

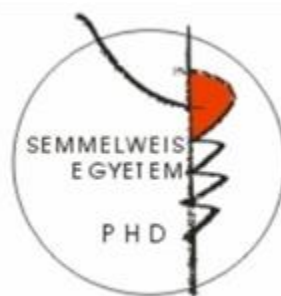
# A tápláltsági állapot és a citokinek hatása a veseátültetés hosszú távú eredményeire

Doktori tézisek

**dr. Nagy Kristóf**

Semmelweis Egyetem

Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Máthé Zoltán, Ph.D., habilitált egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Miheller Pál, Ph.D., egyetemi adjunktus

Dr. Szelestei Tamás, Ph.D., egyetemi docens

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Reusz György, DsC., egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Ambrus Csaba, Ph.D., klinikai főorvos

Dr. Tabák Ádám, Ph.D., egyetemi adjunktus

Budapest

2016

## BEVEZETÉS

A vesebetegség, így a végstádiumú veseelégtelenség prevalenciája a nyugati társadalomban rohamosan növekszik, többek között a magasvérnyomás-betegség és a 2. típusú cukorbetegség térnyerése miatt. Prevalenciája napjainkban meghaladja a 10%-ot és az incidens esetek száma évről évre emelkedik. A megbetegedés nehézkes kezelése miatt, mind a beteg szempontjából, mind gazdasági tekintetben óriási terhet ró a társadalomra és az egészségügyi rendszerekre. A végstádiumú veseelégtelenség kezelésére a beteg életminőségét legjobban javító és leggazdaságosabb kezelés hosszútávon a veseátültetés.

Hazánkban és Klinikánkon a vesetranszplantáció több mint 40 éves múlttra tekint vissza. A veseátültetések kezdetén a betegek vezető halál oka az akut kilökődés volt, mely a fejlődő immunszuppresszív kezeléseknek köszönhetően napjainkra megváltozott. Ezzel összhangban a vesepótló kezelések fejlődése és a társbetegségek pontosabb megismerése következtében, a végstádiumú vesebetegek túlélése is sokat javult. Mára mind a transzplantáltak, mind a dializáltak körében a vezető halál oka a kardiovaszkuláris megbetegedés. A kardiovaszkuláris megbetegedés, illetve a krónikus kilökődés fő oka az átültetett betegekben, a megváltozott immunológiai milió, melyet az eltérő immunstátuszú graft, esetleges urémia, vagy a későbbiekben tárgyalt fehérjevesztő szindróma gyulladáshoz vezetnek, melyek rontják a betegek túlélési esélyeit.

A gyulladás és az anyagcsere állapotának fő közvetítői az inflammációs citokinek és a zsírszövetben termelődő adipocitokinek. Az inflammációs citokinek családjának legismertebb tagjai az interleukinok és a tumor-necrosis-factor-Alpha (TNF-Alpha), melyek szerteágazó funkcióval rendelkeznek. A gyulladáshoz vezető folyamatok szabályozása mellett, több ponton befolyásolják az anyagcsere és strukturális változásokat indukálnak, főleg a vaszkuláris rendszerben, így a vesékben is. A vesetranszplantált betegekben - főleg azokban, akikben rejekeció zajlik -, a szérum szintek magasabbak. Emellett, mind a vizsgált TNF-Alpha, mind az interleukin-6 (IL6), felelőssé tehető az emelkedett kardiovaszkuláris halálozásért normál vesefunkciójú betegekben is.

Hasonlóan fontos szerepet játszhatnak az átültetett betegek hosszú távú klinikai kimeneteleiben az úgynevezett adipocitokinek. Az adipocitokinek felfedezése az 1990-es évek elejére tehető. Adipocitokineknek nevezzük azokat a citokinek, melyek főleg az adipocitákban termelődnek, és elsődleges szerepük az anyagcsere szabályozása, főleg a

táplálkozáson, a cukor- és a zsíryanycserén keresztül. Családjuk évről évre növekszik, legismertebb tagjai a leptin, az adiponektin, a rezisztin és a viszfatin. Szerepük azonban nemcsak a metabolikus folyamatok szabályozásában valósul meg, de fontos mozgatórugói a gyulladásnak és különböző hormonális folyamatoknak is. A vesetranszplantált betegek túlélésében és társbetegségeikben gyakorolt szerepük pedig lassan megkérdőjelezhetlenné válik.

