

Gyulladás és malnutríció krónikus vesebetegek körében:
Fókuszban az életminőség
A vörösvértestméret változékonyságának összefüggései és
lehetséges szerepe vesetranszplantált betegekben

Doktori értekezés

Dr. Ujszászi Ákos

Semmelweis Egyetem
Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Molnár Miklós Zsolt, Ph.D., egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Szederkényi Edit, Ph.D., egyetemi adjunktus
Dr. Gombos Tímea, Ph.D., tudományos munkatárs

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Prohászka Zoltán, Ph.D., egyetemi tanár
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Tislér András, Ph.D., egyetemi docens
Dr. Haris Ágnes, Ph.D., főorvos

Budapest

2015

TARTALOMJEGYZÉK

TÁBLÁZATOK JEGYZÉKE	5
ÁBRÁK JEGYZÉKE	6
RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE.....	8
BEVEZETÉS.....	11
1. SZAKIRODALMI ÁTTEKINTÉS	15
1.1 FEHÉRJE-ENERGIA VESZTÉS	15
1.1.1 A fehérje-energia vesztes általános leírása.....	15
1.1.2 A fehérje-energia vesztes fogalma és diagnózisa:	16
1.1.3 A fehérje-energia vesztes mérése:	17
1.1.4 A fehérje-energia vesztes patomechanizmusa:.....	18
1.1.4.1 Alultápláltság és anorexia.....	19
1.1.4.2 Hiperkatabolizmus.....	20
1.1.4.3 Gyulladás.....	21
1.1.4.4. Hormonális eltérések	23
1.1.4.5. Metabolikus acidózis	24
1.1.4.5. Társbetegségek	24
1.2 AZ EGÉSZSÉGGEL KAPCSOLATOS ÉLETMINŐSÉG KAPCSOLATA A FEHÉRJE-ENERGIA VESZTÉSSEL	25
1.2.1.1 Az egészséggel kapcsolatos életminőség fogalma és jelentősége.....	25
1.2.1.2 Az egészséggel kapcsolatos életminőség mérése	26
1.2.1.3 Vesebetegek egészséggel kapcsolatos életminősége.....	29
1.2.2.1 Az egészséggel kapcsolatos életminőség és a fehérje-energia vesztes kapcsolata	29
1.2.2.2 A társbetegségek szerepe a fehérje-energia vesztes kialakulásában és az életminőséggel való kapcsolatuk	31
1.3 A PEW KÖVETKEZMÉNYEI ÉS KEZELÉSE	34
1.3.1 A PEW mortalitásra kifejtett hatása	34
1.3.2 A fehérje-energia vesztes kezelése	35

1.4 A VÖRÖSVÉRTEST MÉRET VÁLTOZÉKONYSÁGÁNAK (RDW) ÖSSZEFÜGGÉSEI VESETRANSZPLANTÁLT BETEGEKBEN	36
1.4.1 A vesebetegek életkilátásai.....	36
1.4.2 Rizikóbecslés a vesetranszplantált betegek körében	38
1.4.3. RDW általános leírása	40
2. HIPOTÉZISEK ÉS CÉLKITŰZÉSEK	42
2.1 Az egészséggel kapcsolatos életminőség összefüggése a malnutríció-gyulladás skálával (MIS) vesetranszplantált betegekben	42
2.2 A vörösvértest méret változékonyság (RDW) a vesefunkcióval való összefüggésének vizsgálata vesetranszplantált betegek körében	42
2.3 A vörösvértest méret változékonyság (RDW) és a mortalitás kapcsolatának prospektív vizsgálata vesetranszplantált betegek körében	43
3. MÓDSZEREK.....	44
3.1 BETEGMINTA ÉS ADATGYŰJTÉS	44
3.1.2 A malnutríció-gyulladás szindróma felmérése	46
3.1.3 Egészséggel kapcsolatos életminőség felmérése	47
3.1.4 Laboratóriumi paraméterek mérése	48
3.1.5 Társbetegségek felmérése	49
3.1.6 Transzplantációval összefüggő és donoradatok	49
3.1.7 Immunszuppresszív Terápia	50
3.2 STATISZTIKAI ANALÍZIS	50
3.2.1 Deskriptív statisztika	50
3.2.2 Életminőség és mis összefüggéseinek vizsgálata	50
3.2.3 RDW összefüggéseinek vizsgálata	51
3.2.4 Az RDW és a halálozás vizsgálata	52
3.2.5 Egyéb statisztikai megfontolások	55
4. EREDMÉNYEK.....	56
4.1 A MALNUTRÍCIÓ-GYULLADÁS SKÁLA ÖSSZEFÜGGÉSE AZ EGÉSZSÉGGEL KAPCSOLATOS ÉLETMINŐSÉGGEL VESE-TRANSZPLANTÁLT BETEGEK KÖRÉBEN	56

4.1.1 A vizsgált betegminta alapvető jellemzői.....	56
4.1.2 A MIS és az egészséggel kapcsolatos életminőség	61
4.1.3 Többváltozós elemzés	65
4.2 A VÖRÖSVÉRTEST MÉRET VÁLTOZÉKONYSÁG (RDW) A VESEFUNKCIÓVAL VALÓ ÖSSZEFÜGGÉSÉNEK VIZSGÁLATA VESETRANSZPLANTÁLT BETEGEK KÖRÉBEN	68
4.2.1 A vizsgált minta alapvető bemutatása	68
4.2.2 Az RDW összefüggéseinek vizsgálata, univariáns elemzések.....	79
4.2.3 Az RDW összefüggéseinek vizsgálata, multivariáns elemzések.....	81
4.2.4 Alcsoport vizsgálat	84
4.2.5 Az emelkedett RDW-t meghatározó tényezők	86
4.3 A VÖRÖSVÉRTEST MÉRET VÁLTOZÉKONYSÁG (RDW) ÉS A MORTALITÁS KAPCSOLATÁNAK PROSPEKTÍV VIZSGÁLATA VESETRANSZPLANTÁLT BETEGEK KÖRÉBEN	88
4.3.1 A vizsgált minta alapvető bemutatása	88
4.3.2 Túlélés analízis	92
4.3.2 Az RDW prognosztikus értékének vizsgálata	96
5. MEGBESZÉLÉS	99
5.1 A MALNUTRÍCIÓ-GYULLADÁS SKÁLA ÉS AZ EGÉSZSÉGGEL KAPCSOLATOS ÉLETMINŐSÉG ÖSSZEFÜGGÉSÉNEK MEGBESZÉLÉSE ...	99
5.2 A VÖRÖSVÉRTEST MÉRET VÁLTOZÉKONYSÁG (RDW) A VESEFUNKCIÓVAL ÉS A MORTALITÁSSAL VALÓ ÖSSZEFÜGGÉSÉNEK MEGBESZÉLÉSE	101
5.3 A VÖRÖSVÉRTEST MÉRET VÁLTOZÉKONYSÁG (RDW) ÉS A MORTALITÁS KAPCSOLATÁNAK MEGBESZÉLÉSE.....	104
5.3.1 Vizsgálatok eredményeinek limitációi	106
6. KÖVETKEZTETÉSEK.....	108
7. ÖSSZEFOGLALÁS	110
8. IRODALOMJEGYZÉK	112
9. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE	143
9.1 A DISSZERTÁCIÓHOZ KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK.....	143
9.1.1 Nemzetközi folyóiratban megjelent/elfogadott közlemények	143

9.1.2 Magyar nyelvű folyóiratban megjelent közlemények .. Error! Bookmark not defined.	
10.2 A DISSZERTÁCIÓHOZ NEM KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK.....	143
9.2.1 Nemzetközi folyóiratban megjelent/elfogadott közlemények	143
9.2.2 Magyar nyelvű folyóiratban megjelent közlemények .. Error! Bookmark not defined.	
10. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	146
11. MELLÉKLETEK	147

TÁBLÁZATOK JEGYZÉKE

- 1. táblázat** A fehérje-energia vesztes diagnózisának klinikai kritériumrendszere CKD betegeknél.
- 2. táblázat** Életminőség (HRQoL) főbb doménjei
- 3. táblázat** A KDQOL-SFTM életminőség kérdőív alskálái
- 4. táblázat** Vizsgált minta alapvető jellemzői
- 5. táblázat** Vesetranszplantáltak életminőség (KDQoL-SFTM) pontszámai alacsony és magas MIS esetén
- 6. táblázat** A KDQoL-SFTM domének és a MIS pontszámok közötti korreláció
- 7. táblázat** A MIS és a transzformált életminőség (QoL) domének kapcsolata többváltozós lineáris regressziós modellben.
- 8. táblázat** A MIS és a transzformált életminőség (QoL) domének kapcsolata többváltozós lineáris regressziós modellben, a depressziós tünetegyüttes figyelembevételével.
- 9. táblázat** A vizsgálati minta alapvető jellemzői
- 10. táblázat** Az elsődleges elemzésbe bekerült és kizárt betegek alapvető jellemzői
- 11. táblázat** RDW korrelációs összefüggéseinek vizsgálata 723 ESA kezelésben nem részesülő beteg körében.
- 12. táblázat** Többváltozós, többszintes lineáris regressziós vizsgálata az RDW és bGFR összefüggésének 723 ESA kezelésben nem részesülő vesetranszplantált betegben
- 13. táblázat** Az emelkedett RDW prediktorai
- 14. táblázat** A vizsgálati minta alapvető jellemzői
- 15. táblázat** Az RDW összefüggése a halálozással 723 ESA kezelésben nem részesülő vesetranszplantált betegben.
- 16. táblázat** Az RDW összefüggése az összhalálozással 723 ESA kezelésben nem részesülő vesetranszplantált betegben.
- 17. táblázat** Mortalitással kapcsolatos modellek diszkriminációs, illeszkedési és kalibrációs értékei.
- 18. táblázat** RDW és RDW-t nélkülöző halálozási modell eredményeit tartalmazó reklassifikációs táblázat.

ÁBRÁK JEGYZÉKE

- 1. ábra** A PEW kialakulásának, manifesztációinak és következményeinek sematikus ábrázolása.
- 2. ábra** Vesepótló kezelésben részesülők halálozási gyakorisága 10 éves követés alapján, modalitás szerint csoportosítva.
- 3. ábra** A hemodialízist követő halálozás és egyes okainak gyakorisága a kezeléstől számított 60 hónapon belül.
- 4. ábra** Kardiovaszkuláris halálozás az átlag-, a dializált és a vesetranszplantált populációban.
- 5. ábra** A transzplantációt követő halálozás okai az átültetést követő 8 évben.
- 6. ábra** Betegbeválasztás. QoL – Életminőség vizsgálati minta és RDW vizsgálati minta.
- 7. ábra** A betegek kiválasztásának folyamatábrája.
- 8. ábra** A KDQoL-SFTM kérdőív Fizikális életminőség-összpontszámának (A panel) és Mentális életminőség-összpontszámának (B panel) összefüggése a MIS pontszámmal 100 vesetranszplantált betegben lineáris regressziós modellel ábrázolva.
- 9. ábra** A KDQoL-SFTM kérdőív általános doménjei és a MIS közötti összefüggés 100 vesetranszplantált betegben lineáris regressziós modellel ábrázolva.
- 10. ábra** A KDQoL-SFTM kérdőív vesebetegség-specifikus doménjei és a MIS közötti összefüggés 100 vesetranszplantált betegben lineáris regressziós modellel ábrázolva.
- 11. ábra** A betegek kiválasztásának folyamatábrája
- 12. ábra** Korrigálatlan összefüggés a bGFR és RDW érték között.
- 13. ábra** RDW és bGFR összefüggése a teljes populációban
- 14. ábra** CKD stádiumok alapján stratifikált, korrigált és korrigálatlan RDW és bGFR összefüggés vizsgálat 723 ESA kezelésben nem részesülő vesetranszplantált betegben.
- 15. ábra** Az RDW 1%-kal való növekedésének (95%-os konfidencia intervallumokkal) a becsült vesefunkcióval való társváltozókra korrigált összefüggése különböző alcsoportokban, “Forest-plot” módszerével ábrázolva.
- 16. ábra** Kumulatív halálozás (Kaplan-Meier) alakulása RDW medián csoportok szerint 723 ESA kezelésben nem részesülő vesetranszplantált betegben.

17. ábra Az RDW és az összhálózás összefüggése korrigálatlan (A panel) és korrigált (B panel) Cox regressziós modellben vizsgálva, 723 ESA kezelésben nem részesülő vesetranszplantált beteg körében.

18. ábra Az RDW 1%-kal való növekedésének (95%-os konfidencia intervallumokkal) az összhálózással való társváltozókra korrigált összefüggése különböző alcsoportokban, “Forest-plot” módszerével ábrázolva.

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ACEi – angiotenzin gátló

AIC - Akaike Information Criterion

AIDS – szerzett immunhiányos szindróma (Acquired Immundeficiency Syndrome)

ANOVA – variancia analízis (Analysis Of Variance)

ARB – angiotenzin-receptor blokkoló

ATP – adenzin-trifoszfát

AUC - Area Under ROC Curve

bGFR – becsült glomeruláris filtrációs ráta (estimated Glomerular Filtration Rate)

BMI – testtömegindex (Body Mass Index)

Ca - kalcium

CAPD - Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis

CCI – Charlson Társbetegség Index (Charlson Comorbidity Index)

CES-D - Center for Epidemiologic Studies – Depression

CI – konfidencia intervallum

CKD – krónikus vesebetegség (Chronic Kidney Disease)

CKD-EPI - Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

COPD – krónikus légúti betegség (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)

CPR – C-Reaktív Protein

CV – szív- és érrendszeri (Cardiovascular)

DEXA – Dual Energy X-Ray Absorptometry

DMS – dialízis malnutríció pontszám (Dialysis Malnutrition Score)

DOPPS – Dialysis Outcome Practice Pattern Study

EPO – eritropoietin

ESA – eritropoézis stimuláló ágens (Erythropoiesis-Stimulating Agents)

ESRD – végstádiumú veseelégtelenség (End-Stage Renal Disease)

ÉM - életminőség

GI – emésztőrendszeri (Gastrointestinal)

GN - glomerulonefritisz

HLA – Humán Leukocita Antigén

HR-QoL - egészséggel kapcsolatos életminőség (Health Related Quality Of Life)

HD – hemodialízis

HR – kockázati hányados (Hazard Ratio)

IDI - Integrated Discrimination Improvement

IDPN – dialízis kezelés alatti intravénás táplálást (Intradialytic Parenteral Nutrition)

IGF – inzulinszerű növekedési faktor (Insuline-Like Growth Factor)

IL – interleukin

IFN – Interferon

iPTH – intakt parathoromon (intact Parathyroid Hormone)

IQR – interkvartilis távolság (Interquartile Range)

KALB - krónikus aspecifikus légúti betegség

KDQoL-SFTM - Kidney Disease Quality of Life Questionnaire-Short Form

LDL – alacsony sűrűségű lipoprotein (Low Density Lipoprotein)

MCS – mentális összpontszám (Mental Composite Score)

MCH – Mean Corpuscular hemoglobin

MCV – Mean Corpuscular Volume

MDRD – Modification Of Diet In Renal Disease

MINIT-HU – Malnutrition-Inflammation In Transplant – Hungary Study

MIS – malnutríció-gyulladás skála (Malnutrition-Inflammation Score)

MMF – mikofenolát mofetil

mTOR - mammalian Target Of Rapamycin

NCHS - National Center for Health Statistics

NKF KDOQITM - National Kidney Foundation, Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

NRI – reklasszifikációs nyereség (Net Reclassification Improvement)

OR – esélyhányados (Odds Ratio)

P - foszfát

PCS – fizikális összpontszám (Physical Composite Score)

PEW – fehérje-energia sorvadás (Protein-Energy Wasting)

PKD – policisztás vesebetegség (Polycystic Kidney Disease)

PRA – panel reaktív antitest

QoL – életminőség (Quality of Life)

RCT – randomizált kontrollált vizsgálat (Randomized Controlled Trial)

RDW - vörösvértest méret változékonyság (Red blood cell Distribution Width)

ROC – Receiver Operating Characteristics

SD – Standard Deviáció

SF-36 – Short Form – 36

SGA – Subjective Global Assessment

SHR – Subdistribution Hazard Ratio

SLEPT - Sleep disorders Evaluation in Patients after Kidney Transplantation Study

STFR – szolubilis transferrin receptor

TIN - tubulo-intersticiális nefritisz

TGF – transzformáló növekedési faktor (Transforming Growth Factor)

TNF – Tumor Nekrózis Faktor

USRDS - United States Renal Data System

BEVEZETÉS

A krónikus vesebetegség (Chronic Kidney Disease; CKD) és veseelégtelenség (End Stage Renal Disease; ESRD) előfordulása világszerte folyamatosan növekszik, előfordulása a világ legtöbb fejlett országában eléri a 10-13%-os gyakoriságot.[1] A megbetegedési és halálozási gyakoriságok alapján már népbetegségnek számít. Az érintettek kevesebb, mint 30%-a tud egyáltalán a betegsége fennállásáról, így nem meglepő, hogy évente milliók halnak meg idő előtt az ezzel összefüggésben kialakuló szív- és érrendszeri betegségekben. A vesepótló kezelésben részesülő betegek várható élettartama folyamatosan növekszik, a vesebetegség éveken át elhúzódó krónikus betegséggé alakul és ez új kihívásokat állít a kezelőorvosok elé, illetve egyéni rizikóbecslést követel meg. A krónikus veseelégtelenség tünetei, a társbetegségek jelenléte és a mindennapi kezelés nagymértékben korlátozzák a betegek életvitelét, ebben azonban a hagyományos klinikai paraméterek nem segítenek. A modern orvostudományban egyre inkább előtérbe kerül a beteg egészségi állapotával és kezelésével kapcsolatos véleményének felmérése, ezen belül is az életminőség-mérés.

A krónikus vesebetegség fizikailag, pszichológiailag és a szociális helyzet vonatkozásában egyaránt rontja a beteg egyén, családja és tágabb közössége életminőségét.[2] A tartósan dializáltak közül sokan lehangoltak, idegesek, aggódnak a megélhetési problémák, a család megterhelése, a függetlenség elvesztése miatt, amely mind hozzájárul az életminőség romlásához.[3] Bár a hemo- és peritoneálisan dializált, illetve a transzplantált betegek közül a transzplantáltak rendelkeznek a legjobb életminőséggel[4], az eredmények a legtöbb SF-36 skálát tekintetbe véve nem különböztek szignifikánsan.[5]

A tápláltságot és test összetételt kedvezőtlenül érintő változások, egyrészt szoros kapcsolatot mutatnak az életminőséggel, másrészt kiemelkedően gyakoriak CKD betegekben, különösképpen azokban, akik dialízis kezelésben részesülnek. Jelen ismereteink alapján, az elérhető legjobb vesepótló kezelés a transzplantáció, a kórkép megjelenésétől, azonban nem védettek a vesetranszplantált betegek sem. A fehérje-energia vesztes (protein-energy wasting; PEW) 2008 óta használatos a gyulladással és malnutricióval szindróma megnevezésére.[6] A kórkép jelentőségét az adja, hogy az eddigi eredmények alapján összefüggésbe hozható a betegek gyakoribb, tartós

hospitalizációjával, fokozott halálozásával és csökkent életminőségével[7] A PEW terápiája jelenleg nem kiforrott, standard módszerek nem állnak rendelkezésünkre. A klinikai gyakorlatban a fehérje-energia vesztes súlyosságát nehéz megítélni. Csak a súlyos állapotú kahexiás betegek esetében egyértelmű a PEW jelenléte, de ilyenkor a hatékony beavatkozás gyakran már megkészt. Kalantar-Zadeh és munkatársai létrehoztak a dializált betegek számára egy könnyen alkalmazható szemi kvantitatív pontozórendszert (malnutríciós-inflammációs skála, MIS, újabban Kalantar-skála)[8] a PEW súlyosságának becslésére. Eddigi eredmények alapján úgy tnik, a MIS átfogó képet nyújt a klinikai állapotról, az elért pontszám pedig összefügg a hospitalizációval, a mortalitással, a tápláltság és a gyulladási állapot mértékével és az anémiával.[7, 9, 10] A MIS és az életminőség közötti kapcsolatot vesetranszplantált betegcsoportban eddig még nem vizsgálták. Felmérésünket úgy terveztük meg, hogy a lehető legjobb képet kapjunk a MIS és az életminőség közötti kapcsolatról vesetranszplantált betegekben.

A vesebetegség fennállásának ismerete és kezelése nemcsak azért fontos, mert a betegnek a vesebetegség progressziója miatt, az élethez vesepótló kezelésre lesz szüksége, hanem azért is, mert maga a vesebetegség is független rizikó tényezője a halálozásnak és egyes társbetegségeknek.[11] Vesetranszplantáltak esetében első helyen említendők a szív- és érrendszeri betegségek, melyek a leggyakoribb halálokat jelentik (40-55%).[18-20] A kardiovaszkuláris rendszer már a veseelégtelenség kialakulása során elkerülhetetlenül károsodik[21], és az átlagpopulációhoz képest fokozott ütemben romlik.[22]

A vesetranszplantált betegek rövid távú túlélése viszonylag jól prediktálható. Az individuális rizikóbecsléshez viszont fontos, hogy minél több és pontosabb eszköz álljon a rendelkezésünkre. A vörösvértest méret változékonyság (red blood cell distribution width; RDW) halálozással és morbiditással való kapcsolatára nemrégiben derült fény krónikus szívelégtelen betegpopulációban.[12] Nemzetközi irodalom alapján az RDW jó prognosztikus tényezőnek bizonyult az összmortalitásra vonatkozóan[13], függetlenül a hemoglobin szintjétől szívelégtelenségben szenvedők körében.[14] A magas halálozási rizikójú vesetranszplantált betegek korai felismerése és a megfelelő kezelése nélkülözhetetlen a betegek várható élettartamának további hosszabbításában. A fenti összefüggések ismeretében merült fel bennünk az RDW rizikóbecslésben való alkalmazhatósága vesetranszplantált betegek körében. Annak ellenére, hogy korábban

több tanulmány is igazolta a mortalitással való összefüggését[7, 8, 15], az RDW és a mortalitás közötti kapcsolatot egyelőre homály fedi. Korábban egy nagyobb epidemiológiai összefüggés keresés során találtak összefüggést a becsült vesefunkció és az RDW között, szelektálatlan járóbetegek körében, további vizsgálat ebben az irányban nem történt. Feltételezésünk szerint az összefüggés vizsgálata vesetranszplantáltak körében megerősítheti a vesefunkció és az RDW közötti független kapcsolat fennállásának valószínűségét.

A doktori értekezés első felében, bemutatjuk a szakirodalom eddigi eredményei alapján a fehérje-energia veszteség és gyulladás szindróma kialakulását, feltehető okait, illetve betekintést nyújtunk a felmérésének és terápiájának módszereibe, áttekintjük a legfontosabb összefüggéseit, különös hangsúlyt fektetve az egészséggel kapcsolatos életminőséggel való kapcsolatára vesebetegek körében. Majd, összefoglaljuk az RDW korábbi és mostani szerepét az orvostudományban, illetve a vesebetegek és vesetranszplantáltak halálozásával és rizikóbecslésével kapcsolatos ismereteinket.

A tanulmányom második felében munkacsoportunk saját vizsgálatainak eredményeit mutatjuk be. A PhD. kutatási munkám alapját a 2007-2009 között, a Semmelweis Egyetem Transzplantációs- és Sebészeti Klinikáján végzett, prospektív, kohort (MINIT-HU) vizsgálat képezte, mely közel 1000 vesetranszplantált beteg bevonásával zajlott. A vizsgálat során minden betegről szocio-demográfiai, anamnesztikus, transzplantációval és donoradatokkal kapcsolatos, illetve laboratóriumi adatokat gyűjtöttünk, valamint egy rövid interjú keretében saját magunk is felmértük a betegeket. A rövid kivizsgálás során megismertük a betegek antropometriai tulajdonságait, és felvettük a tápláltsági és gyulladásos állapotát felmérő, malnutrició-inflammáció skálát (MIS).

A dolgozatban részletezett első eredmények, a MIS és az egészséggel kapcsolatos életminőség (Short Form (36) Health Survey (SF-36)) skála összefüggéseinek felmérése vesetranszplantált betegekben. A vizsgálat során a MINIT-HU elérhető bázispopulációját képező betegekből (~1200 fő), 150 főt magába foglaló random mintavétel során, a saját betegcsoportunkat reprezentáló 100 beteg adatait, keresztmetszeti elrendezésben elemeztük.

A vizsgálat folytatása során, a 2. évi adatgyűjtést követően, RDW és klinikai kimenetellel kapcsolatos, prospektív adatokat gyűjtöttünk. Elemzéseink során

megvizsgáltuk az RDW halálozással és graft vesztéssel való kapcsolatát, illetve felmértük a saját és járulékos prognosztikus erejét a vesetranszplantált betegek csoportjában, így nyerve információt az RDW rizikóbecslésben betölthető szerepéről vesetranszplantált betegek körében. Az RDW értékének meghatározása, a MINIT-HU vizsgálat során először 2008-ban (2. évi adatgyűjtés) történt, így a vizsgálatból az első év során kiesett személyekkel csökkent a vizsgált betegpopuláció (~200 fő).

Az értekezésben utolsóként bemutatott vizsgálat során, szintén keresztmetszeti elrendezésben, a vörösvértestek méretének a változékonyságát jellemző (RDW) és a vesefunkciót jellemző, a szérum kreatinin szint alapján becsült glomeruláris filtrációs ráta (bGFR) kapcsolatát vizsgáltuk.

1. SZAKIRODALMI ÁTTEKINTÉS

1.1 FEHÉRJE-ENERGIA VESZTÉS

1.1.1 A fehérje-energia veszteség általános leírása

Krónikus megbetegedések gyakori szövődménye a testtömeg csökkenés és az izom- és zsírszövetében (testösszetétel) bekövetkező kedvezőtlen változás. Ezt az előnytelen változást röviden sorvadás/fehérje-energia veszteségnek nevezzük (protein-energy wasting, PEW). A PEW megjelenhet tartósan fennálló fertőzések következtében, tipikus példái az AIDS[16] és a tuberkulózis.[17] Daganatos megbetegedések során bekövetkező testtömeg veszteséért is valószínűleg ez a szindróma a felelős[18] és megjelenik krónikus veseelégtelen betegekben is. Fontos, hogy a sorvadás/kahexia szindrómát elkülönítsük a malnutríciótól, ami definíciója szerint a táplálkozási zavar következménye. A PEW megjelenésére jellemző, hogy a malnutrícióval szemben az étvágy nem fokozódik kellőképpen[19], a szervezet energiafelhasználása nem csökken eléggé[20] és a csökkent energia bevitel ellenére a szervezet a zsírraktárak mellett izomtömeget veszít.[21] A sorvadás a malnutríciótól eltérő mechanizmusa révén, csak fokozott energia bevitellel nem kezelhető.[22, 23] Annak ellenére, hogy az inadekvát táplálkozás hozzájárul a sorvadás kialakulásához, további tényezők, úgymint a gyulladás, a hormonális változások az étvágy, inzulin és az inzulin-szerű növekedési faktor (insulin-like growth factor - IGF) módosult metabolizmusa, metabolikus acidózis szerepe sem kétséges.[24-27]

A PEW előfordulási gyakoriságát leginkább hemodialízis (HD) kezelés alatt álló betegekben vizsgálták, ahol a definíciótól függően 18-75% közötti értéket írtak le.[28, 29] A PEW megjelenéséről egységesen számol be a nemzetközi irodalom dializált betegekben. Keveset tudunk azonban a szindróma előfordulásáról és összefüggéseiről vesetranszplantált betegek körében. A vesepótló kezelés minőségének javítása ellenére, hozzávetőleg a hemodializált betegek kétharmada meghal a kezelés kezdetétől számított 5 éven belül.[30] Ez a halálozási gyakoriság magasabb, mint a legtöbb tumoros megbetegedés esetén.[31] A krónikus vesebetegeket érintő fehérje-energia veszteség karakterizáló tényezők (anorexia, hiperkatabolizmus, csökkent energiakészlet, súlyvesztés, sarcopenia, stb.) külön-külön is növelik a betegek halálozási kockázatát.[7, 19, 20]

1.1.2 A fehérje-energia vesztes fogalma és diagnózisa:

Korábban a veseelégtelen populáció tápláltsági státuszával foglalkozó tanulmányok több különböző elnevezéssel illették a fehérje-energia vesztes szindrómát. A sokféle megnevezés miatt, szükségessé vált a különböző elnevezések egységesítése és a szindróma pontosabb meghatározása. 2008-ban egy nemzetközi fórumon, elméleti megfontolás alapján, a kórkép leírására a PEW használatát javasolták.[6] A krónikus veseelégtelenséggel járó kahexia terminológia pedig, csak az előrehaladott PEW-ben szenvedő betegek jellemzésére javasolt, annak ellenére, hogy a PEW és a kahexia között patofiziológiailag feltehetően nincs különbség.[32] A kórkép elnevezésének pontosításra azért is volt szükség, mert a jól ismert malnutríciós állapotokkal (pl. Kwashiorkór) szemben, a PEW megfelelő fehérje és kalória pótlás esetén sem normalizálódik. Fontos megemlíteni azt, hogy az utóbbi évek kutatásai alapján, betekben kialakuló szisztémás gyulladás mind kiváltó oka, mind lehetséges következménye lehet a PEW-nek, így őket egymástól elkülöníteni teljesen nem lehet. [33, 34]

PEW diagnózisa nehézkes, a betegség manifesztációjának és súlyosságának osztályozásához, célzott tanulmányokra lenne szükség. Jelen álláspont szerint, fehérje-energia vesztes szindrómának nevezzük a szervezet olyan állapotát, melyben csökkentek a fehérje és az energia raktárak (izom fehérje, és zsírszövet).[6] A diagnosztikus kritériumok részletes összefoglalását az **1. Táblázat** tartalmazza. Lényegében kahexiaként definiáljuk azt komplex metabolikus szindrómát, amit izomsorvadás jellemez, de nem feltétlenül jár zsírszövet veszteséssel.[32] Illetve, PEW fennállása valószínűsíthető amennyiben: (1) nutríciós laboratóriumi paraméter csökkenés (általában albumin), (2) kis testsúly, megelőző csökkent testtömeg, zsírszövet veszteség, (3) izomtömeg veszteség, (4) elégtelen fehérje vagy energia bevitel áll fent. Ha a 4 felsorolt diagnosztikus kritériumból 3 teljesül (laboratóriumi paraméternek mindenképp szerepelnie kell), elégséges a PEW diagnózisának megállapításához. Valószínűleg a PEW súlyos kahexiás stádiuma áll fent, ha a csökkenő testsúly mellett a következő 5 tényezőtől 3 jelen van: nagyobb eltérés a laboratóriumi paraméterekben, csökkent izomerő, állandó fáradtság, anorexia és/vagy csökkent testtömeg.

1 táblázat: A fehérje-energia vesztes diagnózisának klinikai kritériumrendszere CKD betegeknél

<i>Kritériumok</i>	PEW diagnózisa*	Kahexia diagnózisa
<i>Laboradatok</i> szérum albumin <3.8 g/dL [<38 g/L] szérum prealbumin <30 mg/dL [<300 mg/L] szérum koleszterin <100 mg/dL [<2.6 mmol/L]	+/-	+
<i>Testtömeg</i> BMI <23 kg/m ² Akaratlan súlyvesztés: 5% 3 hónap alatt vagy 10% 6 hónap alatt Zsírszövet százalékos aránya: <10%	+/-	+
<i>Izomtömeg</i> Izomsorvadás: 5% 3 hónap alatt vagy 10% 6 hónap alatt Csökkent karizomkerület Kreatinin változások	+/-	+
<i>Energia bevitel</i> Akaratlanul alacsony fehérje bevitel: <0.8g/kg naponta Akaratlanul alacsony energia bevitel: <25 kcal/kg naponta	+/-	+

*A PEW diagnózisához legalább 3 kritériumnak teljesülnie kell (kritérium kategóriánként legalább egynek)

Fouque és mtsai. alapján, módosítva.[6]

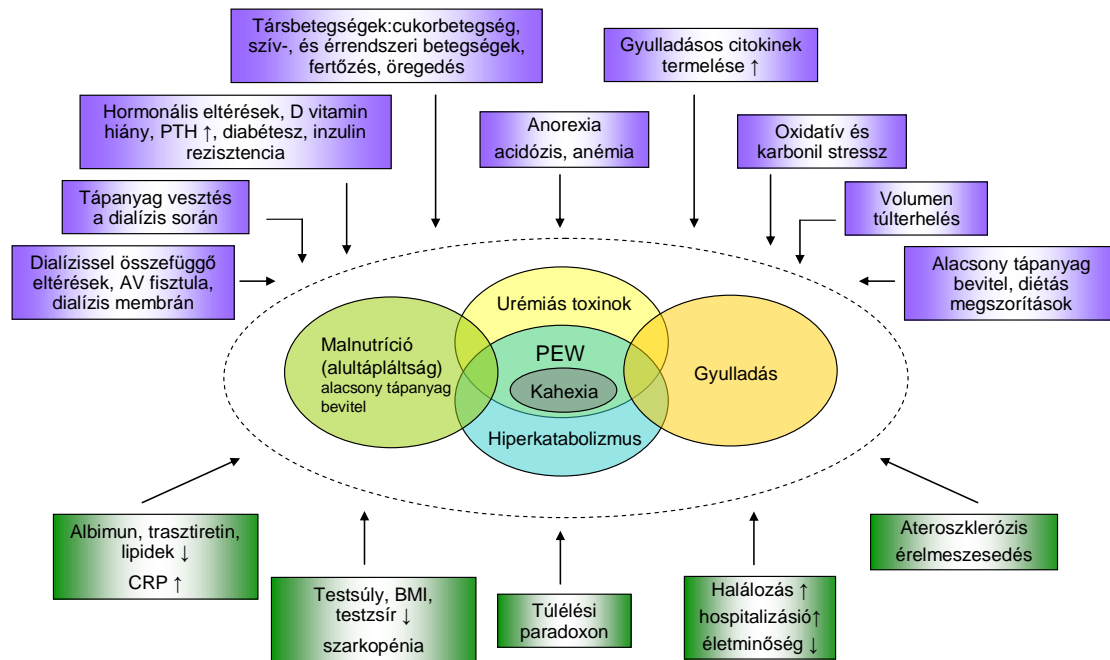
1.1.3 A fehérje-energia vesztes mérése:

A PEW becslésére az irodalomban többféle módszert használtak és használnak napjainkban is. Jelenleg nincs széles körben elfogadott mérőeszköz a klinikusok és kutatók kezében. Mérhetjük a teljes test energia felhasználását is direkt és indirekt kalorimetriás módszerekkel.[35] Testtömeg és testösszetétel meghatározásra használható módszerek: teljes test nitrogén[36], és foszfát[37] meghatározás, röntgenbesugárzáson alapuló DEXA módszer[38], CT vagy MR és bio-impedancia analízis.[39] Mérhetők PEW-vel összefüggést mutató laboratóriumi markerek is, mint a CRP, IL-6, TNF- α , IL-1.[40] Legegyszerűbb módszer lehet az étvágy, táplálkozás,

gyulladás és az energia felhasználás becslő kérdőívek.[41, 42] A leggyakoribb a páciensek tápláltságát mérő SGA (subjective global assessment) kérdőív, mely anamnézis és fizikális állapot alapján közelíti meg a problémát[43]. Az SGA képezte az alapját több módosított módszernek, mint a DMS (dialysis malnutrition score)[44], a CANUSA (Canada-USA version)[34], és a MIS (malnutrition-inflammation score) [45], melyek a kórkép jelenlétének igazolását hivatottak jelezni. A MIS kérdőívet munkacsoportunk vesetranszplantált betegek körében is validálta.[46] Egyéb ritkábban használatos mérő módszerek is léteznek, melyre jelen tanulmányunkban nem térünk ki részletesen.[47] Fiedler és munkatársai több PEW jelenlétét becslő módszert vetettek össze a halálozással mutatott kapcsolatuk alapján, hemodializált betegcsoportban és eredményeik alapján a módosított SGA skálák bizonyultak a legjobbnak.[48]

1.1.4 A fehérje-energia veszteség patomechanizmusa:

A veseelégtelenség következtében kialakuló PEW-et hemodializált betegek körében figyelték meg először. Kialakulásának okai a legtöbbet vizsgált hemodializált betegcsoportban is kevésbé ismertek. Eddigi tapasztalatok alapján a glomeruláris filtrációs ráta (GFR) 55 ml/perc/1.73m² alá csökkenése után jelennek meg legkorábban a vesefunkció és egyes PEW biomarkerek közötti összefüggések.[49] Kopple és munkatársai által végzett Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study során, kapcsolatot talált több tápláltsági paraméter szérum szintje és a GFR csökkenés között.[50] Feltehetően a CKD asszociált PEW manifesztációjára utaló első jelek a veseelégtelenség 3. stádiumában jelennek meg. A PEW kialakulásának és következményeinek sematikus szemléltetését az **1. ábra** tartalmazza.



1 ábra A PEW kialakulásának, manifesztációinak és következményeinek sematikus ábrázolása. Fouque munkássága alapján módosítva.[6]

A következő alfejezetben részletesen ismertetve a PEW kialakulásának feltételezett tényezőit fogom bemutatni. Ide tartozik az inadekvát energia bevitel (urémiás toxinok okozta anorexia, károsodott gasztrointesztinális felszívódás, pszichés okok), társbetegségek fennállása (diabétesz mellitusz, szív- érrendszeri betegségek, infekció és szepszis), az urémia következtében kialakuló endokrin eltérések (inzulin rezisztencia, fokozott glukagon érzékenység, hiperparatireózis és egyéb hormonális zavarok). PEW állandó velejárója a feltűnő klinikai tünetek nélküli gyulladás (mikro-inflammáció), negatív energiamérleg, acidémia, valamint a vérveszteség.

1.1.4.1 Alultápláltság és anorexia

Sok vesebeteget érintő táplálkozási megszorítás ellentmond annak, ami ma egészséges táplálkozásnak hívunk. Miközben a betegeknél só, foszfát és a folyadékbevitel megszorításával fontos szövődmények megjelenését elodázzuk, a

problémák akkor jelentkeznek igazán, amikor nem biztosítunk megfelelő alternatívákat.[51, 52] Az anorexia előfordulási gyakorisága megközelíti az 50%-ot végstádiumú veseelégtelen betegek (end-stage renal disease, ESRD) körében.[53, 54] A krónikus veseelégtelen betegekben az anorexia kialakulásához több kedvezőtlen tényező együttes fennállása vezet. Ezek a tényezők magukba foglalják az emésztő rendszer zavarait, pszichés és lelki problémákat, szociális helyzetet, illetve megszokásokat. Kevés adat áll rendelkezésünkre, de szinte biztos, hogy a vesefunkció romlásával urémiás toxinok szintje megnő a vérben és ez szoros kapcsolatban áll az étvágy romlásával.[55, 56] Könnyen elsiklik a kezelőorvos figyelme a fogászati és a szájnyálkahártyát érintő problémák[57, 58], a megváltozott ízlelés, gyomorbetegségek, dyspepsia[59] és depresszió[60] felett. Ugyanakkor az étvágy hormonális és egyéb biomarkerek szabályozása alatt is áll. Az étvágy regulációjában szerepet játszó hormonok közül a leptin[26] és a ghrelin[27], az urémiás milieuban való metabolizmusának a megváltozását emelném ki. A leptin lehetséges szerepét erősíti az a tanulmány, ami a leptin jelátviteli út blokkolásával urémia asszociált anorexiát javította állatokban.[61] Hemodializált betegekben viszont a hiperleptinemia nem járt étvágycsökkenéssel[62], megerősítve azt a vélekedést, hogy anorexiás hemodializáltak körében a leptin elveszti az étvágyfokozó hatását.[63] Az acetilált ghrelin fokozza az étvágy érzetet, míg a deacetilált ghrelin a negatív energia egyensúly felé billenti a szervezetet. Az emelkedett szérum ghrelin szint lényegében a csökkent degradáció miatt alakul ki veseelégtelen betegekben.[64] Annak ellenére, hogy a csökkent táplálék bevitel és a felszívódási zavar kulcsfontosságú a PEW kialakulásának legjavában, de ez önmagában nem elég.[32, 65]

1.1.4.2 Hiperkatabolizmus

A megnövekedett energiafelhasználás számottevő tényezője a krónikus veseelégtelenekben kialakuló kachexiának. Alapvetően egyszerű éhezés esetén a szervezet csökkenti a nyugalmi energia felhasználást. Wang és munkatársai azt találták, hogy a nyugalmi energiafelhasználás emelkedett peritoneálisan dializált betegekben és összefüggést mutat a reziduális vesefunkcióval, kardiovaszkuláris megbetegedéssel, gyulladással, tápláltsági problémákkal és nem utolsósorban a mortalitással is.[20] Nem sokkal később, Utaka és munkatársai leírták, hogy a fertőzést követő CRP emelkedés szoros összefüggésben állt a nyugalmi energiafelhasználás mértékével CKD

betegekben, megerősítve ezzel a gyulladás szerepét a PEW patofiziológiájában.[66] Az emelkedett nyugalmi energiafelhasználást a szervezet a fizikai aktivitás további csökkenésével próbálja ellensúlyozni[67], ami tovább fokozza a PEW káros hatását.

1.1.4.3 Gyulladás

Szinte biztosra vehető, hogy a szisztémás gyulladásnak fő szerepe van a veseelégtelen betegekben kialakuló PEW-ben. A vesefunkció csökkenésével párhuzamosan a szervezetben a pro-inflammatorikus és az anti-inflammatorikus citokin szintek megemelkednek. A tartósan fennálló gyulladás, úgynevezett elhúzódó akut fázis válaszhoz vezet, mely a szervezetet tartósan károsítja. A gyulladásos válasz az intracelluláris NADPH oxidázok aktiválásán keresztül, az izomsejtek metabolizmusát az inzulin rezisztencia felé tolja el.[68] A gyulladásos reakció a nyugalmi energiafelhasználás fokozódásával jár, és olyan súlyos mértéket érhet el, hogy éhezésre utaló jelekkel találkozunk jól táplált egyéneknél.[68, 69] Az éhezéshez hasonlóan, gyulladás esetén fokozódik a fehérjék, DNS, zsírsavak oxidációja az antioxidánsok és fehérjeraktárak kiürülése végett.[70, 71] Lényegében elmondhatjuk, hogy a gyulladás három fő úton, a nyugalmi energiafelhasználás fokozásával, az izomvesztéssel és az oxidatív stressz megnövekedésével a PEW kialakulásához vezet.

