

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

Doktori tézisek

**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

## 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 évekkal, 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. A 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 gyulladós állapot és a fehérje-energia malnutríció (*protein-energy malnutrition*, PEM) a lista élén szerepelnek. 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. Az alultáplált, kahektikus betegek szervezetében megváltoznak az immunfolyamatok, és az eredetileg védekező céllal kezdődő gyulladós állapot krónikussá válik. A gyulladás során olyan folyamatok indulnak be, melyek az étvágy csökkenését idézi elő. Az eleve alultáplált betegek esetében a hosszasan fennálló, gyakran klinikailag nem is érzékelhető gyulladós 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 esetében.

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 ún. „*betegség magatartást*” is. Ezek a tünetek jelentős átfedést mutatnak a hangulatzavarok tüneteivel, olyannyira, hogy egyes szerzők a depressziót egyenesen a malnutríció-gyulladás szindróma részének tartják.

A depressziós tünetek nemcsak dializált, de vesetranszplantált betegek körében is a szorongásos zavarok mellett a leggyakrabban előforduló pszichés problémát jelentik. Az utóbbi időben egyre több bizonyíték szól amellett, hogy a depressziós tünetek és a gyulladásos állapot között kétirányú, komplex összefüggés áll fenn. Mind az átlagpopulációból, mind CKD betegek köréből találkozhatunk olyan vizsgálattal, mely alátámasztja, hogy a gyulladásos citokinek is okozhatnak depresszív tüneteket, és a depressziós betegek vérében is megemelkedik a gyulladásos paraméterek szintje. 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. 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. Dializált betegek esetében a MICS lehetséges következményei közé tartozik a felgyorsult érlelmeszesedésen kívül a megnövekedett oxidatív stressz, az eritropoetin érzékenység csökkenése, valamint a magasabb megbetegedési és halálozási arány. Dializált betegek körében végzett tanulmányok a MIS pontszámot a halálozás független prediktorának találták. Nem ismert azonban hasonló vizsgálat vesetranszplantált betegek esetében.

## **CÉLKITŰZÉSEK**

### **A MALNUTRÍCIÓ-GYULLADÁS SKÁLA VESETRANSZPLANTÁLT BETEGEKRE VALÓ ADAPTÁLÁSA**

A malnutríció-gyulladás skálát eddig még sosem alkalmazták vesetranszplantált betegek körében. Mielőtt kiterjedten használható lenne ebben a speciális betegcsoportban, szükség van annak felmérésére, hogy a skála használatával valóban jól felmérhető-e a betegek gyulladós és tápláltsági állapota.

Vizsgálatunk célja volt felmérni, hogy:

- a MIS kapcsolatot mutat-e a gyulladós és a tápláltsági állapot objektív mutatóival, mint pl. a haskőrfogattal, szérum pre-albumin és leptin szinttel, C-reaktív protein (CRP) szinttel, interleukin-6 (IL-6) és tumor nekrozis faktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) koncentrációval;
- ezen felül strukturális egyenletmodellezés (SEM) segítségével megvizsgáljuk, hogy a MIS a tápláltsági és gyulladós állapot egyes mérőeszközeinél informatívabban, átfogóbban méri-e a MICS komplex jelenségét.

### **A MALNUTRÍCIÓ-GYULLADÁS SZINDRÓMA ÉS A DEPRESSZÍV TÜNETEK KAPCSOLATÁNAK VIZSGÁLATA VESETRANSZPLANTÁLT BETEGEK KÖRÉBEN**

Számos bizonyíték utal arra, hogy komplex összefüggés áll fenn a depresszió és a malnutríciós-gyulladós állapot között. Ezt a feltételezést korábban több tanulmány vizsgálta dializált betegcsoportban, ahol a depresszió összefüggésben állt a malnutríció-gyulladás pontszámmal. Nem történt azonban még hasonló felmérés vesetranszplantált betegek körében.

Jelen vizsgálat során célunk volt felmérni, hogy:

- a depressziós tünetek kapcsolatban állnak-e a gyulladós 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-e a depressziós tünetek súlyosságával vesetranszplantált betegekben.

## 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 (halálozással illetve dialízisre való visszakerüléssel) mutatott összefüggéseit is vesetranszplantált betegek kohorsz mintáján.

Vizsgálatunk célja volt felmérni, hogy:

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

## MÓDSZEREK

### 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 3 hónapon belüli transzplantáció, a négy héten belüli akut rejeckióos 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.