Mind a citokinek, mind az adipocitokinek fontos szerepet töltenek be a vesebeteg csoportok anyagcseréjének szabályozásában, diszfunkciójukkal gyakran malnutitiohoz, kahexiához, vagy fehérjevesztő szindrómához vezetve. A tápláltság és a gyulladás kapcsolatának vizsgálata tehát kifejezetten fontos a veseátültetettek körében, hisz a gyulladás és az elhízás kapcsolata befolyásolhatja a klinikai kimeneteleket. Tanulmányomban tehát fontosnak tartottam megvizsgálni a gyulladás és a tápláltság kapcsolatát veseátültetett betegekben, továbbá a kapcsolat lehetséges közvetítőinek hatását az átültetés hosszú távú kimenetelére.

## CÉLKITŰZÉSEK

Az elmúlt két évtizedben a tápláltság és a zsírszövet különböző immun és hormonális folyamatokban játszott szerepére új nézőpontokból tekintünk. Az anyagcsere és az immunrendszer közötti esetleges kapcsolat az úgynevezett adipocitokinek és pro-inflammációs citokinek közvetítésével valósulhat meg. Mind az egészséges populációkban, mind a veseátültetés hosszú távú kimenetelében fontos szerepet játszik a gyulladás és a tápláltság a korábbi obszervációs vizsgálatok tanúbizonysága szerint. A fentiek értelmében tehát jelen disszertáció annak vizsgálatára irányult, hogy van-e kapcsolat a tápláltság és a gyulladás között a vesetranszplantált betegek körében, és amennyiben van, akkor milyen hatással vannak a vesetranszplantáció hosszú távú kimenetelére a főképp a zsírszövetben termelt adipocitokinek és pro-inflammációs citokinek. Tanulmányomban az alábbi kérdésekre kerestem a választ:

1. Van-e kapcsolat a tápláltság és a gyulladás között vesetranszplantált betegekben?  
A kapcsolat vizsgálatára a tápláltság paramétereként a haskörfogatot és a testtömeg-indexet alkalmaztam, míg gyulladási paraméterként a fehérvérsejtszám, a CRP, az IL6 és a TNF-Alpha szerepeltek.

2. Van-e szerepe a szérumban a rezisztin szintnek - mint zsírszövetben termelődő, gyulladásos folyamatokban is résztvevő adipocitokinnek - a veseátültetés hosszú távú klinikai kimenetelében?
3. Van-e szerepe a szérumban a leptin szintnek - mint zsírszövetben termelődő, főleg a metabolikus folyamatokban résztvevő adipocitokinnek - a veseátültetés hosszú távú klinikai kimenetelében?
4. Van-e szerepe a szérumban a TNF-Alpha szintnek - mint zsírszövetben is termelődő, de legfőképpen gyulladásos folyamatokat irányító pro-inflammációs citokinnek - a veseátültetés hosszú távú klinikai kimenetelében?
5. Van-e szerepe a szérumban a IL6 szintnek - a legfőképpen immunsejtekben termelődő, gyulladásos folyamatokban résztvevő pro-inflammációs citokinnek - a veseátültetés hosszú távú klinikai kimenetelében?