Gyulladásos citokinek (pl.: TNF- α , IL-6, IL-1 β , IFN- γ stb.) szervezetbe juttatásával fokozni lehet az izomszövet degradációját, nukleáris faktor- $\kappa\beta$ (nuclear factor- $\kappa\beta$, NF- $\kappa\beta$) jelátviteli útvonalon, míg ezen citokinek jelátviteli útjának blokkolásával sikeresen megállítani az izomsorvadás folyamatát.[72] NF- $\kappa\beta$ jelátviteli útvonal központi szerepet játszik az izomvesztés mechanizmusában. TNF- α gyulladásos citokin képes megakadályozni az inzulin-asszociált fehérje szintézist[73] és akár korai fázisban is gátolni a myociták differenciációját.[74] Az interleukinok (IL) és a tumor nekrosis faktorok (TNF), a májban az albumin szintézise helyett, olyan akut fázis fehérjék termelését indukálják, mint a ferritin, cöruoplazmin, fibrinogén, és az alfa-makroglobulin.[75, 76] Gyulladás ezen felül akadályozza az izomfehérjék szintézisét azáltal, hogy akadályozza az aminosavak felvételét az izomsejtek számára [77], miközben az akut fázis fehérjék szintézise fokozódik.[78] Aktiválódik ATP-ubiquitin-függő proteáz rendszer is, ami az izomvesztést fémjelző 14 kDa aktin degradációs termék megjelenéséhez vezet.[79] TNF beletartozik a gyenge apoptózist serkentő, más néven TWEAK tumor nekrosis faktor szupercsaládba, ami így képes az apoptotikus

jelátviteli kaszkád beindítására.[80] Az izomsorvadás megjelenéséhez vezet a fokozott apoptózis jelenléte CKD betegekben[81], amit tovább ront, hogy az izomvesztést nem ellensúlyozzák az anabolikus jelátviteli utak.[82]

A szisztémás gyulladás, a fent említett közvetlen hatásán felül több egyéb folyamaton keresztül kedvezőtlenül befolyásolja az izomszövet metabolizmusát. A megnövekedett gyulladás fokozza a glükokortikoidok termelését és az inzulin jelátvitel gátlásával tovább növeli az izom degradáció mértékét.[83] A fokozott gyulladás negatív hatását az izomszövetre - legalábbis részben - az inzulin és inzulinszerű növekedési faktor-1 (IGF-1) közvetítik.[84, 85] Az izomszövet kialakulásában egymást ellensúlyozó szerepe van a myostatin-nak és az IGF-1-nek. Míg a myostatin gátolja az izomsejtek növekedését, differenciációját, addig az IGF-1 elengedhetetlen a normál izomképződéshez.[86] Mak és munkatársai azt találták, hogy az izom metabolizmusára vonatkozóan a myostatin-nak és az IGF-1-nek yin és yang szerepe lehet.[87] Sun és munkatársai ezt a megállapítást a testmozgás vizsgálatával tovább erősítették.[88]

A gyulladással szemben a fenntartása, energiaigényes folyamat, így a szükséges tápanyagot a szervezet saját raktáraiból pótolja. Az anyagcsere a katabolizmus felé tolódik, a folyamat szervezet izom- és zsírraktárainak deplációjához vezet. A tartós éhezésszerű állapot a szervezet anyagcseréjének megváltozásához, a zsírraktárak mobilizálásához vezet. A dializált betegcsoporttal ellentétben az átültetésben részesült betegek körében nem áll rendelkezésünkre elégséges mennyiségű információ. Valószínű, hogy az átültetést követően a csökkenő vesefunkció, az immunszuppresszív gyógyszerelés, a graft ellen irányuló állandó mikro-inflammáció és az akut rejekciós epizódokat követő immunválasz a PEW kialakulását eredményezheti. Feltehető az is, hogy a vesetranszplantált betegek esetében az egészségeshez közelebbi állapot következtében, az eltérő rizikóprofil visszafordulásáról lehet szó. Ez eredményezheti azt, hogy az eddigi vizsgálatok az átlagpopulációhoz hasonlóan a vesetranszplantáltakban is az elhízás, a magasvérnyomás és a hiperkoleszterinémia a halálozási rizikó növekedésével jár együtt.[89] Vesetranszplantált betegcsoportban a graft megőrzése érdekében folyamatosan szedett immunszuppresszív gyógyszerek is tovább ronthatják az immunrendszer válaszkészségét. Ebből adódóan, valamint az idegen antigén (allograft) folyamatos jelenlétének köszönhetően az immunrendszer homeosztázisa elkerülhetetlenül zavart szenved.[90]

1.1.4.4. Hormonális eltérések

A vese endokrin szabályozásban való szerepe következtében, a vesebetegség több hormon exkréciójában és szintézisében okoz abnormális eltéréseket. Az inzulin, a növekedési hormon, és az IGF-1 hormonok metabolizmusának megváltozása mind szerepet játszik az izomsorvadásban, így PEW kialakulásában. Az inzulin és az IGF-1 hasonló módon, az izomhoz kötődve gátolja az izomfehérjék degradációját.[91]

Az inzulin hiányának negatív hatása az izomra bizonyos. Kezeletlen 1-típusú cukorbetegségben, a negatív nitrogén egyensúly, az izom atrófia és hiperaminoacidemia könnyedén reverzibilissé válik inzulin pótlásával. Az inzulin anabolikus hatása leginkább az izomvesztés gátlásán keresztül megy végbe és nem pedig a fokozott fehérje szintézis által. Az inzulinháztartás felborulására az urémiás szervezetben már korán fény derült, mint ahogy arra is, hogy ezt a hemodialízis kezelés részben korigálja.[92] Cukorbetegségben szenvedő hemodializált betegek nagyobb mértékben vesztenek izomtömeget, mint a nem diabéteszes társaik.[93] Továbbá, az inzulin jelentőségét erősíti, hogy nem cukorbeteg, de inzulin rezisztenciát mutató betegekben is már fokozott az izomvesztés.[94] Ezek alapján az inzulin metabolizmus elsődleges célpontja a PEW kezelésének, amit egyes vizsgálatok, ahol inzulin szenzitizáló gyógyszereket alkalmaztak, a túlélés javult a hemodializált betegek körében.[95] Az urémiás toxinok, gyulladáscitokinek, acidózis, glükokortikoidok és az angiotenzin II, közös jelátviteli útvonalon keresztül okoznak izomsorvadást, mégpedig az inzulin/IGF-1 hatásának gátlásával foszfatidilinozitol 3-kináz (PI3-kináz)/Akt útvonalon.[96, 97] Habár, a krónikus veseelégtelen betegekben kialakuló PEW konkrét jelátviteli útvonala még ismeretlen, az bizonyos, hogy a ubiquitin-proteasoma[98], a kaspáz-3, és az apoptotikus proteáz, aminek az aktin degradációjában van szerepe.[79]

Tesztoszteron önmagában csökkenti a myostatin expresszióját, gátolja az apoptózist, serkenti az IGF-1 gén expressziót és gyorsítja a pluripotens őssejtek myocitákká történő differenciációját.[99] Dializált betegek körében az alacsony tesztoszteron szint, a mortalitás rizikótényezője, azonban ha az összefüggést kreatininre korigálták, az összefüggés megszűnt.[100, 101] Ez az indirekt kapcsolat tovább erősíti a tesztoszteron lehetséges szerepét a PEW kialakulásában. Az alacsony pajzsmirigy hormon szintek egyelőre nem tisztázták, hogy a szervezet alkalmazkodását jelentik a PEW jelenlétéhez, vagy a szintjük egy maladaptív folyamat részeként csökken le.[102] Mindenesetre az alacsony thyroid hormon szintek összefüggést mutatnak, a

gyulladásal, endothél diszfunkcióval és a mortalitással végstádiumú veseelégtelen betegek körében.[103-105]

1.1.4.5. Metabolikus acidózis

Éhezésben az inzulin szekréció csökkenésével, cukor és zsírsav mobilizációval és metabolizmusának megváltozásával az izomszövet lehető legtartósabb megóvása történik.[69] A súlyos éhezés során az acidózis kialakulásának kulcsfontosságú szerepe van abban, hogy az izomfehérjék építőelemeikre bomoljanak és az aminosavak cukor szintézisére használódjanak fel.[32] Amint a GFR 25 ml/perc/1.73m² alá esik, a szervezet pH háztartása a metabolikus acidózis irányába tolódik el.[106]

Experimentális kísérlet azt sugallja, hogy az acidózis nem befolyásolja az extracelluláris inzulin metabolizmust, hanem feltehetően az intracelluláris inzulin/IGF-1 jelátviteli út gátlásán keresztül hat.[107] Habár, azt fontos szem előtt tartani, hogy állatkísérletben az acidózis önmagában nem volt elég az izomsorvadás előidézésére.[108] A fokozódó acidózis a glükokortikoid rendszeren közvetítésével a katabolikus folyamatok fokozódásához vezet.[109] Patkánykísérletek során a mellékvesekéreg eltávolítása, így a glükokortikoidok hiánya, nagymértékben csökkentette az izomsorvadás mértékét. Az acidózis megjelenésével fokozódik a gyulladás[110], glükokortikoidok közvetítésével inzulinrezisztencia alakul ki[111] és önmagában is az ATP-függő-ubiquitin proteoszóma rendszer aktiválódásával[112], az izomfehérjék fokozott degradációjához vezet.

1.1.4.5. Társbetegségek

A tipikusan a krónikus veseelégtelenséghez társulva kialakuló vagy jelenlévő társbetegségek, a katabolikus folyamatok fokozódásához és a PEW kialakulásához vezetnek. Ezen betegségek közé tartozik a teljesség igénye nélkül, a cukorbetegség, szív- és érrendszeri betegségek, volumen túlterhelés, a vérszegénység, csont- és ásványi anyagcsere zavarai, fertőzések, fájdalom, pszichiátriai és pszichológiai eltérések (depresszió, szorongás, alvászavarok), illetve malignus megbetegedések. Annak okán, hogy a legtöbb társbetegség az életminőségre is negatív hatással van, a komorbid tényezők összefüggéseit egy későbbi fejezetben ismertetjük.

1.2 AZ EGÉSZSÉGGEL KAPCSOLATOS ÉLETMINŐSÉG KAPCSOLATA A FEHÉRJE-ENERGIA VESZTÉSSEL

1.2.1.1 Az egészséggel kapcsolatos életminőség fogalma és jelentősége

Az egészséggel kapcsolatos életminőség (health related quality of life; HRQoL) lényegében magába foglalja az egyén egészségének testi, pszichológiai és szociális doménjeit. Az említett fő domének további alcsoportokra oszthatók (**2. táblázat**). Az életminőség értékelése széles skálán változik és a páciens tapasztalatai, hiedelmei, értékei, elvárásai és percepciója által alapvetően befolyásolt terület. Ennek megfelelően fontos annak hangsúlyozása, hogy az életminőség az egyénnek saját egészségi állapotáról alkotott szubjektív véleménye, a betegség megélésén, a betegséghez való alkalmazkodásán alapul.

2 táblázat Életminőség (HRQoL) főbb doménjei

Életminőség (HRQoL) főbb doménjei			
Fizikai <i>(testi)</i>	Pszichológiai <i>(mentális)</i>	Szociális <i>(társas)</i>	Betegséggel kapcsolatos
Funkcionális kapacitás, erőnlét Önellátás Munkaképesség Elégedettség Jóllét (well being)	Önértékelés Szorongás Depresszió	Foglalkozási rehabilitáció Pihenés, szórakozás Családi és társas kapcsolatok	Tünetek, fájdalom Betegségteher Betegelégedettség

Barótfi és munkatársai nyomán.[113]

Az életminőséget nagymértékben befolyásolhatják az egészségügyi beavatkozások. A krónikus veseelégtelenség tipikusan az a kórkép, melyet tartósan alkalmazott, invazív beavatkozások tarkítanak és emellett jelentős életviteli változással jár a beteg mindennapjaira vonatkozóan.

A beteg gyógyulására vagy a tüneteinek csökkentésére kidolgozott beavatkozások súlypontja az egyén testi állapotának javulásáról a lelki és szociális

jólétének a javítása felé tolódott. Fontos szemponttá vált, hogy olyan terápiás beavatkozások történjenek, amik a fizikai állapot javításán felül a beteg pszichoszociális jólétében is pozitív változást hozzon, javítva ezzel az életminőséget. A mai modern, beteg centrikus ellátásban a beteg véleménye is hangsúlyos szerepet kap az orvosi döntéshozatal során. Ez elősegíti azt, hogy a lehető legjobb elérhető kezelést biztosítsák a betegek számára. Ezért is nyert egyre inkább teret az életminőség-mérés, ami által a betegségnek vagy kezelésének olyan hatásait is mérhetjük, amelyek a hagyományos klinikai mutatókkal nem mérhetők. Az életminőség kutatás fontosságát tovább erősítették, hogy több krónikus betegség esetében is összefüggést találtak az életminőség és a hospitalizáció valamint a túlélés között.[114, 115] Ennek felismerését követően a krónikus veseelégtelenségben szenvedők körében is egyre gyakrabban végeztek életminőség-felméréseket. Több tanulmány eredményei támasztják alá, hogy az életminőség összefügg a dializált betegek életkilátásaival és hospitalizációjával.[116-119] Összességében ez annyit jelent, hogy két krónikus veseelégtelenségben szenvedő beteg közül, a saját életminőségét rosszabbul megítélő beteg várható halálozási kockázata magasabb.[119] Miközben a dializált betegek körében a halálozás ismert rizikófaktorai, úgymint a szérum albumin, az anémia, a dialízis dózisa, vérnyerés módja az életminőség pontszám variabilitásának csak 3-20%-át magyarázza. Az előbb említett összefüggés is az életminőség szubjektív megítélését erősíti. Az életminőség mérés lehetőséget ad arra, hogy az a betegséget egy olyan szemszögből lássuk, amire a hagyományos klinikai paraméterek nem alkalmasak. Feltehetően a közeljövőben a dializált betegek életkilátásai nem javulnak jelentősen, viszont pszicho-szociális, rehabilitációs terápia és célzott beavatkozás révén életminőségük javítható lenne.[120, 121]

1.2.1.2 Az egészséggel kapcsolatos életminőség mérése

Az egészséggel kapcsolatos életminőség szubjektív voltából következik, hogy megbízható mérése módszertani nehézségekkel tüzdelte. Egy másik egyén életminőségéről teljes képet csak klinikai interjú során nyerhetünk, erre azonban a betegellátás keretében a kezelőorvosnak nincs ideje és módja.

A jelenleg legelfogadottabb módszer a kérdőíves mérés. A kérdőívek besorolása során megkülönböztetünk általános életminőség skálákat, betegség-specifikus skálákat és a kettő kombinációjából származó moduláris kérdőíveket. Az általános (generikus)

skálák kérdései az egészséges egyének számára is értelmezhetőek, így a kérdőívekkel felmérhetjük a normál-populáció egészséggel kapcsolatos életminőségét is. A kérdőívek értékelése is norma-elven alapul, ami annyit tesz, hogy a többség számára elfogadott feltétel tükrözi a „jó életminőség” teljesülését. Ha az egészséges betegcsoportból nyert adatok reprezentatívak, akkor normatív értéként használhatók összehasonlító vizsgálatok során, továbbá a különböző betegcsoportok egymással is összehasonlíthatók.

A betegség-specifikus domének egy bizonyos betegség és/vagy a kezelés hatásait vizsgálják. Rákérdeznek a jellemző tünetekre vagy mellékhatások súlyosságára és gyakoriságára. A betegségre jellemző tüneteken vagy mellékhatásokon felül, felmérik a betegség és kezelése által kedvezőtlenül befolyásolt életterületeket (pl.: betegségteher, önértékelés, szociális szerep, stb.).

A kidolgozott kérdőívet „pilot” felméréseken tesztelik, majd nagyobb betegcsoport körében való felvételére, a kérdőív pszichometriai jellemzőinek meghatározására kerül sor. A különböző életminőség mérő eszközök alkalmazhatóságának felmérése a mai gyakorlatban már egy jól definiált módszertan révén történik.[122, 123] A validálás során képet kapunk arról, hogy a kérdőív valóban azt méri-e, amire kifejlesztették. Figyelem előtt tartjuk azt, hogy ha bizonyos alkálák a vizsgált populációban pszichometriailag nem elfogadhatóak, akkor az adatok nem értelmezhetőek.

A kérdőívek kitöltése során fontos annak az ismerete, hogy kérdőívet a beteg önállóan töltötte-e ki, vagy segítségre volt szüksége. Egy korábbi vizsgálat során, azt találták, hogy feltehetően a súlyosabb betegektől nem történik adatgyűjtés, illetve felmerül annak a lehetősége is, hogy külső kérdezőnek válaszolva a betegek másként jellemzik az életminőségüket.[124]

Az életminőség-felmérés időzítésénél, az adatok hitelessége végett, az egyik fő szempont, hogy a beteget egy már egyensúlyi vagy egyensúly közeli állapotban mérjük fel. A dializált és feltehetően a vesetranszplantált betegek esetében az első három hónapban történt felmérés rosszabb eredményekkel társul, feltehetően a kezelés gyakoribb komplikációkkal való társulása végett.[125]

A leggyakrabban használt, vesebetegekre specifikus, moduláris skálák egyike a Kidney Disease Quality of Life Questionnaire- Short Form (KDQOL-SFTM).[126]

Általános/generikus része az SF-36 skála[127], mely doménjein felül kitér további 11 olyan területre, amelyek a veseelégtelenségben szenvedő egyének számára fontosak (úgy mint, a vesebetegség terhe és tünetei, stb.), illetve amelyekre a veseelégtelenség fennállása hatással van (pl.: alvás, kognitív funkció).

3. táblázat A KDQOL-SFTM életminőség kérdőív alskálái

Általános életminőség domének, az SF-36 alskálái (kérdések száma)	Vesebetegség specifikus domének (kérdések száma)
1. Erőnlét (10)	1. Vesebetegség tünetei (12)
2. Mindennapi tevékenység korlátozottsága erőnlét miatt (4)	2. Vesebetegség hatása (8)
3. Fájdalom (2)	3. Vesebetegség terhe (4)
4. Általános egészségi állapot (5)	4. Foglalkoztatottság (2)
5. Vitalitás (4)	5. Kognitív funkció (3)
6. Hangulat (5)	6. Társas kapcsolatok (3)
7. Társas kapcsolatokban részvétel (2)	7. Nemi élet (2)
8. Mindennapi tevékenység korlátozottsága hangulati állapot miatt (3)	8. Alvás (4)
	9. Társas támogatottság (2)
	10. Kezelőszemélyzettől kapott bátorítás (2)
	11. Betegelégedettség (1)

A KDQOL-SFTM kérdőívet már több ízben is használták, mind nagy epidemiológiai felmérésekben, mint a krónikus hemodializáltakat felmérő nemzetközi vizsgálatban Dialysis Outcomes Practice and Pattern Study-ban (DOPPS), mind prospektív vizsgálatokban hemodializált betegek körében.[128, 129] A kérdőívvel több felmérést is végeztek peritoneális dialízisben részesülő betegek körében[130, 131], sőt egy keresztmetszeti vizsgálatban sikeres vesetranszplantáción átesett betegek, hemodializáltak, peritoneálisan dializáltak és predializáltak életminőségét hasonlították össze a kérdőív használatával.[132] A KDQOL-SFTM korábbi vizsgálatok alapján a vesebetegség életminőségre kifejtett hatását leginkább az alábbi domének jellemzik

(„Alvás”, „Vesebetegség terhe”, „Vesebetegség tünetei”, „Vesebetegség hatásai”).[126, 133, 134] A KDQOL-SF™ skála több nyelven is elérhető, a magyar verzió munkacsoportunk, mind dializált, mind vesetranszplantált betegek esetében validálta.[135]

1.2.1.3 Vesebetegek egészséggel kapcsolatos életminősége

Az eddig publikált nemzetközi felmérések alapján, a hemodializált betegek egészséggel kapcsolatos életminősége, mindhárom fő domén (testi, lelki és társas) tekintetében az átlagpopulációs, standard értékek alatt van.[120, 133, 136, 137] Jelen állás szerint a sikeres vesetranszplantáció az a kezelési modalitás, amely leginkább biztosítja az egészségeshez közeli állapotot és a korai stádiumú veseelégtelenséghez hasonló életet.[137] A transzplantáció nemcsak költséghatékonyabb vesepótló modalitás, hanem a dialízishez képest jobb túléléssel is jár.[138] Ennek ellenére a krónikus veseelégtelenség testi és mentális hatásainak egy része a sikeres veseátültetés után is fennáll. A CKD szövődményei, a társbetegségek továbbra is megmaradnak, amit a gyógyszer mellékhatások, a graft kilökődéstől való félelem, a beültetett szerv miatti testképzavar tovább tarkítanak.[139] A vesetranszplantált betegek életminősége a legtöbb életminőség-felmérés szerint, hasonlóan a dializált betegcsoporthoz rosszabb az átlagpopulációs standardnál.[4, 140-142] Az eddigi felmérések alapján a különbség főként a fizikai domének mentén mutatkozik.[143] Néhány felmérés szerint a sikeres transzplantáción átesett betegek Mentális életminőség összpontszáma (mental composite score; MCS) hasonló az átlagpopulációs értékekhez.[144] Ezen adatok értékelésénél nem szabad figyelmen kívül hagyni azt a tényt, hogy feltehetően, ezek a betegek alapos szelekción estek át, nem reprezentatívak a vesetranszplantált populációra és a vesebetegségtől eltekintve az átlagosnál egészségesebbek voltak. A vesetranszplantáltak körében végzett tanulmányokban többféle skálával mérték a betegek életminőségét és a pszichoszociális problémákat, ezért fontos lenne egy egységesebb eszközhasználat.[145]

1.2.2.1 Az egészséggel kapcsolatos életminőség és a fehérje-energia vesztes kapcsolata

A társbetegségek (pl. szív- és érrendszeri problémák, depresszió, alvászavarok) nagymértékben növelik a veseelégtelenség okozta betegségterhet. A komorbid tényezők és a PEW az életminőség prediktora a veseelégtelen betegek körében. Több nemzetközi

tanulmányban találtak összefüggést a PEW tényezői és a rosszabb életminőség között.[7, 143] Az anorexia közvetlenül hozzájárul a csökkent táplálék és energia bevitellel a rosszabb életminőséghez.[60, 146] Az emelkedett gyulladásozó és rosszabb tápláltsági paraméterekkel rendelkező betegek rendre, rosszabb életminőség pontszámokat, gyakoribb depressziós tüneteket és alvászavarokat mutattak.[8, 147] A szérumbalbumin, több tanulmányban mutatott fordított összefüggést az életminőséggel krónikus veseelégtelen betegekben.[148-150] A DOPPS vizsgálat esetén, az alacsony szérumbalbumin-szint más tényezőktől független, negatív kapcsolatban áll az életminőség PCS összpontszámmal. Egy korábbi, Rocco és munkatársai által végzett tanulmányban[151], az általános életminőség pontszámmal, a szérumbalbumin szinten felül, a jövedelem és a vesefunkció mutatott szignifikáns kapcsolatot.[151] Egy másik felmérésben a szérumbalbumin szint, az SF-36 kérdőívnek csak a „Fizikális Erőnlét” alskálájával mutatott összefüggést.[136] Az Italian Collaborative DIA-QOL munkacsoport azt találta, hogy az SF-36 fizikális alskálák szignifikáns, negatív kapcsolatban vannak a diabétesz gyakoriságával és az alacsony szérumbalbumin-szinttel.[150] A vesebetegek körében igen magas a társbetegségek előfordulása, a betegek 85-90%-ánál fennáll legalább egy komorbid tényező.[152] A vesebetegség-specifikus domének és az egyes társbetegségek jelenléte között szintén erős, negatív kapcsolatot tártak fel.[148] Ez nagyban növeli az esélyét annak, hogy a PEW és az életminőség közötti összefüggést, egyéb komorbid faktorok tovább erősítik. Egy holland dialízisen végzett reprezentatív felmérés szerint számos, a mortalitást befolyásoló kórkép nem állt összefüggésben az életminőség összpontszámokkal.[153] A társbetegségek jelenléte összességében az életminőség varianciájának csak kis hányadát magyarázta. Az egyes társbetegségek között nagy különbségek lehetnek abban, hogy milyen mértékben befolyásolják a túlélést és az életminőséget. Míg egy nem megfelelően kontrollált magasvérnyomás betegség mortalitási rizikóemelkedéssel jár, többnyire nincs összefüggésben a beteg életminőségével. Ehhez képest egy csont- és ízületi gyulladás vagy alvászavar jelentősen ronthatják a betegek életminőségét anélkül, hogy a halálozási kockázatra hatással lennének. Ezzel magyarázható, hogy a komorbiditási indexek az életminőségre nézve gyenge prognosztikus értékkel bírnak, hiszen más társbetegségekre fókuszálnak.

A fenti adatokból azt a következtetést vonhatjuk le, hogy önmagában a PEW-et jellemző tápláltsági és gyulladási tényezők is közvetlen összefüggésben állhatnak az életminőséggel, viszont egyéb társbetegségek fennállása a PEW súlyosságát növelheti és további életminőség csökkenéssel járhat.

1.2.2.2 A társbetegségek szerepe a fehérje-energia vesztes kialakulásában és az életminőséggel való kapcsolatuk

1.2.2.2.1 A vérszegénység összefüggései

A fehérje-energia vesztes fennállásának egyik következményeként refrakter anémia alakulhat ki.[9] Több tanulmány igazolt erős összefüggést az anémia, a csökkent erythropoietin érzékenység és a PEW között.[154-156] Beszámoltak a dializált betegekben kialakuló anémia, és egyes gyulladási markerek, mint a CRP[157, 158], a TNF- α vagy az IL-6 emelkedett szintje között talált összefüggésről.[159, 160] Hemodializált betegek körében a gyulladási citokinek körül az IL-6 erős összefüggést mutatott az anémia korrekciójához szükséges erythropoietin (EPO) dózissal.[161] Hasonlóképpen egyes nutriációs markerek, mint a csökkent szérum prealbumin vagy az összkoleszterin szint is összefüggésben álltak a szükséges EPO dózissal.[161] A PEW indukálta refrakter anémiának hemodializált betegekben sem teljesen ismert a patomechanizmusa. Az emelkedett citokin szint több lehetséges útvonalon keresztül fejtheti ki anémizáló hatását. A csontvelő erythropoézisének gátlásától kezdve a csökkent erythropoietin termelésig és megnövekedett EPO rezisztenciáig leírtak összefüggéseket in vivo és in vitro vizsgálatok során.[162, 163] Megfigyelések szerint gyakoribb a vérszegénység olyan betegekben, akiknek a szervezetében krónikus gyulladás áll fenn, még jó vesefunkció mellett is.[164] A csontvelői vasraktár markereként és pozitív akut fázis fehérjeként ismert ferritin esetében meglepően magas szérum szinteket találtak refrakter anémiában szenvedő veseelégtelen betegekben.[165, 166] Feltehetőleg a gyulladási állapot miatt megemelkedett mennyiségű ferritin elvonja a szükséges vasat a vörösvértestképzéstől.[165] A vesebetegekben megjelenő vérszegénység nem csak dializáltakban, hanem vesetranszplantált betegekben is gyakori kórkép[167] és ismert szív és érrendszeri halálozási rizikótényező.[168] A súlyos vérszegénység kezelése számos tanulmány szerint, klinikailag szignifikánsan javítja a betegek egészséggel kapcsolatos életminőségét, ráadásul ez a javulás a mentális domén mentén is megjelenik. [137, 169-171] Fontos megjegyezni, hogy az enyhe

vagy mérsékelt anémia normalizálása nem minden esetben jár életminőség-nyereséggel, és randomizált kontrollált vizsgálatok eredményei alapján sem csökken a halálozási rizikó.[172-174] A súlyos anémia normalizálódása esetén, feltehetően a betegek vitalitásával javul a saját pszichoszociális helyzetük.

1.2.2.2.2 Inzulin és cukorháztartás összefüggései

A nagy prevalenciájából következően, és patomechanizmus átfedések által az egyik legfontosabb társbetegség a cukorbetegség. Cukorbetegek 25-40%-ában kialakul a diabéteszes nefropátia és manapság ez kórkép a vezető oka a veseelégtelenség kialakulásának.[175] A PEW és az inzulin metabolizmus közötti ok-okozati kapcsolat bizonyos. Viszont, a fehérje-energia veszteség és gyulladás cukorbetegséggel fennálló kapcsolatáról egymásnak ellentmondó tanulmányokat találunk. Néhány vizsgálatban a diabéteszes betegek körében gyakoribbnak bizonyult a PEW, viszont más esetekben éppen fordított összefüggést, vagy annak hiányát találták.[176, 177] Kutatás módszertani szempontból fontos megemlíteni, hogy ahol cukorbeteg megegyező vagy jobb tápláltsági mutatókkal bírtak, a vizsgált betegpopuláció kis számú, szelektált mintát jelentett. Malgorzewicz és munkatársai alapján az enyhe és súlyos PEW előfordulási gyakorisága 65% és 6% a diabéteszes, míg ennek közel a fele 26% és 4% a nem diabéteszes dializált betegekben.[178] A cukorbetegben gyakoribb PEW kialakulásának több oka is lehet. A diabéteszes betegek hajlamosabbak szív-, érrendszeri megbetegedésekre, gyulladásos állapotot fokozó bőr fekélyek és gangrénák kialakulására.[175] Az inzulin a PEW patofiziológiájában betöltött szerepéből adódóan, a hiperglikémia és a fokozott inzulinrezisztencia mind a betegség kialakulásának esélyét növeli. Az I. típusú cukorbetegségben szenvedő betegek esetében kialakuló metabolikus acidózis, gyorsult fehérje lebontás és fehérje oxidáció a katabolikus folyamatok további gyorsulásához vezet.[179]

A szövődmény mentes, jól kontrollált cukorbetegség feltehetően még nincs jelentős hatással, míg egy rosszul kezelt diabétesz súlyosan ronthatja a betegek életminőségét. Hemodializált betegek körében végzett vizsgálat alapján, az SF-36 fizikális alsókálák szignifikáns, negatív kapcsolatban vannak a diabétesz gyakoriságával és az alacsony szérumalbumin-szinttel.[150] Rebollo és munkatársai viszont, vesetranszplantált betegek körében a szomatikus SF-36 domének és egyes laborparaméterek, mint a szérumalbumin, illetve hemoglobin között szignifikáns

korrelációt találtak[143], ám nem volt összefüggést a diabétesz és az életminőség-pontszámok között.[143] Az alábbi eltérést magyarázhatja, hogy a vesetranszplantált betegek alapvetően egészségesebb egyénekből állnak.

1.2.2.2.3 Fehérje-energia vesztes és a szervezet anyagcseréjének összefüggései

A PEW szervezetre káros hatásának másik komponense lehet a betegséggel együtt járó izomtömeg csökkenés (szarkopénia), melyet az urémiás toxinok, metabolikus és hormonális változások okoznak. Az izomtömeg csökkenése és az általános alultáplált állapot során jelentősen romlik a vázizomzat, a légzési izmok és a szívizomzat funkciója, veszélyeztetve ezzel más szervek működését.[180] A kardiorespiratórikus rendszer károsodása következtében emelkedett a morbiditási és mortalitási kockázat.[180] A betegek csökkent funkcionális kapacitása következtében tovább növekszik a hajlam az inzulin rezisztencia és az insulin-like growth factor 1 (IGF-1) metabolizmus károsodására.[181] Az izomtömeg csökkenését eredményező fokozott katabolizmus az oxidatív gyökök felszaporodásával fokozott oxidatív stresszt okoz.[182] A fokozott oxidatív stressz az erek károsodásához, így fokozott atheroszklerózishoz vezet.[183] A vesefunkció beszűkülésével kezdődik a szervezet energiaraktárainak csökkenése. Ugyanakkor a szervezet inadekvát tápanyagfelvételt tartják a PEW kialakulásának egyik legfontosabb okának.[184] Malnutricióhoz vezethetnek a veseelégtelenségben az urémiás toxinok, és tovább fokozhatják ezt egyéb társbetegségek is. A tápanyagbevitel károsodhat egyrészt azért, hogy fokozódik a belek motilitása, ezáltal gyorsul a passzázs, viszont az urémiás milieu következtében étvágycsökkenés is kialakul.[185] A táplálékfelvételt tovább ronthatja, hogy a vesebeteg populációban gyakori depresszió, melynek egyik fő tünete az étvágytalanság.[186, 187] A vesefunkció károsodásával, nemcsak egyes nyomelemek felszívódása romlik, hanem több bioaktív katabolizmust fokozó, és anabolizmust gátló metabolit akkumulálódik a szervezetben.[185] Vesetranszplantáltakban gyakori a glükokortikoid gyógyszerek használata, melyek a fehérje egyensúlyt szintén a katabolizmus irányába tolják. A legtöbb immunszuppresszív gyógyszer szedése a GI rendszert irritáló hatásuk miatt további étvágycsökkenéshez és a gyomor-, bélrendszer zavart motilitásához, így malnutricióhoz vezethet. A szérum albumin szintet eredetileg a szervezet tápláltságát jellemző fehérjének tartották, de nem függ össze a bevitt táplálék mennyiségével[188], emellett inverz összefüggést is találtak a tápláltsági állapot és az albuminszint között,

hasonlóan más pozitív és negatív akut fázis fehérjéhez és a CRP-hez.[189] Az emelkedett citokin szint elhúzódó akut fázis válaszhoz vezet, felborítva ezzel a szervezet immunválaszának homeosztázisát.[76]

1.3 A PEW KÖVETKEZMÉNYEI ÉS KEZELÉSE

1.3.1 A PEW mortalitásra kifejtett hatása

A fehérje energia veszteség és gyulladás a halálozást jelentős mértékben növelő hatása nyilvánvaló.[190] A csökkent túlélés főként a PEW-ben szenvedő betegekben gyakrabban kialakuló a szív-, érrendszeri megbetegedések miatt áll fent.[19] Dializált és vesetranszplantált betegek esetében a vezető halálokat a kardiovaszkuláris események (kongesztív szívelégtelenség, miokardiális infarktus) jelentik.[191-193] Egy nemrégiben megjelent tanulmány szerint az átlagpopulációban is, az emelkedett szérumszintű CRP szint, erősebb prediktora volt a halálozásnak mint a tradicionális rizikófaktornak tartott low-dense lipoprotein (LDL) hiperkoleszterinémia.[194] A PEW és gyulladás szív-, érrendszeri történéseket kiváltó hatása feltehetően az átlagpopulációhoz hasonló. A fokozott gyulladással járó immunválasz zavara fokozza az endothél sejtek károsodását és az endothél diszfunkciójához vezethet, ami az atheroszklerózis kialakulásának egyik kezdeti lépése.[195] Az emelkedett szérumszintű citokin szintek egy olyan gyulladással járó kaskádot indítanak el, mely során az inflammatorikus sejtek infiltrálják az erek tunica mediáját, és fokozott helyi proliferáció során szűkítik a kis artériák lumenét.[196] Az endothél diszfunkció és a gyulladás között fennálló kapcsolatot leírták vesetranszplantált betegekben is, és ez az endothél diszfunkció emelkedett halálozási kockázattal is együtt járt.[197] Hasonló tényezők jelenthetik az összekötő kapcsolatot a PEW és a graft funkciójának gyorsabb romlása valamint a gyakoribb kilökődés között.[168, 198, 199] Az alultápláltság és a gyulladás, mint egymást erősítő folyamatok más komorbid tényezőkkel is összefüggést mutatnak, és feltehetően ez is hozzájárul a szervezetre kifejtett káros hatásokhoz és az emelkedett halálozáshoz.[9] A dializáltak és a vesetranszplantáltak körében tapasztalt magasabb halálozáshoz ugyan nagymértékben hozzájárul a PEW jelenléte, de nem magyarázható kizárólag a gyulladással és a malnutríció következményeivel. A gyakoribb halálozást feltehetőleg, a PEW és a társbetegségek együttes fennállása okozza.

1.3.2 A fehérje-energia vesztes kezelés

Közel másfél évszázadig úgy gondolták, hogy a fehérje bevitel megszorításával csökken az urémiás szindróma súlyossága, lassul a vesefunkció romlásának progressziója és ezáltal javul a vesebetegek túlélése.[200] A krónikus vesebetegség káhexiás állapottal való összefüggése ugyanakkor régóta ismert, de a kapcsolatát a fehérje-energia bevittel nehéz volt bizonyítani. Ez a szemlélet manapság jelentősen megváltozott a vesebetegséggel járó urémiás környezet jobb megismerésével. A PEW szindróma kialakulásához több kezelhető tényező együttes hatása vezet, így fontosabb lépés a kórkép jelenlétének felismerése, mint a megkésett kezelése.[201]

Az első bizonytalanság a kezelésben, az egységesen elfogadott, megfelelő szenzitivitású és specificitású definíció és aranystandard diagnózis hiánya[6, 202], mely megnehezíti a betegség kezelésének indikációját. A második akadály, a bizonyított hatású gyógykezelés hiánya. Jelen ismereteink szerint a megfelelő terápiához randomizált kontrollált vizsgálatokra (RCT) lenne szükség, abban a vonatkozásban, hogy az egyes súly gyarapodással járó beavatkozások, a betegek túlélésére is pozitív hatást gyakorolnak-e. A legtöbb kutatásba hemodializált betegeket vontak be, akiknek heti háromszor, fehérjében és energiában gazdag orális diétát vagy intravénás táplálást (intradialytic parenteral nutrition; IDPN) adtak a dialízis ideje alatt. A diéták a The National Kidney Foundation, Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF KDOQI™) guidelinenek megfelelően gazdag fehérje (1.0-1.2 g/kg/nap) és kalória (30-35 g/kg/nap) tartalmúak voltak.[62] Az eredmények közt nagy eltérés mutatkozott. Fiatalabb páciensek, akiknek kevesebb társbetegségük volt többnyire jól reagáltak a kezelésre, míg mások továbbra is a PEW szindrómától szenvedtek.[6, 203] Egy meta-analízis szerint az orális diéta is javíthatja a súlyos PEW szindrómás betegek szérum albumin szintjét.[204] Nemrégiben lezárult pilot vizsgálat keretében, az orális fehérje pótlást, gyulladáscsökkentő és anti-oxidatív szerekkel kiegészítve hemodializált betegek szérum albumin szintje emelkedést mutatott.[205] Egy két évig tartó francia randomizált kontrollált vizsgálatban, a betegek az orális tápláláson felül kaptak IDPN kezelést. Eredményeik alapján az IDPN terápia nem javította szignifikánsan a betegek túlélését, és a tápláltsági mutatóit, de emelkedtek a BMI értékek, az albumin, és prealbumin szintek.[206] Összességében elmondható, hogy kiegészítő IDPN terápia nem segített jelentősen, viszont ha a prealbumin szint három

hónapon belül 30 g/l fölé emelkedett, ezen betegek körében a 2 éves halálozás csökkent.[206] Dializált betegek parenterális táplálására vonatkozó vizsgálatok valódi hozadékairól egyelőre nem állnak rendelkezésünkre megbízható adatok.[207] Egyéb vizsgálatokban ahol a test és izomfehérjék metabolizmusát vizsgálták, az eredmények a fehérjeszintézis javulását mutatták, ugyanakkor a nitrogén egyensúlyban alig történt változás, mert a fokozott fehérje szintézist, fokozott degradáció követte.[77] Jelen állás szerint, a tápláltság (izomtömeg, zsírtömeg) javítása fontos része a kezelésnek, de nem várható, hogy csupán a fehérje-kalória pótlásával a katabolikus folyamatok megállnak. A betegeknek az egyéb társbetegségeik ismerete - mint például a gyulladás, az inzulinrezisztencia, szívbetegség, inefektív dialízis terápia - és kezelése mellett, kell a megfelelő mértékű és fajtájú fehérje és energia pótlást kiválasztani.

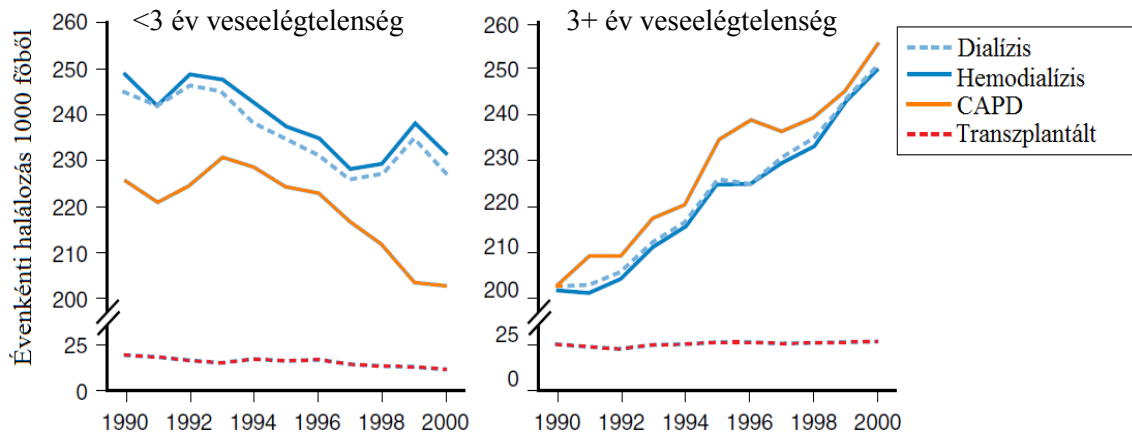
1.4 A VÖRÖSVÉRTEST MÉRET VÁLTOZÉKONYSÁGÁNAK (RDW) ÖSSZEFÜGGÉSEI VESETRANSZPLANTÁLT BETEGEKBEN

1.4.1 A vesebetegek életkilátásai

A vesebetegség fennállásának ismerete fontos, mert független rizikó tényezője a halálozásnak és egyes társbetegségeknek.[208] A végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő betegek mortalitása 10-100-szorosa a nem vesebeteg populáció halálozásának.[209] Felmérések alapján, egy 65 éves 3. stádiumot meghaladó vesekárosodással bíró betegek, gyakorta meghalnak a dialízis kezelés kezdete előtt.[30] Már a 60 ml/perc/1.73m² alatti GFR (Glomeruláris Filtrációs Ráta) esetén megnő a szervi komplikációk gyakorisága.[210] Amerikai adatok szerint dializált betegek körében az éves halálozás ráta jelenleg 20% körül alakul. Ez az arány Európában kisebb, de még így is nagymértékben meghaladja az átlagpopulációban tapasztalt halálozási arányokat.[209] A kezelés kezdetétől számított várható élettartam pedig harmada-hatoda az átlagpopulációban várható.[30]

Annak ellenére, hogy folyamatosan javul a dialízis kezelés minősége - egyrészt a technika fejlődésével, másrészt a tapasztalatok növekedésével - hozzávetőlegesen a hemodializált betegek kétharmada meghal a kezelés kezdetétől számított 5 éven belül [30]. Összehasonlításként, ez a mortalitási ráta magasabbnak bizonyul, mint például legtöbb malignus betegségben szenvedők halálozása. A halálozási arány a dialízis kezdetét követő első 6 hónap folyamán a legnagyobb, majd a következőt fél évben bekövetkező csökkenés utáni 4-5 évben lassan emelkedik. (2. ábra) A CAPD betegek

körében a rövid távú túlélést vizsgálva (3 éven belül) jobb eredményeket, míg a hosszú távú túlélés (10 éves túlélés) tekintetében magasabb halálozási rátát találtak a hemodializáltakhoz képest. (2. ábra)



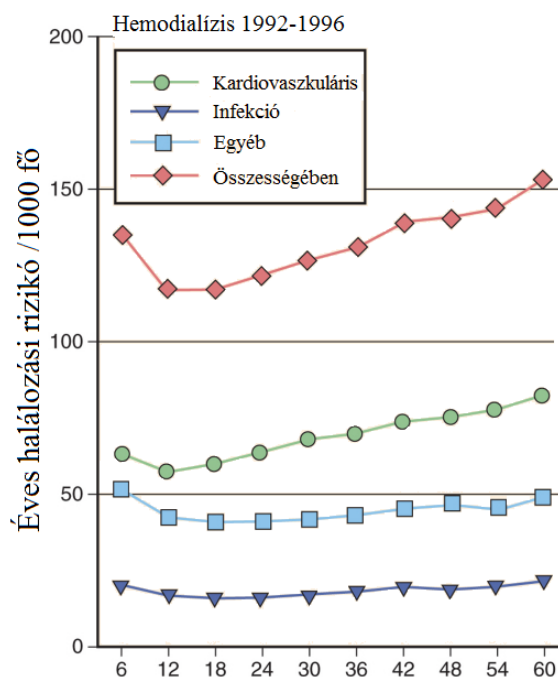
2. ábra Vesepótló kezelésben részesülők halálozási gyakorisága 10 éves követés alapján, modalitás szerint csoportosítva. CAPD: peritoneális dialízis.[30]

A vesetranszplantált betegek esetében kimeneteli tényezőként nemcsak a beteg, hanem az allograft túlélését is számításba kell venni, ugyanis graft elégtelenség esetén a páciens ismét dialízis terápiájára szorul. Az elmúlt három évtizedben jelentősen javult a veseátültetett betegek túlélése. Míg a 1970-es évek idején az egy éves túlélés a 35 évnél idősebbek esetében 60% körül alakult, a fiatalabbak esetében pedig 85% volt, addig az 1990-es években a különbség 5%-ra csökkent, és az idősebb populáció túlélése közel évi 90%-ra javult. Az élődonoros betegek túlélési mutatói is jobbak, hasonlóan a graft túlélési mutatókhoz. Az átültetést követő első időszakban a graft elégtelenség előfordulása, leginkább műtéttechnikai szövődmény, graft trombózis, graft diszfunkció, infekció, vagy súlyos akut rejeckió következtében alakul ki. Míg 25 évvel ezelőtt az első 12 hónapos graft túlélés ~65%, az élődonoros ~85% volt, addig manapság a rövid távú graft túlélés a kadaver donorok esetében 85%, az élő donoros transzplantáció esetében 95%.[138] Ez a különbség az élő és nem élődonoros átültetések között a hosszú távú allograft túlélés esetében is fennáll. Az 5 éves allograft kimenetel 70% és 80%.[1] Egy éven túl a graft károsodásának a legfőbb okai közé tartozik a transzplant glomerulopátia, késői akut rejeckió és a saját vesék elégtelenségét kiváltó betegség visszatérése. Az élő és a kadaver donáció közötti aránylag nagy mértékű különbséget több tényező összességével magyarázzák. Feltételezések szerint, a donor emberek

egészségesebbek voltak, az elektív műtét technikailag könnyebb, az iszkémiás károsodás csökkent és nagyobb a működő nefron tömeg. A kadaver donort kapó betegek esetében 91%, míg az élődonoros betegek esetében 95%-os a túlélési arány az átültetést követő első évben. Manapság a várható első éves túlélés 95%, a 3-5 éves pedig 90% körül alakul az egész populációban.

