 2002-ben munkacsoportunk által végzett TransQol-Hu vizsgálat is, amely során hazai vesetranszplantált betegek kohorsz mintáján CES-D skálával 22%-os depresszió prevalenciát találtunk [9, 114, 127].

1.3.2. A malnutríció-gyulladás szindróma és a depresszió kapcsolata

A depresszióban előforduló immunológiai változásokról szóló tanulmányok már évtizedekkel ezelőtt megjelentek az irodalomban. Magát az elméletet, miszerint a krónikus pszichés stressz negatív hatással van az egészségre Selye János írta le először az 1930-as években, amikor rávilágított a hipotalamusz- hipofízis- mellékvesekéreg tengely kulcsszerepére a stresszválasz koordinálásában [128]. Eleinte azt gondolták, hogy a depressziós betegekben a krónikus hiperkortizolémia az immunrendszer szuppresszióját eredményezi, azonban az utóbbi néhány évtizedben történt egy fontos paradigmaváltás az immunrendszer depresszióban játszott szerepének értelmezésében. A jelenlegi elméletek szerint nem a gyulladásos válasz hiánya, hanem túlzott aktivációja játszik elsődleges szerepet a depressziós tünetek, valamint számos krónikus betegség, pl. cukorbetegség, kardiovaszkuláris és daganatos betegségek kialakulásában is [129, 130]. Az egyik lehetséges módja a citokinek HPA tengelyre gyakorolt hatásának a

negatív visszacsatolás megváltoztatása. A negatív feedback csökkenése a depresszió egyik legmarkánsabb velejárója, ami ellapult kortizol görbében, és a dexamethazon szupressziós tesztet követő magasabb kortizolszintben nyilvánul meg [131]. Az emelkedett glukokortikoidszint szupprimáló hatásának csökkenését glukokortikoid-rezisztencia kialakulásával magyarázzák [132].

Úgy tűnik, ezekben a folyamatokban mind a szerzett (pl. T és B sejtek) mind pedig a veleszületett (pl. makrofág) immunválasz részt vesz. A depressziós egyének perifériás vérében csökken a mitogén stimulálta limphocyta proliferáció, valamint az NK-sejt aktivitás, ellenben emelkedik a T-sejt aktivációs markerek (pl. szolubilis IL-2 receptor), és a szisztémás gyulladást jelző mutatók szintje [18, 133, 134]. Ez arra utal, hogy az eredetileg védekezőmechanizmusnak induló gyulladás elveszti specificitását és szisztémássá válik. Nem depressziós személyekkel összehasonlítva függetlenül attól, hogy szenvednek-e egyéb betegségben, a depressziós egyének szérumában, és cerebrospinalis folyadékában magasabb egyes citokinek (IL-1, IL-2, IL-6, TNF) és azok szolubilis receptorainak koncentrációja, valamint a vérben emelkedett az akut fázis fehérjék, kemokinek, adhéziós molekulák és egyéb gyulladásos markerek (pl. prosztaglandinok) szintje [17, 130, 132, 135-137]. A gyulladásellenes citokinek koncentrációja azonban csökkent a depressziós betegek vérében [132]. Pozitív korrelációt írtak le bizonyos gyulladásos mutatók koncentrációja és egyes depressziós tünetek, mint például a fáradtság, kimerültség, kognitív funkciózavar, vagy az alvászavar mértéke között [138-140]. Az IL-1 és TNF gének kóros allélvariánsai összefüggésben állnak a depresszió magasabb rizikójával, illetve a kezelésre adott csökkent válaszkészséggel [141].

Az utóbbi évtizedekben tehát egyre nyilvánvalóbbá vált, hogy az agy immunológiailag aktív szerv, mely komplex perifériás immun-interakciókkal rendelkezik. A citokinek, vagy citokin termelést indukáló szerek (pl. lipopoliszacharid (LPS) vagy vakcina) szervezetbe jutása betegségekre jellemző viselkedésbeli változásokat indukál. Ez az un. „betegség magatartás”, melyet elsőként állatmodellekben írtak le, többnyire lázzal, letargiával, megnövekedett alvásigénnyel, csökkent szociális aktivitással, anhedoniával, romló tanulási funkciókkal, étvágytalansággal és csökkent libidóval jár [5]. A hétköznapi tapasztalat alapján hasonló tünetegyüttes embereknél is jelentkezik fertőzések kezdeti szakaszában, valamint a krónikus gyulladásos betegségek akut

fázisában [142, 143]. A legtöbb viselkedésváltozás a központi motivációs állapot kifejeződése mely ily módon feltételezhetően a beteg egyén prioritásait hivatott átszervezni a gyógyulási folyamat felgyorsítása érdekében [144]. A tünetek nagymértékben átfedést mutatnak a depresszióra jellemző tünetekkel. Ezek a magatartásváltozások nemcsak fertőzések során alakulhatnak ki, hanem citokinek szisztémás vagy centrális adminisztrációja során is. Daganatellenes, interferon, TNF-α vagy IL-2 terápia során gyakran jelentkezik depresszív magatartással és kognitív zavarokkal kísért influenzaszerű tünetegyüttes, és a tünetek súlyossága korrelál a perifériás citokinek szintjével [145]. A kezelés mellékhatásaként szintén gyakran jelentkezik kognitív zavar, kimerültség illetve depressziós hangulat [146-148], de esetenként előfordulhat súlyosabb akut depresszió, pszichomotoros agitáció, delírium, vagy pszichózis is [147, 149-151]. Az a megfigyelés, miszerint a kezelés befejezésével szinte egyidőben megszűnnek a betegség-tünetek, valamint, hogy követéses vizsgálatban a gyulladásos mediátorok emelkedett szintje előrejelezte a depressziós tünetek megjelenését, megerősíti a citokinek oki szerepét [152]. Több tanulmányban pedig a gyulladásos mediátorok szintjének csökkenését figyelték meg antidepresszív terápia során [11, 153-155].

A citokinek viszonylag nagy mérete és hidrofil természete miatt azonban a vér-agy gáton való átjutásuk nem lehetséges, ezért a figyelem egyre inkább az alternatív útvonalak felé irányult. Az egyik elmélet szerint a citokinek a vér-agy gát áteresztő területein (pl. a circumventricularis szervek területén) jutnak keresztül, de az is lehetséges, hogy az agyi endothelsejteken kifejeződő citokin-specifikus transzport molekulák segítségével kerülnek az agyba [17, 156]. A harmadik lehetséges útvonal az afferens vagalis rostokon keresztüli jelátvitel, melyek citokin szignálokat közvetítenek specifikus agyi magvakba, (pl. a nucl. tractus solitariibe) melyek azután „elosztó állomásként” továbbítják a szignált a többi mag felé [17, 156].

Bizonyos citokinek perifériás adminisztrációja kedvezőtlen kognitív hatásokkal jár mind állatkísérletben, mind emberben. A központi idegrendszeri gyulladásos mechanizmusok kognitív károsodáshoz vezetnek a neuronok és a glia sejtek közötti citokin mediálta interakciókon keresztül [22, 157, 158]. Citokinek közvetítenek bizonyos, az észlelésben szerepet játszó folyamatokat (pl. cholinerg és dopaminerg útvonalakat), valamint hatással vannak az idegsejt- és glia funkciókra az idegi

regeneráció / neurodegeneráció szabályozása révén. Ebből kifolyólag egyre nagyobb figyelmet kapnak a citokin-mediálta gyulladásos folyamatok a neurodegeneratív betegségek (Alzheimer-kór, vaszkuláris demencia) patogenezisében is [158]. A perifériás vagy centrális citokin-szabályozás zavara indirekt módon is hathat a kognícióra, például az alvásreguláció megváltoztatása révén [159].

A depresszióban tapasztalható étvágytalanság többféle, egymással jelentős átfedést mutató mechanizmussal jöhet létre. Az egyik útvonal a gyulladás közvetítőszerepét feltételezi, mely a korábban ismertetett mechanizmusokon keresztül vezet a tápanyagfelvétel és feldolgozás zavarához, valamint végső soron alultápláltsághoz. A másik útvonal a depresszióban jelentkező nyomott hangulat miatti motiváció hiány, mely étvágytalanságot okoz [160]. A tápanyagfelvétel zavara következményes mikroelem-hiányt idéz elő, mely befolyásolja a kogníciót és depressziós tüneteket okozhat [159].

1.3.3. A malnutríció-gyulladás szindróma és a depresszió kapcsolata vesebetegekben

A depresszív tünetek a szorongás mellett a leggyakrabban előforduló pszichés zavarok krónikus vesebetegek körében [7]. Számos vesebetegeken végzett tanulmányban a depresszió egyértelmű összefüggését találták a hospitalizációval, a kardiovaszkuláris események előfordulásával és a mortalitással [87, 88, 161]. Munkacsoportunk vesetranszplantált betegek esetében is kimutatta a depresszív tünetek összefüggését a mortalitással [162]. A kapcsolat hátterében többek között a malnutríció-gyulladás szindróma jelenléte is valószínűsíthető [79, 163]. A DOPPS vizsgálat alapján például, amelybe több mint 14000 vesebeteget voltak be, a szubjektív étvágycsökkenés a mortalitás és a hospitalizáció önálló prediktorának bizonyult [31]. Ezt erősíti meg az az eredmény is, miszerint a depresszív tünetek veseelégtelen betegek körében is negatívan korrelálnak egyes tápláltsági paraméterekkel, például az albuminszinttel, ami negatív akut fázis fehérjeként informál az esetlegesen fennálló gyulladásról is [20, 79, 164].

A MICS és a depresszió közötti kapcsolatot eddig mindössze néhány tanulmányban vizsgálták, és csak dializált betegek esetében használták a malnutríció-gyulladás pontszámot a MICS felmérésére. A MIS hemodializált betegek körében összefüggést mutatott a depresszió jelenlétével és az életminőséggel is [21, 165, 166]. *Ibrahim és mtsai.* 60 hemodializált beteget vizsgálva kapcsolatot találtak a Beck Depresszió

Skálával mért pontszám és a MIS pontszám között [165]. Hasonló eredményt találtak *Bilgic és mtsai*., akik szintén hemodializált betegek kis populációján végezték tanulmányukat. Eredményeik alapján nemcsak a depresszió jelenlétével, de az alvásminőséggel, valamint az életminőséggel is összefüggött a MIS pontszám [167]. Micozkadioglu és munkatársainak 110 hemodializált beteg bevonásával végzett vizsgálatában pedig a magas MIS pontszám a depresszió jelenlétének független, önálló prediktora volt [21]. A MICS depresszív tünetekkel való összefüggését illetően ezidáig nem ismerünk közölt adatot vesetranszplantált betegek köréből.

1.4. A MALNUTRÍCIÓ-GYULLADÁS SZINDRÓMA ÉS A MORTALITÁS KAPCSOLATA

1.4.1. A vesebetegek mortalitása

Annak ellenére, hogy az utóbbi évtizedben egyre korszerűbb kezelési technikáknak köszönhetően a veseelégtelen betegek mortalitása jelentősen csökkent, még ma is meglehetősen magas. Az Egyesült Államokban a hemodializált betegek éves halálozása 20% körül mozog [168, 169]. Az európai és ázsiai adatok ennél valamivel kedvezőbb helyzetet mutatnak, de a betegek várható élettartama még így is jelentősen elmarad az átlagpopulációban tapasztaltaktól [170]. Az átlagpopulációhoz hasonlóan CKD betegekben is a kardiovaszkuláris betegségek jelentik a leggyakoribb halálokot, melyek az összes halálozás közel feléért tehetők felelőssé [171]. Dializált betegekben gyakran fordulnak elő fertőzéses megbetegedések, melyek a kardiovaszkuláris betegségek után a második helyen állnak a halálozás okai között [172].

Az 1948-tól évtizedeken át tartó Framingham tanulmány jelentős előrelépést jelentett a szív- és érrendszeri halálozás rizikótényezőinek felderítésében [173]. Azon rizikótényezőket, melyeket a Framingham tanulmány során azonosítottak „*hagyományos rizikótényezőknek*” nevezzük. Az ily módon az átlagpopulációból megismert hagyományos szív- és érrendszeri rizikófaktorok, az idős életkor, a férfi nem, a hipertónia, cukorbetegség, dohányzás, hiperlipidémia vagy a bal kamra hipertrófia.

A hagyományos és nem hagyományos rizikótényezőket a 3. táblázat foglalja össze.

3. TÁBLÁZAT Kardiovaszkuláris megbetegedés hagyományos és nem hagyományos rizikótényezői krónikus vesebetegekben

Hagyományos rizikótényezők	*Nem hagyományos rizikótényezők*
Életkor	Vesefunkció
Férfi nem	Proteinuria
Magas vérnyomás	Anémia
Testtömeg index (BMI)	Hiperhomociszteinémia
Magas szérum LDL szint	Gyulladás
Alacsony szérum HDL szint	Malnutríció / PEW
Cukorbetegség	Oxidatív stressz
Dohányzás	Ca/P háztartás zavara
Fizikai inaktivitás	Elektrolit háztartás zavara
Menopauza	Vaszkuláris kalcifikáció
Genetikai tényezők	Urémiás toxinok
Bal kamra hipertrófia	Urémiás csontbetegség
Szívelégtelenség	Szimpatikus aktiváció
	Extracelluláris volumenterhelés
	Alvadási zavarok, thrombogén tényezők
	Immunszuppresszió
	Pszichés tényezők
	Alvászavarok
	Lipoprotein (a)

Filiopoulos és mtsai. nyomán, módosítva [174]

Az átlagpopulációból ismert rizikófaktorok a CKD betegek körében is gyakoriak, azonban a kardiovaszkuláris komplikációk előfordulása és súlyossága még ehhez képest is aránytalanul magas. Ez a felismerés vezetett alternatív szív- és érrendszeri rizikótényezők felfedezéséhez, melyek kifejezetten a CKD betegek esetében bírnak kiemelt jelentőséggel. Ezen felül, azt is megfigyelték, hogy számos hagyományos rizikófaktor (pl. hypertonia, obezitás, hyperlipidémia, stb.) veseelégtelen betegek körében a várttal ellentétes irányú kapcsolatban áll a mortalitással [175, 176]. A testtömegindex példáján bemutatva, az átlagpopulációból ismert, halálozással mutatott U-alakú összefüggés veseelégtelen betegek körében leírt megfigyelések szerint lineáris. Vagyis míg az átlagpopulációban mind a normál tartománynál alacsonyabb, mind a magasabb BMI nagyobb mortalitási kockázatot jelent [177], addig dializált betegekben

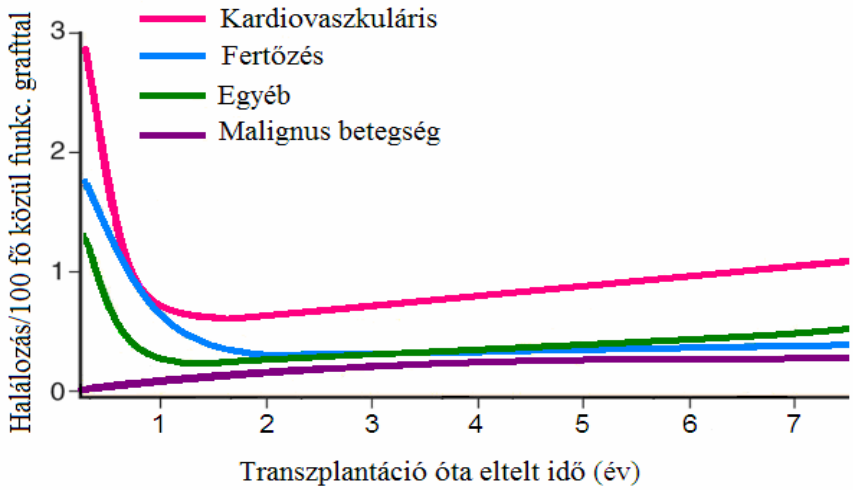
a normál tartománynál alacsonyabb BMI emelkedett halálozási rizikóval állt kapcsolatban, azonban a magasabb BMI-vel rendelkező betegeknek még a normál tartományban lévőkhöz képest is jobb volt a túlélési esélyük [176]. Ezt a jelenséget nevezik *„reverz epidemiológiának”*.

A nem tradicionális rizikótényezők előfordulása a vesefunkció csökkenésével párhuzamosan emelkedik, és egyre több adat támasztja alá szerepüket a felgyorsult ateroszklerózis kialakulásában [178, 179]. Míg a hagyományos rizikótényezők általában több évtizedes fennállás után vezetnek a beteg halálához, addig a nem tradícionális rizikófaktorok többnyire a rövidtávú, néhány éven belül bekövetkező mortalitás emelkedett rizikójával állnak összefüggésben. Egyes szerzők szerint ez a különbség állhat a reverz epidemiológia hátterében is [3]. E feltételezés szerint a súlyos alultápláltság, valamint az ezzel együtt járó gyulladásos állapot előbb vezet a beteg halálához, mint ahogy pl. az obezitás vagy a magas vérnyomás következményei kialakulhatnának.

A vesetranszplantált betegek túlélése a cyclosporin felfedezése óta jelentősen javult. Amíg az 1970-es években a transzplantáció utáni egyéves túlélés 35 éves kor alatt 85, afelett 60% körül alakult, addig a 1990-es évekre ez az arány 90% és 95%-ra változott, a 3-5 éves túlélés pedig 90% körüli. Szervátültetett betegek túlélésének vizsgálatakor figyelembe kell venni a beültetett szerv (graft) túlélését is, ami a transzplantációt követő első évben kadaver donor esetén 90%, élő személyből származó szerv esetén pedig 95% körüli [170]. A korai graftvesztés általában műtéti szövődmények (pl. graft trombózis, diszfunkció, fertőzés), a graftfunkció beindulásának elmaradása, vagy súlyos akut rejekció miatt történik, míg a hosszú távú graft károsodásért főként a krónikus allograft nefropátia, az alapbetegség megjelenése a beültetett szervben, vagy késői akut rejekció tehető felelőssé. Az ötéves grafttúlélés kadaver donor esetén 70%, élődonor esetén 80% körül alakul [180].

Az átlagpopulációhoz és a dializált betegekhez hasonlóan a vesetranszplantált betegek körében is a kardiovaszkuláris megbetegedések jelentik az elsőszámú halálokot, melyek a mortalitás 40-55%-áért tehetők felelőssé [181-183]. A vesefunkció romlása során a szív- és érrendszer is károsodást szenved [24]. A második helyen a mai napig a fertőző betegségek állnak, melyek főként a műtét utáni néhány hónapos időszakban jelentenek rendkívüli veszélyt, a veseátültetett betegek teljes mortalitásának 16-18%-át okozva

[181]. A harmadik leggyakoribb halálok a daganatos betegségek, az összes halálozás 9-15%-ával. Rosszindulatú tumorok vesetranszplantáltakban főként az immunszuppresszív gyógyszerek mellékhatásaként jelennek meg, leggyakrabban lymfoploriferatív kórképek valamint bőr eredetű daganatok képében [181, 183].



3. ÁBRA A halálozás főbb okai az átültetést követő időszakban
(Collins és mtsai. nyomán, módosítva [180])

1.4.2. A szív- és érrendszeri halálozás hagyományos rizikótényezői

A szív- és érrendszeri megbetegedés rizikótényezői közül értelemszerűen azokkal érdemes foglalkozni a kockázatbecslés szempontjából, melyek potenciálisan terápiásan befolyásolhatók. Ezek részletes tárgyalása meghaladná jelen értekezés kreteit, ezért csak röviden írok róluk.

Hipertónia. CKD betegek körében a hipertonia igen gyakori. Egyes tanulmányok dializált betegek körében 70-90%-os, míg vesetranszplantáltak esetén 50-80%-os prevalenciáról számolnak be [124, 172, 184-188]. A magasvérnyomás egyrészt lehet a vesebetegséghez vezető ok, másrészt viszont a betegség következményeként is kialakulhat. Transzplantáltak körében speciálisan hajlamosító tényező lehet a beültetett vese artériájának szűkülete, valamint az immunszuppresszív kezelés, különösen a szteroid terápia, illetve a kalcineurin-gátló hatású gyógyszerek szedése [189]. Szintén magasvérnyomásra hajlamosító tényező lehet az ESRD betegek nagy százalékában előforduló obstruktív alvási apnoe szindróma (obstructive sleep apnea syndrome, OSAS) [190]. Dializált betegek körében komoly vitát indított az a megfigyelés, hogy

több vizsgálat szerint a vérnyomás fordított irányú összefüggésben áll a mortalitással, vagyis a magasabb vérnyomás túlélési előnyt jelentett [175], míg más szerők ennek ellenkezőjét találták [191]. Vesetranszplantált betegek köréből egyelőre nem történt olyan követéses vizsgálat, mely egyértelmű választ adna erre a kérdésre.

BMI. Az átlagpopulációban a testtömeg-index U-alakú összefüggést mutat a halálozással [177], ezzel szemben, ahogyan azt korábban említettem, veseelégtelen betegek körében ez az összefüggés negatív irányú, lineáris [176]. Munkacsoportunk felmérése szerint a BMI vesetranszplantált betegek körében is negatív irányú kapcsolatot mutatott a mortalitással, ellenben a nagyobb haskörfogat a halálozás független prediktorának bizonyult [192].

Hiperlipidémia. A BMI-nél megfigyeltekhez hasonlóan hemodializált betegek körében a koleszterinszint esetében is az átlagpopulációtól eltérő eredményeket találtak [176], miszerint a hiperkoleszterinémia alacsonyabb mortalitási rizikóval állt kapcsolatban. Vesetranszplantáltak esetén ellenben egy vizsgálat szerint a magas koleszterinszint az átlagpopulációhoz hasonlóan magasabb halálozási rizikóval állt kapcsolatban [193]. A transzplantáció utáni lipideltérésekért nagyrész az immunszuppresszív, azon belül is főként a szteroid és a kalcineurin-gátló terápia tehető felelőssé. A kalcineurin-gátlók közül legerősebb diszlipidémiát okozó hatása a cyclosporinnak van, de kisebb mértékben a tacrolimus és a sirolimus is hozzájárul a lipideltérések kialakulásához. Ennek a mechanizmusa azonban egyelőre nem tisztázott pontosan.

Cukorbetegség. A diabétesz a veseelégtelenséghez vezető okok között az egyik leggyakoribb, és ez az arány egyre növekvő tendenciát mutat [194]. Transzplantáció után az immunszuppresszív gyógyszerek (szteroidok, tacrolimus, cyclosporin) tovább rontják a szénhidrát-anyagcserét. A szteroid-terápia inzulin-antagonista hatása miatt diabetogén, míg a kalcineurin-gátlók az inzulintermelő β-sejteket károsítják [195]. Az újkeletű cukorbetegség előfordulása az átültetést követő első évben 10% körül alakul [196]. Kialakulásában a gyógyszereken kívül szerepet játszik az idősebb életkor, a magasabb BMI, a hepatitis C vírus fertőzés, a graft vese kadaver eredete, bizonyos genetikai tényezők, valamint a mozgásszegény életmód [196].

Dohányzás. Vesetranszplantáltak körében a dohányzók aránya hasonló az átlagpopulációban leírtakhoz, azonban a halálozási rizikón kívül a dohányzás a graftelégtelenség magasabb rizikójával is kapcsolatban áll [197, 198].

1.4.3. A szív- és érrendszeri halálozás nem hagyományos rizikótényezői

Az egyes rizikótényezők részletes tárgyalása jelentősen túlmutatna e dolgozat keretein, így ezeket itt csak érintőlegesen, a teljesség igénye nélkül tárgyalom.

Vesefunkció, urémiás toxinok. A rosszabb vesefunkció főként az urémiás toxinok felhalmozódása miatt a mortalitás független prediktorának bizonyult mind dialízisre még nem szoruló krónikus vesebetegek, mind pedig vesetranszplantált betegek körében [199, 200].

Proteinuria. A proteinuria vesetranszplantált betegek körében a graft diszfunkció jele, és a graftelégtelenség, valamint a halálozás prediktora [201, 202]. Okai között leggyakoribb a krónikus allograft nefropátia, de diabéteszes nefropátia és a cyclosporin vesetoxikus hatása is hozzájárulhat a kialakulásához.

Anémia. A poszttranszplantációs vérszegénység előfordulása nemzetközi adatok és saját felmérésünk szerint is 30% körül alakul, és súlyosan alulkezelt kórkép [203, 204]. Követéses vizsgálatunk alapján vesetranszplantált betegekben a vérszegénység az 5 éves mortalitás független prediktora volt [205].

Hiperhomociszteinémia. Az átlagpopulációhoz hasonlóan vesebetegek köréből is számos olyan tanulmány került ki, mely az emelkedett homocisztein-szintet szív- és érrendszeri rizikótényezőnek tartja [206, 207]. Újabban azonban egyes szerzők álláspontja szerint a reverz epidemiológiának megfelelően vesebetegekben nem a magas, hanem az alacsony homocisztеinszint fokozza a halálozást [176]. Vesetranszplantáció után a homocisztеinszint csökken ugyan, de nem éri el a normál tartományt [206, 207]. A homocisztеinszint és a mortalitás kapcsolatát vesetranszplantált betegek körében ezidáig nem vizsgálták.

Oxidatív stressz. Vesebetegek körében ismert, hogy a pro- és antioxidáns tényezők közötti egyensúly eltolódott a magasabb oxidatív stressz irányába, és összefüggést mutat a betegek halálozásával [208]. A reaktív oxigén gyökök sejt- és szövetkárosodást okoznak azáltal, hogy reagálnak bizonyos molekulákkal, fehérjékkel, lipidekkel, aminosavakkal, ami végső soron felgyorsult ateroszklerózishoz vezet [208, 209]. Vesetranszplantáció után valamelyest csökken az oxidatív stressz, de a graftvesztés rizikófaktora marad [46, 210]. A mortalitással való összefüggését azonban eddig még nem vizsgálták.

Endothél diszfunkció. Az endothél sejtek bármilyen okból bekövetkező sérülése endothél diszfunkciót okoz. Ez az állapot az endothél antikoaguláns funkcióinak romlásával, adhéziós molekulák, kemokinek és citokinek felszabadulásával jár, és atheroszklerotikus plakkok kialakulásához vezet [211]. Az endothél diszfunkció vesetranszplantált betegekben is kapcsolatban áll a gyulladással [45], valamint a magasabb halálozási kockázattal [212].

Kálcium- és foszfáthháztartás zavara, urémiás csontbetegség, vaszkuláris kalcifikáció. A kálcium/foszfát anyagcsere zavara a krónikus vesebetegség igen gyakori kísérőjelensége. Kialakulásában szerepet játszik a csökkent vesefunkció miatt károsodott kalcitriol-szintézis, a hiperparatireózis, valamint a kálcium és a foszfát reabszorpciójának változásai. A csontszövet szerkezeti átépülése, a renális oszteodisztrófia jelentősen rontja a vesebetegek életminőségét [213]. Az extraosszeális kalcifikáció nem tekinthető pusztán fizikai lerakódásnak, hanem bonyolultan szabályozott mechanizmus eredményeként jön létre [214]. Érintheti az artériákon kívül a szívbillentyűket, a lágy szöveteket (izom, ízület) és önálló szerveket is (kornea, kötőhártya, hashártya, perikardium), valamint jelentősen hozzájárul a betegek magasabb kardiovaszkuláris megbetegedési és halálozási rizikójához [214]. Egy norvég vizsgálat szerint az oszteopénia és az oszteoporózis együttesen a vesetranszplantált betegek közel háromnegyedét érintette [215]. A foszfátanyagcsere halálozási rizikóval mutatott kapcsolatáról ugyan nem történt vizsgálat ebben a betegcsoportban, azonban munkacsoportunk felmérése alapján a magasabb szérum foszfátszint összefüggésben áll az anémia gyakoribb előfordulásával, és ezen keresztül a halálozással is kapcsolatban állhat [216].

Immunszuppresszió. A modern immunszupresszív szerek felfedezése nagy áttörét jelentett a vesetranszplantáció sikerességét tekintve. Használatukkal jelentősen javult a betegek és a beültetett graftok túlélése, ám ezáltal az immunszuppresszív szerek hosszútávú mellékhatásai kerültek előtérbe, mint pl. a kalcineurin inhibítorok nefrotoxikus hatása, vagy a daganatos betegségek - leggyakrabban lymfoploriferatív kórképek és bőr eredetű daganatok – kialakulásának magasabb aránya [181, 183].

Lipoprotein(a). Az emelkedett lipoprotein(a)-szint szív- és érrendszeri halálozással mutatott kapcsolata az átlagpopulációból ismert, de pontos mechanizmusa egyelőre nem tisztázott. Krónikus vesebetegek vérében, feltehetően a kiválasztás csökkenéséből

adódóan [217] a lipoprotein(a) szintje emelkedett [218]. Egy prospektív vizsgálat kimutatta, hogy a magas lipoprotein(a)-szint dializált betegekben előre jelenzte a szív-és érrendszeri események bekövetkeztét [219].

Pszichés tényezők, alvászavarok. Amint azt korábban részleteztem, számos vizsgálat utal a pszichés zavarok, főként hangulatzavarok igen gyakori előfordulására vesebetegek körében. Munkacsoportunk vizsgálata alapján a depresszív tünetetek jelenléte igen gyakori vesetranszplantáltak körében is, és követéses vizsgálat alapján független kapcsolatot mutat a betegek halálozásával [9, 162]. A különböző alvászavarok, mint az inszomnia, a nyugtalan láb szindróma, vagy az obstruktív alvási apnoe szindróma is az átlagpopulációnál jóval gyakrabban fordulnak elő mind dializált, mind vesetranszplantált betegek körében, és összefüggésben állnak a magasabb betegségteherrel, valamint a rosszabb életminőséggel [205, 220, 221]. Munkacsoportunk vizsgálata alapján az obstruktív alvási apnoe szindróma összefüggésben áll a szív- és érrendszeri rizikóval, valamint követéses vizsgálat során a graftelégtelenség független prediktorának bizonyult [190, 222].

1.4.4. A malnutríció-gyulladás szindróma és a mortalitás kapcsolata vesebetegek körében

Több lehetséges mechanizmus magyarázhatja a fehérje-energia alultápláltság halálozással való összefüggését. Az egyik ilyen mechanizmus a vérszegénység közvetítő szerepét feltételezi. A vérszegénység igen gyakori a vesetranszplantált populációban és a halálozás önálló prediktora [204, 205]. A vérszegénység szív- és érrendszeri rizikófaktor krónikus vesebetegek körében. Több vizsgálatban találtak erős összefüggést a vérszegénység, az eritropoetin érzékenység és a fehérje-energia alultápláltság között [30, 223, 224]. Ezek alapján tehát a vérszegénység része lehet a MICS és a halálozás közötti kórtani kapcsolatnak vesetranszplantált betegek esetében is. A MICS-ben megfigyelhető izomtömeg-csökkenés (sarcopenia) egyik oka lehet a vesebetegség során felszaporodó urémiás toxinok és egyéb metabolitok, hormonális illetve neuropátiás bomlástermékek károsító hatása. Az izomtömeg fogyása csökkent váz-, légző- és szívizomfunkciót okozhat, veszélybe sodorva ezáltal e szervrendszerek funkcióit. Ezenfelül csökkenhet az izomalapú oxidatív metabolizmus is, mely az

antioxidánsok (pl. E és C-vitamin, szelén, karotinoidok) csökkent diétás bevitelével együtt végső soron az antioxidáns védekezés romlásához vezethet [60].