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, társbetegségek, menopauza státusz, stb.) beválasztáskor gyűjtöttük. A becsült glomeruláris filtrációs rátát (bGFR) a rövidített Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) képlet segítségével számítottuk. A malnutríciaó-gyulladás skála felvételére egy rövid interjú keretén belül került sor.

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.

#### ETIKAI ENGEDÉLY

A vizsgálatot a Semmelweis Egyetem Etikai Bizottsága engedélyezte (49/2006). Beválasztás előtt minden beteg írásos és szóbeli tájékoztatást kapott a vizsgálat céljairól és lefolyásáról, majd beleegyező nyilatkozatot írt alá.

#### A MALNUTRÍCIÓ-GYULLADÁS SZINDRÓMA FELMÉRÉSE

A malnutríció-gyulladás szindróma felmérésére a Kalantar-Zadeh és munkatársai 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 gyulladással és alultápláltságot jelöl. A társbetegségeket az alábbi módon vettük figyelembe a pontszám számításakor: 0 pont: ha nem volt más betegség a krónikus vesebetegségen kívül; 1 pont: enyhe társbetegség(ek), olyan súlyos társbetegségek kizárásával, mint a súlyos szívelégtelenség, súlyos ischaemiás szívbetegség, klinikai tünetekkel járó szerzett immunhiányos szindróma (AIDS), közép-súlyos-súlyos krónikus obstruktív tüdőbetegség, valamint az áttétes tumorok; 2 pont: közép-súlyos 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)* kritériumok alapján végeztük.

#### A DEPRESSZIÓS TÜNETEK MÉRÉSE

A depressziós tünetek súlyosságának felmérésére minden beteg önállóan kitöltötte a Center for Epidemiological Studies-Depression (CES-D) kérdőívet. A sajátkezü, 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 skálán minimum 0 maximum 60 pont érhető el, a magasabb pontszám több depressziós tünet jelenlétére utal. A klinikailag jelentős depresszió meghatározására a 18 pontos

határértéket használtuk, melyet Hedayati és mtsai. javasoltak krónikus vesebetegek esetében. A CES-D skálán 18 pontnál magasabb értéket elérő betegek a továbbiakban „*depresszió szempontjából veszélyezett*”-ként, „*depresszióra való magas rizikójú*”-ként vagy esetenként az egyszerűség kedvéért „*depressziós*”-ként utalok, míg a 18 pontnál kevesebbet elérő betegek „*alacsony rizikójú*”-ként, vagy „*nem depressziós*”-ként említem. A CES-D skála magyar változatát a nemzetközi ajánlásnak megfelelő módon munkacsoportunk készítette és validálta magyar dializált és vesetranszplantált betegek körében.

#### LABORATÓRIUMI PARAMÉTEREK MÉRÉSE

A laboratóriumi paramétereket a betegek kartonjaiból illetve a kórház elektronikus adatbázisából nyertük. A következő laborparamétereket gyűjtöttük: hemoglobin, szérum C-reaktív fehérje (CRP), összkoleszterin, 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  $-70\text{ C}^{\circ}$ -on tároltuk a későbbi felhasználásig. Ezekből a mintákból nagy érzékenységgű interleukin-6, tumor nekrozis faktor- $\alpha$  és leptin szintet mértünk szilárd fázisú szendvics enzim-kötött immunoassay módszerrel (ELISA) (R&D Systems, Minneapolis, MN).

#### TÁRSBETEGSÉGEK FELMÉRÉSE

A társbetegségek összesítésére a módosított Charlson társbetegség indexet (Charlson Comorbidity Index, CCI) használtuk, amely egy 17 különböző betegség jelenlétén illetve hiányán alapuló súlyozott pontozórendszer. Korábban kimutatták, hogy a CCI a túlélés prediktora volt vesetranszplantált betegek körében. Mivel az egyik változó a közép-súlyos vesebetegség, a minimum pontszám a vizsgált betegcsoportban két pont volt, míg a lehetséges maximum pontszám 33.

#### TRANSZPLANTÁCIÓVAL ÖSSZEFÜGGŐ, ILLETVE DONORADATOK

Az alábbi átültetéssel kapcsolatos adatokat a betegek kartonjaiból gyűjtöttük: jelenlegi gyógyszerelés, transzplantáció óta eltelt idő, korábban dialízisen töltött idő, transzplantáció típusa (kadaver vagy élődonoros), akut rejeckció az anamnézisben, HLA eltérés, panel reaktív antitest titer (PRA), hideg ischaemiás idő (HII), donor kora és neme, megkésített grafft funkció.