## MÓDSZEREK

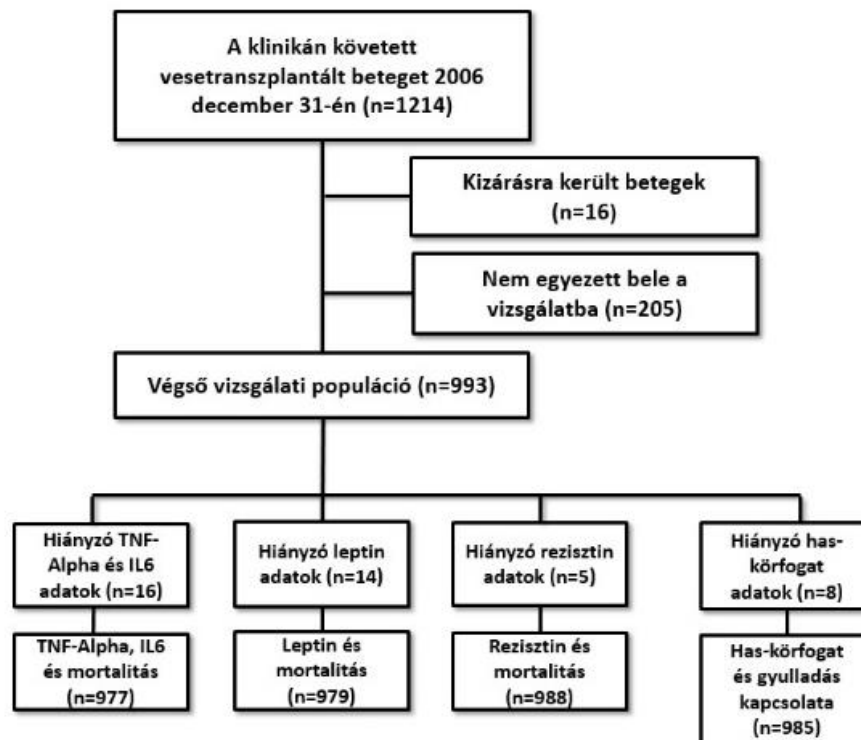
Vizsgálatunk populációját a Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinika Nephrológiai Ambulanciáján gondozott vesetranszplantált betegek adták. Minden, 2006. december 31-ig gondozás alatt álló beteget bevontunk a vizsgálatba, így ők képezték a 2006 végén induló prospektív kohorszunkat, mely a Malnutrition-Inflammation in Transplant - Hungary Study (MINIT-HU) nevet viseli. Az első mintavétel és adatfelvétel 2007 februárjában indult és 2007 augusztusáig tartott, majd ezt követően a betegektől még két alkalommal – évenként - került sor adatgyűjtésre 2009 decemberéig. Az elkövetkező években csak túléléssel és graftvesztéssel kapcsolatban történt adatgyűjtés, a betegek bevonása nélkül.

A betegek bevonásánál a 18 éves életkort, valamint a teljes körű szóbeli és írásbeli tájékoztatást követő vizsgálatba való beleegyezést tekintettük alapvető kritériumoknak. Kizárási kritériumnak vettük az alábbiakat:

- ha a kutatás belépési időszakát megelőző 4 hétben akut rejekeciós epizódon esett át a beteg,
- ha a belépési időszakban kórházi elhelyezés vált szükségessé,
- ha akut fertőzés vagy légzészavar zajlott,
- ha az aktív vérzés nem volt kizárható,
- illetve ha a vesebeültetésre, vagy egyéb sebészeti beavatkozásra az elmúlt három hónapban sor került.

A bázispopulációt adó 1214 főből 16 beteg került kizáráásra, illetve 205 gondozott páciens nem egyezett bele a kutatásban való részvételbe, így a vizsgálati populáció összesen 993 főt tartalmazott. A vizsgálatot visszautasítók között kisebb számban szerepeltek férfiak (57% vs. 67%;  $p < 0.01$ ), de a beleegyezők és visszautasítók populációja között nem volt szignifikáns különbség az életkor tekintetében ( $51 \pm 13$  vs.  $52 \pm 13$  év,  $p = 0.7$ ).

#### A BETEGPOPULÁCIÓ ALAKULÁSA A KÜLÖNBÖZŐ VIZSGÁLATAINKNAK MEGFELELŐEN



A MINIT-HU (49/2006) kutatást a Semmelweis Egyetem Etikai Bizottsága jóváhagyta. Kutatási tevékenységünk az ICP Good Clinical Practices Guidelines, valamint a Helsinkideklaráció iránymutatása szerint történt. A vizsgálatok megkezdése előtt minden beteg írásos és szóveges tájékoztatásban részesült. A beteg a beleegyezését aláírásával igazolta, a későbbi szóbeli visszautasítás lehetőségéről minden beteget tájékoztattunk.

#### Adatgyűjtés

A betegbeválasztás alkalmával a betegek alábbi szocio-demográfiai és fiziológiai adatai kerültek felvételre. A betegbeválasztás során végzett interjú alkalmával standard körülmények között három alkalommal vérnyomásmérés történt, melyekből átlagot számoltunk. Ezenfelül a beválasztás alkalmával és az azt követő három évben az interjúk során a tápláltsági állapottal kapcsolatos testi paraméterek (testsúly, testmagasság, has-körfogat) is felvételre kerültek, valamint kiszámítottuk a betegek testtömeg-indexét. Rögzítettük továbbá a társbetegségeket a

módosított Charlson társbetegség index (Charlson Comorbidity Index, CCI) segítségével. A Charlson társbetegség index pontszáma a vesefunkcióra tekintettel populációnkban minimum 2 volt. Ezen felül külön rögzítettük a cukorbetegséget, kardiovaszkuláris morbiditásokat (magasvérnyomás, koszorúérbetegség, perifériás érbetegség), légúti és neurológiai megbetegedéseket. Az interjúkat, a szocio-demográfiai és tápláltsági adatok felvételét a vizsgálat menetét ismerő, képzett egészségügyi személyzet végezte.