Az alultápláltság következményeként gyengülhet az immunfunkció és az ellenállóképesség, amely fertőzésekre való fokozott fogékonyságot és sebgyógyulási zavarokat eredményezhet [225]. Bizonyos tápanyagok, mint az arginin és glutamát aminosavak javíthatják az immunválaszt [226]. Krónikus vesebetegek, beleértve a vesetranszplantált betegeket is, különösen érzékenyek a cink, B6-vitamin, C-vitamin és a folsavhiányra [227-229], mely vitaminok és nyomelemek többsége szerepet játszik a szervezet védekezési mechanizmusainak, az antitestválasznak, a polimorfonukleáris leukocita- és limfocita-funkciónak és a sebgyógyulás folyamatainak problémamentes működésében. Az immunszuppresszív gyógyszerek szintén beleavatkoznak az immunrendszer működésébe, így nem kizárt, hogy a transzplantált betegek még érzékenyebbek a MICS immunmódosító hatásaira. A betegek eleve fennálló rosszabb ellenállóképességét a MICS tovább súlyosbítja, ezáltal fertőzésre különösen fogékonnyá téve őket. Ezen kívül a gyulladás az endotélsejtek sérülését és diszfunkcióját okozhatja, mely ateroszklerotikus plakkok kialakulására prediszponál [211]. A folyamat azonban kétirányú, hiszen a károsodott endothél sejtből adhéziós molekulák, citokinek és kemokinek szabadulnak fel, ezáltal tovább súlyosbítva a gyulladásos állapotot [230]. Az endotél diszfunkció vesetranszplantált betegekben is kapcsolatban áll a gyulladással [45], valamint a magasabb halálozási kockázattal [212].

Hasonló tényezők köthetik a fehérje-energia malnutríciót a krónikus vesebetegség progressziójához, végső soron a graft funkció elvesztéséhez. A vérszegénység ismerten összefüggésben áll a rosszabb graft túléléssel [205]. A megnövekedett oxidatív stressz, ami feltehetőleg kapcsolatban áll a fehérje-energia malnutrícióval, vesetranszplantált betegekben a kilökődés és a graftvesztés ismert rizikófaktora [210], valamint negatív hatással van a beültetett vese krónikus tubulointersticiális károsodására [231]. A felgyorsult érelmeszesedés, mely a PEW másik lehetséges következménye, szintén rossz hatással van a graft túlélésre [232, 233]. Számos feltételezés él a szakirodalomban a malnutríció-gyulladás szindróma és a halálozás dializált betegek körében leírt összefüggés hátterét illetően [4, 51]. Egyik ilyen elmélet szerint a vérszegénység mediálja a kapcsolatot. Az anémia a vesetranszplantált betegek körében is igen gyakori, és a halálozás önálló rizikófaktora [204]. Munkacsoportunk korábbi eredményei alapján

a krónikus gyulladás hozzájárulhat a poszt-transzplantációs vérszegénység magas előfordulási arányához, ezáltal összefügghet a negatív klinikai kimenetellel is [204].

1.5. TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEK A MALNUTRÍCIÓS-GYULLADÁSOS ÁLLAPOT JAVÍTÁSÁRA

A malnutríció-gyulladás szindrómát vesebeteg populációban leggyakrabban dializát betegek esetében említik, vesetranszplantált betegcsoportban elsőként írtunk a fehérje-energia malnutrícióról. Dolgozatomnak nem célja teljes körű, részletes képet adni a terápiás lehetőségekről, egy átfogó leírást azonban feltétlenül szükségesnek tartok.

Ahogyan azt korábban részleteztem, az alultápláltság egyik következménye lehet a gyulladásos állapot. Klinikai vizsgálatok igazolják, hogy diétás beavatkozással javítani lehet a gyulladásos állapoton is [234, 235]. Az állapot javítására vonatkozóan főként daganatos illetve immunhiányos betegcsoportokból vannak adatok, de a dializált betegek tápláltsági és/vagy gyulladásos állapotának javítására is számos különböző módszert kipróbáltak már a klinikumban. Ezeket a módszereket az 4. táblázat foglalja össze. Egyelőre azonban valószínűtlennek tűnik, hogy létezne egyetlen olyan terápiás módszer, mellyel korrigálni lehetne a MICS minden tünetét.

4. TÁBLÁZAT A tápláltsági és gyulladásos állapot javítására alkalmazott módszerek

A tápláltsági állapot javítására irányuló intervenciók	Potenciális gyulladásellenes és antioxidáns beavatkozások	Étvágyjavító hatású szerek
Táplálékbevitel növelése	Antioxidáns vitaminok: E-vitamin, C-vitamin, A-vitamin/karotinoidok	Szteroidok: kortikoszteroidok anabolikus szteroidok
Táplálék-kiegészítők	Eikozanoidok (halolaj)	Megesztrol acetát
Enterális mesterséges táplálás	γ-linolánsav (borágo-olaj)	Medroxyprogeszteron
Intradialitikus parenterális táplálás	Megesztrol-acetát	Cyproheptadin
Hormonkezelés: androgének növekedési faktorok/hormonok	Pentoxifyllin	Pentoxifyllin
Karnitin	Szteroidok/adrenokortikotrop hormon	Dronabinol
Bikarbonát	Nem-szteroid gyulladásgátlók	Melanokortin-receptor blokkoló
Diétás tanácsadás	TNF-α ellenes szerek	Kannabinoidok
Dialízis dózis emelése	Thalidomid	
Membrán kompatibilitás javítása	Statinok	
	ACE-gátlók	
	Eritropoetin	
	Acetyl-cisztein	
	Glitazonok	
	Dialízis dózis emelése	
	Membrán kompatibilitás javítása	

Az intenzív beavatkozások közül a mesterséges táplálást ugyan hatékonynak találták különösen gyermekek, idős és mozgássérült betegek esetében [236, 237], azonban ez a beavatkozás rendkívül megterhelő és nem alkalmazható rutinszerűen az egyébként stabil állapotú, funkcióképes betegek körében. Az intradialitikus parenterális táplálás sok esetben szintén hatásosnak bizonyult a protein-energia malnutríció kezelésében, hátránya azonban, hogy költséges, speciális technikai feltételekhez kötött, és csak dialízis közben alkalmazható, így értelemszerűen transzplantált betegek esetében nem jön szóba [238].

Az egyszerű intervenciók közül a hormonkezelések (pl. anabolikus szteroidok, növekedési hormon, IGF-1) mellékhatásaik miatt nem javasolhatók általánosságban [239, 240]. Egyéb gyógyszeres kezelésekről azonban, mint pl. étvágygerjesztők, gyulladáscsökkentők és antioxidánsok ígéretesnek tűnő eredmények vannak. Számos tanulmány felvetette, hogy dializált betegek esetében a diétás fehérjebevitel növelése jelenthetné a megoldást, azonban később bebizonyosodott, hogy ez önmagában alkalmazva nem javította a túlélést [241]. Másrészről azonban jelenleg a legpraktikusabb és legígéretesebb kezelési módszernek a többféle táplálék-kiegészítő és gyulladáscsökkentő faktor kombinációját tartalmazó diéták tűnnek.

Néhány randomizált, prospektív tanulmányban leírták a diétás tápanyagbevitel tápláltsági állapotra gyakorolt pozitív hatását [242, 243]. Sajnos azonban még ezek a tanulmányok is súlyos módszertani problémákkal küzdöttek, ezért továbbra is nagy szükség volna nagy populációt vizsgáló, randomizált, intervenciós vizsgálatokra ezen a téren.

Néhány egyéb célból alkalmazott gyógyszeres terápiáról (pl. statinokról [244, 245], ACE-gátlókról [246, 247], acetyl-cysteinről [248], glitazonokról [214]) is leírták, hogy javítják a betegek gyulladásos állapotát, ezek az eredmények azonban egyelőre ellentmondásosak.

A dialízis terápia optimalizálása, ultratiszta dializáló folyadék és biokompatibilis membrán használata több tanulmány szerint javította a betegek gyulladásos állapotát [249, 250], más vizsgálatok viszont nem erősítették meg ezt az eredményt [251, 252]. A rövid, minden nap folytatott dialíziskezelés, illetve a nokturnális dialízis néhány vizsgálatban a tápláltsági állapot javulását eredményezte [253-255].

Habár epidemiológiai vizsgálatok erős kapcsolatot találtak a gyulladás és az oxidatív stressz, valamint a negatív klinikai kimenetel között vesebetegekben [208, 256-258], randomizált vizsgálat mindezidáig még nem történt annak felderítésére, hogy a gyulladásellenes és antioxidáns terápia javítaná-e a klinikai kimenetelt. Az E-vitamin szív- és érrendszeri rizikót csökkentő hatásáról megoszlanak a vélemények [259-261]. Ennek egy lehetséges oka, hogy a tiszta E-vitamin pótlással nem lehet elérni az egyéb tápanyagokkal kombinált diétás E-vitamin bevitel előnyeit.

Sok étel tartalmaz olyan faktorokat, melyek képesek modulálni a gyulladásos mediátorok képződését. A hal- és halolaj-fogyasztás jótékony hatásait dializált betegek körében is megfigyelték [262, 263]. A *Borago officinalis* olaja gyulladásellenes, antioxidáns és vazoprotektív hatással rendelkezik [264]. Az ezekben az olajakban nagy mennyiségben előforduló olajsavak gyulladásellenes prosztaglandinok és leukotriének előanyagaiként szolgálnak. A gamma-linolénsav például az ismerten vazodilatátor és antitrombotikus hatású prosztaglandin E1 előanyaga. Egyes vizsgálatok szerint a karnitin is csökkentette a gyulladásos citokinek szintjét vesebetegekben [265].

A valaha vizsgált étvágyjavítók közül egyértelműen a Megestrol-acetát a legtöbbet vizsgált és a klinikumban, főként AIDS-es és daganatos betegek körében leggyakrabban használt étvágyjavító szer [266]. A Megestrol-acetát veseelégtelen betegek körében is hatásosnak tűnik az alultápláltság kezelésében [267, 268], azonban egyes vizsgálatok során számos, nehezen tolerálható mellékhatásról számoltak be [268]. Étvágyjavító hatása mellett gyulladáscsökkentő hatását is kimutatták idősekben és daganatos betegekben [269, 270], a dializált betegek körében végzett vizsgálatok azonban egymásnak ellentmondó eredményre jutottak [267, 268].

Egy másik potenciálisan használható szer a pentoxifillin, mely szabályozza a helyi gyulladásos citokinek által mediált NOS útvonalat [271], gátolja a TNF-α képződést [272], valamint csökkenti a fogyást és az izomtömeg-csökkenést szepszisben [273]. *Cooper és mtsai*. [274] kimutatták, hogy a pentoxifillin napi 400mg-os dózisban 4 hónapon keresztül biztonságosnak bizonyult, és javította a gyulladásos állapottal összefüggő eritropoetin érzékenységet 16 anémiás dializált betegnél. Az ezt vizsgáló randomizált-kontrollált tanulmány jelenleg folyamatban van 160 dializált beteg bevonásával [275]. *Demir és mtsai.* 22 stabil vesetranszplantált beteget vizsgálva a pentoxifillin gyulladáscsökkentő hatását írták le 3 hónapos, napi 600 mg-os kúra mellett

[276]. A betegek jól tolerálták a kezelést, mellékhatás nem jelentkezett. A szer direkt étvágyjavító hatását azonban eddig még nem vizsgálták vesebetegekben.

Szintén ígéretes alternatíva lehet a jövőben szubkután ghrelin adagolás. A kezelés étvágyjavító és gyulladáscsökkentő hatással bírt [277, 278]. Egy randomizált, placebo kontrollált vizsgálat eredményei alapján a ghrelin rövidtávon növelte a táplálékbevitelt alultáplált, hasi dialízisben részesülő betegeknél [279].

Egyelőre kísérleti stádiumban vannak a melanokortin-4 receptor antagonisták. Urémiás egerekben az intraperitoneálisan adott MC4-R antagonista növelte a táplálékbevitelt és súlygyarapodást idézett elő [280].

Az alultápláltság és a gyulladás veseelégtelen betegek körében a halálozás egyik legerősebb prediktora, ezért fontos volna annak vizsgálta, hogy a tápláltsági és gyulladásos állapot javítása a halálozási rizikó csökkenését eredményezné-e. Erre vonatkozóan azonban nagyon kevés adat áll rendelkezésre veseelégtelen betegek köréből. A MICS komplex mivolta miatt valószínűtlen, hogy egyetlen szer hatékonyan korrigálni tudná a szindróma minden tünetét. Sokkal valószínűbb, hogy a több ponton történő szimultán beavatkozás jelentené a leghatékonyabb megoldást [281]. Ennek kiderítésére jól megtervezett randomizált klinikai vizsgálatok végzésére lenne szükség mind dializált, mind vesetranszplantált betegpopulációban.

2. HIPOTÉZISEK, CÉLKITŰZÉSEK

2.1. A MALNUTRÍCIÓ-GYULLADÁS SKÁLA VESETRANSZPLANTÁLT BETEGEKRE VALÓ ADAPTÁLÁSA

Annak ellenére, hogy több tanulmány által igazolt összefüggés áll fenn az alultápláltság, a gyulladás és több fontos klinikai kimenetel között [282], a kapcsolat részletes elemzésének és klinikai felhasználhatóságának mindezidáig gátat szabott egy a gyakorlatban jól használható, egyszerű és praktikus eszköz hiánya, melynek segítségével fel lehetne mérni a MICS súlyosságát transzplantált betegekben.

A MIS kiváló módszernek tűnik a PEM felmérésére, de még sosem alkalmazták vesetranszplantált betegek esetében. Mielőtt kiterjedten használható lenne ebben a speciális betegcsoportban, szükség van annak vizsgálatára, hogy a skálán elért pontszám valóban jól korrelál-e a gyulladásos és tápláltsági állapot mutatóival.

Hipotézisünk szerint:

- a MIS mind a gyulladásos, mind a tápláltsági állapot objektív mutatóival kapcsolatot mutat, mint pl. a haskörfogattal, szérum pre-albumin és leptin szinttel, C-reaktív protein (CRP) szinttel, interleukin-6 (IL-6) és tumor nekrózis faktor-α (TNF-α) koncentrációval;
- ezen felül a MIS bár jól tükrözi a gyulladásos és tápláltsági állapotot is, azok egyes mérőeszközeinél átfogóbban informál a MICS komplex jelenségéről. Ez utóbbi hipotézisünket strukturális egyenlet-modellezés (Structural Equation Model (SEM)) analízis segítségével kívántuk megvizsgálni.

2.2. A MALNUTRÍCIÓ-GYULLADÁS SZINDRÓMA ÉS A DEPRESSZÍV TÜNETEK KAPCSOLATÁNAK VIZSGÁLATA VESETRANSZPLANTÁLT BETEGEK KÖRÉBEN

Amint a dolgozat első felében részleteztem, számos bizonyíték utal arra, hogy komplex összefüggés áll fenn a depresszió és a gyulladás között többféle betegcsoportban [10, 11]. Ezt a feltételezést korábban több tanulmány vizsgálta hemodializált betegcsoportban, ahol a depresszió előfordulása és súlyossága összefüggésben állt a malnutríció-gyulladás pontszámmal [21, 165-167]. Nem történt azonban még hasonló felmérés vesetranszplantált betegek körében.

Hipotézisünk szerint:

- a depressziós tünetek kapcsolatban állnak a gyulladásos és tápláltsági állapot fontos mutatóival, mint az albumin és pre-albumin szinttel, a CRP szinttel, az IL-6 koncentrációval és a MIS pontszámmal;
- a MIS pontszám más fontos klinikai és szocio-demográfiai változóktól függetlenül is kapcsolatban áll a depressziós tünetek súlyosságával vesetranszplantált betegekben.

2.3. A MALNUTRÍCIÓ-GYULLADÁS SZINDRÓMA ÉS A MORTALITÁS KAPCSOLATÁNAK PROSPEKTÍV VIZSGÁLATA VESETRANSZPLANTÁLT BETEGEK KÖRÉBEN

Miután kimutattuk, hogy a MIS vesetranszplantált betegek esetében is jól használható a PEM súlyosságának mérésére, meg kívántuk vizsgálni prospektív módon a PEM illetve a jellemzésére használt MIS negatív kimenetellel (halálozás illetve dialízisre való visszakerülés) mutatott összefüggéseit is vesetranszplantált betegek kohorsz mintáján.

Hipotézisünk szerint:

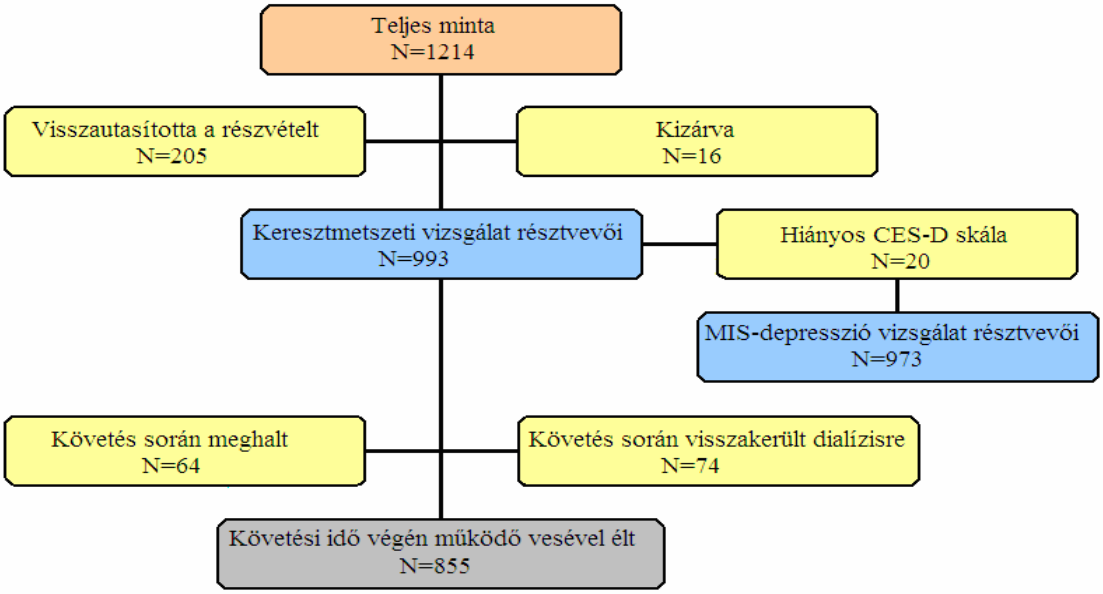
- a MICS jellemzésére használt MIS követéses vizsgálat során egyéb társváltozóktól függetlenül, önálló kapcsolatban áll a halálozással;
- valamint a MIS követéses vizsgálat során egyéb társváltozóktól független kapcsolatot mutat a dialízisre való visszakerüléssel.

3. MÓDSZEREK

3.1. BETEGMINTA ÉS ADATGYŰJTÉS

A dolgozat alapját képező keresztmetszeti kohorsz vizsgálatot a Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinikáján végeztük 2007. február és augusztus között (Malnutrition-Inflammation in Transplant - Hungary Study (MINIT-HU Tanulmány)). Minden 18. életévét betöltött vesetranszplantált beteget (n=1214) aki 2006. december 31-én, a klinikán állt gondozás alatt, felkértünk a vizsgálatban való részvételre. A vizsgálatból való kizárás kritériumai a három hónapon belüli transzplantáció, a négy héten belüli akut rejekciós epizód, a hospitalizáció, akut fertőzés vagy jelentős vérzés voltak. A betegeket a munkacsoport tagjai (PhD hallgatók, köztük saját magam, TDK hallgatók, valamint egy képzett asszisztens) személyesen keresték meg a rendszeres nefrológiai kontrollvizsgálatra történő várakozás közben.

Az 1214 beválasztási kritériumoknak megfelelő beteg közül 205 (17%) visszautasította a vizsgálatban való részvételt és 16 (1%) beteg a kizárási kritériumok alapján kizárásra került. Az alapvonalbeli felméréskor a vizsgált minta 993 betegből állt. Húsz beteg hiányosan töltötte ki a CES-D skálát, ezért őket a MIS és a depresszió kapcsolatát elemző vizsgálatból kizártuk, így ebben a vizsgálatban 973 beteg adatait elemeztük. A keresztmetszeti vizsgálatban résztvevő összes beteget (993 főt) követtük, és mivel a dolgozatban bemutatásra kerülő követéses vizsgálatban a depresszív tünetekre vonatkozó adatok nem szerepelnek, ezért az ebben a vizsgálatban minden beteg adatait elemeztük. A 31 hónapos követési idő során 64 beteg húnyt el és 74-en kerültek vissza dialízisre a beültetett vesegraft elégtelensége miatt. A vizsgált minta alakulását a 4. ábra mutatja.



4. ÁBRA A vizsgált minta betegszámának alakulása a három bemutatott vizsgálat során

A részvételt visszautasítók között kevesebb volt a férfi (57% vs 67%; p<0,01) de életkor tekintetében nem volt szignifikáns különbség a két csoport között (51±13 vs 52±13 év, p=NS). A szocio-demográfiai és életmóddal kapcsolatos (életkor, nem, iskolai végzettség, foglalkoztatottság, családi állapot, anyagi helyzet, dohányzás, stb.), valamint a klinikai adatokat (a krónikus vesebetegség kialakulására és lefolyására vonatkozó adatok, a transzplantációval kapcsolatos paraméterek, gyógyszerelés, köztük az immunszupresszív gyógyszerek is, társbetegségek, menopauza státusz, stb.) beválasztáskor gyűjtöttük. A becsült glomeruláris filtrációs rátát (bGFR) a rövidített Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) képlet [283] segítségével számítottuk. Minden beteget felkértünk a Center for Epidemiologic Studies – Depression (CES-D) skála [284] kitöltésére. A malnutríció-gyulladás skála felvételére egy rövid interjú keretén belül került sor. Az interjú után, standard körülmények között, egymást követő három alkalommal megmértük a betegek vérnyomását, melyekből átlagos vérnyomásértéket számoltunk. A laboratóriumi mérések, a CES-D skála kitöltése, a tápláltsági állapottal kapcsolatos paraméterek (testsúly, testmagasság, haskörfogat) mérése, valamint a malnutríció-gyulladás skála felvétele beválasztáskor, egy napon történtek. A vizsgálat prospektív részében a betegeket követtük, melynek során a laboratóriumi és a tápláltsági paraméterek mérését, valamint a MIS skála felvételét évente megismételtük. A követés során ezen kívül információt gyüjtöttünk a résztvevők

körében történt dialízisre való visszakerülések illetve elhalálozások időpontjáról is. A helyszínen az adatgyűjtést, valamint később az adatbevitelt is saját magam koordináltam, a MIS skála felvételét mindhárom lekérdezés során, az esetek túlnyomó többségében én végeztem.

A vizsgálatot a Semmelweis Egyetem Etikai Bizottsága engedélyezte (49/2006), és a felmérés az *ICP Good Clinical Practices Guidelines*-nak valamint a Helsinki deklarációnak megfelelően történt. Beválasztás előtt minden beteg írásos és szóbeli tájékoztatást kapott a vizsgálat céljairól és lefolyásáról, majd beleegyező nyilatkozatot írt alá.

3.2. A MALNUTRÍCIÓ-GYULLADÁS SZINDRÓMA FELMÉRÉSE

A malnutríció-gyulladás szindróma felmérésére a Kalantar-Zadeh és munkatársai [4] által kifejlesztett és publikált malnutríció-gyulladás skálát (*Malnutrition-Inflammation Score*, *MIS*) használtuk. A MIS egy tíz komponensből álló, részben szubjektív elemeket tartalmazó skála. A tíz elem mindegyike esetén 4 lehetséges súlyossági szint jelölhető meg 0-tól (normális) 3-ig (súlyosan eltér a normálistól). A tíz komponensre adható összpontszám 0-tól 30-ig terjed; magasabb pontszám súlyosabb gyulladásos állapotot és alultápláltságot jelöl. Mivel vizsgálatunkat nem dializált, hanem vesetranszplantált betegeken végeztük, a skálából kihagytuk a dialízisen töltött időt, csak a társbetegségeket vettük figyelembe a pontszám számításakor a következő módon: 0 pont: ha nem volt más betegség a krónikus vesebetegségen kívül; 1 pont: enyhe társbetegség(ek) jelenlétekor, olyan súlyos társbetegségek kizárásával, mint a III és IV stádiumú szívelégtelenség, súlyos ischaemiás szívbetegség, klinikai tünetekkel járó szerzett immunhiányos szindróma (AIDS), középsúlyos-súlyos krónikus obstruktív tüdőbetegség, valamint az áttétes tumorok; 2 pont: középsúlyos társbetegségek esetén (ha a felsorolt súlyos társbetegségek közül egy van jelen); valamint 3 pont: két vagy több súlyos társbetegség esetén. A betegek tápláltsági állapotának szubjektív értékelését a hagyományos *Subjective Global Assessment (SGA)* [285, 286] kritériumok alapján végeztük. A MIS skála megtalálható az 1. mellékletben.

3.3. A DEPRESSZIÓS TÜNETEK MÉRÉSE

A depressziós tünetek súlyosságának felmérésére minden beteg önállóan kitöltötte a Center for Epidemiological Studies-Depression (CES-D) kérdőívet. A saját kezű, önálló kitöltéstől kizárólag abban az esetben tekintettünk el, amennyiben ez jelentős akadályba ütközött (pl. olvasni nem tudó, illetve jelentősen mozgáskorlátozott beteg esetében), ekkor a munkacsoport valamely tagja segédkezett a kérdőív kitöltésében. A munkacsoport tagjai tisztában voltak a kérdőíves vizsgálatok alapvető szabályaival.

A skálán minimum 0 maximum 60 pont érhető el, a magasabb pontszám több depressziós tünet jelenlétére utal [284]. A klinikailag jelentős depresszió meghatározására a 18 pontos határértéket használtuk, melyet *Hedayati és mtsai*. javasoltak krónikus vesebetegek esetében [116]. A CES-D skálán 18 pontnál magasabb értéket elérő betegekre a továbbiakban „*depresszió szempontjából veszélyeztett*”-ként, “*depresszióra való magas rizikójú*”-ként vagy esetenként az egyszerűség kedvéért “*depressziós*”-ként utalok, míg a 18 pontnál kevesebbet elérő betegeket „*alacsony rizikójú*”-ként, vagy „*nem depressziós*”-ként említem. A CES-D skála magyar változatát a nemzetközi ajánlásnak [287] megfelelő módon munkacsoportunk készítette és validálta magyar dializált és vesetranszplantált betegek körében [288]. Ezt a változatot azóta eredményesen használtuk több vizsgálat során [9, 162, 221]. A CES-D skála megtalálható a 2. mellékletben.

3.4. LABORATÓRIUMI PARAMÉTEREK MÉRÉSE

Miután a betegek részletes tájékoztatást kaptak a vizsgálat menetéről és céljairól, valamint aláírták a beleegyező nyiatkozatot, vérvételen estek át. A laboratóriumi vizsgálat során a következő laborparaméterek meghatározása történt: hemoglobin (Hgb), stérum C-reaktív fehérje (CRP), intakt parathormon, összkoleszterin-szint, triglicerid, ferritin, transzferrin, albumin, pre-albumin, kreatinin és karbamid szint.

A vérvétel alkalmával további vérmintát gyűjtöttünk minden betegtől, melyet centrifugálás és szeparálás után lefagyasztottunk, és -70 C^{o} -on tároltunk a későbbi felhasználásig. Ezekből a mintákból nagy érzékenységű interleukin-6, tumor nekrózis faktor-α és leptin szintet mértünk szilárd fázisú szendvics enzim-kötött immunoassay módszerrel (ELISA) (R&D Systems, Minneapolis, MN).

3.5. TÁRSBETEGSÉGEK FELMÉRÉSE

A társbetegségek összesítésére a módosított Charlson társbetegség indexet (Charlson Comorbidity Index, CCI) [289, 290] használtuk, amely 17 különböző betegség jelenlétén illetve hiányán alapuló súlyozott pontozórendszer. Korábban kimutatták, hogy a CCI a túlélés prediktora volt vesetranszplantált betegek körében [289]. Mivel az egyik változó a középsúlyos-súlyos vesebetegség, a minimum pontszám a vizsgált betegcsoportban 2 pont volt, míg a lehetséges maximum pontszám 33. A Charlson társbetegség index megtalálható a 3. mellékletben.

3.6. TRANSZPLANTÁCIÓVAL ÖSSZEFÜGGŐ, ILLETVE DONORADATOK

Az átültetéssel kapcsolatos adatokat a betegek kartonjaiból gyűjtöttük. Regisztráltuk a jelenlegi gyógyszerelést, transzplantáció óta eltelt időt, korábban dialízisen töltött időt, transzplantáció típusát (kadaver vagy élődonoros), az anamnézisben szereplő akut rejekciót, HLA eltérést, panel reaktív antitest titert (PRA), hideg ischaemiás időt, a donor korát és nemét, valamint a megkésett graftfunkciót. A megkésett graftfunkció definíciója az egy vagy több dialízisre való igény volt a transzplantáció utáni első héten [291].

3.7. IMMUNSZUPRESSZÍV TERÁPIA

A standard fenntartó immunszupresszív terápia általánosságban a következő kombinációk valamelyikét jelentette: prednizolon cyclosporin A mikroemulzióval (CsA) vagy tacrolimusszal kombinációban, kiegészítve mycophenolát-mofetillel (MMF) vagy azathioprinnal vagy sirolimus-szal.

3.8. STATISZTIKAI ANALÍZIS

3.8.1. Leíró statisztika és a keresztmetszeti összehasonlító elemzések

Az adatokat százalékokkal, átlaggal (± standard deviáció, SD) vagy median (interquartilis távolság, IKT) jellemeztük. A kategórikus változókat Khi-négyzet

teszttel, míg a folyamatos változókat eloszlásuknak megfelelően Student féle t-teszttel vagy Mann-Whitney U teszttel hasonlítottuk össze.