## A VIZSGÁLAT KÖVETÉSES RÉSZE

Az évenkénti követés során a fent említett laboratóriumi adatokat, 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.

## STATISZTIKAI ANALÍZIS

Az adatokat százalékokkal, átlaggal ( $\pm$  standard deviáció, SD) vagy medián (interkvartilis távolság, IKT) jellemeztük. A kategórikus változókat Khi-négyzet teszttel, míg a folyamatos változókat eloszlásuknak megfelelően Student féle t-teszttel, ANOVA teszttel, Mann-Whitney U teszttel vagy Kruskal-Wallis H teszt segítségével hasonlítottuk össze. A MIS illetve a CES-D pontszám és folyamatos változók közötti összefüggéseket Spearman vagy parciális korrelációval vizsgáltuk. Minden statisztikai analízis során kétoldalas p értéket számítottunk, és az eredményeket általánosságban  $\alpha \leq 0,05$  esetén tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

A haskőrfogat, leptin, pre-albumin, CRP, IL-6 és TNF- $\alpha$  valamint a MIS kapcsolatát leíró egy illetve kétfaktoros modellillesztés jóságát strukturális egyenlet modell (SEM) segítségével teszteltük. Ezekhez az analízisekhez transzformáltuk a TNF- $\alpha$  és a leptin változókat annak érdekében, hogy a varianciájuk hasonló legyen a többi változóéhoz.

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 szint és a MIS pontszám) mellett a depresszióval ismert kapcsolatokat 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 a BMI, az albumin és a transferrin szint a MIS pontszám része, ezért ezeket külön nem léptettük be a többváltozós modellekbe.



A követéses vizsgálat során a MIS pontszám és a kétféle kimenetel (halálozás és dialízisre való visszakerülés) kapcsolatát szemiparametrikus, időfüggő, competing-risk regressziós analízissel elemeztük. A szenzitivitás vizsgálatok során az összefüggéseket időfüggő Cox modell segítségével is vizsgáltuk. A MIS pontszám és a kimenetek közötti független kapcsolatot többváltozós korrigált Cox modellekben elemeztük, valamint Kaplan-Meier görbén ábrázoltuk. A többváltozós modelleket elméleti megfontolás alapján építettünk fel; olyan változókat vettünk be a modellbe, melyek korábbi tapasztalatok alapján ismertek 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;  $\leq 3$  vs  $> 3$ ).

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.

## **EREDMÉNYEK**

### **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.

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 ( $51 \pm 13$  vs.  $52 \pm 13$  év,  $p = \text{NS}$ ). A beválasztott betegek 57%-a volt férfi, az átlagéletkor  $51 \pm 13$  év volt, 21%-uk volt cukorbeteg. A transzplantáció óta eltelt idő mediánja 71 (IKT: 75) hónap volt. A becsült GFR  $51 \pm 21$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> volt, ami harmadik stádiumú veseelégtelenségnek felel meg.

A MIS pontszám mediánja szerint két betegcsoportot alkottunk, és megvizsgáltuk, hogy a csoportok különböznek-e a vizsgált paraméterek tekintetében. 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.

### **A MALNUTRÍCIÓ-GYULLADÁS PONTSZÁM VESESTRANSZPLANTÁLT BETEGEKRE VALÓ ADAPTÁCIÓJÁNAK VIZSGÁLATA**

A MIS pontszám mediánja szeint alkotott két csoport a vérsírszinteken 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 elkülönülő csoportra osztja a résztvevőket. 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- $\alpha$  nem mutatott összefüggést. A vesefunkciót jelző becsült GFR-rel negatívan korrelált az IL-6 ( $\rho = -0,156$ ), a TNF- $\alpha$  ( $\rho = -0,220$ ), 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 mutatták az életkorral és a vesefunkcióval.

A MIS pontszám szintén szignifikánsan korrelált az életkorral ( $\rho=0,213$ ), a becsült GFR-rel ( $\rho=-0,281$ ), a transzplantáció óta eltelt idővel ( $\rho=0,177$ ), valamint a hemoglobin szinttel ( $\rho=-0,315$ ). A CRP és a gyulladásos citokinek (IL-6, TNF- $\alpha$ ) szintjei szintén szignifikáns, pozitív irányú korrelációban álltak a MIS pontszámmal ( $\rho=0,094$  és  $0,231$ ;  $p<0,01$ ). Továbbá szignifikáns negatív összefüggést találtunk a tápláltsági állapotot jelző paraméterekkel (testsúly ( $-0,254$ ), haskörfogat ( $-0,144$ ), pre-albumin szint ( $-0,165$ ), leptin szint ( $-0,057$ )). Ezek az összefüggések mind szignifikánsak maradtak életkorra, nemre és vesefunkcióra történt korrekció után is.