1.4.2 Rizikóbecslés a vesetranszplantált betegek körében

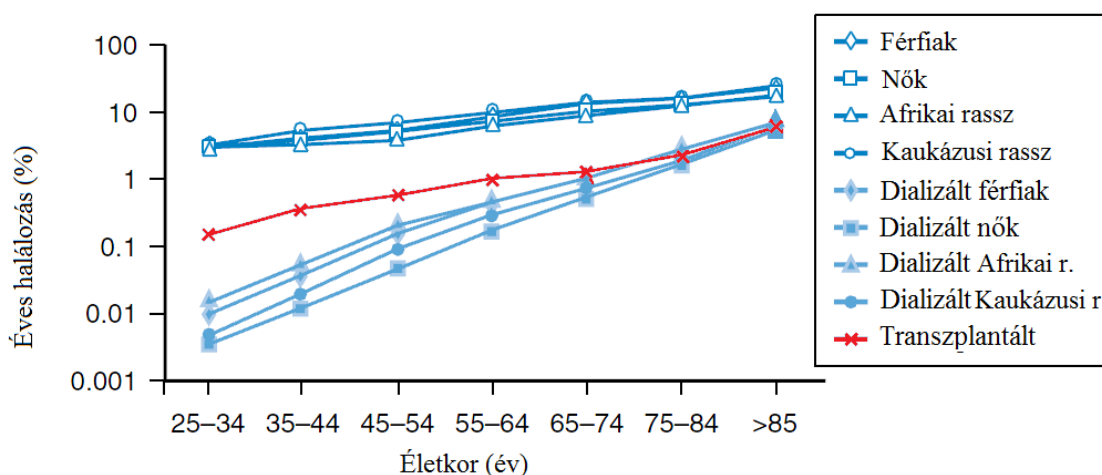
Legfrissebb eredmények szerint, az ESRD betegek életkilátásai növekedtek, viszont a növekedés értéke jelentősen elmarad az átlagpopulációtól, miközben a betegek átlagéletkora és a nagy halálozási rizikóval bíró betegek aránya jelentősen megnőtt.[211] A hemodializáltak és a peritoneálisan dializáltak körében igen magas a társbetegségek előfordulása, a betegek 85-90%-ánál fennáll legalább egy komorbid tényező. Dializált betegek esetében a vezető halálokat a kardiovaszkuláris események (kongesztív szívelégtelenség, miokardiális infarktus), és az infekciók jelentik. A krónikus veseelégtelenség során kialakuló társbetegségek (magasvérnyomás, cukorháztartási zavar) okozta szövődmények, valamint az urémiás állapot illetve a maga a dialízis kezelés is nagyban növelik a szív- és érrendszeri kockázatot. A halálhoz vezető okként a kardiovaszkuláris (CV) mortalitás körülbelül 50%-ban tehető felelőssé[212], és ez az idő folyamán sem változik. (3. ábra)



3. ábra A hemodialízist követő halálozás és egyes okainak gyakorisága a kezeléstől számított 60 hónapon belül.[1]

Az átlagpopulációban talált hagyományos szív- és érrendszeri kockázati tényezők (elhízás, magas vérnyomás, hiperkoleszterinémia, hiperglikémia, hiperhomociszteinémia) kezelésével, valamint a technikai fejlesztésekkel (dializáló membrán, dializáló technika javítása, dialízis gyakorisága) sem sikerült a túlélési mutatókon lényegesen javítani, sőt úgy tűnik, hogy a klasszikus rizikótényezők jelenléte inkább védőfaktorok bizonyul, dializált betegek körében (reverz epidemiológia).[213]

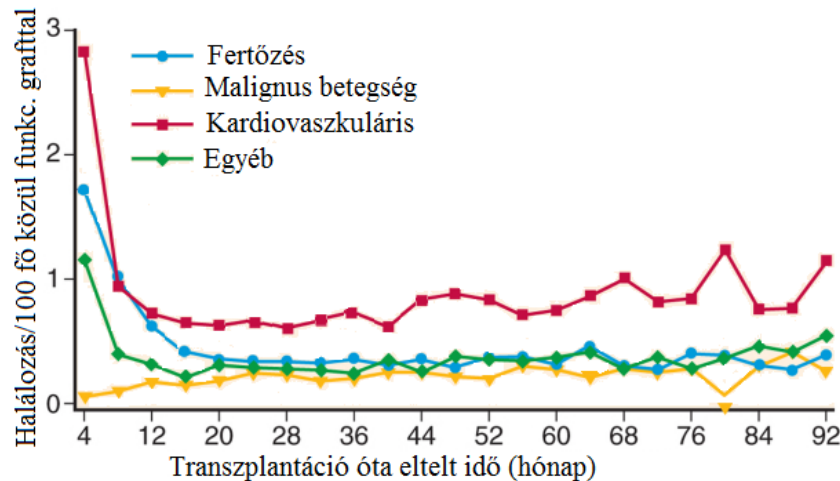
A vesetranszplantált betegek és a graft túlélését nemcsak az átültetést követően, hanem azt megelőzően fennálló társbetegségek is nagymértékben befolyásolják.[214] Ezen faktorok közé tartozik a donor és a beteg életkora[215], az átültetést megelőzően fennálló cukorbetegség és magas vérnyomás betegség [216], kadaver donor[217], az elhúzódó hideg iszkémiás idő[217], esetleges retranszplantáció[218], többszöri transzfúzió[219], a recipiens és a donor testtömeg indexe (BMI)[220], a várólistán eltöltött idő.[221, 222] Mindezen tényezők ismeretének ellenére a vesetranszplantált betegek tíz éves túlélése továbbra is jelentősen elmarad az átlagpopulációtól (**4. ábra**).



4. ábra Kardiovaszkuláris halálozás az átlag-, a dializált és a vesetranszplantált populációban. NCHS: National Center for Health Statistics; USRDS: United States Renal Data System; r.: rassz.[223]

A transzplantáció időpontjától számított 3-4 hónapon belül, az átültetésben részesült betegek halálozási kockázata nagyobb, mint várólistás dializált társaiké.[138] Valószínűleg az esetlegesen felmerülő műtéttechnikai problémák, a graft trombózis,

szeepszis és az akut rejeckió következtében. Ennek az időszaknak a lezárulta után azonban sokkal jobb életkilátásokkal bírnak, mint a hemodialízisen maradt társaik.[138] Összességében, a vesetranszplantált betegek rövid távú túlélése jól prediktálható, amennyiben nem állnak fenn a manapság legfontosabb komorbid tényezők (**5. ábra**).



5. ábra A transzplantációt követő halálozás okai az átültetést követő 8 évben.[1]

1.4.3. RDW általános leírása

A Red Blood Cell Distribution Width (RDW), magyarul a vörösvértest (vvt.) méret változékonyság használata az automata sejt számlálók használatának széleskörű elterjedéséhez vezethető vissza. Az automata a működéséből adódóan minden egyes áthaladó sejt méretét megméri, ezért nem csak az átlagos vörösvértest méretre derül fény, hanem a méret megoszlásról kapunk információt. Az átlagos vörösvértest mérettől való eltérést kifejezhetnénk egy standard deviációs értékkel is, azonban az alábbi formulával, már egy átlagértékre standardizált százalékot kapunk, amit úgy hívunk, hogy RDW:

$$\text{RDW} = (\text{Vörösvértest méret standard deviációja} \div \text{MCV}) * 100 [\%]$$

Az RDW normál értéke laboratóriumfüggő, de általában 11.5 és 14.5% közé teszik. Jelen ismereteink szerint nincs olyan állapot, ami az RDW értékét kisebb irányba módosítja. A klinikai gyakorlatban lényegében normál tartományon belüli, vagy emelkedett RDW értékekkel találkozhatunk. Amennyiben az RDW normál tartományon belül van, azt jelenti, hogy a vörösvértestek méret közel normál megoszlású. Azonban fontos megjegyezni, hogy ez lehet egészséges állapotú vagy a közeli, de lehet egy

hosszan tartó öröklött vagy szerzett vvt. érési folyamat következménye is. Ilyen esetben, a legtöbb sejt betegségtől függően kisebb vagy nagyobb az egészséges értéknél. Emelkedett RDW-hez társulva feltételezhetjük, hogy a szervezetet egy olyan hatás éri, ami a vörösvértestek élettartamán belül befolyásolta azok érési folyamatát vagy csökkentették azok élettartamát. Az emelkedett RDW lényegében az anisocitózis szemi-kvantitatív mérő eszköze, de önmagában az RDW hematológiai következtetések levonására nem alkalmas, mert nem kapunk információt a változás irányára (mikrocitózis, makrocitózis vagy emelkedett retikulocita szám). Korábban az RDW-t a hematológiai eltérések kiegészítő markereként alkalmazták, mely során több tényező együttes kombinációjával diagnosztikus kaszkád része volt. Azonban a szerepe sosem volt jelentős, a hematológiai labor részét képezte, de a legtöbb esetben nem volt szükség a használatára. Az áttörést egy szívelégtelen betegek körében végzett felmérés hozta, mely azt találta, hogy az RDW független tényezője a halálozásnak[12], ráadásul jelentős negatív prediktív értékkel bír.[224]

2. HIPOTÉZISEK ÉS CÉLKITŰZÉSEK

2.1 AZ EGÉSZSÉGGEL KAPCSOLATOS ÉLETMINŐSÉG ÖSSZEFÜGGÉSE A MALNUTRÍCIÓ-GYULLADÁS SKÁLÁVAL (MIS) VESETRANSZPLANTÁLT BETEGEKBEN

Végstádiumú veseelégtelen betegekben a fehérje-energia vesztes és a gyulladás együttes előfordulása rosszabb életminőséggel társul.[225] Korábbi eredményeink alapján a MIS skála megfelelő módszernek tűnik a PEW és gyulladás felmérésére, életminőséggel való összefüggése vesetranszplantált betegekben azonban egyelőre nem ismert.[46] Vizsgálatunk célja, hogy felmérje a tápláltság és a gyulladásos állapot, valamint az életminőség kapcsolatát vesetranszplantált betegek körében.

Hipotézisünk alapján:

- a MIS, mint a gyulladásos és tápláltsági állapotot reprezentáló tényező, más tényezőktől független kapcsolatban áll az egészséggel kapcsolatos életminőséggel (HR-KDQOL) vesetranszplantált betegek körében;

2.2 A VÖRÖSVÉRTEST MÉRET VÁLTOZÉKONYSÁG (RDW) A VESEFUNKCIÓVAL VALÓ ÖSSZEFÜGGÉSÉNEK VIZSGÁLATA VESETRANSZPLANTÁLT BETEGEK KÖRÉBEN

Eddigi ismereteink alapján, az RDW változékonyságát több tényező különböző mértékben és módon befolyásolhatja, mégis az RDW emelkedését okozó patomechanizmus egyelőre tisztázatlan maradt. Korábbi járóbeteg regiszter adatokon alapuló tanulmány azt találta, hogy a csökkent vesefunkció emelkedett RDW értékekkel jár együtt.[226] Mindezidáig, nem történt azonban hasonló felmérés vesetranszplantált betegek körében, ami az összefüggés függetlenségét erősítheti.

Hipotézisünk alapján:

- a vörösvértest méret változékonyság (RDW) kapcsolatban áll a társbetegségekkel, gyulladásos és tápláltsági állapot fontos mutatóival, illetve egyéb tényezőktől független összefüggés áll fent a vesefunkcióval vesetranszplantált betegekben;

2.3 A VÖRÖSVÉRTEST MÉRET VÁLTOZÉKONYSÁG (RDW) ÉS A MORTALITÁS KAPCSOLATÁNAK PROSPEKTÍV VIZSGÁLATA VESETRANSZPLANTÁLT BETEGEK KÖRÉBEN

Számos tanulmány alapján a vesetranszplantált betegek körében a szív- és érrendszeri halálozás a leggyakoribb halálok, és az RDW több kardiovaszkuláris betegségben szenvedő populációban vizsgálva, független kapcsolatot mutatott a halálozással. Saját prospektíven követett, kohort vesetranszplantált betegcsoportunkban is megvizsgáltuk az RDW túléléssel való összefüggését, és a lehetséges szerepét a vesetranszplantált betegek rizikóbecslésében.

Hipotézisünk szerint:

- a vörösvértest méret változékonyság (RDW) prospektív, kohort vizsgálat során egyéb társváltozóktól függetlenül, önálló kapcsolatban áll a halálozással;
- a vörösvértest méret változékonyság (RDW) prospektív, kohort vizsgálat során önálló és járulékos prognosztikus értékkel bír a betegek halálozási rizikóbecslésében;

3. MÓDSZEREK

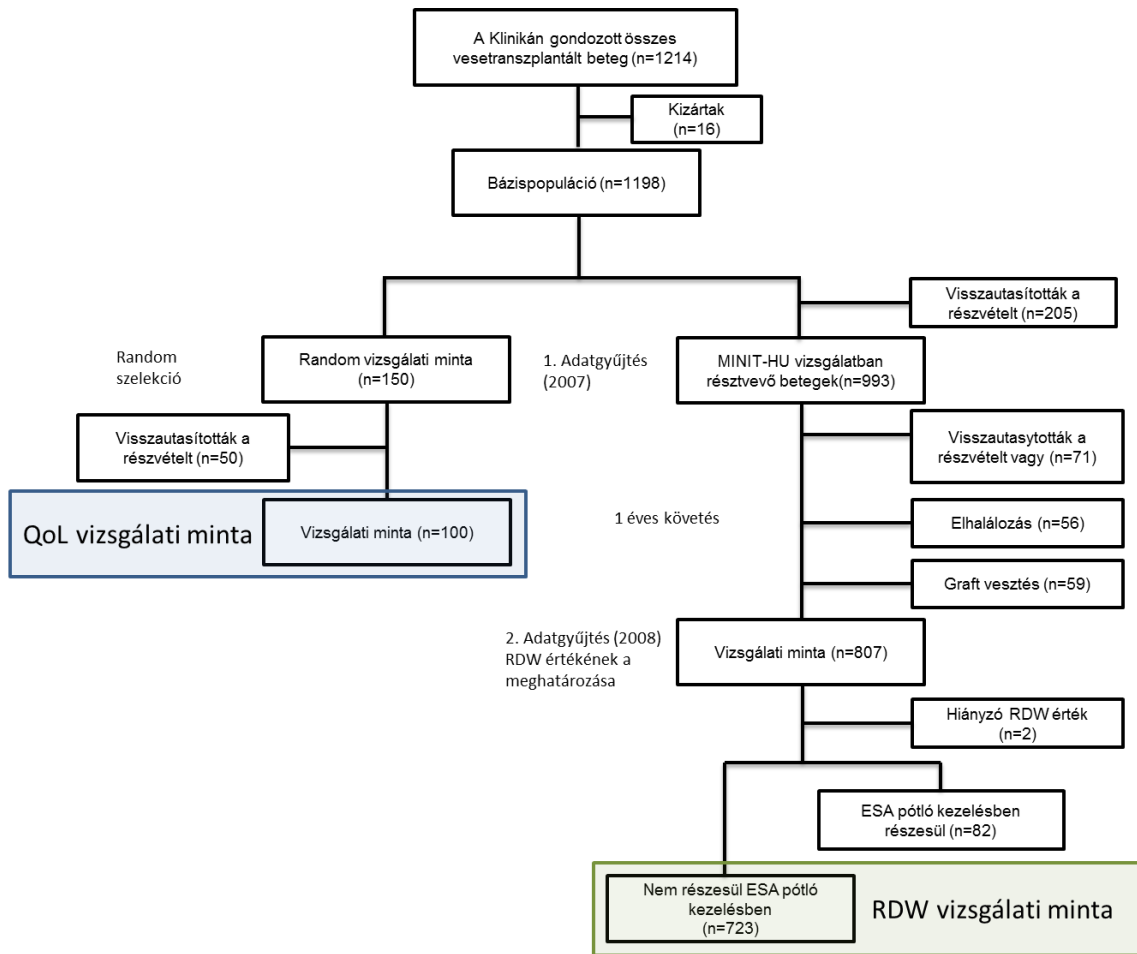
3.1 BETEGMINTA ÉS ADATGYŰJTÉS

A vizsgálati részvételre potenciálisan alkalmas alanyokat a Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinika járóbeteg centruma által 2006. december 31-ig gondozott összes vesetranszplantált beteg közül választottuk ki. Ez a betegcsoport képezte a vesetranszplantáltak körében végzett, prospektív, kohort vizsgálat alapját (Malnutrition-Inflammation in Transplant - Hungary Study (MINIT-HU)). A MINIT-HU tanulmány a betegbeválasztás és az adatgyűjtés 2007. február hónapban kezdődött és évenkénti újabb felméréssel 2009. novemberben zárult le. Ezt követően újabb adatgyűjtés csak a túléléssel és a graft vesztéssel kapcsolatosan történt. Felmerésünk során a lehetséges, teljes klinikai populációt (n=1214) felkértük a tanulmányban való részvételre. Beválasztási kritérium volt a 18 év feletti életkor és a betegek hozzájárulása a részvételhez részletes szóbeli és írásbeli tájékoztatást követően. A kizárási kritériumok alkalmazása során a kizártuk azokat a betegeket, akiknél a transzplantáció ideje óta nem telt el 3 hónap, aktív és akut légzőszavar, illetve akut infekció vagy vérzés jelenlétére utaló tünetekkel bírtak. Továbbá, nem lehetett 1 hónapon belül hospitalizáció és akut rejekciós epizód, továbbá 3 hónapon belül sebészeti beavatkozás. A fenti kritériumok figyelembe vételét követően, a bázispopulációt 1198 vesetranszplantált beteg alkotta. A vizsgált betegpopuláció ettől a lépéstől fogva két külön csoportra oszlik.

Az életminőség és a MIS skála kapcsolatát random mintavétel módszerével - az alvászavarok felmérése vesetranszplantáltakban - SLEPT vizsgálat (Sleep disorders Evaluation in Patients after Kidney Transplantation Study)) keretében végeztük. A véletlenszerű mintavétel során a bázispopulációból (n=1198) 150 beteget választottunk ki a vizsgálatban való részvételre. A betegbeválasztás során a részvételt 50 fő (33%) utasította vissza, végeredményben 100 véletlenszerűen kiválasztott beteg (QoL vizsgálati minta) került be a vizsgálati mintába (a random mintavétel során, a betegek kiválasztásához az SPSS 15.0 statisztikai programot használtuk). **(6. ábra)**

Az RDW összefüggéseinek elemzését, a MINIT-HU vizsgálat második évi (2008) adatgyűjtésben részt vevő, összes beteg a bevonásával végeztük. Az eredeti 1198 főből álló vesetranszplantált bázispopulációból 205 fő utasította vissza a vizsgálatban

való részvételt, így a MINIT-HU vizsgálatba bekerült betegek száma 993 fő. 1 éves követés során a második éves (2008) adatgyűjtésben való részvételt 71 beteg utasította vissza, 56 fő halt meg és 59 fő került vissza dialízisre graft funkció elvesztése miatt. Az adatgyűjtés folyamán 2 beteg esetében hiányzik az RDW adat így őket kizártuk a további elemzésekből. A végső elemzésünk végül 805 vesetranszplantált betegből állt (RDW vizsgálati minta). (6. ábra)



6. ábra Betegbeválasztás. QoL – Életminőség vizsgálati minta és RDW vizsgálati minta.

Az alapvizsgálatban való részvételt visszaautasítók között kevesebb volt a férfi (57% vs. 67%; $p < 0.01$) de a betegek életkorának tekintetében nem volt szignifikáns különbség a két csoport között (51 ± 13 vs. 52 ± 13 év, $p = 0.7$). A betegbeválasztás folyamán a szocio-demográfiai adatok és az anamnézis felvételén kívül rögzítésre került az életkor, a nem, a menopauza státusz, a legmagasabb iskolai végzettség, a családi

állapot (házas vagy egyéb: egyedülálló, özvegy, elvált), a foglalkoztatottság (rész- vagy teljes munkaidő, egyéb: nyugdíjas, munkanélküli, más), a krónikus vesebetegség etiológiája, a transzplantációs adatok, beleértve az immunszuppresszív terápiát és a társbetegségek. A becsült glomeruláris filtrációs rátát (bGFR) a CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) képlet segítségével számítottuk. Minden beteget felkértünk a Center for Epidemiologic Studies – Depression (CES-D) skála kitöltésére is. A malnutríció-gyulladás skála felvételére interjú keretén belül került sor, melyet magunk végeztünk. Az interjú során a vérnyomásmérésre vonatkozó, 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 testi paraméterek (testsúly, testmagasság, haskörfogat) mérése, valamint a malnutríció-gyulladás skála felvétele beválasztásnapján történtek. Az életminőség skála felvétele az elkövetkező napokban-hetekben, az alvásvizsgálat keretében történt. A vizsgálat prospektív részének első három évében (2007-2009) a betegek a laboratóriumi és a tápláltsági paramétereinek mérését, valamint a MIS skála felvételét évente megismételtük. Továbbá, a dolgozat megírásáig eltelt 5 éves követés folyamán, információt gyűjtöttünk a résztvevők körében bekövetkezett graft vesztés, így dialízisre való visszakerülés, illetve elhalálozások időpontjáról is. A graft vesztés, illetve a halálozás körülményeire vonatkozó adatgyűjtésre nem került sor.

A MINIT-HU (49/2006) és az életminőség (SLEPT) (4/2007) vizsgálatot Semmelweis Egyetem Etikai Bizottsága engedélyezte. Minden kutatási tevékenységünk az ICP Good Clinical Practices Guidelines-nak, valamint a Helsinki-deklarációnak megfelelően történt. A betegbeválasztás során minden beteg részletes írásos és szóbeli tájékoztatást kapott a vizsgálat céljairól, folyamatáról és részvételi szándékát beteg-beleegyező nyilatkozattal igazolta.

3.1.2 A malnutríció-gyulladás szindróma felmérése

A fehérje-energia vesztés felmérésére a malnutríciós-inflamációs, újabban Kalantar-skálának nevezett pontrendszert alkalmaztuk, melyet Kalantar-Zadeh és munkatársai dolgoztak ki hemodializált betegcsoportban. [8] A MIS 10 részből áll, egyenként 4 súlyossági fokozattal 0-tól (normál) 3-ig (súlyos eltérés) bíró, szubjektív és objektív elemeket tartalmazó skála. A tíz komponens összege 0-tól (normál) 30-ig

(súlyosan alultáplált) terjedhet, a magasabb pontszám súlyosabb alultápláltságot és gyulladós állapotot jelez. MIS skála felmérése az alábbiak szerint történt. Az első 5 kérdés tartalmazza a beteg anamnézisére vonatkozó adatokat: volt-e testsúlyváltozása az elmúlt 3-6 hónapban, milyen az étvágya, vannak-e gyomor-, bélrendszeri panaszai, milyenek érzi a saját erőnlétét és végül van-e a vesebetegségén kívül egyéb társbetegsége. A második részben következik egy rövid fizikális vizsgálat mely az SGA kritériumok (subjective global assessment score) alapján történik. Felmérjük, hogy vannak-e látható jelei az izomvesztésnek és csökkentek-e a beteg zsírtartalékai. Ezután megmérjük a betegek testmagasságát, testsúlyát és kiszámoljuk a betegek testtömeg indexét (BMI, Body Mass Index), melynek a normáltól negatív irányban történő eltérését pontozzuk. Végül a laboratóriumi adatok közül külön értékeljük a szérum albumin és szérum transzferrin szinteket. Az eredeti MIS-től eltérően a pontszámokban nem vettük figyelembe a megelőző dialízis időt, csak a társbetegségeket, így a következő pontszámok születtek. 0: ha nincs egyéb betegség, 1: enyhe komorbiditás, kivéve az olyan jelentős komorbid állapotokat, mint a III. vagy IV. fokú szívelégtelenség, súlyos coronaria betegség, klinikai tünetekkel járó HIV (AIDS), középsúlyos-súlyos COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) vagy metasztatizáló tumor, 2: mérsékelt/ közepes komorbiditás (a fent felsoroltak közül egy van jelen) és 3: a fentiek közül kettő vagy több van jelen. A betegek szubjektív értékelését a munkacsoportunk egy korábbi tagja, Dr. Czira Mária Eszter és én magam végeztem a hagyományos SGA (Subjective Global Assessment) kritériumok alapján. [44, 227] A MIS skála megtalálható a mellékletben.

3.1.3 Egészséggel kapcsolatos életminőség felmérése

Az egészséggel kapcsolatos életminőséget a krónikus vesebetegek körében leggyakrabban használt KDQoL-SFTM[126] kérdőív segítségével mértük fel. Munkacsoportunk a közelmúltban bizonyította, hogy a legtöbb magyar KDQoL-SFTM alskála megbízható pszichometriai eredményt nyújt dializált és transzplantált betegek körében egyaránt. [135] A KDQoL-SFTM több fordítását is validálták tartósan dializáltak esetén. [228-231] A KDQoL-SFTM két részből, a Medical Outcomes Study Short Form-36 (SF-36) általános részből és néhány olyan skálából áll, amelyek a krónikus vesebetegek számára kiemelt fontosságú területeket értékelik. [126] Az

általános részben a fizikai és mentális egészségi állapotot nyolc kérdés vizsgálja: Fizikai állapot, Fizikai szerepvállalás, Fájdalom, Saját egészségről alkotott vélemény, Vitalitás, Szociális aktivitás, Érzelmi szerepvállalás, Mentális egészség. A validálás során magyar kérdőív megbízhatóság-értékei (Cronbach-alfa) az általános és a vesebetegség-specifikus alskálák többségénél is 0.7 fölött voltak. Kivétel a „*Foglalkoztatottság*”, „*Kognitív funkció*”, „*Társas kapcsolatok*” alskálák esetében, itt 0.5 és 0.69 közötti értékek voltak. Az eredmények ismertetésekor csak a magyar vesebetegek körében megbízható (Cronbach-alfa ≥ 0.7) alskálák összefüggéseit mutatom be.[135]

A betegség-specifikus domének, amelyeket az analízisben használtunk, a vesebetegek meghatározott problémáira fókuszálnak: Vesebetegség tünetei, Vesebetegség hatása a mindennapi életre, Vesebetegség terhe és az Alvás. Minden domén 0-tól 100 pontig terjedő értéket vehet fel, ahol a magasabb pont jelzi a jobb életminőséget. A kérdőív fizikális és mentális életminőség-összpontszámának (Physical and Mental Composite Score) értékei az USA (United States of America) átlageredményeiből standardizált értékek. Amennyiben a fizikális és mentális standardizált pontszámok értéke 50-50, úgy az amerikai átlagpopulációval megegyező életminőséget jelent. Az 50-nél alacsonyabb életminőség összpontszám az amerikai átlagpopulációnál rosszabb, az ennél magasabb érték jobb életminőséget jelent.

Életminőség felmérését, a betegek depresszióját mérő Center for Epidemiological Studies-Depression (CES-D) önállóan kitöltendő kérdőív használatával egészítettük ki. A depresszió mérő skála 20 kérdést tartalmaz a depressziós tünetekkel kapcsolatban, főleg az elmúlt időszakra fókuszálva (2 héten belül). A betegek 0-60 pont között pontszámot érhetnek el. A magasabb pontszám depressziós tünetek gyakoribb előfordulását feltételezi. Vesebetegek körében a klinikai értelemben is jelentős depresszió jelenlétére, a 18 pontos határérték javasolt.[232, 233]

3.1.4 Laboratóriumi paraméterek mérése

A vizsgálatban való részvétel napján, a tájékozott beleegyezést követően, a betegek vérvételen estek át. A laboratóriumi vizsgálat során az alábbi laborparaméterek meghatározása történt: a teljes vérkép (fehérvérsejt szám, vörösvértest szám, hemoglobin szint, hematokrit, hipokromázia, mikrocitózis, MCV, MCH, MCHC, RDW, trombocita és retikulocita szám). A kvalitatív vérképen belül (C-reaktív protein (CRP), nátrium, kálium, kalcium, foszfor, magnézium, vércukor, koleszterin, HDL-koleszterin,

LDL-koleszterin, triglicerid, húgysav, karbamid, kreatinin, összfehérje, albumin, bilirubin, alkalikus-foszfataz, GOT, GPT, GGT, LDH), illetve immunszuppresszív gyógyszerek szérumszintjei (tacrolimus, ciclosporin, sirolimus, everolimus, mycophenolat-mofetil (MMF)). A funkcionális vasháztartás részeként meghatároztuk a szérumszén, teljes vaskötő kapacitás, szolubilis-transzferrin-receptor, transzferrin-szinteket, a vastartalék jellemzését a szérumszén ferritin-szintet. A vérvétel kiegészítéseként vizeletvizsgálat is történt. Az alapadatok felvételekor a betegektől nyert vér egy részét centrifugálás után lefagyasztottuk és a szérumszén későbbi felhasználásig $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on tároltuk.

3.1.5 Társbetegségek felmérése

A társbetegségek felmérése a módosított Charlson társbetegség-indexet (Charlson Comorbidity Index, CCI)[234] használtuk, amely 17 különböző betegség hiányán, jelenlétén illetve a súlyosságán alapuló pontozórendszer. Megelőző vizsgálatok során kimutatták, hogy a CCI a halálozás prediktora volt, mind dializált[235], mind vesetranszplantált [236, 237] betegek körében. Mivel a CCI nem a vesebetegekre specifikus komorbiditás-skála, így a közepsúlyos-súlyos vesebetegség jelenléte miatt, a minimum-pontszám az általunk vizsgált betegcsoportban 2 pont volt. A Charlson társbetegség-index megtalálható a mellékletben. Ezen kívül kiegészítésképpen információt nyertünk magas vérnyomás-betegség, koszorúér-betegség, súlyos neurológiai betegség, közepes vagy súlyos KALB (krónikus aspecifikus légúti betegség) és korábbi vagy folyamatban lévő kemoterápia-fennállásáról. A kiegészítő kérdőív megtalálható a mellékletben.

3.1.6 Transzplantációval összefüggő és donoradatok

A transzplantációs beavatkozással kapcsolatos adatokat a betegek kártonjaiból nyertük. Az adatgyűjtés folyamán rögzítettük a fenntartó immunszuppresszív és egyéb kiegészítő gyógyszerelésre vonatkozó adatokat, transzplantáció-óta illetve, a korábban dialízisen töltött időt, transzplantáció-típusát (kadaver vagy élődonoros), korábbi akut-rejekciós-epizódok-számát, és ezek szteroid-érzékenységét, HLA-antigén-eltérést, panel-reaktív-antitest-titer-t (PRA), hideg-iszkémiás-időt, a donor-korát és nemét, továbbá a megkésett-graft-funkciót. Definíció szerint a megkésett-graft-funkció, abban az esetben állt fent, amennyiben a transzplantációt követő első héten legalább egy dialízis-kezelésre volt szükség.[238]

3.1.7 Immunszuppresszív Terápia

A stabil állapotú vesetranszplantált betegek, fenntartó immunszuppresszív terápiában részesültek, mely az esetek nagy részében az alábbi kombinációk valamelyikét jelentette: alapkezelés főként szteroid bázisú (prednison) cyclosporin A mikroemulzióval (CsA) vagy tacrolimusszal kombinációban. Kiegészítésként mycophenolát-mofetil (MMF) vagy azathioprin vagy sirolimus gyógyszerek használtak.

3.2 STATISZTIKAI ANALÍZIS

3.2.1 Deskriptív statisztika

A leíró statisztika során a folyamatos változókat az eloszlásuk függvényében átlag \pm standard deviáció (átlag \pm SD) vagy a számtani közép és interkvartilis távolság (medián, IQR) használatával jellemeztük. A kategorikus változók megoszlását százalékok formájában adtuk meg.

3.2.2 Életminőség és mis összefüggéseinek vizsgálata

A tanulmányunk első részében az életminőség és MIS skála kapcsolatának elemzése során, a 100 főből álló random kiválasztott vizsgálati populációt a medián MIS pontszám (medián=3) alapján két csoportra osztottuk (alacsony MIS: 0-3 pont (n=57), magas MIS: >3 pont (n=43)). A csoportbontást követően, a folyamatos változókat, eloszlásuk függvényében Student-féle t-tesztel vagy Mann-Whitney U-tesztel, a kategorikus változókat χ^2 próbával hasonlítottuk össze. A korrelációs analízisekben a változók normalitásától függően, Pearson- vagy Spearman-korrelációt alkalmaztunk. Mivel az életminőség domének pontszáma nem normál eloszlású, ezért a többváltozós modellekben az életminőség változókat transzformáltuk: \ln (eredeti pontszám+10). A MIS és az életminőség skála összefüggéseinek mélyrehatóbb vizsgálata érdekében, többváltozós lineáris regresszió segítségével modelleket építettünk, amelyekben a transzformált életminőség domének voltak a függő változók. A többváltozós modelleket elméleti megfontolás és a kétváltozós elemzések eredményei alapján építettük föl. Az életminőségben betöltött lehetséges módosító szerepe végett, a depresszió rizikóját mérő CESD kérdőív vizsgálatához külön többváltozós modellt állítottunk fel.

- 1 modell: életkor, nem, bGFR, dialízis idő, Charlson Komorbiditási Index és foglalkoztatottság
- 2 modell: életkor, nem, bGFR, dialízis idő, Charlson Komorbiditási Index és foglalkoztatottság + *a CESD pontszám*

3.2.3 RDW összefüggéseinek vizsgálata

A tanulmányunk következő felében az RDW összefüggéseit elemeztük. A 805 főből álló vizsgálati populációt az RDW tercilis értéke alapján 3 csoportra osztottuk (1 tercilis (RDW: <13.3, (n=215); 2 tercilis (RDW: 13.3-14.0), (n=258); 3 tercilis (RDW: >14.0), (n=252)). A csoportbontást követően, a folyamatos változókat, eloszlásuk függvényében ANOVA homogeneitás és trendvizsgálattal, a kategorikus változókat χ^2 próbával hasonlítottuk össze. A korrelációs analízisekben a változók normalitásától függően, Pearson- vagy Spearman korrelációt alkalmaztunk. Az elsődleges elemzéseinkből kizártuk azokat a betegeket, akik eritropoitein pótló kezelésben (ESA) részesültek (n=82), így a vizsgálati csoportunk végül 723 főből állt. Szenzitivitás vizsgálataink során az ESA kezelésben részesülő betegek is bekerültek az elemzésekbe. Logisztikus regressziós modelleket építettünk annak érdekében, hogy mely tényezők állnak összefüggésben az RDW emelkedett értékével (RDW >14.0%). Az RDW és a bGFR közötti összefüggést egy- és többváltozós lineáris regressziós modell segítségével vizsgáltuk. A többváltozós modelleket elméleti megfontolás és a kétváltozós elemzések eredményei alapján építettük föl. Minden olyan változót bevettünk a modellbe, mely a korábbi irodalom, klinikai tapasztalat és kétváltozós elemzések alapján, ismertén kapcsolatban állhat az RDW értékének változékonyságával és rendelkezésünkre állt az adatbázisunkban. Elemzéseinkben a modelleket az alábbiak szerint állítottuk fel:

- 1. modell: korrigálatlan modell (csak a bGFR)
- 2. modell: 1. modell + életkor, nem, ESRD kialakulásának oka, Charlson komorbiditás skála, teljes ESRD idő, tacrolimus, mTOR és RAS gátló gyógyszerek szedése
- 3. modell: 2. modell + vasháztartás paraméterei (hemoglobin szint, szérum ferritin, szolubilis transzferrin receptor, szérum endogén eritropoietin szint, vaspótlás)

- 4. modell: 3. modell + nutríciós és gyulladásos markerek (haskőrfogat, fehérvérsejt szám, limfocyták százalékos aránya, szérum albumin, C-reaktív protein)
- 5. modell: 4. modell + csont- és ásványi anyagcsere markerei (Ca, P, iPTH)

Szenzitivitás vizsgálataink során az ESA kezelésben részesülő betegek is bekerültek az elemzésekbe. További szenzitivitási vizsgálatként, alcsoport analízist végeztünk, elméleti megfontolások alapján, relevánsnak vélt változók csoportbontásával: életkor, nem, cukorbetegség jelenléte, vesebetegség stádiuma, BMI kategóriák, hemoglobin szint, szolubilis transferrin receptor szint, szérum eritropoietin szint, szérum albumin és CRP szint, illetve tacrolimus valamint mTOR immunosuppresszív gyógyszerek szedése. A csoportbontást az alapján az általános szabály alapján végeztük, hogy minden egyes csoportban legalább 10 eset/változó legyen a tényezők aránya. Az alcsoport analízishez ezért redukáltuk korrekciót az alábbi társváltozókra: életkor, nem, endogén eritropoietin, Charlson komorbiditás skála, teljes ESRD idő, hemoglobin szint, szolubilis transferrin receptor, haskőrfogat, CRP és albumin szint, tacrolimus, illetve mTOR szedés.

3.2.4 Az RDW és a halálozás vizsgálata

Az első 3 évben, az évenkénti ismételt adatgyűjtés során, laboratóriumi adatokat, aktuális immunosuppresszív és egyéb gyógyszerelésre vonatkozó adatokat gyűjtöttük, valamint egyéb antropometriai paramétereket mértünk. A harmadik lekérdezést követően csak a túlélésre és a graft vesztésre vonatkozó adatokat gyűjtöttük. Az eredeti vizsgálat második éves lekérdezése során mértük a betegek RDW értékét, így dolgozat tárgyát képező vizsgálatban 805 RDW értékkel bíró vesetranszplantált beteg adatait elemezzük. Az RDW meghatározását követően, a betegeket átlagosan 32 hónapig követtük (medián (IQR): 35.2 (3.3) hónap). Vizsgálatunk során az elsődleges kimenetel a működő grafttal bekövetkező halál (bármilyen okból) illetve a haláleményekre cenzorált graft vesztés (dialízis kezelés megkezdése) volt. A halál bekövetkeztének, illetve a dialízis kezelés megkezdésének időpontját a kórház, az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP), illetve a Központi Statisztikai Hivatal (KSH) adatbázisaiból gyűjtöttük és helyességüket igazoltuk. A nyers halálozási adatok összehasonlítását követően, az RDW és a túlélés összefüggését Kaplan-Meier féle

túlélési görbe segítségével ábrázoltuk, melynek statisztikai szignifikancia szintjét log-rank teszt segítségével számítottuk. Az RDW értékének és a kimenetel közötti független kapcsolatot egy- és többváltozós korrigált Cox-proporcionális kockázati modellekben elemeztük. A Cox-proporcionális kockázati modell feltételeit a Schönfeld reziduálisok módszerével igazoltuk. A modelleket elméleti megfontolás alapján építettünk fel; olyan változókat vettünk be a modellbe, melyek bizonyítottan, vagy korábbi tapasztalatok alapján ismerten kapcsolatban álltak a halálozással és rendelkezésünkre álltak az adatbázisunkban. A többváltozós modellünkben az alábbi társváltozókra korrigáltunk:

- 1. modell: korrigálatlan
- 2. modell: becsült glomeruláris filtrációs ráta (bGFR), életkor és nem
- 3. modell: 2. modell + vasháztartás markerei: szérum hemoglobin, szolubilis transzferin receptor, szérum vas
- 4. modell: 3. modell + nutríciós és gyulladási markerek: szérum albumin, C-reaktív protein, haskőrfogat
- végső modell: 4. modell + Charlson Comorbidity index, teljes ESRD idő, szteroid szedés, mammalian target of rapamycin (mTOR) szedés, ACEi or ARB szedés, vaspótlás.

Az RDW összefüggését a halálozással elemeztük folyamatos és kategorikus változóként is (az RDW medián szerint osztva; (medián alatt: $\leq 13.7\%$; medián felett: $> 13.7\%$). A betegeket a halál, vagy a dialízisre való visszakерülés időpontjában, illetve a követés végén cenzoráltuk. Az eredményeket esélyhányadosok és 95%-es konfidencia intervallumok formájában ismertetjük.

Az elsődleges elemzéseinkből kizártuk azokat a betegeket, akik eritropoitein pótló kezelésben (ESA) részesültek (n=82), így a vizsgálati csoportunk végül 723 főből állt. Szensitivitás vizsgálataink során az ESA kezelésben részesülő betegek is bekerültek az elemzésekbe. Szensitivitás vizsgálataink részeként az összhalálozás vizsgálatán felül, elemeztük azt a lehetséges kimenetelt, hogy a betegek még működő grafttal haláloznak el. Mivel a graft vesztés és a még funkcionáló grafttal történő halálozás egymással „versenyző” kimeneteli lehetőségek, a pontosabb eredmények érdekében „competing-risk” regressziós modellt használtunk. Az elsődleges

eseményünk a működő grafftal bekövetkezett halálozás, míg az alternatív kimenetelnek a graft vesztést vettük. Az analíziseink során a „Fine and Gray” modellt [239] használtuk, mely a Cox- proporcionális kockázati modell kiterjesztésének is tekinthető, a szubdisztribúciós esélyhányados (subdistribution hazard ratio, (SHR)) figyelembevételével. Az eredményeink szenzitivitásának növelése érdekében a vizsgálatunkat megismételtük egy kiterjesztett, az ESA pótló kezelésben részesülő (n=82) betegekkel, így a teljes rendelkezésünkre álló (n=805) beteg részvételével is.