A MIS illetve a CES-D pontszám és folyamatos változók közötti összefüggéseket Spearman vagy parciális korrelációval vizsgáltuk. Továbbá a folyamatos változók a MIS pontszám kvartilisei alapján történő összehasonlítását ANOVA illetve Kruskal-Wallis H teszt segítségével végeztük. Minden statisztikai analízis során kétoldalas p értéket számítottunk, és az eredményeket általánosságban $\alpha \leq 0{,}05$ esetén tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

3.8.2. Strukturális egyenletek modellezése

A haskörfogat, leptin, pre-albumin, CRP, IL-6 és TNF-α valamint a MIS kapcsolatát leíró egy illetve kétfaktoros modellillesztés jóságát strukturális egyenlet modell (SEM) aszimptotikus eloszlásmentes módszer segítségével teszteltük. Ezekhez az analízisekhez transzformáltuk a TNF-α és a leptin változókat (megszorozva illetve elosztva 5-tel) annak érdekében, hogy a varianciájuk hasonló legyen a többi változóéhoz. Eredeti hipotézisünk szerint a kétfaktoros modell írja le legjobban az összefüggést. Ezután építettünk egy „takarékosabb" modellt is, mely csak a haskörfogatot, a CRP szintet és az IL-6 szintet tartalmazta. A modell khi-négyzeteket is megjelenítettük, ami a leggyakrabban használt illeszkedési teszt, mely megmutatja, hogy az elméleti modell jól illeszkedik-e az adatokra. Egy sor ún. „goodness of fit" statisztikát is számítottunk a modellek összehasonlításához. Az illeszkedés „jóságát" mutató index (goodness-of-fit index, GFI), korrigált goodness-of-fit index (adjusted goodness-of-fit index, AGFI) és a Bentler-féle összehasonlító illeszkedési index („comparative fit index", CFI) maximum 1,00 lehet, ha tökéletes az illeszkedés. A 0,95 körüli értékek jó illeszkedést mutatnak. A becsléshiba négyzet átlagának gyöke („root mean square error of approximation", RMSEA) magas, ha a modell túlságosan komplex, ami hasznos, hiszen egyébként a komplexebb modellek értelemszerűen jobb illeszkedést mutatnak, mint az egyszerűek. Schumacker javaslata szerint a RMSEA 0,05 alatt mutat megfelelően jó modellilleszkedést [292]. A független változók közötti kolinearitást variance inflation faktorok (VIF) segítségével vizsgáltuk.

3.8.3. Lineáris regressziós analízis

A CES-D pontszám és a gyulladásos tünetegyüttes jellemzésére használt mutatók közötti független kapcsolat megállapítására lineáris regressziós analízist végeztünk. Mivel a CES-D pontszám ferde eloszlású volt, négyzetgyök-transzformációt végeztünk, és a transzformált változót használtuk függő változóként a regressziós modellben. A modellt a gyulladásos és tápláltsági állapotot leíró mutatók (CRP, IL-6, pre-albumin sznit és a MIS pontszám) mellett a depresszióval ismerten kapcsolatat mutató szocio-demográfiai paraméterek (életkor, nem, iskolai végzettség, családi állapot, foglalkoztatottság, önbevalláson alapuló anyagi helyzet), valamint a legfontosabb vesebetegséggel kapcsolatos változók (becsült GFR, Charlson társbetegség index) beléptetésével építettük. Mivel az albumin és a transzferrin szint a MIS pontszám része, ezért ezeket külön nem léptettük be a többváltozós modellekbe.

A CES-D pontszám korrigált, a MIS pontszám tercilisei szerinti betegcsoportokban becsült átlagát a többváltozós modell alapján becsültük STATA post-estimation parancs (ADJUST) segítségével.

3.8.4. Longitudinális analízis

Az évenkénti követés során a fent említett laboratóriumi adatokat valamint az aktuális immunszuppresszív és egyéb gyógyszerelésre vonatkozó adatokat gyűjtöttük, valamint felvettük a MIS skálát, illetve testsúlyt, testmagasságot és egyéb antropometriai paramétereket mértünk. A 2009-ben lekérdezett betegeknek összesen három lekérdezésük történt.

A betegeket összesen 31 hónapig követtük (medián (IKT): 31,3 (3,3) hónap). Az elsődleges kimenetel a működő grafttal bekövetkező halál (bármilyen okból) illetve a haláleseményekre cenzorált graftvesztés (dialízisre való visszakerülés) volt. A halál illetve az újbóli dialíziskezelés megkezdésének időpontját a kórház adatbázisából gyűjtöttük, és a két esemény közül csak az elsőként történő eseményt regisztráltuk. A MIS pontszám és a kétféle kimenetel kapcsolatát szemiparametrikus, időfüggő, competing-risk reressziós analízissel elemeztük [293]. A szenzitivitás vizsgálatok során az összefüggéseket időfüggő Cox modell segítségével is vizsgáltuk. A MIS pontszám és a kimenetelek közötti független kapcsolatot többváltozós korrigált Cox modellekben elemeztük, melyeket elméleti megfontolás alapján építettünk fel; olyan változókat

vettünk be a modellbe, melyek bizonyítottan, vagy korábbi tapasztalatok alapján ismerten kapcsolatban álltak a graftelégtelenséggel illetve a halálozással és megtalálhatóak voltak adatbázisunkban. Ezek alapján a kezdeti felmérés során gyűjtött adatok közül az életkor, nem, CCI, szisztolés vérnyomás, transzplantáció óta eltelt idő, megkésett graftfunkció és a dohányzás, valamint időfüggő változóként a MIS pontszám, a becsült GFR, CRP és a hemoglobin-szint került a modellbe.

A MIS pontszámot elemeztük folyamatos és kategorikus változóként is (az alapvizsgálatkor mért MIS pontszámot medián szerint osztva; ≤3 vs >3). A betegeket a halál, vagy a dialízisre való visszakerülés időpontjában, illetve a követés végén cenzoráltuk.

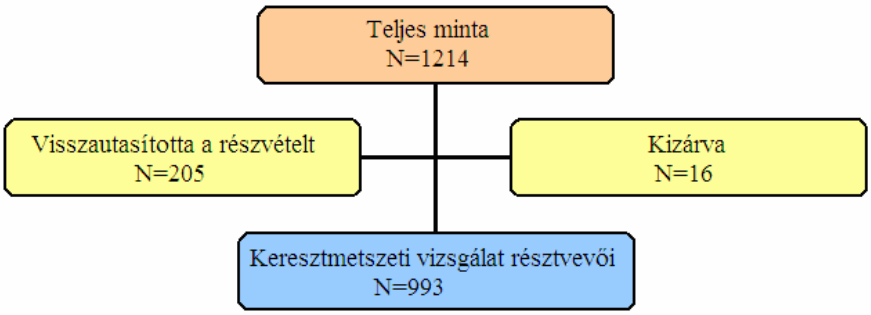
A kezdeti felmérés során nem volt hiány a laboratóriumi adatokat illetően, a követés során pedig kevesebb, mint 1% adatvesztés volt. Az időfüggő analízisek során a hiányzó adatokat az utolsó érték továbbvitelével pótoltuk.

A statisztikai elemzéseket SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, USA), STATA 11.0 (STATA Corporation College Station TX) és Amos 16.0 (SPSS Inc., Chicago, USA) programcsomag segítségével végeztük.

4. EREDMÉNYEK

4.1. A VIZSGÁLT MINTA BEMUTATÁSA

A beválasztási kritériumoknak megfelelő 1214 beteg közül 205 (17%) visszautasította a vizsgálatban való részvételt és 16 (1%) beteg a kizárási kritériumok alapján kizárásra került. A vizsgált minta ennek megfelelően 993 betegből állt (5. ábra).



5. ÁBRA A keresztmetszeti vizsgálat esetszámának alakulása

A beválasztott betegek 57%-a volt férfi, az átlagéletkor 51 ± 13 év volt, 21%-uk volt cukorbeteg. A transzplantáció óta eltelt idő mediánja 71 (IKT: 75) hónap volt. A becsült GFR 51±21 ml/min/1.73m^2 volt, ami harmadik stádiumú veseelégtelenségnek felel meg. A veseelégtelenség alapját képező leggyakoribb betegség a krónikus glomerulonefritisz volt (23%). A többi veseelégtelenséghez vezető betegség aránya a következőképpen alakult: autoszomális domináns policisztás vesebetegség 18%; krónikus pielonefritisz és tubulointersticiális betegség 13%; hipertenzív nefropátia 6%, diabéteszes nefropátia 5%. Az egyéb betegségek illetve az ismeretlen ok összesen 35%-ot tettek ki. Beválasztáskor a betegek 81%-a részesült prednisolon terápiában, 50%-uk szedett cyclosporine A-t, 40% tacrolimus-t, 78% mikofenolsav készítményt és 4% sirolimus-t. Az átlagos hideg ischémiás idő 21 óra volt, megkésett graftfunkció a betegek 26%-ánál, míg akut rejekció 34%-uknál fordult elő az anamnézisben. Mindössze a betegek 4%-a esett át élődonoros transzplantáción. A donorok átlagéletkora 43±14 év volt.

A vizsgált betegminta összetétele valamint főbb jellemvonásai megközelítőleg megfelelnek a 16 európai ország 72 transzplantációs centrumának adatait vizsgáló TRESAM tanulmányban közölt adatoknak [294]. Ezek alapján jó okunk van

feltételezni, hogy az általunk vizsgált minta jól reprezentálja a teljes európai vesetranszplantált populációt.

A MIS pontszám mediánja szerint két betegcsoportot alkottunk, és megvizsgáltuk, hogy a csoportok különböznek-e a vizsgált paraméterek tekintetében. A betegek beválasztáskor gyűjtött adatai, valamint a MIS pontszám mediánja szerint alkotott csoportok összehasonlítása az 5. és 6. táblázatban látható.

5. TÁBLÁZAT A vizsgált minta főbb jellemzői

	Teljes minta	MIS<3	MIS≥3	p
Életkor (év) (átlag ± SD)	51±13	48±13	53±12	<0,001
Férfiak aránya (%)	57	66	52	<0,001
Transzplantáció óta eltelt idő (hónap) (medián (IKT))	72 (75)	57 (76)	80 (76)	<0,001
Dialízisen töltött idő (hónap) (medián (IKT))	20 (29)	20 (29)	20 (30)	0,3
Becsült GFR (ml/min/1,73 m2) (átlag ± SD)	51±21	56±18	48±22	<0,001
Diabetes mellitus (%)	21	14	25	<0,001
Charlson társbetegség index (medián (IKT))	2 (2)	2 (1)	3 (2)	<0,001
MIS (medián (IKT))	3 (3)	1(2)	4,5 (3)	<0,001
Hemoglobin (g/l) (átlag ± SD)	135±17	139±15	132±18	<0,001
Panel reaktív antitest titer (%) (medián; min.-max)	0; 0-85	0; 0-85	0; 0-70	0,2
Hideg ischémiás idő (perc) (átlag ± SD)	1296±333	1260±335	1310±334	0,03
Megkésett graftfunkció (%)	26	26	26	0,8
Akut rejekció (%)	34	31	37	0,07
HLA eltérés (%)				0,1
0	1	1	1	
1	5	6	4	
2	22	24	21	
3	46	44	47	
4	21	21	22	
5	4	3	4	
6	1	1	1	

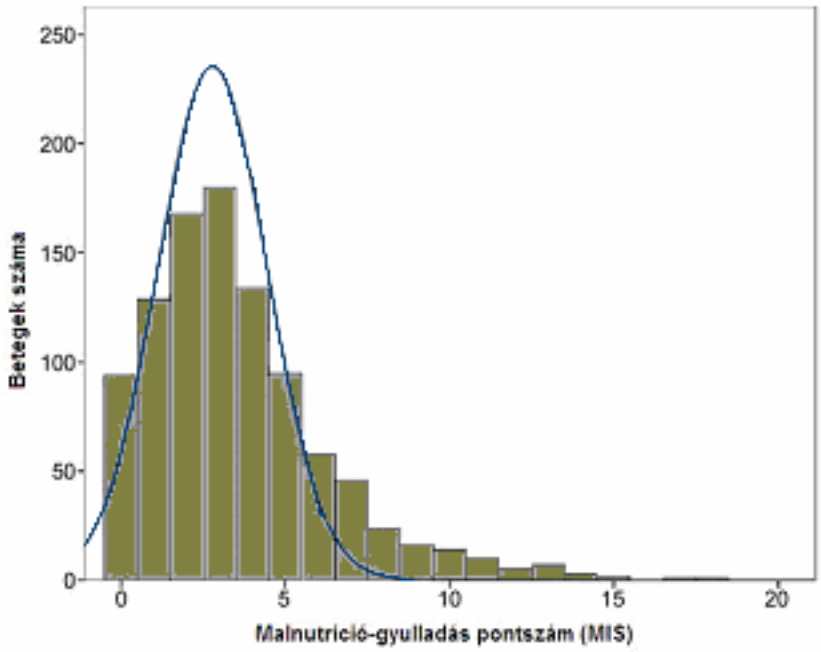
SD = standard deviáció; IKT = interkvartilis távolság; MIS = malnutríció-gyulladás pontszám

A medián feletti MIS pontszámú csoportban kevesebb volt a férfi, magasabb volt az átlagéletkor, és jelentősen hosszabb idő telt el a transzplantáció óta. A medián alatti MIS pontszámmal rendelkező betegeknek jobb volt a vesefunkciójuk, kevesebb társbetegségük volt, valamint magasabb volt a hemoglobin szintjük is. Általánosságban tehát a magas MIS pontszámú betegek idősebbek és rosszabb egészségi állapotúak voltak, mint az alacsony MIS pontszámmal rendelkező társaik.

4.2. A MALNUTRÍCIÓ-GYULLADÁS SZINDRÓMA FELMÉRÉSE ÉS KORRELÁTUMAI VESETRANSZPLANTÁLT BETEGEK KÖRÉBEN

4.2.1. Alapvető tápláltsági és gyulladásos paraméterek a vizsgált mintában

A MIS pontszám mediánja 3 pont volt, eloszlása a mintában balra tolt. Az eloszlás hisztogrammja az 6. ábrán látható.



6. ÁBRA A malnutríció-gyulladás pontszám eloszlása a mintában

Vizsgálatunk során számos tápláltsági és gyulladásos paramétert mértünk, melyek értékeit, valamint a MIS pontszám mediánja szerinti összehasonlításukat a 6. táblázat tartalmazza.

A MIS pontszám mediánja szeint alkotott két csoport a vérzsírszinteken és a leptin-szinten kívül minden gyulladásos és tápláltsági paraméter tekintetében szignifikánsan különbözött egymástól. Ez arra utal, hogy a magas illetve alacsony MIS pontszám a tápláltsági és gyulladásos állapot szempontjából valóban két, jól elkülönülô csoportra osztja a résztvevôket.

Korrelációs analízis során megvizsgáltuk, hogy a tápláltsági és gyulladásos paraméterek milyen kapcsolatot mutatnak az életkorral és a vesefunkcióval. Az életkorral szignifikáns, közepesen erős pozitív korrelációt mutatott a haskörfogat ($R=0,299$; $p<0,001$) és az IL-6 szint ($rho=0,247$; $p<0,001$), gyengén, de pozitívan korrelált a CRP

és a leptin szint (rho=0,146 illetve rho=0,092; p<0,01), igen gyenge, negatív korrelációt mutatott a szérum pre-albumin szint (R=-0,068; p<0,05), míg a TNF-α nem mutatott összefüggést. A vesefunkciót jelző becsült GFR-rel negatívan korrelált az IL-6 (rho=-0,156), a TNF-α (rho=-0,220), a CRP (rho=-0,089), a pre-albumin (R=-0,263) és a leptin szint (rho=-0.159; p<0,01 minden esetben). Eredményeink alapján a tápláltsági és gyulladásos paraméterek a vártnak megfelelő irányú összefüggést mutatják az életkorral és a vesefunkcióval.

6. TÁBLÁZAT Tápláltsági és gyulladásos paraméterek a vizsgált populációban

	Összes beteg (n=993)	MIS<3	MIS≥3	p
Haskörfogat (cm) (átlag ± SD)	99±14	100±13	98±15	0,01
BMI (kg/m2) (átlag ± SD)	27,0±4,9	27,7±4,6	26,5±5,0	<0,001
CRP (mg/l) (medián (IKT))	3,1 (5,4)	2,9 (4,0)	3,4 (6,0)	0,02
Albumin (g/l) (átlag ± SD)	40,2±4,1	42,2±2,8	39,0±4,4	<0,001
Pre-albumin (mg/dl) (átlag ± SD)	34,6±7,6	35,9±7,3	33,7±7,7	<0,001
Koleszterin (mmol/l) (átlag ± SD)	5,5±1,3	5,5±1,2	5,5±1,4	0,4
Triglicerid (mmol/l) (medián (IKT))	1,69 (1,29)	1,71 (1,24)	1,65 (1,34)	0,9
Transzferrin (g/l) (átlag ± SD)	2,36±0,46	2,47±0,40	2,28±0,48	<0,001
Ferritin (µg/l) (medián (IKT))	161 (303)	153 (229)	177 (367)	0,009
Interleukin-6 (ng/l) (medián (IKT))	2,09 (2,37)	1,79 (1,83)	2,36 (2,85)	<0,001
leptin (µg/l) (medián (IKT))	15,1 (25,3)	14,9 (22,7)	15,4 (28,0)	0,8
TNF-α (ng/l) (medián (IKT))	2,06 (1,34)	1,99 (1,17)	2,08 (1,42)	0,008

SD = standard deviáció; IKT = interkvartilis távolság; MIS = malnutríció-gyulladás pontszám

Hasonlóképpen megvizsgáltuk, hogy van-e különbség a gyulladásos és tápláltsági paraméterek értékeiben a nemek között. A haskörfogat, az albumin és prealbumin szint szignifikánsan magasabb volt férfiakban, mint nőkben, míg a koleszterinszint, az IL-6 és leptin-szint a nők esetében bizonyult magasabbnak (nem bemutatott adatok).

Ezek az eredmények felhívják a figyelmet, hogy az életkor, a nem illetve a vesefunkció zavaró tényezőként viselkedhetnek a tápláltsági és gyulladásos paraméterek összefüggéseit vizsgáló analízisek során, ezért ezekre a változókra a továbbiakban korrigálni kell.

4.2.2. A malnutríció-gyulladás pontszám vesetranszplantált betegekre való adaptációjának vizsgálata

4.2.2.1. A malnutríció-gyulladás pontszám összefüggése alapvető klinikai, gyulladásos és tápláltsági paraméterekkel

A nyers és az életkorra, nemre és becsült GFR-re korrigált korrelációs együtthatókat a 7. táblázat tartalmazza.

7. TÁBLÁZAT Nyers és életkorra, nemre, valamint vesefunkcióra korrigált korrelációs együtthatók a MIS pontszám és fontos laboratóriumi, antropometriai és demorafiai változók között

	Nyers korrelációs együttható (R)	Nemre, életkorra és bGFR-re korrigált R
Életkor	0,213*	-
Testsúly	-0,254*	-0,309*
Haskörfogat	-0,144*	-0,226*
Transzplantáció óta eltelt idő	0,177*	0,128*
Teljes dialízisidő	0,040	0,012
Becsült GFR (MDRD)	-0,281*	-
Hemoglobin	-0,315*	-0,242*
Ferritin	0,125*	0,157*
IL-6	0,231*	0,166*
TNF-α	0,102*	0,094*
Leptin	-0,057	-0,188*
CRP	0,094*	0,185*
Teljes koleszterin	-0,021	-0,060
Pre-albumin	-0,165*	-0,200*

*: $p<0,01$

A MIS pontszám szignifikánsan összefüggött az életkorral, a becsült GFR-rel, a transzplantáció óta eltelt idővel, valamint a hemoglobin szinttel (7. táblázat). A CRP és a gyulladásos citokinek (IL-6, TNF-α) szintjei szintén szignifikáns, pozitív irányú korrelációban álltak a MIS pontszámmal. Továbbá szignifikáns negatív összefüggést találtunk a tápláltsági állapotot jelző paraméterekkel (testsúly, haskörfogat, pre-albumin szint, leptin szint). Ezek az összefüggések mind szignifikánsak maradtak életkorra, nemre és vesefunkcióra történt korrekció után is (7. táblázat).

4.2.2.2. A malnutríció-gyulladás skála önálló kérdéseinek elemzése

A 8. táblázatban látható, hogy milyen mértékben járulnak hozzá a malnutríció-gyulladás skála egyes kérdései a teljes pontszámhoz.

8. TÁBLÁZAT A malnutríció-gyulladás pontszám egyes kérdéseinek a teljes pontszámhoz viszonyított kapcsolatának elemzése

MIS kérdés	Skála átlag a kérdés nélkül	Skála variancia a kérdés nélkül	Korrigát kérdés – teljes pontszám korreláció*
1. Testsúly változása	3,0294	5,645	0,248
2. Táplálkozás	3,5096	7,193	0,343
3. GI tünetek	3,1824	6,774	0,195
4. Funkcionális kapacitás	3,2371	6,688	0,28
5. Társbetegségek	2,7609	6,551	0,184
6. Csökkent zsírraktárak	3,2644	6,219	0,444
7. Izomvesztés jelei	3,3414	6,316	0,439
8. BMI	3,5056	7,226	0,238
9. Albumin szint	3,0395	6,401	0,241
10. Transzferrin szint	3,3181	6,832	0,199

*$p<0,001$ minden esetben

Az egyes kérdések kihagyásával számított skála átlag 2,8 és 3,5 között mozgott. A MIS skála egyes kérdései közül az adott kérdés és a teljes pontszám közötti korreláció a táplálkozásra vonatkozó kérdés, valamint a fizikai állapotra vonatkozó tételek (csökkent zsírraktárak, izomvesztés jelei) esetén volt a legmagasabb. Eszerint tehát ezek a viszonylag szubjektív részpontszámok mutatták a legerősebb összefüggést a teljes pontszám alakulásával.

4.2.2.3. Strukturális egyenletek modellezése

Az adatok közötti komplex kapcsolat pontosabb vizsgálatát *strukturális egyenletek modellezésével* (*Structural Equation Model, SEM*) elemeztük. Azt kívántuk megvizsgálni, hogy a MIS pontszám valóban jól jellemzi-e mind a gyulladásos, mind pedig a tápláltsági állapotot. Kétféle módon elemeztük modelljeinket: egy, illetve két különálló látens változót („gyulladás" és „tápláltság") feltételezve.

Az első modellbe minden releváns gyulladásos és tápláltsági paramétert (leptin-szint, haskörfogat, pre-albumin szint, CRP, IL-6, TNF-α) bevettünk, és megvizsgáltuk, hogyan illeszkedik ez a modell az adatainkra. Az illeszkedés „jóságát" vizsgáló (goodness of fit) statisztika egyértelműen a két látens változó feltételezése esetén mutatott jobb modelllilleszkedést (9. táblázat).

9. TÁBLÁZAT Goodness of fit statisztika egy, illetve két látens változós strukturális egyenlet modellekre

	Egy látens változós modell	Két látens változós modell
Khi-négyzet	83,832	6,072
p érték	<0,001	0,809
RMSEA (KI 90%)	0,073	<0,001
GFI	0,955	0,997
AGFI	0,910	0,991
CFI	0,637	1,000

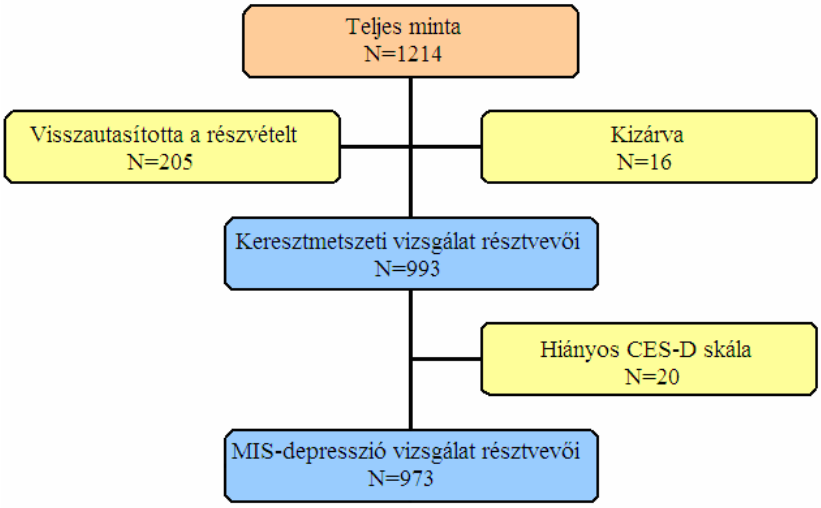
RMSEA=Root-Mean Square Error of Approximation, GFI= Goodness of Fit Index, AGFI= Adjusted Goodness of Fit Index, CFI= Comparative Fit Index

A „tápláltság" látens változó és a MIS pontszám közötti korreláció -0,38 volt, és a kovariancia szignifikánsan különbözött nullától (-2,92; p<0,001). Hasonlóképpen a „gyulladás" látens változó és a MIS pontszám között a korreláció és a kovariancia 0,32 és 1,49 (p<0,001) volt. Eszerint a MIS pontszám mind a gyulladás, mind pedig a tápláltság látens változót képviseli, mindkettőnek a jellemzői megjelennek a pontszámban.

4.3. A MALNUTRÍCIÓ-GYULLADÁS SZINDRÓMA ÉS A DEPRESSZÍV TÜNETEK KAPCSOLATÁNAK VIZSGÁLATA VESETRANSZPLANTÁLT BETEGEK KÖRÉBEN

4.3.1. A depressziv tünetek előfordulása, a depresszióra magas és alacsony rizikójú csoport összehasonlítása

A vizsgálatba bevont 993 beteg közül 20 beteg hiányosan töltötte ki a CES-D skálát, így ebben a vizsgálatban 973 beteg adatait elemeztük (7. ábra).



7. ÁBRA A MIS és a depressziv tünetek kapcsolatát vizsgáló tanulmány betegbeválaszásának folyamatábrája

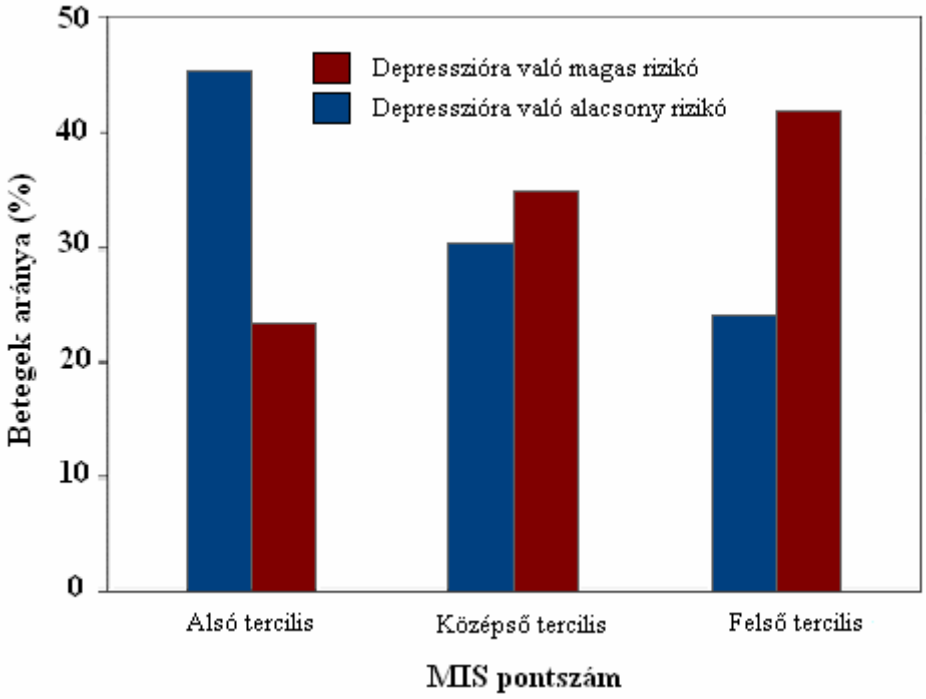
A betegek negyede (25%-a) volt a depresszió szempontjából veszélyeztetett (CES-D pontszám≥18). Munkacsoportunk 2002-es felmérése óta ez az arány valamelyest nőtt, akkor 22%-os prevalenciát mértünk [9], a két vizsgálatban bemutatott populáció azonban nem mutat teljes átfedést. A szocio-demográfiai és laboratóriumi adatok részletes összehasonítását a depressziósan veszélyeztetett és az alacsony rizikójú betegek között a 10. táblázat tartalmazza.

