

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., főorvos

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

Budapest

2016

Tartalomjegyzék

1. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE.....	5
2. BEVEZETÉS.....	7
2.1. GYULLADÁSOS CITOKINEK	10
2.1.1. IL6.....	10
2.1.2. TNF-Alpha.....	11
2.2. ADIPOCITOKINEK	13
2.2.1. Leptin.....	13
2.2.2. Rezisztin	15
2.3. GYULLADÁSOS MARKEREK KAPCSOLATA A VESEÁTÜLTETÉS KIMENETELÉVEL ..	17
2.4. A TESTTÖMEG-INDEX ÉS A HASKÖRFOGAT KAPCSOLATA A VESEÁTÜLTETÉS KIMENETELÉVEL	20
2.5. A GYULLADÁS ÉS A TÁPLÁLTSÁG KAPCSOLATA, A FEHÉRJEVESZTŐ SZINDRÓMA	22
3. CÉLKITŰZÉSEK	25
4. MÓDSZEREK.....	26
4.1. BETEGMINTA ÉS ADATGYŰJTÉS	26
4.1.1. A betegek kiválasztási és kizárási kritériumai	26
4.1.2. Demográfiai adatok és fiziológiai paraméterek gyűjtése.....	27
4.1.3. Laboratóriumi paraméterek mérése	28
4.1.4. Transzplantációval összefüggő és donoradatok.....	29
4.1.5. Immunszuppresszív terápia	29
4.2. STATISZTIKAI ELEMZÉS	29
4.2.1. Leíró statisztika	29
4.2.2. Regressziós analízis.....	30
4.2.3. A túlélési elemzés statisztikai módszerei	30
4.2.4. Egyéb alkalmazott statisztikai módszerek bemutatása	32
5. EREDMÉNYEK.....	34
5.1. A TÁPLÁLTSÁG ÉS A GYULLADÁS KAPCSOLATÁNAK VIZSGÁLATA	34

5.1.1. A vizsgált betegminta alapvető jellemzői.....	34
5.1.2. A tápláltság és a gyulladás paramétereinek kiválasztása és kapcsolata.....	39
5.2. A REZISZTIN KAPCSOLATA A VESEÁTÜLTETÉS KIMENETELÉVEL.....	42
5.2.1. A vizsgált betegminta alapvető jellemzői.....	42
5.2.2. Az emelkedett rezisztin szint és a halálozás kapcsolata	46
5.2.3. Az emelkedett rezisztin szint és a graftvesztés kapcsolata	53
5.3. A LEPTIN KAPCSOLATA A VESEÁTÜLTETÉS KIMENETELÉVEL	53
5.3.1. A vizsgált betegminta alapvető jellemzői.....	53
5.3.2. A leptin szint emelkedésének kapcsolata a halálozással.....	56
5.3.3. Az emelkedett leptin szint és a graftvesztés kapcsolata	62
5.4. A TNF-ALPHA KAPCSOLATA A VESEÁTÜLTETÉS KIMENETELÉVEL	63
5.4.1. A vizsgált betegminta alapvető jellemzői.....	63
5.4.2. Az emelkedett TNF-Alpha-szint és a halálozás kapcsolata.....	64
5.4.3. Az emelkedett TNF-Alpha-szint és a graftvesztés kapcsolata.....	69
5.5. AZ IL6 KAPCSOLATA A VESEÁTÜLTETÉS KIMENETELÉVEL	70
5.5.1. A vizsgált betegminta alapvető jellemzői.....	70
5.5.2. Különböző IL6-szintű tercilisek és a halálozás kapcsolata	71
5.5.3. Az emelkedett IL6-szint és a graftvesztés kapcsolata	76
6. MEGBESZÉLÉS.....	77
6.1. A TÁPLÁLTSÁG ÉS A GYULLADÁS KAPCSOLATÁNAK VIZSGÁLATA.....	77
6.2. A REZISZTIN ÉS A VESEÁTÜLTETÉS KIMENETELE KÖZÖTTI KAPCSOLAT	80
6.3. A LEPTIN ÉS A VESEÁTÜLTETÉS KIMENETELE KÖZÖTTI KAPCSOLAT	82
6.4. A TNF-ALPHA ÉS AZ IL6 KAPCSOLATA A VESEÁTÜLTETÉS KIMENETELÉVEL.....	84
6.5. AZ ELVÉGZETT VIZSGÁLATOK ERŐSSÉGEI ÉS LIMITÁCIÓI	88
7. KÖVETKEZTETÉSEK	89
8. ÖSSZEFOGLALÁS	91
9. SUMMARY.....	92
10. IRODALOMJEGYZÉK	93
11. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE	114
11.1. A KUTATÁSI TÉMÁHOZ KAPCSOLÓDÓ MEGJELENT KÖZLEMÉNYEK.....	114

11.2.	A KUTATÁSI TÉMÁHOZ NEM KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK.....	114
12.	KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	115
13.	MELLÉKLETEK.....	116

1. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ALERT	Assessment of LEscol in Renal Transplantation
BMI	body mass index/testtömeg-index
CCI	Charlson Comorbidity Index
CCL1	chemoattractant protein 1
CI	confidence interval
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CIT	Cold Ischaemic Time/hideg iszkémiás idő
CsA	ciclosporin A mikroemulzió
ERK/MAPK	extracellular signal-regulated kinase/mitogen-activated protein kinase
GFR	glomeruláris filtrációs ráta
GGT	γ -Glutamyltranspeptidase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminas
HLA	human leukocyta antigen
IGF-1	insulin-like growth factor-1
IL6	Interleukin-6
IKK-Beta	I kappa-beta-kináz-complex
iNOS	inducable nitric oxid synthetase
IQR	inter quartile range
JAK/STAT	Janus kinase/Signal Transducer and Activator of Transcription
JNK/MAPK	c-Jun N-terminal kinases/Mitogen-activated protein kinases
KSH	Központi Statisztikai Hivatal
LDH	L-Lactatdehydrogenase
MC4-R	melanocortin-4 receptor
MINIT-HU	Malnutrition-Inflammation in Transplant - Hungary Study
MMF	mycophenolat-mofetil

MyoD	myoblast determination protein
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
NF- κ B	nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
NOS	nitric oxid synthase
OEP	Országos Egészségbiztosítási Pénztár
PRA	panel reaktív antitest titer
PTH	parathyreoid hormon
RAAS	renin-angiotensin-aldosterone system
SD	standard deviation
TNF-Alpha	Tumor-necrosis-factor-Alpha
VIF	variancia inflációs faktor
WHO	World Health Organisation

2. 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.[1] 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 múltra tekint vissza. A veseátültetések kezdetén a betegek vezető haláloka az akut kilökődés volt, mely a fejlődő immunszuppresszív kezeléseknek köszönhetően napjainkra megváltozott.[2] Ezzel összhangban a vesepótló kezelések fejlődése és a társbetegségek pontosabb megismerése következtében, a végstádiumú vesebetegek túlélése is sokat javult.[3] Mára mind a transzplantáltak, mind a dializáltak körében a vezető halálok a kardiovaszkuláris megbetegedés.[4] A kardiovaszkuláris megbetegedés, illetve a krónikus kilökődés fő oka az átültetett betegekben, a megváltozott immunológiai milieu, melyet az eltérő immunstátuszú graft, esetleges urémia, vagy a későbbiekben tárgyalt fehérjevesztő szindróma gyulladással komponense indukál. Ezek a folyamatok mind ateroszklerózishoz vagy endotélialis diszfunkcióhoz vezethetnek, melyek rontják a betegek túlélési esélyeit.[5]

A gyulladás és az anyagcsere állapotának fő közvetítői az inflammációs citokinek és a zsírban termelődő adipocitokinek. Az inflammációs citokinek családjának legismertebb tagjai az interleukinok és a tumor-necrosis-factor-Alpha (TNF-Alpha), melyek szerteágazó funkcióval rendelkeznek. A gyulladással kapcsolatos folyamatok szabályozása mellett, több ponton befolyásolják az anyagcserét és strukturális változásokat indukálnak, főleg a vaszkuláris rendszerben, így a vesékben is.[6] A vesetranszplantált betegekben - főleg azokban, akikben rejeckió zajlik -, a szérumszintek magasabbak. Emellett, mind a vizsgált TNF-Alpha, mind az interleukin-6 (IL6), felelőssé tehető az emelkedett kardiovaszkuláris halálozásért normál vesefunkciójú betegekben is.[7]

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 citokineket, 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.[8]

Mind a citokinek, mind az adipocitokinek fontos szerepet töltenek be a vesebeteg csoportok anyagcseréjének szabályozásában, diszfunkciójukkal gyakran malnutritiohoz, 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.[9] Tanulmányomban tehát fontosnak tartottam megvizsgálni a gyulladás és a tápláltság kapcsolatát veseátültetett betegekben, továbbá a kapcsolat lehetséges közvetítőinek hatását az átültetés hosszú távú kimenetelére.

Disszertációm első részében röviden ismertetem a vizsgált citokineket és adipocitokineket, különös tekintettel a veséken tapasztalt hatásaikra. Ezt követően bemutatom az eddig végzett obszervációs vizsgálatok eredményeit, melyek a citokinek és az adipocitokinek hatását vizsgálják vesebeteg csoportokban a teljesség igény nélkül. Majd röviden ismertetem a tápláltság és mérőszámainak jelentőségét a veseátültetés hosszú és rövid távú kimeneteleire. Ezt követően röviden összefoglalom a fehérjevesztő szindrómát, mely összekapcsolja a gyulladást és a tápláltságot a vesebeteg populációkban.

A tanulmány következő részében az elvégzett kutatások metodikája kerül bemutatásra. A vizsgálatokról összefoglalva elmondható, hogy egy nagyméretű, körülbelül 1000 főből álló prospektív prevalens vesetranszplantált kohorszon végeztük, és a kutatás a Malnutrition-Inflammation in Transplant - Hungary Study (MINIT-HU) nevet viseli. Az átlagos követési idő mára meghaladta a 6 évet, a betegek demográfiai adatai és túlélése megfelel a kontinensünkön vizsgált hasonló populációknak.[10]

Tanulmányomban elsőként ismertetem a haszkörfogat és a gyulladás kapcsolatának eredményeit, melyet keresztmetszeti módon végeztünk el, többváltozós regressziós modelleket alkalmazva. Ezt követően szemléltetem a leptin, a rezisztin, a TNF-Alpha és az IL6 kapcsolatát a veseátültetés hosszú távú kimeneteleivel. Itt kiemelendő, hogy a leptin és a rezisztin szerepe a túlélésben hasonló nagy méretű prevalens transzplantált populáción még nem került leírásra. Ezen vizsgálatokat prospektív jelleggel végeztük, a túlélési esélyt Kaplan-Meier valamint Cox proporcionális statisztikai módszerekkel elemezve. Fő klinikai kimenetelnek a graftvesztésre cenzorált halálozást, illetve a halálozásra cenzorált graftvesztést tekintettük.

Disszertációm utolsó részében, eredményeink bemutatását követően, röviden elemzem azokat, továbbá összehasonlítom korábbi vizsgálatokkal és röviden ismertetem a későbbi kutatások fontosságát, valamint az eredmények későbbi klinikai alkalmazásának lehetőségét.

2.1. GYULLADÁSOS CITOKINEK

2.1.1. IL6

Tanulmányomban elemeztem az IL6 szerepét a vesetranszplantált betegek klinikai kimenetelében. Az IL6, az interleukinok családjába tartozó citokin, mely szerteágazó funkciókkal rendelkezik, ám ezek közül a legfőbb az immunrendszer aktiválása. Szintézisében több immunsejttípus is részt vesz, többek között a monociták, mesothelialis sejtek, fibroblastok, adipociták és limfociták. Kiemelendő, hogy e sejttípusok mellett a vesék vaszkuláris struktúrájában is szereplő endotél- és simaizomsejtek is képesek az IL6 előállítására, felvetve ezáltal az IL6 fontos szerepét a graft kilökődésében, vagy az átültetésen átesett betegek klinikai kimenetelében. Termelését különböző citokinek és gyulladásos faktorok indukálják, többek között a 'C-reactive protein' (CRP), fizikai behatások, valamint az infekció is emelheti a keringő IL6 szintjét[11] Az IL6 hatásait endokrin módon fejt ki specifikus receptorát aktiválva, mely extra-, és intracelluláris ligandot is tartalmaz. Az aktivált receptor intracelluláris része ezt követően a 'Janus kinase/Signal Transducer and Activator of Transcription' (JAK/STAT) és az 'extracellular signal-regulated kinase/mitogen-activated protein kinase' (ERK/MAPK) molekuláris útvonalakat indukálja.[12]

Az IL6 vérben keringő szérumszintje egészséges populációkban 1 és 2 pg/mL közé tehető. Vesebeteg csoportokban ennek többszöröse is detektálható.[13] A vesebetegekben jellemző emelkedett szintekre az egyik kézenfekvő magyarázat a veséken keresztüli csökkent kiválasztódás. Ezt néhány obszervációs vizsgálat által szemléltetett eredmény is megerősíti, ahol az IL6-szérumszint koncentráció erős pozitív korrelációját találták a vesefunkcióval és a kreatinin szinttel.[14] A beszűkült vesefunkció mellett, bizonyos vizsgálatok felvetik a lehetőséget, hogy az elhízottság - a nagyobb mennyiségű viscerális testzsíron keresztül - emelheti az IL6-szinteket, illetve megfigyelték, hogy a dialízis indukálta krónikus gyulladás szintén korrelál az emelkedett IL6-szintekkel.[15, 16]

Az IL6 fő funkciója az immunrendszer aktiválása különböző belső vagy külső hatásokat követően. Serkenti a limfociták proliferációját, a B-sejt-differenciációt, továbbá indukálja az akut fázisfehérjék termelését a májban.[17] Emeli az adhézions molekulák kifejeződését, csökkenti az adiponektin és különböző kemokinek szintézisét, illetve

gátolja az endotélialis 'nitric oxid synthase' (NOS) termelődését, mellyel atheroszklerózishoz és endotél diszfunkcióhoz vezethet.[13] Az IL6 sejtspecifikus hatásait, melyek emelhetik a graftvesztés vagy a halálozás kockázatát veseátültetésen átesett betegekben, az 1. ábra A paneljén foglaltam össze.

Fontos kiemelni továbbá, hogy a vesebeteg populációban észlelt malnutrícióban is szerepe lehet, hiszen destruálja az izomzat fehérjeállományát, valamint az 'insulin-like growth factor-1' (IGF-1) receptoron keresztül csökkenti az étvágyat.[17] Kalantar-Zadeh kutatásai szerint a szérum IL6 szint és az izomvesztés között szoros kapcsolat észlelhető hemodializált betegekben, mivel az emelkedett IL6-szint korrelál az anorexiával a vizsgált vesebeteg kohorszban.[18]

2.1.2. TNF-Alpha

Vizsgálatainkban az IL6 szerepén kívül vizsgáltuk a TNF-Alpha, mint gyulladásos citokin közreműködését a vesetranszplantált betegek túlélésében. A TNF-Alpha egy pro-inflammációs citokin, melyet legfőképpen az aktivált makrofágok termelnek. Szintézisében azonban más immunsejtek is részt vesznek, valamint adipocitákban is kimutatták előállításukat.[15] A fent említett sejtekben a TNF-Alpha szintézisét serkenti a bakteriális fertőzés, különböző liposzacharidok és citokinek, legfőképpen az interleukin 1.[13]

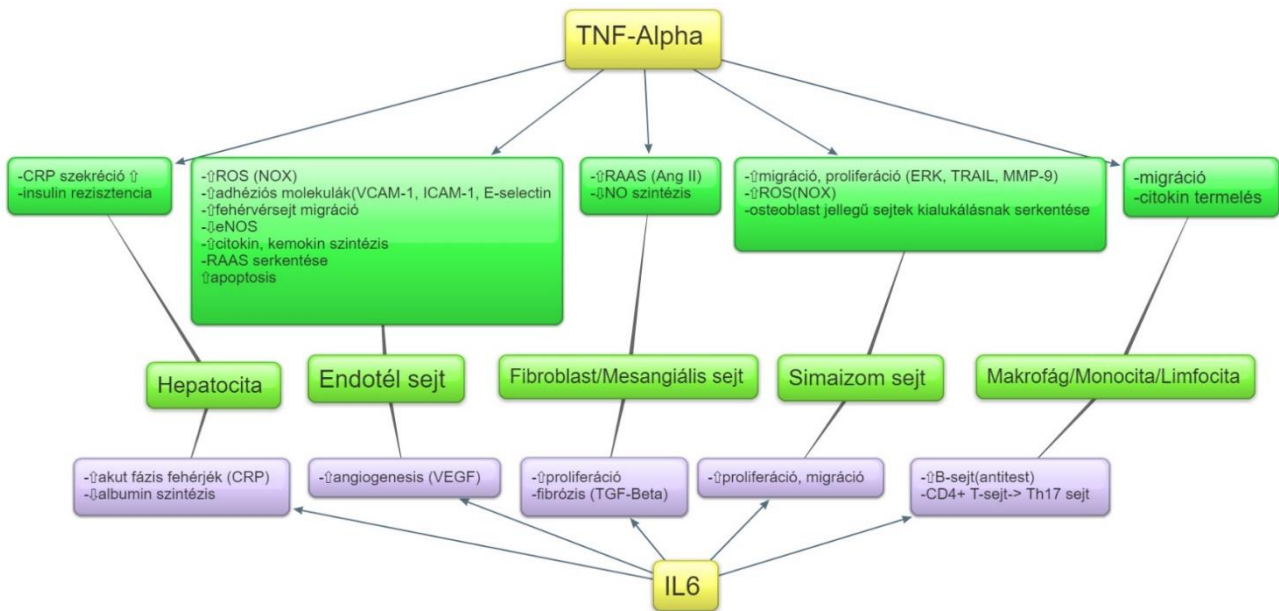
A TNF-Alpha hatásait specifikus receptorain indukálja, melyek különböző intracelluláris láncreakciókat aktiválnak. Két receptortípusa a TNF receptor 1 és 2, melyek lokalizációja eltérő. Az egyes típusú receptor fellelhető minden típusú emberi szövetben, míg a kettes változat kizárólag a különböző immunsejteken található meg. A receptorok aktiválják többek között az 'nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells' (NF-kappa B) transzkripciósfaktort, melynek fontos szerepe van a sejtek túlélésében és apoptózisában. A TNF-Alpha által indukált sejthalált serkenti még a különböző apoptikus faktorok és a kaspáz enzimsalád. Továbbá aktiválhatja a 'c-Jun N-terminal kinases/Mitogen-activated protein kinases' (JNK/MAPK) útvonalat, ami szintén pro-apopticus hatással rendelkezik, illetve közreműködik a sejtdifferenciációban.[19]

Végstádiumú vesebetegekben mind a TNF-Alpha korlátozott eliminálásához vezető csökkent vesefunkció, mind az emelkedett TNF-Alpha-szintekhez vezető, az urémia

miatt indukált krónikus gyulladás, megteremti a TNF-Alpha hatásainak fokozott kifejeződését.[20, 21]

A TNF-Alpha fő szerepe az immunrendszer modulálása és kontrollálása, habár sejtspecifikus hatásokkal is rendelkezik, melyek romló vesefunkcióhoz vezethetnek. In vivo kísérletekben igazolták, hogy csökkenti az apolipoprotein E termelődését és serkenti a 'Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen' NADPH oxidatív enzim működését, továbbá számos vizsgálat szerint fontos szerepet játszik az inzulinrezisztenciában.[13] Epidemiológiai vizsgálatok felvetik a lehetőségét, hogy vaszkuláris hatásain keresztül kalcifikációhoz és ateroszklerózishoz vezethet.[22] A vaszkuláris simaizomsejteken serkenti a migrációt és a proliferációt, és emeli a reaktív oxigénradikálok képződését. Az endotélsejteken fokozza az adhéziós molekulák kifejeződését és a különböző citokinek és kemokinek termelődését, melyek gyulladásos sejtek migrációjához vezetnek.[23] Emellett fontos kiemelni a TNF-Alpha lehetséges szerepét a metabolikus folyamatokban és a malnutitásban. A hypothalamusban hatva csökkenti az éhségérzetet, illetve ubiquitin proteasóma rendszeren és a myoblast determination protein MyoD gátlásán keresztül az izomzat fehérjéinek destrukciójához vezethet.[13] [24] Mindezek a hatások szerepet játszhatnak a későbbiekben taglalt TNF-Alpha-szint, az emelkedett halálozás és a vesevesztés közötti kapcsolatra.