További szenzitivitási vizsgálatként, alcsoport analízist végeztünk. Elméleti megfontolások alapján, az alábbi relevánsnak vélt változók csoportbontásával: életkor, nem, cukorbetegség jelenléte, vesebetegség stádiuma, teljes ESRD idő, hemoglobin szint, szolubilis transferrin receptor, haskőrfogat, CRP és albumin szint. A csoportbontást az 10 esemény/változó az általános szabály alapján végeztük. Az alcsoport analízishez ezért redukáltuk korrekciót az alábbi társváltozókra: életkor, nem, bGFR, Charlson komorbiditás skála, teljes ESRD idő, hemoglobin szint, szolubilis transferrin receptor, haskőrfogat, CRP és albumin szint.

Az RDW túlélésre vonatkozó prognosztikus értékének a vizsgálatára, receiver operating characteristics (ROC) analízist végeztünk, görbe alatti területet számoltunk, valamint ezek összehasonlítását végeztük. Az RDW járulékos prognosztikus értékének a becslésére kevésbé alkalmas ROC analízis helyett, egy jobban számszerűsíthető, valós rizikóbecslésen alapuló reklasszifikációs elemzést az alábbiak szerint végeztük: Az összhalálozásra vonatkozó klinikai becslőképesség felmérésére, egy logisztikus regresszió alapuló, 5, 15 és 30%-os halálozási rizikóküszöböt vettünk alapul. A limitált rizikóküszöb számra, azért volt szükség, mert a vizsgálatunkban korlátozott esetszámmal és betegszámmal rendelkezünk. Az említett rizikóküszöb értékek használatával a betegeket 4 csoportra osztottuk. (Alacsony rizikó: <5%, Közép-alacsony rizikó: 5-14%, Közép-magas rizikó: 15-29%, és Magas rizikó: \geq 30%). A reklasszifikációs elemzésekben a már korábban említett, alcsoport analízisben használt társváltozókra korrigáltunk. Az említett változók alapján, két modellt állítottunk fel:

- modell 1: életkor, nem, bGFR, Charlson komorbiditás skála, teljes ESRD idő, hemoglobin szint, szolubilis transferrin receptor, haskőrfogat, CRP és albumin szint

- modell 2: modell 1 + RDW

A reklassifikációban bekövetkező javulást a net reclassification improvement (NRI) és integrated discrimination improvement (IDI) statisztikai módszerével számszerűsítettük.[240] Az egyes regressziós modellek illeszkedésének pontosságát (goodness of fit), a Likelihood-ratio, a Harell's C coefficient módszere és az Akaike Information Criterion (AIC) értékeivel mértük.

3.2.5 Egyéb statisztikai megfontolások

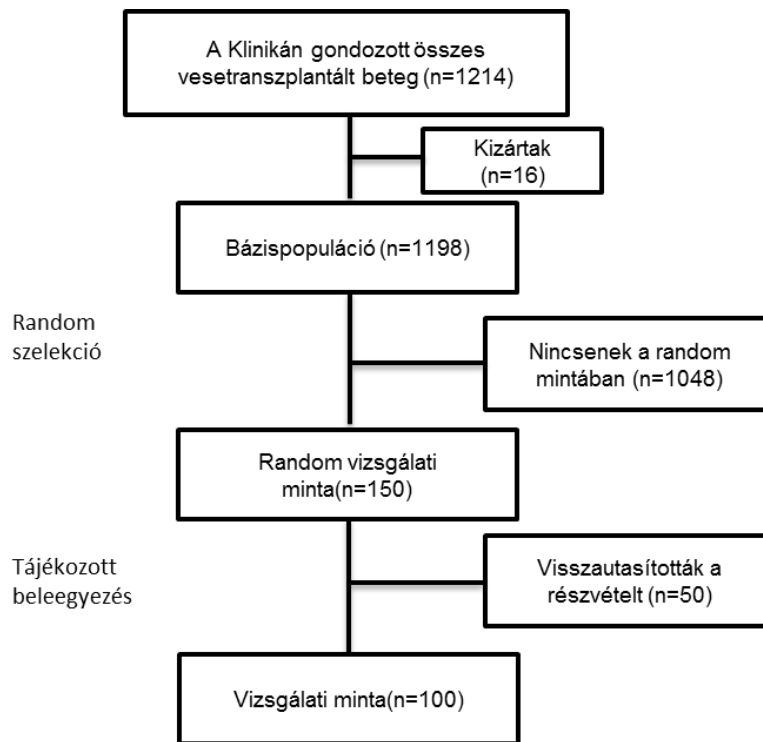
Az értekezés egészében, a nem-lineáris összefüggéseket mind az egyváltozós, mind a többváltozós modellekben, frakcionális polinomokkal (fractional polynomials) és korlátozott harmadfokú spline görbével (restricted cubic spline) vizsgáltuk. A független változók közötti esetleges kolinearitást a variancia inflációs faktor (VIF) használatával mértük és korrigáltuk. A modellválasztásban az Akaike Information Criterion (AIC) számának minimalizálását alkalmaztuk. Minden statisztikai analízis során kétoldalas p értéket számítottunk, és az eredményeket általánosságban $\alpha \leq 0.05$ esetén tekintettük statisztikailag szignifikánsnak. Az alapadatok felmérése során nem volt hiány a laboratóriumi adatokat illetően. Az adatok összességét tekintve pedig a teljes adatvesztés és hiány kevesebb, mint 1% volt. A tanulmányunkban az alacsony adathiány miatt, az elemzéseket hiánytalan esetek bevonásával végeztük. A vizsgálat folyamán a random mintavétel az SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, USA), a statisztikai elemzéseket a STATA 12.1 (STATA Corporation College Station, TX) programcsomag segítségével végeztük.

4. EREDMÉNYEK

4.1 A MALNUTRÍCIÓ-GYULLADÁS SKÁLA ÖSSZEFÜGGÉSE AZ EGÉSZSÉGGEL KAPCSOLATOS ÉLETMINŐSÉGGEL VESE-TRANSZPLANTÁLT BETEGEK KÖRÉBEN

4.1.1 A vizsgált betegminta alapvető jellemzői

Tanulmányunk során, a beválasztási kritériumoknak megfelelő 1214 főből 16 (1%) beteg a kizárási kritériumok alapján kizárásra került. A lehetséges 1198 betegből véletlenszerűen 150 (8%) főt választottunk ki. A 150 lehetséges beteg közül 50-en (33%) visszautasították a részvételt. Így a vizsgált populáció végül 100 vesetranszplantált betegből állt. (7. ábra) A résztvevők és a vizsgálatot visszautasítók életkora és neme nem különbözött szignifikánsan egymástól.



7. ábra A betegek kiválasztásának folyamatábrája

A 100 résztvevő (vizsgálati minta) és a teljes klinikai populáció érdemi jellemzői hasonlóak voltak, ezek alapján azt gondoljuk, hogy a véletlenszerűen kiválasztott minta

a teljes populációt jól reprezentálja. Az alapvető jellemzőket az **4. táblázat**ban tüntettük fel. Az alacsony MIS pontszámú betegek magasabb bGFR-rel és szérum albuminszinttel rendelkeztek. A leggyakrabban előforduló vesebetegség a krónikus glomerulonefritisz volt (27%). A többi vesebetegséget a diabéteszes nefropátia 4%-ban, az autoszomális domináns policisztás vese 20%-ban, a krónikus pielonefritisz és a tubulo-intersticiális betegségek 7%-ban, a hipertenzív nefropátia 6%-ban volt felelős. Más, vagy ismeretlen vesebetegség 36%-ban volt jelen. A transzplantált betegek 85%-a szedett szteroidot, 43%-a ciclosporint, 71%-a MMF-t, 46%-a tacrolimust és 5%-a azathioprint kapott. A betegek csupán 1%-a szedett everolimust, 12%-a pedig sirolimust. A betegek 6%-a esett át korábban legalább egy transzplantáción. Az átlagos hideg iszkémiás idő 20 óra volt, 26%-ban fordult elő késleltetett graft funkció és a betegek 33%-ában történt akut rejekció. A donorok átlagéletkora 43 ± 13 év volt, 62%-uk volt férfi és csupán az esetek 5%-ában történt élődonoros transzplantáció.

4. táblázat Vizsgált minta alapvető jellemzői

Változók	MINIT-HU vizsgálat összes betege (n=993)	Random szelektált vizsgálati minta (n=100)	Alacsony MIS (MIS=0-3) (n=57)	Magas MIS (MIS>4) (n=43)	p*
Malnutríciós-inflammációs pontszám (MIS) (medián (IQR))	3 (3)	3 (3)	2 (2)	5 (2)	<0.001
Életkor (év) (átlag±SD)	51±13	51±13	50±13	53±13	0.182
Nem (férfi) (%)	57	57	56	58	0.894
Legutolsó tx óta eltelt idő (hónap) (medián (IQR))	72 (75)	66 (83)	76 (82)	65 (79)	0.983
Dialízis idő (hónap) (medián (IQR))	20 (29)	18 (32)	18 (22)	22 (40)	0.526
Becsült GFR (MDRD) (ml/perc/1.73 m ²) (átlag±SD)	51±21	52±19	56±19	47±18	0.012
Cukorbetegség (%)	21	19	16	23	0.403
Hemoglobin (g/l) (átlag±SD)	135±17	135±17	137±15	131±19	0.064
Szérum albumin (g/l) (átlag±SD)	40±4	40±3	41±3	39±3	0.001
Szérum C-reaktív protein (mg/l) (medián (IQR))	3.1 (5.4)	3.5 (4.5)	2.8 (3.2)	4.4 (6.0)	0.210
Charlson Komorbiditási Index (pont) (medián (IQR))	2 (2)	2 (1)	2 (1)	2 (1)	0.247
Családi állapot (házas) (%)	66	62	63	58	0.574

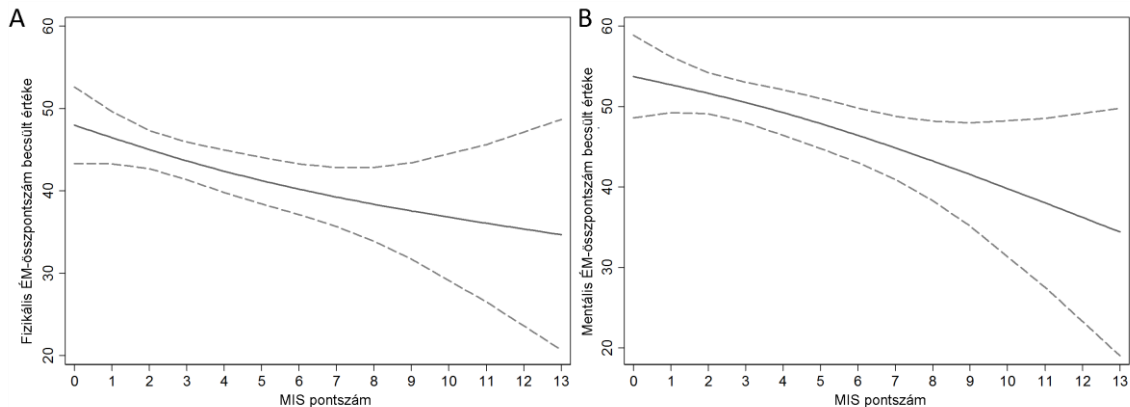
Változók	MINIT-HU vizsgálat összes betege (n=993)	Random szelektált vizsgálati minta (n=100)	Alacsony MIS (MIS=0-3) (n=57)	Magas MIS (MIS>4) (n=43)	p*
Iskolai végzettség (%)					0.088
Általános iskola vagy kevesebb	18	21	14	32	
Szakmunkás	27	15	19	8	
Gimnázium, érettségi	35	33	33	35	
Egyetemi diploma	20	31	33	25	
Foglalkoztatottság (rész-, teljes munkaidő) (%)	28	40	39	43	0.700
Panel-reaktív antitest titer (%) (medián; min.-max.)	0; 0-85	0; 0-80	0; 0-55	0; 0-80	0.392
Hideg iszkémiás idő (perc) (átlag±SD)	1296±333	1201±358	1218±332	1170±403	0.263
Megkésett graft funkció (%)	26	26	26	27	0.907
Akut rejekció (%)	34	33	30	38	0.413

Változók	MINIT-HU vizsgálat összes betege (n=993)	Random szelektált vizsgálati minta (n=100)	Alacsony MIS (MIS=0- 3) (n=57)	Magas MIS (MIS>4) (n=43)	p*
HLA- eltérés (%)					0.480
0	1	1	0	2.5	
1	5	3	3.5	2.5	
2	22	18	16.5	21.5	
3	46	52	53.5	48.5	
4	21	19	22	14	
5	4	7	3.5	11	
6	1	0	0	0	

*a p érték az alacsony és a magas MIS betegcsoportok közötti összehasonlításra vonatkozik

4.1.2 A MIS és az egészséggel kapcsolatos életminőség

Első lépésként a KDQoL-SFTM kérdőív életminőség (ÉM) összpontszáma és a MIS közötti összefüggés természetének a megismerését frakcionális polinómok és „harmadfokú spline görbe” használatával végeztük. Az elemzés során lineárisan csökkenő, negatív irányú, „dózis-dependens” kapcsolatot találtunk a kérdőív ÉM-összpontszáma és a MIS pontszám között. (**8. ábra**)



8. ábra A KDQoL-SFTM kérdőív Fizikális életminőség-összpontszámának (A panel) és Mentális életminőség-összpontszámának (B panel) összefüggése a MIS pontszámmal 100 vesetranszplantált betegben lineáris regressziós modellel ábrázolva.

Az ÉM fő és aldoménjei, valamint a MIS összefüggéseinek elemzése során, a MIS mediánon alapuló csoportvizsgálatot végeztünk. Összességében elmondható, hogy a magasabb MIS pontszámmal rendelkező csoport a legtöbb vizsgált életminőség domén esetén rosszabb eredményt ért el (**5. táblázat**). Az általános doménekben különbséget találtunk, mind a fizikai állapotot felmérő kérdésekben (Vitalitás, Fájdalom), mind a mentális állapotot illetően (Mentális egészség).

A magasabb MIS-sel rendelkező betegek szignifikánsan alacsonyabb pontszámot értek el a „Tünetek” kérdésben. A KDQoL-SFTM vesebetegséget célzó kérdéseire egy, az alvásról szóló alskála is tartozik. A többi életminőség dimenzióhoz hasonlóan a magas MIS pontszámú betegek ezen az alskálán is rosszabb eredményt értek el az alacsony MIS pontszámúakhoz képest, de a különbség nem bizonyult szignifikánsnak (**5. táblázat**).

5. táblázat Vesetranszplantáltak életminőség (KDQoL-SFTM) pontszámai alacsony és magas MIS esetén

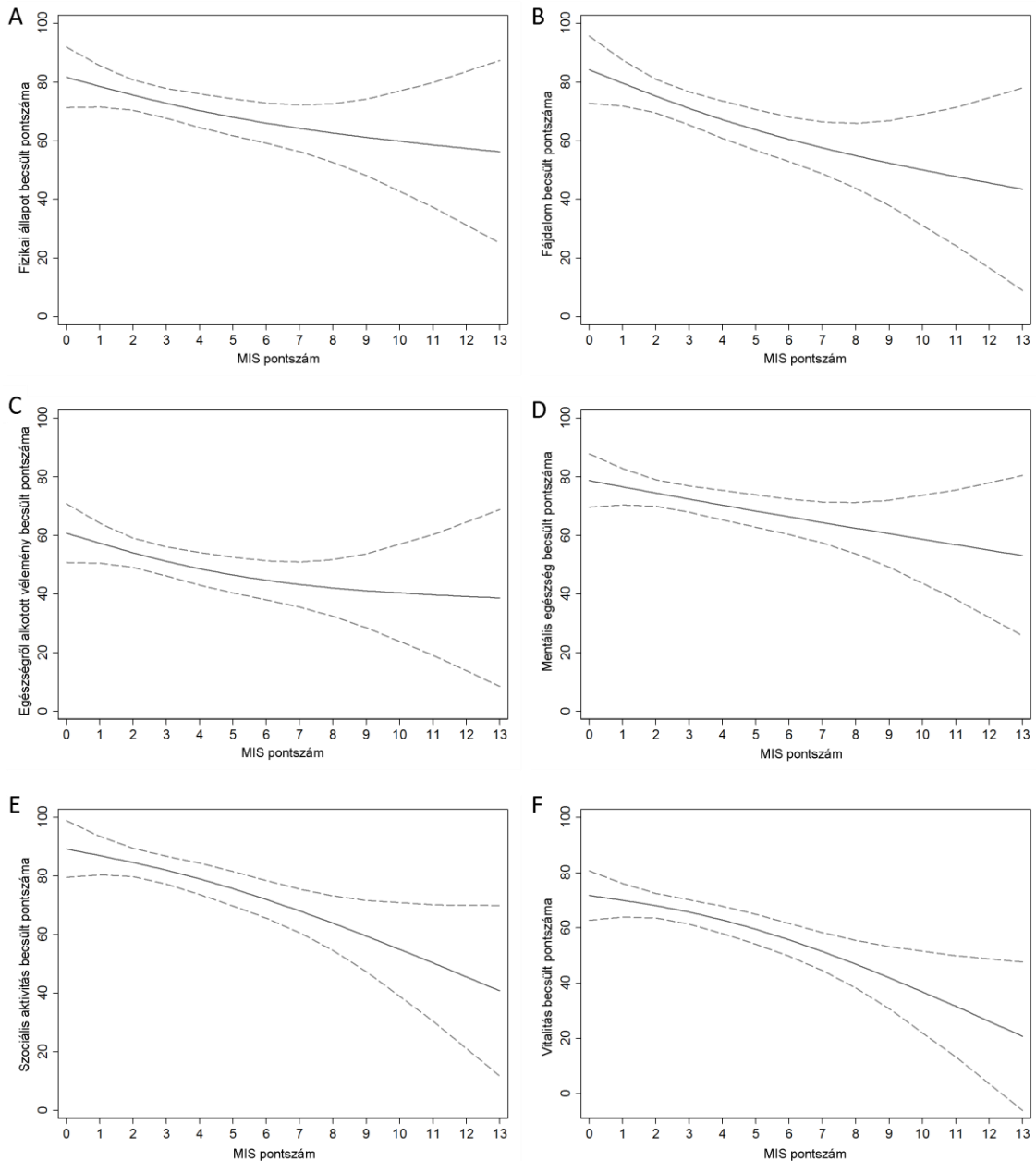
Életminőség domének	Alacsony MIS (n=57) Medián (IQR)	Magas MIS (n=43) Medián (IQR)	P
Életminőség-összpontszámok (SF-36)			
SF-36 Fizikális ÉM-összpontszám	46 (13)	41 (16)	0.092
SF-36 Mentális ÉM-összpontszám	56 (13)	46 (18)	0.011
Általános életminőség domének (SF-36)			
Fizikai állapot	80 (35)	70 (43)	0.056
Fizikai szerepvállalás	75 (50)	63 (100)	0.197
Fájdalom	78 (32)	68 (45)	0.008
Saját egészségről alkotott vélemény	50 (40)	45 (35)	0.150
Érzelmi szerepvállalás	100 (33)	67 (100)	0.033
Mentális egészség	80 (20)	66 (30)	0.008
Szociális aktivitás	88 (25)	75 (50)	0.014
Vitalitás	70 (25)	58 (23)	0.011
Vesebetegség-specifikus domének			
Tünetek	89 (16)	82 (23)	0.033
Vesebetegség hatásai	88 (19)	81 (22)	0.106
Vesebetegség terhe	81 (38)	84 (41)	0.615
Alvás	75 (23)	68 (30)	0.061

A csoportbontásban található különbségek ellenére, amennyiben az életminőség pontszámokat folyamatos változóként kezeltük, egy kivétellel az összes domén mentén, közepesen erős, negatív korrelációt találtunk a mért MIS pontszámmal (**6. táblázat**).

6. táblázat A KDQoL-SFTM domének és a MIS pontszámok közötti korreláció

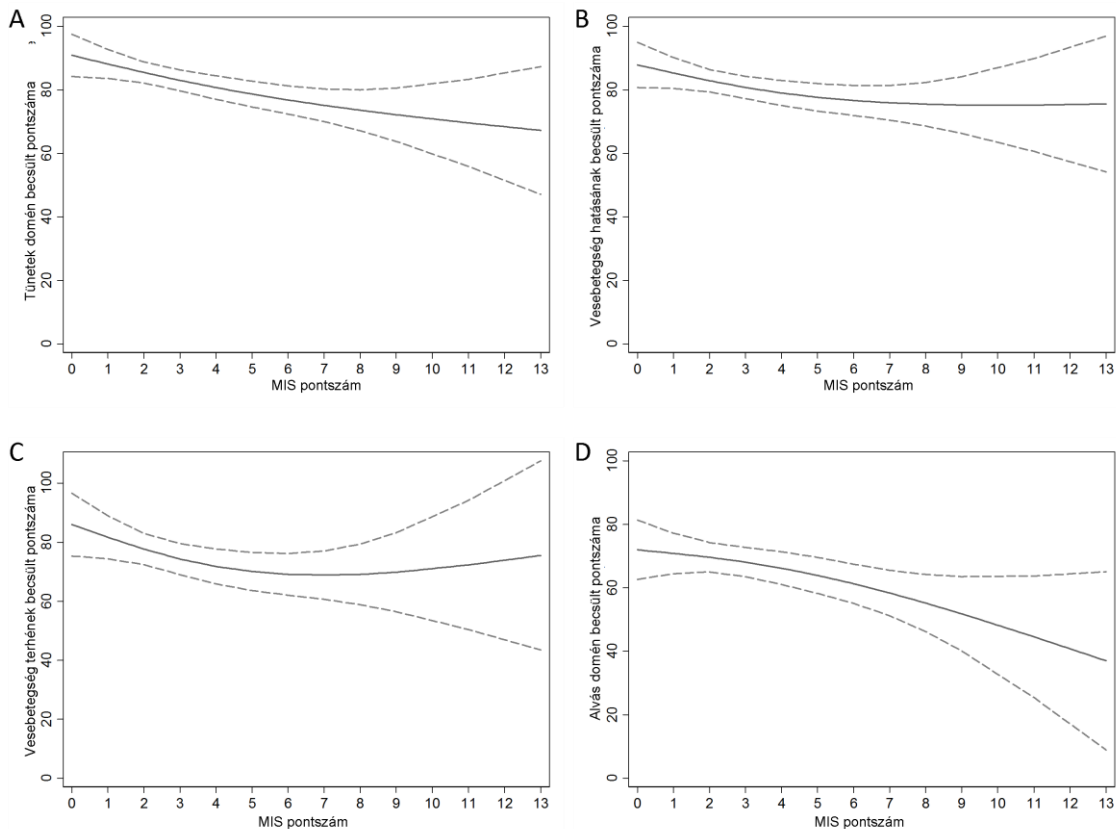
A KDQoL-SFTM domének	Spearman-rho a MIS pontszámmal	p
Fizikai állapot	-0.227	0.026
Fizikai szerepvállalás	-0.200	0.050
Fájdalom	-0.320	0.001
Saját egészségről alkotott vélemény	-0.244	0.016
Érzelmi szerepvállalás	-0.248	0.015
Mentális egészség	-0.267	0.008
Szociális aktivitás	-0.296	0.003
Vitalitás	-0.329	0.001
Tünetek	-0.296	0.003
Vesebetegség hatásai	-0.230	0.023
Vesebetegség terhe	-0.161	0.115
Alvás	-0.226	0.026

Az ÉM kérdőív általános részét képező domének és a MIS vizsgálata folyamán, az ÉM-összpontszámhoz hasonló, lineárisan csökkenő, negatív összefüggést találtunk a MIS pontszámmal, a vizsgált domének mentén (**9. ábra**).



9. ábra A KDQoL-SF™ kérdőív általános doménjei és a MIS közötti összefüggés 100 vesetranszplantált betegben lineáris regressziós modellel ábrázolva. A ábra: Fizikai állapot; B ábra: Fájdalom; C ábra: Saját egészségről alkotott vélemény, D ábra: Mentális egészség; E ábra: Szociális aktivitás; F ábra: Vitalitás

Mivel mind a magyar[135], mind az eredeti KDQoL-SFTM vesebetegséget vizsgáló alskálái tartalmaznak pszichometriailag kevésbé alkalmas részeket, a további elemzésekben csak a megbízható és hiteles doméneket vizsgáltuk. A vesebetegség-specifikus életminőség domének és a MIS pontszám között, az általános doménekhez hasonló összefüggéseket találtunk. A MIS pontszám növekedésével, a várható betegség specifikus ÉM pontszám lineárisan csökkent (**10. ábra**).



10. ábra: A KDQoL-SFTM kérdőív vesebetegség-specifikus doménjei és a MIS közötti összefüggés 100 vesetranszplantált betegben lineáris regressziós modellel ábrázolva. A panel: Tünetek; B panel: Vesebetegség hatásai; C panel: Vesebetegség terhe; D panel: Alvás

4.1.3 Többváltozós elemzés

A MIS és a rosszabb életminőség független kapcsolatának vizsgálatára többváltozós lineáris regressziós modellt építettünk. Független változóként szelektált és transzformált életminőség domének pontszámai szerepeltek. Független változóként a MIS mellett néhány klinikai és szocio-demográfiai társváltozót is beépítettünk a

modellbe: életkor, nem, bGFR, dialízis idő, foglalkoztatottság és Charlson Komorbiditási Index (**7. táblázat**).

7. táblázat A MIS és a transzformált életminőség (QoL) domének kapcsolata többváltozós lineáris regressziós modellben. A modellben a MIS érték, mint független változó értékei láthatók, ln (QoL domén pont + 10) függő változók esetén. A modellben a következő független változókra korrigáltunk: életkor, nem, bGFR, dialízis idő, Charlson Komorbiditási Index és foglalkoztatottság.

	B	B 95%-os konfidencia intervalluma		p
		Alsó	Felső	
Életminőség-összpontszámok (SF-36)				
SF-36 Fizikális ÉM-összpontszám	-0.030	-0.050	-0.009	0.006
SF-36 Mentális ÉM-összpontszám	-0.028	-0.051	-0.005	0.016
Általános életminőség domének (SF-36)				
Fizikai állapot	-0.029	-0.054	-0.004	0.022
Fizikai szerepvállalás	-0.086	-0.163	-0.008	0.031
Fájdalom	-0.056	-0.094	-0.018	0.004
Saját egészségről alkotott vélemény	-0.029	-0.062	0.004	0.087
Érzelmi szerepvállalás	-0.095	-0.176	-0.014	0.022
Mentális egészség	-0.024	-0.050	0.003	0.077
Szociális aktivitás	-0.049	-0.075	-0.023	<0.001
Vitalitás	-0.059	-0.087	-0.032	<0.001

	B	β 95%-os konfidencia intervalluma		p
		Alsó	Felső	
Vesebetegség-specifikus domének				
Tünetek	-0.023	-0.039	-0.007	0.005
Vesebetegség hatásai	-0.012	-0.029	0.005	0.179
Vesebetegség terhe	-0.018	-0.047	0.011	0.215
Alvás	-0.027	-0.055	0.001	0.056

Az eredmények közül, figyelemreméltó, hogy a MIS és a vizsgált életminőség domének közötti kapcsolat fontos társ tényezőkre való korrigálás után is független maradt. A MIS jelentőségét tovább erősíti, hogy az említett összefüggés néhány pontszámot illetően, még az életminőséget kritikusan érintő depressziós tünetegyüttesre (CES-D skála) való korrekció után is szignifikáns maradt. (**8. táblázat**)

8. táblázat A MIS és a transzformált életminőség (QoL) domének kapcsolata többváltozós lineáris regressziós modellben a depressziós tünetegyüttes figyelembevételével. A modellben a MIS érték, mint független változó értékei láthatók, ln (QoL domén pont + 10) függő változók esetén. A modellben a következő független változókra korrigáltunk: életkor, nem, bGFR, dialízis idő, Charlson Komorbiditási Index és foglalkoztatottság + a CESD pontszám

	B	β 95%-os konfidencia intervalluma		p
		Alsó	Felső	
Életminőség összpontszámok (SF-36)				
SF-36 Fizikális ÉM-összpontszám	-0.025	-0.047	-0.003	0.024
SF-36 Mentális ÉM-összpontszám	-0.122	-0.034	0.010	0.274

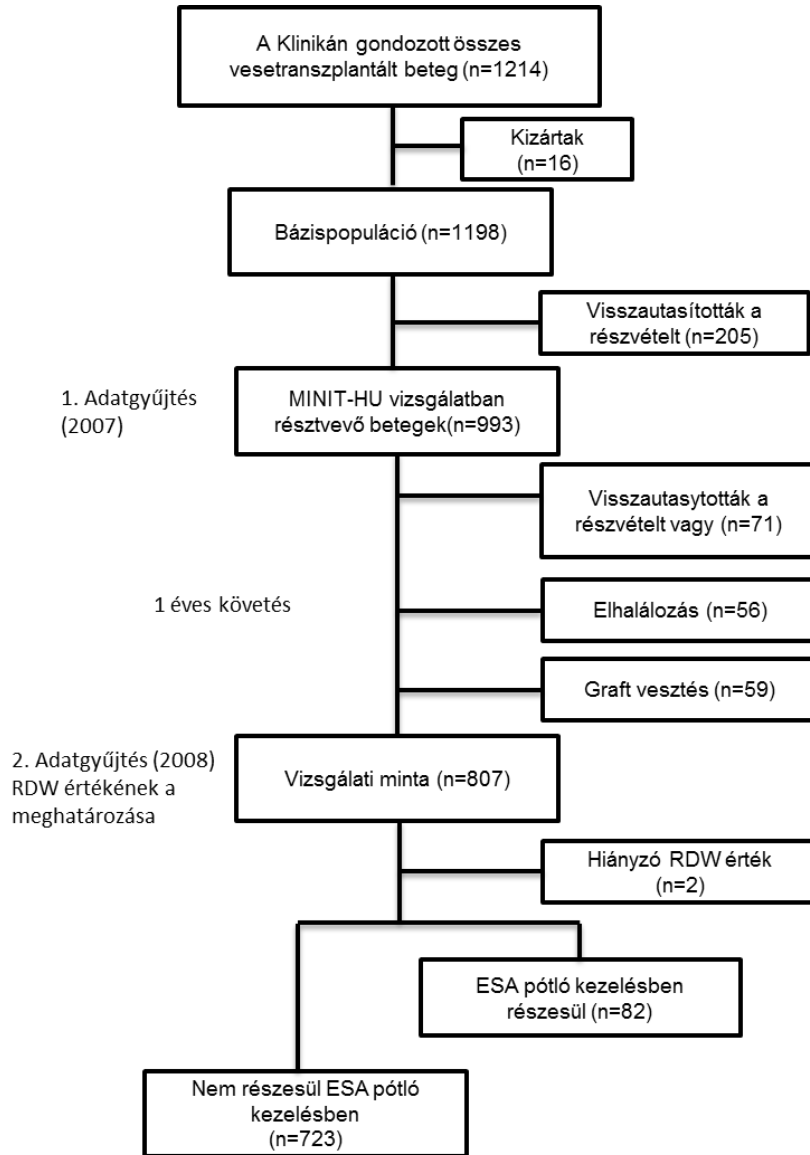
	B	β 95%-os konfidencia intervalluma		p
		Alsó	Felső	
Általános életminőség domének (SF-36)				
Fizikai állapot	-0.020	-0.046	0.006	0.135
Fizikai szerepvállalás	-0.068	-0.149	0.013	0.100
Fájdalom	-0.041	-0.080	-0.002	0.040
Saját egészségről alkotott vélemény	-0.016	-0.050	0.017	0.341
Érzelmi szerepvállalás	-0.058	-0.141	0.025	0.167
Mentális egészség	-0.004	-0.029	0.021	0.761
Szociális aktivitás	-0.031	-0.056	-0.006	0.016
Vitalitás	-0.043	-0.069	-0.016	0.002
Vesebetegség-specifikus domének				
Tünetek	-0.015	-0.030	0.001	0.068
Vesebetegség hatásai	-0.001	-0.018	0.016	0.928
Vesebetegség terhe	-0.001	-0.029	0.029	0.994
Alvás	-0.014	-0.043	0.014	0.325

4.2 A VÖRÖSVÉRTEST MÉRET VÁLTOZÉKONYSÁG (RDW) A VESEFUNKCIÓVAL VALÓ ÖSSZEFÜGGÉSÉNEK VIZSGÁLATA VESETRANSZPLANTÁLT BETEGEK KÖRÉBEN

4.2.1 A vizsgált minta alapvető bemutatása

Tanulmányunk során, a beválasztási kritériumoknak megfelelő 1214 beteg közül 16 (1%) beteg a kizárási kritériumoknak alapján nem kerülhetett a vizsgálatba. A lehetséges 1198 betegből 205 (17%) utasította vissza a vizsgálatban való részvételt, így a vizsgálat első évében az alapadatok felmérésében 993 vesetranszplantált beteg vett részt. Az RDW meghatározására a tanulmány második évében került sor. Az egy éves követés után, a vizsgálat folytatását 71 (7%) utasította vissza. Az első év folyamán 56 (6%) beteg hunyt el még működő grafftal, és 59 (6%) beteg került vissza graft

elégtelenség miatt dialízis kezelésre. Az elsődleges elemzésekből kizártuk azokat a betegeket, akik ESA pótló kezelésben részesülnek, illetve két betegnek hiányzik az RDW értéke, így végül az elsődleges vizsgálati mintánk 723, ESA kezelésben nem részesülő betegből állt. (**11. ábra**)



11. ábra A betegek kiválasztásának folyamatábrája

A vizsgálati mintát az RDW tercilis alapján, 3 megközelítően azonos elemszámú betegcsoportra osztottuk, és megvizsgáltuk, hogy a csoportok különböznek-e a vizsgált paraméterek tekintetében. A betegek részletes jellemzése, valamint a RDW tercilis szerint alkotott csoportok összehasonlítása a **9. táblázatban** látható.

Azoknak a betegeknek, akiknek az RDW értéke a legnagyobb volt, rosszabb vesefunkcióval bírtak (63.9 ± 19.3 vs. 53.6 ± 18.9 vs. 47.1 ± 18.6 ml/perc; $p < 0.001$). Szignifikánsan idősebbek voltak (46 ± 14 vs. 52 ± 12 vs. 55 ± 11 év; $p < 0.001$), több idő telt el az ESRD diagnózisa óta (110 (73) vs. 121 (79) vs. 126 (103) hónap; $p = 0.005$) és több társbetegségük volt, mint a másik két csoportba tartozó társaiknak. Továbbá, alacsonyabb hemoglobin szinttel bírtak (142 ± 14 vs. 140 ± 14 vs. 139 ± 16 g/L; $p = 0.016$) és a vasháztartás zavarára utaló eltérések is gyakoribbak voltak körükben. A harmadik tercilisbe tartozó betegeknek magasabb BMI értékeik voltak (26.4 ± 4.6 vs. 27.9 ± 5.0 vs. 27.7 ± 4.7 kg/m²; $p = 0.006$) és a centrális elhízás mértéke (haskőrfogat) is magasabb volt körükben (96 ± 13 vs. 100 ± 14 vs. 102 ± 13 cm; $p < 0.001$). Annak ellenére, hogy nagyobb BMI-vel és haskőrfogattal rendelkeztek, az emelkedett RDW-vel bíró betegek rosszabb nutríciós és gyulladási állapotban voltak, mely alacsonyabb szérumban albumin szintet (41.5 ± 3.6 vs. 41.2 ± 3.6 vs. 39 ± 3.9 g/L; $p < 0.001$) és magasabb CRP értékeket (2.4 (2.8) vs. 2.8 (3.8) vs. 4.0 (6.2) mg/L; $p < 0.001$) mg/L; $p < 0.001$) jelentett. Továbbá, emelkedett szérumban foszfát (1.01 ± 0.19 vs. 1.05 ± 0.21 vs. 1.06 ± 0.22 mmol/L; $p = 0.038$) és intakt parathormon szinteket mértünk (68.1 (29.4) vs. 78.6 (54.5) vs. 90.5 (82.0) pg/mL; $p < 0.001$) a legmagasabb RDW értékkel bíró betegcsoportban.

9. táblázat A vizsgálati minta alapvető jellemzői

	Vizsgálati minta (n=723)	RDW tercilis 1 (<13.3%) (n=215)	RDW tercilis 2 (13.3-14.0) (n=258)	RDW tercilis 3 (≥14.1%) (n=252)	P-Trend	P-ANOVA (heterogenitv/homogenitv vizsgálat)
RDW (%)	13.8±1.0	12.9±0.3	13.6±0.2	14.9±0.9	<0.001	<0.001
bGFR (CKD-EPI) (ml/perc/ 1.73 m ²)	54.3±20.0	63.9±19.3	53.6±18.9	47.1±18.6	<0.001	<0.001
Demográfiai tényezők						
Életkor (év)	51±13	46±14	52±12	55±11	<0.001	<0.001
Nem, nő (%)	41	41	48	34	0.089	0.008
Anamnézis						
Anémia jelenléte (%)	14	6	12	22	<0.001	<0.001
Magasvérnyomás jelenléte (%)	93	89	93	95	0.008	0.027
Cukorbetegség jelenléte (%)	21	13	22	26	<0.001	0.013
Koszorúér betegség jelenléte (%)	8	4	7	13	<0.001	0.001
Charlson Comorbidity index	2 (1)	2 (1)	2 (1)	2 (2)	<0.001	<0.001
Dohányzás (%)	19	20	19	20	0.958	0.683

	Vizsgálati minta (n=723)	RDW tercilis 1 (<13.3%) (n=215)	RDW tercilis 2 (13.3-14.0) (n=258)	RDW tercilis 3 (≥14.1%) (n=252)	P-Trend	P-ANOVA (heterogeneity/homogeneity vizsgálat)
Utolsó transzplantáció óta eltelt idő (hónap)	84 (75)	78 (63)	87 (81)	90 (74)	0.049	0.069
Dialízisen töltött idő (hónap)	19 (29)	18 (28)	20 (30)	22 (29)	0.074	0.092
Teljes ESRD idő (hónap)	119 (87)	110 (73)	121 (79)	126 (103)	0.005	0.003
Az ESRD kialakulásának oka (%)					0.490	0.919
krónikus GN	24	26	23	23		
krónikus TIN	13	15	13	11		
PKD	17	13	18	21		
diabéteszes nefropátia	5	3	5	6		
hipertenzív nefropátia	6	6	8	5		
egyéb vagy ismeretlen	35	37	33	34		
Hematológiai tényezők						
Férvérsejt szám (10 ⁹ /L)	7.9±2.3	7.5±2.0	7.7±2.1	8.5±2.6	<0.001	<0.001
Hemoglobin (g/L)	140±15	142±14	140±14	139±16	0.016	0.038
MCV (fL)	87±5	87±4	87±5	87±7	0.077	0.304

	Vizsgálati minta (n=723)	RDW tercilis 1 (<13.3%) (n=215)	RDW tercilis 2 (13.3-14.0) (n=258)	RDW tercilis 3 (≥14.1%) (n=252)	P-Trend	P-ANOVA (heterogeneity/homogeneity vizsgálat)
Vásháztartás markerei						
Ferritin (ng/mL)	120 (195)	131 (246)	120 (203)	117 (175)	0.005	0.004
Transzferrin (g/L)	2.37±0.44	2.35±0.42	2.37±0.41	2.38±0.48	0.404	0.731
STFR (mg/L)	3.42±1.41	2.83±0.90	3.28±1.19	4.04±1.68	<0.001	<0.001
Szérum vas (µmol/L)	17.4±9.2	19.7±10.2	18.3±9.6	14.6±6.8	<0.001	<0.001
Teljes vaskötő kapacitás (µmol/L)	51.8±12.2	50.7±12.5	51.4±12.0	53.1±12.1	0.047	0.091
Eritropoietin szint (EPO) (U/L)	10.3 (7.1)	9.4 (5.2)	10.0 (6.3)	12.0 (10.3)	<0.001	<0.001
Vaspótlás (%)	23	25	21	22	0.450	0.619
ACE gátló vagy ARB szedése (%)	31	25	33	34	0.047	0.085
Nutrició és gyulladási markerek						
BMI (kg/m ²)	27.4±4.8	26.4±4.6	27.9±5.0	27.7±4.7	0.006	0.002
Haskörfogat (cm)	99±14	96±13	100±14	102±13	<0.001	<0.001
Szérum albumin (g/L)	40.9±3.7	41.5±3.6	41.2±3.6	39±3.9	<0.001	<0.001
Összfehérje (g/L)	72.3±5.3	73.2±4.7	72.7±5.2	71.1±5.8	<0.001	<0.001

	Vizsgálati minta (n=723)	RDW tercilis 1 (<13.3%) (n=215)	RDW tercilis 2 (13.3-14.0) (n=258)	RDW tercilis 3 (≥14.1%) (n=252)	P-Trend	P-ANOVA (heterogeneity/homogeneity vizsgálat)
Összkoleszterin (mmol/L)	5.1±1.1	4.9±1.0	5.2±1.1	5.1±1.0	0.065	0.013
Triglicerid (mmol/L)	1.7 (1.4)	1.5 (1.2)	1.7 (1.4)	1.8 (1.4)	0.001	0.003
CRP (mg/L)	2.9 (4.2)	2.4 (2.8)	2.8 (3.8)	4.0 (6.2)	<0.001	<0.001
Csont- és ásványi anyagcsere markerei						
Foszfát (mmol/L)	1.04±0.21	1.01±0.19	1.05±0.21	1.06±0.22	0.038	0.047
Kalcium (mmol/L)	2.35±0.14	2.36±0.14	2.36±0.14	2.36±0.14	0.071	0.060
Parathormon (pg/mL)	77.8 (59.8)	68.1 (29.4)	78.6 (54.5)	90.5 (82.0)	<0.001	<0.001
Transzplantációval kapcsolatos adatok						
Hideg iszkémiás idő (perc)	1235±356	1201±378	1235±362	1262±329	0.135	0.185
Megkésített graft funkció (%)	25	24	24	26	0.529	0.775
Akut rejekecció epizód (%)	32	26	35	33	0.156	0.145

	Vizsgálati minta (n=723)	RDW tercilis 1 (<13.3%) (n=215)	RDW tercilis 2 (13.3-14.0) (n=258)	RDW tercilis 3 (≥14.1%) (n=252)	P-Trend	P-ANOVA (heterogeneity vizsgálat)
HLA eltérés (%)					0.812	0.945
0	1	2	1	1		
1	6	6	6	4		
2	22	22	21	21		
3	45	39	46	50		
4	21	25	20	20		
5	4	3	5	3		
6	1	3	1	1		
Immunszuppresszió						
Szteroid szedés (%)	79	70	79	85	<0.001	<0.001
Ciclosporin szedés (%)	43	41	49	39	0.522	0.062
Tacrolimus szedés (%)	47	54	43	44	0.038	0.029
Azathioprine szedés (%)	3	1	4	3	0.408	0.268
MMF szedés (%)	82	87	87	73	<0.001	<0.001
mTOR szedés (%)	9	3	6	16	<0.001	<0.001

Kiegészítő szenzitivitás elemzéseinkbe belevettük azokat a vesetranszplantált betegeket, akik ESA terápiában is részesültek. A következő táblázat a vizsgálatból kizárt ESA terápiában részesülő betegek és az elsődleges elemzésben részt vevő betegek alapadatait tartalmazza. **(10. táblázat)** Általánosságban elmondhatjuk, hogy az ESA terápiában részesülők idősebbek voltak és gyakoribb volt a női nem előfordulása. Alapvetően rosszabb vasháztartási paraméterekkel bírtak, csökkent vesefunkcióval és szignifikánsan magasabb RDW értékkel bírtak.