10. TÁBLÁZAT A depresszióra magas és alacsony rizikójú betegek tulajdonságai

	Teljes populáció n=973	Depresszióra magas rizikójú (CES-D≥18) n=242 (24,9%)	Depresszióra alacsony rizikójú (CES-D<18) n=731	p
Életkor (átlag ± SD)	51±13	51,4±11,9	50,6±13,0	0,4
Férfiak aránya (%)	57	47	61	<0,001
Transzplantáció óta eltelt idő (hó) (medián (IKT))	71 (75)	79,5 (78)	69,0 (75)	0,4
Dialízisen töltött idő (hó) (medián (IKT))	20 (29)	20 (29)	20 (30)	0,4
Cukorbetegek aránya (%)	16	15,3	16,3	0,7
Dohányzás (%)	18,6	21,9	17,2	0,1
Charlson társbetegség index (medián (IKT))	2 (2)	2 (2)	2 (1)	0,01
átlag (95% KI)	3,1 (3,0-3,2)	3,3 (3,0-3,5)	3,0 (2,9-3,1)	
Családi állapot (%)				<0,001
házas/élettárs	66,4	56,4	69,8	
egyedülálló	13,8	12,4	14,2	
elvált/özvegy	19,8	31,2	16,0	
Legmagasabb iskolai végzettség (%)				0,006
kevesebb, mint 12 osztály	44,3	52,1	41,7	
érettségi vagy felsőfokú végzettség	55,7	47,9	58,3	
Anyagi helyzet (%)				<0,001
nincsenek anyagi problémái	52,3	32,5	58,8	
anyagi nehézségekkel küzd	47,7	67,5	41,2	
Foglalkoztatottság (%)				<0,001
teljes- vagy részmunkaidős foglalkozás	27,4	17,4	30,8	
munkanélküli, nyugdíjas vagy egyéb	72,6	82,6	69,2	
Becsült GFR mL/min/1.73m2 (átlag ± SD)	50,9±21,0	48,4±21,7	52,1±21,0	0,02
BMI kg/m2 (átlag ± SD)	27,1±4,9	27,1±5,2	26,9±4,8	0,05
MIS (medián (IKT))	3 (3)	4 (3)	3 (3)	<0,001
átlag (95% KI)	3,6 (3,4-3,8)	4,8 (4,4-5,2)	3,2 (3,0-3,4)	
CES-D pontszám (medián (IKT))	11 (11)	23,5 (9)	9 (8)	<0,001
Hemoglobin g/L (átlag ± SD)	135±17	132±17	135±17	0,001
Koleszterin mmol/L (átlag ± SD)	5,48±1,24	5,54±1,31	5,47±1,22	0,4
Triglicerid mmol/L (medián (IKT))	1,69 (1,29)	1,76 (1,64)	1,64 (1,24)	0,09
Hipokróm retikulociták aránya (medián (IKT))	0,3 (0,6)	0,3 (0,6)	0,3 (0,6)	0,5
CRP mg/L (medián (IKT))	3,1 (5,4)	3,6 (5,5)	3,0 (5,1)	0,1
Albumin g/L (medián (IKT))	40,6 (4,9)	40,0 (4,6)	40,8 (4,9)	0,06
TNF-alpha ng/L (medián (IKT))	2,06 (1,34)	2,06 (1,58)	2,05 (1,27)	0,5
Transzferrin g/L (átlag ± SD)	2,36±0,46	2,35±0,51	2,36±0,44	0,9
Pre-albumin mg/dL (átlag ± SD)	34,63±7,63	37,31±7,43	34,73±7,70	0,7
Interleukin-6 ng/L (medián (IKT))	2,09 (2,37)	2,39 (2,87)	2,01 (2,16)	0,006

SD = standard deviáció; IKT = interkvartilis távolság; KI = konfidencia intervallum

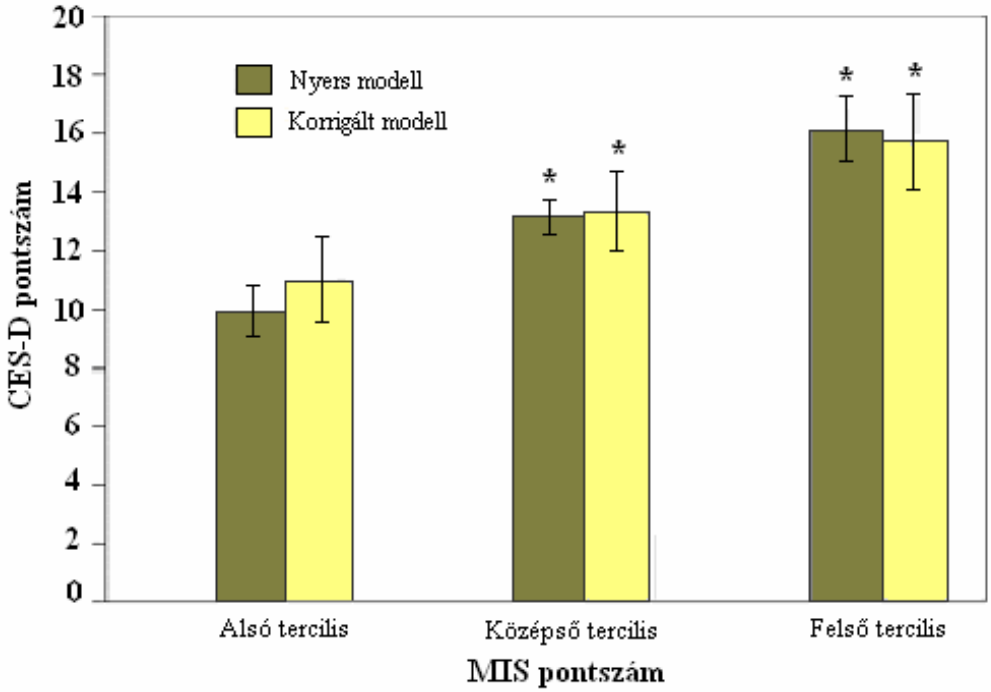
A két csoport átlagéletkora nem különbözött, azonban a depressziósan veszélyeztetettek között szignifikánsan több volt a nő (53% vs 39%; p<0,001). A családi állapot, iskolai végzettség, önbevalláson alapuló anyagi helyzet és a foglalkoztatottság is különböző volt a depressziós és nem depressziós csoportban (10. táblázat). A hemoglobin szint és a becsült GFR szignifikánsan alacsonyabb volt a depressziósan veszélyeztetettek köében. A szérum IL-6 koncentráció magasabb volt a depressziós csoportban, de a TNF-α, albumin, pre-albumin és a CRP szint tekintetében nem volt különbség a két csoport között. A depressziósan veszélyeztetett betegek anamnézisében gyakrabban szerepelt akut kilökődéses epizód (40,3% vs 33,0%; p=0,049). A depresszió szempontjából veszélyeztetett betegek aránya a legmagasabb a felső MIS tercilisbe tartozó betegcsoportban volt, míg a legalacsonyabb az alsó MIS csoportban (14,5% az alsó, 27,5% a középső és 36,6% a felső tercilisben; linear-by-linear összefüggés; p<0,001) (8. ábra).



8. ÁBRA A depressziós veszélyeztetettség előfordulása a malnutríció-gyulladás pontszám tercilisei szerint alkotott csoportokban

A CES-D pontszám kétváltozós modellből becsült átlagát 95%-os konfidencia intervallummal a malnutríció-gyulladás pontszám tercilisei szerint alkotott betegcsoportokban a 9. ábrán ábrázoltuk. Ezután a többváltozós modell alapján is

megbecsültük a CES-D pontszámot a három csoportban, életkor, nem, becsült GFR, családi állapot, foglalkoztatottság, legmagasabb iskolai végzettség, anyagi helyzet, CRP és IL-6 szint, valamint a Charlson társbetegség index modellbe történt beléptetésével.



9. ÁBRA A nyers és a többváltozós modell alapján becsült CES-D pontszám a malnutríció-gyulladás pontszám tercilisei szerint alkotott betegcsoportokban

A sötétszürke függőleges vonalak a 95%-os konfidencia intervallumot jelölik; *= p<0,001

A 9. ábrán jól látszik, hogy egyes csoportokon belül a nyers és a korrigált, becsült CES-D pontszám alig különbözött egymástól. A CES-D pontszámok csoportok közötti összehasonlítása regressziós modellben történt, ahol az alsó tercilissel rendelkező csoport szolgált referenciaként. Mind a nyers, mind a korrigált CES-D pontszám szignifikánsan magasabb volt a középső és felső MIS tercilissel rendelkező betegcsoportban, mint az alsóban.

4.3.2. A CES-D pontszámmal összefüggést mutató tényezők

A tápláltsági és gyulladásos paraméterek, valamint egyéb klinikai és laboratóriumi értékek CES-D pontszámmal mutatott összefüggésének vizsgálatára életkorra, nemre és becsült GFR-re korrigált parciális korrelációt végeztünk. Gyenge, de szignifikáns pozitív korrelációt találtunk a CES-D pontszámmal az IL-6 és a Charlson index

esetében (korrelációs együtthatók: 0,124 és 0,103; p<0,01 mindkét esetben). A CES-D pontszám legerősebben a MIS pontszámmal korrelált (0,262; p<0,001) (11. táblázat.)

11. TÁBLÁZAT Életkorra, nemre és becsült GFR-re korrigált parciális korreláció a CES-D pontszámmal

	Hgb (g/L)	CRP (mg/L)	Albumin (g/L)	Pre-albumin (mg/dL)	Transzferrin (g/L)	IL-6 (pg/mL)	TNF-α (pg/mL)	CCI	MIS
Korrelációs együttható	-0,038	0,06	-0,031	0,009	-0,02	0,124	0,046	0,103	0,262
p	0,2	0,06	0,3	0,8	0,5	<0,001	0,2	0,001	<0,001

4.3.3. Többváltozós analízis

Annak érdekében, hogy megvizsgáljuk, a CES-D pontszám MIS pontszámmal mutatott kapcsolata független-e a többi klinikai illetve laboratóriumi paramétertől, többváltozós lineáris regressziós modellt állítottunk. A CES-D pontszám ferde eloszlása miatt négyzetgyök transzformációt végeztünk, és ezt a transzformált változót használtuk függő változóként az elemzés során. Azokat a függő változókat vettük be a modellbe, melyek a kétváltozós elemzés során szignifikáns kapcsolatot mutattak a CES-D pontszámmal, és/vagy irodalmi adatok alapján összefüggést mutatnak a depresszió gyakoribb előfordulásával illetve a depressziós tünetekkel. A végső modell ezek alapján a következő változókat tartalmazta: életkor, nem, iskolai végzettség (kevesebb, mint 12 osztályt végzett vs minimum érettségivel rendelkezik), foglalkoztatottság (teljes- vagy részmunkaidős foglalkozás vs munkanélküli, nyugdíjas, rokkantnyugdíjas vagy egyéb) családi állapot (házastárssal/élettárssal él vs egyedülálló, elvált vagy özvegy), anyagi helyzet (nincsenek anyagi problémái vs anyagi gondokkal küzd), becsült GFR, CRP, IL-6, társbetegség pontszám, valamint a MIS pontszám (r^2=0.176). Ebben a modellben az idősebb életkor, a női nem, a rosszabb anyagi helyzet, az egyedülálló, elvált vagy özvegy családi állapot, a pre-albumin szint, valamint a magasabb MIS pontszám maradtak a többi változótól függetlenül is szignifikáns kapcsolatban a CES-D pontszámmal (12. táblázat).

12. TÁBLÁZAT A CES-D pontszámmal független kapcsolatot mutató változók – a lineáris regressziós modell eredménye

	Nem standardizált együttható		B 95%-os KI		
	B	SE	alsó	felső	p
Nem	0,257	0,092	0,076	0,437	0,005
Életkor	0,009	0,004	0,002	0,016	0,01
Becsült GFR	-0,001	0,002	-0,005	0,004	0,8
Családi állapot (egyedülálló, elvált vagy özvegy vs házas/élettárs)	0,322	0,09	0,144	0,499	<0,001
Foglalkoztatottság (munkanélküli, nyugdíjas, rokkantnyugdíjas, stb. vs teljes- vagy részmunkaidős foglalkozás)	0,142	0,103	-0,344	0,061	0,2
Legmagasabb iskolai végzettség (kevesebb, mint 12 osztály vs érettségi vagy felsőfokú végzettség)	0,158	0,089	-0,332	0,016	0,07
Anyagi helyzet (anyagi gondokkal küzd vs nincsenek anyagi problémái)	0,577	0,088	0,403	0,751	<0,001
CRP (mg/L)	0,007	0,005	-0,003	0,016	0,2
Interleukin-6 (pg/mL)	0,005	0,014	-0,023	0,033	0,7
Pre-albumin (mg/dL)	0,013	0,006	0,001	0,026	0,04
Charlson társbetegség index	0,014	0,025	-0,036	0,064	0,6
MIS	0,109	0,017	0,076	0,142	<0,001

SE = standard hiba (standard error); KI = konfidencia intervallum

Függő változó: CES-D pontszám négyzetgyöke; r^2=0,176

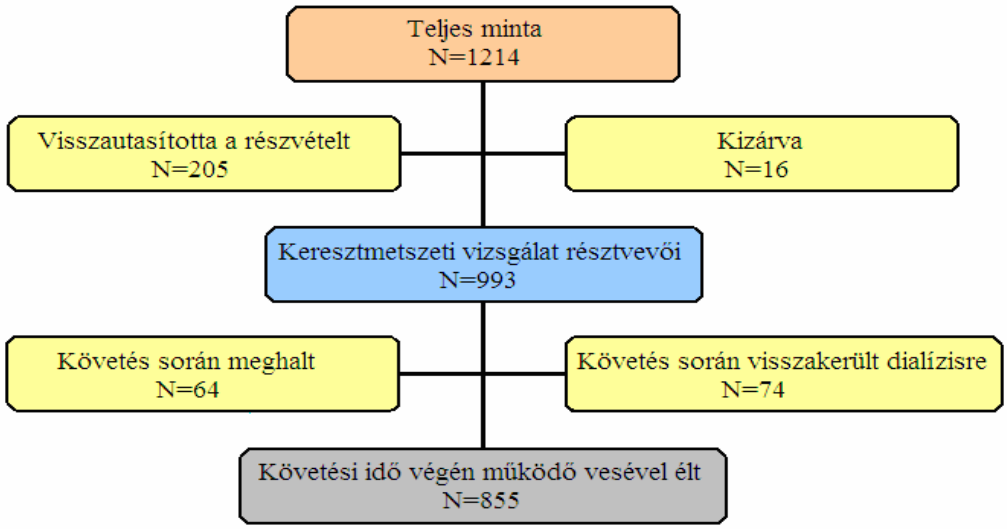
Vizsgálatunk alátámasztja az ismert irodalmi adatokat, miszerint a szocio-demográfiai tényezők közül a női nem, az idősebb életkor és a rosszabb anyagi helyzet egyértelmű kapcsolatban áll a depressziós tünetek gyakoribb előfordulásával, míg a házasságban, illetve élettársi kapcsolatban élőknek kisebb a rizikójuk a depresszióra. Az alacsonyabb iskolai végzettség szintén magasabb CES-D pontszámmal függött össze, de ez a kapcsolat a többváltozós modellünkben nem érte el a statisztikai szignifikancia szintjét.
A tápláltsági és gyulladásos paraméterek közül a pre-albumin szint szignifikáns, de igen gyenge kapcsolatot mutatott a CES-D pontszámmal, míg a MIS pontszám kapcsolata erősebb maradt a társváltozókra történt korrekció után is. A MIS pontszám tehát nemcsak összefüggésben állt a depresszív tünetekkel, de ez a kapcsolat minden más tápláltsági és gyulladásos paraméterrel mutatott összefüggésnél stabilabbnak bizonyult.

Ezt erősítették meg a Bootstrap analízis során, valamint a nemek szerint, illetve az életkor és a becsült GFR tercilisei szerint alkotott csoportokban végzett alcsoport-analíziseink eredményei is (nem bemutatott adatok). A MIS pontszám összefüggése a CES-D pontszámmal bár nem kifejezetten erős, de annyira robusztus, hogy minden alcsoportban megmaradt közöttük a szignifikáns kapcsolat, és az együttható egyik esetben sem volt kisebb 0,1-nél.

4.4. A MALNUTRÍCIÓ-GYULLADÁS SZINDRÓMA ÉS A MORTALITÁS KAPCSOLATÁNAK PROSPEKTÍV VIZSGÁLATA

4.4.1. A követés során gyűjtött adatok

A betegszám alakulása a követéses vizsgálat során a 10. ábrán látható.



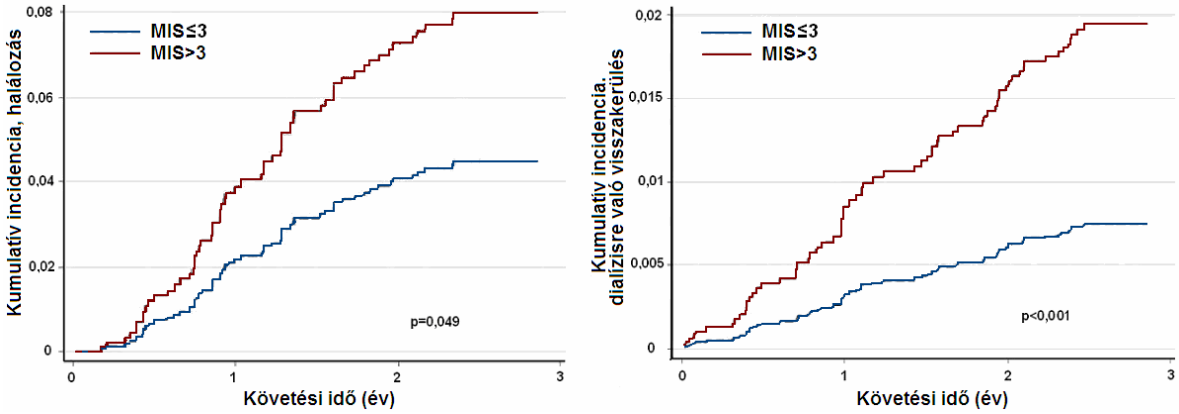
10. ÁBRA A vizsgált minta betegszámának alakulása a követéses vizsgálat során

A vizsgálat kezdetén mért illetve gyűjtött klinikai és szocio-demográfiai adatokat az 5., a 6. és a 10. táblázat tartalmazza. A 31 hónapos követési idő során 64 beteg hunyt el és 74 beteg került vissza dialízisre. Mindkét esemény szignifikánsan ritkábban fordult elő az alacsony (3 alatti) mint a magas (3-nál magasabb) kezdeti MIS pontszámmal rendelkező betegek körében. A nyers halálozási arány 13/1000 betegév volt az alacsony MIS csoportban, és 48/1000 betegév a magas MIS csoportban ($p<0,001$). Hasonlóképpen a nyers graftvesztési arány 12/1000 betegév volt az első és 59/1000 betegév a második csoportban ($p<0,001$).

4.4.2. Többváltozós elemzések

A kezdeti MIS pontszám összefüggést mutatott a halálozással és a graftvesztéssel. A 11. ábrán látható korrigált kumulatív incidencia görbékből leolvasható, hogy egyéb változókra történt korrekció után is gyakrabban fordult elő mind a halálozás, mind a dialízisre való visszakerülés a medián feletti MIS pontszámmal rendelkező betegek körében. A modelleket életkorra, nemre, becsült GFR-re, Charlson társbetegség indexre,

átlagos szisztolés vérnyomásra, transzplantáció óta eltelt időre, megkésett graftfunkcióra, CRP-re, hemoglobin szintre és dohányzási státuszra korrigáltuk.



11. ÁBRA A medián alatti és feletti MIS pontszámmal rendelkező csoportok többváltozós, időfüggő halálozási (baloldali ábra) és halálozásra cenzorált dialízisre való visszakerülés (jobboldali ábra) kumulatív incidencia görbéje

A 13. táblázatban látható az 1 pontos MIS pontszám-emelkedéshez, illetve a medián feletti MIS pontszámú (MIS>3) státuszhoz tartozó rizikónövekedés mindkét kimenetel esetén, időfüggő competing risk regressziós elemzésben.

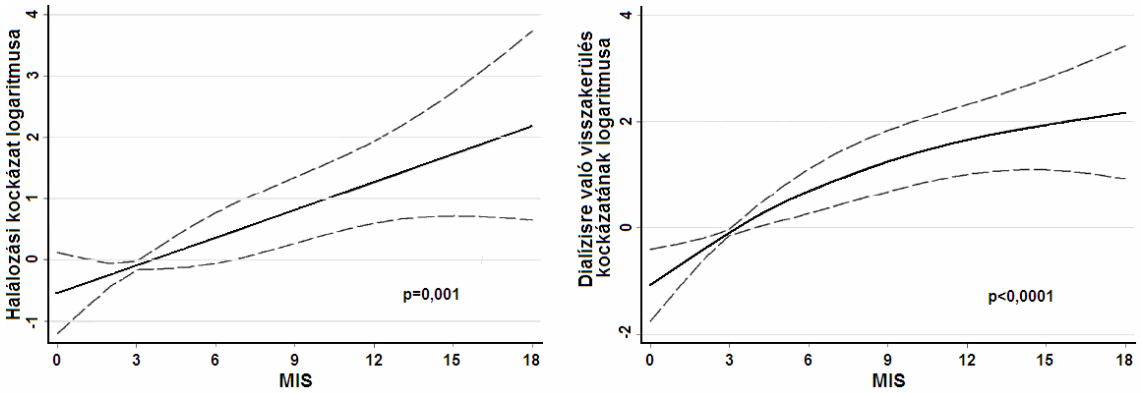
13. TÁBLÁZAT A malnutríció-gyulladás pontszám összefüggése a kimenetellel időfüggő, competing-risk regressziós analízisben

	Egyváltozós modell a halálozásra		Egyváltozós modell a dialízisre való visszakerülésre	
	HR	95% KI	HR	95% KI
MIS (1 pont emelkedés)	1,252	1,191-1,315	1,254	1,196-1,315
MIS (>3 vs ≤3)	4,485	2,517-7,991	5,490	3,120-9,662
	Többváltozós modell a halálozásra*		Többváltozós modell a dialízisre való visszakerülésre*	
	HR	95% KI	HR	95% KI
MIS (1 pont emelkedés)	1,130	1,056-1,209	1,189	1,095-1,291
MIS (>3 vs ≤3)	1,818	1,002-3,297	2,606	1,369-4,963

*további független változók a modellben: életkor, nem, becsült GFR, Charlson társbetegség index, átlagos szisztolés vérnyomás, transzplantáció óta eltelt idő, megkésett graftfunkció az anamnézisben, CRP-szint, hemoglobin-szint, dohányzás

A magasabb MIS pontszám összefüggést mutatott a rosszabb kimenetellel a nyers és a többváltozós elemzésekben is (13. táblázat).

A Cox regressziós analízisben a magasabb MIS pontszám időfüggő változóként szerepeltetve is összefüggést mutatott a rosszabb kimenetellel a korábban felsorolt társváltozókra korrigálva. A 12. ábra természetes alapú logaritmikus skálán mutatja be, hogyan változik a halálozási és graftvesztési kockázat a MIS pontszám emelkedésével.



12. ÁBRA A MIS pontszám összefüggése a halálozással (baloldali ábra) és a halálozásra cenzorált dialízisre való visszakerüléssel (jobboldali ábra) időfüggő, többváltozós Cox-regressziós modellben

A szaggatott vonalak a 95%-os konfidencia intervallumot jelzik.

Hasonló eredményt kaptunk akkor is, ha csak a vizsgálat kezdetén mért MIS pontszámot szerepeltettük, mind a Cox modellben, mind pedig a competing risk regressziós elemzésben (nem bemutatott eredmények).

Az általunk vizsgált mintában minél nagyobb volt adott beteg MIS skálán elért pontszáma, annál nagyobb valószínűséggel következett be a követési idő során valamely sajnálatos klinikai esemény (halálozás vagy dialízisre való visszakerülés) függetlenül a többi vizsgált klinikai és szocio-demográfiai változótól. Eredményeink tehát azt sugallják, hogy a magasabb malnutríció-gyulladás pontszám önállóan előre jelzi a halálozás és a dialízisre való visszakerülés magasabb kockázatát vesetranszplantáción átesett betegek körében.

5. MEGBESZÉLÉS

5.1. A MALNUTRÍCIÓ-GYULLADÁS PONTSZÁM VESETRANSZPLANTÁLT BETEGEKRE VALÓ ADAPTÁLÁSÁNAK MEGBESZÉLÉSE

Keresztmetszeti vizsgálatunk során nemzetközi viszonylatban elsőként mértük fel vesetranszplantált betegek körében a malnutrició-gyulladás komplex szindróma súlyosságát a malnutrició-gyulladás pontszám segítségével. Igazoltuk, hogy a MIS skála ebben a betegcsoportban is megfelelő és megbízható eszköz a rossz tápláltsági állapot és a gyulladás együttesének felmérésére. Elemzéseink során szignifikáns kapcsolatot találtunk a MIS pontszám és a tápláltsági- és gyulladásos állapot jellemzői között. A strukturális egyenlet-modellezés eredményei szerint a MIS pontszámban mind a tápláltsági, mind a gyulladásos állapotra jellemző vonások megjelennek. Ennek főként az adja a jelentőségét, hogy azok a kórtani útvonalak, melyek a szindrómával összefüggésben nagy valószínűséggel a negatív klinikai kimenetelhez vezetnek, meglehetősen bonyolultak, és feltehetően mind a gyulladással, mind pedig a fehérje-energia alultápláltsággal kapcsolatos mechanizmusokat magukban foglalják [86].

Ahogyan azt dolgozatom első felében részleteztem, dializált betegek körében a malnutríció-gyulladás szindróma igen gyakori, és összefüggésben áll számos egyéb klinikai állapottal, köztük az oxidatív stresszel [295], endothél diszfunkcióval [296], eritropoetin rezisztenciával [30, 297, 298], valamint a magasabb megbetegedési és halálozási kockázattal [4, 51, 86, 299]. Jelenlegi ismereteink alapján azonban a malnutríció-gyulladás szindróma definitív diagnózisát nem lehet felállítani. A gyakorlatban használt laboratóriumi illetve antropometriai paraméterek, kérdőívek és eszközök (2. táblázat) közül úgy tűnik, a MIS pontozóskála tükrözi a legjobban a szindróma gyulladásos és a tápláltsági komponensét egyaránt, és a legátfogóbban ad képet az állapot komplex mivoltáról. Ennek értelmében egyelőre nincs megállapodás a pontszámmal kapcsolatban un. „normál érték”-ről, illetve konkrét határértékről, mely alapján ki lehetne jelenteni a MICS (PEW) „jelenlétét”. A szindróma súlyossága kontinuumként kezelendő, ezért a diagnózis felállítása helyett ennek minél pontosabb becslésére törekszünk.

Az utóbbi időben vesetranszplantált betegek körében is egyre több figyelmet kapott a krónikus vesebetegség és annak gyakran megjelenő szövődményei [204, 300]. A

krónikus gyulladás hozzájárulhat a poszt-transzplantációs vérszegénység magas előfordulási arányához [204, 301], és többek között ezúton is összefügghet a negatív klinikai kimenetellel [302]. Egy egyszerű, könnyen használható eszköz a malnutríció-gyulladás tünetegyüttes felmérésére vesetranszplantált betegek körében felbecsülhetetlen értékű volna mind a kimenetellel kapcsolatos tanulmányokban, mind pedig a mindennapi klinikai gyakorlatban.

Az általunk vizsgált betegminta nemi összetétele, átlagéletkora, valamint alapvető klinikai paraméterei mentén hasonlatos a 16 európai ország vesetranszplantált betegeit felölelő TRESAM vizsgálatban résztvevőkhöz [294]. Ennek alapján eredményeink nagy valószínűséggel jól alkalmazhatók az európai vesetranszplantált betegpopulációban. A MIS-sel kapcsolatos korábbi közleményekben bemutatott, többnyire hemodializált betegcsoportok átlagéletkora változatosan alakult, 45-57 év között. Lényeges különbség, hogy az általunk vizsgált vesetranszplantált betegcsoportban alacsonyabb volt a cukorbetegség illetve egyéb társbetegségek előfordulása, mint a dializált betegek között [4, 21, 303]. Érdemes megjegyezni, főként amerikai vizsgálatokkal kapcsolatban, hogy ott a betegek jelentős része afro-amerikai, hispán, illetve ázsiai származású, szemben a mi tisztán kaukázusi mintánkkal [4]. Ennek egy nemrégiben megjelent vizsgálat szerint jelentősége lehet a mortalitással kapcsolatos vizsgálatok szempontjából [304]. A hispán és afro-amerikai dializált betegek ugyanis elveszítették látszólagos túlélési előnyüket, amikor a tápláltsági- és gyulladásos állapotot is figyelembe vették az elemzések során.

A MIS pontszám mediánja vizsgálatunkban 3 pont, átlaga 3,6 pontnak adódott (6. ábra). A hemodializált betegeket vizsgáló tanulmányokban a MIS pontszám ennél többnyire jelentősen magasabb volt, átlaga 5,5-8,3 között mozgott [4, 21, 303]. Nem volt azonban ekkora különbség egyes peritoneális dialízisben részesülő betegeket vizsgáló tanulmányokhoz képest, itt ugyanis a MIS pontszám átlaga 4,5 körül alakult [299, 305]. Ennek feltehetően az lehet a magyarázata, hogy a hasi dializált betegek és a vesetranszplantáltak is általánosságban jobb egészségi állapottal és szociális háttérrel rendelkeznek, mint a hemodializáltak, ezáltal a tápláltsági- és gyulladásos állapotuk is jobb lehet. Mivel vesetranszplantált betegek körében elsőként alkalmaztuk ezt a pontozóskálát, ezért a MIS pontszám eloszlását illetően ebből a populációból nincs összehasonlítási alapunk.

Az összehasonlítható csoportméretek érdekében a MIS pontszám medián értékét használtuk a betegek un. „magas” és „alacsony” MIS pontszámú csoportba sorolásához (5. táblázat). Az alacsonyabb MIS pontszámmal rendelkező betegek fiatalabbak voltak, jobb volt a vesefunkciójuk, kevesebb társbetegségük volt és közöttük több volt a férfi, hasonlóan a dializált betegek körében bemutatott eredményekhez [4, 21, 305, 306]. A MIS pontszám általában magasabb nők, mint férfiak körében, feltehetően az immunfunkció nemek közötti különbségei miatt [307], pontos oka azonban egyelőre tisztázatlan.

A MIS pontszám tápláltsági- és gyulladásos állapottal való kapcsolatnak elemzéséhez ismert paraméterekkel szemben vizsgáltuk a pontozóskálán elért pontszám korrelációját. A gyulladásos- és tápláltsági állapot jellemzésére számos biokémiai paraméter (leptin, IL-6, TNF-α, pre-albumin, CRP) szérumszintjét lemértük, valamint felvettünk egyes antropometriai változókat is (testtömegindex és haskörfogat). Korábbi tanulmányok kimutatták, hogy a leptin, IL-6, TNF-α, CRP, és az egyéb általunk mért változók összefüggésben állnak a malnutríció-gyulladás szindróma súlyosságával [34, 51]. A MIS pontszám szignifikánsan korrelált a vizsgált gyulladásos és tápláltsági paraméterekkel, és a korrelációk erőssége valamint iránya az általunk vizsgált mintában hasonló volt a korábban dializált betegek körében talált összefüggésekhez [4, 21, 303]. Ezek az összefüggések mind szignifikánsak maradtak életkorra, nemre és vesefunkcióra történt korrekció után is (7. táblázat). A korrekciókra azért volt szükség, hogy elkerüljük az elsőfajú hibát, azaz azt a téves következtetést, miszerint a vizsgált változók között ok-okozati összefüggés van, holott lehetséges, hogy az összefüggést egy harmadik változó közvetíti. Az életkor, a nem és a vesefunkció olyan változók, melyekkel a vizsgált paraméterek többsége összefüggésben áll. Jelen esetben az, hogy az együtthatók nem változtak jelentősen a korrekció hatására arra utal, hogy a vizsgált összefüggések életkortól, nemtől és a vesefunkciótól függetlenül állnak fenn.

A MIS skála különálló kérdéseinek vizsgálatával megvizsgáltuk, hogy a skála összesített pontszáma nem kizárólag egy vagy néhány kérdésre adott pontszám eredménye-e (8. táblázat). Az egyes kérdések kihagyásával számított skála átlag nem tért el jelentősen a teljes pontszám átlagától, tehát egyik kérdés sem „húzta el” a pontszám eloszlását. A „korrigált kérdés-teljes pontszám korreláció” a táplálkozásra vonatkozó kérdések, valamint a fizikai állapotra vonatkozó tételek (csökkent

zsírraktárak, izomvesztés jelei) esetén volt a legmagasabb. Eszerint tehát az ezekre a kérdésekre adott részpontszámok határozták meg legerősebben a teljes pontszám alakulását, ami a skála szubjektív elemeinek jelentőségét hangsúlyozza.