Az első minta- és adatfelvétel alkalmával vérvételre került sor. A mintanyerést az első alkalmat követően még kétszer megismételtük, a vér egy részét a megfelelő előkészítést követően lefagyasztottuk és tároltuk.

A glomeruláris filtrációs ráta (GFR) kiszámításához a CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) képletet alkalmaztuk. A különböző citokinek (leptin, adiponektin, rezisztin, TNF-Alpha, IL6) szérumszintjei enzimhez kapcsolt immunszorbens (ELISA) vizsgálattal kerültek meghatározásra. A gyártó által meghatározott variációs koefficiens kisebb, mint 10% (R&D Systems, Minneapolis, MN). A vizsgálatban alkalmazott paraméterek az első betegvizsgálat alkalmával nyert mintákból kerültek meghatározásra.

Az átültetéssel kapcsolatos adatok a betegek kártonjaiból kerültek kinyerésre. A megkésett graft funkciót definíció szerint értelmeztük, melynek értelmében akkor tekintettük a graft indulást megkésettnek, amennyiben a beteg az első héten legalább egy alkalommal vesepótló kezelésre szorult.

A rendezett állapotú transzplantált betegek rendszeres gyógyszer szintmérésen estek át gyógyszereik terápiás tartományban tartásához. A kontrollált állapot megtartásához a betegek az alábbi gyógyszer kombinációk valamelyikét alkalmazták: szteroid (prednizolon) és ciclosporin A mikroemulzió (CsA) vagy szteroid (prednizolon) és tacrolimusz. Ezek mellett a bázisterápia részeként az alábbi immunszuppresszív gyógyszerek valamelyikét szedték: mycophenolát-mofetillel (MMF), azathioprin vagy sirolimus.

### **Statisztikai megfontolások**

A betegpopulációt leíró változókat eloszlásuknak megfelelően átlag  $\pm$  standard deviáció (átlag $\pm$ SD) vagy a számtani közép és interkvartilis távolság (medián, IQR) alkalmazásával jelenítettük meg. A kategorikus változók esetében a százalékos eloszlást demonstráltuk. Az eloszlás a táblázatokban nem került további kiemelésre, de az alkalmazott jelölés pontosan meghatározza az eloszlás típusát. A vizsgált paraméterek (leptin, rezisztin, TNF-Alpha, IL-6) halálózásra vagy graftvesztésre gyakorolt hatásának pontosabb megértéséhez a vizsgált paraméter értékeinek megfelelően tercilisekre osztottuk a populációt, melyben az első tercilis

a legalacsonyabb változó értékekkel, míg a harmadik a legmagasabb értékekkel rendelkező betegeket tartalmazta. A terciliseket ezt követően a populációt leíró változók segítségével hasonlítottuk össze, a változó fajtájának és eloszlásának függvényében. A folyamatos változókat eloszlásuknak megfelelően Student-féle t-teszttel, Kruskal-Wallis H-teszttel, ANOVA vagy Mann-Whitney U-teszttel hasonlítottuk össze a különböző tercilisekben, míg a kategorikus változókat  $\chi^2$  próbával elemeztük. A változók közötti korreláció meghatározásához a normalitástól függően Pearson- vagy Spearman-korrelációt használtunk.