10. táblázat Az elsődleges elemzésbe bekerült és kizárt betegek alapvető jellemzői

	ESA kezelésben nem részesül (n=723)	ESA kezelt beteg (n=82)	P érték
RDW (%)	13.8±1.0	15.1±1.5	<0.001
bGFR (CKD-EPI) (ml/perc/1.73 m ²)	54.3±20.0	31.0±15.8	<0.001
Demográfiai tényezők			
Életkor (év)	51±13	51±14	0.408
Nem, nő (%)	41	70	<0.001
Anamnézis			
Anémia jelenléte (%)	14	69	<0.001
Magasvérnyomás jelenléte (%)	93	98	0.085
Cukorbetegség jelenléte (%)	21	22	0.813
Koszorúér betegség jelenléte (%)	8	10	0.582
Charlson komorbiditás index	2 (1)	2 (2)	0.114
Dohányzás (%)	19	15	0.305
Utolsó transzplantáció óta eltelt idő (hónap)	84 (75)	92 (71)	0.461
Dialízisen töltött idő (hónap)	19 (29)	20 (26)	0.655
Teljes ESRD idő (hónap)	119 (87)	132 (103)	0.147

	ESA kezelésben nem részesül (n=723)	ESA kezelt beteg (n=82)	P érték
Az ESRD kialakulásának oka (%)			0.635
krónikus GN	24	18	
krónikus TIN	13	17	
PKD	17	18	
diabéteszes nefropátia	5	6	
hipertenzív nefropátia	6	2	
egyéb vagy ismeretlen	35	39	
Hematológiai tényezők			
Fehérvérsejt szám ($10^9/L$)	7.9±2.3	7.0±2.4	<0.001
Hemoglobin (g/L)	140±15	117±13	<0.001
MCV (fL)	87±5	88±6	0.076
Vasháztartás markerei			
Ferritin (ng/mL)	120 (195)	125 (210)	0.011
Transzferrin (g/L)	2.37±0.44	2.08±0.52	<0.001
STFR (mg/L)	3.42±1.41	4.09±2.73	<0.001
Szérum vas ($\mu\text{mol/L}$)	17.4±9.2	15.1±12.4	0.019
Teljes vaskötő kapacitás ($\mu\text{mol/L}$)	51.8±12.2	44.5±13.2	0.091
Eritropoietin szint (EPO) (U/L)	10.3 (7.1)	14.9 (21.4)	<0.001
Vaspótlás (%)	23	70	<0.001
ACE gátló vagy ARB szedése (%)	31	50	<0.001
Nutriciós és gyulladásoz markerek			
BMI (kg/m^2)	27.4±4.8	25.2±5.4	<0.001
Haskörfogat (cm)	99±14	92±15	<0.001

	ESA kezelésben nem részesül (n=723)	ESA kezelt beteg (n=82)	P érték
Szérum albumin (g/L)	40.9±3.7	43.2±4.4	<0.001
Összfehérje (g/L)	72.3±5.3	69.7±6.0	<0.001
Összkoleszterin (mmol/L)	5.1±1.1	5.0±1.1	0.214
Triglicerid (mmol/L)	1.7 (1.4)	1.6 (1.5)	0.833
CRP (mg/L)	2.9 (4.2)	2.7 (6.5)	0.250
Csont- és ásványi anyagcsere markerei			
Foszfát (mmol/L)	1.04±0.21	1.30±0.30	<0.001
Kalcium (mmol/L)	2.35±0.14	2.31±0.16	0.003
Parathormon (pg/mL)	77.8 (59.8)	122.5 (125.1)	<0.001
Transzplantációval kapcsolatos adatok			
Hideg iszkémiás idő (perc)	1235±356	1272±238	0.184
Megkésett graft funkció (%)	25	36	0.035
Akut rejekeciós epizód (%)	32	53	<0.001
HLA eltérés (%)			0.539
0	1.3	0.0	
1	5.6	1.3	
2	21.6	23.1	
3	45.2	50.0	
4	21.3	21.8	
5	3.6	3.8	
6	1.4	0.0	
Immunszuppresszió			
Szteroid szedés (%)	79	82	0.498
Ciclosporin szedés (%)	43	30	0.027

	ESA kezelésben nem részesül (n=723)	ESA kezelt beteg (n=82)	P érték
Tacrolimus szedés (%)	47	56	0.114
Azathioprine szedés (%)	3	0	0.128
MMF szedés (%)	82	73	0.055
mTOR szedés (%)	9	16	0.119

4.2.2 Az RDW összefüggéseinek vizsgálata, univariáns elemzések

Az RDW összefüggéseit első lépésben egyváltozós korrelációs táblázatban vizsgáltuk, mely során azt találtuk, hogy az RDW számos tényezővel mutatott kapcsolatot. A korrelációs elemzések kivonatát a **11. táblázat** tartalmazza. Az RDW vizsgálata során, közepesen erős negatív korrelációt találtunk a bGFR-el ($r = -0.382$; $p < 0.001$), továbbá erős összefüggést mutatott a vasháztartás, a nutríció, a gyulladás és az ásványi anyagcsere markereivel.

11. táblázat RDW korrelációs összefüggéseinek vizsgálta 723 ESA kezelésben nem részesülő beteg körében.

Változók	Korrelációs koefficiens	P érték
bGFR (CKD-EPI) (ml/perc/ 1.73 m ²)	-0.382	<0.001
Életkor (év)	0.203	<0.001
Charlson komorbiditás index	0.218*	<0.001
Utolsó transzplantáció óta eltelt idő (hónap)	0.054*	0.131
Dialízisen töltött idő (hónap)	0.078*	0.029
Teljes ESRD idő (hónap)	0.105*	0.004
Fehérvérsejt szám (10 ⁹ /L)	0.102	0.004
Vörösvértest szám (10 ¹² /L)	-0.136	<0.001
Hemoglobin (g/L)	-0.280	<0.001
MCV (fL)	-0.028	0.429
MCH (pg)	-0.181	<0.001

Változók	Korrelációs koefficiens	P érték
Hematokrit (%)	-0.199*	<0.001
Ferritin (ng/mL)	-0.094	0.009
Transzferrin (g/L)	-0.014	0.701
STFR (mg/L)	0.425	<0.001
Szérum vas ($\mu\text{mol/L}$)	-0.160	<0.001
Teljes vaskötő kapacitás ($\mu\text{mol/L}$)	-0.011	0.760
Hypochrom retikulociták (%)	0.612*	<0.001
Mikrocitózis (%)	0.537*	<0.001
Eritropoietin szint (EPO) (U/L)	0.308*	<0.001
EPO / hemoglobin arány	0.339*	<0.001
BMI (kg/m^2)	0.028	0.424
Haskőrfogat (cm)	0.104	0.003
Szérum albumin (g/L)	-0.328	<0.001
Összfehérje (g/L)	-0.208	<0.001
Összkoleszterin (mmol/L)	0.050	0.159
Triglicerid (mmol/L)	0.144*	<0.001
CRP (mg/L)	0.201*	<0.001
Foszfát (mmol/L)	0.221	<0.001
Kalcium (mmol/L)	-0.161	<0.001
Parathormon (pg/mL)	0.262*	<0.001
Hideg iszkémiás idő (perc)	0.042	0.242
HLA eltérés száma	-0.006	0.864
* Spearman's rho		

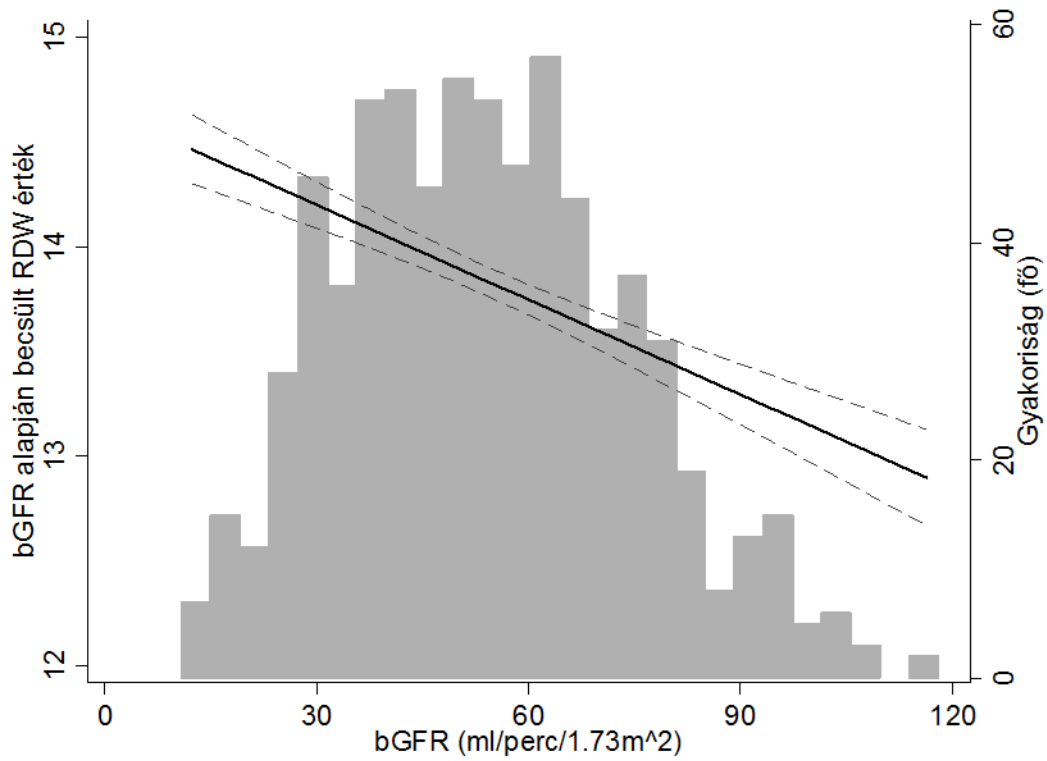
4.2.3 Az RDW összefüggéseinek vizsgálata, multivariáns elemzések

A bGFR és az RDW összefüggésének vizsgálata folyamán első lépésként többváltozós, többszintes lineáris regressziós modellt építettünk. A 723 beteg bevonásával végzett regressziós elemzés, különböző fokú korrekciós eredményeit a **12. táblázat** tartalmazza. Korrigálatlan eredmények alapján, minden 10 ml/perc csökkenés a becsült vesefunkcióban az RDW értékének a megközelítően 0.15%-os ($B_{10 \text{ ml/perc csökkenés}} = 0.151$; 95%CI: 0.116-0.186) emelkedésével járt együtt. Ez az összefüggés megmaradt, életkorra, nemre, a vesebetegség okának és fennállásának idejére, társbetegségekre, valamint immunszuppresszív terápiára történő korrekció után is ($B_{10 \text{ ml/perc csökkenés}} = 0.123$; 95%CI: 0.088-0.157). Első lépésben a vasháztartás markereire ($B_{10 \text{ ml/perc csökkenés}} = 0.087$; 95%CI: 0.054-0.120), tápláltsági és gyulladási tényezőkre ($B_{10 \text{ ml/perc csökkenés}} = 0.087$; 95%CI: 0.055-0.119) korrigáltunk. Majd csont-, ásványi anyagcsere faktorok ($B_{10 \text{ ml/perc csökkenés}} = 0.078$; 95%CI: 0.044-0.111) szerepét is vizsgáltuk, lényegi változást nem történt és az RDW, bGFR közötti inverz összefüggés megmaradt.

12. táblázat Többváltozós, többszintes lineáris regressziós vizsgálata az RDW és bGFR összefüggésének 723 ESA kezelésben nem részesülő vesetranszplantált betegben

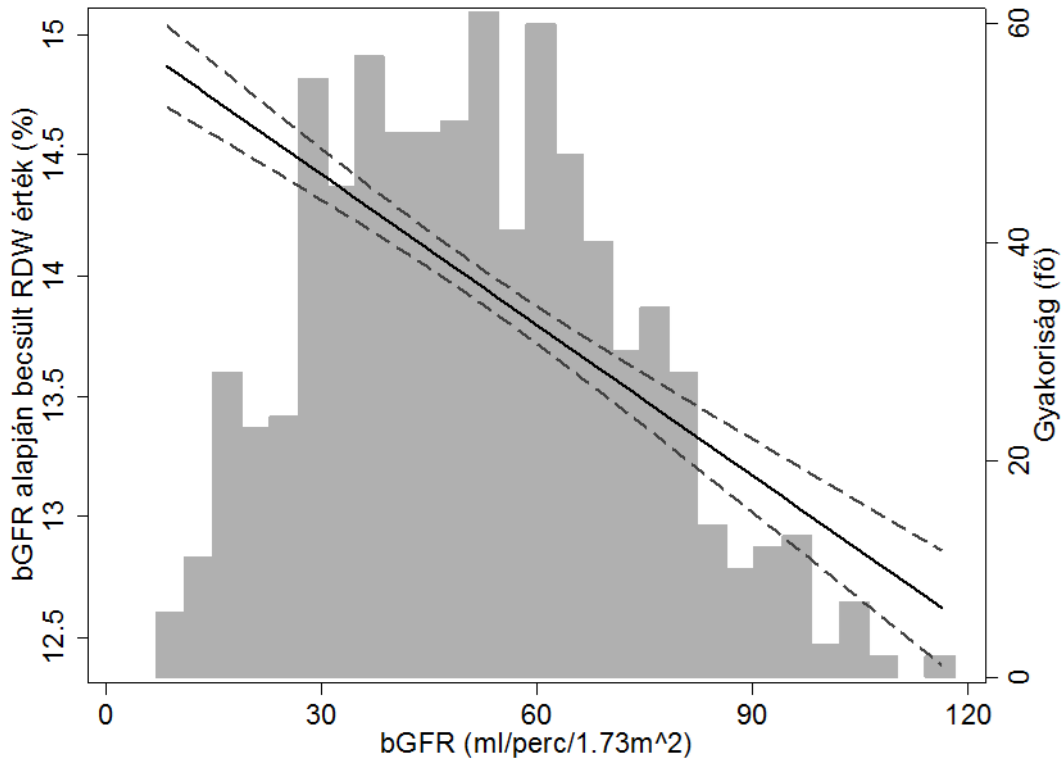
	B of eGFR	95 % Konfidencia intervallum		p érték
Korrigálatlan	0.151	0.116	0.186	<0.001
+demográfia, társbetegség, gyógyszerelés	0.123	0.088	0.157	<0.001
+vasháztartás	0.087	0.054	0.120	<0.001
+tápláltság és gyulladás	0.087	0.055	0.119	<0.001
+csont és ásványi anyagcsere	0.078	0.044	0.111	<0.001

Az RDW és a bGFR összefüggése között lineáris összefüggést találtunk a korrigálatlan (12. ábra) és társváltozókra korrigált modellben is.



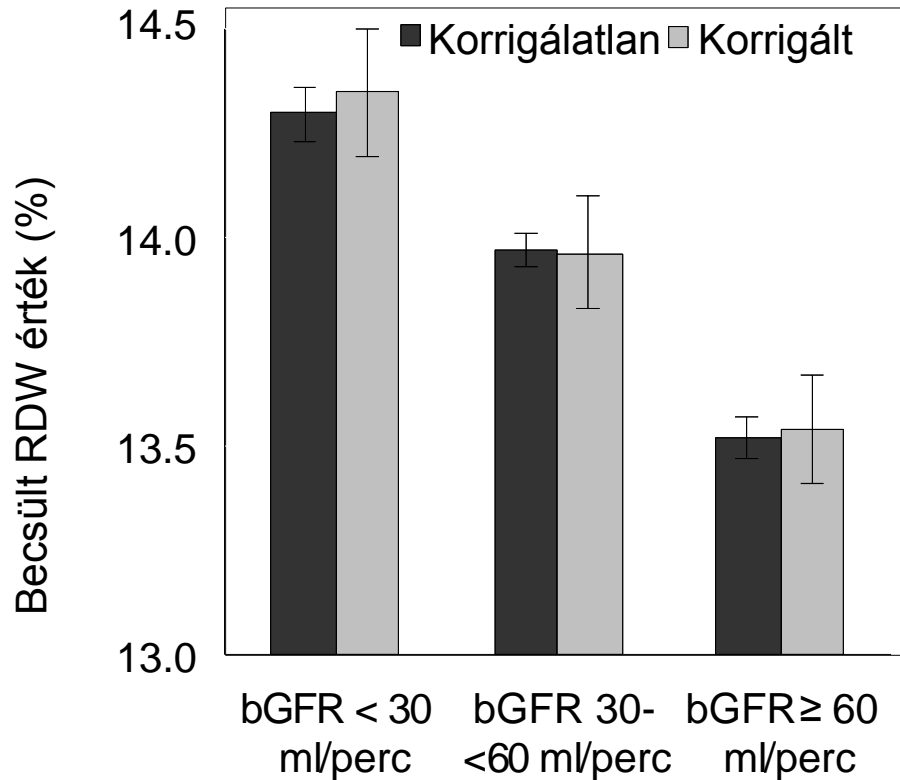
12. ábra Korrigálatlan összefüggés a bGFR és RDW érték között.

Szenzitivitás vizsgálatként az elsődleges elemzésekből kizárt, ESA terápiában részesülő betegeket (n=82) is bevontuk az elemzésekbe. Az RDW és a bGFR közötti összefüggés kvalitásában nem változott, és továbbra is a korábban talált fordított irányú összefüggést találtunk (**13. ábra**).



13. ábra RDW és bGFR összefüggése a teljes populációban

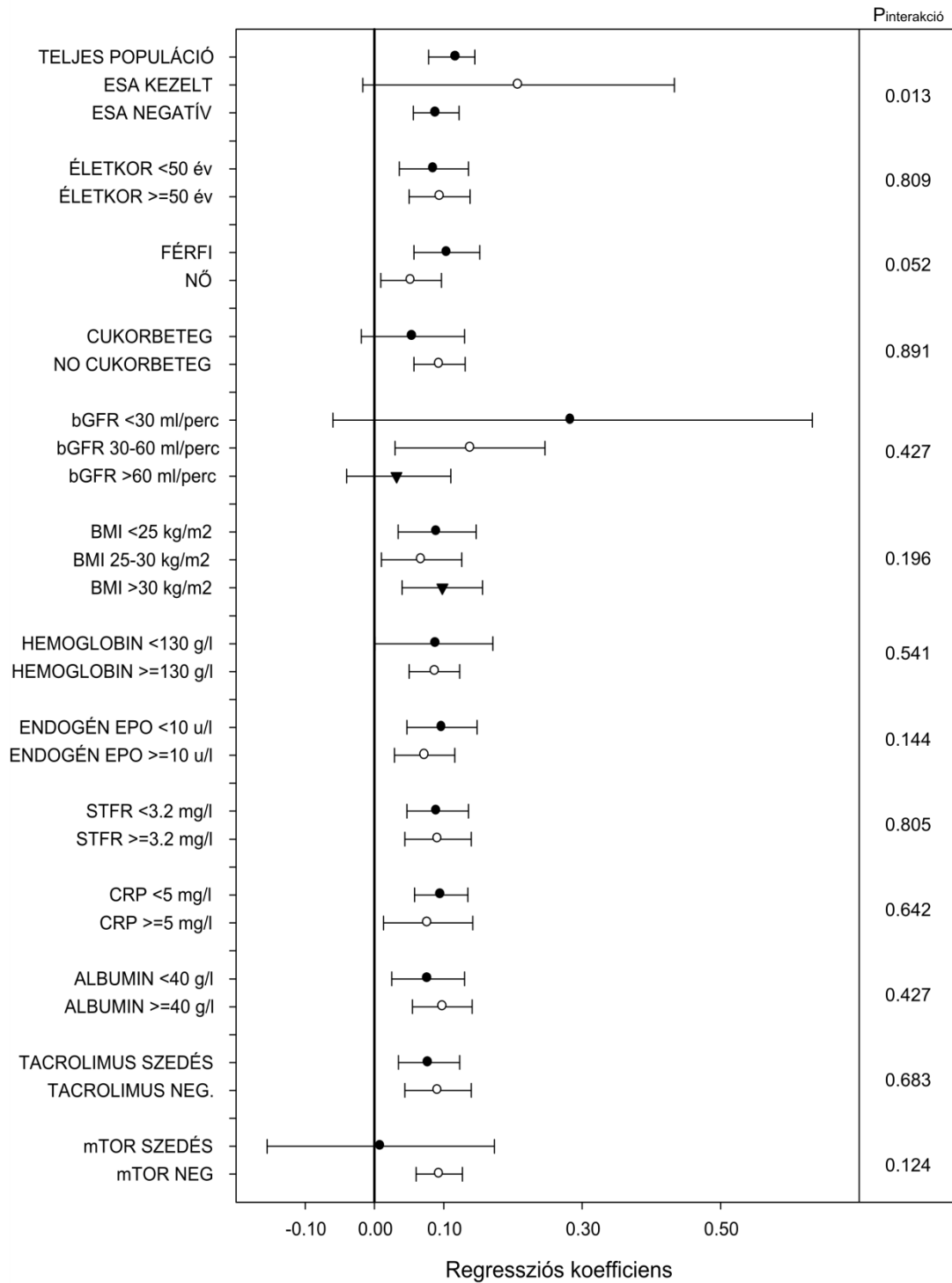
A következő lépésben, a bGFR és RDW korrigálatlan és társváltozókra korrigált összefüggéseit CKD stádiumoknak megfelelően tagoltuk. (**14. ábra**) Eredményeink azt mutatják, hogy a két tényező között lineáris összefüggés található, melyet társváltozókra történő korrekció minőségében nem módosít. Elemzésünk megerősítése érdekében, külön vizsgálat részeként a modellbe a bGFR négyzetre emelt értékét is belevettük, mely nem volt szignifikáns, így tovább erősítve azt a feltevésünk, hogy a bGFR és az RDW között lineáris az összefüggés.



14. ábra CKD stádiumok alapján stratifikált, korrigált és korrigálatlan RDW és bGFR összefüggés vizsgálat 723 ESA kezelésben nem részesülő vesetranszplantált betegben.

4.2.4 Alcsoport vizsgálat

Azért, hogy megvizsgáljuk az RDW és a bGFR közötti összefüggést mely tényezők módosíthatják, alcsoport vizsgálatot végeztünk. Az eredmények szemléltetésére Forest-plot ábrát használtuk (**15. ábra**). A korrelációs együttható pozitív értéket vett fel amennyiben az RDW és a bGFR között fordított irányú volt a kapcsolat, tehát a csökkent bGFR emelkedett RDW értékkel párosult. Elemzéseink során azt találtuk, hogy a legtöbb alcsoport esetén a becült vesefunkció és az RDW között inverz kapcsolat van. Kivétel ebben, az ESA kezelés, mely jelentős módosító tényezőnek bizonyult és az interakciós együttható szignifikáns értéket mutatott ($P_{\text{interakció}}=0.013$). A többi alcsoport esetében az interakciós vizsgálatok nem mutattak szignifikáns különbséget, így elmondhatjuk, hogy az alábbi tényezők nem módosítják a vesefunkció RDW összefüggését (életkor, nem, cukorbetegség, BMI, CKD stádium, hemoglobin szint, STFR szint, endogén EPO szint, CRP és albumin szint, valamint mTOR és tacrolimus használat).



15. ábra Az RDW 1%-kal való növekedésének (95%-os konfidencia intervallumokkal) a becsült vesefunkcióval való társváltozókra korrigált összefüggése különböző alcsoportokban, “Forest-plot” módszerével ábrázolva.

4.2.5 Az emelkedett RDW-t meghatározó tényezők

Annak érdekében, hogy megtaláljuk azokat a tényezőket melyek jelenléte vagy fennállása emelkedett RDW értéket valószínűsít, logisztikus regressziós modellt alkottunk. Független változóként az RDW-t stratifikáltuk és akkor tekintettük emelkedettnek, amennyiben az RDW >14%, a referenciának pedig ≤14%-nál kisebb RDW értéket vettük. A modellbe belevettünk minden olyan tényezőt melynek szerepe lehet. Minden társváltozóra korrigált modellben, a bGFR értékének minden 10 ml/perccel való csökkenése az emelkedett RDW jelenlétének rizikóját hordozta (OR_{10ml/perc csökkenés}: 1.267; 95%CI: 1.121-1.431; p<0.001). Azoknak a betegeknek, akiknek a vesefunkciója 3. stádiumban volt, közel kétszer akkora eséllyel rendelkeztek emelkedett RDW értékkel (OR_{eGFR 30-60ml/perc}: 1.995; 95%CI: 1.271-3.131; p=0.002), mint akiknek a bGFR értéke 60 ml/perc fölötti. Ráadásul az emelkedett RDW rizikója tovább emelkedett amennyiben a betegeknek 4-5 stádiumú vesefunkciós értékeik voltak (OR_{eGFR <30ml/perc}: 3.334; 95%CI: 1.557-7.138; p<0.001). Logisztikus regressziós eredmények alapján az idősebb életkor, a férfi nem, az ESRD tartósabb fennállása, az mTOR tartalmú gyógyszer szedése, a rosszabb tápláltsági és gyulladási faktorok mind az emelkedett RDW prediktorának bizonyultak. (**13. táblázat**).

13. táblázat Az emelkedett RDW prediktorai

	Változók	Esélyhányados (OR)	95% konfidencia intervallum		P érték
			Alsó	Felső	
Modell 1	<i>bGFR (10 ml/perc csökkenés)</i>	<i>1.267</i>	<i>1.121</i>	<i>1.431</i>	<i><0.001</i>
Modell 2*	<i>bGFR (<30 ml/perc)</i>	<i>3.334</i>	<i>1.557</i>	<i>7.138</i>	<i>0.002</i>
	<i>bGFR (30-60 ml/perc)</i>	<i>1.995</i>	<i>1.271</i>	<i>3.131</i>	<i>0.003</i>
	bGFR (>60 ml/perc, referencia)	1.000	1.000	1.000	1.000
Modell 1 társ-változói	Életkor (1 év növekedés)	1.030	1.011	1.049	0.002

Modell 1 társ- változói	Változók	Esélyhányados (OR)	95% konfidencia intervallum		P érték
			Alsó	Felső	
	Nem (női nem)	0.277	0.170	0.450	<0.001
	Charlson komorbiditás skála (1 pont növekedés)	1.117	0.996	1.253	0.058
	Teljes ESRD idő (1 hónap növekedés)	1.005	1.001	1.008	0.004
	Tacrolimus szedés	1.361	0.897	2.066	0.147
	mTOR szedés	3.646	1.811	7.340	<0.001
	ACEi vagy ARB szedés	0.986	0.649	1.496	0.946
	Vaspótlás	0.987	0.602	1.619	0.960
	Hemoglobin szint (1 mg/l növekedés)	0.981	0.965	0.998	0.025
	log[Ferritin szint] (1 növekedés)	0.779	0.640	0.948	0.013
	STFR (1 mg/l növekedés)	1.498	1.269	1.768	<0.001
	log[endogén EPO szint] (1 növekedés)	1.731	1.106	2.709	0.016
	Haskőrfogat (1cm növekedés)	0.993	0.977	1.010	0.430
	Szérum Albumin szint (1 g/l növekedés)	0.938	0.882	0.998	0.044
	Fehérvérsejt szám (1 M növekedés)	1.232	1.118	1.357	<0.001
	Limfocyta % (1% növekedés)	1.002	0.975	1.029	0.908
	log[CRP] szint (1 növekedés)	1.364	1.106	1.682	0.004
	Ca (1 mmol/l növekedés)	0.932	0.199	4.371	0.929
	P (1 mmol/l növekedés)	1.408	0.509	3.895	0.509
	log[iPTH] (1 növekedés)	1.200	0.868	1.660	0.269

*A társváltozók a 2. modellben megegyeztek a modell 1-el. A 2.modellhez tartozó társváltozók esélyhányados értékei nincsenek feltüntetve

4.3 A VÖRÖSVÉRTEST MÉRET VÁLTOZÉKONYSÁG (RDW) ÉS A MORTALITÁS KAPCSOLATÁNAK PROSPEKTÍV VIZSGÁLATA VESETRANSZPLANTÁLT BETEGEK KÖRÉBEN

4.3.1 A vizsgált minta alapvető bemutatása

A mortalitás tanulmányunkban résztvevő betegek megegyeztek az RDW és a bGFR összefüggéseit feltáró vizsgálatunkban így a vizsgálati mintát részletekbe menően nem tárgyalom. (**11. ábra**) Hasonlóan az előző vizsgálatunkhoz, az elsődleges elemzésekből kizártuk azokat a betegeket, akik ESA pótló kezelésben részesülnek, illetve két betegnek hiányzik az RDW értéke, így végül a mortalitási vizsgálati mintánk 723, ESA kezelésben nem részesülő betegből állt.

A vizsgálati mintát az RDW medián alapján, 2 megközelítően azonos elemszámú betegcsoportra osztottuk, és megvizsgáltuk, hogy a csoportok különböznek-e a vizsgált paraméterek tekintetében. A betegek részletes jellemzése, valamint a RDW medián szerint alkotott csoportok összehasonlítása az **14. táblázatban** látható. Az RDW medián feletti csoportban lévő betegek, trendszerűen idősebbek voltak (48 ± 13 vs. 54 ± 11 év; $p < 0.001$), régebben elérték a végstádiumú veseelégtelenséget (111 (77) vs. 126 (96) hónap; $p = 0.002$) és több társbetegséggel bírtak (**1. táblázat**). Továbbá, rosszabb hemoglobinszint (141 ± 14 vs. 138 ± 15 g/L; $p = 0.002$) és vasháztartási paramétereik voltak, centrális elhízásra utaló jelekkel, nagyobb haskörfogattal (97 ± 13 vs. 101 ± 13 cm; $p < 0.001$), rosszabb tápláltsági [szérum albumin (41.5 ± 3.5 vs. 39.6 ± 3.9 g/L; $p < 0.001$)] és gyulladási [CRP szint (2.5 (3.1) vs. 3.6 (5.5) mg/L; $p < 0.001$)] paraméterekkel rendelkeztek.

14. táblázat A vizsgálati minta alapvető jellemzői

	ESA kezelésben nem részesülő betegek (n=723)	RDW medián		P érték
		Alsó (RDW≤13.7) (n=364)	Felső (RDW>13.7) (n=361)	
RDW (%)	13.8±1.0	13.1±0.4	14.6±0.9	<0.001
Halálozás (%)	11	6	16	<0.001
Éltekör (év)	51±13	48±13	54±11	<0.001
Nem (nő) (%)	41	43	39	0.223
BMI (kg/m ²)	27.4±4.8	26.9±4.8	27.9±4.8	0.004
Haskörfogat (cm)	99±14	97±13	101±13	<0.001
Utolsó transzplantáció óta eltelt idő (hónap)	84 (75)	81 (72)	87 (76)	0.195
Dialízisen töltött idő (hónap)	19 (29)	18 (28)	22 (32)	0.015
Teljes ESRD idő (hónap)	119 (87)	111 (77)	126 (96)	0.002
bGFR (CKD-EPI) (ml/perc/1.73 m ²)	54.3±20.0	59.7±19.5	48.9±19.2	<0.001
Charlson Comorbidity index	2 (1)	2 (1)	3 (2)	<0.001
Magasvérnyomás jelenléte (%)	93	91	94	0.104
Cukorbetegség jelenléte (%)	21	15	27	<0.001
Koszorúér betegség jelenléte (%)	8	5	11	<0.001
Dohányzás (%)	19	20	19	0.662
Hemoglobin (g/L)	138±15	141±14	138±15	0.002

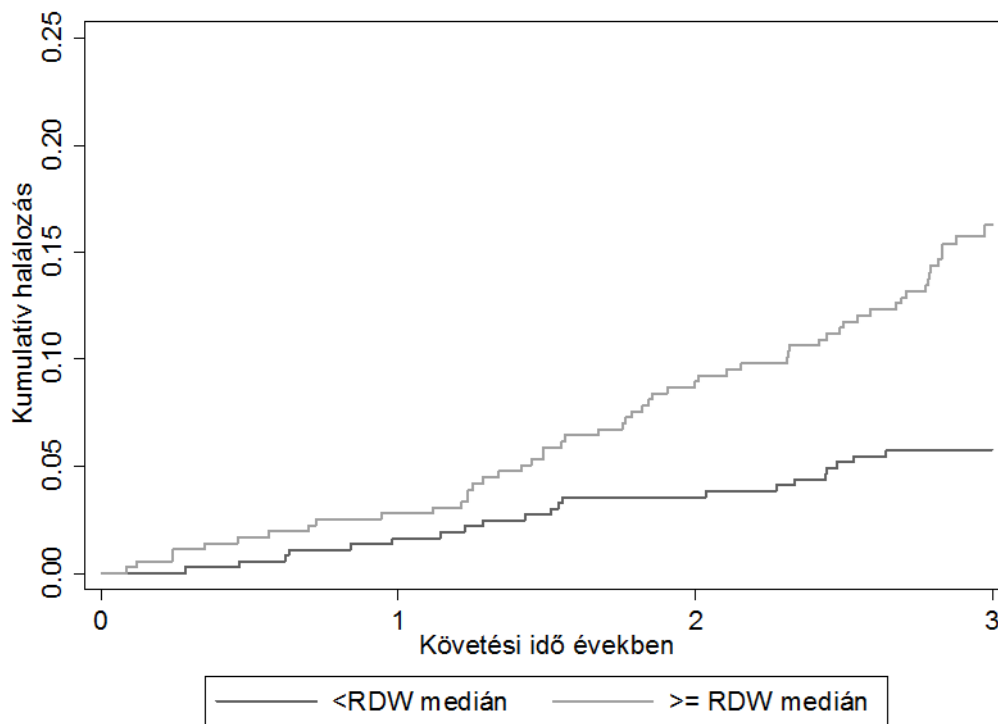
	ESA kezelésben nem részesülő betegek (n=723)	RDW medián		P érték
		Alsó (RDW≤13.7) (n=364)	Felső (RDW>13.7) (n=361)	
Ferritin (ng/mL)	120 (195)	124 (237)	119 (182)	0.032
Transzferrin (g/L)	2.37±0.44	2.37±0.41	2.37±0.47	0.429
STFR (mg/L)	3.42±1.41	3.01±1.06	3.83±1.58	<0.001
Szérum vas (μmol/L)	17.4±9.2	19.2±10.1	15.6±7.6	<0.001
Teljes vaskötő kapacitás (μmol/L)	51.8±12.2	51.1±12.2	52.5±12.2	0.072
Szérum albumin (g/L)	40.9±3.7	41.5±3.5	39.6±3.9	<0.001
CRP (mg/L)	3.0 (4.9)	2.5 (3.1)	3.6 (5.5)	<0.001
ACE gátló vagy ARB szedés (%)	31	27	36	0.006
Vaspoótlás (%)	23	22	24	0.509
Az ESRD kialakulásának oka (%)				0.115
krónikus GN	24	24	23	
krónikus TIN	13	14	11	
PKD	17	16	19	
diabéteszes nefropátia	5	3	6	
hipertenzív nefropátia	6	7	6	
egyéb vagy ismeretlen	35	36	35	
Hideg iszkémiás idő (perc)	1235±356	1209±380	1261±328	0.026
Megkésett graft funkció (%)	25	24	25	0.713
Akut rejekeciós epizód (%)	32	31	32	0.694
Panel reaktív antitest átlag (min, max)	3.9 (0.85)	4.9 (0.85)	3.2 (0.85)	0.031

	ESA kezelésben nem részesülő betegek (n=723)	RDW medián		P érték
		Alsó (RDW≤13.7) (n=364)	Felső (RDW>13.7) (n=361)	
HLA eltérés (%)				0.343
0	1	1	1	
1	6	7	5	
2	22	21	22	
3	45	41	49	
4	21	24	19	
5	4	4	3	
6	1	2	1	
Immunszuppresszió				
Szteroid szedés (%)	79	73	84	<0.001
Ciclosporin szedés (%)	43	42	44	0.500
Tacrolimus szedés (%)	47	43	50	0.039
Azathioprine szedés (%)	3	2	3	0.619
MMF szedés (%)	82	76	88	<0.001
mTOR szedés (%)	7	2	12	<0.001
HLA eltérés (%)	2	1	3	<0.001

Az előző fejezetben bemutatott, a vizsgálatból kizárt ESA terápiában részesülő betegekről általánosságban elmondhatjuk, hogy az ESA terápiában részesülők idősebbek voltak és gyakoribb volt a női nem előfordulása. Alapvetően rosszabb vasháztartási paraméterekkel bírtak, csökkent vesefunkcióval és szignifikánsan magasabb RDW értékkel bírtak.

4.3.2 Túlélés analízis

A medián 35 hónapos követési idő folyamán, az elsődleges elemzésekbe bevont 723 résztvevőből 81 beteg hunyt el és minden betegről van túléléssel kapcsolatos információnk. A nyers teljes halálozási ráta, ebbe beleértve a funkcionáló graftal és a graft vesztés követően bekövetkezett halál eseményt is, 39.3/1000 beteg/év (95% Konfidencia intervallum (95%CI): 31.6-48.9). A korrigálatlan halálozási ráta szignifikánsan magasabb volt a medián feletti “emelkedett” RDW értékkel bíró betegek körében (nyers halálozási ráta 67.4 (95%CI:54.1-84.1) vs. 20.5 (95%CI:13.5-31.1) /1000 beteg-év). A nyers halálozási adatokat, Kaplan-Meier féle kumulatív halálozási görbe segítségével a **16. ábrán** szemléltetjük.



16. ábra Kumulatív halálozás (Kaplan-Meier) alakulása RDW medián csoportok szerint 723 ESA kezelésben nem részesülő vesetranszplantált betegben.

Az RDW és a halálozás közötti összefüggés függetlenségének a vizsgálatára, Cox proporcionális regressziós modelleket alkottunk, mely eredménye a **15. táblázatban** található. A korrigálatlan eredmények alapján, minden 1% RDW

emelkedés az összhalálozás rizikóját 63%-al növelte ([HR]_{1%-os növekedés} = 1.63; 95% CI: 1.41-1.89] és [HR]_{>medián} = 2.74; 95% CI: 1.68-4.48]). Az RDW értéke és a halálozás közötti összefüggés megmaradt, akkor is ha életkorra, nemre, bGFR-re és vasháztartási paraméterekre ([HR]_{1%-os növekedés} = 1.56; 95% CI: 1.28-1.90] and [HR]_{>medián} = 1.88; 95% CI: 1.11-3.20]), illetve gyulladáshoz kapcsolódó markerekre korrigáltunk ([HR]_{1%-os növekedés} = 1.52; 95% CI: 1.23-1.89] and [HR]_{>medián} = 1.56; 95% CI: 0.90-2.67]). A végső modellben, minden olyan általunk ismert tényezőt számításba vettünk, mely a kapcsolatot gyengítheti, de minőségi változást nem hozott ([HR]_{1%-os növekedés} = 1.60; 95% CI: 1.27-2.02] and [HR]_{>medián} = 1.33; 95% CI: 0.76-2.35]).

15. táblázat Az RDW összefüggése a halálozással 723 ESA kezelésben nem részesülő vesetranszplantált betegben.

	korrigálatlan		+bGFR, életkor és nem		+vasháztartás markerei		+gyulladás markerei		Végső modell	
	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI
RDW (1 % növekedés)	1.63	1.41 - 1.89	1.50	1.27 - 1.77	1.56	1.28 - 1.90	1.52	1.23 - 1.89	1.60	1.27 - 2.02
RDW felső medián	2.74	1.68 - 4.48	2.03	1.22 - 3.37	1.88	1.11 - 3.20	1.56	0.90 - 2.67	1.33	0.76 - 2.35

A 35 hónapos követési idő alatt, 81 beteg hunyt el. A független társváltozók a **végső modellben**: életkor, nem, bGFR, vasháztartás markerei: (szérum vas, szolubilis transferrin receptor, hemoglobin, vas és folsav pótlás), gyulladásos markerei: (szérum albumin, C-reaktív protein, haskörfogat), Charlson Comorbidity index, ESRD idő, szteroid szedés, mammalian target of rapamycin (mTOR) szedés, ACEi vagy ARB szedés.