Mindezek az eredmények felhívják a figyelmet az IL6 és a TNF-Alpha fontosságára a veseátültetett betegekben. Mint láttuk, a csökkent vesefunkciójú transzplantált betegekben a szérumszint meghaladja a fiziológiás értéket. Ennek oka egyfelől a csökkent kiválasztódás, másfelől pedig feltételezhetően a megváltozott gyulladásos milieu lehet, melyet a beültetett idegen immunstátuszú graft indukál. Az emelkedett szintek így megteremtik az 1. ábra A paneljén prezentált hatások fokozott kifejeződését, így emelve a halálozás vagy a graftvesztés lehetőségét, legkifejezettebben a vaszkuláris hatásokon keresztül, illetve a bemutatott anorexigén hatások felvetik a gyulladás és a tápláltság közötti kapcsolat fontosságát.



1. ábra A panel: A TNF-Alpha és az IL6 sejt-specifikus hatásai, különös tekintettel a vesékben szereplő sejt típusokra

2.2. ADIPOKINEK

2.2.1. Leptin

A leptint két évtizeddel ezelőtt fedezték fel, az elhízás egyik paramétereként. A leptin egy 16 kDa méretű fehérje, amit az 'obese' gén kódol, és főleg a fehér zsírszövetben termelődik. Fő szerepe az anyagcsere befolyásolása az éhség és a teltségérzet irányításán keresztül.[25, 26] A vér-agy-gáton áthatolva gátolja a neuropeptid Y-t termelő idegsejteket, illetve aktiválja a hypothalamusban a szimpatikus neuronhálózatot, ezzel emelve a keringő szimpatikus hormon-szinteket, növelve az energiafelhasználást és csökkentve az éhségérzetet.[27-30] Mindezeket a hatásokat Ob receptorain fejt ki, melyek tirozin kinázokat és egyéb intracelluláris utakat aktiválnak.[25, 28]

A keringő szérumban a leptin szintjét a termelés és a degradáció mellett a vesefunkció és a tápláltság is befolyásolja. A szérumszintek ismerete különböző egészségi állapotokban fontos, hisz az emelkedett vagy csökkent szintek árulkodhatnak a leptin szerepéről és ok-okozati kapcsolatokról átültetésen átesett betegekben. Állatkísérletekben Cumin és munkatársai[31] szemléltették, hogy a veséknek fontos szerepe van a leptin eliminálásában. Rágcsálókban végzett kétoldali nephrectomia után a leptin szintek

szignifikánsan megemelkedtek.[31] Több tanulmány is igazolta, hogy a leptin a veseglomerulosokon keresztül ürülve a proximális tubulusokban bomlik a megalin nevezetű fehérje közbenjárásával.[26, 32, 33] Kis mennyiségű leptin mind az emberi, mind az állati vizeletben kimutatható.[34-36] Normál testalkatú egészséges populációkban a szérumban a leptin szint 5 és 10 ng/ml közé tehető, míg túlsúlyos csoportokban ezeknek a tízszerese is normálisnak tekinthető.[37, 38] Csökkent vesefunkciójú betegekben kifejezetten magas szérumban a leptin szinteket is megfigyeltek (490 ng/ml).[39] Mindezek az eredmények arra utalnak, hogy veseátültetett betegekben a szérumban a leptin szintek emelkedettek lehetnek, mind a csökkent ürülés, mind az esetleges idült gyulladással járó milieu miatt, ám a tápláltság és az elhízottság szintén fontos szerepet játszhatnak.[40, 41] A tanulmányok egy része szerint az uraemiának fontos szerepe van a leptin szintekben, más eredmények viszont csak a tápláltsági állapotot emelik ki. [42-44]

A bizonyos állapotok miatt megváltozott leptin szint fontos szerepet játszhat a csökkent vesefunkciójú beteg tápláltsági állapotában, hisz a leptin elsődleges feladata a táplálkozás szabályozása és a testsúly megőrzése. Egészséges populációkban a súlygyarapodás a leptin szint emelkedésével jár, mely az éhségérzet csökkenéséhez vezet.[45] A magas leptin szint így akár malnutitiohoz is vezethet a melanocortin-4 receptoron (MC4-R) és a IGF-1 keresztül, melyek perifériás gátlásával izomvesztést és anorexiát idézhet elő.[46] Ezek alapján felmerül a leptin szerepe a későbbiekben szemléltetett fehérjevesztés szindrómában.

A leptin metabolizmusban betöltött szerepén kívül gyulladással járó folyamatokban is részt vesz. Pro-inflammatorikus faktorként serkenti más gyulladással járó citokinek szintézisét, továbbá aktiválja a neutrofil és a monocita sejtek fagocitózist, illetve a természetes ölüsejteken keresztül a reaktív oxigénradikálok termelődését.[47-49] Ezekre a hatásokra felül a leptin befolyásolja az adaptív immunrendszert. Serkenti a CD4+ T-sejteket és gátolja a CD25+ T-regulációs sejteket.[50] Egyes feltételezések szerint a regulációs sejtek gátlása növelheti a graftvesztés esélyét, mert az aktivált CD4+CD25+Foxp3 regulációs T-sejtek gátolják a kilökődést, habár ez még nem nyert igazolást specifikus vizsgálatokban.[51] Nem utolsósorban kiemelendő egy közelmúltban végzett in vitro vizsgálat eredménye, melynek értelmében a leptin gazdag környezet serkenti a granulociták kialakulását az őssejtekből.[52] A leptin különböző receptorai megtalálhatók a vesékben is, mind a kérgi, mind a medullaris részben, így a fentebb

tárgyalt általános hatásokon kívül specifikusan is befolyásolhatják a veseátültetés kimenetelét.[53-55] Az endotél sejteken növeli a nátrium és a vizeletkiválasztást a Na-K csatornák működésének gátlásával és a nitrogén-monoxid szintézis csökkentésével.[56-60] Az endotél, a mesangialis és a vaszkuláris simaizomsejteken hipertrófiát és proliferációt okoz a MAPK serkentésével.[61-63] Kiemelendő még, hogy a leptin serkenti a renin-angiotensin-aldosterone rendszert (RAAS).[62, 64, 65]

Összefoglalva elmondhatjuk, hogy a leptin hatásai szerteágazóak, emelhetik, vagy akár csökkenthetik a vesevesztés kockázatát átültetett betegekben, továbbá fontos szerepet játszhatnak a transzplantált betegek tápláltságában.

2.2.2. Rezisztin

Kutatásaink során a leptin szerepe mellett a rezisztin hatásait is vizsgáltuk veseátültetett betegekben. A rezisztin szintén egy adipocitokin, mely metabolikus hatásokkal rendelkezik és feltételezhetően a gyulladás különböző folyamataiban is szerepet játszik. Molekulája egy 12,5 kDa tömegű ciszteinben gazdag fehérje, mely az adipocitákban és a zsírszövetbe ágyazódott fehérvérsejtekben termelődik különböző izoformákban.[66-69] Serkenti a gyulladásos citokinek termelését és emeli a sejtadhéziós molekulák expresszióját.[70] A rezisztin pontos funkciója még nem ismert, de magasabb szérumszinteket találtak idült gyulladással járó betegségekben, köztük gyulladással járó bélbetegségekben és reumatoid arthritisben. Mindezek mellett feltételezhetően fontos szerepet játszik az ateroszklerózis és az endotél sejt sérülésének patofiziológiájában.[71, 72]

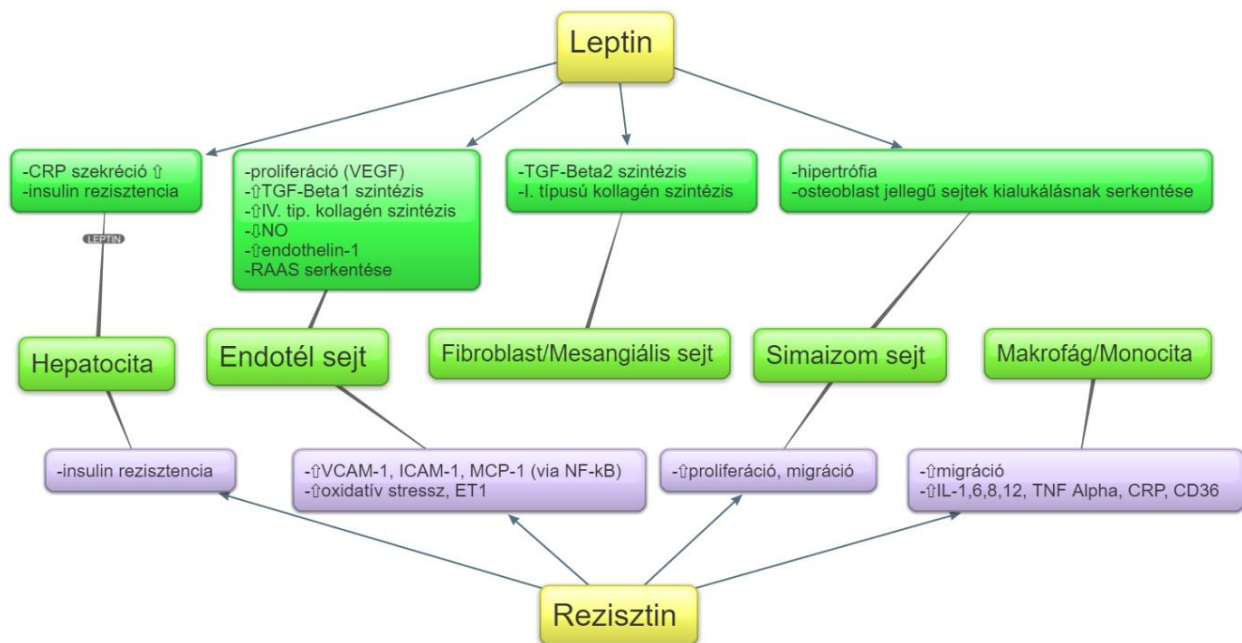
A rezisztin normál szérumszintje még nem meghatározott, de egy Spoto és munkatársai által végzett vizsgálatban a szérumszintek tartománya egy egészséges populációban 1.2 és 29.9 ng/mL közé esett.[73] Az emelkedett rezisztin szintnek több oka lehet. Egyes vizsgálatok szerint a rezisztin fontos szerepet játszik a gyulladásos folyamatokban és emeli a gyulladásos citokinek szintjét és vice-versa.[74] Továbbá idült vesebeteg betegekben erős negatív korrelációt találtak a rezisztin szint és a vesefunkció között.[75] Malyszko és munkatársai[76] fontos bizonyítékkal szolgálnak a vesefunkció és a rezisztin szint kapcsolatára. Megfigyeléseik szerint azokban a hemodializált betegekben, akik rendelkeznek reziduális vizelettel, alacsonyabb rezisztin szinteket találtak. Mindezek ellenére a rezisztin eliminációja egyelőre nem ismert, ám ezen

eredmények alapján a vesékre gyakorolt szerepe kiemelt figyelmet igényel az elkövetkező kutatásokban.

A rezisztin nevét a felfedezésekor észlelt hatásaiért kapta. Megfigyelések szerint a rágcsálókban inzulin rezisztenciát okoz, ám ezek a hatásai humán vizsgálatokban még nem nyertek megerősítést. Felhízalt rágcsálókban a rezisztin szérumszintje emelkedett és pozitívan korrelál a felborult lipid háztartással. Emellett in vitro vizsgálatokban a rezisztin szint csökkentése antitestekkel javította az inzulinérzékenységet.[67, 77, 78] Kevés klinikai vizsgálat készült a rezisztin szintet kutatva, ám ezek alapján kiemelendő, hogy az elhízott populációkban a rezisztin szint magasabb és szérumkoncentrációja nem változik szignifikánsan súlyvesztést követően sem.[79] Egyes kutatók felvetik annak a lehetőségét, hogy a rezisztin fontos szerepet játszik a később taglalt fehérjevesztő szindrómában. Feltételezésüket arra alapozzák, hogy az alacsonyabb testtömeg-indexű betegek magasabb rezisztin szinttel és gyulladásos markerekkel rendelkeznek.[80, 81]

A pontos intracelluláris hatásmechanizmus és receptor, melyek segítségével a rezisztin kifejti hatásait, egyelőre ismeretlenek. Mindazonáltal a vese különböző sejtípusain is kifejti hatásait. Serkenti az inflammációs citokinek termelését a mononukleáris és az endotél sejtekben és gátolja a makrofágok apoptózisát. Ezen felül indukálja az adhéziós molekulák kifejeződését.[69, 82-86] Az endotél sejteken serkenti a NF-kappaB transzkripciós faktort, mely elősegíti 'inducible nitric oxid synthetase' (iNOS) szintézisét és serkenti az endothelin-1 és a nitrogén-monoxid felszabadulását. Ezekkel a hatásokkal roncsolja a vese szerkezetét, glomerulosclerosishoz és fibrosishoz vezetve.

Összefoglalva megállapítható tehát, hogy az adipocitokinek - nevük ellenére - nem csak az anyagcsere folyamatokban vesznek részt, hanem a gyulladásban és az immunfolyamatokban is szerepet játszanak, mellyel befolyásolhatják a veseátültetés kimenetelét. Az adipocitokinek hatását a különböző sejteken, különös tekintettel a vesékben szereplő struktúrákra, az 1. ábra B paneljén szemléltetem.



1. ábra B panel: A leptin és a rezisztin sejt-specifikus hatásai, különös tekintettel a vesékben szereplő sejt típusokra

2.3. GYULLADÁSOS MARKEREK KAPCSOLATA A VESEÁTÜLTETÉS KIMENETELÉVEL

Jelen tanulmányom a különböző adipocitokinek, gyulladásozó citokinek és a hosszú távú klinikai kimenetek kapcsolatát vizsgálja egy relatíve nagyméretű prospektív veseátültetett populációban. A fentebb tárgyalt gyulladásozó és metabolikus markerek szerepét megítélni veseátültetett betegekben, összetett feladat. A csökkent vesefunkció, a tápláltság, vagy az eltérő immunstátuszú graft és az alkalmazott immunszuppresszív gyógyszeres terápia miatt felborult immunrendszer, mind elvezethetnek a citokinek felborult szabályzásához és működéséhez, melyek a fiziológiástól eltérő vaszkuláris, vagy gyulladásozó hatásokhoz vezethetnek, nagymértékben befolyásolva a vesetranszplantált betegek túlélését. Mindezek miatt fontos a korábbi epidemiológiai vizsgálatok eredményeit összegezni az alábbi fejezetben.

Napjainkig kevés kutatás elemezte az adipocitokinek és a túlélés kapcsolatát vesebeteg csoportokban. Epidemiológiai vizsgálatok eredménye szerint, a szérumban lévő leptin szint lecsökken veseátültetést követően és erős pozitív korrelációt mutat metabolikus paraméterekkel. Idült vesebeteg populációjában a csökkent leptinkoncentráció

prediktora a magasabb halálozási kockázatnak, azonban veseátültetett csoportokban kevés vizsgálatot végeztek a klinikai kimeneteleket kutatva.[87, 88] Az idült vesebetegekben szemléltetett eredményekkel szemben, hemodializált betegekben az emelkedett leptin szint korrelál a megnövekedett halálozással.[89] Egy vesetranszplantáltakban végzett vizsgálat szerint azok a betegek, akik leptin-deficienciában szenvedtek hosszabb grafttúlélésben reménykedhettek, melyek alapján feltételezhetjük, hogy az alacsonyabb leptin szintű, nem elhízott betegek számára az átültetés előnyösebb.[88] Mindezeket az eredményeket megerősítik a Fonseca és munkacsoportja által publikált eredmények. Kutatásuk során kevesebb késői graftindulást találtak azokban a betegekben, akiknek a beültetést követően nagyobb mértékben csökkent a szérumban a leptin-koncentrációja.[10] Eredményeik egyik lehetséges oka, hogy a magasabb átültetés utáni leptin szint növeli a graftvesztés esélyét, habár a pontos okozati összefüggés megértése további kutatást igényel.