Hipotézisünk további teszteléséhez, miszerint a MIS megbízhatóan tükrözi a MICS gyulladásos és tápláltsági komponensét is, struktúrális egyenlet-modellezést alkalmaztunk, hogy elemezzük a különböző tápláltsági mutatók, gyulladásos citokinek és a MIS közötti komplex kapcsolatrendszert. Ezzel a módszerrel a függő és független változókkal történő modellépítés több rétegét lehet egyszerre modellezni. Két feltételezést teszteltünk elemzéseink során. Elsőként azt vettük alapul, hogy a MIS egyetlen látens változót képvisel, míg a második modellben két látens változó, a „malnutríció" és a „gyulladás" megjelenését feltételeztük. Az a modell, mely azt feltételezte, hogy a MIS mind a „malnutríció", mind pedig a „gyulladás" tényezőt tükrözi, jobban illeszkedett az általunk megfigyelt adatokra, mint az a modell, mely csak egy látens változót tételezett fel. A MIS pontszám tehát jól alkalmazható vesetranszplantált betegek esetében is a tápláltsági és gyulladásos állapot komplex együttesének becslésére.

A MIS skála egyik legnagyobb előnye, hogy használata egyszerű, gyors, olcsó, és könnyen elsajátítható. A skála felvétele mindössze néhány percet vesz igénybe, mely talán még a legzsúfoltabb rendelési időbe is beleférhet. A skála kérdéseinek többségét a rutin kontrollvizsgálat során egyébként is érdemes feltenni, a laboratóriumi paramétereket pedig ebben a betegpopulációban javasolt időről-időre kontrollálni. Eredményeink közül érdemes kihangsúlyozni, hogy a skála legjelentősebb elemeinek a szubjektív kérdések bizonyultak. Ez felhívja a figyelmet az orvos szerepére a betegek fizikai állapotának szubjektív megítélésében, melyet egyetlen laboratóriumi teszt sem pótolhat. Ennek követését és dokumentációját azonban lényegesen megkönnyíti, hogy az eredmény számszerűsíthető. Véleményem szerint a skála rendszeres felvételével, és a MIS pontszám változásának követésével, az orvos figyelemmel kísérheti a betegek tápláltsági és gyulladásos állapotának változását, és esetleges rosszabbodás esetén időben beavatkozhat.

Az eredmények értelmezésekor meg kell jegyeznünk vizsgálatunk korlátait is. Elsőként figyelembe kell venni, hogy a vizsgálat egyetlen transzplantációs centrumban, kizárólag kaukázusi rasszba tartozó betegek részvételével történt, ami az eredmények

általánosíthatóságát rontja. Ugyanakkor a vizsgált minta a beválasztáskor (2006 végén) Magyarországon működő vesegrafttal élő teljes vesetranszplantált populáció jelentős részét, körülbelül felét tette ki, és a betegek alap jellemzőik alapján nem különböztek lényegesen az európai vesetranszplantált populációtól [294]. A keresztmetszeti vizsgálati elrendezés miatt az ok- okozati kapcsolatra, valamint annak időbeliségére vonatkozóan nem vonhatunk le következtetéseket. A vizsgálatban való részvételt visszautasítók között több volt a férfi, és lehetséges, hogy egyéb tulajdonságaik tekintetében is különböztek a vizsgálatban résztvevőktől. Ennek ellenére nem valószínű, hogy a visszautasítás jelentős mértékben megváltoztatta volna eredményeinket.

Vizsgálatunk egyedülálló a bevont betegek nagy száma, és a tápláltsági és gyulladásos állapottal kapcsolatos, változatos paraméterek mérése miatt, annak ellenére is, hogy néhány, a PEW-vel kapcsolatot mutató változóról (pl. testzsírszázalék, izomtömeg) nem állt rendelkezésünkre információ. A strukturális egyenlet modellezés alkalmazása lehetővé tette, hogy elemezzük a változók között fennálló bonyolult kapcsolatrendszert, valamint ezek összefüggését a MIS pontszámmal. Ezek az elemzések azon felül, hogy hozzásegítenek a lehetséges kórtani útvonalak megértéséhez, nagymértékben emelik eredményeink biológiai megbízhatóságát is.

Összefoglalva, eredményeink arra engednek következtetni, hogy a malnutríció-gyulladás pontszám vesetranszplantált betegek esetében is megbízható és megfelelő eszköz a MICS súlyosságának felmérésére. Tudomásunk szerint ez volt az első tanulmány, amely összegezte a MIS pontszám használhatóságát vesetranszplantált betegek körében. A SEM elemzés megerősítette feltevésünket, miszerint a MIS a malnutríciót és a gyulladást egyaránt jól tükrözi ebben a betegcsoportban. A pontozóskála a további kutatások során is jól használható lenne, mivel segítségével elkerülhetővé válhatna nagy esetszámú epidemiológiai tanulmányok során olyan drága vizsgálatok elrendelése, mint például egyes citokinek szintjének mérése. Ez a skála a jövőben a MICS kezelésére irányuló vizsgálatokban, valamint a mindennapi klinikai gyakorlatban is hasznos segítség lehetne, ahol a MICS könnyebb felismerését, súlyosságának pontosabb becslését tenné lehetővé, ezzel javítva az ellátás minőségét.

5.2. A MALNUTRÍCIÓ-GYULLADÁS SZINDRÓMA ÉS A DEPRESSZÍV TÜNETEK KAPCSOLATÁNAK MEGBESZÉLÉSE

Keresztmetszeti vizsgálatunk során bemutattuk, hogy a malnutríció-gyulladás pontszám számos klinikai és szocio-demográfiai paramétertől független, szignifikáns összefüggést mutatott a depresszív tünetek előfordulásával.

Munkacsoportunk nemrégiben kimutatta, hogy a depressziós tünetek vesetranszplantált betegek esetében is független kapcsolatban állnak a halálozással [162]. A kapcsolat hátterében meghúzódó mechanizmusok azonban mindmáig kevéssé tisztázottak. Ahogyan azt dolgozatom első felében tárgyaltam, irodalmi adatok támasztják alá, hogy a depresszió, illetve a depressziós tünetek összefüggést mutatnak az alultápláltsággal és a gyulladásos állapottal krónikus vesebetegek körében [18-23]. Az a néhány tanulmány, amely a fehérje-energia malnutríciót a MIS segítségével mérte, és leírta annak depresszióval való összefüggését is, dializált betegcsoportokban készült [21, 165-167, 305]. *Koo és mtsai.* összefüggést találtak a depresszió és az alultápláltság között, és felvetették, hogy hemodializált betegek esetében az antidepresszív terápia potenciálisan javíthatná a betegek tápláltsági állapotát [8, 164]. Vizsgálatunkban, hasonlóan a dializált betegek köréből származó tanulmányok eredményeihez, a depresszió szempontjából veszélyeztetett betegek szignifikánsan magasabb MIS pontszámmal rendelkeztek, mint az alacsony rizikójú társaik.

Az általunk vizsgált mintában a depressziós betegek becsült GFR-je alacsonyabb volt, mint a nem depressziósoké. Korábbi vizsgálatok szerint a vesefunkció összefüggésben áll a depresszióval mind krónikus vesebetegek, mind pedig vesetranszplantált betegek esetében [9].

A depressziós csoportban több volt a nő, az özvegy vagy elvált beteg, a rossz anyagi körülmények között élő, az alacsonyabb iskolai végzettségű beteg, és kevesebb a jelenleg munkahellyel rendelkező beteg az alacsony rizikójú csoporthoz képest. A többváltozós modellben az anyagi helyzet és a családi állapot mutatta a legerősebb kapcsolatot a depresszió pontszámmal. A szocio-demográfiai jellemzők az átlagpopulációhoz hasonlóan krónikus vesebetegek körében is a depresszió legfontosabb prediktorai közé tartoznak [115, 308]. A szociális támogatás, valamint a házastársi elégedettség korábbi vizsgálatok során is összefüggést mutatott a depresszió előfordulásával mind dializált, mind vesetranszplantált betegekben [9, 125, 309]. Ezek

az eredmények kiemelik a pszicho-szociális intervenciók jelentőségét a krónikus betegségekhez társuló depresszió és szorongás csökkentésében. Társadalmi szinten többek között a betegek foglalkoztatottságának növelése (pl. részmunkaidős állások teremtésével) javíthatna a betegek szociális körülményein, és a saját életük feletti irányítás visszanyerésének élménye által is pozitív hatást gyakorolna a pszichés állapotukra.

Vizsgálatunkban a depresszió pontszám szignifikánsan korrelált az IL-6 szinttel, a társbetegség index-szel, valamint a MIS pontszámmal, és gyenge, marginálisan szignifikáns korrelációt mutatott a CRP-szinttel, életkorra, nemre és becsült GFR-re korrigálva. Hasonló eredményről számoltak be a dializált betegcsoportokban végzett vizsgálatok is, azonban ott a korrelációk általában erősebbek voltak [6, 20, 21, 118, 167, 310]. Ez a különbség feltehetően egyrészt a vizsgált betegcsoportok közötti eltéréseknek köszönhető, másrészt pedig annak, hogy a korábbi tanulmányok esetében a korrelációk korrigálatlanok voltak. Érdekes módon a depresszív tünetek MIS pontszámmal mutatott kapcsolata erősebb volt, mint a tápláltsági vagy a gyulladásos állapotot jelző laboratóriumi paraméterekkel mutatott összefüggése. Feltehetően ezek a mutatók (mint a CRP, IL-6, stb.) külön-külön az összefüggés csak kis részéért felelősek, míg a fehérje-energia alultápláltság egy sokkal bonyolultabb, soktényezős állapot. Ezek az eredmények azt sugallják, hogy a MIS jobban megragadja a komplex, többtényezős fehérje-energia malnutríció jelenségének lényegét, mint a különálló (akár gyulladásos, akár tápláltsági) tényezők egyenként, és a depresszív tünetek éppen ezzel a komplex entitással állnak összefüggésben. Ezt támasztja alá az a tény is, hogy a CES-D pontszám MIS pontszámmal mutatott kapcsolata minden tápláltsági és gyulladásos paraméterrel való összefüggésénél stabilabbnak, és rendkívül robusztusnak bizonyult, hiszen minden alcsoportban végzett analízis során megmaradt közöttük a szignifikáns kapcsolat, és az együttható egyik esetben sem volt kisebb 0,1-nél.

Vizsgálatunk korlátaival kapcsolatban az előző fejezetben leírtakra utalok. Ezenfelül ennél a vizsgálatnál szükséges megjegyezni, hogy a depresszióra utaló tünetek mérése önbecslő skálával történt, ami nem teszi lehetővé a major depresszió klinikai diagnózisát. Az önbecslő skálák ugyanakkor hasznos eszköznek bizonyultak a depresszió tüneteinek mérésére a nagy esetszámú epidemiológiai tanulmányokban. Munkacsoportunk korábban igazolta, hogy a CES-D skála magyar változata valid és

megbízható eszköz a depresszió tüneteinek mérésére mind hemodializált, mind pedig vesetranszplantált betegek körében [288]. A klinikailag szignifikáns depresszió jellemzésére általunk is használt ponthatárt *Hedayati és mtsai.* a közelmúltban strukturált klinikai interjúval szemben validálták [116, 288]. A szerzők igazolták, hogy krónikus vesebetegek körében a legjobb diagnosztikai pontosságot a tizennyolc pontos határérték nyújtotta. Az önbecslő skálák lehetővé teszik a depresszióra utaló tünetek súlyosságának felmérését is, aminek különös jelentőséget ad, hogy nemcsak a major depresszió, de a depresszív tünetek is a klinikai kimenetel fontos meghatározói lehetnek krónikus betegségben szenvedő betegek és vesetranszplantált betegek körében is [162, 311].

A rossz étvágy a depresszió egyik gyakori tünete. Mivel a malnutríció-gyulladás skála és a CES-D skála egyik kérdése is az étvágyra vonatkozik, felmerül annak a lehetősége, hogy ez átfedést okozott a két skála eredménye között, és esetleg hozzájárulhatott a MIS pontszám és a CES-D pontszám között megfigyelt összefüggéshez. Ennek vizsgálatára elvégeztük többváltozós elemzésünket úgy is, hogy a MIS-ből kivettük az étvágyra vonatkozó kérdést, és az így kapott pontszámot használtuk a MIS helyett független változóként. Ez a változó többváltozós modellben szintén szignifikánsan összefüggött a CES-D pontszámmal, és az együttható hasonló nagyságrendű volt, mint az eredeti pontszám esetén. Ez az eredmény arra enged következtetni, hogy valószínűtlen, hogy a két skála közötti átfedés jelentős hatással lett volna a megfigyelt összefüggésekre.

Vizsgálatunk figyelemre méltó a nagyszámú vesetranszplantált beteg bevonása, valamint az egy- illetve többváltozós modellekben szereplő, gyulladásos markerek és szocio-demográfiai paraméterek változatossága miatt, ami növeli elemzéseink megbízhatóságát. Ezen felül, ebben a populációban egyedülálló módon a fehérje-energia malnutríciót a MIS skála felvételével is összegeztük, mely eredményeink alapján jobban jellemzi a MICS tünetegyüttest, mint bármely önálló tápláltsági vagy gyulladásos paraméter.

A MICS és a depresszív tünetek között fennálló kapcsolat hátterében meghúzódó kórélettani útvonalak felderítéséhez a jövőben további vizsgálatokra van szükség. Szintén további vizsgálatokat igényel, hogy a depresszió kezelése a tápláltsági állapot javulásával és a gyulladás csökkenésével járna-e ebben a betegcsoportban. Végül azt is

fontos volna megállapítani, hogy a MICS jelenléte rontja-e az antidepresszív terápia hatékonyságát krónikus vesebetegségben szenvedő betegek esetén.

5.3. A MALNUTRÍCIÓ-GYULLADÁS SZINDRÓMA ÉS A MORTALITÁS KAPCSOLATÁNAK MEGBESZÉLÉSE

Prospektív vizsgálatunk során független kapcsolatot találtunk a MIS pontszám és a halálozás alamint a dialízisre való visszakerülés között. A magasabb halálozási rizikó több fontos társváltozóra történő korrekció után is erős összefüggésben maradt a MIS pontszámmal. Ismereteink szerint ez volt az első, vesetranszplantált betegek körében végzett tanulmány, mely a MIS pontszám és a halálozási rizikó kapcsolatát vizsgálta.

Dializált betegeken végzett tanulmányok egybehangzóan összefüggést találtak a MIS és a halálozási rizikó közötti [4, 86, 306]. Néhány tanulmányban próbáltak megszabni olyan határértéket, mely a halálozási rizikót legjobban előrejelzi, az eredmények azonban egyelőre jelentős szórást mutatnak. *Ho és mtsai*. ázsiai hemodialzált betegeket vizsgálva a 4-5 pont fölötti MIS érték esetén találtak magasabb mortalitást 1 éves követés során [312]. *Pisetkul és mtsai.* ezzel szemben a 7,5 pontos határértéket találták optimálisnak, mely az 1 éves halálozást 75%-os érzékenységgel és 88%-os specificitással előre jelezte [313]. A dializált betegek körében megállapított határérték egyébként sem valószínű, hogy használható lenne az általunk vizsgált vesetranszplantált betegcsoportban, hiszen a MIS pontszám lényegesen alacsonyabb volt, mint a dializált betegeké.

Az egyszerűség és az összehasonlítható csoportméretek kedvéért elemzéseink során a medián értéket (3) használtuk a változó dichotomizálásához. Mind a halálozás, mind pedig a dialízisre való visszakerülés kockázata lényegesen magasabbnak bizonyult a vizsgált 31 hónap alatt a medián feletti MIS pontszámmal rendelkező csoportban, mint a medián alattiban (11. ábra). A halálozás rizikója 80%-kal magasabb volt, mint az alacsony MIS pontszámmal rendelkezők esetében. Hasonlóképpen a magas MIS pontszámmal rendelkezők körében a dialízisre való visszakerülés rizikója 2,5x-ese volt az alacsony MIS pontszámú csoportéhoz képest. Időfüggő competing risk regressziós elemzésben vizsgáltuk a MIS pontszám összefüggését a kimenetellel, ahol minden olyan változót, melyeket a követés során többször lemértünk, időfüggő változóként

szerepeltettünk. Egyváltozós elemzésben a MIS pontszám 1 ponttal történő emelkedése a követési idő során 25%-kal nagyobb halálozás esélyt jelentett (HR=1,25), míg társváltozókra történő korrekció után ugyanez az érték 13%-ra változott (HR=1,13). Hasonló eredményt kaptunk a Cox regressziós modell használatával is, melyben csak a vizsgálat kezdetén mért változókat szerepeltettük. Ezek az eredmények arra engednek következtetni, hogy a MIS pontszám és a halálozás közötti kapcsolatban a modellbe bevont egyéb rizikótényezők (életkor, nem, becsült GFR, Charlson társbetegség index, átlagos szisztolés vérnyomás, transzplantáció óta eltelt idő, megkésett graftfunkció az anamnézisben, CRP-szint, hemoglobin-szint, dohányzás) is szerepet játszanak, de a MIS pontszám ezektől függetlenül, önállóan is kapcsolatban állt a halálozással.

A vizsgálat általános korlátaival kapcsolatban utalok az első vizsgálatnál leírtakra. Ennek a vizsgálatnak is vannak azonban speciális korlátai, melyek említést érdemelnek. Egyik ezek közül a viszonylag kis esetszám a kimenetelek tekintetében. A vizsgált minta prevalens kohorsz minta volt, így nem zárható ki az incidencia-prevalencia hiba lehetősége.

Eredményeink interpretálása során felmerül, hogy a tápláltsági és gyulladásos állapot mérésére használt paraméterek rossz értékei esetleg a súlyosabb betegség és rosszabb általános állapot következményei is lehetnek, mely maga vezet a negatív kimenetelhez, nem pedig oka annak [314]. Továbbá a társbetegségek kapcsolatot jelenthetnek a MICS és a halálozás között a krónikus vesebeteg populációban. Valóban lehetséges, hogy a MIS és a kimenetel között megfigyelt összefüggés valamilyen, a mélyben meghúzódó, eddig még nem vizsgált társbetegség vagy állapot következménye [86]. Azt azonban fontos megjegyezni, hogy a MIS, ami egy egyszerű, potenciálisan a klinikai gyakorlatban is használható eszköz, számottevő prediktív erőt hordoz magában, mely még egyéb változókra, társbetegségekre és általánosan mért laboratóriumi paraméterekre történő korrekció után is jelentős maradt. Véleményem szerint tehát a MIS egy hasznos rizikóbecslő eszköz lehetne a vesebetegekkel foglalkozó klinikus kezében is a rutin vizsgálatok és a rendszeres betegkövetés részeként.

Ez a vizsgálat elsősorban követéses mivolta miatt figyelemreméltó. Többváltozós elemzéseink során nagyszámú fontos változót figyelembe vettünk. Bizonyos változók ismételt felvétele lehetővé tette időfüggő elemzések elvégzését is, ami javítja mind az elemzések statisztikai erejét, mind pedig eredményeink megbízhatóságát. A MIS és a

kimenetel közötti erős összefüggés még ilyen viszonylag rövid követési idő után is érzékelhető volt, ami még nyilvánvalóbbá teszi a MICS jelentős negatív hatását a vesetranszplantált betegek életkilátásaira. Competing risks elemzéseink során figyelembe vettük a halálozás, és a halálozásra cenzorált graftelégtelenség közötti komplex kapcsolatot és a két kimenetel egymással versengő mivoltát.

Összefoglalva, prospektív, prevalens kohorsz vizsgálatunk során bemutattuk, hogy a magasabb MIS pontszám, mely súlyosabb fehérje-energia malnutríciós állapotot jelez, független kapcsolatot mutat a magasabb halálozási rizikóval és a rosszabb graft túléléssel vesetranszplantált betegek körében. A kapcsolat hátterében álló pontos mechanizmusok felderítése további vizsgálatokat igényel, csak úgy, mint annak a vizsgálata, hogy a szindróma kezelésével valóban javítani lehetne-e a vesetranszplantált betegek életkilátásain.

6. AZ EREDMÉNYEK ÖSSZEGZÉSE ÉS AZOK JELENTŐSÉGE

Vizsgálataim során felmértem a malnutríció-gyulladás szindróma súlyosságát vesetranszplantált betegek körében a malnutríció-gyulladás pontszám segítségével, valamint megvizsgáltam összefüggéseit a depresszív tünetekkel és a klinikai kimenetellel. Az alábbiakban összefoglalom új eredményeimet és a hipotézisekre kapott válaszokat.

- Nemzetközi viszonylatban elsőként kimutattuk, hogy a malnutríció-gyulladás pontszám kapcsolatot mutat vesetranszplantált betegekben mind a gyulladásos, mind a tápláltsági állapot objektív mutatóival;
- A MIS a gyulladásos és tápláltsági állapot egyes mérőeszközeinél átfogóbban méri a malnutríció-gyulladás szindróma komplex jelenségét, valamint becsli annak súlyosságát;

- A depressziós tünetek kapcsolatban állnak a tápláltsági és gyulladásos állapot mutatóival, köztük a MIS pontszámmal;
- A MIS pontszám fontos klinikai és szocio-demográfiai változóktól függetlenül is kapcsolatban áll a depressziós tünetek súlyosságával;

- A MIS követéses vizsgálat során egyéb fontos klinikai és laboratóriumi paramétertől független kapcsolatot mutat a halálozással;
- A MIS követéses vizsgálat során egyéb fontos klinikai és laboratóriumi paramétertől független összefüggést mutat a dialízisre való visszakerüléssel;

Eredményeimet összefoglalva tehát elmondható, hogy a malnutríció-gyulladás skála vesetranszplantált betegek körében is jól használható eszköz, mely megbízható információt nyújt a malnutríció-gyulladás komplex szindrómáról. Az egyszerűen használható, alacsony költségigényű pontozóskála alkalmas lehet nagyszámú beteg bevonásával végzett epidemiológiai vizsgálatok során, illetve a klinikai gyakorlatban is a betegek tápláltsági és gyulladásos állapotának felmérésére.

Dializált betegek körében a depresszív tünetek összefüggést mutatnak tápláltsági és gyulladásos állapottal. Vizsgálatunkban a MIS pontszám fontos szocio-demográfiai és

klinikai társváltozóktól független kapcsolatot mutatott a vesetranszplantált betegek körében is igen gyakran elöforduló depressziós tünetekkel. A kapcsolat hátterében sejthető kórélettani mechanizmusok szövevényes kapcsolatrendszert alkotnak, ezért ezek részletes felderítése további vizsgálatokat igényel. Szintén további, intervenciós tanulmányokra lenne szükség annak vizsgálatára, hogy a depresszió kezelése esetén javulna-e a betegek tápláltsági és gyulladásos állapota. Végül jelentős klinikai haszonnal járna annak felderítése, hogy krónikus vesebetegségben szenvedő betegek körében a MICS hatással van-e az antidepresszív terápia hatékonyságára.

Vesebetegek körében a kardiovaszkuláris halálozás minden terápiás próbálkozás ellenére magas, ezért kiemelt jelentősége van alternatív rizikótényezők felderítésének. A malnutríció-gyulladás szindróma dializált betegek körében kapcsolatot mutatott a halálozással. Prospektív vizsgálatunk során vesetranszplantált betegek körében is sikerült azonosítanunk a MICS-t, mint rizikótényezőt, és bemutattuk, hogy a magasabb MIS pontszámmal jellemzett súlyosabb malnutríciós-gyulladásos állapot független kapcsolatban áll a magasabb halálozási rizikóval és a rosszabb graft túléléssel. Ez az egyszerűen használható skála tehát fontos eszköz lehetne a klinikai gyakorlatban a rizikóbecslés szempontjából is. Annak megállapítása azonban, hogy a malnutríciós-gyulladásos állapot javítása csökkentené-e a betegek halálozási kockázatát, további vizsgálatokat igényel.

7. ÖSSZEFOGLALÁS

A fehérje-energia alultápláltság és a krónikus gyulladásos állapot komplex, többirányú kapcsolatrendszert alkot, mely gyakran figyelhető meg veseelégtelen betegek körében. Ennek felismerése vezetett egy új tünetegyüttes, a malnutríció-gyulladás komplex szindróma (MICS) leírásához. Ez a szindróma összefüggésben áll számos egyéb klinikai állapottal (pl. erithropoetin rezisztenciával, endotél diszfunkcióval), valamint önálló szív- és érrendszeri rizikófaktor dializált betegek körében. A malnutríciós-gyulladásos állapot klinikai tünetei és lehetséges kórtani útvonalai ezen felül a depresszió tüneteivel is átfedést mutatnak, ami krónikus vesebetegek körében az egyik leggyakoribb pszichés kórkép. A MICS klinikai gyakorlatban történő felmérésére kifejlesztett malnutríció-gyulladás pontszám (MIS) dializált betegek körében független kapcsolatban állt a depresszív tünetek súlyosságával, valamint önállón előre jelezte a mortalitást. Nem történt azonban még kísérlet a malnutríció-gyulladás szindróma felmérésére, és a MIS alkalmazására vesetranszplantált betegek körében. Vizsgálatunk során nemzetközi viszonylatban elsőként adaptáltuk a malnuríció-gyulladás pontszámot vesetranszplantált betegekre, és keresztmetszeti elrendezésben leírtuk összefüggéseit a tápláltsági és gyulladásos állapottal. Eredményeink alapján a MIS ebben a betegcsoportban is jól tükrözte a betegek tápláltsági és gyulladásos állapotát, ezáltal megbízható eszköznek bizonyult a malnutríció-gyulladás komplex szindróma súlyosságának felmérésére. Keresztmetszeti vizsgálatunk során a MIS pontszám ezen felül számos klinikai és szocio-demográfiai paraméterre történt korrekció után is önálló, független kapcsolatban állt a depresszív tünetek súlyosságával. A tápláltsági és gyulladásos paraméterek közül a MIS pontszám mutatta a legerősebb és legrobusztusabb összefüggést a depresszív tünetekkel. Vizsgálatunk prospektív részében a betegeket utánkövettük, és megvizsgáltuk a MIS pontszám negatív klinikai kimenetellel mutatott kapcsolatát. Időfüggő, competing risks regressziós elemzésben a MIS pontszám vesetranszplantált betegek körében mind a halálozás, mind pedig a dialízisre való visszakerülés független prediktorának bizonyult egyéb rizikófaktorokra történt korrekció után is. Eredményeink arra hívják fel a figyelmet, hogy ez az egyszerű és kis költségigényű skála jól használható lehetne rizikóbecslésre epidemiológiai tanulmányok során, valamint a mindennapi klinikai gyakorlatban is. Annak felmérése, hogy a betegek tápláltsági és gyulladásos állapotának javítása csökkentené-e a depresszív tünetek előfordulását, illetve a halálozási rizikót, további vizsgálatokat igényel.

7.1. SUMMARY

Protein-energy wasting and chronic inflammation are in a complex, multidimensional relationship, which can be often observed in chronic kidney disease patients. The recognition of this link lead to the description of a new syndrome, the malnutrition-inflammation complex syndrome (MICS). MICS is associated with several clinical conditions (erythropoietin resistance, endothelial dysfunction), and individual cardiovascular risk factor in dialyzed patients. Moreover, both the clinical symptoms and the potential pathophysiological pathways of MICS overlap with those of depression, which is one of the most common psychological disorders in patients with chronic kidney disease. To offset difficulties related to the measurement of MICS in clinical practice, recently a semi-quantitative scoring system, the Malnutrition-Inflammation Score (MIS) has been developed. In dialyzed patients the MIS showed independent association with depressive symptoms and predicted mortality. However, to date the MIS has not been used and the MICS was not assessed in kidney transplanted patients. In this study we adapted the MIS to kidney transplanted population, and examined for the first time its relationships with nutritional and inflammatory status in a cross-sectional design. According to our results the MIS reflects both malnutrition and inflammation in this patient population, which renders MIS a reliable tool to assess MICS in kidney transplant recipients. In our cross-sectional analysis the MIS remained independently associatied with the severity of depressive symptoms even after adjustment for several clinical and socio-demographic co-variables. Of all nutritional and inflammatory parameters the MIS showed the strongest and most robust association with depression. In the prospective part of our study we followed the patients and assessed the association between MIS and negative clinical outcome. In time-dependent, competing risks regression analysis the MIS was independent predictor of both mortality and return to dialysis even after correction for other risk factors. Our results call the attention to this inexpensive, easy-to-use tool that could be used for risk assessment in epidemiologic studies, and also in everyday clinical practice. Further studies are needed to assess if improvement of nutritional-inflammatory state would reduce the prevalence of depressive symptoms and risk of mortality in this patient population.

8. IRODALOMJEGYZÉK

1. Kalantar-Zadeh K., Kopple J.D.: Relative contributions of nutrition and inflammation to clinical outcome in dialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 2001. 38(6): p. 1343-50.
2. Diefenthaeler E.C., Wagner M.B., Poli-de-Figueiredo C.E., Zimmermann P.R., Saitovitch D.: Is depression a risk factor for mortality in chronic hemodialysis patients? *Rev Bras Psiquiatr*, 2008. 30(2): p. 99-103.
3. Kalantar-Zadeh K., Ikizler T.A., Block G., Avram M.M., Kopple J.D.: Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis*, 2003. 42(5): p. 864-81.
4. Kalantar-Zadeh K., Kopple J.D., Block G., Humphreys M.H.: A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 2001. 38(6): p. 1251-63.
5. Dantzer R., Gheusi G., Johnson R.W., Kelley K.W.: Central administration of insulin-like growth factor-1 inhibits lipopolysaccharide-induced sickness behavior in mice. *Neuroreport*, 1999. 10(2): p. 289-92.
6. Simic Ogrizovic S., Jovanovic D., Dopsaj V., Radovic M., Sumarac Z., Bogavac S.N., Stosovic M., Stanojevic M., Nesic V.: Could depression be a new branch of MIA syndrome? *Clin Nephrol*, 2009. 71(2): p. 164-72.
7. Kimmel P.L.: Psychosocial factors in dialysis patients. *Kidney Int*, 2001. 59(4): p. 1599-613.
8. Koo J.R., Yoon J.Y., Joo M.H., Lee H.S., Oh J.E., Kim S.G., Seo J.W., Lee Y.K., Kim H.J., Noh J.W., Lee S.K., Son B.K.: Treatment of depression and effect of antidepression treatment on nutritional status in chronic hemodialysis patients. *Am J Med Sci*, 2005. 329(1): p. 1-5.
9. Szeifert L., Molnar M.Z., Ambrus C., Koczy A.B., Kovacs A.Z., Vamos E.P., Keszei A., Mucsi I., Novak M.: Symptoms of depression in kidney transplant recipients: a cross-sectional study. *Am J Kidney Dis*, 2010. 55(1): p. 132-40.
10. Dantzer R.: Cytokine, sickness behavior, and depression. *Neurol Clin*, 2006. 24(3): p. 441-60.