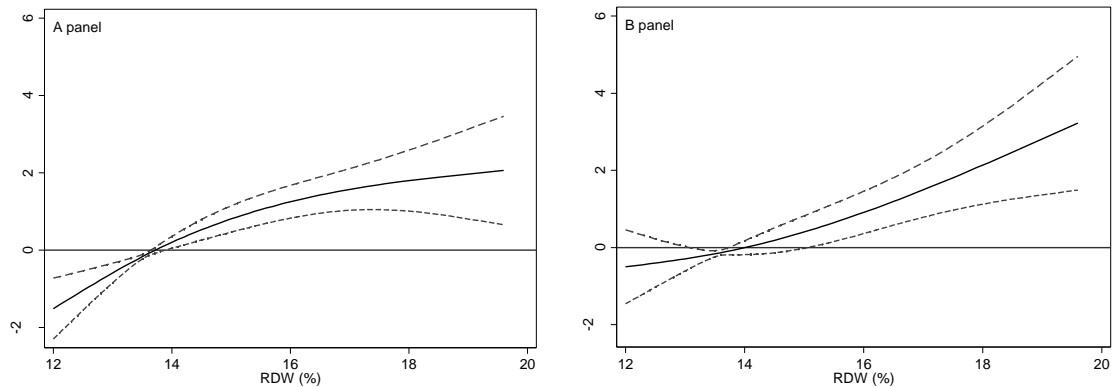
Kvalitásában megegyező eredményt kaptunk, abban az esetben is, amikor szenzitivitás vizsgálatként az elemzésbe belevettük az ESA kezelésben részesülő, elsődleges elemzésekből kizárt 82 beteget. Szenzitivitás vizsgálatként „competing risk” regressziós modellt építettünk, ahol a működő grafftal bekövetkezett halálozás (n=66) volt a vizsgált kimenetel, és a graft vesztés (n=56) „versengő” esemény. A „competing risk” elemzések során hasonló eredményeket kaptunk, mint a korábbi összmortalitás vizsgálat esetén. **(16. táblázat)**

16. táblázat Az RDW összefüggése az összhalálózással 723 ESA kezelésben nem részesülő vesetranszplantált betegben. Az összefüggést a „Fine-Gray féle competing risk” módszerrel elemeztük.

	korrigálatlan		+bGFR életkor és nem		+vasháztartás markerei		+gyulladás markerei		Végző modell	
	SHR	95% CI	SHR	95% CI	SHR	95% CI	SHR	95% CI	SHR	95% CI
RDW (1 % növekedés)	1.63	1.39 - 1.92	1.50	1.26 - 1.80	1.56	1.27 - 1.92	1.52	1.23 - 1.90	1.60	1.24 - 2.06
RDW (felső medián)	2.73	1.67 - 4.47	2.02	1.20 - 3.42	1.88	1.09 - 3.23	1.55	0.89 - 2.73	1.33	0.73 - 2.41

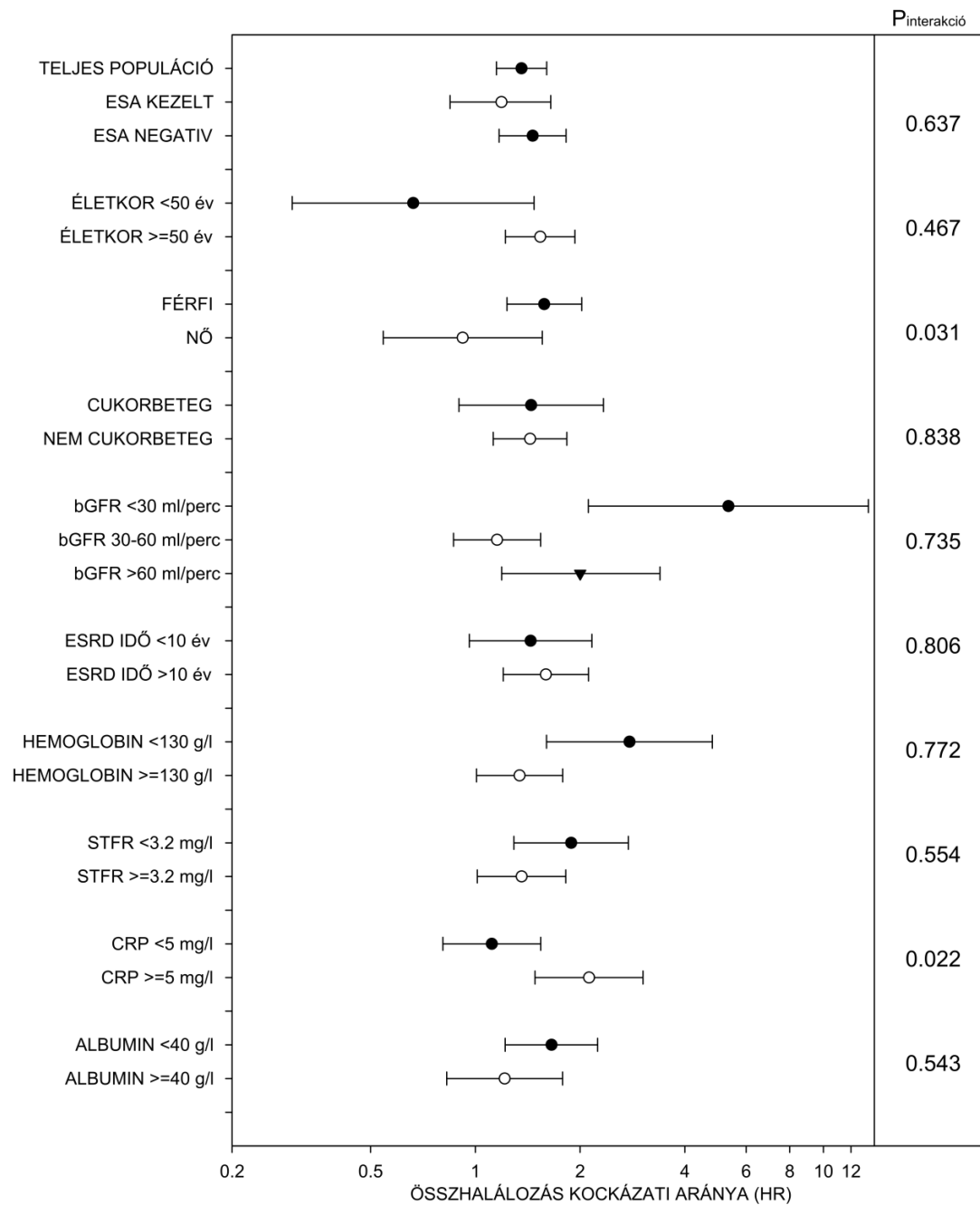
A 35 hónapos követési idő alatt, 66 beteg hunyt el működő grafttal és 56 betegnek volt graft elégtelensége. A független társváltozók a **végző modellben**: életkor, nem, bGFR, vasháztartás markerei: (szérum vas, szolubilis transferrin receptor, hemoglobin, vas és folsav pótlás), gyulladásos markerek: (szérum albumin, C-reaktív protein, haskörfogat), Charlson Comorbidity index, ESRD idő, szteroid szedés, mammalian target of rapamycin (mTOR) szedés, ACEi vagy ARB szedés.

Annak vizsgálatára, hogy az RDW érték és a halálozás közötti kapcsolatról pontosabb képet kapjunk, az RDW-t folyamatos változóként frakcionális polinómok és köbös görbe („cubic spline”) módszerének segítségével ábrázoltuk korrigálatlan és végleges modellben. (**17. ábra**)



17. ábra Az RDW és az összhalálozás összefüggése korrigálatlan (A panel) és korrigált (B panel) Cox regressziós modellben vizsgálva, 723 ESA kezelésben nem részesülő vesetranszplantált beteg körében.

Az eredményeink uniformitásának igazolására, illetve lehetséges hatásmódosító hatás felderítésére alcsoport vizsgálatot végeztünk. Minden olyan alcsoportban megvizsgáltuk az RDW és a mortalitás összefüggését, mely esetben feltételeztünk különbséget. Az **18. ábrán** az egyes HR értékek, az RDW 1%-os emelkedést mutatják be a korrigált relatív hazard és a hozzá tartozó 95% konfidencia intervallumokat. Az alábbi eredményekből az látható, hogy a legtöbb alcsoportban az emelkedő RDW a halálozási esély fokozódásával jár. Interakciós elemzéseink során egyedül a nem ($P_{\text{interakció}}=0.031$) és a CRP esetében ($P_{\text{interakció}}=0.022$) találtunk statisztikailag szignifikáns interakciót. Az életkor, cukorbetegség, CKD stádium, ESRD ideje, hemoglobin szint, szolubilis transferrin szint és az albumin szint esetében, az RDW és a halálozás közötti összefüggést statisztikailag módosító hatás jelenlétét nem sikerült kimutatni.



18. ábra Az RDW 1%-kal való növekedésének (95%-os konfidencia intervallumokkal) az összhalálózással való társváltozókra korrigált összefüggése különböző alcsoportokban, “Forest-plot” módszerével ábrázolva.

4.3.2 Az RDW prognosztikus értékének vizsgálata

Az RDW mortalitással kapcsolatos prediktív kapacitásának az elemzését először “receiver operating characteristic” (ROC) módszerével végeztük. Korrigálatlan

vizsgálatban az RDW önmagában is közepes mértékű görbe alatti területtel “area under ROC curve (AUC)” bírt (AUC = 0.689). ROC analízist eredményei alapján az általunk vizsgált ESA kezelésben nem részesülő vesetranszplantált betegek esetében az RDW 14%-os értékét javasolnánk határértéknek. A 14%-os értékhez 65%-os specificitás és 63% szenzitivitási érték tartozik, illetve 18% pozitív prediktív és 93% negatív prediktív értékkel bír.

Mind a C-statisztika, az AIC és a Likelihood-ratio értéke javult, amikor a halálozás predikciós regresszióba belevettük az RDW-t mint független tényezőt belevettük. Annak ellenére, hogy az RDW-t nélkülöző és számításba vevő AUC között csak kismértékű növekedést találtunk (0.801 vs. 0.812; $p=0.258$). A diszkriminációs, illeszkedési, és kalibrációs eredményeket a **17. táblázat** tartalmazza.

17. táblázat Mortalitással kapcsolatos modellek diszkriminációs, illeszkedési és kalibrációs értékei.

Érték		95% KI		p érték
Korrigált kockázati arány (HR) (RDW 1% növekedés) Cox proporcionális kockázati modellben	1.46	1.17	1.82	<0.001
Korrigált esélyhányados (OR) (RDW 1% növekedés) logisztikus regressziós modellben	1.54	1.18	2.01	<0.001
Illeszkedés “Goodness of Fit” - Cox regresszió				
Modell 1	C-statisztika	0.789		
	AIC	930		
	LR χ^2	91.7		<0.001
Modell 1 + RDW	C-statisztika	0.794		
	AIC	922		
	LR χ^2	101.7		<0.001
	LR-teszt	10.01		<0.001
Illeszkedés “Goodness of Fit” - Logisztikus regresszió				
Modell 1	AIC	427		
	LR χ^2	94.3		<0.001
Modell 1 + RDW	AIC	419		
	LR χ^2	104.3		<0.001
	LR-teszt	9.96		<0.001
Diszkriminációs érték				
IDI		0.021		0.028
NRI (határérték 5%, 15%)		0.117		0.002
NRI (határérték 5%, 30%)		0.118		0.003
NRI (határérték 5%, 15%, 30%)		0.189		<0.001
Modell 1-ben szereplő változók: életkor, nem, bGFR, szolubilis transferrin receptor, hemoglobin, szérum albumin, CRP, haskőrfogat, Charlson Comorbidity index, ESRD idő.				

Az RDW rizikóbecslésre való alkalmasságát egy klinikai gyakorlatba könnyebben átültethető, “net reclassification improvement (NRI)” módszerével számszerűsítettük. Az RDW korábban említett, 3 éves össz mortalitásra vonatkozó kockázati határértékek alapján, a betegek rizikóbecslését szignifikánsan javította (<5%, 5-15%, 15-30%, >30%; NRI=0.189; p<0.001). A reklaszifikációs osztályozást **18. táblázatban** mutatjuk be.

18. táblázat RDW és RDW-t nélkülöző halálozási modell eredményeit tartalmazó reklaszifikációs táblázat.

<i>Túlélők</i>		A modell+ RDW alapján jóslt kockázat				
		<i>Alacsony</i>	<i>Közép-alacsony</i>	<i>Közép-magas</i>	<i>Magas</i>	<i>Össz.</i>
A modell alapján jóslt kockázat	<i>Alacsony</i>	248	16			267
	<i>Közép-alacsony</i>	34	199	13	1	247
	<i>Közép-magas</i>		22	61	4	87
	<i>Magas</i>			6	22	28
	<i>Össz.</i>	282	237	80	27	626
<i>Elhunytak</i>		A modell + RDW alapján jóslt kockázat				
		<i>Alacsony</i>	<i>Közép-alacsony</i>	<i>Közép-magas</i>	<i>Magas</i>	<i>Össz.</i>
A modell alapján jóslt kockázat	<i>Alacsony</i>	6	2			8
	<i>Közép-alacsony</i>		17	5		22
	<i>Közép-magas</i>		1	18	6	25
	<i>Magas</i>			1	24	25
	<i>Össz.</i>	6	20	24	30	80
Az adatok az adott „A” modell és RDW alapján, a különböző rizikócsoporthoz kerültek betegek számát jelentik, elkülönítve az elhunytak és a követési időt túlélő betegeket. Az „A” modellbe bevett változók: életkor, nem, bGFR, szolubilis transferrin receptor, hemoglobin, szérum albumin, CRP, haskőrfogat, Charlson Comorbidity index, ESRD idő. A rizikócsoporthoz közti határértékek az alábbiak: 0.05, 0.15 és 0.30. Alacsony: < 5%, Közép-alacsony: 5-14%, Közép-magas: 15-29%, Magas: ≥30%						

5. MEGBESZÉLÉS

5.1 A MALNUTRÍCIÓ-GYULLADÁS SKÁLA ÉS AZ EGÉSZSÉGGEL KAPCSOLATOS ÉLETMINŐSÉG ÖSSZEFÜGGÉSÉNEK MEGBESZÉLÉSE

Vizsgálatunkban összefüggést találtunk az egészséggel kapcsolatos életminőség és a MIS között vesetranszplantált betegek körében. A kapcsolat több fontos, a betegpopuláció életminőségét befolyásoló társtényezőre való korrigálás után is megmaradt.

Korábbi tanulmányok összefüggést találtak az életminőség, a tápláltság, a gyulladásos állapot és a fehérje-energia vesztes között.[7, 147, 241, 242] Kalantar-Zadeh és munkatársai azt találták, hogy dializált betegekben az alacsony kezdeti testzsírarány és a testzsírcsökkenés rosszabb életminőséggel jár.[242, 243] Ugyancsak ismertették, hogy a SF-36 kérdőívvel felmért életminőség szignifikáns kapcsolatot mutat a tápláltság mértékével, az anémiával és a klinikai kimenetellel: a hospitalizációval, valamint a mortalitással.[147] Rambod és munkatársai publikációjukban 688 tartósan dializált betegben találtak erős kapcsolatot a MIS kvartilisek, a SF-36 domének és a mortalitás között.[7] A tápláltság és az életminőség kapcsolatát azonban még nem tanulmányozták kellő mélységében. Az olasz DIA-QOL csoport 300 dializált beteg életminőségét mérte fel a SF-36 kérdőív segítségével. Az alacsonyabb szérum albuminszint, amelyet a tápláltság jelzőjének tekinthetünk, a rosszabb életminőséghez kapcsolódó tényezők között volt.[150] Kimmel és munkatársai szintén a szérum albuminszint, az antropometriai paraméterek (felkarkerület) és az életminőség összefüggéséről számoltak be.[244, 245] Ezekhez a dializált betegek körében tapasztalt eredményekhez hasonló, erős kapcsolatot találtunk vesetranszplantált betegcsoportban is a MIS-skála és az életminőség között. A MIS ezen kívül a mortalitás, a graftvesztés, a depresszió és a poszt-transzplantációs vérszegénység erős prediktorának bizonyult vesetranszplantált betegpopulációban.[10, 15, 246]

Az ismertetett összefüggéseket többféleképpen is magyarázhatjuk. Korábbi tanulmányok már mutattak kapcsolatot a MIS és a depresszió között dializált[241, 247, 248] és transzplantált betegcsoportban[246] egyaránt. Ibrahim és El Salamony 60 beteget megvizsgálva talált összefüggést a depressziós tünetek és a fehérje-energia vesztes között.[247] Hasonló eredmények születtek törökországi vizsgálatokban is.[241,

248] Adatok támasztják alá a depresszió és az életminőség kapcsolatát végstádiumú veseelégtelen betegekben.[137, 249] Tanulmányunkban a depresszióra, mint lehetséges „confounder”-re való korrigálás után is fennállt a MIS és az életminőség közötti összefüggés. Ez bizonyítja, hogy a MIS a transzplantáltak életminőségének erős és független prediktora. A másik feltételezhető magyarázat, hogy a PEW jelenléte befolyásolhatja az alvást. Dializált betegekben a tápláltság kapcsolatban volt az alvászavarok jelenlétével.[241] Az alvászavarok az életminőséggel is kapcsolatban álltak mind dializáltakban[250, 251], mind pedig transzplantáltakban.[252] Tanulmányunkban azonban a MIS és az „Alvás” domén közötti összefüggés megszűnt, amikor a depressziót is beléptettük a modellbe. Az érelmeszesedés[253, 254] (malnutrició-inflammációs atherosclerosis szindróma) és az oxidatív stressz[255] is kapcsolatban áll a fehérje-energia veszteséssel tartósan dializált populációban. Ezek a tényezők szintén rontották a betegek életminőségét.[256, 257] A PEW az anémiával és az eritropoetin rezisztenciával[154, 161] is összefügg mind dializáltakban, mind transzplantáltakban.[10, 167] A vérszegénység és annak kezelése is befolyásolhatja a végstádiumú vesebetegek életminőségét.[258, 259]

Tudomásunk szerint ez az első tanulmány, amely a MIS és az életminőség összefüggését méri fel vesetranszplantált betegekben. Bár betegmintánk formálisan nem tekinthető reprezentatívnak (annak ellenére, hogy a beválasztott betegeket véletlenszerűen választottuk ki), a 100 résztvevő fő tulajdonságaiban hasonló az eredeti populációhoz. Sőt, hogy elemzésünk még megbízhatóbb legyen, több jelentős társtényezőre is korrigáltuk számításainkat. Betegeink egy centrumból kerültek ki, ezért eredményeink alaposabb megfontolás nélkül nem általánosíthatók. Egy másik korlát lehet, hogy a depressziót kérdőív segítségével mértük fel. További limitációként ki kell emelnünk, hogy a betegek jelentős hányada visszautasította a részvételt, de a résztvevők és a visszautasítók között nem találtunk különbséget a fő demográfiai jellemzőkben, ezért nem valószínű, hogy szisztematikus hiba torzítaná a következtetéseinket.

Összefoglalásul elmondhatjuk, hogy jelen tanulmány az első, amely a fehérje-energia veszteség és az életminőség kapcsolatát méri fel vesetranszplantált betegekben. A MIS egy költségtakarékos és könnyen alkalmazható módszer[46], mely kiválthatja a PEW mérésére alkalmas drága labor és műszerigényes eljárásokat. A vizsgálat

eredményei alapján úgy gondoljuk, hogy a klinikai protokoll részeként a MIS javítaná a vesetranszplantált betegek gondozásának színvonalát.

5.2 A VÖRÖSVÉRTEST MÉRET VÁLTOZÉKONYSÁG (RDW) A VESEFUNKCIÓVAL ÉS A MORTALITÁSSAL VALÓ ÖSSZEFÜGGÉSÉNEK MEGBESZÉLÉSE

Keresztmetszeti elrendezésben végzett, 723 prevalens, eritropoietin kezelésben nem részesülő vesetranszplantált beteg adatainak a vizsgálata során erős, független összefüggést találtunk az RDW és a becsült vesefunkció között. Minden 10 ml/perc csökkenés a becsült vesefunkcióban, az RDW értékének a 0.1%-os emelkedésével járt együtt. Továbbá, a 10 ml/perc csökkenés a vesefunkcióban 27%-al növeli az esélyét annak, hogy az RDW értéke emelkedett (>14%) lesz. Amennyiben a betegeket CKD stádiumok szerint osztottuk, a 3. stádiumú veseelégtelen betegeknek 2-szeres, a 4-5. stádiumú betegeknek több mint 3-szor nagyobb esélyük volt arra, hogy ez emelkedett RDW értékkel társuljon szemben azokkal, akiknek a vesefunkciója 60 ml/perc feletti volt. Ezek az összefüggések nem voltak egyediek semmilyen alcsoportra, és társváltozókra történő korrekció által sem csökkent a kapcsolat erőssége. Ezek alapján úgy gondoljuk, hogy a vizsgálatunk megerősíti azt a feltevést, miszerint a vesefunkció összefüggést mutat az RDW változékonyságával. Legjobb tudomásunk szerint ez az első tanulmány, mely az összefüggést vesetranszplantáltak körében vizsgálja.

Az RDW eltéréseit legkorábban Docci és munkatársai írták le, hemodializált betegek körében még 1989-ben. Az általa vizsgált kis létszámú dializált betegcsoportban azt találta, hogy szignifikánsan emelkedett az RDW az egészségesekhez képest.[260] A vesefunkció szerepét erősítette az RDW varianciájában egy nemrégiben Lippi és munkatársai által végzett epidemiológiai vizsgálat, ahol inverz kapcsolatot találtak a két tényező között.[226] Egy későbbi vizsgálat is ezt a feltevést erősíti, ugyanis egy korai vesekárosodásra utaló marker, a mikro-albuminura összefüggésére derített fényt.[261] Akut veseelégtelen betegekben az RDW szintűgy a mortalitás prediktorának bizonyult, mint krónikus kardiovaszkuláris megbetegedésekben.[262] Az általunk vizsgált vesetranszplantált betegcsoportban is az RDW a mortalitás független tényezője, növelve az összefüggés uniformitását. Következő fejezet tárgyát képezi.

Annak ellenére, hogy erős és fordított korrelációt találtunk az RDW és a becsült GFR között, nem hagyhatjuk figyelmen kívül, hogy az RDW emelkedésével kapcsolatos mutató társbetegségek, gyakran kísérik a vesebetegség megjelenését is. A csökkent vesefunkció, hasonlóan a magasabb RDW értékekhez, összefüggést mutat a kardiovaszkuláris megbetegedésekkel, a vérszegénységgel, a malnutrícióval és gyulladással, magasvérnyomás betegséggel, eltérésekkel a csont- és ásványi anyagcserében és a kedvezőtlen kimenetellel CKD betegekben.[49, 263-266] Régóta ismert, hogy a csökkent vesefunkció fokozott gyulladást és emelkedett citokin szintekkel társul.[266] A vörösvértestképzésre kedvezőtlen hatását a gyulladás nem csak közvetett úton a vas blokkolásával, de direkt úton is gátolja a csontvelőműködést.[267, 268] Továbbá, a gyulladást okozó citokinek és a tápláltsági állapot rosszabbodásával összefüggést mutat, az erythropoietin rezisztenciával hemodializált[159] és predializált betegekben.[269] Korábbi vizsgálatok többször megerősítették, hogy az RDW összefügg a gyulladással[270] és azt is, hogy RDW emelkedése hamarabb megjelenik, minthogy a hemoglobin szint az anémia klinikai definíciójába esne.[271] Az eddigi eredmények alapján valószínűsíthető, hogy az RDW és a vesefunkció közötti kapcsolat direkt és indirekt módon az erythropoesisen keresztül érvényesül. Érdekes szem előtt tartani, hogy az említett társbetegségek gyakran társulnak vesetranszplantált betegekhez.[15] A vérszegénység gyakoriságából ered, hogy maga a betegség vagy az anémia ESA kezelése, illetve a vaspótlás is az RDW varianciáját növelheti. Továbbá, renin-angiotenzin rendszer gátló[272] vagy immunosuppresszív gyógyszerek is hatással lehetnek a csontvelőre, így az RDW-re is.[273]

Feltehetően többirányú kapcsolat ellenére lehet, hogy az RDW és a becsült GFR közötti inverz összefüggést a társbetegségek közvetítik. Habár, a statisztikai elemzéseink során széleskörű korrekciót végeztünk, úgymint a vesefunkció, vasháztartás, gyulladás és malnutríció, kontrollálatlan zavaró „uncontrolled confounding” hatásuk továbbra sem teljesen kizárható. Mindenesetre az bizonyos, hogy az RDW és a bGFR közötti kapcsolat erősségét kvalitásában semmilyen tényező sem befolyásolta. Az RDW és a vesefunkció közötti kapcsolatot feltehetően több tényező együttesen határozza meg, de a potenciális patofiziológiai útvonalak még feltáratlanok és további vizsgálatokat igényelnek.

Az RDW akut veseelégtelenséggel való összefüggése végett[262], felmerült bennünk, hogy az RDW értékének az emelkedése korai, érzékeny marker. Bion és munkatársai tanulmánya alapján, lehetséges hogy az RDW a szervezet fiziológiai rezerv kapacitását tükrözi.[274] Lényegében a fiziológiai rezerv a szervezet stresszre adott válaszreakciójának az elmélete. Ezek alapján, stresszhelyzetben, ha a rezerv kapacitás kielégítő, fokozódik a sejt képződés és megnövekedett mennyiségben érett sejtek kerülnek a véráramba. Amennyiben, a rezerv kapacitás nem kielégítő, vagy már kimerült, éretlen, méretében változó (anizocitózis) vörösvértestek áramlanak ki a csontvelőből, ami az RDW közvetlen emelkedését eredményezi. Habár, a fiziológiai rezerv kapacitás elméletét akut betegségekben írták le, nem kizárt, hogy krónikus megbetegedések esetén is beszélhetünk hasonló jelenségről. Ez az elgondolás tovább erősítene azt, hogy a legtöbb esetben csak marginális eltérést találtunk az egyes tényezők (hemoglobin, gyulladáscsökkentő és vasháztartásos markerek, stb.) mentén, mégis az egyik csoportnak magasabb a másik csoportnak alacsonyabb volt az RDW értéke. Lehetséges, hogy azokban a betegekben, akikben a fiziológiai rezerv kiürült, már kisebb eltérések esetén is az RDW értéke emelkedett és fokozott a halálozási rizikó.

Miért is lehet klinikailag hasznos az RDW és a becsült GFR szoros kapcsolatának ismerete? Információk a dialízis kezdés és a graft elégtelenséget követő dialízis újraindítás idejéről még mindig ellentmondásosak. A most használatos terápiás irányelvek a dialízis kezelés időzítéséhez még mindig főleg a bGFR-t veszik alapul, és 6-10 ml/perc körül javasolják a dialízis terápia elindítását. Meglepő módon a megfigyeléses vizsgálatok, és egy randomizált, kontrollált vizsgálat is elbukott a „korai kezdés” hipotézisének igazolásában.[275] A korábban említett “fiziológiai rezerv” elmélet alapján azt gondoljuk, hogy az RDW alkalmas parameter lehet a veseelégtelen betegek korai és kései dialízis inicializálás döntéshozatalában. Ennek a hipotézisnek az igazolására fókuszált tanulmányok szükségesek. Az általunk végzett RDW-vel kapcsolatos felmérések erősségeit és limitációt később, közös fejezetben ismertetem.

Az irodalmi adatok és saját eredményeink alapján, azt gondoljuk, hogy az RDW összefügg a vesefunkcióval. Az RDW varianciájára és halálozással való összefüggésére fókuszáló vizsgálatok, CKD betegekben gyakori szív- és érrendszeri eredetű halálozással kapcsolatban új ismeretekhez vezethetnek.

5.3 A VÖRÖSVÉRTEST MÉRET VÁLTOZÉKONYSÁG (RDW) ÉS A MORTALITÁS KAPCSOLATÁNAK MEGBESZÉLÉSE

Az RDW és a halálozás közötti kapcsolatot már korábban leírták főként szívelégtelenségben szenvedő betegpopulációban, de hasonló összefüggéseket találtak más szív- és érrendszeri betegségekben is. Legkorábban Felker és munkatársai hívták fel az RDW-re a figyelmet, amikor 2007-ben, szívelégtelen betegek körében végzett kohort tanulmányukban azt találták, hogy az RDW a halálozást legerősebben meghatározó tényezők között volt [12] Később több epidemiológiai tanulmány megerősítette, hogy az emelkedett RDW a halálozás prediktora. Sőt a kezdeti krónikus megbetegedéseken felül (perifériás érbetegség, légzőszervi és malignus megbetegedések), olyan heveny lefolyású kórképekben, mint az infarktus, stroke, akut veseelégtelenség, illetve fertőzés esetén az emelkedett RDW érték a mortalitás független tényezője maradt.[262, 276-280] Később igazolták, hogy az RDW szívelégtelen betegekben, nemcsak a halálozással, hanem a betegség súlyosságával, progressziójával és az első hospitalizáció szükségességével is kapcsolatban állt.[281, 282] Az RDW és a halálozás további betegcsoporttól független uniformitására tesz tanúbizonyságot, a válogatatlan járóbetegek körében végzett felmérések.[283-285]

Habár az RDW és a mortalitás összefüggését több esetben, és több különféle kardiovaszkuláris megbetegedésben szenvedő betegcsoportban is vizsgálták, a konkrét kapcsolatra még nem derült fény. Az RDW természetéből adódik, hogy bármilyen anémia jelentős tényezője lehet a vörösvértest méret variabilitásának. Ugyanakkor, egy szívelégtelenekben végzett tanulmány azt találta, hogy azon tényezők, melyek fennállása anémiához vezethetnek, még a hemoglobinszint csökkenést megelőzően RDW értékének az emelkedésével járnak.[271] A vérszegénység fennállása igen gyakori vesetranszplantáltakban[167], így maga a betegség vagy az anémia ESA kezelése, illetve a vaspótlás is az RDW varianciáját növelheti. Továbbá, renin-angiotenzin rendszer gátló[272] vagy immunszuppresszív gyógyszerek is hatással lehetnek a csontvelőre, így az RDW-re is.[273] Több közös kapcsolat ellenére, meglehetősen kicsi különbséget találtunk az alacsony és a magas RDW értékkel bíró csoportok között, és a vizsgált betegpopuláció tagjainak nagy része nem volt klinikailag vérszegény. A fentiek alapján lehetséges, hogy az RDW emelkedése még az előtt megjelenik, mielőtt a korai stádium, enyhe anémia megjelenne.

A vérszegénység jelentékeny szerepén kívül, valószínűleg a gyulladásnak és a fehérje-energia vesztésnek is meghatározó szerepe van az RDW emelkedésében. Gyulladás hatása valószínűleg több útvonalon érvényesül. Egyrészt közvetve a vasháztartásra kifejtett kedvezőtlen hatásként, illetve közvetlenül a csontvelőben az erythrocyta őssejtek gátlásával.[267, 268] Emelkedett RDW-ről több olyan tanulmányban is beszámoltak, ahol az alapbetegség miatt a betegek rosszabb tápláltsági és gyulladásos paraméterekkel bírtak (gyulladásos bélbetegség, májbetegség, végbél tumor, és csontvelő malignus betegségei).[286-289] A gyulladás szerepét erősíti egy koronáriaérbetegségben szenvedők körében végzett felmérés, ahol azt találták, hogy az RDW szoros kapcsolatot mutatott a CRP-vel, és a mortalitás független rizikótényezői voltak.[270] Több tényező párhuzamos, szerepét erősíti egy szívelégtelen betegek körében végzett tanulmány, ahol azt találták, hogy az RDW a mortalitás és morbiditás független prediktora, függetlenül a gyulladás, alultápláltság, vesefunkció és ineffektív eritropoézisjelenlététől.[290] Korábbi felmérésünk alapján igazoltuk, hogy a fehérje-energia vesztés egy jelenlévő probléma vesetranszplantált betegekben és kapcsolatban áll a kimenetellel.[15] Hasonlóan a vérszegénységhez, a tápláltsági és gyulladásos markerek szintje magasabb volt az emelkedett RDW-vel bíró betegcsoportban, de továbbra is a normál határértéken belül maradtak. Saját elemzéseink alapján is, az RDW független szignifikáns kapcsolatot mutat a vesefunkcióval vesetranszplantált betegekben, tovább erősítve a vese funkcióromlásának lehetséges szerepét. Korábbi fejezetben már tárgyalt romló vesefunkció következtében, megjelenő és felhalmozódó urémiás toxinok, vagy az endogén erythropoietin termelés által az erythropoiesis egészséges folyamata sérül. A fentiek figyelembe vételével, a vesefunkcióra történt korrigálás után is, az RDW a halálozás független tényezője maradt. Fontos szem előtt tartan, hogy ezzel nem kizárható, hogy a gyulladás magasabb vagy tápláltság rosszabb mértéke nem volt jelen és nem járt RDW emelkedéssel. Mindenesetre, a tápláltsági és gyulladásos tényezőkre történő korrekció nem gyengítette az RDW és a mortalitás közötti összefüggést, csak megerősítette azt a feltevésünket, hogy több tényező játszik szerepet.

Annak ellenére, hogy az említett társbetegségek és az RDW között kapcsolat van, nem kizárható annak a lehetősége sem, hogy az RDW és a mortalitás közötti összefüggést, a szóban forgó komorbid tényezők közvetítik. Habár, a statisztikai

elemzéseink során több tényezőre is korrigáltunk, úgymint a vesefunkció, vasháztartás, gyulladás és malnutrició, kontrollálatlan zavaró „uncontrolled confounding” hatásuk nem kizárható. Az RDW és a halálozás közötti kapcsolatot feltehetően több tényező együttesen határozza meg, de a potenciális patofiziológiai útvonalak még feltáratlanok és további vizsgálatokat igényelnek.

A vesetranszplantáltak jobb életkilátásokkal bírnak, mint dializált társaik, a várható élettartamuk továbbra is az átlagpopulációs értékek alatt marad.[223] A rizikóbecslés kiváló eszköze lehet annak, hogy a meglévő módszerekkel és tudásunkkal javítsuk a klinikai kimenetelt. Jól működő rizikóbecsléssel képesek lehetünk a veszélyeztetett betegek időbeli kiszűrésére és a szükséges terápiás beavatkozások elkezdésére. Ezért beteghalálozás rizikóbecslésére vonatkozó elemzéseket végeztünk, hogy kiderítsük az RDW képes-e többlet információval szolgálni. Analíziseink során, olyan tényezőket vettünk számításba melyek ismert összefüggésben állnak a halálozással. Eredményeink alapján az RDW bizonyítottan képes a mortalitás predikciós modellek pontosságát javítani. Reklasszifikációs elemzések esetén pedig, amint az RDW szerepelt a modellben, pontosabban tudtuk a betegeket a megfelelő rizikócsoporthoz beosztani. Eddigiek alapján, azt gondoljuk, hogy az RDW, egy használható, jelenleg is a rendelkezésünkre álló, olcsó, lényegében plusz költség nélküli paraméter, aminek a vesetranszplantáltak rizikóbecslésében helye van és fontossága már a szérum albumin szinttel vetekszik. Lehet, hogy jelen a pillanatban a konkrét ok-okozati összefüggések nem egyértelműek, fókuszált vizsgálatok szükségesek a kapcsolati viszonyok feltérképezéséhez.

5.3.1 Vizsgálatok eredményeinek limitációi

Vizsgálatunk kiemelkedő a nagy betegszám és az alacsony hiányzó adatok száma miatt. Habár, a megfigyeléses vizsgálati módszer miatt megvannak a limitációi is. Sajnos emiatt ok-okozati összefüggést nem tudunk az RDW és a vesefunkció, illetve a mortalitás között bizonyítani. A betegeink csak egy transzplantációs centrumból kerültek ki, így az eredményeink nem általánosíthatók más betegcsoportokra. Hasonlóan nem kizárható a reziduális zavaró tényezők (residual confounding) szerepe, annak ellenére, hogy sok tényezőt számításba vettünk ami az RDW és a bGFR változékonyságában szerepet játszhat. Az RDW egyszeri mérése miatt, nincsenek adataink az RDW változásáról, és az adott értékek is csak egy pillanatnyi állapotot

tükröznek. A hibák lehetőségének a csökkentésére kizártunk minden olyan beteget, akinek nemrégiben vérzése volt vagy hospitalizálni kellett. Az egyszeri GFR mérés is növeli a hibalehetőséget azáltal, hogy a kreatinin szérumból becsült értékre befolyással van, a táplálkozás, az izomtömeg és a fizikai aktivitás. Az RDW halálozással való összefüggését gyengíti, hogy nincsenek információink a halálokokról, proteinuria jelenlétéről, és a kardiovaszkuláris társbetegségek részleteiről. A szív- és érrendszeri megbetegedések kiterjedt irodalma végett, azt gondoljuk, hogy az RDW a kardiovaszkuláris halálozással szoros összefüggésben van, sajnos ezt a feltevésünket bizonyítani nem tudjuk.

6. KÖVETKEZTETÉSEK

Vizsgálataink során felmértük a malnutrició-gyulladás skála összefüggését az egészséggel kapcsolatos életminőséggel vesetranszplantált betegek körében. Majd tanulmányoztuk a vörösvértest méret változékonyság összefüggéseit a vesetranszplantált betegek becsült vesefunkciójával, valamint megvizsgáltuk, hogy a kiindulási RDW érték milyen összefüggést mutat a beteg és graft kimenetelével.

Az alábbiakban összefoglaljuk új eredményeinket és a hipotézisekre kapott válaszokat.

-A malnutrició-gyulladás skála a gyulladás és a tápláltsági állapot objektív mutatóin felül is kapcsolatot mutat az egészséggel kapcsolatos életminőséggel vesetranszplantált betegekben;

-Az RDW összefüggést mutat egyes társbetegségek jelenlétével, gyulladásos és tápláltsági állapotot jellemző tényezőkkel vesetranszplantált betegek körében;

-Az RDW szoros kapcsolatban áll a vesetranszplantált betegek vesefunkciójával; - Az RDW érték számos klinikai és szocio-demográfiai változótól függetlenül is kapcsolatban áll a graftfunkcióval;

-Az RDW követéses vizsgálata során több fontos klinikai és laboratóriumi paramétertől független kapcsolatot mutat a halálozással;

-Az RDW követéses vizsgálata során egyéb fontos klinikai és laboratóriumi paramétertől függetlenül, önálló és járulékos prognosztikus értékkel bír a betegek halálozási rizikóbecslésében;

Eredményeinket összefoglalva elmondható, hogy a malnutrició-gyulladás skála, nemcsak dializált, hanem vesetranszplantált betegek körében is összefüggést mutat az egészséggel kapcsolatos életminőséggel. A modern medicinában előtérbe kerülő beteg életminőség emelésében segítségünkre lehet, a MIS kérdőív, mely megbízható információt nyújt a malnutrició-gyulladás szindrómáról. Feltételezhető, hogy a skála felvételével, így a gyulladásos és malnutrició állapot monitorzásával és terápiájával, a vesetranszplantált betegek életminősége is javulna. Az egyszerűen használható és

alacsony költségű MIS és életminőség pontozóskálák alkalmasak lehetnek a klinikai gyakorlatban is.

A vizsgálatunkban másik fókuszot jelentő RDW érték szocio-demográfiai és klinikai társváltozóktól független kapcsolatot mutatott a vesetranszplantált betegek életkilátásait jelentős mértékben meghatározó vesefunkcióval. Ráadásul az RDW nemcsak független tényezője a halálozásnak, hanem saját és járulékos prognosztikus értékkel bír a betegek halálozási rizikóbecslésében. Az összefüggés pontos részletei nem ismertek, hátterében feltehetően több tényező együttes fennállása sejthető és további vizsgálatokat igényel. Az összefüggés dinamikájáról és részleteiről egyelőre nincs információ, feltehetően az RDW mint alarmizáló marker játszhatna klinikailag fontos szerepet. Vesebetegek körében a kardiovaszkuláris halálozás továbbra is magas, illetve fontos, hogy a graftfunkciót befolyásoló tényezők minél hamarabb a felszínre kerüljenek, ezért van jelentősége olyan alternatív rizikótényezők felderítésének, mint az RDW. Ezek alapján a betegellátás során már rendelkezésünkre álló, csak nem használt tényező, több fronton is hasznunkra lehet a klinikai gyakorlatban.

7. ÖSSZEFOGLALÁS

A tápláltságot és test összetételt kedvezőtlenül érintő változások, kiemelkedően gyakoriak krónikus veseelégtelen betegekben, ráadásul szoros kapcsolatot mutatnak az életminőséggel. Legtöbbször hiába sikeres a veseátültetés, a krónikus veseelégtelenség testi és mentális hatásainak egy része a sikeres transzplantáció után is fennáll. A fehérje és energiavesztő szindróma összefüggésben áll számos egyéb társbetegséggel, valamint önálló szív- és érrendszeri rizikófaktor dializált és transzplantált betegek körében. Kalantar-Zadeh és munkatársai létrehoztak a dializált betegek számára egy könnyen alkalmazható szemi kvantitatív pontozórendszert, melyet transzplantált betegekre korábban már adaptáltunk. Keresztmetszeti vizsgálatunk során e két tényező - melyek ritkábban fordulnak elő vagy javulnak az átültetést követően – összefüggéseit vizsgáltuk. Eredményeink alapján a MIS több életminőség doménnel is összefüggést mutatott, illetve ezt a kapcsolatot kvalitásában nem befolyásolta a depressziós tünetek mértéke, sem egyéb társváltozó.

Nemzetközi viszonylatban elsőként vizsgáltuk az RDW összefüggéseit vesetranszplantált betegekben. Eredményeink alapján az RDW ebben a betegcsoportban is jól tükrözte a betegek, társbetegségeit, tápláltsági és gyulladási állapotát, hematológiai státuszát, illetve kifejezetten erős összefüggést mutatott a vesefunkcióval. Vizsgálatunk prospektív részében a betegeket utánköveztük, és megvizsgáltuk az RDW halálozással mutatott kapcsolatát. Az RDW a mortalitás prediktorának bizonyult és ezt az összefüggést nem gyengítette több lehetséges közvetítő változóra való korrekció sem. Halálozásra vonatkozó rizikóbecslés alkalmasságának az elemzése során azt találtuk, hogy az RDW képes volt a prognosztikus modellt javítani. Feltehetően az RDW a rizikóbecslő modelleket, az eddig ismert komorbiditási és rizikófaktorokon felül is tovább pontosítja. Eredményeink arra hívják fel a figyelmet, hogy az életminőség és MIS skálák, feltehetően javítanák a mindennapi betegellátást, illetve az RDW jól használható lehetne, mind rizikóbecslésre, mind az általános klinikai gyakorlatban is. Annak felmérése, hogy a betegek tápláltsági és gyulladási állapotának javítása valóban javítaná-e a betegek egészséggel kapcsolatos életminőségét, illetve az RDW használata a rizikóbecslésben, valós hasznót hozna a betegeknek további, célzott vizsgálatokat igényel.

7.1. SUMMARY

Adverse changes in nutrition and body composition, also known as protein-energy wasting are common in patients with chronic kidney disease. Previous studies have shown that these changes are associated with a deterioration of a patient's quality of life. In most cases, despite successful kidney transplantation, most of the CKD-related mental and physical problems may persist. PEW is associated with many comorbidities, and a cardiovascular risk factor in dialysed and kidney transplant recipients. Kalantar-Zadeh et al. developed the Malnutrition Inflammation Score (MIS), an easy to use, semi-quantitative scale for measuring PEW in hemodialysis patients, which we have adapted for use in kidney transplant recipients. In a cross sectional study of kidney transplant recipients, we have analyzed the association of PEW (using MIS) with QoL. According to our results, MIS is associated with many QoL domains and the association was not abrogated by other factors or even symptoms of depression.

Red Blood Cell Width (RDW), a measure of heterogeneity in the size of circulating erythrocytes, has shown to be a useful marker for predicting mortality in the general population. We have been the first to report on associations of RDW with mortality outcomes and other markers in kidney transplant recipients. In a cross sectional study of kidney transplant recipients, RDW was associated with an increased prevalence of comorbidities, worse nutritional and inflammatory status, increased rate of hematological abnormalities and also showed a strong association with decreasing renal function. In a prospective analysis of these kidney transplant recipients, RDW was associated with an increased risk of mortality, and this association was not weakened by adjusting for many possible confounders, such as comorbidities, iron deficiency, inflammation and nutritional status. In further analysis, RDW was shown to improve mortality prognostic models in kidney transplant recipients even after adjusting for comorbidities and other risk factors. The results of these studies raise awareness for the use of two markers, PEW and RDW, which can be used in improving kidney transplant recipients QoL and survival, respectively. Further studies are needed to examine if improvement in kidney transplant recipients' nutritional and inflammatory status indeed ameliorates their QoL, and whether RDW can be used in clinical practice as a successful prognostic marker to improve kidney transplant recipients' survival.