A MIS skála egyes kérdései közül az adott kérdés és a teljes pontszám közötti korreláció a táplálkozásra vonatkozó kérdés ( $\rho=0,343$ ), valamint a fizikai állapotra vonatkozó, SGA kritériumok alapján megállapított tételek (csökkent zsírraktárak ( $\rho=0,444$ ), izomvesztés jelei ( $\rho=0,439$ )) esetén volt a legmagasabb. Eszerint tehát ezek a viszonylag szubjektív részpontszámok mutatták a legerősebb összefüggést a teljes pontszám alakulásával.

Az adatok közötti komplex kapcsolat pontosabb vizsgálatát strukturális egyenletmodellezés (*Structural Equation Model, SEM*) segítségével 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- $\alpha$ ) 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 modellilleszkedést. 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 pontszámokban.

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

A vizsgálatba bevont 993 beteg közül 20 beteg hiányosan töltötte ki a CES-D skálát, így ebben a vizsgálatban 973 beteg adataival dolgoztunk.

A betegek negyede (25%-a) volt a depresszió szempontjából veszélyeztetett (CES-D pontszám $\geq$ 18). A magas rizikójú csoportban szignifikánsan több volt a nő (53% vs. 39%), kevesebb volt a házas- vagy élettársi kapcsolatban élő beteg (56,4% vs 69,8%), kevesebb betegnek volt közép- vagy felsőfokú végzettsége (47,9% vs 58,3%), szignifikánsan több páciens küzdött anyagi gondokkal (67,5%vs 41,2%), és kevesebben dolgoztak teljes- vagy részmunkaidőben (17,4% vs 30,8%). A hemoglobin szint és a becsült GFR szignifikánsan alacsonyabb volt a magas rizikójú csoportban. A szérum IL-6 koncentráció magasabb volt a depressziós csoportban, de a TNF- $\alpha$ , albumin, pre-albumin és a CRP szint tekintetében nem volt különbség a két csoport között. 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;  $p<0,001$ ).

A tápláltsági és gyulladáshoz kapcsolódó 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 ( $\rho=0,124$  és  $0,103$ ;  $p<0,01$  mindkét esetben). A CES-D pontszám legerősebben a MIS pontszámmal korrelált ( $0,262$ ;  $p<0,001$ ).

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 ( $B=0,009$ ;  $p=0,01$ ), a női nem ( $B=0,257$ ;  $p=0,005$ ), a rosszabb anyagi helyzet ( $B=0,577$ ;  $p<0,001$ ), az egyedülálló, elvált vagy özvegy családi állapot ( $B=0,322$ ;  $p<0,001$ ), a pre-albumin szint ( $B=0,013$ ;  $p=0,04$ ), valamint a magasabb

MIS pontszám ( $B=0,109$ ;  $p<0,001$ ) maradtak a többi változótól függetlenül is szignifikáns kapcsolatban a CES-D pontszámmal. Az iskolai végzettség depresszív tünetekkel mutatott kapcsolata nem érte el a statisztikai szignifikancia szintjét ( $B=0,158$ ;  $p=0,07$ ). A depresszív tünetek nemcsak összefüggésben álltak a MIS pontszámmal, de ez a kapcsolat minden más tápláltsági és gyulladási paraméterrel mutatott összefüggésnél stabilabbnak bizonyult.

#### A MALNUTRÍCIÓ-GYULLADÁS SZINDRÓMA ÉS A MORTALITÁS KAPCSOLATÁNAK PROSPEKTÍV VIZSGÁLATA

A 31 hónapos követési idő során 64 beteg hunyt el és 74 beteg került vissza dialízisre. Mindkét esemény szignifikánsan ritkábban fordult elő az alacsony (kevesebb, mint 3) mint a magas (3-nál magasabb) kezdeti MIS pontszámmal rendelkező betegek körében (nyers halálzási arány: 13/1000 és 48/1000 betegév;  $p<0,001$ ; nyers graftvesztés arány: 12/1000 és 59/1000 betegév;  $p<0,001$ ).