A szérumban a rezisztin és a klinikai kimenetek kapcsolatát több vizsgálatban kutatták csökkent vesefunkciójú betegek körében, de kevesebben vesetranszplantált populációkban. Spoto és munkacsoportja[73] elemezte a szérumban a rezisztin szint, az összhálózás és a kardiovaszkuláris halálozás kapcsolatát veseátültetett betegek populációjában. Eredményeik szerint szoros összefüggés mutatható ki az emelkedett rezisztin szint és a magasabb halálozás között, habár a kapcsolatot nagy mértékben befolyásolja az adiponektinszint. Ezzel ellentétben Chung és munkacsoportja szerint az alacsonyabb rezisztin szint korrelál a rosszabb túlélési eséllyel hemodializált betegek körében.[90] A későbbiekben prezentált eredményeink szerint a szérumban a rezisztin szint és a klinikai kimenetek kapcsolata dózisfüggően korrelál. Minden 10 ng/ml szérumszint-emelkedés 30%-kal emeli a halálozást és 73%-kal a graftvesztés esélyét, a több változóra való korrigálást követően.[91]

A TNF-Alpha és az IL6 szerepét elemző vizsgálatok beszűkült vesefunkciójú betegekben hasonló eredményeket mutatnak, azaz az emelkedett citokinszint emeli a mortalitás kockázatát. Összességében elmondható, hogy a citokinek szérumszintjeinek szerepét kevés epidemiológiai vizsgálat kutatta a közelmúltban. Ennek egyik feltételezhető oka, hogy felfedezésük körülbelül egy évtizeddel az adipocitokinek előtt történt, mely idő táján kevesebb obszervációs vizsgálat történt. Napjainkban főleg a

tárgyalt citokinek szulibilis szérum receptorszintjeit és a klinikai kapcsolatok vizsgálatát kutatják, mely disszertációm témája szempontjából kisebb relevanciával rendelkezik.

Kimmel és munkacsoportja szerint mind a TNF-Alpha, mind az IL6 emeli a halálozás kockázatát végstádiumú vesebetegek körében, kiemelve hogy a TNF-Alpha és a halálozás kapcsolata szorosabb összefüggést mutat.[92] Egészséges csoportokban az emelkedett IL6-szint összefüggést mutat a magasabb halálozással és a kardiovaszkuláris megbetegedésekkel. Továbbá több kutatás is kiemeli, hogy a TNF-Alpha erősebb korrelációi ellenére a végstádiumú vesebetegekben az IL6-szint ugyancsak korrelációt mutat az emelkedett halálozással, sőt mi több az atherosclerotikus carotis plakk kialakulásával.[93] [94]

A csökkent és végstádiumú vesebetegek körében az egyik vezető halálozási ok a kardiovaszkuláris megbetegedés. Ezért fontos kiemelni, hogy mind a TNF-Alpha, mind az IL6 felelőssé tehető az emelkedett kardiovaszkuláris halálozásért normál vesefunkciójú betegekben.[7] Ezeket a kutatási eredményeket csökkent vesefunkciójú betegek populációiban végzett obszervációs vizsgálatok is megerősítik, kiegészítve azzal, hogy az adott beteg genetikai állománya befolyásolhatja a citokinek szerepét.[13, 95-98] Mindezek mellett több idült vesebetegek és hemodializált populációban végzett kutatás megerősíti, hogy a vizsgált citokinek nem csak a kardiovaszkuláris, de az összhálózási kockázatot is megemelik.[99, 100] A közelmúltban egy nagyobb, multicentrikus, vesetranszplantáltak körében végzett klinikai vizsgálatban (Assessment of LEscol in Renal Transplantation-ALERT) elemezték a különböző gyulladásos paraméterek szerepét. Az elemzések szerint mind az emelkedett IL6-, mind az emelkedett CRP-szint függetlenül kapcsolatba hozható az emelkedett halálozással és graftvesztéssel vesetranszplantáltak körében. [101, 102]

Összefoglalásként elmondható, hogy az eddig végzett kutatási eredmények olykor ellentmondásosak és hiányosok. A korábbi kutatások tükrében tehát fontosnak tekintettük a citokinek és az adipocitokinek vizsgálatát veseátültetett betegekben, hiszen szerepüket - ahogy fentebb bemutatásra került - kevés kutatásban vizsgálták. A citokinek és az adipocitokinek szerepét csökkent vesefunkciójú betegekben vizsgáló obszervációs vizsgálatok eredményei az 1. mellékleti táblázatban szerepelnek a teljesség igénye nélkül.

2.4. A TESTTÖMEG-INDEX ÉS A HASKÖRFOGAT KAPCSOLATA A VESEÁTÜLTETÉS KIMENETELÉVEL

Az elmúlt évtizedekben az orvostudomány tudása sokat gyarapodott a tápláltság és az elhízás szerepéről a vesebetegek és veseátültetésen átesett csoportok körében. Az új kutatások iránymutatása szerint a testzsír szerepe túlmutat a mechanikai védelmen és az energia raktározásán, feltételezések szerint fontos szerepet játszik a gyulladásozó folyamatokban.[103] Ezen túlmenően mérőszámai kiemelt fontosságot játszhatnak a veseátültetett betegek túlélésének előrejelzésében, ahogy a későbbiekben bemutatjuk. Ezért tartjuk fontosnak a tápláltság meghatározását veseátültetett betegekben.

Napjainkban a legelterjedtebb módszer a tápláltság megítéléséhez a testtömeg-index kiszámítása, melyhez a testsúlyt és a testmagasságot vesszük alapul. A módszer metodikája alapján könnyen belátható, hogy nem ad pontos képet a tápláltságról, hisz egy kifejezetten izmos és vékony egyednek lehet magas a testtömeg-indexe annak ellenére, hogy nem elhízott. A muszkuláris túlsúly szintén rendelkezhet káros kardiovaszkuláris hatásokkal, de a testzsír hiánya miatt, ahol a citokinek és adipocitokinek termelődnek, a gyulladásozó folyamatokra feltételezhetően nincs jelentős hatása. Ezzel szemben a haskőrfogat jobb paramétere lehet az elhízásnak, mivel pontosabb képet ad a vizcerális és hasi szubkután zsír mennyiségéről, melyek a később tárgyalt különböző gyulladásozó markerek termelődési helyeül szolgálhatnak.[104]

Veseátültetett betegekben az elhízottság különböző mechanizmusokkal ronthatja az átültetés kimenetelét. Egészséges, vagy nem vesebeteg populációkban az epidemiológiai vizsgálatok alapján elmondható, hogy az elhízottság emeli a mortalitás kockázatát, illetve nehezíti vagy rontja bizonyos hasi műtétek kimenetelét. Elhízott, nem vesebeteg populációkban az elhízottság mértéke asszociál a proteinuria megjelenésével és a romló vesefunkcióval, melynek patofiziológiája egyelőre nem pontosan ismert, ám feltételezhetően a veséken zajló hiperfiltrációval és a megváltozott immunológiai milieuvel magyarázható, melyet a zsírban termelődő citokinek indukálnak.[105, 106] Egy másik lehetséges magyarázat az elhízottsággal járó felborult szénhidrátanyagcsere, mely a glikolizálódó vesestruktúrákon keresztül szintén csökkentheti az átültetett vese élettartamát.[107] Fontos kiemelni a túlsúly és a hasi műtétek kapcsolatát. Túlsúlyos betegekben végzett hasi műtétek rosszabb prognózisúak, hiszen növelik a fertőzésveszélyt,

a betegek hosszabb hospitalizációra szorulnak, illetve a műtét aneszteziológiai kockázata magasabb.[108] Nem utolsó sorban az elhízás oka és prediktora az emelkedett kardiovaszkuláris halálozásnak, mely rontja a túlsúlyos betegek túlélését akár a vesefunkciótól függetlenül is.[109]

A testtömeg-index szerepét veseátültetett csoportokban több közelmúltban végzett vizsgálat kutatta. A vizsgálatok eredményei ellentmondásosak, de összességében kijelenthető, hogy az emelkedett testtömeg-index rontja az átültetés korai kimenetelét, így több vizsgálatban is asszociál az emelkedett BMI és a késői graftindulás. Ennek feltételezhető oka az elhízással járó gyulladási milieu, melybe a graft beültetésre került, illetve a nehezebb és rosszabb operatív lehetőségek.[110] A kutatások eredményei az egyéves túlélés tekintetében nem jeleznek jelentős hatást a BMI és a kimenetek között, továbbá nem tanúskodnak az emelkedett BMI protektív szerepéről, a hemodializált populációkban reverz epidemiológia figyelhető meg. A hosszú távú túlélés tekintetében azonban az emelkedett BMI és a halálozás kapcsolata kifejezetten ellentmondásos.[111-113] Néhány vizsgálat eredménye szerint az emelkedett BMI korrelál a magasabb halálozási kockázattal, melynek feltételezhető oka a túlsúly hosszútávon kifejtett kardiovaszkuláris hatása. [111-113] Ennek ellenére munkacsoportunk - a tanulmányban is ismertetett kohorsz alapján - azt találta, hogy az emelkedett BMI, mint kategorikus változó, javítja az átültetett betegek hosszú távú túlélését, ha a haskőrfogat nem emelkedett, mivel ebben az esetben a magasabb BMI a magasabb izomtömeg leírója.[114]

Egy közelmúltban hemodializált betegeken végzett vizsgálat kiemeli a gyulladás befolyásoló szerepét az elhízás és a túlélés kapcsolatában. A kutatás szerint az emelkedett testtömeg-index, vagyis az elhízás, csak azokban a betegeknél jelent túlélési előnyt, akikben a gyulladási paraméterek - a vizsgálatban CRP - is emelkedettek.[9] A dializált betegeknél fellelt halálozás és BMI közötti reverz korrelációt, mely szerint az emelkedett testtömeg-index védőfaktornak tekinthető, magyarázhatja a dializált betegek élettartama, hisz a várható élettartam rövidebb a vesepótló kezelést igénylők populációjában, így az elhízás hosszú távú kardiovaszkuláris hatásai nem fejeződnek ki, s ekként nem emelik a halálozás kockázatát.[114, 115]

A haskőrfogat és a halálozás kapcsolatát kevesebb tanulmány kutatta csökkent vesefunkciójú betegek körében. Összességében elmondható, hogy az emelkedett

haskőrfogat a magasabb halálozási rátával korrelál és nem figyelhető meg a testtömeg-indexnél fellelt reverz kapcsolat sem dializált, sem transzplantált betegek csoportjaiban. Egy nagyméretű prospektív dializált csoportban Postorino és munkatársai igazolták, hogy a haskőrfogat prediktora a halálozásnak, 10 cm haskőrfogat-emelkedés 23%-kal növelte az összhálozást, illetve 37%-kal a kardiovaszkuláris halálozás esélyét.[115] Ehhez hasonlóan az emelkedett haskőrfogat a mortalitás prediktora vesetranszplantáltak körében. Kohorszunkban a 10 cm-es haskőrfogat-emelkedés több változós - köztük BMI-re való - korrigálást követően asszociált a 64%-kal magasabb halálozási rizikóval. Ezek az eredmények szintén azt sugallják, hogy a haskőrfogat pontosabb paramétere az elhízásnak, mivel jobban leírja a viszcerális elhízást, mint a BMI. A BMI nem specifikus a kizárólagosan testzsír miatt emelkedett értékre, ezért a magasabb testtömeg-index akár magasabb izomtömegről is árulkodhat, melynek a jelentős fehérjetartalék miatt kifejezetten védőszerepe lehet vesebetegek körében. [116]

A fentiek értelmében a testsúly és a tápláltság, illetve azok különböző mérőszámai fontos prediktorai a veseátültetés kimenetelének. Továbbá a tápláltság és a gyulladás kapcsolatának vizsgálata kiemelt fontossággal bír a vesetranszplantáltak körében, hisz az eredmények nem egyöntetűek, így a gyulladási paraméterek fontos szerepet játszhatnak a kimenetek befolyásolásában.

2.5. A GYULLADÁS ÉS A TÁPLÁLTSÁG KAPCSOLATA, A FEHÉRJEVESZTŐ SZINDRÓMA

A gyulladás és a tápláltság kapcsolatát fontos megvizsgálni, hiszen ahogy a fenti kutatások eredményeit látjuk, a gyulladás befolyásolja a tápláltság és a halálozás kapcsolatát. Ennek legkiemelkedőbb példája Stenvinkel közelmúltban végzett kutatása, mely szerint a testtömeg-index csak azokban a betegekben védőfaktora a halálozásnak, akikben emelkedettek a gyulladási paraméterek.[9]

A vizsgált citokinek fontos szerepet töltenek be a táplálkozás szabályozásában, illetve az anyagcsere patofiziológiás működésében. Az IL6-nak fontos szerepe lehet a vesebeteg populációkban észlelt malnutritióban, mivel destruálja az izomzat fehérjeállományát, illetve az IGF-1 receptoron keresztül csökkenti az étvágyat.[17] Kalantar-Zadah és munkatársainak kutatásai felhívják a figyelmet továbbá arra, hogy a szérumban IL6 szint és

az izomvesztés között szoros a kapcsolat a hemodializált betegekben, mert az emelkedett IL6-szint asszociál az anorexiával a vizsgált vesebeteg kohorszban.[18] A TNF-Alpha is rendelkezik metabolikus hatásokkal. A hypothalamusban csökkenti az éhségérzetet, illetve az ubikvitin proteoszóma rendszeren és a MyoD gátlásán keresztül az izomzat fehérjéinek destrukciójához vezethet.[13] [24] Emellett mind az IL6, mind a TNF-Alpha szerepe megkérdőjelezhetetlen az inzulinrezisztenciában és a felborult szénhidrát anyagcserében. [117-120]

A tárgyalt adipocitokinek - a leptin és a rezisztin - szintén a gyulladás részei, illetve befolyásolják az anyagcsere folyamatait. A leptin szabályozza az éhség- és teltségérzetet, valamint malnutritihoz és anorexiahoz vezethet.[46] [27-30] A rezisztin - hasonlóan a gyulladással citokinekhez - állatkísérletekben felelőssé tehető az inzulinrezisztenciáért, továbbá felvetődik, hogy fontos szerepet játszik a fehérjevesztő szindrómában.[80, 81] Mindezek mellett fontos kiemelni, hogy az elhízottság feltételezhetően idült gyulladással állapotot indukál, vesebetegségtől függetlenül.[121]

A gyulladással és anyagcsere folyamatokat összekötő kórképet fehérjevesztő szindrómának nevezzük. Szükséges a kórkép rövid összefoglalása, mivel dializált betegekben kifejezetten magas az előfordulása és nagymértékben rontja a végállapotú vesebetegség kimenetelét. Vesetranszplantált betegekben nem került pontos leírásra a kórkép, de feltételezhetjük, hogy szintén hozzájárul az átültetés kimeneteléhez, hiszen első – a gyulladással és a tápláltság kapcsolatát elemző - vizsgálataink tanúsága szerint van kapcsolat a gyulladással és a tápláltság között, lehetőséget teremtve a fehérjevesztő szindróma előfordulására, hisz kohorszunkban detektálható kapcsolat a tápláltság és a gyulladással között. [122, 123] [124]

A fehérjevesztő szindróma pontos patofiziológiája egyelőre ismeretlen, illetve rengeteg elemből áll össze. A kórkép feltételezett patomechanizmusa szerint a zsírok metabolizmusa mellett, a szervezet az energiahány pótlására az izomtömeget is bontani kezdi, mely fehérjevesztéshez vezet. [125] Elkülöníthető tehát a malnutritiótól, mely egyszerű diétahibával magyarázható és fokozott energiabevittel korigálható. A fehérjevesztés prognózisát tovább rontja, hogy a kórkép nem jár az éhségérzet fokozódásával, vagy a szervezet energiafelhasználásának csökkenésével. Ennek okai feltételezhetően a fent bemutatott gyulladással faktorok, melyek patofiziológiás termelődése vagy ürülése az adott citokinek fokozott hatásaival járnak. [18, 126] A

fehérjevesztő szindrómához társuló gyulladásoz folyamatok miatt a kórkép nem kezelhető pusztán az energiabevitel növelésével, ezért volt kiemelten fontos az előzőekben bemutatni a citokinek feltételezett szerepét, melyek szintjeinek modulálásával akár a fehérjevesztő szindróma is kezelhető. Továbbá a fehérjevesztő szindróma jelenléte vesetranszplantált betegekben kifejezetten rossz prognózisú, mivel a kórképet kísérő gyulladásoz milieu nagymértékben rontja a graft túlélését, főként a citokinek vaszkuláris hatásain keresztül.

3. 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 vese-transzplantáció 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 szérum rezisztin szintnek - mint zsírszövetben termelődő, gyulladásos folyamatokban is résztvevő adipocitokinnek - a veseátültetés hosszú távú klinikai kimenetelében?
3. Van-e szerepe a szérum leptin szintnek - mint zsírszövetben termelődő, főleg a metabolikus folyamatokban résztvevő adipocitokinnek - a veseátültetés hosszú távú klinikai kimenetelében?
4. Van-e szerepe a szérum 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 szérum IL6 szintnek - a legfőképpen immunsejtekben termelődő, gyulladásos folyamatokban résztvevő pro-inflammációs citokinnek - a veseátültetés hosszú távú klinikai kimenetelében?

4. MÓDSZEREK

4.1. BETEGMINTA ÉS ADATGYŰJTÉS

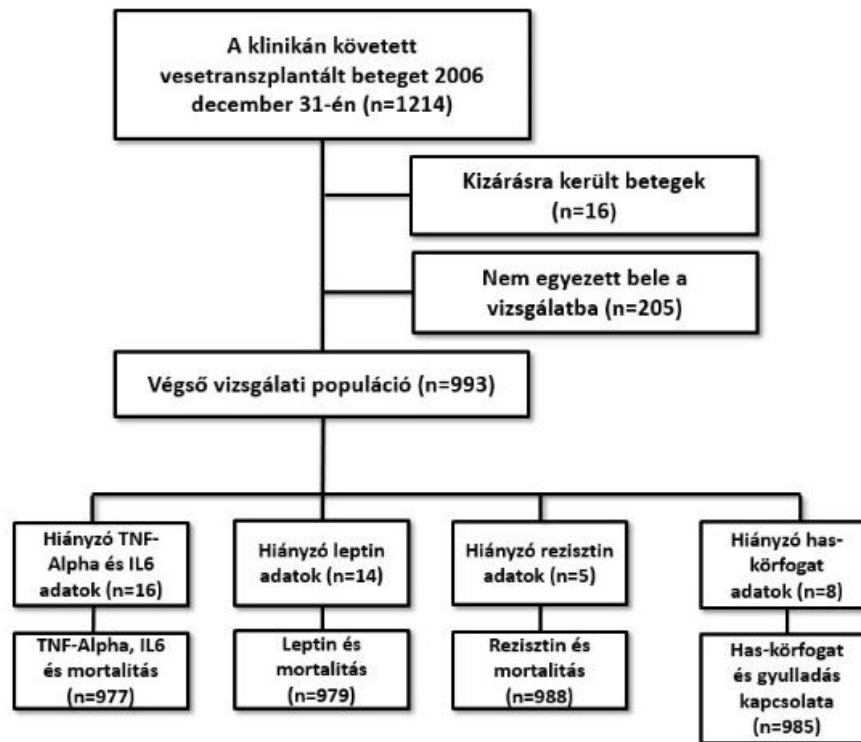
4.1.1. A betegek kiválasztási és kizárási kritériumai

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 teljeskörű 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 rejectiós 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 (2. ábra). 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 ± 13 vs. 52 ± 13 év, $p = 0.7$).