A haskőrfogat, a testtömeg-index és a gyulladási faktorok kapcsolatának elemzéséhez többváltozós regressziós analízist és harmadfokú spline analízist alkalmaztunk. (16) Gyulladási paramétereknek a CRP-t, a fehérvérsejtszámot, a TNF-Alpha-t illetve az IL6-ot vettük. A többváltozós regressziós analízisben azokat a változókat alkalmaztuk korrigálásra, melyek teoretikusan szerepet játszhatnak a gyulladás és a tápláltság kapcsolatában. Az alkalmazott modellek a következők voltak: Korrigálatlan modell; 1. Modell: életkor, nem, eGFR, az összes dialízisen töltött idő, CCI, szteroid-alkalmazás, hemoglobinszint, szérumtranszferinszint, szolubilis transzferinreceptor-szint, ferritinszint, kalciumszint, foszfátszint és PTH-szint; 2. Modell: az 1. modell elemei, valamint szérumalbuminszint, prealbuminszint, koleszterinszint, HDL-koleszterin- és trigliceridszint

Az elvégzett négy vizsgálatunkban különböző citokinek (rezisztin, leptin, TNF-Alpha, IL6) szerepét vizsgáltuk a vesetranszplantált betegek túlélésében. A két fő klinikai kimenetelnek a működő grafftal bekövetkező halálozást, illetve a bármilyen okból bekövetkező halálozásokra cenzorált graftvesztést tekintettük. Érzékenységi elemzésként az összhálaozást alkalmaztuk. A medián követési idő összesen 76 (46-79) hónap volt. A halálozás és a graftvesztés (dialízisre visszatérés) pontos időpontját a kórházi dokumentációból nyertük ki, melyet összevetettünk az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP), illetve a Központi Statisztikai Hivatal (KSH) adatbázisaival.

A fentebb tárgyalt módon a populációt a vizsgált paramétereknek (rezisztin, leptin, TNF-Alpha, IL-6) megfelelően tercilisekre osztottuk, melyben az első tercilis a legalacsonyabb változó értékekkel, míg a harmadik a legmagasabb értékekkel rendelkező betegeket tartalmazta. Ezt követően a terciliseknek megfelelően Kaplan-Meier-féle túlélési görbékkel ábrázoltuk a nyers halálozási adatokat a különböző tercilisekben. A tercilisek közötti kapcsolatot a halálozás, illetve graftvesztés tekintetében log-rank teszttel számítottuk ki. A tercilisek közötti halálozási esély különbségét Cox-proporcionális kockázati modellel számítottuk ki, a referenciaszintet az alsó tercilis adta.

A vizsgált citokinek szérumszintje, mint folyamatos változók és a kimenetel közötti független kapcsolatot korrigálatlan és többváltozós korrigált Cox-proporcionális kockázati modellekben elemeztük. A Cox-proporcionális kockázati modell alkalmazásának lehetőségét Schönfeld reziduálisok módszerével igazoltuk, illetve a változók és a halálozás, valamint graftvesztés kapcsolatának linearitását minden esetben frakcionális polinomokkal, illetve harmadfokú spline-analízissel ellenőriztük. A Cox-proporcionális kockázati modelleket a klinikai tapasztalatnak és az elméleti megfigyeléseknek megfelelően, illetve az adatbázis lehetőségeihez mérten korrigáltuk. A különböző vizsgálatokban az alábbi modelleket alkalmaztuk:

**A szérum rezisztin szint és a klinikai kimenetek kapcsolata:**

Korrigálatlan modell; 1. Modell: életkor, nem; 2. Modell: az 1. modell elemei, továbbá eGFR, CCI, teljes dialízisen töltött idő és diuretikus kezelés; 3. Modell: a 2. modell elemei, valamint szérum albumin szint és testtömeg-index (BMI); 3. Modell: a 3. modell elemei, továbbá hideg iszkémiás idő, PRA-szint, HLA-összeférhetetlenség, transzplantációk száma, TNF-Alpha-, IL6- és CRP-szérumszint

**A szérum leptin szint és a klinikai kimenetek kapcsolata:**

Korrigálatlan modell; 1. Modell: életkor, nem, eGFR, CCI, teljes dialízisen töltött idő; 2. Modell: az 1. modell elemei, továbbá haskörfogat, triglicerin- és koleszterinszint; 3. Modell: a 2. modell elemei, valamint HLA-összeférhetetlenség, a donor életkora és a donor típusa

**A szérum-TNF-Alpha-szint és a klinikai kimenetek kapcsolata:**

Korrigálatlan modell; 1. Modell: életkor, donor életkora, eGFR, teljes dialízisen töltött idő, CCI, szérumalbuminszint, haskörfogat, hideg iszkémiás idő, PRA-szint, HLA-összeférhetetlenség

**A szérum-IL6-szint és a klinikai kimenetek kapcsolata:**

Korrigálatlan modell; 1. Modell: életkor, donor életkora, eGFR, teljes dialízisen töltött idő, CCI, szérum albumin szint, haskörfogat, hideg iszkémiás idő, PRA-szint, HLA-összeférhetetlenség

A statisztikai számítások elvégzéséhez a STATA13 (StataCorp, College Station, TX) nevű szoftvert alkalmaztuk.