11. Leonard B.E.: The immune system, depression and the action of antidepressants. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2001. 25(4): p. 767-80.
12. Dantzer R.: Cytokine-induced sickness behaviour: a neuroimmune response to activation of innate immunity. *Eur J Pharmacol*, 2004. 500(1-3): p. 399-411.
13. van den Biggelaar A.H., Gussekloo J., de Craen A.J., Frolich M., Stek M.L., van der Mast R.C., Westendorp R.G.: Inflammation and interleukin-1 signaling network contribute to depressive symptoms but not cognitive decline in old age. *Exp Gerontol*, 2007. 42(7): p. 693-701.
14. Denicoff K.D., Rubinow D.R., Papa M.Z., Simpson C., Seipp C.A., Lotze M.T., Chang A.E., Rosenstein D., Rosenberg S.A.: The neuropsychiatric effects of treatment with interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells. *Ann Intern Med*, 1987. 107(3): p. 293-300.
15. McDonald E.M., Mann A.H., Thomas H.C.: Interferons as mediators of psychiatric morbidity. An investigation in a trial of recombinant alpha-interferon in hepatitis-B carriers. *Lancet*, 1987. 2(8569): p. 1175-8.
16. Valentine A.D., Meyers C.A., Kling M.A., Richelson E., Hauser P.: Mood and cognitive side effects of interferon-alpha therapy. *Semin Oncol*, 1998. 25(1 Suppl 1): p. 39-47.
17. Raison C.L., Capuron L., Miller A.H.: Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol*, 2006. 27(1): p. 24-31.
18. Kiecolt-Glaser J.K., Glaser R.: Depression and immune function: central pathways to morbidity and mortality. *J Psychosom Res*, 2002. 53(4): p. 873-6.
19. Tiemeier H., Hofman A., van Tuijl H.R., Kiliaan A.J., Meijer J., Breteler M.M.: Inflammatory proteins and depression in the elderly. *Epidemiology*, 2003. 14(1): p. 103-7.
20. Kalender B., Ozdemir A.C., Koroglu G.: Association of depression with markers of nutrition and inflammation in chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Nephron Clin Pract*, 2006. 102(3-4): p. c115-21.
21. Micozkadioglu H., Micozkadioglu I., Zumrutdal A., Erdem A., Ozdemir F.N., Sezer S., Haberal M.: Relationship between depressive affect and malnutrition-inflammation complex syndrome in haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)*, 2006. 11(6): p. 502-5.

22. McNally L., Bhagwagar Z., Hannestad J.: Inflammation, glutamate, and glia in depression: a literature review. *CNS Spectr*, 2008. 13(6): p. 501-10.
23. Maes M.: The cytokine hypothesis of depression: inflammation, oxidative & nitrosative stress (IO&NS) and leaky gut as new targets for adjunctive treatments in depression. *Neuro Endocrinol Lett*, 2008. 29(3): p. 287-91.
24. Stenvinkel P., Heimburger O., Paultre F., Diczfalusy U., Wang T., Berglund L., Jogestrand T.: Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int*, 1999. 55(5): p. 1899-911.
25. Prakash J., Raja R., Mishra R.N., Vohra R., Sharma N., Wani I.A., Parekh A.: High prevalence of malnutrition and inflammation in undialyzed patients with chronic renal failure in developing countries: a single center experience from eastern India. *Ren Fail*, 2007. 29(7): p. 811-6.
26. Stenvinkel P., Heimburger O., Lindholm B., Kaysen G.A., Bergstrom J.: Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant*, 2000. 15(7): p. 953-60.
27. Wang A.Y., Woo J., Lam C.W., Wang M., Chan I.H., Gao P., Lui S.F., Li P.K., Sanderson J.E.: Associations of serum fetuin-A with malnutrition, inflammation, atherosclerosis and valvular calcification syndrome and outcome in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2005. 20(8): p. 1676-85.
28. Morena M., Delbosc S., Dupuy A.M., Canaud B., Cristol J.P.: Overproduction of reactive oxygen species in end-stage renal disease patients: a potential component of hemodialysis-associated inflammation. *Hemodial Int*, 2005. 9(1): p. 37-46.
29. Kalantar-Zadeh K., McAllister C.J., Lehn R.S., Lee G.H., Nissenson A.R., Kopple J.D.: Effect of malnutrition-inflammation complex syndrome on EPO hyporesponsiveness in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 2003. 42(4): p. 761-73.
30. Locatelli F., Andrulli S., Memoli B., Maffei C., Del Vecchio L., Aterini S., De Simone W., Mandalari A., Brunori G., Amato M., Cianciaruso B., Zoccali C.: Nutritional-inflammation status and resistance to erythropoietin therapy in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2006. 21(4): p. 991-8.

31. Lopes A.A., Elder S.J., Ginsberg N., Andreucci V.E., Cruz J.M., Fukuhara S., Mapes D.L., Saito A., Pisoni R.L., Saran R., Port F.K.: Lack of appetite in haemodialysis patients--associations with patient characteristics, indicators of nutritional status and outcomes in the international DOPPS. *Nephrol Dial Transplant*, 2007. 22(12): p. 3538-46.
32. Bengmark S.: Acute and "chronic" phase reaction-a mother of disease. *Clin Nutr*, 2004. 23(6): p. 1256-66.
33. Kaysen G.A., Rathore V., Shearer G.C., Depner T.A.: Mechanisms of hypoalbuminemia in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 1995. 48(2): p. 510-6.
34. Honda H., Qureshi A.R., Heimburger O., Barany P., Wang K., Pecoits-Filho R., Stenvinkel P., Lindholm B.: Serum albumin, C-reactive protein, interleukin 6, and fetuin a as predictors of malnutrition, cardiovascular disease, and mortality in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis*, 2006. 47(1): p. 139-48.
35. Pearson T.A., Mensah G.A., Alexander R.W., Anderson J.L., Cannon R.O., 3rd, Criqui M., Fadl Y.Y., Fortmann S.P., Hong Y., Myers G.L., Rifai N., Smith S.C., Jr., Taubert K., Tracy R.P., Vinicor F.: Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*, 2003. 107(3): p. 499-511.
36. Tsirpanlis G., Bagos P., Ioannou D., Bleta A., Marinou I., Lagouranis A., Chatzipanagiotou S., Nicolaou C.: Exploring inflammation in hemodialysis patients: persistent and superimposed inflammation. A longitudinal study. *Kidney Blood Press Res*, 2004. 27(2): p. 63-70.
37. Kimmel P.L., Phillips T.M., Simmens S.J., Peterson R.A., Weihs K.L., Alleyne S., Cruz I., Yanovski J.A., Veis J.H.: Immunologic function and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 1998. 54(1): p. 236-44.
38. Kalantar-Zadeh K., Stenvinkel P., Pillon L., Kopple J.D.: Inflammation and nutrition in renal insufficiency. *Adv Ren Replace Ther*, 2003. 10(3): p. 155-69.
39. Busch M., Franke S., Ruster C., Wolf G.: Advanced glycation end-products and the kidney. *Eur J Clin Invest*, 2010. 40(8): p. 742-55.

40. Malyszko J., Malyszko J.S., Pawlak K., Mysliwiec M.: Thyroid function, endothelium, and inflammation in hemodialyzed patients: possible relations? *J Ren Nutr*, 2007. 17(1): p. 30-7.
41. Paniagua R., Ventura M.D., Avila-Diaz M., Hinojosa-Heredia H., Mendez-Duran A., Cueto-Manzano A., Cisneros A., Ramos A., Madonia-Juseino C., Belio-Caro F., Garcia-Contreras F., Trinidad-Ramos P., Vazquez R., Ilabaca B., Alcantara G., Amato D.: NT-proBNP, fluid volume overload and dialysis modality are independent predictors of mortality in ESRD patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2010. 25(2): p. 551-7.
42. Schiffl H., Lang S.M., Stratakis D., Fischer R.: Effects of ultrapure dialysis fluid on nutritional status and inflammatory parameters. *Nephrol Dial Transplant*, 2001. 16(9): p. 1863-9.
43. Goral S.: Current and emerging maintenance immunosuppressive therapy after kidney transplantation, in *Nephrology, hypertension, dialysis, transplantation*, Andreoli T.E., Ritz E., Rosivall L., Editors. 2006, Magyar Vese-alapítvány: Budapest. p. 571-588.
44. van Riemsdijk-van Overbeeke I.C., Baan C.C., Loonen E.H., Hesse C.J., Zietse R., van Gelder T., Weimar W.: The TNF-alpha system after successful living-related kidney transplantation. *Transpl Int*, 1998. 11 Suppl 1: p. S46-9.
45. Malyszko J., Malyszko J.S., Pawlak K., Mysliwiec M.: Resistin, a new adipokine, is related to inflammation and renal function in kidney allograft recipients. *Transplant Proc*, 2006. 38(10): p. 3434-6.
46. Simmons E.M., Langone A., Sezer M.T., Vella J.P., Recupero P., Morrow J.D., Ikizler T.A., Himmelfarb J.: Effect of renal transplantation on biomarkers of inflammation and oxidative stress in end-stage renal disease patients. *Transplantation*, 2005. 79(8): p. 914-9.
47. Sebekova K., Podracka L., Heidland A., Schinzel R.: Enhanced plasma levels of advanced glycation end products (AGE) and pro-inflammatory cytokines in children/adolescents with chronic renal insufficiency and after renal replacement therapy by dialysis and transplantation--are they inter-related? *Clin Nephrol*, 2001. 56(6): p. S21-6.

48. Panichi V., Maggiore U., Taccola D., Migliori M., Rizza G.M., Consani C., Bertini A., Sposini S., Perez-Garcia R., Rindi P., Palla R., Tetta C.: Interleukin-6 is a stronger predictor of total and cardiovascular mortality than C-reactive protein in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2004. 19(5): p. 1154-60.
49. Yoshimura N., Kahan B.D.: Pharmacodynamic assessment of the in vivo cyclosporine effect on interleukin-2 production by lymphocytes in kidney transplant recipients. *Transplantation*, 1985. 40(6): p. 661-6.
50. Kopple J.D., Greene T., Chumlea W.C., Hollinger D., Maroni B.J., Merrill D., Scherch L.K., Schulman G., Wang S.R., Zimmer G.S.: Relationship between nutritional status and the glomerular filtration rate: results from the MDRD study. *Kidney Int*, 2000. 57(4): p. 1688-703.
51. Kalantar-Zadeh K., Kopple J.D., Humphreys M.H., Block G.: Comparing outcome predictability of markers of malnutrition-inflammation complex syndrome in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2004. 19(6): p. 1507-19.
52. Mak R.H., Cheung W.: Energy homeostasis and cachexia in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*, 2006. 21(12): p. 1807-14.
53. Mamoun A.H., Sodersten P., Anderstam B., Bergstrom J.: Evidence of splanchnic-brain signaling in inhibition of ingestive behavior by middle molecules. *J Am Soc Nephrol*, 1999. 10(2): p. 309-14.
54. McCarthy D.O.: Tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 have differential effects on food intake and gastric emptying in fasted rats. *Res Nurs Health*, 2000. 23(3): p. 222-8.
55. Kalantar-Zadeh K., Block G., McAllister C.J., Humphreys M.H., Kopple J.D.: Appetite and inflammation, nutrition, anemia, and clinical outcome in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr*, 2004. 80(2): p. 299-307.
56. Utaka S., Avesani C.M., Draibe S.A., Kamimura M.A., Andreoni S., Cuppari L.: Inflammation is associated with increased energy expenditure in patients with chronic kidney disease. *Am J Clin Nutr*, 2005. 82(4): p. 801-5.

57. Wang A.Y., Sea M.M., Tang N., Sanderson J.E., Lui S.F., Li P.K., Woo J.: Resting energy expenditure and subsequent mortality risk in peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 2004. 15(12): p. 3134-43.
58. Bing C., Brown M., King P., Collins P., Tisdale M.J., Williams G.: Increased gene expression of brown fat uncoupling protein (UCP)1 and skeletal muscle UCP2 and UCP3 in MAC16-induced cancer cachexia. *Cancer Res*, 2000. 60(9): p. 2405-10.
59. Collins P., Bing C., McCulloch P., Williams G.: Muscle UCP-3 mRNA levels are elevated in weight loss associated with gastrointestinal adenocarcinoma in humans. *Br J Cancer*, 2002. 86(3): p. 372-5.
60. DeJong C.H., Busquets S., Moses A.G., Schrauwen P., Ross J.A., Argiles J.M., Fearon K.C.: Systemic inflammation correlates with increased expression of skeletal muscle ubiquitin but not uncoupling proteins in cancer cachexia. *Oncol Rep*, 2005. 14(1): p. 257-63.
61. Owen W.F., Jr., Lew N.L., Liu Y., Lowrie E.G., Lazarus J.M.: The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*, 1993. 329(14): p. 1001-6.
62. Iseki K., Kawazoe N., Fukiyama K.: Serum albumin is a strong predictor of death in chronic dialysis patients. *Kidney Int*, 1993. 44(1): p. 115-9.
63. Mitch W.E.: Proteolytic mechanisms, not malnutrition, cause loss of muscle mass in kidney failure. *J Ren Nutr*, 2006. 16(3): p. 208-11.
64. Workeneh B.T., Mitch W.E.: Review of muscle wasting associated with chronic kidney disease. *Am J Clin Nutr*, 2010. 91(4): p. 1128S-1132S.
65. Lecker S.H., Goldberg A.L., Mitch W.E.: Protein degradation by the ubiquitin-proteasome pathway in normal and disease states. *J Am Soc Nephrol*, 2006. 17(7): p. 1807-19.
66. Djukanovic L., Lezaic V., Blagojevic R., Radivojevic D., Stosovic M., Jovanovic N., Ristic S., Simic-Ogrizovic S.: Co-morbidity and kidney graft failure-two main causes of malnutrition in kidney transplant patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2003. 18 Suppl 5: p. v68-70.

67. Rettkowski O., Wienke A., Hamza A., Osten B., Fornara P.: Low body mass index in kidney transplant recipients: risk or advantage for long-term graft function? *Transplant Proc*, 2007. 39(5): p. 1416-20.
68. Bernardi A., Biasia F., Pati T., Piva M., Scaramuzzo P., Stoppa F., Bucciante G.: Factors affecting nutritional status, response to exercise, and progression of chronic rejection in kidney transplant recipients. *J Ren Nutr*, 2005. 15(1): p. 54-7.
69. Kaizu Y., Ohkawa S., Odamaki M., Ikegaya N., Hibi I., Miyaji K., Kumagai H.: Association between inflammatory mediators and muscle mass in long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 2003. 42(2): p. 295-302.
70. Lopez-Gomez J.M., Perez-Flores I., Jofre R., Carretero D., Rodriguez-Benitez P., Villaverde M., Perez-Garcia R., Nassar G.M., Niembro E., Ayus J.C.: Presence of a failed kidney transplant in patients who are on hemodialysis is associated with chronic inflammatory state and erythropoietin resistance. *J Am Soc Nephrol*, 2004. 15(9): p. 2494-501.
71. Bologa R.M., Levine D.M., Parker T.S., Cheigh J.S., Serur D., Stenzel K.H., Rubin A.L.: Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 1998. 32(1): p. 107-14.
72. Mak R.H., Cheung W., Cone R.D., Marks D.L.: Leptin and inflammation-associated cachexia in chronic kidney disease. *Kidney Int*, 2006. 69(5): p. 794-7.
73. Otero M., Nogueiras R., Lago F., Dieguez C., Gomez-Reino J.J., Gualillo O.: Chronic inflammation modulates ghrelin levels in humans and rats. *Rheumatology (Oxford)*, 2004. 43(3): p. 306-10.
74. Korner J., Aronne L.J.: The emerging science of body weight regulation and its impact on obesity treatment. *J Clin Invest*, 2003. 111(5): p. 565-70.
75. Korner J., Leibel R.L.: To eat or not to eat - how the gut talks to the brain. *N Engl J Med*, 2003. 349(10): p. 926-8.
76. Ling P.R., Smith R.J., Kie S., Boyce P., Bistrian B.R.: Effects of protein malnutrition on IL-6-mediated signaling in the liver and the systemic acute-phase response in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2004. 287(4): p. R801-8.

77. Hulsewe K.W., van Acker B.A., von Meyenfeldt M.F., Soeters P.B.: Nutritional depletion and dietary manipulation: effects on the immune response. *World J Surg*, 1999. 23(6): p. 536-44.
78. Kalantar-Zadeh K., Kopple J.D., Deepak S., Block D., Block G.: Food intake characteristics of hemodialysis patients as obtained by food frequency questionnaire. *J Ren Nutr*, 2002. 12(1): p. 17-31.
79. Don B.R., Kaysen G.A.: Assessment of inflammation and nutrition in patients with end-stage renal disease. *J Nephrol*, 2000. 13(4): p. 249-59.
80. Kalantar-Zadeh K., Kleiner M., Dunne E., Lee G.H., Luft F.C.: A modified quantitative subjective global assessment of nutrition for dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 1999. 14(7): p. 1732-8.
81. Wolfson M., Strong C.J., Minturn D., Gray D.K., Kopple J.D.: Nutritional status and lymphocyte function in maintenance hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr*, 1984. 39(4): p. 547-55.
82. Merkus M.P., Jager K.J., Dekker F.W., de Haan R.J., Boeschoten E.W., Krediet R.T.: Predictors of poor outcome in chronic dialysis patients: The Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis. The NECOSAD Study Group. *Am J Kidney Dis*, 2000. 35(1): p. 69-79.
83. Marckmann P.: Nutritional status and mortality of patients in regular dialysis therapy. *J Intern Med*, 1989. 226(6): p. 429-32.
84. Harty J.C., Boulton H., Curwell J., Heelis N., Uttley L., Venning M.C., Gokal R.: The normalized protein catabolic rate is a flawed marker of nutrition in CAPD patients. *Kidney Int*, 1994. 45(1): p. 103-9.
85. Fiedler R., Jehle P.M., Osten B., Dorligschaw O., Girndt M.: Clinical nutrition scores are superior for the prognosis of haemodialysis patients compared to lab markers and bioelectrical impedance. *Nephrol Dial Transplant*, 2009. 24(12): p. 3812-7.
86. Rambod M., Bross R., Zitterkoph J., Benner D., Pithia J., Colman S., Kovesdy C.P., Kopple J.D., Kalantar-Zadeh K.: Association of Malnutrition-Inflammation Score with quality of life and mortality in hemodialysis patients: a 5-year prospective cohort study. *Am J Kidney Dis*, 2009. 53(2): p. 298-309.

87. Hedayati S.S., Bosworth H.B., Briley L.P., Sloane R.J., Pieper C.F., Kimmel P.L., Szczech L.A.: Death or hospitalization of patients on chronic hemodialysis is associated with a physician-based diagnosis of depression. *Kidney Int*, 2008. 74(7): p. 930-6.

88. Lopes A.A., Bragg J., Young E., Goodkin D., Mapes D., Combe C., Piera L., Held P., Gillespie B., Port F.K.: Depression as a predictor of mortality and hospitalization among hemodialysis patients in the United States and Europe. *Kidney Int*, 2002. 62(1): p. 199-207.

89. Stein M.B., Cox B.J., Afifi T.O., Belik S.L., Sareen J.: Does co-morbid depressive illness magnify the impact of chronic physical illness? A population-based perspective. *Psychol Med*, 2006. 36(5): p. 587-96.

90. Vamos E.P., Mucsi I., Keszei A., Kopp M.S., Novak M.: Comorbid depression is associated with increased healthcare utilization and lost productivity in persons with diabetes: a large nationally representative Hungarian population survey. *Psychosom Med*, 2009. 71(5): p. 501-7.

91. Barotfi S., Molnar M.Z., Almasi C., Kovacs A.Z., Remport A., Szeifert L., Szentkiralyi A., Vamos E., Zoller R., Eremenco S., Novak M., Mucsi I.: Validation of the Kidney Disease Quality of Life-Short Form questionnaire in kidney transplant patients. *J Psychosom Res*, 2006. 60(5): p. 495-504.

92. Kovacs A.Z., Molnar M.Z., Szeifert L., Ambrus C., Molnar-Varga M., Szentkiralyi A., Mucsi I., Novak M.: Sleep disorders, depressive symptoms and health-related quality of life -- a cross-sectional comparison between kidney transplant recipients and waitlisted patients on maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 2011. 26(3): p. 1058-65.

93. Patten S.B., Williams J.V., Lavorato D.H., Modgill G., Jette N., Eliasziw M.: Major depression as a risk factor for chronic disease incidence: longitudinal analyses in a general population cohort. *Gen Hosp Psychiatry*, 2008. 30(5): p. 407-13.

94. Surtees P.G., Wainwright N.W., Luben R.N., Wareham N.J., Bingham S.A., Khaw K.T.: Depression and ischemic heart disease mortality: evidence from the EPIC-Norfolk United Kingdom prospective cohort study. *Am J Psychiatry*, 2008. 165(4): p. 515-23.

95. Rugulies R.: Depression as a predictor for coronary heart disease. a review and meta-analysis. *Am J Prev Med*, 2002. 23(1): p. 51-61.
96. Renaud J., Berlim M.T., McGirr A., Tousignant M., Turecki G.: Current psychiatric morbidity, aggression/impulsivity, and personality dimensions in child and adolescent suicide: a case-control study. *J Affect Disord*, 2008. 105(1-3): p. 221-8.
97. Rihmer Z.: Suicide risk in mood disorders. *Curr Opin Psychiatry*, 2007. 20(1): p. 17-22.
98. Moussavi S., Chatterji S., Verdes E., Tandon A., Patel V., Ustun B.: Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet*, 2007. 370(9590): p. 851-8.
99. Alonso J., Angermeyer M.C., Bernert S., Bruffaerts R., Brugha T.S., Bryson H., de Girolamo G., Graaf R., Demyttenaere K., Gasquet I., Haro J.M., Katz S.J., Kessler R.C., Kovess V., Lepine J.P., Ormel J., Polidori G., Russo L.J., Vilagut G., Almansa J., Arbabzadeh-Bouchez S., Autonell J., Bernal M., Buist-Bouwman M.A., Codony M., Domingo-Salvany A., Ferrer M., Joo S.S., Martinez-Alonso M., Matschinger H., Mazzi F., Morgan Z., Morosini P., Palacin C., Romera B., Taub N., Vollebergh W.A.: Psychotropic drug utilization in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 2004(420): p. 55-64.
100. Kopp M.S., Skrabski A., Szedmak S.: Socioeconomic factors, severity of depressive symptomatology, and sickness absence rate in the Hungarian population. *J Psychosom Res*, 1995. 39(8): p. 1019-29.
101. Kopp M.S.: A depressziós tünetegyüttes gyakorisága a magyar népesség körében, in *Orvosi Pszichológia*, Kopp M., Berghammer R, Editors. 2005, Medicina Könyvkiadó Rt.: Budapest. p. 309-321.
102. Szadoczky E., Papp Z., Vitrai J., Rihmer Z., Furedi J.: The prevalence of major depressive and bipolar disorders in Hungary. Results from a national epidemiologic survey. *J Affect Disord*, 1998. 50(2-3): p. 153-62.
103. Kessler R.C., Chiu W.T., Demler O., Merikangas K.R., Walters E.E.: Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the

National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*, 2005. 62(6): p. 617-27.

104. Angst J., Gamma A., Gastpar M., Lepine J.P., Mendlewicz J., Tylee A.: Gender differences in depression. Epidemiological findings from the European DEPRES I and II studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2002. 252(5): p. 201-9.
105. Lepine J.P., Gastpar M., Mendlewicz J., Tylee A.: Depression in the community: the first pan-European study DEPRES (Depression Research in European Society). *Int Clin Psychopharmacol*, 1997. 12(1): p. 19-29.
106. Katon W.J.: Clinical and health services relationships between major depression, depressive symptoms, and general medical illness. *Biol Psychiatry*, 2003. 54(3): p. 216-26.
107. Torzsa P., Rihmer Z., Gonda X., Szokontor N., Sebestyen B., Faludi G., Kalabay L.: Family history of suicide: a clinical marker for major depression in primary care practice? *J Affect Disord*, 2009. 117(3): p. 202-4.
108. Kimmel P.L.: Depression in patients with chronic renal disease: what we know and what we need to know. *J Psychosom Res*, 2002. 53(4): p. 951-6.
109. Finkelstein F.O., Finkelstein S.H.: Depression in chronic dialysis patients: assessment and treatment. *Nephrol Dial Transplant*, 2000. 15(12): p. 1911-3.
110. Levenson J.L., Glocheski S.: Psychological factors affecting end-stage renal disease. A review. *Psychosomatics*, 1991. 32(4): p. 382-9.
111. Hinrichsen G.A., Lieberman J.A., Pollack S., Steinberg H.: Depression in hemodialysis patients. *Psychosomatics*, 1989. 30(3): p. 284-9.
112. Cukor D., Peterson R.A., Cohen S.D., Kimmel P.L.: Depression in end-stage renal disease hemodialysis patients. *Nat Clin Pract Nephrol*, 2006. 2(12): p. 678-87.
113. Craven J.L., Rodin G.M., Littlefield C.: The Beck Depression Inventory as a screening device for major depression in renal dialysis patients. *Int J Psychiatry Med*, 1988. 18(4): p. 365-74.
114. Szeifert L., Adorjani G., Zalai D., Novak M.: Hangulatzavarok krónikus vesebetegek körében: A depresszió jelentősége, etiológiája és prevalenciája. *Orv Hetil*, 2009. 150(13): p. 589-96.

115. Lopes A.A., Albert J.M., Young E.W., Satayathum S., Pisoni R.L., Andreucci V.E., Mapes D.L., Mason N.A., Fukuhara S., Wikstrom B., Saito A., Port F.K.: Screening for depression in hemodialysis patients: associations with diagnosis, treatment, and outcomes in the DOPPS. *Kidney Int*, 2004. 66(5): p. 2047-53.
116. Hedayati S.S., Bosworth H.B., Kuchibhatla M., Kimmel P.L., Szczech L.A.: The predictive value of self-report scales compared with physician diagnosis of depression in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 2006. 69(9): p. 1662-8.
117. Dervisoglu E., Kir H.M., Kalender B., Eraldemir C., Caglayan C.: Depressive symptoms and proinflammatory cytokine levels in chronic renal failure patients. *Nephron Clin Pract*, 2008. 108(4): p. c272-7.
118. Kalender B., Ozdemir A.C., Dervisoglu E., Ozdemir O.: Quality of life in chronic kidney disease: effects of treatment modality, depression, malnutrition and inflammation. *Int J Clin Pract*, 2007. 61(4): p. 569-76.
119. Juergensen P.H., Juergensen D.M., Wuerth D.B., Finkelstein S.H., Steele T.E., Kliger A.S., Finkelstein F.O.: Psychosocial factors and incidence of peritonitis. *Adv Perit Dial*, 1996. 12: p. 196-8.
120. Wuerth D., Finkelstein S.H., Finkelstein F.O.: The identification and treatment of depression in patients maintained on dialysis. *Semin Dial*, 2005. 18(2): p. 142-6.
121. Guney I., Biyik M., Yeksan M., Biyik Z., Atalay H., Solak Y., Selcuk N.Y., Tonbul H.Z., Turk S.: Sleep quality and depression in peritoneal dialysis patients. *Ren Fail*, 2008. 30(10): p. 1017-22.
122. Sithinamsuwan P., Niyasom S., Nidhinandana S., Supasyndh O.: Dementia and depression in end stage renal disease: comparison between hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Med Assoc Thai*, 2005. 88 Suppl 3: p. S141-7.
123. Caglar K., Peng Y., Pupim L.B., Flakoll P.J., Levenhagen D., Hakim R.M., Ikizler T.A.: Inflammatory signals associated with hemodialysis. *Kidney Int*, 2002. 62(4): p. 1408-16.
124. Dobbels F., Skeans M.A., Snyder J.J., Tuomari A.V., Maclean J.R., Kasiske B.L.: Depressive disorder in renal transplantation: an analysis of Medicare claims. *Am J Kidney Dis*, 2008. 51(5): p. 819-28.

125. Akman B., Ozdemir F.N., Sezer S., Micozkadioglu H., Haberal M.: Depression levels before and after renal transplantation. *Transplant Proc*, 2004. 36(1): p. 111-3.
126. Araplasan: Cross-Sectional Assessment of Psychiatric Disorders in Renal Transplantation Patients in turkey: A Preliminary Study. *Transplantation Proceedings*, 2004. 36: p. 1419-1421.
127. Szeifert L., Hamvas S., Adorjani G., Novak M.: Hangulatzavarok krónikus vesebetegek körében. A depresszió diagnosztikája, szűrése és terápiája. *Orv Hetil*, 2009. 150(37): p. 1723-30.
128. Selye H.: The Significance of the Adrenals for Adaptation. *Science*, 1937. 85(2201): p. 247-248.
129. Dantzer R., O'Connor J.C., Freund G.G., Johnson R.W., Kelley K.W.: From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*, 2008. 9(1): p. 46-56.
130. Irwin M.R., Miller A.H.: Depressive disorders and immunity: 20 years of progress and discovery. *Brain Behav Immun*, 2007. 21(4): p. 374-83.
131. Pariante C.M., Miller A.H.: Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment. *Biol Psychiatry*, 2001. 49(5): p. 391-404.
132. Maes M.: Major depression and activation of the inflammatory response system. *Adv Exp Med Biol*, 1999. 461: p. 25-46.
133. Pike J.L., Irwin M.R.: Dissociation of inflammatory markers and natural killer cell activity in major depressive disorder. *Brain Behav Immun*, 2006. 20(2): p. 169-74.
134. Mossner R., Mikova O., Koutsilieri E., Saoud M., Ehlis A.C., Muller N., Fallgatter A.J., Riederer P.: Consensus paper of the WFSBP Task Force on Biological Markers: biological markers in depression. *World J Biol Psychiatry*, 2007. 8(3): p. 141-74.
135. Penninx B.W., Kritchevsky S.B., Yaffe K., Newman A.B., Simonsick E.M., Rubin S., Ferrucci L., Harris T., Pahor M.: Inflammatory markers and depressed mood in older persons: results from the Health, Aging and Body Composition study. *Biol Psychiatry*, 2003. 54(5): p. 566-72.