8. IRODALOMJEGYZÉK

1. Collins AJ, 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 SC, 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. (2005) 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*, 45(1 Suppl 1): A5-7, S1-280.
2. Talas MS, Bayraktar N. (2004) Kidney transplantation: determination of the problems encountered by Turkish patients and their knowledge and practices on healthy living. *J Clin Nurs*, 13(5): 580-588.
3. Lew SQ, Piraino B. (2005) Quality of life and psychological issues in peritoneal dialysis patients. *Semin Dial*, 18(2): 119-123.
4. Molnar-Varga M, Molnar MZ, Szeifert L, Kovacs AZ, Kelemen A, Becze A, Laszlo G, Szentkiralyi A, Czira ME, Mucsi I, Novak M. (2011) Health-related quality of life and clinical outcomes in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis*, 58(3): 444-452.
5. Sayin A, Mutluay R, Sindel S. (2007) Quality of life in hemodialysis, peritoneal dialysis, and transplantation patients. *Transplant Proc*, 39(10): 3047-3053.
6. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Cano N, Chauveau P, Cuppari L, Franch H, Guarnieri G, Ikizler TA, Kaysen G, Lindholm B, Massy Z, Mitch W, Pineda E, Stenvinkel P, Trevino-Becerra A, Wanner C. (2008) A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int*, 73(4): 391-398.
7. Rambod M, Bross R, Zitterkoph J, Benner D, Pithia J, Colman S, Kovesdy CP, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. (2009) Association of Malnutrition-Inflammation Score with quality of life and mortality in hemodialysis patients: a 5-year prospective cohort study. *Am J Kidney Dis*, 53(2): 298-309.

8. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, Humphreys MH. (2001) A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 38(6): 1251-1263.
9. Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Block G, Avram MM, Kopple JD. (2003) Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis*, 42(5): 864-881.
10. 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. (2011) Association between the malnutrition-inflammation score and post-transplant anaemia. *Nephrol Dial Transplant*, 26(6): 2000-2006.
11. Remport A, Molnar MZ, Ambrus C, Keszei A, Torok S, Vamos EP, Kiss I, Jaray J, Novak M, Rosivall L, Mucsi I. (2010) Impaired renal function is associated with mortality in kidney-transplanted patients. *Int Urol Nephrol*, 42(3): 799-809.
12. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, Shaw LK, McMurray JJ, Pfeffer MA, Swedberg K, Wang D, Yusuf S, Michelson EL, Granger CB, Investigators C. (2007) Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. *J Am Coll Cardiol*, 50(1): 40-47.
13. Allen LA, Felker GM, Mehra MR, Chiong JR, Dunlap SH, Ghali JK, Lenihan DJ, Oren RM, Wagoner LE, Schwartz TA, Adams KF, Jr. (2010) Validation and potential mechanisms of red cell distribution width as a prognostic marker in heart failure. *J Card Fail*, 16(3): 230-238.
14. Pascual-Figal DA, Bonaque JC, Manzano-Fernandez S, Fernandez A, Garrido IP, Pastor-Perez F, Lax A, Valdes M, Januzzi JL. (2012) Red blood cell distribution width predicts new-onset anemia in heart failure patients. *Int J Cardiol*, 160(3): 196-200.
15. 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. (2011) Association of the malnutrition-inflammation score with clinical outcomes in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis*, 58(1): 101-108.

16. Kotler DP. (2000) Nutritional alterations associated with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 25 Suppl 1: S81-87.
17. Schwenk A, Macallan DC. (2000) Tuberculosis, malnutrition and wasting. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 3(4): 285-291.
18. Laviano A, Meguid MM, Preziosa I, Rossi Fanelli F. (2007) Oxidative stress and wasting in cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 10(4): 449-456.
19. Kalantar-Zadeh K, Block G, McAllister CJ, Humphreys MH, Kopple JD. (2004) Appetite and inflammation, nutrition, anemia, and clinical outcome in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr*, 80(2): 299-307.
20. Wang AY, Sea MM, Tang N, Sanderson JE, Lui SF, Li PK, Woo J. (2004) Resting energy expenditure and subsequent mortality risk in peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 15(12): 3134-3143.
21. Mitch WE. (2006) Proteolytic mechanisms, not malnutrition, cause loss of muscle mass in kidney failure. *J Ren Nutr*, 16(3): 208-211.
22. Mak RH, Cheung W. (2007) Therapeutic strategy for cachexia in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 16(6): 542-546.
23. Cano NJ, Fouque D, Roth H, Aparicio M, Azar R, Canaud B, Chauveau P, Combe C, Laville M, Lerverve XM, French Study Group for Nutrition in D. (2007) Intradialytic parenteral nutrition does not improve survival in malnourished hemodialysis patients: a 2-year multicenter, prospective, randomized study. *J Am Soc Nephrol*, 18(9): 2583-2591.
24. Cheung W, Yu PX, Little BM, Cone RD, Marks DL, Mak RH. (2005) Role of leptin and melanocortin signaling in uremia-associated cachexia. *J Clin Invest*, 115(6): 1659-1665.
25. Mak RH, Cheung W. (2006) Energy homeostasis and cachexia in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*, 21(12): 1807-1814.
26. Mak RH, Cheung W, Cone RD, Marks DL. (2006) Leptin and inflammation-associated cachexia in chronic kidney disease. *Kidney Int*, 69(5): 794-797.
27. Gunta SS, Mak RH. (2013) Ghrelin and leptin pathophysiology in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*, 28(4): 611-616.
28. Mehrotra R, Kopple JD. (2001) Nutritional management of maintenance dialysis patients: why aren't we doing better? *Annu Rev Nutr*, 21: 343-379.

29. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. (2001) Relative contributions of nutrition and inflammation to clinical outcome in dialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 38(6): 1343-1350.
30. Collins AJ, Kasiske B, Herzog C, Chen SC, 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. (2003) 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*, 42(6 Suppl 5): A5-7, S1-230.
31. Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP, Derose SF, Horwich TB, Fonarow GC. (2007) Racial and survival paradoxes in chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol*, 3(9): 493-506.
32. Evans WJ, Morley JE, Argiles J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, Jatoi A, Kalantar-Zadeh K, Lochs H, Mantovani G, Marks D, Mitch WE, Muscaritoli M, Najand A, Ponikowski P, Rossi Fanelli F, Schambelan M, Schols A, Schuster M, Thomas D, Wolfe R, Anker SD. (2008) Cachexia: a new definition. *Clin Nutr*, 27(6): 793-799.
33. Johnson AM. (1999) Low levels of plasma proteins: malnutrition or inflammation? *Clin Chem Lab Med*, 37(2): 91-96.
34. Verdery RB. (1992) Malnutrition and chronic inflammation: causes or effects of frailty? *Aging (Milano)*, 4(3): 262-263.
35. Webb P, Annis JF, Troutman SJ, Jr. (1980) Energy balance in man measured by direct and indirect calorimetry. *Am J Clin Nutr*, 33(6): 1287-1298.
36. Pollock CA, Ibels LS, Allen BJ, Ayass W, Caterson RJ, Waugh DA, Macadam C, Pennock Y, Mahony JF. (1995) Total body nitrogen as a prognostic marker in maintenance dialysis. *J Am Soc Nephrol*, 6(1): 82-88.
37. Rubin J, Flynn MA, Nolph KD. (1981) Total body potassium--a guide to nutritional health in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Clin Nutr*, 34(1): 94-98.

38. Freeman LM, Kehayias JJ, Roubenoff R. (1996) Use of dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA) to measure lean body mass, body fat, and bone mineral content (BMC) in dogs and cats. *J Vet Intern Med*, 10(2): 99-100.
39. Talluri T, Lietdke RJ, Evangelisti A, Talluri J, Maggia G. (1999) Fat-free mass qualitative assessment with bioelectric impedance analysis (BIA). *Ann N Y Acad Sci*, 873: 94-98.
40. Choi HY, Lee JE, Han SH, Yoo TH, Kim BS, Park HC, Kang SW, Choi KH, Ha SK, Lee HY, Han DS. (2010) Association of inflammation and protein-energy wasting with endothelial dysfunction in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 25(4): 1266-1271.
41. Wilson MM, Thomas DR, Rubenstein LZ, Chibnall JT, Anderson S, Baxi A, Diebold MR, Morley JE. (2005) Appetite assessment: simple appetite questionnaire predicts weight loss in community-dwelling adults and nursing home residents. *Am J Clin Nutr*, 82(5): 1074-1081.
42. Haftenberger M, Heuer T, Heidemann C, Kube F, Krems C, Mensink GB. (2010) Relative validation of a food frequency questionnaire for national health and nutrition monitoring. *Nutr J*, 9: 36.
43. Cooper BA, Bartlett LH, Aslani A, Allen BJ, Ibels LS, Pollock CA. (2002) Validity of subjective global assessment as a nutritional marker in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis*, 40(1): 126-132.
44. Kalantar-Zadeh K, Kleiner M, Dunne E, Lee GH, Luft FC. (1999) A modified quantitative subjective global assessment of nutrition for dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 14(7): 1732-1738.
45. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, Humphreys MH. (2001) A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases*, 38(6): 1251-1263.
46. 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. (2010) Evaluation of the malnutrition-inflammation score in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis*, 56(1): 102-111.

47. Wolfson M, Strong CJ, Minturn D, Gray DK, Kopple JD. (1984) Nutritional status and lymphocyte function in maintenance hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr*, 39(4): 547-555.
48. Fiedler R, Jehle PM, Osten B, Dorligschaw O, Girndt M. (2009) Clinical nutrition scores are superior for the prognosis of haemodialysis patients compared to lab markers and bioelectrical impedance. *Nephrol Dial Transplant*, 24(12): 3812-3817.
49. Kopple JD, Greene T, Chumlea WC, Hollinger D, Maroni BJ, Merrill D, Scherch LK, Schulman G, Wang SR, Zimmer GS. (2000) Relationship between nutritional status and the glomerular filtration rate: results from the MDRD study. *Kidney Int*, 57(4): 1688-1703.
50. Kopple JD, Berg R, Houser H, Steinman TI, Teschan P. (1989) Nutritional status of patients with different levels of chronic renal insufficiency. Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Group. *Kidney Int Suppl*, 27: S184-194.
51. Hollingdale R, Sutton D, Hart K. (2008) Facilitating dietary change in renal disease: investigating patients' perspectives. *J Ren Care*, 34(3): 136-142.
52. Paes-Barreto JG, Silva MI, Qureshi AR, Bregman R, Cervante VF, Carrero JJ, Avesani CM. (2013) Can renal nutrition education improve adherence to a low-protein diet in patients with stages 3 to 5 chronic kidney disease? *J Ren Nutr*, 23(3): 164-171.
53. Bossola M, Tazza L, Giungi S, Luciani G. (2006) Anorexia in hemodialysis patients: an update. *Kidney Int*, 70(3): 417-422.
54. Carrero JJ. (2009) Identification of patients with eating disorders: clinical and biochemical signs of appetite loss in dialysis patients. *J Ren Nutr*, 19(1): 10-15.
55. Duenhas MR, Draibe SA, Avesani CM, Sesso R, Cuppari L. (2003) Influence of renal function on spontaneous dietary intake and on nutritional status of chronic renal insufficiency patients. *Eur J Clin Nutr*, 57(11): 1473-1478.
56. Ikizler TA, Greene JH, Wingard RL, Parker RA, Hakim RM. (1995) Spontaneous dietary protein intake during progression of chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol*, 6(5): 1386-1391.

57. Akar H, Akar GC, Carrero JJ, Stenvinkel P, Lindholm B. (2011) Systemic consequences of poor oral health in chronic kidney disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol*, 6(1): 218-226.
58. Bossola M, Luciani G, Rosa F, Tazza L. (2011) Appetite and gastrointestinal symptoms in chronic hemodialysis patients. *J Ren Nutr*, 21(6): 448-454.
59. Van Vlem B, Schoonjans R, Vanholder R, De Vos M, Vandamme W, Van Laecke S, Lameire N. (2000) Delayed gastric emptying in dyspeptic chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 36(5): 962-968.
60. Lopes AA, Elder SJ, Ginsberg N, Andreucci VE, Cruz JM, Fukuhara S, Mapes DL, Saito A, Pisoni RL, Saran R, Port FK. (2007) Lack of appetite in haemodialysis patients--associations with patient characteristics, indicators of nutritional status and outcomes in the international DOPPS. *Nephrol Dial Transplant*, 22(12): 3538-3546.
61. Cheung WW, Mak RH. (2012) Melanocortin antagonism ameliorates muscle wasting and inflammation in chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol*, 303(9): F1315-1324.
62. Rodriguez-Carmona A, Perez Fontan M, Cordido F, Garcia Falcon T, Garcia-Buela J. (2000) Hyperleptinemia is not correlated with markers of protein malnutrition in chronic renal failure. A cross-sectional study in predialysis, peritoneal dialysis and hemodialysis patients. *Nephron*, 86(3): 274-280.
63. Bossola M, Muscaritoli M, Valenza V, Panocchia N, Tazza L, Cascino A, Laviano A, Liberatori M, Lodovica Moussier M, Rossi Fanelli F, Luciani G. (2004) Anorexia and serum leptin levels in hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract*, 97(3): c76-82.
64. Mak RH, Cheung W, Purnell J. (2007) Ghrelin in chronic kidney disease: too much or too little? *Perit Dial Int*, 27(1): 51-55.
65. Morley JE, Thomas DR. (2008) Cachexia: new advances in the management of wasting diseases. *J Am Med Dir Assoc*, 9(4): 205-210.
66. Utaka S, Avesani CM, Draibe SA, Kamimura MA, Andreoni S, Cuppari L. (2005) Inflammation is associated with increased energy expenditure in patients with chronic kidney disease. *Am J Clin Nutr*, 82(4): 801-805.

67. Avesani CM, Trolonge S, Deleaval P, Baria F, Mafra D, Faxen-Irving G, Chauveau P, Teta D, Kamimura MA, Cuppari L, Chan M, Heimbürger O, Fouque D. (2012) Physical activity and energy expenditure in haemodialysis patients: an international survey. *Nephrol Dial Transplant*, 27(6): 2430-2434.
68. Spindler SR. (2010) Caloric restriction: from soup to nuts. *Ageing Res Rev*, 9(3): 324-353.
69. Shetty PS. (1999) Adaptation to low energy intakes: the responses and limits to low intakes in infants, children and adults. *Eur J Clin Nutr*, 53 Suppl 1: S14-33.
70. Tomkins AM, Garlick PJ, Schofield WN, Waterlow JC. (1983) The combined effects of infection and malnutrition on protein metabolism in children. *Clin Sci (Lond)*, 65(3): 313-324.
71. Myron Johnson A, Merlini G, Sheldon J, Ichihara K, Scientific Division Committee on Plasma Proteins IFoCC, Laboratory M. (2007) Clinical indications for plasma protein assays: transthyretin (prealbumin) in inflammation and malnutrition. *Clin Chem Lab Med*, 45(3): 419-426.
72. Cheung WW, Paik KH, Mak RH. (2010) Inflammation and cachexia in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*, 25(4): 711-724.
73. Storz P, Doppler H, Wernig A, Pfizenmaier K, Müller G. (1998) TNF inhibits insulin induced STAT5 activation in differentiated mouse muscle cells pmi28. *FEBS Lett*, 440(1-2): 41-45.
74. Langen RC, Schols AM, Kelders MC, Wouters EF, Janssen-Heininger YM. (2001) Inflammatory cytokines inhibit myogenic differentiation through activation of nuclear factor-kappaB. *FASEB J*, 15(7): 1169-1180.
75. Kaysen GA, Rathore V, Shearer GC, Depner TA. (1995) Mechanisms of hypoalbuminemia in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 48(2): 510-516.
76. Pecoits-Filho R, Carvalho MJ, Stenvinkel P, Lindholm B, Heimbürger O. (2006) Systemic and intraperitoneal interleukin-6 system during the first year of peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*, 26(1): 53-63.
77. Raj DS, Adeniyi O, Dominic EA, Boivin MA, McClelland S, Tzamaloukas AH, Morgan N, Gonzales L, Wolfe R, Ferrando A. (2007) Amino acid repletion does not decrease muscle protein catabolism during hemodialysis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 292(6): E1534-1542.

78. Raj DS, Moseley P, Dominic EA, Onime A, Tzamaloukas AH, Boyd A, Shah VO, Glew R, Wolfe R, Ferrando A. (2008) Interleukin-6 modulates hepatic and muscle protein synthesis during hemodialysis. *Kidney Int*, 73(9): 1054-1061.
79. Du J, Wang X, Miereles C, Bailey JL, Debigare R, Zheng B, Price SR, Mitch WE. (2004) Activation of caspase-3 is an initial step triggering accelerated muscle proteolysis in catabolic conditions. *J Clin Invest*, 113(1): 115-123.
80. Dogra C, Changotra H, Wedhas N, Qin X, Wergedal JE, Kumar A. (2007) TNF-related weak inducer of apoptosis (TWEAK) is a potent skeletal muscle-wasting cytokine. *FASEB J*, 21(8): 1857-1869.
81. Boivin MA, Battah SI, Dominic EA, Kalantar-Zadeh K, Ferrando A, Tzamaloukas AH, Dwivedi R, Ma TA, Moseley P, Raj DS. (2010) Activation of caspase-3 in the skeletal muscle during haemodialysis. *Eur J Clin Invest*, 40(10): 903-910.
82. Cheung WW, Rosengren S, Boyle DL, Mak RH. (2008) Modulation of melanocortin signaling ameliorates uremic cachexia. *Kidney Int*, 74(2): 180-186.
83. Hu Z, Wang H, Lee IH, Du J, Mitch WE. (2009) Endogenous glucocorticoids and impaired insulin signaling are both required to stimulate muscle wasting under pathophysiological conditions in mice. *J Clin Invest*, 119(10): 3059-3069.
84. Hotamisligil GS. (1999) The role of TNF α and TNF receptors in obesity and insulin resistance. *J Intern Med*, 245(6): 621-625.
85. Zhang L, Du J, Hu Z, Han G, Delafontaine P, Garcia G, Mitch WE. (2009) IL-6 and serum amyloid A synergy mediates angiotensin II-induced muscle wasting. *J Am Soc Nephrol*, 20(3): 604-612.
86. Schuelke M, Wagner KR, Stolz LE, Hubner C, Riebel T, Komen W, Braun T, Tobin JF, Lee SJ. (2004) Myostatin mutation associated with gross muscle hypertrophy in a child. *N Engl J Med*, 350(26): 2682-2688.
87. Mak RH, Rotwein P. (2006) Myostatin and insulin-like growth factors in uremic sarcopenia: the yin and yang in muscle mass regulation. *Kidney Int*, 70(3): 410-412.
88. Sun DF, Chen Y, Rabkin R. (2006) Work-induced changes in skeletal muscle IGF-1 and myostatin gene expression in uremia. *Kidney Int*, 70(3): 453-459.

89. Chavalitdhamrong D, Danovitch GM, Bunnapradist S. (2007) Is there a reversal of reverse epidemiology in renal transplant recipients? *Semin Dial*, 20(6): 544-548.
90. Niethammer D, Kummerle-Deschner J, Dannecker GE. (1999) Side-effects of long-term immunosuppression versus morbidity in autologous stem cell rescue: striking the balance. *Rheumatology (Oxford)*, 38(8): 747-750.
91. Price SR, Gooch JL, Donaldson SK, Roberts-Wilson TK. (2010) Muscle atrophy in chronic kidney disease results from abnormalities in insulin signaling. *J Ren Nutr*, 20(5 Suppl): S24-28.
92. DeFronzo RA, Alvestrand A, Smith D, Hendler R, Hendler E, Wahren J. (1981) Insulin resistance in uremia. *J Clin Invest*, 67(2): 563-568.
93. Pupim LB, Flakoll PJ, Majchrzak KM, Aftab Guy DL, Stenvinkel P, Ikizler TA. (2005) Increased muscle protein breakdown in chronic hemodialysis patients with type 2 diabetes mellitus. *Kidney Int*, 68(4): 1857-1865.
94. Siew ED, Pupim LB, Majchrzak KM, Shintani A, Flakoll PJ, Ikizler TA. (2007) Insulin resistance is associated with skeletal muscle protein breakdown in non-diabetic chronic hemodialysis patients. *Kidney Int*, 71(2): 146-152.
95. Brunelli SM, Thadhani R, Ikizler TA, Feldman HI. (2009) Thiazolidinedione use is associated with better survival in hemodialysis patients with non-insulin dependent diabetes. *Kidney Int*, 75(9): 961-968.
96. Mitch WE, Du J, Bailey JL, Price SR. (1999) Mechanisms causing muscle proteolysis in uremia: the influence of insulin and cytokines. *Miner Electrolyte Metab*, 25(4-6): 216-219.
97. Ding H, Gao XL, Hirschberg R, Vadgama JV, Kopple JD. (1996) Impaired actions of insulin-like growth factor 1 on protein Synthesis and degradation in skeletal muscle of rats with chronic renal failure. Evidence for a postreceptor defect. *J Clin Invest*, 97(4): 1064-1075.
98. Zheng B, Ohkawa S, Li H, Roberts-Wilson TK, Price SR. (2010) FOXO3a mediates signaling crosstalk that coordinates ubiquitin and atrogen-1/MAFbx expression during glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy. *FASEB J*, 24(8): 2660-2669.

99. Carrero JJ, Stenvinkel P. (2012) The vulnerable man: impact of testosterone deficiency on the uraemic phenotype. *Nephrol Dial Transplant*, 27(11): 4030-4041.
100. Bello AK, Stenvinkel P, Lin M, Hemmelgarn B, Thadhani R, Klarenbach S, Chan C, Zimmerman D, Cembrowski G, Strippoli G, Carrero JJ, Tonelli M. (2013) Serum Testosterone Levels and Clinical Outcomes in Male Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis*.
101. Carrero JJ, Qureshi AR, Parini P, Arver S, Lindholm B, Barany P, Heimbürger O, Stenvinkel P. (2009) Low serum testosterone increases mortality risk among male dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 20(3): 613-620.
102. Vanhorebeek I, Langouche L, Van den Berghe G. (2006) Endocrine aspects of acute and prolonged critical illness. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2(1): 20-31.
103. Zoccali C, Mallamaci F. (2013) Low Triiodothyronine: A Pathway To Coronary Calcification In Patients Maintained On Peritoneal Dialysis. *J Intern Med*.
104. Yilmaz MI, Sonmez A, Karaman M, Ay SA, Saglam M, Yaman H, Kilic S, Eyileten T, Caglar K, Oguz Y, Vural A, Yenicesu M, Zoccali C. (2011) Low triiodothyronine alters flow-mediated vasodilatation in advanced nondiabetic kidney disease. *Am J Nephrol*, 33(1): 25-32.
105. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Cutrupi S, Pizzini P. (2006) Low triiodothyronine and survival in end-stage renal disease. *Kidney Int*, 70(3): 523-528.
106. Kraut JA, Kurtz I. (2005) Metabolic acidosis of CKD: diagnosis, clinical characteristics, and treatment. *Am J Kidney Dis*, 45(6): 978-993.
107. Franch HA, Raissi S, Wang X, Zheng B, Bailey JL, Price SR. (2004) Acidosis impairs insulin receptor substrate-1-associated phosphoinositide 3-kinase signaling in muscle cells: consequences on proteolysis. *Am J Physiol Renal Physiol*, 287(4): F700-706.
108. May RC, Kelly RA, Mitch WE. (1986) Metabolic acidosis stimulates protein degradation in rat muscle by a glucocorticoid-dependent mechanism. *J Clin Invest*, 77(2): 614-621.

109. May RC, Bailey JL, Mitch WE, Masud T, England BK. (1996) Glucocorticoids and acidosis stimulate protein and amino acid catabolism in vivo. *Kidney Int*, 49(3): 679-683.
110. Kalantar-Zadeh K, Mehrotra R, Fouque D, Kopple JD. (2004) Metabolic acidosis and malnutrition-inflammation complex syndrome in chronic renal failure. *Semin Dial*, 17(6): 455-465.
111. Mak RH. (1998) Effect of metabolic acidosis on insulin action and secretion in uremia. *Kidney Int*, 54(2): 603-607.
112. Bailey JL, Wang X, England BK, Price SR, Ding X, Mitch WE. (1996) The acidosis of chronic renal failure activates muscle proteolysis in rats by augmenting transcription of genes encoding proteins of the ATP-dependent ubiquitin-proteasome pathway. *J Clin Invest*, 97(6): 1447-1453.
113. Barotfi S, Novak, M., Mucsi, I. (2004) Egészséggel kapcsolatos életminőség és krónikus veseelégtelenség. *Hipertónia és Nefrológia*, 8((1)): 20-29.
114. Rodriguez-Artalejo F, Guallar-Castillon P, Pascual CR, Otero CM, Montes AO, Garcia AN, Conthe P, Chiva MO, Banegas JR, Herrera MC. (2005) Health-related quality of life as a predictor of hospital readmission and death among patients with heart failure. *Arch Intern Med*, 165(11): 1274-1279.
115. Spertus JA, Jones P, McDonell M, Fan V, Fihn SD. (2002) Health status predicts long-term outcome in outpatients with coronary disease. *Circulation*, 106(1): 43-49.
116. Kimmel PL. (2000) Psychosocial factors in adult end-stage renal disease patients treated with hemodialysis: correlates and outcomes. *Am J Kidney Dis*, 35(4 Suppl 1): S132-140.
117. Lopez Revuelta K, Garcia Lopez FJ, de Alvaro Moreno F, Alonso J. (2004) Perceived mental health at the start of dialysis as a predictor of morbidity and mortality in patients with end-stage renal disease (CALVIDIA Study). *Nephrol Dial Transplant*, 19(9): 2347-2353.
118. Lowrie EG, Curtin RB, LePain N, Schatell D. (2003) Medical outcomes study short form-36: a consistent and powerful predictor of morbidity and mortality in dialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 41(6): 1286-1292.

119. Mapes DL, Lopes AA, Satayathum S, McCullough KP, Goodkin DA, Locatelli F, Fukuhara S, Young EW, Kurokawa K, Saito A, Bommer J, Wolfe RA, Held PJ, Port FK. (2003) Health-related quality of life as a predictor of mortality and hospitalization: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Kidney Int*, 64(1): 339-349.
120. Mapes DL, Bragg-Gresham JL, Bommer J, Fukuhara S, McKeivitt P, Wikstrom B, Lopes AA. (2004) Health-related quality of life in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*, 44(5 Suppl 2): 54-60.
121. Mendelssohn DC, Yeates KE, Ethier J, Trpeski L, Na Y, Bragg-Gresham JL, Eichleay MA, Pisoni RL, Port FK. (2007) DOPPS estimate of patient life years attributable to modifiable hemodialysis practices in Canada. *Nephrol News Issues*, 21(5): 69-70, 72, 74-66 passim.
122. Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. (1993) Measuring health-related quality of life. *Ann Intern Med*, 118(8): 622-629.
123. Novák M SA, Mucsi I. (2003) Az életminőség vizsgálatának jelentősége és gyakorlati szempontjai. *Orvosi Hetilap*, 144((21)): 1031-1038.
124. Unruh M, Yan G, Radeva M, Hays RD, Benz R, Athienites NV, Kusek J, Levey AS, Meyer KB, Group HS. (2003) Bias in assessment of health-related quality of life in a hemodialysis population: a comparison of self-administered and interviewer-administered surveys in the HEMO study. *J Am Soc Nephrol*, 14(8): 2132-2141.
125. Walters BA, Hays RD, Spritzer KL, Fridman M, Carter WB. (2002) Health-related quality of life, depressive symptoms, anemia, and malnutrition at hemodialysis initiation. *Am J Kidney Dis*, 40(6): 1185-1194.
126. Hays RD, Kallich JD, Mapes DL, Coons SJ, Carter WB. (1994) Development of the kidney disease quality of life (KDQOL) instrument. *Qual Life Res*, 3(5): 329-338.
127. McHorney CA, Kosinski M, Ware JE, Jr. (1994) Comparisons of the costs and quality of norms for the SF-36 health survey collected by mail versus telephone interview: results from a national survey. *Med Care*, 32(6): 551-567.
128. Fukuhara S, Lopes AA, Bragg-Gresham JL, Kurokawa K, Mapes DL, Akizawa T, Bommer J, Canaud BJ, Port FK, Held PJ, Worldwide Dialysis O, Practice

- Patterns S. (2003) Health-related quality of life among dialysis patients on three continents: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int*, 64(5): 1903-1910.
129. Unruh ML, Hartunian MG, Chapman MM, Jaber BL. (2003) Sleep quality and clinical correlates in patients on maintenance dialysis. *Clin Nephrol*, 59(4): 280-288.
130. Vazquez I, Valderrabano F, Fort J, Jofre R, Lopez-Gomez JM, Moreno F, Sanz-Guajardo D, Spanish Cooperative Renal Patients Quality of Life Study G. (2005) Psychosocial factors and health-related quality of life in hemodialysis patients. *Qual Life Res*, 14(1): 179-190.
131. Bakewell AB, Higgins RM, Edmunds ME. (2002) Quality of life in peritoneal dialysis patients: decline over time and association with clinical outcomes. *Kidney Int*, 61(1): 239-248.
132. Lee AJ, Morgan CL, Conway P, Currie CJ. (2005) Characterisation and comparison of health-related quality of life for patients with renal failure. *Curr Med Res Opin*, 21(11): 1777-1783.
133. Carmichael P, Popoola J, John I, Stevens PE, Carmichael AR. (2000) Assessment of quality of life in a single centre dialysis population using the KDQOL-SF questionnaire. *Qual Life Res*, 9(2): 195-205.
134. Merkus MP, Jager KJ, Dekker FW, de Haan RJ, Boeschoten EW, Krediet RT. (1999) Physical symptoms and quality of life in patients on chronic dialysis: results of The Netherlands Cooperative Study on Adequacy of Dialysis (NECOSAD). *Nephrol Dial Transplant*, 14(5): 1163-1170.
135. Barotfi S, Molnar MZ, Almasi C, Kovacs AZ, Remport A, Szeifert L, Szentkiralyi A, Vamos E, Zoller R, Eremenco S, Novak M, Mucsi I. (2006) Validation of the Kidney Disease Quality of Life-Short Form questionnaire in kidney transplant patients. *J Psychosom Res*, 60(5): 495-504.
136. Merkus MP, Jager KJ, Dekker FW, Boeschoten EW, Stevens P, Krediet RT. (1997) Quality of life in patients on chronic dialysis: self-assessment 3 months after the start of treatment. The Necosad Study Group. *Am J Kidney Dis*, 29(4): 584-592.

137. Valderrabano F, Jofre R, Lopez-Gomez JM. (2001) Quality of life in end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis*, 38(3): 443-464.
138. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, Held PJ, Port FK. (1999) Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med*, 341(23): 1725-1730.
139. Baines LS, Joseph JT, Jindal RM. (2002) Emotional issues after kidney transplantation: a prospective psychotherapeutic study. *Clin Transplant*, 16(6): 455-460.
140. Gross CR, Limwattananon C, Matthees B, Zehrer JL, Savik K. (2000) Impact of transplantation on quality of life in patients with diabetes and renal dysfunction. *Transplantation*, 70(12): 1736-1746.
141. Matas AJ, Halbert RJ, Barr ML, Helderman JH, Hricik DE, Pirsch JD, Schenkel FA, Siegal BR, Liu H, Ferguson RM. (2002) Life satisfaction and adverse effects in renal transplant recipients: a longitudinal analysis. *Clin Transplant*, 16(2): 113-121.
142. Oberbauer R, Hutchison B, Eris J, Arias M, Claesson K, Mota A, Kreis H, Kleinman L, Wang F, Chen J, Revicki DA, Rapamune Maintenance Regimen Study G. (2003) Health-related quality-of-life outcomes of sirolimus-treated kidney transplant patients after elimination of cyclosporine A: results of a 2-year randomized clinical trial. *Transplantation*, 75(8): 1277-1285.
143. Rebollo P, Ortega F, Baltar JM, Badia X, Alvarez-Ude F, Diaz-Corte C, Naves M, Navascues RA, Urena A, Alvarez-Grande J. (2000) Health related quality of life (HRQOL) of kidney transplanted patients: variables that influence it. *Clin Transplant*, 14(3): 199-207.
144. Hathaway D, Winsett R, Prendergast M, Subaiya I. (2003) The first report from the patient outcomes registry for transplant effects on life (PORTEL): differences in side-effects and quality of life by organ type, time since transplant and immunosuppressive regimens. *Clin Transplant*, 17(3): 183-194.
145. Joseph JT, Baines LS, Morris MC, Jindal RM. (2003) Quality of life after kidney and pancreas transplantation: a review. *Am J Kidney Dis*, 42(3): 431-445.

146. Burrowes JD, Larive B, Chertow GM, Cockram DB, Dwyer JT, Greene T, Kusek JW, Leung J, Rocco MV, Hemodialysis Study G. (2005) Self-reported appetite, hospitalization and death in haemodialysis patients: findings from the Hemodialysis (HEMO) Study. *Nephrol Dial Transplant*, 20(12): 2765-2774.
147. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, Humphreys MH. (2001) Association among SF36 quality of life measures and nutrition, hospitalization, and mortality in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*, 12(12): 2797-2806.
148. Lopes AA, Bragg-Gresham JL, Goodkin DA, Fukuhara S, Mapes DL, Young EW, Gillespie BW, Akizawa T, Greenwood RN, Andreucci VE, Akiba T, Held PJ, Port FK. (2007) Factors associated with health-related quality of life among hemodialysis patients in the DOPPS. *Qual Life Res*, 16(4): 545-557.
149. Dwyer JT, Larive B, Leung J, Rocco M, Burrowes JD, Chumlea WC, Frydrych A, Kusek JW, Uhlin L, Hemodialysis Study G. (2002) Nutritional status affects quality of life in Hemodialysis (HEMO) Study patients at baseline. *J Ren Nutr*, 12(4): 213-223.
150. Mingardi G, Cornalba L, Cortinovis E, Ruggiata R, Mosconi P, Apolone G. (1999) Health-related quality of life in dialysis patients. A report from an Italian study using the SF-36 Health Survey. DIA-QOL Group. *Nephrol Dial Transplant*, 14(6): 1503-1510.
151. Rocco MV, Gassman JJ, Wang SR, Kaplan RM. (1997) Cross-sectional study of quality of life and symptoms in chronic renal disease patients: the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Am J Kidney Dis*, 29(6): 888-896.
152. Gullion CM, Keith DS, Nichols GA, Smith DH. (2006) Impact of comorbidities on mortality in managed care patients with CKD. *Am J Kidney Dis*, 48(2): 212-220.
153. Van Manen JG, Korevaar JC, Dekker FW, Boeschoten EW, Bossuyt PM, Krediet RT, Group NE-S. (2003) Adjustment for comorbidity in studies on health status in ESRD patients: which comorbidity index to use? *J Am Soc Nephrol*, 14(2): 478-485.
154. 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.

- (2006) Nutritional-inflammation status and resistance to erythropoietin therapy in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 21(4): 991-998.
155. Keithi-Reddy SR, Addabbo F, Patel TV, Mittal BV, Goligorsky MS, Singh AK. (2008) Association of anemia and erythropoiesis stimulating agents with inflammatory biomarkers in chronic kidney disease. *Kidney Int*, 74(6): 782-790.
 156. Axelsson J, Qureshi AR, Heimbürger O, Lindholm B, Stenvinkel P, Barany P. (2005) Body fat mass and serum leptin levels influence epoetin sensitivity in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis*, 46(4): 628-634.
 157. Barany P, Divino Filho JC, Bergstrom J. (1997) High C-reactive protein is a strong predictor of resistance to erythropoietin in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 29(4): 565-568.
 158. Gunnell J, Yeun JY, Depner TA, Kaysen GA. (1999) Acute-phase response predicts erythropoietin resistance in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 33(1): 63-72.
 159. Goicoechea M, Martin J, de Sequera P, Quiroga JA, Ortiz A, Carreno V, Caramelo C. (1998) Role of cytokines in the response to erythropoietin in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 54(4): 1337-1343.
 160. Sitter T, Bergner A, Schiffh H. (2000) Dialysate related cytokine induction and response to recombinant human erythropoietin in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 15(8): 1207-1211.
 161. Kalantar-Zadeh K, McAllister CJ, Lehn RS, Lee GH, Nissenson AR, Kopple JD. (2003) Effect of malnutrition-inflammation complex syndrome on EPO hyporesponsiveness in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 42(4): 761-773.
 162. Stenvinkel P. (2001) The role of inflammation in the anaemia of end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*, 16 Suppl 7: 36-40.
 163. Stenvinkel P, Barany P. (2002) Anaemia, rHuEPO resistance, and cardiovascular disease in end-stage renal failure; links to inflammation and oxidative stress. *Nephrol Dial Transplant*, 17 Suppl 5: 32-37.
 164. Voulgari PV, Kolios G, Papadopoulos GK, Katsaraki A, Seferiadiis K, Drosos AA. (1999) Role of cytokines in the pathogenesis of anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis. *Clin Immunol*, 92(2): 153-160.

165. Kalantar-Zadeh K, Don BR, Rodriguez RA, Humphreys MH. (2001) Serum ferritin is a marker of morbidity and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 37(3): 564-572.
166. Kalantar-Zadeh K, Luft FC, Humphreys MH. (1999) Moderately high serum ferritin concentration is not a sign of iron overload in dialysis patients. *Kidney Int*, 56(2): 758-759.
167. Molnar MZ, Novak M, Ambrus C, Kovacs A, Pap J, Rempert A, Szeifert L, Mucsi I. (2005) Anemia in kidney transplanted patients. *Clin Transplant*, 19(6): 825-833.
168. Molnar MZ, Czira M, Ambrus C, Szeifert L, Szentkiralyi A, Beko G, Rosivall L, Rempert A, Novak M, Mucsi I. (2007) Anemia is associated with mortality in kidney-transplanted patients--a prospective cohort study. *Am J Transplant*, 7(4): 818-824.
169. Evans RW. (1991) Recombinant human erythropoietin and the quality of life of end-stage renal disease patients: a comparative analysis. *Am J Kidney Dis*, 18(4 Suppl 1): 62-70.
170. Evans RW, Rader B, Manninen DL. (1990) The quality of life of hemodialysis recipients treated with recombinant human erythropoietin. Cooperative Multicenter EPO Clinical Trial Group. *JAMA*, 263(6): 825-830.
171. Leaf DE, Goldfarb DS. (2009) Interpretation and review of health-related quality of life data in CKD patients receiving treatment for anemia. *Kidney Int*, 75(1): 15-24.
172. Susantitaphong P, Alqahtani F, Jaber BL. (2014) Efficacy and safety of intravenous iron therapy for functional iron deficiency anemia in hemodialysis patients: a meta-analysis. *Am J Nephrol*, 39(2): 130-141.
173. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, Feyzi JM, Ivanovich P, Kewalramani R, Levey AS, Lewis EF, McGill JB, McMurray JJ, Parfrey P, Parving HH, Remuzzi G, Singh AK, Solomon SD, Toto R, Investigators T. (2009) A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med*, 361(21): 2019-2032.
174. Swedberg K, Young JB, Anand IS, Cheng S, Desai AS, Diaz R, Maggioni AP, McMurray JJ, O'Connor C, Pfeffer MA, Solomon SD, Sun Y, Tendera M, van

- Veldhuisen DJ, Committees R-H, Investigators R-H. (2013) Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med*, 368(13): 1210-1219.
175. Noori N, Kopple JD. (2010) Effect of diabetes mellitus on protein-energy wasting and protein wasting in end-stage renal disease. *Semin Dial*, 23(2): 178-184.
176. Pupim LB, Heimbürger O, Qureshi AR, Ikizler TA, Stenvinkel P. (2005) Accelerated lean body mass loss in incident chronic dialysis patients with diabetes mellitus. *Kidney Int*, 68(5): 2368-2374.
177. Cano NJ, Roth H, Aparicio M, Azar R, Canaud B, Chauveau P, Combe C, Fouque D, Laville M, Lerverve XM. (2002) Malnutrition in hemodialysis diabetic patients: evaluation and prognostic influence. *Kidney Int*, 62(2): 593-601.
178. Malgorzewicz S, Lichodziejewska-Niemierko M, Rutkowski B, Lysiak-Szydłowska W. (2004) Nutritional status and oxidative processes in diabetic and nondiabetic peritoneal dialysis patients. *J Ren Nutr*, 14(4): 242-247.
179. Lee SW, Dai G, Hu Z, Wang X, Du J, Mitch WE. (2004) Regulation of muscle protein degradation: coordinated control of apoptotic and ubiquitin-proteasome systems by phosphatidylinositol 3 kinase. *J Am Soc Nephrol*, 15(6): 1537-1545.
180. Tan BH, Fearon KC. (2008) Cachexia: prevalence and impact in medicine. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 11(4): 400-407.
181. Moinuddin I, Leehey DJ. (2008) A comparison of aerobic exercise and resistance training in patients with and without chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*, 15(1): 83-96.
182. Argiles JM. (2005) Cancer-associated malnutrition. *Eur J Oncol Nurs*, 9 Suppl 2: S39-50.
183. Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. (2002) The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome -- the heart of the matter. *Nephrol Dial Transplant*, 17 Suppl 11: 28-31.
184. Dwyer JT, Cunniff PJ, Maroni BJ, Kopple JD, Burrowes JD, Powers SN, Cockram DB, Chumlea WC, Kusek JW, Makoff R, Goldstein DJ, Paranandi L.

- (1998) The hemodialysis pilot study: nutrition program and participant characteristics at baseline. The HEMO Study Group. *J Ren Nutr*, 8(1): 11-20.
185. Vanholder RC, Glorieux GL. (2003) An overview of uremic toxicity. *Hemodial Int*, 7(2): 156-161.
186. Cukor D, Peterson RA, Cohen SD, Kimmel PL. (2006) Depression in end-stage renal disease hemodialysis patients. *Nat Clin Pract Nephrol*, 2(12): 678-687.
187. Szeifert L, Molnar MZ, Ambrus C, Koczy AB, Kovacs AZ, Vamos EP, Keszei A, Mucsi I, Novak M. Symptoms of depression in kidney transplant recipients: a cross-sectional study. *Am J Kidney Dis*, 55(1): 132-140.
188. Teehan BP, Schleifer CR, Brown JM, Sigler MH, Raimondo J. (1990) Urea kinetic analysis and clinical outcome on CAPD. A five year longitudinal study. *Adv Perit Dial*, 6: 181-185.
189. Krasnicka M, Sulowicz W, Kopec J. (2005) [Factors predisposing to malnutrition development in the patients on maintenance hemodialysis]. *Przegl Lek*, 62(5): 274-278.
190. Kopple JD. (1999) Pathophysiology of protein-energy wasting in chronic renal failure. *J Nutr*, 129(1S Suppl): 247S-251S.
191. Sato K, Tadokoro F, Ishida K, Matsuzawa K, Nakayama Y, Yokota K, Kakita A, Kumano K, Endo T, Takeuchi Y, et al. (1994) Causes of death after renal transplantation: a long-term follow-up study. *Transplant Proc*, 26(4): 2017-2018.
192. Briggs JD. (2001) Causes of death after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*, 16(8): 1545-1549.
193. Kim YS, Oh CK, Park K. (1994) Causes of early or late patient death after living donor renal transplantation. *Transplant Proc*, 26(4): 2019-2020.
194. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. (2002) Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med*, 347(20): 1557-1565.
195. Ross R. (1999) Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 340(2): 115-126.
196. Means RT, Jr., Krantz SB. (1992) Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. *Blood*, 80(7): 1639-1647.