2. ábra: A betegpopuláció alakulása a különböző vizsgálatoknak megfelelően

A MINIT-HU (49/2006) kutatást a Semmelweis Egyetem Etikai Bizottsága jóváhagyta. Kutatási tevékenységünk az ICP Good Clinical Practices Guidelines, valamint a Helsink-deklaráció 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.

4.1.2. Demográfiai adatok és fiziológiai paraméterek gyűjtése

A betegbeválasztás alkalmával a betegek alábbi szocio-demográfiai és fiziológiai adatai kerültek felvételre:

- szocio-demográfiai adatok: életkor, nem, menopauza státusz, legmagasabb iskolai végzettség, családi állapot (házas vagy egyéb: egyedülálló, özvegy, elvált), foglalkoztatottság (rész- vagy teljes munkaidő, illetve egyéb: nyugdíjas, munkanélküli)
- fiziológiai adatok: a krónikus vesebetegség etiológiája, transzplantációs adatok, immunszuppresszív terápia, társbetegségek.

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. [127] 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.

4.1.3. Laboratóriumi paraméterek mérése

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 laboratóriumi vizsgálatok során az alábbi paraméterek kerültek meghatározásra: teljes vérkép, CRP, nátrium, kálium, kalcium, foszfor, magnézium, vércukor, koleszterin, HDL-koleszterin, triglicerid, húgysav, karbamid, kreatinin, összfehérje, albumin, bilirubin, alkalikus foszfatáz, 'Glutamat-Oxalacetat-Transaminas' (GOT), 'Glutamat-Pyruvat-Transaminase' (GPT), 'γ-Glutamyltranspeptidase' (GGT), 'L-Lactatdehydrogenase' (LDH), parathyreoid hormon (PTH)-meghatározás, osteokalcinszint, vasszint; immunszuppresszív gyógyszerek szérumszintjei: tacrolimus, ciclosporin, sirolimus, everolimus, mycophenolat-mofetil (MMF).

A glomeruláris filtrációs ráta (GFR) kiszámításához a CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) képletet alkalmaztuk. [128] 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.

4.1.4. Transzplantációval összefüggő és donoradatok

Az átültetéssel kapcsolatos adatok a betegek kártonjaiból kerültek kinyerésre. Az alábbi paraméterek kerültek rögzítésre: gyógyszerelés (fenntartó immunszupresszió, általános gyógyszerelés), az összes vesepótló kezeléssel töltött idő, átültetés óta eltelt idő, átültetés típusa (élődonoros, kadáver), rejeckciós epizódok és azok szteroid érzékenysége, késői graftindulás, 'human leukocyta antigen' (HLA) antigén haplotípus, panel reaktív antitest titer (PRA), hideg iszkémiás idő (Cold Ischaemic Time, CIT), donor kora donor neme

A megkésett graftfunkciót definíció szerint értelmeztük, melynek értelmében akkor tekintettük a graftindulást megkésettnek, amennyiben a beteg az első héten legalább egy alkalommal vesepótló kezelésre szorult.[129]

4.1.5. Immunszupresszív terápia

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 immunszupresszív gyógyszerek valamelyikét szedték: mycophenolát-mofetillel (MMF), azathioprin vagy sirolimus.

4.2. STATISZTIKAI ELEMZÉS

4.2.1. Leíró statisztika

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) halálozásra 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-tesztel, Kruskal-Wallis H-tesztel, ANOVA vagy Mann-Whitney U-tesztel hasonlítottuk össze a különböző tercilisekben, míg a kategorikus változókat χ^2 próbával elemeztük. A változók közötti korreláció meghatározásához a normalitástól függően Pearson- vagy Spearman-korrelációt használtunk.

4.2.2. Regressziós analízis

A haskőrfogat, a testtömeg-index és a gyulladási faktorok kapcsolatának elemzéséhez többváltozós regressziós analízist és harmadfokú spline analízist alkalmaztunk. [15] Gyulladási paramétereknek a CRP-t, a fehérvérsejtszámot, a TNF-Alphát 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, szolúbilis transzferinreceptor-szint, ferritinszint, kalciumszint, foszfátszint és PTH-szint
- 2. Modell: az 1. modell elemei, valamint szérumalbuminszint, prealbuminszint, koleszterinszint, HDL-koleszterin- és trigliceridszint

4.2.3. A túlélési elemzés statisztikai módszerei

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 halálesetekre cenzorált grafftvesztést tekintettük. Érzékenységi elemzésként az összhalálozást alkalmaztuk. A medián követési idő összesen 76 (46-79) hónap volt. A halálozás és a grafftvesztés (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 szérumalbuminszint és testtömeg-index (BMI)
- 4. 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 haszkörfogat, 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, haszkörfogat, 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, szérumalbuminszint, haszkörfogat, hideg iszkémiás idő, PRA-szint, HLA-összeférhetetlenség

4.2.4. Egyéb alkalmazott statisztikai módszerek bemutatása

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

A nem lineáris változókat bizonyos korrelációs analízisek elvégzéséhez 10-es alapú logaritmusra transzformáltuk. A független változók között a kolinearitást a variancia inflációs faktor (VIF) segítségével ellenőriztük és szükség esetén módosítottuk.

Az adatbázis felépítésénél fogva kevés hiányzó adatot tartalmazott, azonban az esetleges hiányzó adatok esetén két módszert alkalmaztunk imputálásra. A tápláltság és a gyulladás kapcsolatának vizsgálata során 2% hiányzó értéket a medián értékkel imputáltunk. A szérum leptin-, illetve rezisztin szint esetén az értékek 5%-ának hiányára tekintettel többszörös imputációt alkalmaztunk a statisztikai programunk segítségével.

A módosító hatások kiszűrésére a végső Cox-proporcionális modellek segítségével alcsoportanalízist végeztünk a relevánsnak vélt változók esetében. A rezisztin szint és klinikai kimenetek kapcsolatának elemzésénél a kor, a BMI, a hideg iszkémiás idő, a HLA-összeférhetetlenség, a nem, a cukorbetegség, az eGFR, a teljes dialízisen töltött idő,

az albumin és az adiponektin modifikációs hatását vizsgáltuk. A leptin és a klinikai kimenetek vizsgálata során a kor, az eGFR, a BMI és az albumin modifikációs hatását vizsgáltuk.

Tekintve, hogy a működő grafttal történő halálozás és a graftvesztés egymás eshetőségét kizárják, ezért ezeket versenyző (competing events) kimeneteli lehetőségeknek tekintettük. Ennek értelmében az összhálaozás vizsgálatán felül a szenzitivitás vizsgálata során a „Fine and Gray” modellt alkalmaztuk, mely a Cox-proporcionalis kockázati modellben alkalmazza a szubdisztribúciós esélyhányadost. Elemzéseinkben az elsődleges eseménynek a működő grafttal bekövetkezett halálozást tekintettük, míg a graftvesztést alternatív vagy versenyző klinikai kimenetelnek tekintettük.

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

5. EREDMÉNYEK

5.1. A TÁPLÁLTSÁG ÉS A GYULLADÁS KAPCSOLATÁNAK VIZSGÁLATA

5.1.1. A vizsgált betegminta alapvető jellemzői

Az 1214 potenciális betegből 17% visszautasította a vizsgálatban való részvételt, illetve 1% kizárásra került kritériumaink miatt. 8 páciens hiányos adatokkal szerepelt adatbázisunkban, így az adott vizsgálatot összesen 985 beteg végeztük el (2. ábra).

A 985 beteg beválasztáskor mért alapadatai az 1. táblázatban láthatók, ahol a haskőrfogat klinikai értékei ('World Health Organisation' (WHO) ajánlása szerint) alapján a populációt két részre osztottuk. Általánosságban elmondható, hogy a magasabb haskőrfogattal rendelkező betegek szignifikánsabb idősebbek voltak, nagyobb százalékban voltak férfiak és cukorbeteg, illetve magasabb gyulladásos paraméterekkel rendelkeztek. A haskőrfogat korrelációja a klinikailag releváns változókkal a 2. táblázatban tekinthető meg.

1. táblázat: A populáció alapadatai a haskőrfogat klinikai határértékeinek (WHO ajánlás) megfelelően

	Összes beteg (n=985)	Haskőrfogat ≤88cm nőkben és ≤102 férfiakban (n=441)	Haskőrfogat >88cm nőkben és >102cm férfiakban (n=544)	P-érték
Haskőrfogat (cm)	98.8±14.4	87.4±9.6	108.0±10.6	<0.001
BMI (kg/m ²)	27.0±4.9	23.5±3.4	29.9.1±4.0	<0.001
Demográfiai adatok				
Kor (év)	51±13	47±14	54±11	<0.001
Nem, nők (%)	43	38	47	0.004
Magasvérnyomás (%)	94	91	96	<0.001
Cukorbetegség (%)	21	15	26	<0.001
Koszorúér-betegség (%)	9	7	10	0.116
Charlson Comorbidity index	2 (2)	2 (1)	2 (2)	<0.001
Dohányzás (%)	18	23	15	<0.001
Tx. óta eltelt idő (hónap)	72 (75)	72 (74)	72 (75)	0.495
Utolsó Tx. óta dialízisen töltött idő (hónap)	20 (29)	20 (33)	20 (28)	0.699
ESRD-vel töltött idő (hónap)	108 (86)	111 (95)	104 (82)	0.102
Labor paraméterek				
eGFR (CKD-EPI) (ml/min/1.73 m ²)	52.6±21.8	53.2±22.7	52.1±21.0	0.469
Hgb (g/L)	135±17	134±18	136±16	0.034
Szérum Foszfát (mmol/L)	1.08±0.29	1.10±0.35	1.05±0.22	0.008
Szérum Kalcium (mmol/L)	2.36±0.15	2.35±0.17	2.36±0.14	0.392
Szérum PTH (pg/mL)	67.2 (56.0)	64.6 (54.0)	70.0 (62.0)	0.018
Szérum Ferritin (ng/mL)	161 (301)	162 (338)	160.5 (287)	0.288

Szérum Transferrin (g/L)	2.36±0.46	2.29±0.44	2.41±0.47	<0.001
Szérum Szol. Transferrin receptor (mg/L)	3.77±1.77	3.52±1.70	3.97±1.61	<0.001

Gyulladásí paraméterek

CRP (mg/L)	3.1 (5.2)	2.3 (3.4)	4.2 (6.6)	<0.001
Interleukin-6 (pg/ml)	2.1 (2.3)	1.9 (2.0)	2.3 (2.7)	<0.001
Tumor necrosis factor α (pg/ml)	2.1 (1.3)	2.1 (1.4)	2.0 (1.3)	0.790
Fehérvérsejtszám ($10^9/L$)	7.9±2.3	7.7±2.3	8.1±2.3	0.011
Szérum albumin (g/L)	40.2±4.1	40.4±4.3	40.1±4.0	0.198

Tápláltsági paraméterek (szérum)

Teljes koleszterol (mmol/L)	5.5±1.3	5.4±1.3	5.6±1.3	0.003
LDL koleszterol (mmol/L)	3.2±0.9	3.1±0.9	3.2±0.93	0.197
HDL koleszterol (mmol/L)	1.3±0.4	1.4±0.5	1.3±0.4	<0.001
Triglicerid (mmol/L)	1.7 (1.3)	1.5 (1.1)	1.9 (1.5)	<0.001

Transzplantációval kapcsolatos adatok

ESRD (%) oka				0.030
krónikus GN	23	26	20	
krónikus TIN	13	13	13	
ADPKD	18	14	21	
Diabétesz nephropatia	5	5	4	
HT nephropatia	7	6	7	
más, vagy ismeretlen	35	37	34	
Hideg iszkémiás idő (perc)	1248±350	1218±390	1271±313	<0.001
Megkésztett graft funkció (%)	26	22	29	0.265
Akut rejekció (%)	15	17	14	0.014
HLA eltérés (%)				0.006
0	1	1	1	
1	5	3	6	
2	22	22	22	
3	46	46	46	
4	21	22	21	
5	4	6	3	
6	1	0	2	

Immunosuppresszió

Szteroid szedés (%)	81	78	84	0.013
Cyclosporine szedés (%)	49	46	51	0.142
Tacrolimus szedés (%)	43	44	41	0.331
Azathioprine szedés (%)	4	4	4	0.884
MMF szedés (%)	78	76	80	0.230
Sirolimus szedés (%)	8	9	7	0.465
Everolimus szedés (%)	2	2	2	0.618

Rövidítések: BMI: testtömeg-index; ESRD, end stage renal disease; eGFR, estimated GFR; CKD-EPI, Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration; Hgb, hemoglobin; CRP, C-reactive protein; GN, glomerulonephritis; TIN, tubulo-interstitialis nephritis; ADPKD, autosomal dominant polycystic kidney disease; RDW, red blood cell distribution width; HDL: high density lipoprotein; HLA, human leukocyte antigen; LDL: low density lipoprotei; MMF, mycophenolate mofetil; PTH: parathyreoid hormon; Tx: transzplantáció

A változók átlag±szórás, illetve medián(IQR) értékei lettek megjelenítve.

2. táblázat: A haskőrfogat korrelációja különböző változókkal

	Korreláció /r/	P érték
Kor	0.30	<0.001
eGFR	-0.05	0.140
Vesepótló kezelésen töltött idő	0.02	0.479
Tx. óta eltelt idő	-0.02	0.530
ESRD-vel töltött idő	-0.03	0.370
CCI	0.11	<0.001
Hgb	0.26	<0.001
Thr	-0.11	<0.001
Fe	-0.05	0.132
STFR	0.15	<0.001
Transferrin	0.17	<0.001
Ferritin	-0.03	0.311
Ca	-0.01	0.689
P	-0.11	0.001
PTH	0.04	0.218
ALP	0.02	0.520
BMI	0.81	<0.001
Albumin	-0.01	0.761
Prealbumin	0.17	<0.001
Koleszterin	0.07	0.019
HDL	-0.27	<0.001
LDL	0.06	0.068
Triglicerid	0.28	<0.001
FVS	0.11	<0.001
CRP	0.27	<0.001
lnIL6	0.14	<0.001
lnTNF-Alpha	0.08	0.014
lnLeptin	0.38	<0.001
lnAdiponectin	-0.24	<0.001
lnRezisztin	-0.07	0.021

Rövidítések: eGFR: estimated glomerular filtration rate; ESRD: end stage renal disease; CCI: Charlson Comorbidity Index, BMI: testtömeg-index; TNF-Alpha: tumor necrosis factor-alpha; IL6: interleukin 6; CRP: C-reactive protein, STFR soluble transferrin receptor; HDL: high-density lipoprotein; Hgb: hemoglobin; LDL: low-density lipoprotein; ln: log10; Thr: trombocita; ALP: alkalikus foszfatáz; PTH: parathyreooid hormon

A populáció testtömeg-index klinikai határértékei (WHO alapján) szerinti besorolása a 3. táblázatban látható. A magasabb testtömeg-indexszel rendelkező betegek szintén idősebbek voltak, nagyobb százalékban voltak férfiak, nagyobb arányban szenvedtek cukor- vagy koszorúérbetegségben, illetve magasabb gyulladási paraméterekkel rendelkeztek. A testtömeg-index és a különböző változók korrelációja az 4. táblázatban tekinthető meg. Tekintve, hogy a gyulladási paraméterek szintjét a vesefunkció nagymértékben befolyásolhatja, így kapcsolatukat az 5. táblázatban prezentálja.