136. Bremmer M.A., Beekman A.T., Deeg D.J., Penninx B.W., Dik M.G., Hack C.E., Hoogendijk W.J.: Inflammatory markers in late-life depression: results from a population-based study. *J Affect Disord*, 2008. 106(3): p. 249-55.
137. Zorrilla E.P., Luborsky L., McKay J.R., Rosenthal R., Houldin A., Tax A., McCorkle R., Seligman D.A., Schmidt K.: The relationship of depression and stressors to immunological assays: a meta-analytic review. *Brain Behav Immun*, 2001. 15(3): p. 199-226.
138. Meyers C.A., Albitar M., Estey E.: Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *Cancer*, 2005. 104(4): p. 788-93.
139. Motivala S.J., Sarfatti A., Olmos L., Irwin M.R.: Inflammatory markers and sleep disturbance in major depression. *Psychosom Med*, 2005. 67(2): p. 187-94.
140. Bower J.E., Ganz P.A., Aziz N., Fahey J.L.: Fatigue and proinflammatory cytokine activity in breast cancer survivors. *Psychosom Med*, 2002. 64(4): p. 604-11.
141. Jun T.Y., Pae C.U., Hoon H., Chae J.H., Bahk W.M., Kim K.S., Serretti A.: Possible association between -G308A tumour necrosis factor-alpha gene polymorphism and major depressive disorder in the Korean population. *Psychiatr Genet*, 2003. 13(3): p. 179-81.
142. Yirmiya R.: Depression in medical illness: the role of the immune system. *West J Med*, 2000. 173(5): p. 333-6.
143. Dantzer R.: Cytokine-induced sickness behavior: mechanisms and implications. *Ann N Y Acad Sci*, 2001. 933: p. 222-34.
144. Dantzer R., Aubert A., Bluthe R.M., Gheusi G., Cremona S., Laye S., Konsman J.P., Parnet P., Kelley K.W.: Mechanisms of the behavioural effects of cytokines. *Adv Exp Med Biol*, 1999. 461: p. 83-105.
145. Meyers C.A.: Mood and cognitive disorders in cancer patients receiving cytokine therapy. *Adv Exp Med Biol*, 1999. 461: p. 75-81.
146. Bonaccorso S., Marino V., Biondi M., Grimaldi F., Ippoliti F., Maes M.: Depression induced by treatment with interferon-alpha in patients affected by hepatitis C virus. *J Affect Disord*, 2002. 72(3): p. 237-41.

147. Capuron L., Gumnick J.F., Musselman D.L., Lawson D.H., Reemsnyder A., Nemeroff C.B., Miller A.H.: Neurobehavioral effects of interferon-alpha in cancer patients: phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions. *Neuropsychopharmacology*, 2002. 26(5): p. 643-52.
148. Capuron L., Ravaud A., Miller A.H., Dantzer R.: Baseline mood and psychosocial characteristics of patients developing depressive symptoms during interleukin-2 and/or interferon-alpha cancer therapy. *Brain Behav Immun*, 2004. 18(3): p. 205-13.
149. Musselman D.L., Lawson D.H., Gumnick J.F., Manatunga A.K., Penna S., Goodkin R.S., Greiner K., Nemeroff C.B., Miller A.H.: Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa. *N Engl J Med*, 2001. 344(13): p. 961-6.
150. Kammula U.S., White D.E., Rosenberg S.A.: Trends in the safety of high dose bolus interleukin-2 administration in patients with metastatic cancer. *Cancer*, 1998. 83(4): p. 797-805.
151. Myint A.M., Schwarz M.J., Steinbusch H.W., Leonard B.E.: Neuropsychiatric disorders related to interferon and interleukins treatment. *Metab Brain Dis*, 2009. 24(1): p. 55-68.
152. Gimeno D., Kivimaki M., Brunner E.J., Elovainio M., De Vogli R., Steptoe A., Kumari M., Lowe G.D., Rumley A., Marmot M.G., Ferrie J.E.: Associations of C-reactive protein and interleukin-6 with cognitive symptoms of depression: 12-year follow-up of the Whitehall II study. *Psychol Med*, 2008: p. 1-11.
153. Tuglu C., Kara S.H., Caliyurt O., Vardar E., Abay E.: Increased serum tumor necrosis factor-alpha levels and treatment response in major depressive disorder. *Psychopharmacology (Berl)*, 2003. 170(4): p. 429-33.
154. Kenis G., Maes M.: Effects of antidepressants on the production of cytokines. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2002. 5(4): p. 401-12.
155. Hestad K.A., Tonseth S., Stoen C.D., Ueland T., Aukrust P.: Raised plasma levels of tumor necrosis factor alpha in patients with depression: normalization during electroconvulsive therapy. *J Ect*, 2003. 19(4): p. 183-8.

156. Maier S.F., Goehler L.E., Fleshner M., Watkins L.R.: The role of the vagus nerve in cytokine-to-brain communication. *Ann N Y Acad Sci*, 1998. 840: p. 289-300.
157. Langford D., Masliah E.: Crosstalk between components of the blood brain barrier and cells of the CNS in microglial activation in AIDS. *Brain Pathol*, 2001. 11(3): p. 306-12.
158. Leonard B.E.: Inflammation, depression and dementia: are they connected? *Neurochem Res*, 2007. 32(10): p. 1749-56.
159. Wilson C.J., Finch C.E., Cohen H.J.: Cytokines and cognition--the case for a head-to-toe inflammatory paradigm. *J Am Geriatr Soc*, 2002. 50(12): p. 2041-56.
160. Cohen S.D., Kimmel P.L.: Nutritional status, psychological issues and survival in hemodialysis patients. *Contrib Nephrol*, 2007. 155: p. 1-17.
161. Boulware L.E., Liu Y., Fink N.E., Coresh J., Ford D.E., Klag M.J., Powe N.R.: Temporal relation among depression symptoms, cardiovascular disease events, and mortality in end-stage renal disease: contribution of reverse causality. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2006. 1(3): p. 496-504.
162. Novak M., Zsolt Molnar M., Szeifert L., Zsofia Kovacs A., Panna Vamos E., Zoller R., Keszei A., Mucsi I.: Depressive symptoms and mortality in patients after kidney transplantation: a prospective prevalent cohort study. *Psychosom Med*, 2010. 72(6): p. 527-34.
163. Dukkipati R., Kopple J.D.: Causes and prevention of protein-energy wasting in chronic kidney failure. *Semin Nephrol*, 2009. 29(1): p. 39-49.
164. Koo J.R., Yoon J.W., Kim S.G., Lee Y.K., Oh K.H., Kim G.H., Kim H.J., Chae D.W., Noh J.W., Lee S.K., Son B.K.: Association of depression with malnutrition in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 2003. 41(5): p. 1037-42.
165. Ibrahim S., El Salamony O.: Depression, quality of life and malnutrition-inflammation scores in hemodialysis patients. *Am J Nephrol*, 2008. 28(5): p. 784-91.

166. Afsar B., Ozdemir N.F., Sezer S., Haberal M.: Quality of life is not related with liver disease severity but with anemia, malnutrition, and depression in HCV-infected hemodialysis patients. *Hemodial Int*, 2009. 13(1): p. 62-71.

167. Bilgic A., Akgul A., Sezer S., Arat Z., Ozdemir F.N., Haberal M.: Nutritional status and depression, sleep disorder, and quality of life in hemodialysis patients. *J Ren Nutr*, 2007. 17(6): p. 381-8.

168. Collins A.J., Kasiske B., Herzog C., Chen S.C., Everson S., Constantini E., Grimm R., McBean M., Xue J., Chavers B., Matas A., Manning W., Louis T., Pan W., Liu J., Li S., Roberts T., Dalleska F., Snyder J., Ebben J., Frazier E., Sheets D., Johnson R., Dunning S., Berrini D., Guo H., Solid C., Arko C., Daniels F., Wang X., Forrest B., Gilbertson D., St Peter W., Frederick P., Eggers P., Agodoa L.: Excerpts from the United States Renal Data System 2003 Annual Data Report: atlas of end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis*, 2003. 42(6 Suppl 5): p. A5-7, S1-230.

169. Devereaux P.J., Schunemann H.J., Ravindran N., Bhandari M., Garg A.X., Choi P.T., Grant B.J., Haines T., Lacchetti C., Weaver B., Lavis J.N., Cook D.J., Haslam D.R., Sullivan T., Guyatt G.H.: Comparison of mortality between private for-profit and private not-for-profit hemodialysis centers: a systematic review and meta-analysis. *Jama*, 2002. 288(19): p. 2449-57.

170. Goodkin D.A., Bragg-Gresham J.L., Koenig K.G., Wolfe R.A., Akiba T., Andreucci V.E., Saito A., Rayner H.C., Kurokawa K., Port F.K., Held P.J., Young E.W.: Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *J Am Soc Nephrol*, 2003. 14(12): p. 3270-7.

171. Berl T., Henrich W.: Kidney-heart interactions: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2006. 1(1): p. 8-18.

172. Longenecker J.C., Coresh J., Powe N.R., Levey A.S., Fink N.E., Martin A., Klag M.J.: Traditional cardiovascular disease risk factors in dialysis patients compared with the general population: the CHOICE Study. *J Am Soc Nephrol*, 2002. 13(7): p. 1918-27.

173. Dawber T.R., Meadors G.F., Moore F.E., Jr.: Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Health Nations Health*, 1951. 41(3): p. 279-81.
174. Filiopoulos V., Hadjiyannakos D., Takouli L., Metaxaki P., Sideris V., Vlassopoulos D.: Inflammation and oxidative stress in end-stage renal disease patients treated with hemodialysis or peritoneal dialysis. *Int J Artif Organs*, 2009. 32(12): p. 872-82.
175. Kalantar-Zadeh K., Kilpatrick R.D., McAllister C.J., Greenland S., Kopple J.D.: Reverse epidemiology of hypertension and cardiovascular death in the hemodialysis population: the 58th annual fall conference and scientific sessions. *Hypertension*, 2005. 45(4): p. 811-7.
176. Kalantar-Zadeh K., Block G., Humphreys M.H., Kopple J.D.: Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int*, 2003. 63(3): p. 793-808.
177. Srinath Reddy K.: U-shaped relationship between BMI and risk of cardiovascular morbidity and mortality. *Evid Based Cardiovasc Med*, 1997. 1(4): p. 93-4.
178. Vlagopoulos P.T., Sarnak M.J.: Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors in chronic kidney disease. *Med Clin North Am*, 2005. 89(3): p. 587-611.
179. Zoccali C., Tripepi G., Mallamaci F.: Predictors of cardiovascular death in ESRD. *Semin Nephrol*, 2005. 25(6): p. 358-62.
180. Collins A.J., Kasiske B., Herzog C., Chavers B., Foley R., Gilbertson D., Grimm R., Liu J., Louis T., Manning W., Matas A., McBean M., Murray A., St Peter W., Xue J., Fan Q., Guo H., Li S., Roberts T., Snyder J., Solid C., Wang C., Weinhandl E., Arko C., Chen S.C., Dalleska F., Daniels F., Dunning S., Ebben J., Frazier E., Johnson R., Sheets D., Forrest B., Berrini D., Constantini E., Everson S., Frederick P., Eggers P., Agodoa L.: Excerpts from the United States Renal Data System 2004 annual data report: atlas of end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis*, 2005. 45(1 Suppl 1): p. A5-7, S1-280.
181. Briggs J.D.: Causes of death after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*, 2001. 16(8): p. 1545-9.

182. Kim Y.S., Oh C.K., Park K.: Causes of early or late patient death after living donor renal transplantation. *Transplant Proc*, 1994. 26(4): p. 2019-20.
183. Chiba Y., Satoh K., Ueda S., Kanazawa N., Tamura Y., Horiuchi T.: Marked improvement of psychiatric symptoms after parathyroidectomy in elderly primary hyperparathyroidism. *Endocr J*, 2007. 54(3): p. 379-83.
184. Uhlig K., Levey A.S., Sarnak M.J.: Traditional cardiac risk factors in individuals with chronic kidney disease. *Semin Dial*, 2003. 16(2): p. 118-27.
185. Jarowenko M.V., Flechner S.M., Van Buren C.T., Lorber M.I., Kahan B.D.: Influence of cyclosporine on posttransplant blood pressure response. *Am J Kidney Dis*, 1987. 10(2): p. 98-103.
186. Peschke B., Scheuermann E.H., Geiger H., Bolscher S., Kachel H.G., Lenz T.: Hypertension is associated with hyperlipidemia, coronary heart disease and chronic graft failure in kidney transplant recipients. *Clin Nephrol*, 1999. 51(5): p. 290-5.
187. Gordjani N., Offner G., Hoyer P.F., Brodehl J.: Hypertension after renal transplantation in patients treated with cyclosporin and azathioprine. *Arch Dis Child*, 1990. 65(3): p. 275-9.
188. Warholm C., Wilczek H., Pettersson E.: Hypertension two years after renal transplantation: causes and consequences. *Transpl Int*, 1995. 8(4): p. 286-92.
189. Scherrer U., Vissing S.F., Morgan B.J., Rollins J.A., Tindall R.S., Ring S., Hanson P., Mohanty P.K., Victor R.G.: Cyclosporine-induced sympathetic activation and hypertension after heart transplantation. *N Engl J Med*, 1990. 323(11): p. 693-9.
190. Molnar M.Z., Lazar A.S., Lindner A., Fornadi K., Czira M.E., Dunai A., Zoller R., Szentkiralyi A., Rosivall L., Shapiro C.M., Novak M., Mucsi I.: Sleep apnea is associated with cardiovascular risk factors among kidney transplant patients. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010. 5(1): p. 125-32.
191. Lacson E., Jr., Lazarus J.M.: The association between blood pressure and mortality in ESRD-not different from the general population? *Semin Dial*, 2007. 20(6): p. 510-7.
192. Kovesdy C.P., Czira M.E., Rudas A., Ujszaszi A., Rosivall L., Novak M., Kalantar-Zadeh K., Molnar M.Z., Mucsi I.: Body mass index, waist

circumference and mortality in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*, 2010. 10(12): p. 2644-51.

193. Chavalitdhamrong D., Danovitch G.M., Bunnapradist S.: Is there a reversal of reverse epidemiology in renal transplant recipients? *Semin Dial*, 2007. 20(6): p. 544-8.

194. Mokdad A.H., Ford E.S., Bowman B.A., Dietz W.H., Vinicor F., Bales V.S., Marks J.S.: Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA*, 2003. 289(1): p. 76-9.

195. Burroughs T.E., Lentine K.L., Takemoto S.K., Swindle J., Machnicki G., Hardinger K., Brennan D.C., Irish W.D., Schnitzler M.A.: Influence of early posttransplantation prednisone and calcineurin inhibitor dosages on the incidence of new-onset diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2007. 2(3): p. 517-23.

196. Krentz A.J., Wheeler D.C.: New-onset diabetes after transplantation: a threat to graft and patient survival. *Lancet*, 2005. 365(9460): p. 640-2.

197. Yavuz A., Tuncer M., Gurkan A., Demirbas A., Suleymanlar G., Ersoy F., Yakupoglu G.: Cigarette smoking in renal transplant recipients. *Transplant Proc*, 2004. 36(1): p. 108-10.

198. Hegeman R.L., Hunsicker L.G.: Chronic rejection in renal allografts: importance of cardiovascular risk factors. *Clin Transplant*, 1995. 9(2): p. 135-9.

199. Kovesdy C.P., Trivedi B.K., Anderson J.E.: Association of kidney function with mortality in patients with chronic kidney disease not yet on dialysis: a historical prospective cohort study. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2006. 13(2): p. 183-8.

200. Remport A., Molnar M.Z., Ambrus C., Keszei A., Torok S., Vamos E.P., Kiss I., Jaray J., Novak M., Rosivall L., Mucsi I.: Impaired renal function is associated with mortality in kidney-transplanted patients. *Int Urol Nephrol*, 2010. 42(3): p. 799-809.

201. Kim H.C., Park S.B., Lee S.H., Park K.K., Park C.H., Cho W.H.: Proteinuria in renal transplant recipients: incidence, cause, and prognostic importance. *Transplant Proc*, 1994. 26(4): p. 2134-5.

202. Halimi J.M., Buchler M., Al-Najjar A., Laouad I., Chatelet V., Marliere J.F., Nivet H., Lebranchu Y.: Urinary albumin excretion and the risk of graft loss and

death in proteinuric and non-proteinuric renal transplant recipients. *Am J Transplant*, 2007. 7(3): p. 618-25.

203. Miles A.M., Markell M.S., Daskalakis P., Sumrani N.B., Hong J., Sommer B.G., Friedman E.A.: Anemia following renal transplantation: erythropoietin response and iron deficiency. *Clin Transplant*, 1997. 11(4): p. 313-5.
204. Molnar M.Z., Novak M., Ambrus C., Kovacs A., Pap J., Remport A., Szeifert L., Mucsi I.: Anemia in kidney transplanted patients. *Clin Transplant*, 2005. 19(6): p. 825-33.
205. Molnar M.Z., Novak M., Szeifert L., Ambrus C., Keszei A., Koczy A., Lindner A., Barotfi S., Szentkiralyi A., Remport A., Mucsi I.: Restless legs syndrome, insomnia, and quality of life after renal transplantation. *J Psychosom Res*, 2007. 63(6): p. 591-7.
206. Massy Z.A., Chadefaux-Vekemans B., Chevalier A., Bader C.A., Drueke T.B., Legendre C., Lacour B., Kamoun P., Kreis H.: Hyperhomocysteinaemia: a significant risk factor for cardiovascular disease in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*, 1994. 9(8): p. 1103-8.
207. Olmer M., Renucci J.E., Planells R., Bouchouareb D., Purgus R.: Preliminary evidence for a role of apolipoprotein E alleles in identifying haemodialysis patients at high vascular risk. *Nephrol Dial Transplant*, 1997. 12(4): p. 691-3.
208. Locatelli F., Canaud B., Eckardt K.U., Stenvinkel P., Wanner C., Zoccali C.: Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome. *Nephrol Dial Transplant*, 2003. 18(7): p. 1272-80.
209. Hasselwander O., Young I.S.: Oxidative stress in chronic renal failure. *Free Radic Res*, 1998. 29(1): p. 1-11.
210. Campise M., Bamonti F., Novembrino C., Ippolito S., Tarantino A., Cornelli U., Lonati S., Cesana B.M., Ponticelli C.: Oxidative stress in kidney transplant patients. *Transplantation*, 2003. 76(10): p. 1474-8.
211. Ross R.: Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 1999. 340(2): p. 115-26.
212. van Ree R.M., Oterdoom L.H., de Vries A.P., Homan van der Heide J.J., van Son W.J., Navis G., Gans R.O., Bakker S.J.: Circulating markers of endothelial

dysfunction interact with proteinuria in predicting mortality in renal transplant recipients. *Transplantation*, 2008. 86(12): p. 1713-9.

213. Johansen K.L., Chertow G.M.: Chronic kidney disease mineral bone disorder and health-related quality of life among incident end-stage renal-disease patients. *J Ren Nutr*, 2007. 17(5): p. 305-13.

214. Stenvinkel P., Ketteler M., Johnson R.J., Lindholm B., Pecoits-Filho R., Riella M., Heimburger O., Cederholm T., Girndt M.: IL-10, IL-6, and TNF-alpha: central factors in the altered cytokine network of uremia--the good, the bad, and the ugly. *Kidney Int*, 2005. 67(4): p. 1216-33.

215. Dolgos S., Hartmann A., Isaksen G.A., Simonsen S., Bjortuft O., Boberg K.M., Bollerslev J.: Osteoporosis is a prevalent finding in patients with solid organ failure awaiting transplantation - a population based study. *Clin Transplant*, 2010. 24(5): p. E145-52.

216. Kovesdy C.P., Mucsi I., Czira M.E., Rudas A., Ujszaszi A., Rosivall L., Kim S.J., Wolf M., Molnar M.Z.: Association of Serum Phosphorus Level With Anemia in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation*, 2011. 91(8): p. 875-882.

217. Frischmann M.E., Kronenberg F., Trenkwalder E., Schaefer J.R., Schweer H., Dieplinger B., Koenig P., Ikewaki K., Dieplinger H.: In vivo turnover study demonstrates diminished clearance of lipoprotein(a) in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 2007. 71(10): p. 1036-43.

218. Kronenberg F., Kuen E., Ritz E., Junker R., Konig P., Kraatz G., Lhotta K., Mann J.F., Muller G.A., Neyer U., Riegel W., Reigler P., Schwenger V., Von Eckardstein A.: Lipoprotein(a) serum concentrations and apolipoprotein(a) phenotypes in mild and moderate renal failure. *J Am Soc Nephrol*, 2000. 11(1): p. 105-15.

219. Longenecker J.C., Klag M.J., Marcovina S.M., Liu Y.M., Jaar B.G., Powe N.R., Fink N.E., Levey A.S., Coresh J.: High lipoprotein(a) levels and small apolipoprotein(a) size prospectively predict cardiovascular events in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 2005. 16(6): p. 1794-802.

220. Novak M., Molnar M.Z., Ambrus C., Kovacs A.Z., Koczy A., Remport A., Szeifert L., Szentkiralyi A., Shapiro C.M., Kopp M.S., Mucsi I.: Chronic

insomnia in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis*, 2006. 47(4): p. 655-65.

221. Szentkiralyi A., Molnar M.Z., Czira M.E., Deak G., Lindner A.V., Szeifert L., Torzsa P., Vamos E.P., Zoller R., Mucsi I., Novak M.: Association between restless legs syndrome and depression in patients with chronic kidney disease. *J Psychosom Res*, 2009. 67(2): p. 173-80.
222. Szentkiralyi A., Czira M.E., Molnar M.Z., Kovesdy C.P., Remport A., Szeifert L., Vamos E.P., Juhasz J., Turanyi C.Z., Mucsi I., Novak M.: High risk of obstructive sleep apnea is a risk factor of death censored graft loss in kidney transplant recipients: an observational cohort study. *Sleep Med*, 2011. 12(3): p. 267-73.
223. Keithi-Reddy S.R., Addabbo F., Patel T.V., Mittal B.V., Goligorsky M.S., Singh A.K.: Association of anemia and erythropoiesis stimulating agents with inflammatory biomarkers in chronic kidney disease. *Kidney Int*, 2008. 74(6): p. 782-90.
224. Maruyama Y., Nordfors L., Stenvinkel P., Heimburger O., Barany P., Pecoits-Filho R., Axelsson J., Hoff C.M., Holmes C.J., Schalling M., Lindholm B.: Interleukin-1 gene cluster polymorphisms are associated with nutritional status and inflammation in patients with end-stage renal disease. *Blood Purif*, 2005. 23(5): p. 384-93.
225. Chinen J., Shearer W.T.: 6. Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. *J Allergy Clin Immunol*, 2008. 121(2 Suppl): p. S388-92; quiz S417.
226. Souba W.W.: Nutritional support. *N Engl J Med*, 1997. 336(1): p. 41-8.
227. Kimmel P.L., Phillips T.M., Lew S.Q., Langman C.B.: Zinc modulates mononuclear cellular calcitriol metabolism in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int*, 1996. 49(5): p. 1407-12.
228. Casciato D.A., McAdam L.P., Kopple J.D., Bluestone R., Goldberg L.S., Clements P.J., Knutson D.W.: Immunologic abnormalities in hemodialysis patients: improvement after pyridoxine therapy. *Nephron*, 1984. 38(1): p. 9-16.
229. Dobbelstein H., Korner W.F., Mempel W., Grosse-Wilde H., Edel H.H.: Vitamin B6 deficiency in uremia and its implications for the depression of immune responses. *Kidney Int*, 1974. 5(3): p. 233-9.

230. Griendling K.K., FitzGerald G.A.: Oxidative stress and cardiovascular injury: Part I: basic mechanisms and in vivo monitoring of ROS. *Circulation*, 2003. 108(16): p. 1912-6.
231. Djamali A.: Oxidative stress as a common pathway to chronic tubulointerstitial injury in kidney allografts. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2007. 293(2): p. F445-55.
232. Gonzalez-Posada J.M., Hernandez D., Bayes Genis B., Garcia Perez J., Rivero Sanchez M.: Impact of diabetes mellitus on kidney transplant recipients in Spain. *Nephrol Dial Transplant*, 2004. 19 Suppl 3: p. iii57-61.
233. Caplin B., Wheeler D.C.: Arterial calcification in dialysis patients and transplant recipients. *Semin Dial*, 2007. 20(2): p. 144-9.
234. Esposito K., Marfella R., Ciotola M., Di Palo C., Giugliano F., Giugliano G., D'Armiento M., D'Andrea F., Giugliano D.: Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *Jama*, 2004. 292(12): p. 1440-6.
235. Jenkins D.J., Kendall C.W., Marchie A., Faulkner D.A., Wong J.M., de Souza R., Emam A., Parker T.L., Vidgen E., Lapsley K.G., Trautwein E.A., Josse R.G., Leiter L.A., Connelly P.W.: Effects of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods vs lovastatin on serum lipids and C-reactive protein. *Jama*, 2003. 290(4): p. 502-10.
236. Brewer E.D.: Pediatric experience with intradialytic parenteral nutrition and supplemental tube feeding. *Am J Kidney Dis*, 1999. 33(1): p. 205-7.
237. Tai T.W., Chan A.M., Cochran C.C., Harbert G., Lindley J., Cotton J.: Renal dietitians' perspective: identification, prevalence, and intervention for malnutrition in dialysis patients in Texas. *J Ren Nutr*, 1998. 8(4): p. 188-98.
238. Pupim L.B., Flakoll P.J., Brouillette J.R., Levenhagen D.K., Hakim R.M., Ikizler T.A.: Intradialytic parenteral nutrition improves protein and energy homeostasis in chronic hemodialysis patients. *J Clin Invest*, 2002. 110(4): p. 483-92.
239. Fouque D., Guebre-Egziabher F., Laville M.: Advances in anabolic interventions for malnourished dialysis patients. *J Ren Nutr*, 2003. 13(2): p. 161-5.

240. Navarro J.F., Mora C., Macia M., Garcia J.: Randomized prospective comparison between erythropoietin and androgens in CAPD patients. *Kidney Int*, 2002. 61(4): p. 1537-44.
241. Shinaberger C.S., Kilpatrick R.D., Regidor D.L., McAllister C.J., Greenland S., Kopple J.D., Kalantar-Zadeh K.: Longitudinal associations between dietary protein intake and survival in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 2006. 48(1): p. 37-49.
242. Kuhlmann M.K., Schmidt F., Kohler H.: High protein/energy vs. standard protein/energy nutritional regimen in the treatment of malnourished hemodialysis patients. *Miner Electrolyte Metab*, 1999. 25(4-6): p. 306-10.
243. Caglar K., Fedje L., Dimmitt R., Hakim R.M., Shyr Y., Ikizler T.A.: Therapeutic effects of oral nutritional supplementation during hemodialysis. *Kidney Int*, 2002. 62(3): p. 1054-9.
244. Chang J.W., Yang W.S., Min W.K., Lee S.K., Park J.S., Kim S.B.: Effects of simvastatin on high-sensitivity C-reactive protein and serum albumin in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 2002. 39(6): p. 1213-7.
245. Mason N.A., Bailie G.R., Satayathum S., Bragg-Gresham J.L., Akiba T., Akizawa T., Combe C., Rayner H.C., Saito A., Gillespie B.W., Young E.W.: HMG-coenzyme a reductase inhibitor use is associated with mortality reduction in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 2005. 45(1): p. 119-26.
246. Mann J.F., Gerstein H.C., Pogue J., Bosch J., Yusuf S.: Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med*, 2001. 134(8): p. 629-36.
247. Stenvinkel P., Andersson P., Wang T., Lindholm B., Bergstrom J., Palmblad J., Heimburger O., Cederholm T.: Do ACE-inhibitors suppress tumour necrosis factor-alpha production in advanced chronic renal failure? *J Intern Med*, 1999. 246(5): p. 503-7.
248. Tepel M., van der Giet M., Statz M., Jankowski J., Zidek W.: The antioxidant acetylcysteine reduces cardiovascular events in patients with end-stage renal failure: a randomized, controlled trial. *Circulation*, 2003. 107(7): p. 992-5.

249. Schindler R., Boenisch O., Fischer C., Frei U.: Effect of the hemodialysis membrane on the inflammatory reaction in vivo. *Clin Nephrol*, 2000. 53(6): p. 452-9.

250. Memoli B., Minutolo R., Bisesti V., Postiglione L., Conti A., Marzano L., Capuano A., Andreucci M., Balletta M.M., Guida B., Tetta C.: Changes of serum albumin and C-reactive protein are related to changes of interleukin-6 release by peripheral blood mononuclear cells in hemodialysis patients treated with different membranes. *Am J Kidney Dis*, 2002. 39(2): p. 266-73.

251. Eknoyan G., Beck G.J., Cheung A.K., Daugirdas J.T., Greene T., Kusek J.W., Allon M., Bailey J., Delmez J.A., Depner T.A., Dwyer J.T., Levey A.S., Levin N.W., Milford E., Ornt D.B., Rocco M.V., Schulman G., Schwab S.J., Teehan B.P., Toto R.: Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med*, 2002. 347(25): p. 2010-9.

252. Rocco M.V., Dwyer J.T., Larive B., Greene T., Cockram D.B., Chumlea W.C., Kusek J.W., Leung J., Burrowes J.D., McLeroy S.L., Poole D., Uhlin L.: The effect of dialysis dose and membrane flux on nutritional parameters in hemodialysis patients: results of the HEMO Study. *Kidney Int*, 2004. 65(6): p. 2321-34.

253. Galland R., Traeger J., Arkouche W., Cleaud C., Delawari E., Fouque D.: Short daily hemodialysis rapidly improves nutritional status in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 2001. 60(4): p. 1555-60.

254. O'Sullivan D.A., McCarthy J.T., Kumar R., Williams A.W.: Improved biochemical variables, nutrient intake, and hormonal factors in slow nocturnal hemodialysis: a pilot study. *Mayo Clin Proc*, 1998. 73(11): p. 1035-45.

255. Suri R.S., Nesrallah G.E., Mainra R., Garg A.X., Lindsay R.M., Greene T., Daugirdas J.T.: Daily hemodialysis: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2006. 1(1): p. 33-42.

256. Danielski M., Ikizler T.A., McMonagle E., Kane J.C., Pupim L., Morrow J., Himmelfarb J.: Linkage of hypoalbuminemia, inflammation, and oxidative stress in patients receiving maintenance hemodialysis therapy. *Am J Kidney Dis*, 2003. 42(2): p. 286-94.

257. Liu Y., Coresh J., Eustace J.A., Longenecker J.C., Jaar B., Fink N.E., Tracy R.P., Powe N.R., Klag M.J.: Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: role of inflammation and malnutrition. *Jama*, 2004. 291(4): p. 451-9.