197. Malyszko J, Malyszko JS, Pawlak K, Wolczynski S, Mysliwiec M. (2008) Apelin, a novel adipocytokine, in relation to endothelial function and inflammation in kidney allograft recipients. *Transplant Proc*, 40(10): 3466-3469.
198. Campise M, Bamonti F, Novembrino C, Ippolito S, Tarantino A, Cornelli U, Lonati S, Cesana BM, Ponticelli C. (2003) Oxidative stress in kidney transplant patients. *Transplantation*, 76(10): 1474-1478.
199. Djamali A. (2007) Oxidative stress as a common pathway to chronic tubulointerstitial injury in kidney allografts. *Am J Physiol Renal Physiol*, 293(2): F445-455.
200. Bright R. (1835) Cases and observations, illustrative of renal diseases accompanied by the secretion of albuminous urine. *Lond Med Gaz*, 18: 72-76.
201. Franch HA, Mitch WE. (2009) Navigating between the Scylla and Charybdis of prescribing dietary protein for chronic kidney diseases. *Annu Rev Nutr*, 29: 341-364.
202. Rambod M, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. (2008) Malnutrition-Inflammation Score for risk stratification of patients with CKD: is it the promised gold standard? *Nat Clin Pract Nephrol*, 4(7): 354-355.
203. Cano NJ, Leverve XM. (2008) Intradialytic nutritional support. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 11(2): 147-151.
204. Stratton RJ, Bircher G, Fouque D, Stenvinkel P, de Mutsert R, Engfer M, Elia M. (2005) Multinutrient oral supplements and tube feeding in maintenance dialysis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*, 46(3): 387-405.
205. Rattanasompattikul M, Molnar MZ, Lee ML, Dukkipati R, Bross R, Jing J, Kim Y, Voss AC, Benner D, Feroze U, Macdougall IC, Tayek JA, Norris KC, Kopple JD, Unruh M, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. (2013) Anti-Inflammatory and Anti-Oxidative Nutrition in Hypoalbuminemic Dialysis Patients (AIONID) study: results of the pilot-feasibility, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 4(4): 247-257.
206. Cano NJ, Fouque D, Roth H, Aparicio M, Azar R, Canaud B, Chauveau P, Combe C, Laville M, Leverve XM. (2007) Intradialytic parenteral nutrition does

- not improve survival in malnourished hemodialysis patients: a 2-year multicenter, prospective, randomized study. *J Am Soc Nephrol*, 18(9): 2583-2591.
207. Dukkipati R, Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. (2010) Is there a role for intradialytic parenteral nutrition? A review of the evidence. *Am J Kidney Dis*, 55(2): 352-364.
 208. Remport A, Molnar MZ, Ambrus C, Keszei A, Torok S, Vamos EP, Kiss I, Jaray J, Novak M, Rosivall L, Mucsi I. (2009) Impaired renal function is associated with mortality in kidney-transplanted patients. *Int Urol Nephrol*.
 209. Stel VS, Kramer A, Zoccali C, Jager KJ. (2009) The 2007 ERA-EDTA Registry Annual Report-a Precis. *NDT Plus*, 2(6): 514-521.
 210. Astor BC, Hallan SI, Miller ER, 3rd, Yeung E, Coresh J. (2008) Glomerular filtration rate, albuminuria, and risk of cardiovascular and all-cause mortality in the US population. *Am J Epidemiol*, 167(10): 1226-1234.
 211. van Walraven C, Manuel DG, Knoll G. (2013) Survival Trends in ESRD Patients Compared With the General Population in the United States. *Am J Kidney Dis*.
 212. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Kilpatrick RD, McAllister CJ, Shinaberger CS, Gjertson DW, Greenland S. (2005) Association of morbid obesity and weight change over time with cardiovascular survival in hemodialysis population. *Am J Kidney Dis*, 46(3): 489-500.
 213. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD. (2003) Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int*, 63(3): 793-808.
 214. Goldfarb-Rumyantzev AS, Scandling JD, Pappas L, Smout RJ, Horn S. (2003) Prediction of 3-yr cadaveric graft survival based on pre-transplant variables in a large national dataset. *Clin Transplant*, 17(6): 485-497.
 215. Alexander JW, Bennett LE, Breen TJ. (1994) Effect of donor age on outcome of kidney transplantation. A two-year analysis of transplants reported to the United Network for Organ Sharing Registry. *Transplantation*, 57(6): 871-876.
 216. Ojo AO, Leichtman AB, Punch JD, Hanson JA, Dickinson DM, Wolfe RA, Port FK, Agodoa LY. (2000) Impact of pre-existing donor hypertension and diabetes

- mellitus on cadaveric renal transplant outcomes. *Am J Kidney Dis*, 36(1): 153-159.
217. Sanchez-Fructuoso AI, Prats D, Torrente J, Perez-Contin MJ, Fernandez C, Alvarez J, Barrientos A. (2000) Renal transplantation from non-heart beating donors: a promising alternative to enlarge the donor pool. *J Am Soc Nephrol*, 11(2): 350-358.
 218. Jordan ML, Shapiro R, Vivas CA, Scantlebury VP, Corry RJ, Randhawa P, Hakala TR, Starzl TE. (1999) High-risk donors: expanding donor criteria. *Transplant Proc*, 31(1-2): 1401-1403.
 219. Opelz G, Vanrenterghem Y, Kirste G, Gray DW, Horsburgh T, Lachance JG, Largiader F, Lange H, Vujaklija-Stipanovic K, Alvarez-Grande J, Schott W, Hoyer J, Schnuelle P, Descoedres C, Ruder H, Wujciak T, Schwarz V. (1997) Prospective evaluation of pretransplant blood transfusions in cadaver kidney recipients. *Transplantation*, 63(7): 964-967.
 220. Remuzzi G, Grinyo J, Ruggenti P, Beatini M, Cole EH, Milford EL, Brenner BM. (1999) Early experience with dual kidney transplantation in adults using expanded donor criteria. Double Kidney Transplant Group (DKG). *J Am Soc Nephrol*, 10(12): 2591-2598.
 221. Meier-Kriesche HU, Port FK, Ojo AO, Rudich SM, Hanson JA, Cibrik DM, Leichtman AB, Kaplan B. (2000) Effect of waiting time on renal transplant outcome. *Kidney Int*, 58(3): 1311-1317.
 222. Meier-Kriesche H, Port FK, Ojo AO, Leichtman AB, Rudich SM, Arndorfer JA, Punch JD, Kaplan B. (2001) Deleterious effect of waiting time on renal transplant outcome. *Transplant Proc*, 33(1-2): 1204-1206.
 223. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. (1998) Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*, 32(5 Suppl 3): S112-119.
 224. Poludasu S, Marmur JD, Weedon J, Khan W, Cavusoglu E. (2009) Red cell distribution width (RDW) as a predictor of long-term mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Thromb Haemost*, 102(3): 581-587.

225. Mazairac AH, de Wit GA, Penne EL, van der Weerd NC, Grooteman MP, van den Dorpel MA, Nube MJ, Buskens E, Levesque R, Ter Wee PM, Bots ML, Blankestijn PJ, investigators C. (2011) Protein-energy nutritional status and kidney disease-specific quality of life in hemodialysis patients. *J Ren Nutr*, 21(5): 376-386 e371.
226. Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zoppini G, Guidi GC. (2008) Relationship between red blood cell distribution width and kidney function tests in a large cohort of unselected outpatients. *Scand J Clin Lab Invest*, 68(8): 745-748.
227. Enia G, Sicuso C, Alati G, Zoccali C. (1993) Subjective global assessment of nutrition in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 8(10): 1094-1098.
228. Hays R, Kallich J, Mapes D, Coons S, Carter W, *Kidney Disease Quality of Life Short Form (KDQOL-SFTM), Version 1.3: A Manual for Use and Scoring*. 1997, Santa Monica, CA. RAND P-7994.
229. Korevaar JC, Merkus MP, Jansen MA, Dekker FW, Boeschoten EW, Krediet RT. (2002) Validation of the KDQOL-SF: a dialysis-targeted health measure. *Qual Life Res*, 11(5): 437-447.
230. Duarte PS, Miyazaki MC, Ciconelli RM, Sesso R. (2003) [Translation and cultural adaptation of the quality of life assessment instrument for chronic renal patients (KDQOL-SF)]. *Rev Assoc Med Bras*, 49(4): 375-381.
231. Green J, Fukuhara S, Shinzato T, Miura Y, Wada S, Hays RD, Tabata R, Otsuka H, Takai I, Maeda K, Kurokawa K. (2001) Translation, cultural adaptation, and initial reliability and multitrait testing of the Kidney Disease Quality of Life instrument for use in Japan. *Qual Life Res*, 10(1): 93-100.
232. Hedayati SS, Minhajuddin AT, Toto RD, Morris DW, Rush AJ. (2009) Validation of depression screening scales in patients with CKD. *Am J Kidney Dis*, 54(3): 433-439.
233. Hedayati SS, Bosworth HB, Kuchibhatla M, Kimmel PL, Szczech LA. (2006) The predictive value of self-report scales compared with physician diagnosis of depression in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 69(9): 1662-1668.

234. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. (1987) A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*, 40(5): 373-383.
235. Rattanasompattikul M, Feroze U, Molnar MZ, Dukkipati R, Kovesdy CP, Nissenson AR, Norris KC, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. (2012) Charlson comorbidity score is a strong predictor of mortality in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol*, 44(6): 1813-1823.
236. Jassal SV, Schaubel DE, Fenton SS. (2005) Baseline comorbidity in kidney transplant recipients: a comparison of comorbidity indices. *Am J Kidney Dis*, 46(1): 136-142.
237. Grosso G, Corona D, Mistretta A, Zerbo D, Sinagra N, Giaquinta A, Tallarita T, Ekser B, Leonardi A, Gula R, Veroux P, Veroux M. (2012) Predictive value of the Charlson comorbidity index in kidney transplantation. *Transplant Proc*, 44(7): 1859-1863.
238. Mallon DH, Summers DM, Bradley JA, Pettigrew GJ. (2013) Defining delayed graft function after renal transplantation: simplest is best. *Transplantation*, 96(10): 885-889.
239. Fine J, Gray R. (1999) A proportional hazards model for subdistribution of a competing risk. *Journal of American Statistical Association*, 94: 496-509.
240. Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., D'Agostino RB, Jr., Vasan RS. (2008) Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med*, 27(2): 157-172; discussion 207-112.
241. Bilgic A, Akgul A, Sezer S, Arat Z, Ozdemir FN, Haberal M. (2007) Nutritional status and depression, sleep disorder, and quality of life in hemodialysis patients. *J Ren Nutr*, 17(6): 381-388.
242. Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Wu DY, Shantouf RS, Fouque D, Anker SD, Block G, Kopple JD. (2006) Associations of body fat and its changes over time with quality of life and prospective mortality in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr*, 83(2): 202-210.
243. Feroze U, Noori N, Kovesdy CP, Molnar MZ, Martin DJ, Reina-Patton A, Benner D, Bross R, Norris KC, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. (2011) Quality-

- of-life and mortality in hemodialysis patients: roles of race and nutritional status. *Clin J Am Soc Nephrol*, 6(5): 1100-1111.
244. Kimmel PL, Peterson RA, Weihs KL, Simmens SJ, Boyle DH, Cruz I, Umana WO, Alleyne S, Veis JH. (1995) Aspects of quality of life in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 6(5): 1418-1426.
 245. Kimmel PL, Peterson RA, Weihs KL, Simmens SJ, Boyle DH, Umana WO, Kovac JA, Alleyne S, Cruz I, Veis JH. (1996) Psychologic functioning, quality of life, and behavioral compliance in patients beginning hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*, 7(10): 2152-2159.
 246. Czira ME, Lindner AV, Szeifert L, Molnar MZ, Fornadi K, Kelemen A, Laszlo G, Mucsi I, Keszei AP, Kennedy SH, Novak M. (2011) Association between the Malnutrition-Inflammation Score and depressive symptoms in kidney transplanted patients. *Gen Hosp Psychiatry*, 33(2): 157-165.
 247. Ibrahim S, El Salamony O. (2008) Depression, Quality of Life and Malnutrition-Inflammation Scores in Hemodialysis Patients. *Am J Nephrol*, 28(5): 784-791.
 248. Micozkadioglu H, Micozkadioglu I, Zumurtdal A, Erdem A, Ozdemir FN, Sezer S, Haberal M. (2006) Relationship between depressive affect and malnutrition-inflammation complex syndrome in haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)*, 11(6): 502-505.
 249. Shidler NR, Peterson RA, Kimmel PL. (1998) Quality of life and psychosocial relationships in patients with chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*, 32(4): 557-566.
 250. Mucsi I, Molnar MZ, Ambrus C, Szeifert L, Kovacs AZ, Zoller R, Barotfi S, Remport A, Novak M. (2005) Restless legs syndrome, insomnia and quality of life in patients on maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 20(3): 571-577.
 251. Mucsi I, Molnar MZ, Rethelyi J, Vamos E, Csepanyi G, Tompa G, Barotfi S, Marton A, Novak M. (2004) Sleep disorders and illness intrusiveness in patients on chronic dialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 19(7): 1815-1822.
 252. Molnar MZ, Novak M, Szeifert L, Ambrus C, Keszei A, Koczy A, Lindner A, Barotfi S, Szentkiralyi A, Remport A, Mucsi I. (2007) Restless legs syndrome,

- insomnia, and quality of life after renal transplantation. *J Psychosom Res*, 63(6): 591-597.
253. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, Kaysen GA, Bergström J. (2000) Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant*, 15(7): 953-960.
254. Wang AY, Woo J, Lam CW, Wang M, Chan IH, Gao P, Lui SF, Li PK, Sanderson JE. (2005) Associations of serum fetuin-A with malnutrition, inflammation, atherosclerosis and valvular calcification syndrome and outcome in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 20(8): 1676-1685.
255. Morena M, Delbosc S, Dupuy AM, Canaud B, Cristol JP. (2005) Overproduction of reactive oxygen species in end-stage renal disease patients: a potential component of hemodialysis-associated inflammation. *Hemodial Int*, 9(1): 37-46.
256. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Kamranpour N, Fogelman AM, Navab M. (2007) HDL-inflammatory index correlates with poor outcome in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 72(9): 1149-1156.
257. Koivunen K, Lukkarinen H. (2006) Lower limb atherosclerotic disease causes various deteriorations of patients' health-related quality of life. *J Vasc Nurs*, 24(4): 102-115.
258. Gerson A, Hwang W, Fiorenza J, Barth K, Kaskel F, Weiss L, Zelikovsky N, Fivush B, Furth S. (2004) Anemia and health-related quality of life in adolescents with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*, 44(6): 1017-1023.
259. Rebollo P, Baltar JM, Campistol JM, Ortega T, Ortega F. (2004) Quality of life of patients with chronic renal allograft rejection and anemia. *J Nephrol*, 17(4): 531-536.
260. Doccì D, Delvecchio C, Gollini C, Turci F, Baldrati L, Gilli P. (1989) Red blood cell volume distribution width (RDW) in uraemic patients on chronic haemodialysis. *Int J Artif Organs*, 12(3): 170-174.
261. Afonso L, Zalawadiya SK, Veeranna V, Panaich SS, Niraj A, Jacob S. (2011) Relationship between red cell distribution width and microalbuminuria: a

- population-based study of multiethnic representative US adults. *Nephron Clin Pract*, 119(4): c277-282.
262. Oh HJ, Park JT, Kim JK, Yoo DE, Kim SJ, Han SH, Kang SW, Choi KH, Yoo TH. (2012) Red blood cell distribution width is an independent predictor of mortality in acute kidney injury patients treated with continuous renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant*, 27(2): 589-594.
263. Stevens LA, Levin A. (2003) Anaemia, cardiovascular disease and kidney disease: integrating new knowledge in 2002. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 12(2): 133-138.
264. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culeton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW, American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease HBP/ACC, Epidemiology, Prevention. (2003) Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation*, 108(17): 2154-2169.
265. Buckalew VM, Jr., Berg RL, Wang SR, Porush JG, Rauch S, Schulman G. (1996) Prevalence of hypertension in 1,795 subjects with chronic renal disease: the modification of diet in renal disease study baseline cohort. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Am J Kidney Dis*, 28(6): 811-821.
266. Oberg BP, McMenamin E, Lucas FL, McMonagle E, Morrow J, Ikizler TA, Himmelfarb J. (2004) Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int*, 65(3): 1009-1016.
267. Chiari MM, Bagnoli R, De Luca PD, Monti M, Rampoldi E, Cuniatti E. (1995) Influence of acute inflammation on iron and nutritional status indexes in older inpatients. *J Am Geriatr Soc*, 43(7): 767-771.
268. Pierce CN, Larson DF. (2005) Inflammatory cytokine inhibition of erythropoiesis in patients implanted with a mechanical circulatory assist device. *Perfusion*, 20(2): 83-90.

269. de Lurdes Agostinho Cabrita A, Pinho A, Malho A, Morgado E, Faisca M, Carrasqueira H, Silva AP, Neves PL. (2011) Risk factors for high erythropoiesis stimulating agent resistance index in pre-dialysis chronic kidney disease patients, stages 4 and 5. *Int Urol Nephrol*, 43(3): 835-840.
270. Lappe JM, Horne BD, Shah SH, May HT, Muhlestein JB, Lappe DL, Kfoury AG, Carlquist JF, Budge D, Alharethi R, Bair TL, Kraus WE, Anderson JL. (2011) Red cell distribution width, C-reactive protein, the complete blood count, and mortality in patients with coronary disease and a normal comparison population. *Clin Chim Acta*, 412(23-24): 2094-2099.
271. Pascual-Figal DA, Bonaque JC, Manzano-Fernandez S, Fernandez A, Garrido IP, Pastor-Perez F, Lax A, Valdes M, Januzzi JL. (2011) Red blood cell distribution width predicts new-onset anemia in heart failure patients. *Int J Cardiol*.
272. Vanrenterghem Y, Ponticelli C, Morales JM, Abramowicz D, Baboolal K, Eklund B, Kliem V, Legendre C, Morais Sarmiento AL, Vincenti F. (2003) Prevalence and management of anemia in renal transplant recipients: a European survey. *Am J Transplant*, 3(7): 835-845.
273. Afzali B, Al-Khoury S, Shah N, Mikhail A, Covic A, Goldsmith D. (2006) Anemia after renal transplantation. *Am J Kidney Dis*, 48(4): 519-536.
274. Bion JF. (2000) Susceptibility to critical illness: reserve, response and therapy. *Intensive Care Med*, 26 Suppl 1: S57-63.
275. Cooper BA, Branley P, Bulfone L, Collins JF, Craig JC, Fraenkel MB, Harris A, Johnson DW, Kesselhut J, Li JJ, Luxton G, Pilmore A, Tiller DJ, Harris DC, Pollock CA, Study I. (2010) A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *N Engl J Med*, 363(7): 609-619.
276. Tonelli M, Sacks F, Arnold M, Moye L, Davis B, Pfeffer M, for the C, Recurrent Events Trial I. (2008) Relation Between Red Blood Cell Distribution Width and Cardiovascular Event Rate in People With Coronary Disease. *Circulation*, 117(2): 163-168.
277. Ani C, Ovbiagele B. (2009) Elevated red blood cell distribution width predicts mortality in persons with known stroke. *J Neurol Sci*, 277(1-2): 103-108.

278. Ye Z, Smith C, Kullo IJ. (2011) Usefulness of red cell distribution width to predict mortality in patients with peripheral artery disease. *Am J Cardiol*, 107(8): 1241-1245.
279. Bazick HS, Chang D, Mahadevappa K, Gibbons FK, Christopher KB. (2011) Red cell distribution width and all-cause mortality in critically ill patients. *Crit Care Med*, 39(8): 1913-1921.
280. Braun E, Domany E, Kenig Y, Mazor Y, Makhoul BF, Azzam ZS. (2011) Elevated red cell distribution width predicts poor outcome in young patients with community acquired pneumonia. *Crit Care*, 15(4): R194.
281. Van Craenenbroeck EM, Pelle AJ, Beckers PJ, Possemiers NM, Ramakers C, Vrints CJ, Van Hoof V, Denollet J, Conraads VM. (2012) Red cell distribution width as a marker of impaired exercise tolerance in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*, 14(1): 54-60.
282. Borne Y, Smith JG, Melander O, Hedblad B, Engstrom G. (2011) Red cell distribution width and risk for first hospitalization due to heart failure: a population-based cohort study. *Eur J Heart Fail*, 13(12): 1355-1361.
283. Perlstein TS, Weuve J, Pfeiffer MA, Beckman JA. (2009) Red blood cell distribution width and mortality risk in a community-based prospective cohort. *Arch Intern Med*, 169(6): 588-594.
284. Patel KV, Semba RD, Ferrucci L, Newman AB, Fried LP, Wallace RB, Bandinelli S, Phillips CS, Yu B, Connelly S, Shlipak MG, Chaves PH, Launer LJ, Ershler WB, Harris TB, Longo DL, Guralnik JM. (2010) Red cell distribution width and mortality in older adults: a meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 65(3): 258-265.
285. Hunziker S, Stevens J, Howell MD. (2012) Red cell distribution width and mortality in newly hospitalized patients. *Am J Med*, 125(3): 283-291.
286. Yesil A, Senates E, Bayoglu IV, Erdem ED, Demirtunc R, Kurdas Ovunc AO. (2011) Red cell distribution width: a novel marker of activity in inflammatory bowel disease. *Gut Liver*, 5(4): 460-467.
287. Maruyama S, Hirayama C, Yamamoto S, Koda M, Udagawa A, Kadowaki Y, Inoue M, Sagayama A, Umeki K. (2001) Red blood cell status in alcoholic and non-alcoholic liver disease. *J Lab Clin Med*, 138(5): 332-337.

288. Ozkalemkas F, Ali R, Ozkocaman V, Ozcelik T, Ozan U, Ozturk H, Kurt E, Evrensel T, Yerci O, Tunali A. (2005) The bone marrow aspirate and biopsy in the diagnosis of unsuspected nonhematologic malignancy: a clinical study of 19 cases. *BMC Cancer*, 5: 144.
289. Spell DW, Jones DV, Jr., Harper WF, David Bessman J. (2004) The value of a complete blood count in predicting cancer of the colon. *Cancer Detect Prev*, 28(1): 37-42.
290. Forhecz Z, Gombos T, Borgulya G, Pozsonyi Z, Prohaszka Z, Janoskuti L. (2009) Red cell distribution width in heart failure: prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state. *Am Heart J*, 158(4): 659-666.

9. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

Összesített impakt faktor: 71.611

9.1 A DISSZERTÁCIÓHOZ KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK

9.1.1 Nemzetközi folyóiratban megjelent/elfogadott közlemények

Ujszaszi A, Czira ME, Fornadi K, Novak M, Mucsi I, Molnar MZ. (2012) Quality of life and protein-energy wasting in kidney transplant recipients. *Int Urol Nephrol*, 44(4): 1257-1268.

IF: 1.293

Ujszaszi A, Molnar MZ, Czira ME, Novak M, Mucsi I. (2013) Renal function is independently associated with red cell distribution width in kidney transplant recipients: a potential new auxiliary parameter for the clinical evaluation of patients with chronic kidney disease. *Br J Haematol*, 161(5): 715-725.

IF: 4.959

Mucsi I, Ujszaszi A, Czira ME, Novak M, Molnar MZ. (2014) Red cell distribution width is associated with mortality in kidney transplant recipients. *Int Urol Nephrol*, 46(3): 641-651.

IF: 1.325

10.2 A DISSZERTÁCIÓHOZ NEM KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK

9.2.1 Nemzetközi folyóiratban megjelent/elfogadott közlemények

Turanyi CZ, Ronai KZ, Zoller R, Veber O, Czira ME, Ujszaszi A, Laszlo G, Szentkiralyi A, Dunai A, Lindner A, Szocs JL, Becze A, Kelemen A, Lendvai Z, Molnar MZ, Mucsi I, Novak M. (2014) Association between lunar phase and sleep characteristics. *Sleep Med*, 15(11): 1411-1416.

IF: 3.100

Schaefer B, Ujszaszi A, Schaefer S, Heckert KH, Schaefer F, Schmitt CP. (2014) Safety and efficacy of tandem hemodialysis and plasma exchange in children. *Clin J Am Soc Nephrol*, 9(9): 1563-1570.

IF: 5.250

Molnar MZ, Kumpers P, Kielstein JT, Schiffer M, Czira ME, Ujszaszi A, Kovcsy CP, Mucsi I. (2014) Circulating Angiopoietin-2 levels predict mortality in kidney transplant recipients: a 4-year prospective case-cohort study. *Transpl Int*, 27(6): 541-552.

IF: 3.155

Alam A, Molnar MZ, Czira ME, Rudas A, Ujszaszi A, Kalantar-Zadeh K, Rosivall L, Mucsi I. (2013) Serum adiponectin levels and mortality after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*, 8(3): 460-467.

IF: 5.227

Schaefer B, Rusai K, Toth A, Pasti K, Ujszaszi A, Kreko M, Horvath E, Sallay P, Reusz GS, Merkely B, Tulassay T, Szabo AJ. (2012) Cardiac magnetic resonance imaging in children with chronic kidney disease and renal transplantation. *Pediatr Transplant*, 16(4): 350-356.

IF: 1.475

Molnar MZ, Tabak AG, Alam A, Czira ME, Rudas A, Ujszaszi A, Beko G, Novak M, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP, Mucsi I. (2011) Serum erythropoietin level and mortality in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol*, 6(12): 2879-2886.

IF: 5.227

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. (2011) Association of the malnutrition-inflammation score with clinical outcomes in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis*, 58(1): 101-108.

IF: 5.242

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. (2011) Association between the malnutrition-inflammation score and post-transplant anaemia. *Nephrol Dial Transplant*, 26(6): 2000-2006.

IF: 3.396

Wolf M, Molnar MZ, Amaral AP, Czira ME, Rudas A, Ujszaszi A, Kiss I, Rosivall L, Kosa J, Lakatos P, Kovesdy CP, Mucsi I. (2011) Elevated fibroblast growth factor 23 is a risk factor for kidney transplant loss and mortality. *J Am Soc Nephrol*, 22(5): 956-966.

IF: 9.663

Kovesdy CP, Mucsi I, Czira ME, Rudas A, Ujszaszi A, Rosivall L, Kim SJ, Wolf M, Molnar MZ. (2011) Association of serum phosphorus level with anemia in kidney transplant recipients. *Transplantation*, 91(8): 875-882.

IF: 4.003

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. (2010) Evaluation of the malnutrition-inflammation score in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis*, 56(1): 102-111.

IF: 5.242

Kovesdy CP, Molnar MZ, Czira ME, Rudas A, Ujszaszi A, Sarvary E, Ambrus C, Szathmari M, Rempert A, Mucsi I. (2011) Diagnostic accuracy of serum parathyroid hormone levels in kidney transplant recipients with moderate-to-advanced CKD. *Nephron Clin Pract*, 118(2): c78-85.

IF: 1.843

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. (2010) Associations between serum leptin level and bone turnover in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol*, 5(12): 2297-2304.

IF: 4.763

Kovesdy CP, Czira ME, Rudas A, Ujszaszi A, Rosivall L, Novak M, Kalantar-Zadeh K, Molnar MZ, Mucsi I. (2010) Body mass index, waist circumference and mortality in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*, 10(12): 2644-2651.

IF: 6.048

10. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Értekezésem több ember közös éveken át tartó, áldozatos munkájának köszönhetően jött létre, amelyért sokaknak tartozom őszinte hálával.

Mindenekelőtt köszönöm témavezetőm, Dr. Molnár Miklós Zsolt segítségét és belém vetett bizalmát, hogy bármikor bizalommal fordulhattam hozzá, és nemcsak szakmai szempontból tekintek fel rá, de barátomnak és példaképemnek tartom.

Szintén hálával tartozom Dr. Mucsi Istvánnak és Dr. Novák Mártának, hogy részese lehettem ennek a nagyszerű munkacsoportnak.

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. Rosivall László professzor Úr a Kórélettani Intézet korábbi vezetője.

Hálásan köszönöm Dr. Rempert Ádámnak a támogatását, és Dr. Czira Mária Eszter kitartó munkáját, amely nélkül a jelen dolgozat alapját képező kutatás nem jöhetett volna létre. Szintén köszönöm Kaiser Zsuzsának a kutatásba fektetett rengeteg áldozatos munkát.

Köszönöm a vizsgálatban résztvevő minden beteg, valamint a Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinika munkatársainak, orvosainak, és a nefrológia ambulancia nővéreinek a segítségét.

Végül, de nem utolsó sorban szeretném megköszönni a családom, szeretteim, különösképpen Dr. Schäfer Betti és Dr. Elani Streja támogatását, mely nélkül jelen dolgozat bizonyosan nem jött volna létre.

11. MELLÉKLETEK

1. melléklet a KDQoL kérdőív

Ez a kérdőív azt méri fel, hogy Ön hogyan vélekedik az egészségéről. Az így kapott információ segíteni fog nyomon követni, hogy Ön hogy érzi magát és milyen mértékben képes elvégezni általános tevékenységeit.

Az Ön egészsége

K/1. Hogyan jellemezné egészségét: [-elje be az Önnek legjobban megfelelő választ alatt a négyzetet!]

Kitűnő τ	Nagyon jó τ	Jó τ	Tűrhető τ	Rossz τ
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

K/2. Az 1 évvel ezelőtthez képest milyennek tartja egészségi állapotát most?

Most sokkal jobb, mint egy évvel ezelőtt τ	Most valamivel jobb, mint egy évvel ezelőtt τ	Nagyjából olyan, mint egy évvel ezelőtt τ	Most valamivel rosszabb, mint egy évvel ezelőtt τ	Most sokkal rosszabb, mint egy évvel ezelőtt τ
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

3. A következő felsorolás olyan fizikai tevékenységeket tartalmaz, amelyek egy átlagos napon előfordulhatnak. Korlátozza-e egészségi állapota ezek elvégzésében most? Ha igen, mennyire?

[-elje be az Önnek legjobban megfelelő válasz alatt a négyzetet!]

	Nem, egyáltalán nem korlátoz			
	τ	τ	τ	τ
a <u>Megerőltető fizikai tevékenység, pl.: futás, nehéz tárgyak emelése, megterhelő sportok</u>	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3
b <u>Közepesen megterhelő tevékenység, pl.: porszívózás, kertészkedés, kirándulás</u>	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3
c <u>Bevásárló szatyor felemelése vagy cipelése</u>	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3
d <u>Több emeletnyi lépcsőn felmenni</u>	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3
e <u>Az első emeletre gyalog felmenni</u>	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3
f <u>Előrehajlás, lehajolás vagy letérdelés</u>	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3
g <u>1 kilométernél hosszabb séta</u>	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3
h <u>Több száz méter séta</u>	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3
i <u>Száz méter séta</u>	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3
j <u>Önálló fürdés vagy öltözködés</u>	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3

K/4. Az elmúlt 4 hétben testi egészsége miatt előfordultak-e az alábbiak munkája vagy más, rendszeres tevékenysége során?

- | | Igen | Nem |
|--|----------------------------|----------------------------|
| a Csökkentenie kellett a munkával vagy más elfoglaltsággal töltött időt | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| b Kevésbébet végzett, mint amennyit szeretett volna | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| c Bizonyos típusú munkát vagy tevékenységet nem tudott elvégezni | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| d Csak nehézségek árán tudta elvégezni munkáját vagy más tevékenységeit (például az külön erőfeszítésébe került) | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |

K/5. Az elmúlt 4 hétben lelki gondok (például lehangoltság vagy idegeskedés) miatt előfordultak-e az alábbiak munkája vagy más, rendszeres tevékenysége során?

- | | Igen | Nem |
|---|----------------------------|----------------------------|
| a Csökkentenie kellett a munkával vagy más elfoglaltsággal töltött időt | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| b Kevésbébet végzett, mint amennyit szeretett volna | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| c Nem olyan gondosan végezte munkáját vagy más tevékenységeit, ahogyan szokta | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |

K/6. Az elmúlt 4 hétben mennyire zavarta testi egészsége vagy lelki gondoljai szokásos kapcsolatát családjával, barátaival, szomszédaival vagy másokkal?

Egyáltalán nem	Alig	Közepesen	Meglehetősen	Nagyon is
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

K/7. Milyen erős testi fájdalmak voltak az elmúlt 4 hétben?

Nem voltak	Nagyon enyhe	Enyhe	Közepes	Erős	Nagyon erős
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

K/8. Az elmúlt 4 hétben a fájdalom mennyire zavarta megszokott munkájában (beleértve a munkahelyi és a házimunkát)?

Semennyire	Egy kicsit	Közepesen	Meglehetősen	Nagyon
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

K/9. A következő kérdések arról érdeklődnek, hogy az elmúlt 4 hétben hogyan érezte magát és hogyan alakultak dolgai. Minden kérdésnél kérjük, azt az egy választ jelölje meg, amely a legközelebb áll Önhöz.

Az elmúlt 4 hétben...

	Az idő legnagyobbrészt	Meglehetősen sokat	Az idő kis részében	Az idő nagyon kis részében	Egyáltalán nem
	τ	τ	τ	τ	τ

- a Tele volt életkedvvel? 1 2 3 4 5 6
- b Nagyon ideges volt? 1 2 3 4 5 6
- c Anyyira "maga alatt volt", hogy semmi sem tudta felvívítani? 1 2 3 4 5 6
- d Nyugodtnak és békésnek érezte magát? 1 2 3 4 5 6
- e Tele volt energiával? 1 2 3 4 5 6
- f Szomorúnak és kedvetlennek érezte magát? 1 2 3 4 5 6
- g Kimerült volt? 1 2 3 4 5 6
- h Boldog embernek érezte magát? 1 2 3 4 5 6
- i Fáradt volt? 1 2 3 4 5 6

K/10. Az elmúlt 4 hétben befolyásolta-e testi vagy lelki állapota személyes kapcsolatait (például barátok, rokonok meglátogatása, stb.)

Mindvégig	Az idő legnagyobbrészt	Az idő kis részében	Az idő nagyon kis részében	Egyáltalán nem
τ	τ	τ	τ	τ

- 1 2 3 4 5

K/11. Mennyire igazak a következő állítások az Ön esetében?

Teljesen igaz	Többnyire igaz	Nem tudom	Inkább nem igaz	Egyáltalán nem igaz
τ	τ	τ	τ	τ

- a Könyvben betegszem meg, mint mások 1 2 3 4 5
- B Olyan egészséges 1 2 3 4 5
vagyok, mint bárki más
- c Romlik az egészségem 1 2 3 4 5
- d 1 2 3 4 5

Az Ön vesebetegsége

K/12. Mennyire igazak a következő állítások az Ön esetében?

	Teljesen igaz	Többnyire igaz	Nem tudom	Inkább nem igaz	Egyáltalán nem igaz
a	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
	A vesebetegsége m túlságosan beleavatkozik az életembe.....				
b	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
	A vesebetegsége mmel való foglalkozás túl sok időmet veszi igénybe....				
c	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
	A vesebetegsége mmel való törődés tehetetlenségi érzést kelt bennem.....				
d	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
	Úgy érzem, terhére vagyok a családomnak.....				

K/13. Ezek a kérdések arra vonatkoznak, hogyan érezte magát és hogyan alakultak dolgai az elmúlt 4 hétben. Kerjük, mindegyik kérdésre jelölje be a választ, amely a legközelebb áll ahhoz, ahogyan Ön érzett!

Az elmúlt 4 hétben milyen gyakran...

	Egyszer sem	Nagyon ritkán	Ritkán	Elég gyakran	Majdnem mindig	Mindig
a	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
	Szigetelte el magát a környezetében lévő emberektől?.....					
b	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
	Reagált lassan arra, amit mondtak vagy tettek?.....					
c	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
	Viselkedett ingerlékenyen a környezetében levőkkel szemben?.....					
d	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
	Eseth nehezére a koncentráció vagy a gondolkodás?.....					
e	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
	Jött ki jól másokkal?.....					
f	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
	Vált zavaritá? ("veszítette el a fonalat").....					

K/14. Az elmúlt 4 hétben milyen mértékben zavartak Önt az alábbiak?

	Egyáltalán nem zavart	Egy kicsit zavart	Mérsékelten zavart	Nagyon zavart	Rendkívüli mértékben zavart	
	τ	τ	τ	τ	τ	
a	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	
b	Mellkasi fájdalom	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
c	Görcsök	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
d	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
e	Száraz bőr.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
f	Légszomj.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
g	Ájulás vagy szédülés	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
h	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
i	Fáradtság vagy kimerültség.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
j	Zsibbadás a kézben vagy a lábban.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
k	Hányinger vagy gyomorrontás	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

A vesebetegség hatása az Ön mindennapi életére

K/15. Egyes emberek mindennapi életvitelét zavarják a vesebetegség hatásai, másokét azonban nem. Mennyiben zavarja Önt a vesebetegség a felsorolt területeken?

	Egyáltalán nem zavar	Egy kicsit zavar	Mérsékelten zavar	Nagyon zavar	Rendkívüli mértékben zavar	
	τ	τ	τ	τ	τ	
a	Folyadék-korlátozás?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b	Étrendi korlátozás?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
c	A ház körüli munkák elvégzésére való képessége?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
d	Utazásra való képessége?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
e	Orvosoktól és más egészségügyi személyzettől való függés? ..	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
f	A vesebetegség okozta stressz vagy aggodás?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
g	Nemi élete?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
h	Külső megjelenése?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

A nemi aktivitására vonatkozó, személyes jellegű két kérdés következik. Az Ön válaszai nagyon fontosak, hogy megértsük, miként befolyásolja a vesebetegség az emberek életét.

K/16/a. Volt valamilyen szexuális élménye az elmúlt 4 hét során?

(karikázzon be egy számot!)

Nem.....1



Kérjük, folytassa a K/17. kérdéssel a következő oldalon!

Igen.....2



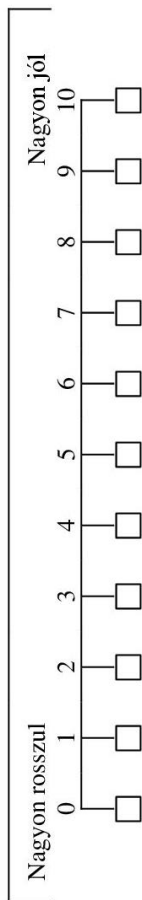
K/16/b. Milyen mértékben jelentettek gondot az alábbiak az elmúlt 4 hétben?

	Nem jelentett gondot τ	Csekély gondot jelentett τ	Jelentett gondot τ	Nagy gondot jelentett τ	Komoly gondot jelentett τ
a A nemi élet élvezése	1	2	3	4	5
b A szexuális felizgulás	1	2	3	4	5

K/17. Az alábbi kérdésre jelölje be a “nagyon rosszul” választ jelentő 0 –tól a “nagyon jól” választ jelentő 10-ig terjedő skálán, hogyan tud éjszaka aludni!

Ha az alvását a “nagyon rosszul” és a “nagyon jól” között minősíti, akkor jelölje be az 5-ös szám alatti négyzetet. Ha az 5-ös szintnél kissé jobban tud aludni, akkor jelölje be a 6-os szám alatti négyzetet, ha azt gondolja, hogy az 5-ösnél kissé rosszabbul tud aludni, akkor jelölje be a 4-es szám alatti négyzetet, stb.

A 0-tól 10-ig terjedő skálán jelölje be, hogy általában hogyan tud aludni. [Egy négyzetet -eljen be!]



K/18. Az elmúlt 4 hétben milyen gyakran fordult elő, hogy...

	Egyszer sem τ	Nagyon ritkán τ	Ritkán τ	Elég gyakran τ	Majdnem mindig τ	Mindig τ
a Felébredt éjszaka és nehezen tudott visszaaludni?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
b Kialudta magát?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
c Nehezére esett napközben ébren maradni?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

K/19. Ami a családját és a barátait illeti, mennyire elégedett...

	Nagyon elégedetlen τ	Kicsit elégedetlen τ	Kicsit elégedett τ	Nagyon elégedett τ
a Azzal az időmennyiséggel, amit a családjával és a barátjaival tud tölteni?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
b Azzal a támogatással amit a családjától és a barátaitól kap?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4

K/20. Az elmúlt 4 hétben dolgozott-e fizetett állásban?

Igen τ	Nem τ
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2

K/21. Visszatartja-e az egészségi állapota attól, hogy fizetett állásban dolgozzon?

Igen τ	Nem τ
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2

K/22. Összességében hogyan értékelné az egészségi állapotát?

A lehető legrosszabb (annyira rossz vagy még rosszabb, mintha meghalnék)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	A lehető legjobb
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

A gondozással való elégedettség

K/23. Gondoljon a transzplantációs gondozás során kapott ellátásra. Milyennek minősítené elégedettségi szempontból a személyzet kedvességét és az Ön iránt tanúsított figyelmét?

Nagyon rossz	Rossz	Kielégítő	Jó	Nagyon jó	Kiváló	A legjobb
τ	τ	τ	τ	τ	τ	τ
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 7

K/24. Mennyire igazak a következő állítások az Ön esetében?

	Teljesen igaz	Többnyire igaz	Nem Tudom	Inkább nem igaz	Egyáltalán nem igaz
a A transzplantációs gondozást végző személyzet bátorít arra, hogy minél önállóbb legyek	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b A transzplantációs gondozást végző személyzet segítségét nyújt a vesebetegség elviselésében	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

2. melléklet CES-D kérdőív

Kérjük, jelölje meg minden egyes kérdés mellett azt az egy választ, amely legjobban leírja, hogy hány alkalommal érezhette magát így, vagy mi jellemezte viselkedését AZ ELMŰLT HÉTEN.	0	1	2	3
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 éreztem, hogy még a családom vagy a barátaim sem tudnak segíteni a rosszkedvemem	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 barátságatlanok voltak	0	1	2	3
16. Élveztem az életet	0	1	2	3
17. Sirógörccseim voltak, könnyen elsírtam magam	0	1	2	3
18. Szomorútnak éreztem magam	0	1	2	3
19. Úgy éreztem, az emberek nem szeretnek engem	0	1	2	3
20. Képtelen voltam bármibe is belekezdni	0	1	2	3

3. melléklet Charlson-féle komorbiditás skála

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	-	

4. melléklet Malnutriciós-Inflamációs Skála

A, Beteg anamnéziséből			
1- Testtípus 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	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- Gastrointestinális (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 alaptervekenység ellátása nehéz, gyakran fáradt	Nehézségek az egyszerű tevékenységeknél (pl.: kimenni a fürdőbe)	Ágyban fekvő / toloszék, illetve kevés vagy semmilyen aktivitás
5- Társbetegségek			
0	1	2	3
Vesebetegséget leszámítva egészséges	Enyhe társbetegségek (súlyos társbetegségek)*	Közepes súlyosságú társbetegségek (egy súlyos)	Súlyos társbetegségek (kettő vagy több súlyos társbetegség*)

	kizárva)	társbetegség*)
B, Fizikális vizsgálat (SGA kritériumoknak megfelelően)		
6- Csökkent zsírraktárak vagy csökkentő subcutan zsír (szemalatti, biceps, triceps, mellkas)		
0	1	2
Normális (nincs változás)	Enyhe	Közepes
		Súlyos
7- Izomvesztés jelei (halámék, clavícula, scapula, bordaközi, quadriceps, térd körüli, interosseus)		
0	1	2
Normális (nincs változás)	Enyhe	Közepes
		Súlyos
C, Testtömeg index		
8- Testtömeg index (BMI)		
0	1	2
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
Albumin ≥ 40 g/l	Albumin: 35-39 g/l	Albumin: 30-34 g/l
		Albumin < 30 g/l
10- Szérum transferrin		
0	1	2
Transzferrin ≥ 200 mg/dl	Transzferrin: 170-199 mg/dl	Transzferrin: 140-169 mg/dl
		Transzferrin < 140 mg/dl
Összpontszám (0-30):		