3. táblázat: A populáció alapadatai a BMI klinikai határértékeinek (WHO ajánlás) megfelelően

	Összes beteg (n=985)	BMI≤20 kg/m ² (n=52)	20<BMI≤25 kg/m ² (n=314)	25<BMI≤30 kg/m ² (n=360)	BMI>30kg /m ² (n=259)	P-érték
Haskőrfogat (cm)	27.0±4.9	18.4±1.3	22.9±5	27.3±1.4	33.3±3.2	<0.001
BMI (kg/m ²)	98.8±14.4	75.2±7.8	88.2±8.8	100.9±8.9	113.6±10.4	<0.001
Demográfiai adatok						
Kor (év)	51±13	42±14	48±14	53±12	53±10	<0.001
Nem, nők (%)	43	63	47	35	44	<0.001
Magasvérnyomás (%)	94	79	93	94	96	<0.001
Cukorbetegség (%)	12	13	22	31	21	<0.001
Koszorúérbetegség (%)	9	6	5	12	9	0.010
Charlson Comorbidity index	2 (2)	2 (1)	2 (1)	2 (2)	2 (2)	0.006
Dohányzás (%)	18	35	21	18	13	0.002
Tx. óta eltelt idő (hónap)	72 (75)	76 (91)	75 (78)	66 (75)	71 (60)	0.083
Utolsó Tx. óta dialízisen töltött idő (hónap)	20 (29)	21 (44)	18 (28)	23 (33)	19 (26)	0.889
ESRD-vel töltött idő (hónap)	108 (86)	126 (106)	115 (95)	103 (86)	102 (71)	0.007
Labor paraméterek						
eGFR (CKD-EPI) (ml/min/ 1.73 m ²)	52.6±21.8	54.5±25.6	52.9±23.7	52.7±20.5	51.8±20.3	0.463
Hgb (g/L)	135±17	122±15	132±18	137±16	137±16	<0.001
Szérum Foszfát (mmol/L)	1.08±0.29	1.14±0.25	1.09±0.30	1.07±0.33	1.06±0.21	0.059
Szérum Kalcium (mmol/L)	2.36±0.15	2.37±0.15	2.36±0.17	2.35±0.17	2.37±0.15	0.420
Szérum PTH (pg/mL)	67.2 (56.0)	59.0 (51.8)	63.0 (58.0)	69.0 (55.0)	77.0 (55.0)	<0.001
Szérum Ferritin (ng/mL)	161 (301)	230 (413)	167 (364)	153 (303)	163 (332)	0.169
Szérum Transferrin (g/L)	2.36±0.46	2.14±0.45	2.27±0.44	2.40±0.47	2.45±0.49	<0.001
Szérum Szol. Transferrin receptor (mg/L)	3.77±1.77	3.30±2.57	3.47±1.53	3.94±1.66	3.99±1.66	<0.001
Gyulladásos paraméterek						
CRP (mg/L)	3.1 (5.2)	1.4 (2.7)	3.3 (3.7)	3.2 (5.0)	4.7 (7.6)	<0.001
Interleukin-6 (pg/ml)	2.1 (2.3)	2.9 (3.5)	3.0 (3.6)	3.2 (3.2)	3.2 (3.3)	0.009
Tumor necrosis factor α (pg/ml)	2.1 (1.3)	2.1 (1.3)	2.1 (1.4)	2.0 (1.2)	2.1 (1.4)	0.491
Fehérvérsejtszám (10 ⁹ /L)	7.9±2.3	7.5±2.5	7.7±2.3	7.9±2.3	8.2±2.2	<0.001
Szérum albumin (g/L)	40.2±4.1	40.0±4.6	40.1±4.3	40.4±4.2	40.3±3.9	0.781
Tápláltsági paraméterek (szérum)						
Teljes koleszterol (mmol/L)	5.5±1.3	5.2±1.7	5.3±1.3	5.6±1.2	5.7±1.3	<0.001
LDL koleszterol (mmol/L)	3.2±0.9	2.9±1.2	3.1±0.9	3.2±0.9	3.2±1.0	<0.001
HDL koleszterol (mmol/L)	1.3±0.4	1.5±0.5	1.4±0.5	1.3±0.4	1.2±0.4	<0.001
Trigliceridi (mmol/L)	1.7 (1.3)	1.3 (1.1)	1.5 (1.0)	1.8 (1.3)	2.1 (1.6)	<0.001
Transzplantációval kapcsolatos adatok						
ESRD (%) oka						0.295
krónikus GN	23	19	26	24	19	
krónikus TIN	13	19	11	14	13	
ADPKD	18	15	16	20	18	
Diabétesz nephropatia	5	6	4	3	7	
HT nephropatia	7	2	7	7	7	
más, vagy ismeretlen	35	39	36	32	35	
Hideg iszkémiás idő (pérc)	1248±350	1219±381	1225±392	1254±327	1270±320	0.378
Megkésett graft funkció (%)	26	30	22	26	31	0.099
Akut rejekció (%)	15	17	17	14	15	0.923
HLA eltérés (%)						0.095
0	1	0	1	1	2	
1	5	0	4	5	7	

2	22	18	23	20	23
3	46	44	47	49	42
4	21	26	19	22	23
5	4	12	5	3	2
6	1	0	0	1	2

Immunosuppresszió

Szteroid szedés (%)	81	79	77	83	84	0.153
Cyclosporine szedés (%)	49	44	45	49	54	0.188
Tacrolimus szedés (%)	43	44	46	41	42	0.636
Azathioprine szedés (%)	4	4	4	4	3	0.857
MMF szedés (%)	78	75	74	78	85	0.019
Sirolimus szedés (%)	8	8	10	9	5	0.126
Everolimus szedés (%)	2	8	2	2	2	0.058

Rövidítések: BMI: testtömeg-index; ESRD, end stage renal disease; eGFR, estimated GFR; CKD-EPI, Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration; Hgb, hemoglobin; CRP, C-reactive protein; GN, glomerulonephritis; TIN, tubulo-interstitialis nephritis; ADPKD, autosomal dominant polycystic kidney disease; RDW, red blood cell distribution width; HDL: high density lipoprotein; HLA, human leukocyte antigen; LDL: low density lipoprotei; MMF, mycophenolate mofetil; PTH: parathyreoid hormon; Tx: transzplantáció

A változók átlag±szórás, illetve medián(IQR) értékei lettek megjelenítve.

4. táblázat: A BMI korrelációja különböző a különböző paraméterekkel

	Korreláció /r/	P érték
Kor	0.23	<0.001
eGFR	-0.04	0.184
Vesepótló kezelésen töltött idő	-0.02	0.564
Tx. óta eltelt idő	-0.05	0.151
ESRD-vel töltött idő	-0.07	0.027
CCI	0.07	0.031
Hgb	0.16	<0.001
Thr	-0.04	0.222
Fe	-0.05	0.116
STFR	0.14	<0.001
Transferrin	0.20	<0.001
Ferritin	-0.08	0.012
Ca	0.01	0.689
P	-0.05	0.108
PTH	0.03	0.423
ALP	-0.02	0.609
Abdominal circ.	0.81	<0.001
Albumin	0.00	0.945
Prealbumin	0.08	0.016
Koleszterin	0.14	<0.001
HDL	-0.17	<0.001
LDL	0.11	<0.001
Triglicerid	0.25	<0.001
FVS	0.11	<0.001
lnCRP	0.26	<0.001
lnIL6	0.10	0.002
lnTNF-Alpha	0.04	0.169
lnLeptin	0.52	<0.001
lnAdiponectin	-0.21	<0.001
lnRezsztin	-0.10	0.002

Rövidítések: eGFR: estimated glomerular filtration rate; ESRD: end stage renal disease; CCI: Charlson Comorbidity Index, BMI:

testtömeg-index; TNF-Alpha: tumor necrosis factor-alpha; IL6: interleukin 6; CRP: C-reactive protein, STFR soluble transferrin receptor; HDL: high-density lipoprotein; Hgb: hemoglobin; LDL: low-density lipoprotein; ln: log10; Thr: thrombocita; ALP: alkalikus foszfatáz; PTH: parathyreoid hormon

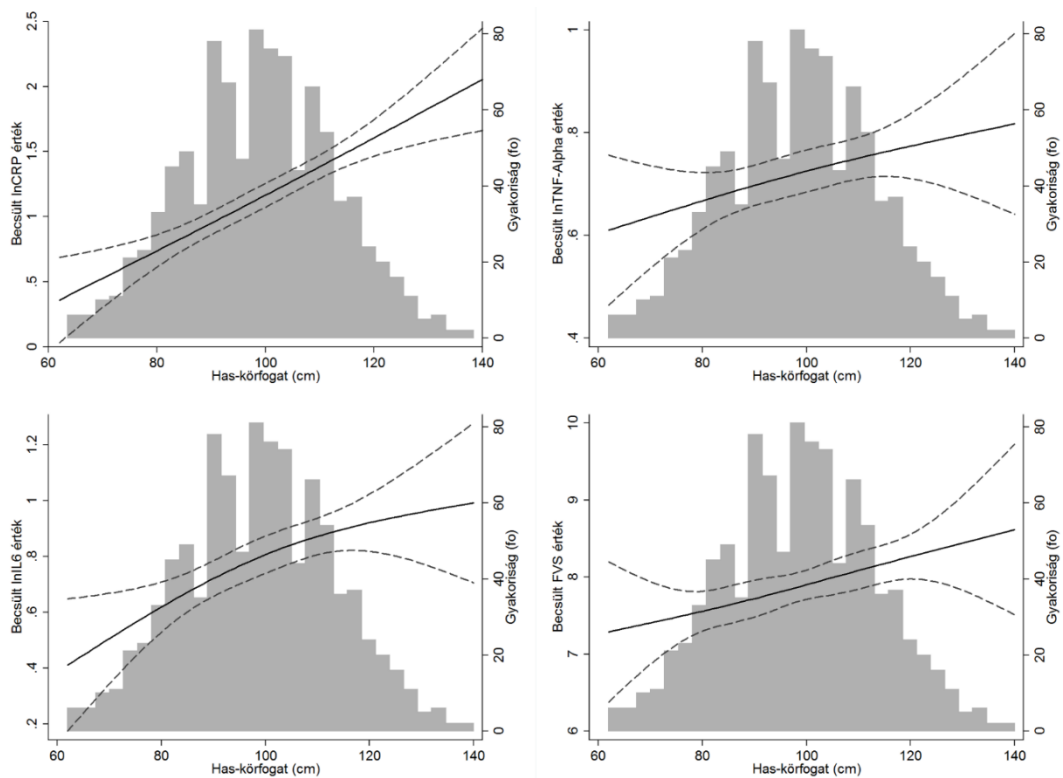
5. táblázat: A gyulladási paraméterek korrelációja különböző paraméterekkel

		eGFR	FVS	CRP	IL6	TNF-Alpha
<i>eGFR</i>	Korreláció/r/	1.00	-0.03	-0.07	-0.09	-0.18
	P érték	<0.001	0.36	0.04	<0.001	<0.001
<i>FVS</i>	Korreláció/r/	-0.03	1.00	0.15	0.06	0.03
	P érték	0.36	<0.001	<0.001	0.05	0.37
<i>CRP</i>	Korreláció/r/	-0.07	0.15	1.00	0.44	0.15
	P érték	0.04	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
<i>IL6</i>	Korreláció/r/	-0.09	0.06	0.44	1.00	0.20
	P érték	<0.001	0.05	<0.001	<0.001	<0.001
<i>TNF-Alpha</i>	Korreláció/r/	-0.18	0.03	0.15	0.20	1.00
	P érték	<0.001	0.37	<0.001	<0.001	<0.001

Rövidítések: eGFR: estimated GFR; CRP: C-reactive protein; FVS: fehérvérsejt; IL6: interleukin 6; TNF-Alpha: tumor necrosis factor-Alpha

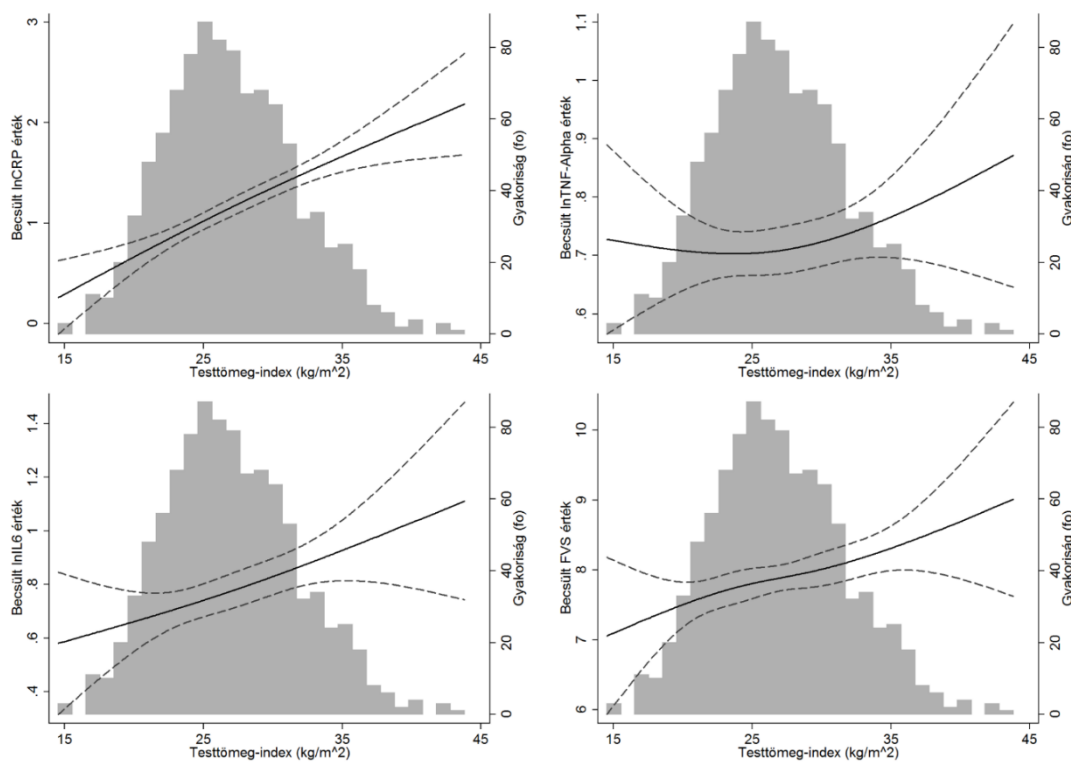
5.1.2. A tápláltság és a gyulladás paramétereinek kiválasztása és kapcsolata

A tápláltság paramétereinek a fent bemutatott haskörfogatot és testtömeg-indexet vettük, míg a gyulladást leíró változóknak a fehérvérsejtszámot, a CRP-t, a TNF-Alphát és az IL6-ot tekintettük. Összefüggéseik pontosabb megértéséhez harmadfokú spline görbéket alkalmaztunk, ahol az x tengelyen a haskörfogot és a testtömeg-index gyakorisági megoszlása is feltüntetésre került. Eredményeink alapján a haskörfogot és a 10-es alapú logaritmusra (ln) transzformált CRP, IL6 és TNF-Alpha között lineárisan növekvő dózisfüggő kapcsolat áll fenn, míg a haskörfogot és a fehérvérsejtszám között küszöbérték (threshold) típusú összefüggés rajzolódott ki (3. ábra). A testtömeg-index és a vizsgált gyulladási paraméterek között hasonló kapcsolatot találtunk (4. ábra).



3. ábra: A gyulladási paraméterek és a haskörfogat asszociációja, ahol az x tengelyen a haskörfogat gyakorisági megoszlása is feltüntetésre került

Rövidítések: CRP: C-reactive protein; FVS: fehérvérsejt; IL6: interleukin-6; ln: log10; TNF-Alpha: tumor necrosis factor-Alpha



4. ábra: A gyulladási paraméterek és a testtömeg-index asszociációja, ahol az x tengelyen a testtömeg-index gyakorisági megoszlása is feltüntetésre került

Rövidítések: CRP: C-reactive protein; FVS: fehérvérsejt; IL6: interleukin-6; ln: log10; TNF-Alpha: tumor necrosis factor-Alpha

A gyulladás és a tápláltság kapcsolatát tovább elemeztük többváltozós regressziós analízis segítségével (6. táblázat). A korrigálatlan modelljeinkben mind a haskőrfogat, mind a testtömeg-index szignifikáns regressziót mutatott a gyulladás paramétereivel (6. és 7. táblázat). Végző többváltozós modellünkben a korrigálás után a szignifikáns kapcsolt megszűnt a fehérvérsejtszám, az lnTNF-Alpha és a haskőrfogat között, de az összefüggés korrigálást követően is erős maradt az lnCRP, az lnIL6 és a haskőrfogat között (6. táblázat).

6. táblázat: A haskőrfogat (független változó) és a különböző gyulladási paraméterek (függő változó) kapcsolatának vizsgálata többváltozós lineáris regresszió segítségével

Függő változó		A haskőrfogat regressziós koefficiense (RK)	A haskőrfogat sztenderdizált RK-ja	Alsó KI 95%	Felső KI 95%	P - érték
lnCRP	<i>Korrigálatlan</i>	0.022	0.272	0.017	0.027	<0.001
	<i>1. modell</i>	0.023	0.292	0.018	0.029	<0.001
	<i>2. modell</i>	0.023	0.289	0.018	0.029	<0.001
WBC	<i>Korrigálatlan</i>	0.018	0.110	0.008	0.028	0.001
	<i>1. modell</i>	0.012	0.072	0.000	0.023	0.052
	<i>2. modell</i>	0.009	0.054	-0.004	0.021	0.163
lnIL-6	<i>Korrigálatlan</i>	0.008	0.137	0.004	0.011	<0.001
	<i>1. modell</i>	0.005	0.087	0.001	0.009	0.013
	<i>2. modell</i>	0.005	0.085	0.001	0.009	0.018
lnTNFα	<i>Korrigálatlan</i>	0.003	0.078	0.001	0.005	0.015
	<i>1. modell</i>	0.003	0.080	0.000	0.005	0.029
	<i>2. modell</i>	0.002	0.066	0.000	0.005	0.085

Rövidítések: CRP: C-reactive protein; KI: confidence interval; FVS: fehérvérsejt; IL6: interleukin-6; ln: log10; TNF-Alpha: tumor necrosis factor-Alpha

Korrigálatlan modell; 1. Modell: életkor, nem, eGFR, az összes dialízisen töltött idő, CCI, szteroid-alkalmazás, hemoglobinszint, szérumsztranszferinszint, szolúbilis transzferinreceptor-szint, ferritinszint, kalciumszint, foszfátszint és PTH-szint; **2. Modell:** az 1. modell elemei, valamint szérumalbuminszint, prealbuminszint, koleszterinszint, HDL-koleszterin- és trigliceridszint

Ugyanazon változókra korrigálva a végső regressziós analízisben a testtömeg-index, valamint az lnTNF-Alpha és az lnIL6 kapcsolata már nem volt szignifikáns, de az összefüggés változatlan maradt az lnCRP, a fehérvérsejtszám és a testtömeg-index között (7. táblázat).