Minden statisztikai elemzésünk során kétoldalú p értéket számoltunk, melynek szignifikancia szintjét 0.05-nek ( $p < 0.05$ ) tekintettük.



## **EREDMÉNYEK**

### **A tápláltság és a gyulladás kapcsolatának vizsgálata**

A populáció átlag életkora 51 év volt, közülük 57% férfi és 21% cukorbetegségben szenvedett. Magasabb has-körfogatú betegek idősebbek voltak, testtömeg-indexük és gyulladásos paramétereik magasabb voltak (CRP (mg/L): 2.3 (3.9) vs. 4.1 (6.2), IL6 (pg/mL): 1.9 (2.2) vs. 2.3 (2.4)). A magasabb has-körfogat és a testtömeg-index szignifikáns korrelációt mutatott a CRP-vel, IL6-al és a fehérvérsejt számmal (lnCRP:  $\beta_{HK}=0.29$ , lnIL-6:  $\beta_{HK}=0.09$ , lnCRP:  $\beta_{BMI}=0.24$ , FVS,  $\beta_{BMI}=0.07$ )

### **A resistin szint kapcsolata a veseátültetés kimenetelével**

Az átlag életkor 51 év volt, közülük 57% férfi és 21% cukorbetegségben szenvedett. A szérumban resistin koncentráció magasabb volt azokban a betegekben, akik működő graft vesével meghaltak (22[15-26] ng/ml), mint azokban akik életben maradtak (19[14-22] ng/ml) a követési idő során. Az emelkedett szérumban resistin szint összefüggésbe hozható a magasabb mortalitási eséllyel mind a korrigálatlan, mind a korrigált modellben: EH (95% KI): 1.33(1.16-1.54) és 1.21(1.01-1.46). Minden 10 ng/ml szérumban resistin emelkedés 33% emelte a betegek halálozási esélyét. Az összefüggés szignifikáns maradt a korrigált modellben is.

### **A szérumban leptin szint és a veseátültetés hosszú távú kimenetele**

Az átlag életkor 51 év volt, közülük 58% férfi és 21% cukorbetegségben szenvedett. A szérumban leptin szint erős negatív korrelációt mutat a vesefunkcióval, illetve erős pozitív asszociációt a BMI-vel és a CRP-vel. Összességében elmondhatjuk, hogy a szérumban leptin szint és a működő grafttal bekövetkező halálozás és az össz-halálozás kapcsolata negatív linearitást mutat, így a Cox regressziós analízis alkalmazható. Ezzel ellentétben a leptin koncentráció és a graft vesztés kapcsolata U-alakú görbével írható le, így a Cox analízis nem értelmezhető. Minden 10 ng/ml leptin szint emelkedés 7%-al csökkenti a korrigálatlan és 10% a végső modellben a működő grafttal bekövetkező halálozás esélyét.

### **A szérumban TNF-Alpha és a veseátültetés kapcsolata**

A betegcsoport átlag életkora  $51 \pm 13$  év volt (átlag  $\pm$  SD), 58% férfi, 21% szenvedett cukor- és 9% koszorúérbetegségben. A szérumban TNF-Alpha szint erős negatív korrelációt mutat a vesefunkcióval, illetve erős pozitív asszociációt a CRP-vel. A szérumban TNF-Alpha szint a

klinikai kimenetek kapcsolata pozitív linearitást mutat, így a Cox regressziós analízis alkalmazható. A grafikonon a TNF-Alpha szintek gyakorisági eloszlása is feltüntetésre került. Eredményeink alapján minden 1 pg/ml TNF-Alpha szint emelkedés 24%-al növeli a korrigálatlan és 19% a végső modellben a működő grafftal bekövetkező halálozás esélyét.