258. Stenvinkel P.: Interactions between inflammation, oxidative stress, and endothelial dysfunction in end-stage renal disease. *J Ren Nutr*, 2003. 13(2): p. 144-8.

259. Clermont G., Lecour S., Cabanne J.F., Motte G., Guilland J.C., Chevet D., Rochette L.: Vitamin E-coated dialyzer reduces oxidative stress in hemodialysis patients. *Free Radic Biol Med*, 2001. 31(2): p. 233-41.

260. Boaz M., Smetana S., Weinstein T., Matas Z., Gafter U., Iaina A., Knecht A., Weissgarten Y., Brunner D., Fainaru M., Green M.S.: Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2000. 356(9237): p. 1213-8.

261. Chapkin R.S., Haberstroh B., Liu T., Holub B.J.: Effect of vitamin E supplementation on serum and high-density lipoprotein-cholesterol in renal patients on maintenance hemodialysis. *Am J Clin Nutr*, 1983. 38(2): p. 253-6.

262. Vergili-Nelsen J.M.: Benefits of fish oil supplementation for hemodialysis patients. *J Am Diet Assoc*, 2003. 103(9): p. 1174-7.

263. Kutner N.G., Clow P.W., Zhang R., Aviles X.: Association of fish intake and survival in a cohort of incident dialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 2002. 39(5): p. 1018-24.

264. Conforti F., Sosa S., Marrelli M., Menichini F., Statti G.A., Uzunov D., Tubaro A., Menichini F., Loggia R.D.: In vivo anti-inflammatory and in vitro antioxidant activities of Mediterranean dietary plants. *J Ethnopharmacol*, 2008. 116(1): p. 144-51.

265. Hoppel C.: The role of carnitine in normal and altered fatty acid metabolism. *Am J Kidney Dis*, 2003. 41(4 Suppl 4): p. S4-12.

266. Karcic E., Philpot C., Morley J.E.: Treating malnutrition with megestrol acetate: literature review and review of our experience. *J Nutr Health Aging*, 2002. 6(3): p. 191-200.

267. Rammohan M., Kalantar-Zadeh K., Liang A., Ghossein C.: Megestrol acetate in a moderate dose for the treatment of malnutrition-inflammation complex in maintenance dialysis patients. *J Ren Nutr*, 2005. 15(3): p. 345-55.
268. Golebiewska J., Lichodziejewska-Niemierko M., Aleksandrowicz E., Majkowicz M., Lysiak-Szydlowska W., Rutkowski B.: Influence of megestrol acetate on nutrition and inflammation in dialysis patients - preliminary results. *Acta Biochim Pol*, 2009. 56(4): p. 733-7.
269. Yeh S.S., Wu S.Y., Levine D.M., Parker T.S., Olson J.S., Stevens M.R., Schuster M.W.: The correlation of cytokine levels with body weight after megestrol acetate treatment in geriatric patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2001. 56(1): p. M48-54.
270. Mantovani G., Maccio A., Lai P., Massa E., Ghiani M., Santona M.C.: Cytokine involvement in cancer anorexia/cachexia: role of megestrol acetate and medroxyprogesterone acetate on cytokine downregulation and improvement of clinical symptoms. *Crit Rev Oncog*, 1998. 9(2): p. 99-106.
271. Stosic-Grujicic S.D., Maksimovic D.D., Stojkovic M.B., Lukic M.L.: Pentoxifylline prevents autoimmune mediated inflammation in low dose streptozotocin induced diabetes. *Dev Immunol*, 2001. 8(3-4): p. 213-21.
272. Whitehouse M.W.: Anti-TNF-alpha therapy for chronic inflammation: reconsidering pentoxifylline as an alternative to therapeutic protein drugs. *Inflammopharmacology*, 2004. 12(3): p. 223-7.
273. Breuille D., Farge M.C., Rose F., Arnal M., Attaix D., Obled C.: Pentoxifylline decreases body weight loss and muscle protein wasting characteristics of sepsis. *Am J Physiol*, 1993. 265(4 Pt 1): p. E660-6.
274. Cooper A., Mikhail A., Lethbridge M.W., Kemeny D.M., Macdougall I.C.: Pentoxifylline improves hemoglobin levels in patients with erythropoietin-resistant anemia in renal failure. *J Am Soc Nephrol*, 2004. 15(7): p. 1877-82.
275. Macdougall I.C.: Could anti-inflammatory cytokine therapy improve poor treatment outcomes in dialysis patients? *Nephrol Dial Transplant*, 2004. 19 Suppl 5: p. V73-78.

276. Demir E., Paydas S., Balal M., Kurt C., Sertdemir Y., Erken U.: Effects of pentoxifylline on the cytokines that may play a role in rejection and resistive index in renal transplant recipients. *Transplant Proc*, 2006. 38(9): p. 2883-6.

277. Wren A.M., Seal L.J., Cohen M.A., Brynes A.E., Frost G.S., Murphy K.G., Dhillo W.S., Ghatei M.A., Bloom S.R.: Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001. 86(12): p. 5992.

278. Druce M.R., Neary N.M., Small C.J., Milton J., Monteiro M., Patterson M., Ghatei M.A., Bloom S.R.: Subcutaneous administration of ghrelin stimulates energy intake in healthy lean human volunteers. *Int J Obes (Lond)*, 2006. 30(2): p. 293-6.

279. Wynne K., Giannitsopoulou K., Small C.J., Patterson M., Frost G., Ghatei M.A., Brown E.A., Bloom S.R., Choi P.: Subcutaneous ghrelin enhances acute food intake in malnourished patients who receive maintenance peritoneal dialysis: a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Soc Nephrol*, 2005. 16(7): p. 2111-8.

280. Cheung W.W., Kuo H.J., Markison S., Chen C., Foster A.C., Marks D.L., Mak R.H.: Peripheral administration of the melanocortin-4 receptor antagonist NBI-12i ameliorates uremia-associated cachexia in mice. *J Am Soc Nephrol*, 2007. 18(9): p. 2517-24.

281. Stenvinkel P., Lindholm B., Heimburger O.: Novel approaches in an integrated therapy of inflammatory-associated wasting in end-stage renal disease. *Semin Dial*, 2004. 17(6): p. 505-15.

282. Pachaly M.A., do Nascimento M.M., Suliman M.E., Hayashi S.Y., Riella M.C., Manfro R.C., Stenvinkel P., Lindholm B.: Interleukin-6 is a better predictor of mortality as compared to C-reactive protein, homocysteine, pentosidine and advanced oxidation protein products in hemodialysis patients. *Blood Purif*, 2008. 26(2): p. 204-10.

283. Beddhu S., Cheung A.K., Larive B., Greene T., Kaysen G.A., Levey A.S., Rocco M., Sarnak M., Toto R., Eknoyan G.: Inflammation and inverse associations of body mass index and serum creatinine with mortality in hemodialysis patients. *J Ren Nutr*, 2007. 17(6): p. 372-80.

284. Radloff L.S.: The CES-D Scale: A self-report depression scale for research in the general population. *Applied Psychological Measurement*, 1977. 1(3): p. 385-401.

285. Kalantar-Zadeh K., Kleiner M., Dunne E., Ahern K., Nelson M., Koslowe R., Luft F.C.: Total iron-binding capacity-estimated transferrin correlates with the nutritional subjective global assessment in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 1998. 31(2): p. 263-72.

286. Enia G., Sicuso C., Alati G., Zoccali C.: Subjective global assessment of nutrition in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 1993. 8(10): p. 1094-8.

287. Flaherty J.A., Gaviria F.M., Pathak D., Mitchell T., Wintrob R., Richman J.A., Birz S.: Developing instruments for cross-cultural psychiatric research. *J Nerv Ment Dis*, 1988. 176(5): p. 257-63.

288. Zoller R., Molnar M.Z., Mucsi I., Kovacs A.Z., Novak M., Pap J., Devins G.M., Mah K.: Factorial invariance and validity of the Hungarian version of the Center for Epidemiological Studies-Depression (CES-D) scale. *Qual Life Res*, 2005. 14(9): p. 2036.

289. Jassal S.V., Schaubel D.E., Fenton S.S.: Baseline comorbidity in kidney transplant recipients: a comparison of comorbidity indices. *Am J Kidney Dis*, 2005. 46(1): p. 136-42.

290. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R.: A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*, 1987. 40(5): p. 373-83.

291. Yarlagadda S.G., Coca S.G., Garg A.X., Doshi M., Poggio E., Marcus R.J., Parikh C.R.: Marked variation in the definition and diagnosis of delayed graft function: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant*, 2008. 23(9): p. 2995-3003.

292. Schumacker R.E., Lomax R.G.: A beginner's guide to structural equation modeling. 2nd ed. 2004, Mahwah, NJ.: Lawrence Erlbaum Associates, Inc. p. 81.

293. Fine J.P., Gray R.J.: A proportional hazards model for the subdistribution of competing risk. *J Am Stat Assoc*, 1999. 94: p. 496-509.

294. Vanrenterghem Y., Ponticelli C., Morales J.M., Abramowicz D., Baboolal K., Eklund B., Kliem V., Legendre C., Morais Sarmento A.L., Vincenti F.: Prevalence and management of anemia in renal transplant recipients: a European survey. *Am J Transplant*, 2003. 3(7): p. 835-45.

295. Pou K.M., Massaro J.M., Hoffmann U., Vasan R.S., Maurovich-Horvat P., Larson M.G., Keaney J.F., Jr., Meigs J.B., Lipinska I., Kathiresan S., Murabito J.M., O'Donnell C.J., Benjamin E.J., Fox C.S.: Visceral and subcutaneous adipose tissue volumes are cross-sectionally related to markers of inflammation and oxidative stress: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 2007. 116(11): p. 1234-41.

296. Demir M., Kucuk A., Sezer M.T., Altuntas A., Kaya S.: Malnutrition-inflammation score and endothelial dysfunction in hemodialysis patients. *J Ren Nutr*, 2010. 20(6): p. 377-83.

297. Agarwal R., Davis J.L., Smith L.: Serum albumin is strongly associated with erythropoietin sensitivity in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008. 3(1): p. 98-104.

298. Abe M., Okada K., Maruyama T., Maruyama N., Matsumoto K., Soma M.: Relationship between erythropoietin responsiveness, insulin resistance, and malnutrition-inflammation-atherosclerosis (MIA) syndrome in hemodialysis patients with diabetes. *Int J Artif Organs*, 2011. 34(1): p. 16-25.

299. Ho L.C., Wang H.H., Chiang C.K., Hung K.Y., Wu K.D.: Malnutrition-inflammation score independently determined cardiovascular and infection risk in peritoneal dialysis patients. *Blood Purif*, 2010. 30(1): p. 16-24.

300. Karthikeyan V., Karpinski J., Nair R.C., Knoll G.: The burden of chronic kidney disease in renal transplant recipients. *Am J Transplant*, 2004. 4(2): p. 262-9.

301. Molnar M.Z., Czira M.E., Rudas A., Ujszaszi A., Haromszeki B., Kosa J.P., Lakatos P., Beko G., Sarvary E., Varga M., Fornadi K., Novak M., Rosivall L., Kiss I., Remport A., Goldsmith D.J., Kovesdy C.P., Mucsi I.: Association between the malnutrition-inflammation score and post-transplant anaemia. *Nephrol Dial Transplant*, 2011. 26(6): p. 2000-6.

302. Molnar M.Z., Czira M.E., Rudas A., Ujszaszi A., Lindner A., Fornadi K., Kiss I., Remport A., Novak M., Kennedy S.H., Rosivall L., Kovesdy C.P., Mucsi I.:

Association of the malnutrition-inflammation score with clinical outcomes in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis*, 2011. 58(1): p. 101-8.

303. Suhardjono: Malnutrition-inflammation syndrome in a hemodialysis population: the influence of polymorphic IL-6-174 and IL-10-1082 genes. *Acta Med Indones*, 2006. 38(3): p. 145-9.
304. Streja E., Kovesdy C.P., Molnar M.Z., Norris K.C., Greenland S., Nissenson A.R., Kopple J.D., Kalantar-Zadeh K.: Role of Nutritional Status and Inflammation in Higher Survival of African American and Hispanic Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis*, 2011. 57(6): p. 883-93.
305. Li Z.J., An X., Mao H.P., Wei X., Chen J.H., Yang X., Zhou S.F., Li Z.B., Yu X.Q.: Association between depression and malnutrition-inflammation complex syndrome in patients with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Int Urol Nephrol*, 2011. 43(3): p. 875-82.
306. Ho L.C., Wang H.H., Chiang C.K., Hung K.Y., Wu K.D.: Malnutrition-inflammation score independently determined cardiovascular and infection risk in peritoneal dialysis patients. *Blood Purif*. 30(1): p. 16-24.
307. Chrousos G.P.: Stress and sex versus immunity and inflammation. *Sci Signal*, 2011. 3(143): p. pe36.
308. Cukor D., Cohen S.D., Peterson R.A., Kimmel P.L.: Psychosocial aspects of chronic disease: ESRD as a paradigmatic illness. *J Am Soc Nephrol*, 2007. 18(12): p. 3042-55.
309. Frazier P.A., Davis-Ali S.H., Dahl K.E.: Stressors, social support, and adjustment in kidney transplant patients and their spouses. *Soc Work Health Care*, 1995. 21(2): p. 93-108.
310. Dogan E., Erkoc R., Eryonucu B., Sayarlioglu H., Agargun M.Y.: Relation between depression, some laboratory parameters, and quality of life in hemodialysis patients. *Ren Fail*, 2005. 27(6): p. 695-9.
311. Howland R.H., Schettler P.J., Rapaport M.H., Mischoulon D., Schneider T., Fasiczka A., Delrahiem K., Maddux R., Lightfoot M., Nierenberg A.A.: Clinical features and functioning of patients with minor depression. *Psychother Psychosom*, 2008. 77(6): p. 384-9.

312. Ho L.C., Wang H.H., Peng Y.S., Chiang C.K., Huang J.W., Hung K.Y., Hu F.C., Wu K.D.: Clinical utility of malnutrition-inflammation score in maintenance hemodialysis patients: focus on identifying the best cut-off point. *Am J Nephrol*, 2008. 28(5): p. 840-6.
313. Pisetkul C., Chanchairujira K., Chotipanvittayakul N., Ong-Ajyooth L., Chanchairujira T.: Malnutrition-inflammation score associated with atherosclerosis, inflammation and short-term outcome in hemodialysis patients. *J Med Assoc Thai*, 2010. 93 Suppl 1: p. S147-56.
314. Kovesdy C.P., Kalantar-Zadeh K.: Introduction: the reverse epidemiology controversy. *Semin Dial*, 2007. 20(6): p. 485.

9. SAJÁT KÖZLEMÉNYEK

9.1. DISSZERTÁCIÓHOZ KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK

Nemzetközi folyóiratban megjelent/elfogadott közlemények:

Czira ME, Lindner AV, Szeifert L, Molnar MZ, Fornadi K, Kelemen A, Laszlo G, Mucsi I, Keszei AP, Kennedy SH, Novak M: Association between the Malnutrition-Inflammation Score and Depressive Symptoms in Kidney Transplanted Patients. *Gen Hosp Psychiatry.* 2011 Mar-Apr;33(2):157-65.

Molnar MZ, Keszei A, Czira ME, Rudas A, Ujszaszi A, Haromszeki B, Kosa JP, Lakatos P, Sarvary E, Beko G, Fornadi K, Kiss I, Remport A, Novak M, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP, Mucsi I: Evaluation of the Malnutrition-Inflammation Score in Kidney Transplant Recipients. *Am J Kidney Dis*. 2010 Jul;56(1):102-111. Epub 2010 May 14.

Molnar MZ, Czira ME, Rudas A, Ujszaszi A, Lindner A, Fornadi K, Kiss I, Remport A, Novak M, Kennedy SH, Rosivall L, Kovesdy CP, Mucsi I.: Association of the Malnutrition-Inflammation Score With Clinical Outcomes in Kidney Transplant Recipients. *Am J Kidney Dis.* 2011 Jul;58(1):101-8. Epub 2011 Feb 11.

9.2. DISSZERTÁCIÓTÓL FÜGGETLEN KÖZLEMÉNYEK

Nemzetközi folyóiratban megjelent közlemények:

Czira ME, Szentkiralyi A, Molnar MZ, Kovesdy CP, Remport A, Szeifert L, Vamos EP, Turanyi Cs, Juhasz J, Mucsi I, Novak M: High risk of obstructive sleep apnea is a risk factor of death censored graft loss in kidney transplant recipients – a prospective prevalent cohort study. *Sleep Med* 2011 Mar;12(3):267-73. Epub 2011 Feb 2. (megosztott elsőszerzőség)

Molnar-Varga M, Molnar MZ, Szeifert L, Kovacs AZ, Kelemen A, Becze A, Laszlo G, Szentkiralyi A Czira ME, Mucsi I, Novak M: Title: Health related quality of life and

clinical outcomes in kidney transplanted patients. *Am J Kidney Dis*. 2011 Sep;58(3):444-52. Epub 2011 Jun 12.

Molnar MZ, Czira ME, Rudas A, Ujszaszi A, Haromszeki B, Kosa JP, Lakatos P, Beko G, Sarvary E, Varga M, Fornadi K, Novak M, Rosivall L, Kiss I, Remport A, Goldsmith DJ, Kovesdy CP, Mucsi I.: Association between the malnutrition-inflammation score and post-transplant anaemia. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 Jun;26(6):2000-6

Kovesdy CP, Mucsi I, Czira ME, Rudas A, Ujszaszi A, Rosivall L, Kim SJ, Wolf M, Molnar MZ.: Association of Serum Phosphorus Level With Anemia in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation*. 2011 Apr 27;91(8):875-882.

Wolf M, Molnar MZ, Amaral AP, Czira ME, Rudas A, Ujszaszi A, Kiss I, Rosivall L, Kosa J, Lakatos P, Kovesdy CP, Mucsi I.: Elevated Fibroblast Growth Factor 23 is a Risk Factor for Kidney Transplant Loss and Mortality. *J Am Soc Nephrol.* 2011 May;22(5):956-66. Epub 2011 Mar 24.

Kovesdy CP, Molnar MZ, Czira ME, Rudas A, Ujszaszi A, Sarvary E, Ambrus C, Szathmari M, Remport A, Mucsi I.: Diagnostic Accuracy of Serum Parathyroid Hormone Levels in Kidney Transplant Recipients with Moderate-to-Advanced CKD. *Nephron Clin Pract.* 2011;118(2):c78-85. Epub 2010 Dec 8.

Kovesdy CP, Molnar MZ, Czira ME, Rudas A, Ujszaszi A, Rosivall L, Szathmari M, Covic A, Keszei A, Beko G, Lakatos P, Kosa J, Mucsi I: Association between serum leptin level and bone turnover in kidney transplant recipients *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 Dec;5(12):2297-304.

Kovesdy CP, Czira ME, Rudas A, Ujszaszi A, Rosivall L, Novak M, Kalantar-Zadeh K, Molnar MZ, Mucsi I.: Body mass index, waist circumference and mortality in kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2010 Dec;10(12):2644-51. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03330.x. Epub 2010 Nov 18.

Molnar MZ, Lazar AS, Lindner A, Fornadi K, Czira ME, Dunai A, Zoller R, Szentkiralyi A, Rosivall L, Shapiro CM, Novak M, Mucsi I: Sleep Apnea Is Associated

with Cardiovascular Risk Factors among Kidney Transplant Patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5: 125–132

Ambrus Cs, Molnar MZ, Czira ME, Rosivall L, Kiss I, Remport A, Szathmari M, Mucsi I.: Calcium, phosphate and parathyroid metabolism in kidney transplanted patients. *Int Urol Nephrol*. 2009 Dec;41(4):1029-38. Epub 2009 Aug 22.

Szentkiralyi A, Molnar MZ, Czira ME, Deak G, Lindner AV, Szeifert L, Torzsa P, Vamos EP, Zoller R, Mucsi I, Novak M.: Association between restless legs syndrome and depression in patients with chronic kidney disease. *J Psychosom Res.* 2009 Aug;67(2):173-80

Molnar MZ, Czira ME, Ambrus Cs, Szeifert L, A Szentkiralyi, G Beko, L. Rosivall, A Remport, M Novak, I. Mucsi: Anemia is associated with mortality in kidney transplanted patients – a prospective cohort study *Am J Transplant* 2007 Apr;7(4):818-24.

Molnar MZ, Szentkiralyi A, Lindner A, Czira ME, Szabo A, Mucsi I, Novak M: High prevalence of patients with high risk for obstructive sleep apnea syndrome after kidney transplantation – Association with declining renal function. *Nephrol Dial Transplant* 2007 Sep;22(9):2686-92. Epub 2007 May 3.

Molnar MZ, Szentkiralyi A, Lindner A, Czira ME, Szeifert L, Kovacs AZ, Fornadi K, Szabo A, Rosivall L, Mucsi I, Novak M: Restless Legs Syndrome and Mortality in Kidney Transplant Recipients. *Am J Kid Dis* 2007; 50:813-820

Magyar nyelvű folyóiratban megjelent közlemények:

Czira ME, Molnár MZs, Ambrus Cs, Kovács Á, Kóczy Á, Remport Á, Szeifert L, Szentkirályi A, Kopp M, Mucsi I, Novák M: Krónikus insomnia vesetranszplantált betegekben *Hypertonia és Nephrologia* 2009; 13 (4):158-167.

Szeifert L, Molnár MZs, Czira M, Kovács ÁZs, Lindner A, Ambrus Cs, Remport Á, Szentkirályi A, Novák M, Mucsi I: Vesetranszplantált betegek anémiája *Hypertonia és Nephrologia* 2007; 11 (1): 13-20

10. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Értekezésem számos ember több éves, áldozatos munkájának köszönhetően jött létre, amelyért sokaknak tartozom őszinte hálával.

Mindenekelőtt köszönöm témavezetőim, ***Dr. Novák Márta*** és ***Dr. Mucsi István*** segítségét és belém vetett bizalmát. Köszönöm, hogy végigvezettek a kutatóvá válás rögös, de izgalmas útján, melynek során rengeteget tanultam tőlük.

Szintén hálával tartozom ***Dr. Molnár Miklós Zsoltnak***, akihez mindvégig bizalommal fordulhattam bármilyen problémámmal, és nemcsak szakmai szempontból, de emberileg is barátomnak és példaképemnek tekintem.

Hatalmas köszönet illeti ***Dr. Keszei András***t, ***Dr. Kövesdy Csabát*** és ***Dr. Tabák Ádámot*** a statisztikai számítások terén nyújtott nélkülözhetetlen segítségükért.

Köszönöm a Semmelweis Egyetem ***Pszichonefrológia*** és ***Alvásmedicina Munkacsoport*** valamennyi korábbi és jelenlegi tagjának a sok segítséget, az együtt töltött időt, és azt, hogy a nehezebb időszakokban is mellettem álltak és bátorítottak.

Kutatómunkám során mindvégig támogatott ***Dr. Kopp Mária*** professzor asszony és ***Dr. Túry Ferenc*** professzor úr a Magatartástudományi Intézet vezetői, valamint ***Dr. Rosivall László*** professzor úr.

Hálásan köszönöm ***Dr. Remport Ádámnak*** sok éves szakmai, politikai és emberi támogatását, amely nélkül a jelen dolgozat alapját képző kutatás nagy valószínűséggel meghiúsult volna.

Köszönöm a vizsgálatban résztvevő valamennyi beteg, valamint a Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinika munkatársainak, orvosainak, és különösképpen a nefrológia ambulancia növéreinek segítségét és áldozatos munkáját.

Szintén köszönöm ***Kaiser Zsuzsának*** a kutatásba fektetett rengeteg áldozatos munkát.

Végül, de nem utolsó sorban szeretném megköszönni szüleim, valamint férjem, ***Dr. Szentkirályi András*** szeretetét, türelmét és végtelen, önzetlen támogatását, mely nélkül jelen dolgozat bizonyosan nem jött volna létre.

MELLÉKLETEK

1. melléklet A malnutríció-gyulladás skála

A, Beteg anamnéziséből			
1- Testsúly változása az elmúlt 3-6 hónapban			
0	*1*	*2*	*3*
Nincs változás vagy kevesebb, mint 0.5 kg fogyás	*Fogyás mértéke: 0.5 kg-1 kg*	*Fogyás mértéke: Több, mint 1 kg, de kevesebb, mint 5%*	*Fogyás mértéke>5%*
2- Táplálkozás			
0	*1*	*2*	*3*
Jó étvágy. Táplálkozása nem romlott	*Táplálkozása nem teljes mértékben kielégítő*	*Táplálkozása közepes mértékben csökkent, vagy csak folyadékot tud fogyasztani*	*Csak kalóriában is elégtelen mennyiségű folyadékfogyasztás, teljes éhezés*
3- Gasztrointesztinális (GI) tünetek			
0	*1*	*2*	*3*
Nincsenek tünetek, az étvágy jó	*Enyhe tünetek, rossz étvágy vagy időnként hányinger*	*Időnként hányás vagy közepes mértékű GI tünetek*	*Gyakori hasmenés vagy hányás vagy súlyos anorexia*
4- Funkcionális kapacitás (tápláltsággal összefüggő funkciócsökkenés)			
0	*1*	*2*	*3*
Normális vagy javuló erőnlét	*Időnként alaptevékenység ellátása nehéz, gyakran fáradt*	*Nehézségek az egyszerű tevékenységeknél (pl.: kimenni a fürdőbe)*	*Ágyban fekvő / tolószék, illetve kevés vagy semmilyen aktvitás*
5- Társbetegségek			
0	1	2	3
Vesebetegséget leszámítva egészséges	Enyhe társbetegségek (súlyos társbetegségek* kizárva)	Közepes súlyosságú társbetegségek (egy súlyos társbetegség*)	Súlyos társbetegségek (kettő vagy több súlyos társbetegség*)
B, Fizikális vizsgálat (SGA kritériumoknak megfelelően)			
6- Csökkent zsírraktárak vagy csökkenő subcutan zsír (szemalatti, biceps, triceps, mellkas)			
0	*1*	*2*	*3*
Normális (nincs változás)	*Enyhe*	*Közepes*	*Súlyos*
7- Izomvesztés jelei (halánték, clavicula, scapula, bordaközi, quadriceps, térd körüli, interosseus)			
0	*1*	*2*	*3*
Normális (nincs változás)	*Enyhe*	*Közepes*	*Súlyos*
C, Testtömeg index			
8- Testtömeg index (BMI)			
0	1	2	3
BMI≥20 kg/m^2	BMI: 18-19.99 kg/m^2	BMI: 16-17.99 kg/m^2	BMI<16 kg/m^2
D, Laboratóriumi eredmények			
9- Szérum albumin			
0	1	2	3
Albumin≥40 g/l	Albumin: 35-39 g/l	Albumin: 30-34 g/l	Albumin<30 g/l
10- Szérum transzferrin			
0	1	2	3
Transzferrin ≥200 mg/dl	Transzferrin: 170-199 mg/dl	Transzferrin: 140-169 mg/dl	Transzferrin<140 mg/dl

***Súlyos társbetegség:** III, IV stádiumú szívelégtelenség, AIDS, súlyos koszorúérbetegség, közepes vagy súlyos KALB, súlyos neurológiai betegség, metasztatikus tumor vagy kemoterápia utáni állapot vagy jelenleg is folyó kemoterápia

2. melléklet CES-D kérdőív

Kérjük, jelölje meg minden egyes kérdés mellett azt az <u>egy választ</u>, amely legjobban leírja, hogy hány alkalommal érezhette magát így, vagy mi jellemezte viselkedését AZ ELMÚLT HÉTEN.

0 - Ritkán vagy soha (1 napnál rövidebb ideig)
1 - Néha vagy kis ideig (1-2 napig)
2 - Gyakrabban vagy közepes ideig (3-4 napig)
3 - Legtöbbször vagy állandóan (5-7 napig)

1. Olyan dolgok is zavartak, melyek általában nem zavarnak	0	1	2	3
2. Nem volt kedvem enni, rossz volt az étvágyam	0	1	2	3
3. Úgy érezem, hogy még a családom vagy a barátaim sem tudnak segíteni a rosszkedvemen	0	1	2	3
4. Úgy éreztem, éppen olyan értékes vagyok, mint bárki más	0	1	2	3
5. Nehezen tudtam arra figyelni, amit csináltam	0	1	2	3
6. Depressziósnak, lehangoltnak éreztem magam	0	1	2	3
7. Úgy éreztem, bármit teszek, erőfeszítésembe kerül	0	1	2	3
8. Reményekkel telve gondoltam a jövőre	0	1	2	3
9. Úgy éreztem, kudarc az életem	0	1	2	3
10. Féltem	0	1	2	3
11. Nyugtalanul aludtam	0	1	2	3
12. Boldog voltam	0	1	2	3
13. Kevesebbet beszéltem, mint szoktam	0	1	2	3
14. Magányosnak éreztem magam	0	1	2	3
15. Az emberek barátságtalanok voltak	0	1	2	3
16. Élveztem az életet	0	1	2	3
17. Sírógörcseim voltak, könnyen elsírtam magam	0	1	2	3
18. Szomorúnak éreztem magam	0	1	2	3
19. Úgy éreztem, az emberek nem szeretnek engem	0	1	2	3
20. Képtelen voltam bármibe is belekezdeni	0	1	2	3

3. melléklet Charlson társbetegség index

Kérem, karikázza be, hogy a betege anamnézisében vagy jelenleg fennállnak-e a következő eltérések:

Betegség jelenléte	Nincs	Van
Korábbi szívinfarktus	0	1
Pangásos szívelégtelenség	0	1
Perifériás vaszkuláris betegség	0	1
Dementia	0	1
Cerebrovaszkuláris betegség-maradványtünetek nélkül	0	1
Cerebrovaszkuláris betegség-maradványtünetekkel-hemiplegia	0	2
Krónikus tüdőbetegség	0	1
Kötőszöveti betegség	0	1
Peptikus fekélybetegség	0	1
Enyhe májbetegség	0	1
Közepes vagy súlyos májbetegség	0	3
Cukorbetegség komplikáció nélkül	0	1
Cukorbetegség komplikációval	0	2
Tumor, leukémia vagy lymphoma	0	2
Metasztatikus szolid tumor	0	6
HIV infekció	0	6
Közepes vagy súlyos vesebetegség		**2**
összpontszám	-	

Betegség jelenléte	Nincs	Van
Koszorúérbetegség	0	1
Súlyos neurológiai betegség	0	1
Kemoterápia jelenleg vagy anamnézisben	0	1
Közepes vagy súlyos KALB	0	1
Magasvérnyomás	0	1