7. táblázat: A testtömeg-index (független változó) és a különböző gyulladási paraméterek (függő változó) kapcsolatának vizsgálata többváltozós lineáris regresszió segítségével

Függő változó		A haskörfogat regressziós koefficiense (RK)	A haskörfogat sztenderdizált RK-ja	Alsó KI 95%	Felső KI 95%	P - érték
lnCRP	<i>Korrigálatlan</i>	0.062	0.264	0.048	0.077	<0.001
	<i>1. modell</i>	0.059	0.248	0.044	0.073	<0.001
	<i>2. modell</i>	0.057	0.240	0.042	0.071	<0.001
WBC	<i>Korrigálatlan</i>	0.052	0.109	0.022	0.081	0.001
	<i>1. modell</i>	0.038	0.080	0.007	0.069	0.017
	<i>2. modell</i>	0.034	0.071	0.001	0.066	0.041
lnIL6	<i>Korrigálatlan</i>	0.017	0.100	0.006	0.027	0.002
	<i>1. modell</i>	0.008	0.049	-0.002	0.019	0.126
	<i>2. modell</i>	0.008	0.047	-0.003	0.018	0.146
lnTNF α	<i>Korrigálatlan</i>	0.004	0.044	0.000	0.011	0.169
	<i>1. modell</i>	0.005	0.051	-0.001	0.012	0.126
	<i>2. modell</i>	0.004	0.040	-0.003	0.011	0.235

Rövidítések: CRP: C-reactive protein; CI: confidence interval; FVS: fehérvérsejt; IL6: interleukin-6; ln: log10; TNF-Alpha: tumor necrosis factor-Alpha

Korrigálatlan modell; 1. Modell: életkor, nem, eGFR, az összes dialízisen töltött idő, CCI, szteroid-alkalmazás, hemoglobinszint, szérumtranszferinszint, szolúbilis transzferinreceptor-szint, ferritinszint, kalciumszint, foszfátszint és PTH-szint; **2. Modell:** az 1. modell elemei, valamint szérumalbuminszint, prealbuminszint, koleszterinszint, HDL-koleszterin- és trigliceridszint

5.2. A REZISZTIN KAPCSOLATA A VESEÁTÜLTETÉS KIMENETELÉVEL

5.2.1. A vizsgált betegminta alapvető jellemzői

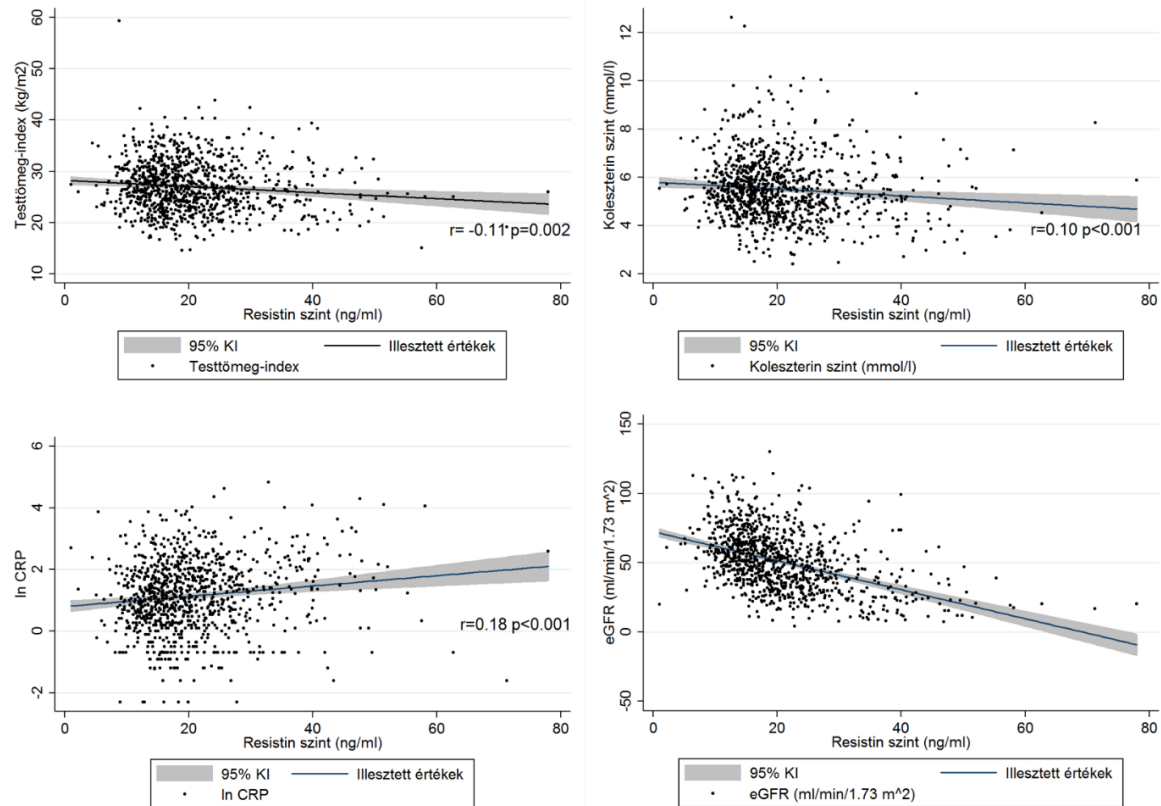
A kiválasztási metódus az 2. ábrán látható. A vizsgálatba összesen 988 beteget vontunk be, 5 hiányzó szérum rezisztin-érték miatt. A populáció beválasztáskor mért adatai az 8. táblázatban láthatók. A betegek átlag \pm SD életkora 51 \pm 13 év volt, 57% férfi, 21% cukorbeteg volt, illetve 9% szenvedett koszorúérbetegségben. A betegeket a metódusban ismertett technika szerint tercilisekre osztottuk. A legmagasabb tercilisben szereplő betegek vesefunkciója szignifikánsan rosszabb volt, magasabb gyulladási paraméterekkel, illetve alacsonyabb testtömeg-indexszel és trigliceridszinttel rendelkeztek, továbbá több időt töltöttek vesepótló kezelésem, mint az alacsony rezisztin szintű tercilisben szereplő társaik (8. táblázat).

8. táblázat: A 988 vesetranszplantált beteg beválasztáskor mért alapadatai a rezisztin szinteknek megfelelően

	Összes beteg (n=988)	Első szérum rezisztin szint tercilis (n=330)	Második szérum rezisztin tercilis (n=329)	Harmadik szérum rezisztin szint tercilis (n=329)	*P érték
Rezisztin (ng/ml)	20.60±9.03	12.68±2.47	18.66±1.80	30.48±8.43	<0.001
Demográfiai adatok					
Graftvesztés (%)	20	12	17	32	<0.001
Összhalálozás (%)	18	15	18	23	<0.001
Kor (év)	51±13	52±12	51±13	50±13	0.038
Nem - Férfi (%)	57	61	56	55	0.324
Tx. óta eltelt idő (hónap)	72 (114-39)	64 (110-36)	68 (111-37)	83 (119-47)	<0.001
Utolsó Tx. óta dialízisen töltött idő (hónap)	20 (38-9)	18 (36-8)	22 (38-10)	22 (42-8)	0.041
ESRD-vel töltött idő (hónap)	108 (154-68)	96 (147-63)	103 (152-64)	118 (162-84)	<0.001
Transzplantációk száma(%)					0.111
1	88	90	88	86	
2	10	9	10	13	
3	1	1	2	1	
Charlson Comorbidity Index	2 (4-2)	2 (4-2)	2 (4-2)	2 (3-1)	0.937
HT előfordulása(%)	94	94	93	94	0.698
DM előfordulása(%)	21	22	22	19	0.552
Koszorúér-betegség előfordulása(%)	9	9	8	10	0.609
Dohányzás (%)	19	21	16	20	0.242
Vesefunkcióval kapcsolatos paraméterek					
Hgb (g/L)	134.7±17.0	138.6±14.8	135.2±16.6	130.4±18.4	<0.001
eGFR (CKD-EPI) (ml/min/1.73 m ²)	50.9±21.0	61.3±18.2	51.4±19.2	39.8±19.7	<0.001
Szérumalbumin (g/L)	40.2±4.1	40.8±3.5	40.4±4.2	39.5±4.6	<0.001
Kreatinin (umol/l)	144.8±82.5	113.3±38.4	134.5±50.6	186.7±116.6	<0.001
HCT (%)	38.4±4.7	39.2±4.1	38.6±4.6	37.5±5.1	<0.001
ESA kezelés (%)	10	6	8	17	<0.001
Gyulladásos paraméterek					
FVS (10 ⁹ /L)	7.9±2.3	7.2±2.0	7.9±2.2	8.6±2.5	<0.001
CRP (mg/L)	3.1 (6.8-1.5)	2.6 (5.3-1.4)	3.1 (7.1-1.4)	3.9 (8.3-1.6)	<0.001
IL6 (pg/ml)	3.1 (3.6-1.5)	1.9 (3.9)	3.0 (3.6-1.3)	3.6 (4.3-1.4)	0.001
TNF-Alpha (pg/ml)	2.1 (2.8-1.5)	1.8 (2.3-1.3)	2.2 (2.9-1.6)	2.3 (3.2-1.7)	<0.001
Tápláltsággal kapcsolatos paraméterek					
BMI (kg/m ²)	27.0±4.9	27.5±4.9	27.0±4.9	26.5±4.9	0.002
Haskőrfogat (cm)	99±14	100±13	98±15	98±15	0.036
HDL (mmol/l)	1.3±0.4	1.4±0.5	1.3±0.4	1.2±0.4	<0.001
LDL (mmol/l)	3.2±1.0	3.3±0.9	3.2±0.9	3.0±1.0	<0.001
Koleszterin (mmol/l)	5.5±1.3	5.7±1.2	5.5±1.2	5.3±1.8	<0.001
Triglicerid (mmol/l)	1.7 (2.5-1.2)	1.7 (2.5-1.2)	1.7 (2.5-1.2)	1.7 (2.5-1.2)	0.904

Transzplantációval kapcsolatos paraméterek					
ESRD (%) oka					0.235
Krónikus GN	23	22	22	24	
Krónikus TIN	13	12	12	16	
ADPKD	18	21	18	16	
Diabétesz nephropatia	5	5	6	3	
HT nephropatia	7	5	8	7	
más, vagy ismeretlen	23	20	24	24	
Hideg iszkémiás idő (pérc)	1249 ± 347	1218 ± 354	1249 ± 355	1281 ± 330	0.008
Megkésett graft funkció (%)	26	22	29	27	0.151
HLA eltérés (%)					0.438
0	1	1	1	1	
1	5	6	5	4	
2	22	20	20	25	
3	46	48	44	46	
4	21	20	24	20	
5	4	4	4	4	
6	1	2	2	0	
Immunoszuresszió					
Szteroid szedés (%)	81	77	82	85	0.027
Cyclosporine szedés (%)	49	46	49	51	0.347
Tacrolimus szedés (%)	43	43	43	43	0.992
Azathioprine szedés (%)	4	4	6	2	0.077
MMF szedés (%)	78	76	79	79	0.664
Sirolimus szedés (%)	8	12	8	4	0.001
Everolimus szedés (%)	2	3	2	2	0.549
Rövidítések: BMI: testtömeg-index; ESRD, end stage renal disease; eGFR, estimated GFR; CKD-EPI, Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration; DM: diabetes mellitus; IL6: interleukin 6; Hgb, hemoglobin; CRP, C-reactive protein; GN, glomerulonephritis; ESA: erythropoetin kezelés; TIN, tubulo-interstitialis nephritis; ADPKD, autosomal dominant polycystic kidney disease; HDL: high density lipoprotein; HLA, human leukocyte antigen; HCT: hematocrit; LDL: low density lipoprotei; MMF, mycophenolate mofetil; PTH: parathyreoid hormon; TNF-Alpha: tumor necrosis factor-Alpha; Tx: transzplantáció					
A változók átlag±szórás, illetve medián(IQR) értékei lettek megjelenítve.					

A szérumban rezisztin szint erős, negatív korrelációt mutatott a vesefunkcióval és gyengébb pozitív összefüggést a CRP-vel, továbbá gyenge negatív összefüggést a testtömeg-indexszel és a trigliceridszinttel (5. ábra). A szérumban rezisztin szint korrelációja további klinikailag releváns változókkal a 9. táblázatban látható.



5. ábra: A szérumban rezisztin szint és a különböző paraméterek korrelációja

Rövidítések: CRP: C-reactive protein; ln: log10; eGFR: estimated GFR; KI: konfidencia intervallum

9. táblázat: A szérumban rezisztin szint és a különböző paraméterek korrelációja

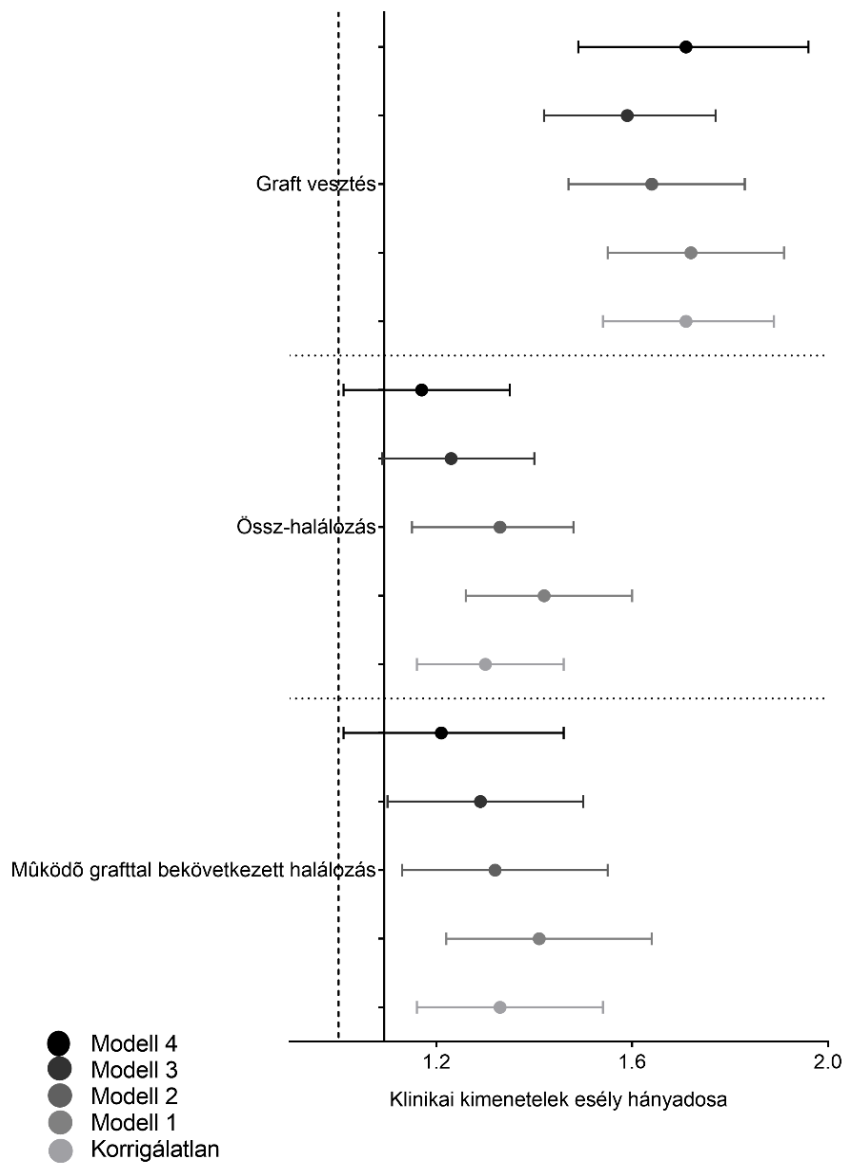
Demográfiai adatok	Korrelációs koefficiens	P érték
Kor	-0.05	0.12
Charlson Comorbidity Index	0.00	0.89
ESRD idő	0.10	<0.01
Vesefunkciós paraméterek		
eGFR	-0.45	<0.01
Gyulladásos paraméterek		
TNF-Alpha	0.21	<0.01
CRP	0.18	<0.01
IL-6	0.11	<0.01
Tápláltsági paraméterek		
BMI	-0.11	<0.01
Haskőrfogat	-0.08	0.02
HDL Koleszterin	-0.13	<0.01
LDL Koleszterin	-0.12	<0.01
Koleszterol	-0.10	<0.01
Adiponectin	0.13	<0.01
Transzplantációs adatok		
Hideg iszkémiás idő	0.07	0.04
HLA eltérés	-0.04	0.17

Rövidítések: BMI: testtömeg-index; ESRD, end stage renal disease; eGFR, estimated GFR; CKD-EPI, Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration; DM: diabetes mellitus; IL6: interleukin 6; CRP, C-reactive protein; HDL: high density lipoprotein; HLA, human leukocyte antigen; HCT: hematocrit; LDL: low density lipoprotei; TNF-Alpha: tumor necrosis factor-Alpha;

5.2.2. Az emelkedett rezisztin szint és a halálozás kapcsolata

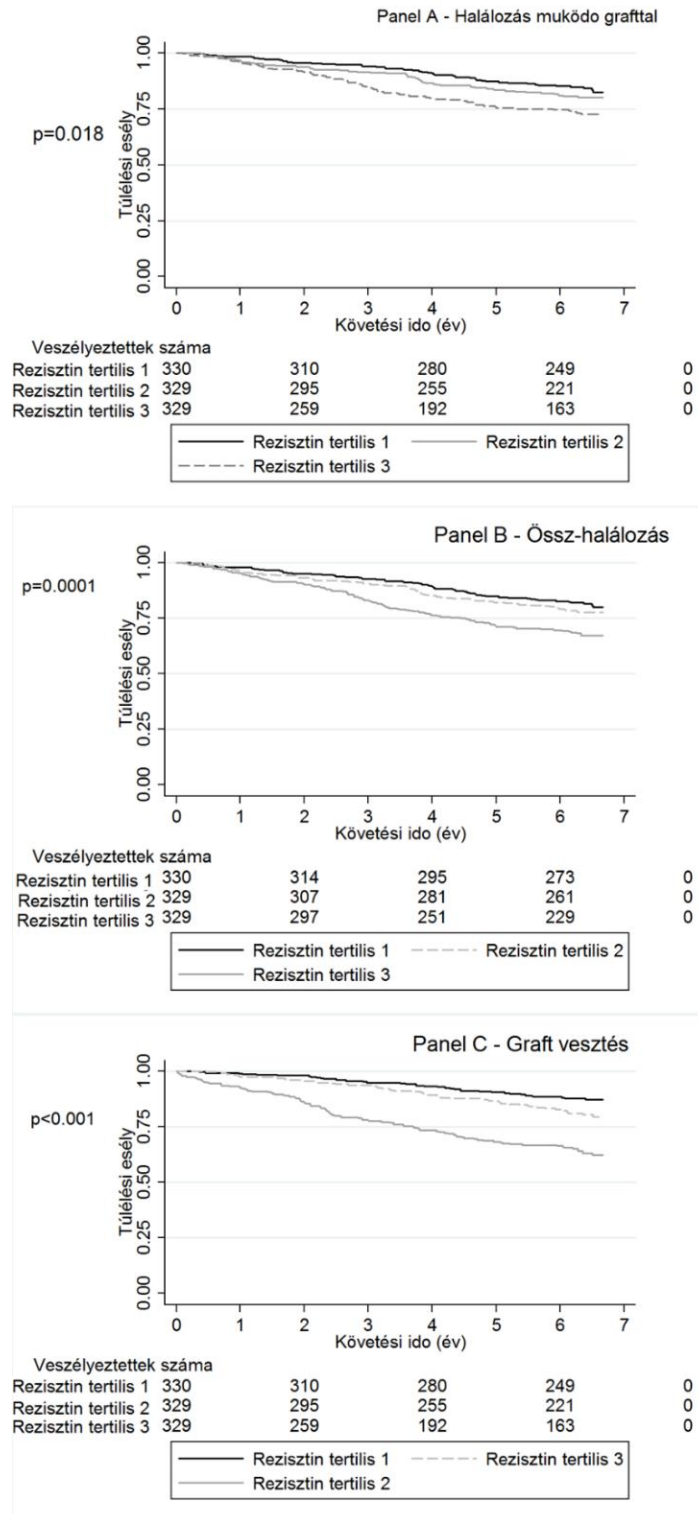
A 6. ábrán látható a 10 ng/ml-rel emelkedett szérumban rezisztin szint kapcsolata a különböző klinikai kimenetekkel a korrigálatlan és a korrigált modelljeinkben. Szignifikánsan magasabb szérumban rezisztin szintet találtunk azokban a betegekben, akik a vizsgálat követési ideje előtt működő grafftal elhaláloztak, mint azokban, akik életben voltak a követési idő lejártával (medián[IQR]: 22[15-26] és 19[14-22] ng/mL). A legalacsonyabb rezisztin szintű tercilis hamar elszeparálódott a magasabb rezisztin szintű tercilisektől a Kaplan-Meier túlélési görbén, ahogy a 7. ábra A paneljén is látható. A 76 hónapos medián követési idő alatt összesen 182 halálozeset történt, a nyers halálozási ráta így 36/1000 beteg/év lett (95% KI: 31-42). A nyers halálozási adatok a 10. táblázatban

láthatók.