A kezdetben mért MIS pontszám 1 ponttal történő emelkedése összefüggést mutatott a rosszabb kimenetellel nyers, korrigálatlan elemzésekben (HR halálzás = 1,252 [95% KI: 1,191-1,315]; HR graft elégtelenség = 1,254 [95% KI: 1,196-1,315]), valamint többváltozós elemzésekben is (HR halálzás = 1,130 [95% KI: 1,056-1,209]; HR graft elégtelenség = 1,189 [95% KI: 1,095-1,291]), életkorra, nemre, besült GFR-re, Charlson társbetegség indexre, átlagos szisztolés vérnyomásra, transzplantáció óta eltelt időre, az anamnézisben szereplő megkésett graftfunkcióra, CRP-szintre, hemoglobin-szintre valamint dohányzási státuszra történő korrekció után.

Hasonlóképpen a magas kezdeti MIS pontszám ( $MIS>3$ ) is összefüggött a rosszabb kimenetellel nyers (HR halálzás = 4,485 [95% KI: 2,517-7,991]; HR graft elégtelenség = 5,490 [95% KI: 3,120-9,662]), és a fent említett társváltozókra korrigált többváltozós elemzésekben is (HR halálzás = 1,818 [95% KI: 1,002-3,297]; HR graft elégtelenség = 2,606 [95% KI: 1,369-4,963]).

Hasonló eredményt kaptunk Cox regressziós analízisben akkor, ha csak a kezdeti MIS pontszámmal végeztük a számításokat, és akkor is, ha a MIS pontszámot időfüggő változóként szerepeltettük a modellben.

Az általunk vizsgált mintában minél nagyobb volt egy beteg MIS skálán elért pontszáma, annál nagyobb valószínűséggel következett be a követési idő során valamely sajnálatos esemény (halálzás vagy dialízisre való visszakerülés) függetlenül a többi vizsgált klinikai és szocio-demográfiai változótól. Eredményeink tehát azt sugallják, hogy a magasabb

malnutrició-gyulladás pontszám önállóan előre jelzi a halálozás és a dialízisre való visszakerülés magasabb kockázatát vesetranszplantált betegek körében.

## **KÖVETKEZTETÉSEK, ÚJ VIZSGÁLATI EREDMÉNYEK**

Vizsgálataim során felmértem a malnutrició-gyulladás szindróma súlyosságát vesetranszplantált betegek körében a malnutrició-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 malnutrició-gyulladás pontszám kapcsolatot mutat vesetranszplantált betegekben mind a gyulladással, mind a tápláltsági állapot objektív mutatóival;
- A MIS a gyulladással és tápláltsági állapot egyes mérőeszközeinél átfogóbban méri a malnutrició-gyulladás szindróma komplex jelenségét, valamint becsli annak súlyosságát;
- A depressziós tünetek kapcsolatban álltak a tápláltsági és gyulladással állapot mutatóival, köztük a MIS pontszámmal;
- A MIS pontszám fontos klinikai és szocio-demográfiai változóktól függetlenül is kapcsolatban állt a depressziós tünetek súlyosságával;
- A MIS pontszámmal jellemzett malnutrició-gyulladás szindróma követéses vizsgálat során egyéb fontos klinikai és laboratóriumi paramétertől független kapcsolatot mutatott a halálozással;
- A MIS követéses vizsgálat során egyéb fontos klinikai és laboratóriumi paramétertől független kapcsolatot mutatott a dialízisre való visszakerüléssel;

Eredményeimet összefoglalva tehát elmondható, hogy a malnutrició-gyulladás skála vesetranszplantált betegek körében is jól használható eszköz, mely megbízható információt nyújt a malnutrició-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 gyulladással állapotának felmérésére.

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

klinikai társváltozóktól független kapcsolatot mutatott a vesetranszplantált betegek körében is igen gyakran előforduló depressziós tünetekkel. A kapcsolat hátterében sejthető kórélettani mechanizmusok szövevényes kapcsolatrendszeret 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 gyulladási 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 malnutríció-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 malnutríció-gyulladásos állapot javítása csökkentené-e a betegek halálozási kockázatát, további vizsgálatokat igényel.

## **SAJÁT KÖZLEMÉNYEK**

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, Rempert 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, Rempert 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.

Disszertációtól független közlemények

*Nemzetközi folyóiratban megjelent közlemények:*

Czira ME, Szentkiralyi A, Molnar MZ, Kovesdy CP, Rempert 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 elsőszereplőség)

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, Rempert 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, Rempert 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, Rempert 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 Rempert, 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, Rempert 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 M Zs, Czira M, Kovács Á Zs, Lindner A, Ambrus Cs, Rempert Á, Szentkirályi A, Novák M, Mucsi I: Vesetranszplantált betegek anémiája *Hypertonia és Nephrologia* 2007; 11 (1): 13-20