### **A szérum IL6 szint és a veseátültetés hosszú távú kimenetelének kapcsolata**

A betegcsoport átlag életkora  $51 \pm 13$  év volt (átlag $\pm$ SD), 58% férfi, 21% szenvedett cukor- és 9% koszorúérbetegségben. A szérum-IL6-szint gyenge negatív korrelációt mutatott a vesefunkcióval, illetve közepesen erős, pozitív összefüggést a CRP-vel és a testtömeg-indexszel. A szérum IL6 szint és a klinikai kimenetek kapcsolata pozitív linearitást mutat, így a Cox regressziós analízis alkalmazható. A grafikonon az IL6 szintek gyakorisági eloszlása is feltüntetésre került. Eredményeink alapján minden 1 pg/ml IL6 szint emelkedés 6%-al növeli a korrigálatlan és 3% a végső modellben a működő grafftal bekövetkező halálozás esélyét. A halálozás és az IL6 szint kapcsolata az össz-halálozás tekintetében detektálható legerősebben

## **KÖVETKEZTETÉSEK**

1. A tápláltság és a gyulladás között vesetranszplantált betegekben kapcsolat detektálható. A tápláltság paramétereként a haskörfogatot és a testtömeg-indexet alkalmazva kimutható kapcsolat, a fehérvérsejtszám, a CRP, az IL6 és a TNF-Alpha között.
2. A szérum rezisztin szint - mint zsírszövetben termelődő, gyulladásos folyamatokban is résztvevő adipocitokinek – befolyásolja a veseátültetés hosszú távú klinikai kimeneteleit, az emelkedett rezisztin szint emeli mind a halálozás, mind a graftvesztés esélyét.
3. Az emelkedett szérum leptin szint - mint zsírszövetben termelődő, főleg a metabolikus folyamatokban résztvevő adipocitokinek – kis mértékben csökkenti a halálozás esélyét, ám a graft vesztés és a leptin szint kapcsolata nem lineáris, így Cox egyértelmű kapcsolatot kohorszunkban nem sikerült kimutatni.
4. Az emelkedett szérum-TNF-Alpha-szint - mint zsírszövetben is termelődő, de legfőképpen gyulladásos folyamatokat irányító pro-inflammációs citokinek – rontja a veseátültetés hosszú távú kimeneteleit.

5. A szérumban az IL6-szint a legfőképpen immunsejtekben termelődő, gyulladásos folyamatokban résztvevő pro-inflammációs citokin - a veseátültetés hosszú távú klinikai kimenetele között kapcsolat detektálható, és az emelkedő szintek kis mértékben rontják a betegek túlélését és graft veszteségi esélyét.

## SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE:

### A kutatási témához kapcsolódó közlemények:

1. Nagy K., S.P. Nagaraju, C.M. Rhee, Z. Mathe, M.Z. Molnar. (2016) Adipocytokines in renal transplant recipients. Clin Kidney J, 9(3): 359-373.
2. Nagy, K., A. Ujszaszi, M.E. Czira, A. Rempert, C.P. Kovesdy, Z. Mathe, C.M. Rhee, I. Mucsi, M.Z. Molnar. (2016) Association between serum resistin level and outcomes in kidney transplant recipients. Transpl Int, 29(3): 352-361;  
**IF: 2,835**
3. Nagy, K., A. Ujszaszi, A. Rempert, C.P. Kovesdy, I. Mucsi, M.Z. Molnar, Z. Mathe. (2016) Association of Abdominal Circumference, Body Mass Index, and Inflammation in. Kidney Transplant Recipients. J Ren Nut, 26(5): 325-333;  
**IF: 2,060**
4. Miklos M.Z., K. Nagy, A. Gaipov, T. Fulop, M. E. Czira, Cs. P. Kovesdy, I. Mucsi, Z. Mathe.(2017) Association between serum leptin level and mortality in kidney transplant recipients. J Ren Nut, S1051-2276(16): 30089-30099.;  
**IF: 2,060**
5. Molnar, M.Z., K. Nagy, A. Rempert, M.B. Tapolyai, T. Fulop, F. Kamal, C.P. Kovesdy, I. Mucsi, Z. Mathe. (2016) Inflammatory Markers and Outcomes in Kidney Transplant Recipients. Transplantation, In press;  
**IF: 3,690**

### A kutatási témához nem kapcsolódó közlemények:

1. Foldes K, Piros L, Toronyi E, Wagner L, Chmel R, Torok S, Nagy K., Ghimessy A, Brinzanek D, Pócze B., Langer RM, Gerő L. (2013) Examination of carbohydrate metabolism parameters after simultaneous pancreas-kidney transplantation. Transplant Proc;45(10): 3698-3702  
**IF:0,984**