6. ábra: 10 ng/ml szérumban rezisztin szint emelkedés kapcsolata a különböző klinikai kimenetekkel a korrigálatlan és korrigált modellekben

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 szérumban albuminszint és testtömeg-index (BMI); **4. Modell:** a 3. modell elemei, továbbá hideg iszkémiás idő, PRA-szint, HLA-összeférhetlenség, transzplantációk száma, TNF-Alpha-, IL6- és CRP-szérumszint

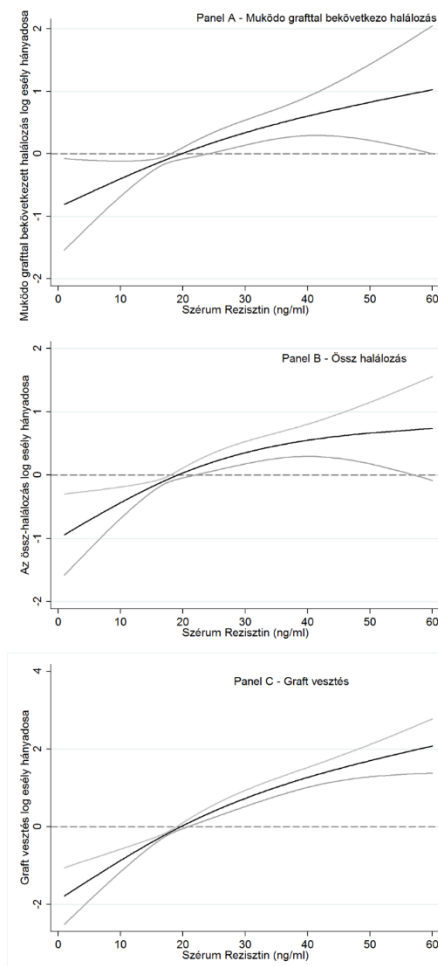


7. ábra: A különböző rezisztin szintű tertilisek Kaplan-Meier túlélési görbéje

10. táblázat: A nyers halálzási adatok klinikai kimeneteknek és a szérumban rezisztin terciliseknek megfelelően

Vizsgált populáció (n=988)	Első rezisztin tertilis (n=330)	Második rezisztin tertilis (n=329)	Harmadik rezisztin tertilis (n=329)
Működő grafftal bekövetkezett halálzás 1000 beteg/év (95% KI)	50 27 (20-35)	60 34 (27-44)	72 50 (39-63)
Összhalálzás 1000 beteg/év (95% KI)	62 32 (25-41)	73 39 (31-45)	107 61 (50-74)
Graft vesztés 1000 beteg/év (95% KI)	38 20 (15-28)	57 32 (25-42)	106 73 (60-89)

A 8. ábra A paneljén erős lineáris kapcsolat látható a szérumban rezisztin szint, mint folyamatos változó és a halálzási kockázat között, frakcionálás polinomokat és harmadfokú spline görbét alkalmazva.



8. ábra: A szérumban rezisztin szint, mint folyamatos változó, és a különböző klinikai kimenetek kockázata közötti kapcsolat, frakcionálás polinomokat és harmadfokú spline görbét alkalmazva.

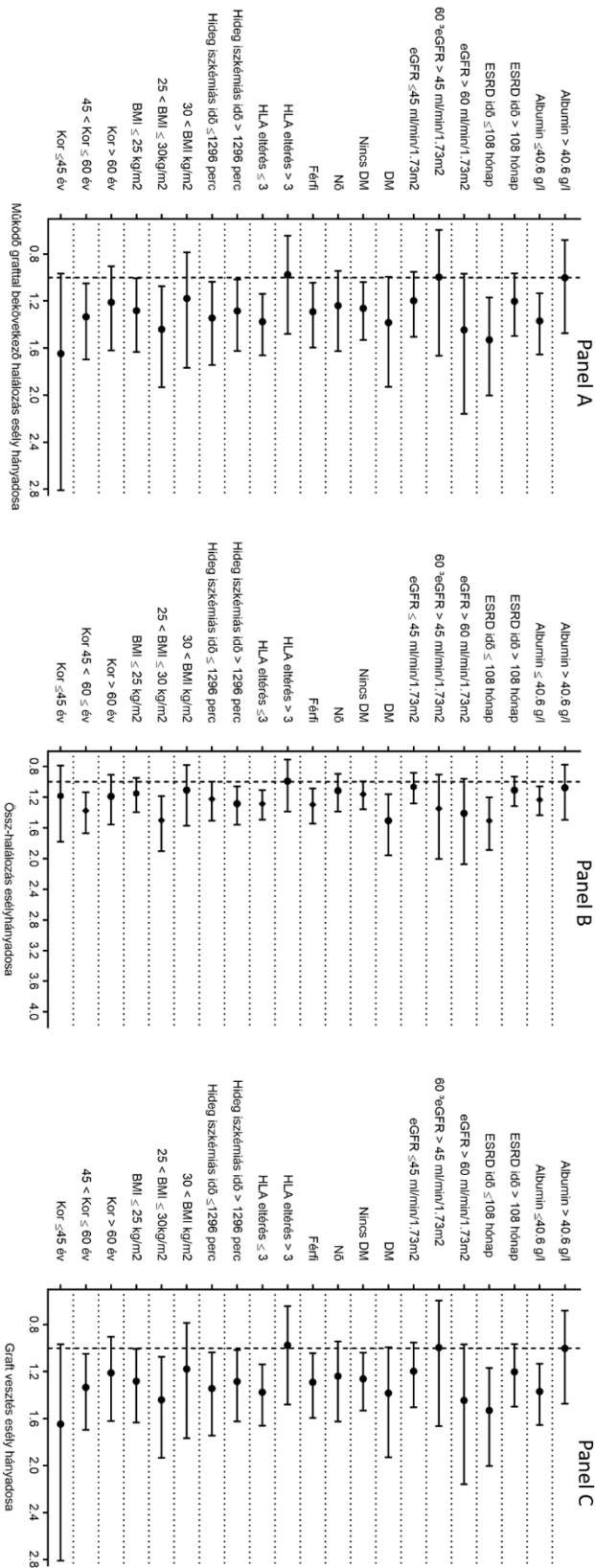
Elemzésünk alapján 10 ng/ml szérumban rezisztin szint-emelkedés 33%-kal emeli a halálozási esélyt (EH (95%KI): 1.33 (1.16-1.54)), továbbá az összefüggés a végső, korrigált halálozási modellünkben hasonló kockázati rátát mutatott: EH (95%KI): 1.21 (1.01-1.46) (11. táblázat)

11. táblázat: A különböző klinikai kimenetek és a rezisztin szint-emelkedés (per 10 ng/ml) kapcsolata 988 vesetranszplantált betegen

	Működő grafftal bekövetkezett halálozás	Összhalálozás	Graftvesztés
Esély Hányados (95% of konfidencia tartomány)			
Korrigálatlan	1.33 (1.16-1.54)	1.30 (1.16-1.46)	1.71 (1.54-1.89)
1 modell	1.41 (1.22-1.64)	1.42 (1.26-1.60)	1.72 (1.55-1.91)
2 modell	1.32 (1.13-1.55)	1.30 (1.15-1.48)	1.64 (1.47-1.83)
3 modell	1.29 (1.10-1.50)	1.23 (1.09-1.40)	1.59 (1.42-1.77)
4 modell	1.21 (1.01-1.46)	1.17 (1.01-1.35)	1.71 (1.49-1.96)
Többváltozós imputáció végső modell	1.20 (1.01-1.42)	1.17 (1.02-1.34)	1.61 (1.42-1.82)

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 szérumban albuminszint és testtömeg-index (BMI); **4. Modell:** a 3. modell elemei, továbbá hideg iszkémiás idő, PRA-szint, HLA-összeférhetetlenség, transzplantációk száma, TNF-Alpha-, IL6- és CRP-szérumszint

Az alsó és a középső rezisztin tercilisben szereplő betegek halálozási esélye hasonló volt (EH (95%KI): 1.01 (0.68-1.49)), de a legmagasabb rezisztin tercilisben lévő betegek magasabb mortalitási kockázattal rendelkeztek a végső, korrigált modellben: EH (95%KI): 1.22 (0.82-1.84) (12. táblázat). Klinikailag releváns változók alcsoportjaiban elemeztük a halálozási rizikó és a 10 ng/ml rezisztin szint emelkedésének kapcsolatát a végső modellben (9. ábra A panel). Ennek alapján hatásmodifikációt találtunk az életkor, a testtömeg-index és az albuminszint tekintetében.



9. ábra: A szérumban rezisztin szint és a klinikai kimenetelek kapcsolata különböző alcsoportokban
 Rövidítések: BMI: testtömegindex; CRP: C-reactive protein; ln: log10; eGFR: estimated GFR; ESRD: end stage renal disease; HLA: human leukocyte antigen; DM: diabetes mellitus

12. táblázat: A szérumban rezisztin szint és a klinikai kimenetek kapcsolata a különböző tercilisekben és modellekben

Cox modellek	Rezisztin tertilis	Működő grafttal bekövetkezett halálozás	Összhalálozás	Graft vesztés
		Kockázati Hányados (95% of konfidencia intervallum)		
Korrigálatlan	Első (ref.)	1	1	1
	Második	1.28 (0.88-1.86)	1.22 (0.87-1.70)	1.60 (1.06-2.41)
	Harmadik	1.88 (1.31-2.69)	1.92 (1.40-2.62)	3.63 (2.51-5.26)
1. modell	Első (ref.)	1	1	1
	Második	1.40 (0.96-2.03)	1.32 (0.94-1.86)	1.60 (1.06-2.41)
	Harmadik	2.09 (1.46-3.00)	2.22 (1.62-3.04)	3.64 (2.51-5.28)
2. modell	Első (ref.)	1	1	1
	Második	1.29 (0.89-1.89)	1.21 (0.86-1.71)	1.48 (0.98-2.24)
	Harmadik	1.69 (1.16-2.46)	1.76 (1.27-2.44)	3.12 (2.14-4.57)
3. modell	Első (ref.)	1	1	1
	Második	1.20 (0.82-1.76)	1.13 (0.80-1.59)	1.43 (0.94-2.16)
	Harmadik	1.60 (1.09-2.33)	1.61 (1.16-2.24)	2.95 (2.02-4.33)
4. modell	Első (ref.)	1	1	1
	Második	1.01 (0.68-1.49)	0.98 (0.69-1.40)	1.53 (0.99-2.36)
	Harmadik	1.22 (0.82-1.84)	1.30 (0.91-1.84)	3.06 (2.03-4.60)

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 szérumban albuminszint és testtömeg-index (BMI); **4. Modell:** a 3. modell elemei, továbbá hideg iszkémiás idő, PRA-szint, HLA-összeférhetetlenség, transzplantációk száma, TNF-Alpha-, IL6- és CRP-szérumszint

Érzékenységi analízisként hasonló elemzéseket végeztünk a szérumban rezisztin szint és az összhalálozás kapcsolatáról relatíve hasonló eredményekkel (6. ábra, 7. ábra B panel, 9 ábra B panel, 10-12. táblázat). A versenyző (competing risk) kimeneteli regressziós elemzést alkalmazva is hasonló eredményeket kaptunk (13. táblázat).

13. táblázat: A szérumban rezisztin szint és a működő grafttal bekövetkezett halálozás kapcsolata Fine-Gray versenyzési analízist alkalmazva, ahol működő grafttal bekövetkezett halálozás az érdekelt klinikai kimenetel, míg a graftvesztés a versenyző klinikai kimenetel

Fine-Gray versenyzési analízis	Szub-kockázati hányados		
		Alsó 95%KI	Felső 95%KI
Korrigálatlan	1.17	1.02	1.35
1. modell	1.27	1.09	1.47
2. modell	1.18	1.00	1.39
3. modell	1.12	0.95	1.33
4. modell	1.12	0.94	1.34

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 szérumban albuminszint és testtömeg-index (BMI); **4. Modell:** a 3. modell elemei, továbbá hideg iszkémiás idő, PRA-szint, HLA-összeférhetetlenség, transzplantációk száma, TNF-Alpha-, IL6- és CRP-szérumszint

5.2.3. Az emelkedett rezisztin szint és a graftvesztés kapcsolata

A legalacsonyabb rezisztin szintű tercilis hamar elszeparálódott a magasabb rezisztin szintű tercilisektől a Kaplan-Meier túlélési görbén, ahogy a 7. ábra C paneljén is látható a graftvesztés tekintetében. A követési idő alatt összesen 201 graftvesztést tapasztaltunk, a nyers graftvesztési ráta így 40/1000 beteg/év lett (95% KI: 35-46) (10. táblázatban).

A 8. ábra C paneljén erős lineáris kapcsolat látható a szérumban rezisztin szint, mint folyamatos változó és a graftvesztés kockázata között, frakcionális polinomokat és harmadfokú spline görbét alkalmazva. Elemzésünk alapján 10 ng/ml szérumban rezisztin szint-emelkedés 71%-kal emeli a halálozási esélyt (EH (95%KI): 1.71 (1.54-1.89), továbbá az összefüggés a végső, korrigált halálozási modellünkben hasonló kockázati rátát mutatott: EH (95%KI): 1.71 (1.49-1.96) (11. táblázat, 6. ábra).

A középső rezisztin tercilisben szereplő betegek graftvesztési esélye a legalacsonyabb rezisztin tercilisben szereplőkéhez képest 53%-kal magasabb volt (EH (95%KI): 1.53 (0.99-2.36)). A legmagasabb rezisztin tercilisben lévő betegek körében háromszor magasabb a kockázat graftvesztésre, mint a legalacsonyabb szérumban rezisztin tercilisű betegeké: EH (95%KI): 3.06(2.03-4.60) (12. táblázat). Az alcsoport elemzés során hasonló összefüggéseket találtunk (9. ábra C panel).

5.3. A LEPTIN KAPCSOLATA A VESEÁTÜLTETÉS KIMENETELÉVEL

5.3.1. A vizsgált betegminta alapvető jellemzői

A vizsgált populáció beválasztáskor felvett és mért adatai a 14. táblázatban találhatóak. A betegek kiválasztása a 2. ábrán látható, 14 hiányzó leptinérték miatt a vizsgálatban összesen 979 beteg vett részt. A betegcsoport átlag életkora 51 ± 13 év volt (átlag \pm SD), 58% férfi volt, 21% szenvedett cukor- és 9% koszorúérbetegségben.

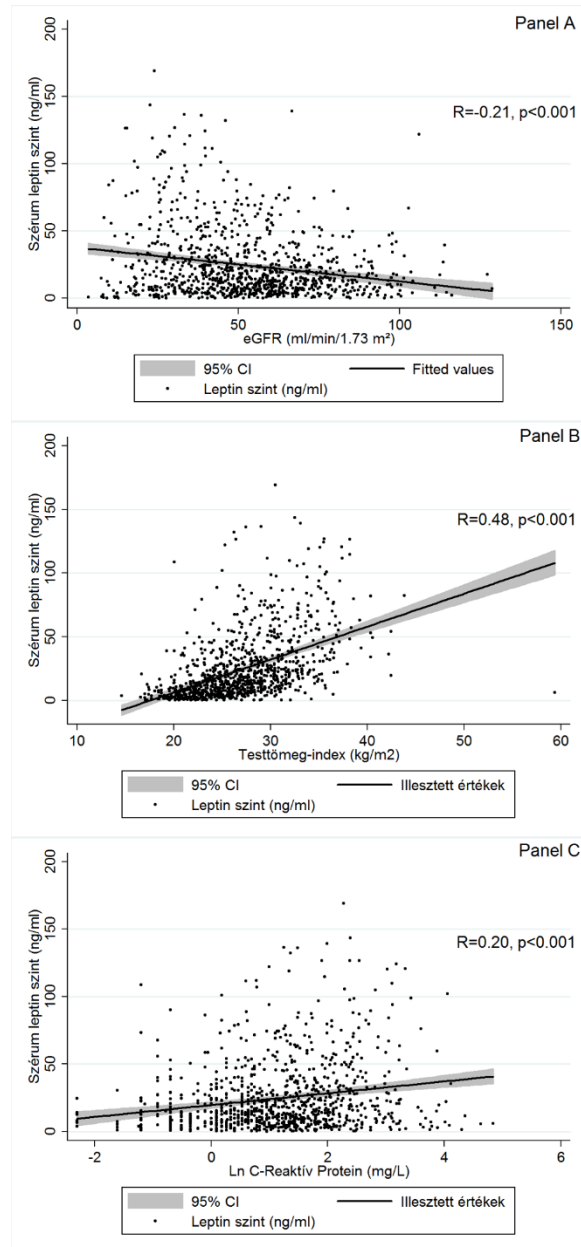
14. táblázat: 979 vesetranszplantált beteg alapadatai a beválasztást követően a leptin szinteknek megfelelően

	Összes beteg (n=979)	Első leptin tercilis (n=327)	Második leptin tercilis (n=326)	Harmadik leptin tercilis (n=326)	*P érték
Leptin (ng/ml)	15.1 (6.8-32.1)	4.7 (2.6-6.9)	15.1 (12.4-19.8)	45.5 (32.1-65.9)	<0.001
Demográfiai adatok					
Kor (év)	51±13	51±14	51±13	52±12	0.013
Nem - Férfi (%)	58	76	67	29	<0.001
Charlson Comorbidity Index	2 (2-4)	2 (2-3)	2 (2-4)	2 (2-4)	0.032
HT előfordulása (%)	94	92	94	94	0.258
DM előfordulása (%)	21	19	20	24	0.359
Koronária-betegség előfordulása (%)	9	7	9	10	0.241
Dohányzás (%)	19	27	19	10	<0.001
Labor paraméterek					
Hgb (g/L)	134.8±17.0	135.2±17.4	139.1±17.5	130.1±14.8	<0.001
eGFR (CKD-EPI) (ml/min/1.73 m ²)	52.6±21.7	53.9±22.8	57.1±20.3	46.9±20.8	<0.001
Szérum-PTH (pg/ml)	67 (47-103)	65 (43-98)	66 (46-95)	75 (50-121)	
Szérumalbumin (g/L)	40.3±4.1	40.1±4.4	40.6±4.0	40.1±4.0	0.418
Gyulladásos paraméterek					
FVS (10 ⁹ /L)	7.9±2.3	7.7±2.	7.8±2.2	8.2±2.5	0.014
CRP (mg/L)	3.1 (1.5-6.9)	2.6 (1.2-5.4)	2.8 (1.4-6.1)	4.2 (1.9-8.7)	<0.001
IL6 (pg/ml)	2.1 (1.2-3.6)	1.9 (1.2-3.5)	2 (1.2-3.4)	2.4 (1.4-3.9)	0.023
TNF-Alpha (pg/ml)	2.1 (1.5-2.8)	2.1 (1.6-2.9)	1.9 (1.4-2.7)	2.1 (1.6-2.9)	0.717
Tápláltság paraméterei					
BMI (kg/m ²)	27.0±4.9	24.0±4.0	27.2±4.0	29.9±4.6	<0.001
Haskörfogat (cm)	99.0±14.4	92.0±12.2	100.8±13.5	104.1±14.6	<0.001
Koleszterin (mmol/l)	5.5±1.3	5.3±1.3	5.6±1.2	5.7±1.3	<0.001
Triglicerid (mmol/l)	1.7 (1.2-2.5)	1.4 (1.1-2.0)	1.9 (1.3-2.6)	1.9 (1.4-2.9)	<0.001
Transzplantációs adatok					
ESRD oka (%)					0.161
Krónikus GN	23	25	24	19	
Krónikus TIN	13	9	13	17	
ADPKD	18	21	17	16	
DM nephropathia	5	5	4	5	
HT nephropathia	7	6	8	7	
Más, vagy ismeretlen	34	34	34	36	
Tx. óta eltelt idő (hónap)	72 (39-113)	72 (41-115)	72 (39-113)	71 (37-113)	0.390
Utolsó Tx. óta dialízisen töltött idő (hónap)	20 (9-38)	24 (10-48)	19 (9-36)	18 (8-36)	0.023
ESRD-vel töltött idő (hónap)	107 (68-154)	115 (74-156)	103 (66-148)	104 (64-153)	0.209
Hideg iszkémiás idő (perc)	1251 ± 345	1239 ± 345	1234 ± 380	1279 ± 306	0.430
PRA átlag (min, max)	3.80 (0-85)	4.0 (0-85)	2.6 (0-85)	4.6 (0-85)	0.892
HLA eltérés (%)					0.491
0	1	1	1	1	
1	5	4	5	5	
2	22	24	18	24	
3	46	46	49	43	

	4	21	20	21	24	
	5	4	5	5	2	
	6	1	1	1	2	
Immunszuppresszió						
Szteroid use (%)	81	78	81	85	0.111	
Cyclosporine szedés (%)	48	48	48	49	0.957	
Tacrolimus szedés (%)	43	44	42	43	0.825	
Azathioprine szedés (%)	4	4	4	4	0.894	
MMF szedés (%)	78	76	80	79	0.351	
Sirolimus szedés (%)	8	8	8	8	0.987	
Everolimus szedés (%)	2	2	2	2	0.867	

Rövidítések: BMI: testtömeg-index; ESRD, end stage renal disease; eGFR, estimated GFR; CKD-EPI, Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration; DM: diabetes mellitus; IL6: interleukin 6; Hgb, hemoglobin; CRP, C-reactive protein; GN, glomerulonephritis; ESA: erythropoetin kezelés; TIN, tubulo-interstitialis nephritis; ADPKD, autosomal dominant polycystic kidney disease; HDL: high density lipoprotein; HLA, human leukocyte antigen; HCT: hematocrit; HT: hipertónia; LDL: low density lipoprotei; MMF, mycophenolate mofetil; TNF-Alpha: tumor necrosis factor-Alpha; Tx: transzplantáció
A változók átlag±szórás, illetve medián(IQR) értékei lettek megjelenítve.

A legmagasabb leptin tercilisben szereplő betegek kisebb százalékban voltak férfiak, és magasabb volt közöttük a cukor- és a koszorúérbetegségben szenvedők aránya, továbbá rosszabb volt a vesefunkciójuk és magasabb gyulladásos paraméter értékekkel, valamint testtömeg-indexszel és haskőrfogattal rendelkeztek, mint a legalacsonyabb tercilisbe sorolt betegek. A szérumban lévő leptin-koncentráció gyenge negatív korrelációt mutatott a vesefunkcióval, illetve pozitív összefüggést a testtömeg-indexszel és a CRP-vel (10. ábra).



10. ábra: A szérum leptin szint, a testtömeg-index, a CRP és a vesefunkció korrelációja

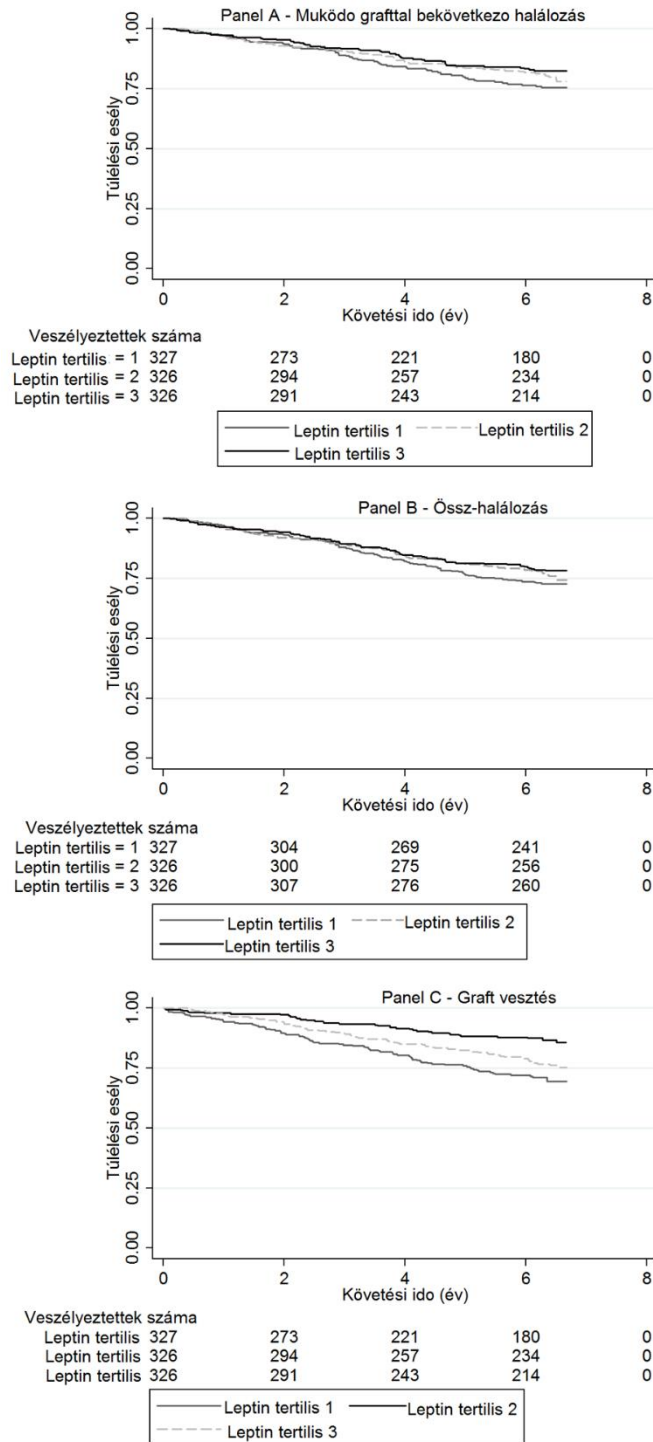
5.3.2. A leptin szint emelkedésének kapcsolata a halálozással

A 76 hónapos medián követési idő alatt összesen 180 haláleset történt, a nyers halálozási ráta így 36/1000 beteg/év lett (95%KI: 31-41). A nyers mortalitási adatok a 15. táblázatban láthatók.

15. táblázat: A különböző klinikai kimenetek száma populációnkban, és a nyers halálozási adatok a leptin szinteknek megfelelően

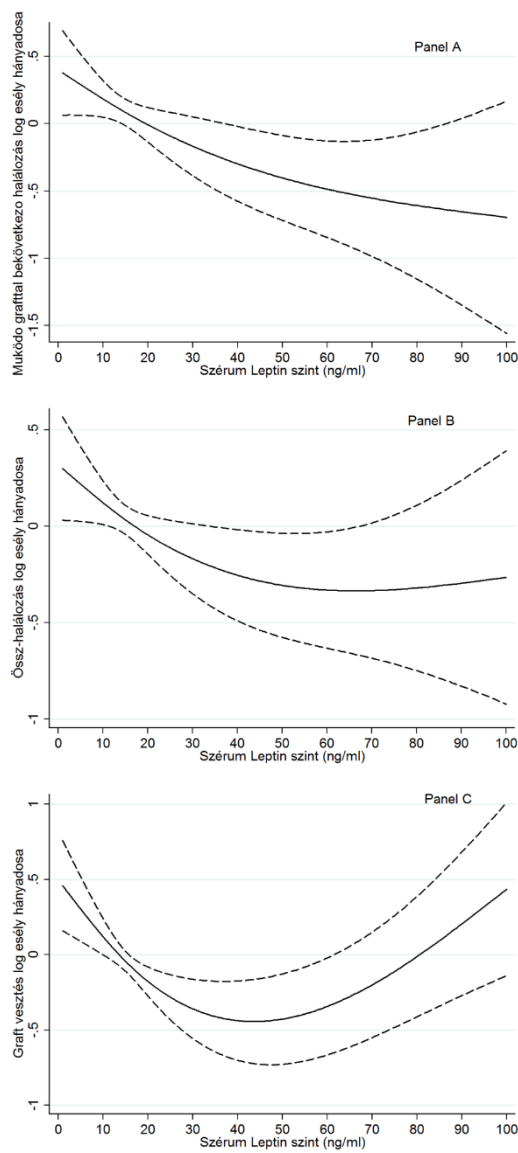
/1000 beteg/év (95%KI)	Összes beteg (n=979)	Első leptin tertilis (n=327)	Második leptin tertilis (n=326)	Harmadik leptin tertilis (n=326)
Működő grafttal bekövetkezett halálozás	36 (31-41)	43 (34-55)	35 (28-45)	30 (23-39)
Összhalálozás	43 (38-49)	49 (40-60)	43 (34-53)	38 (30-48)
Graft vesztés	39 (34-45)	56 (45-69)	23 (17-31)	42 (33-52)

A legalacsonyabb leptin szintű tercilis hamar elszeparálódott a magasabb leptin szinttel rendelkező betegpopulációt alkotó tercilisetől a Kaplan-Meier túlélési görbén, ahogy a 11. ábra A paneljén is látható.



11. ábra: A különböző klinikai kimenetek Kaplan-Meier túlélési görbéje a szérum leptin terciliseknek megfelelően

A 12. ábra A paneljén erős negatív lineáris kapcsolat látható a szérumban lévő leptin szint, mint folyamatos változó, és a működő grafttal történt halálozás kockázata között a végső korrigált modellben, frakcionális polinomokat és harmadfokú spline görbét alkalmazva. A korrigálatlan modellben az elemzésünk alapján 10 ng/ml szérumban lévő leptin szint-emelkedés 7%-kal csökkenti a halálozási esélyt működő grafttal (EH (95% KI): 0.93 (0.87-0.99)). Az összefüggés a végső, korrigált halálozási modellünkben hasonló kockázati rátát mutatott: EH (95% KI): 0.90 (0.82-0.98) (16. táblázat). A versenyző klinikai kimenetel (competing risk) regressziós vizsgálatával is hasonló eredményeket találtunk (16. táblázat).



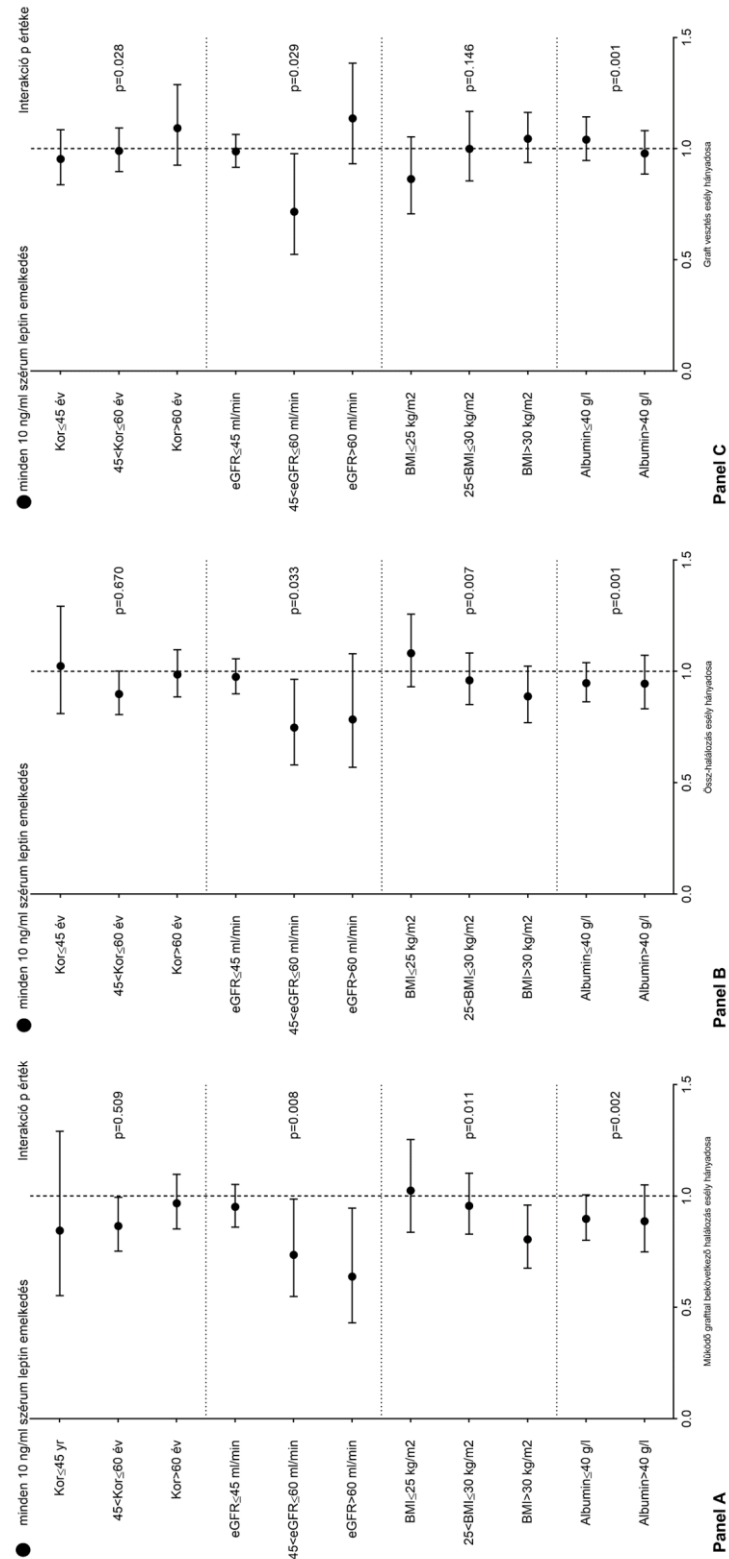
12. ábra: A szérumban lévő leptin szint, mint folyamatos változó, és a különböző klinikai kimenetek kockázata közötti kapcsolat a végső korrigált modellben, frakcionális polinomokat és harmadfokú spline görbét alkalmazva

16. táblázat: A szérumban lévő leptin szint és a különböző klinikai kimenetek kapcsolata Cox-proporcionális regressziós modell segítségével és a versenyzési regresszió megjelenítésével

+10 ng/ml szérumban leptin	Esély Hányados (95%Konfidencia Intervallum)		
	Működő grafftal bekövetkezett halálozás	Összhalálozás	Graftvesztés
Korrigálatlan	0.93 (0.87-0.99)	0.97 (0.92-1.02)	1.01 (0.96-1.07)
1 Modell	0.90 (0.84-0.98)	0.94 (0.88-0.99)	0.95 (0.89-1.00)
2 Modell	0.89 (0.82-0.98)	0.93 (0.87-1.00)	0.99 (0.93-1.06)
3 Modell	0.90 (0.82-0.98)	0.94 (0.87-1.01)	0.99 (0.93-1.06)
(Szub) Esély Hányados (95%Konfidencia Intervallum)			
Versenyzési regressziós modell a végső modellben	0.89 (0.80-0.98)	Nem megjeleníthető	1.01 (0.94-1.08)

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

Klinikailag releváns változók alcsoportjaiban elemeztük a halálozási rizikó és a 10 ng/ml leptin szint emelkedésének kapcsolatát a végső modellben (13. ábra A panel)[130]. A működő grafftal bekövetkezett halálozás és a leptin szint kapcsolata hasonló tendenciát mutatott a különböző alcsoportokban, habár statisztikailag szignifikáns eltérés mutatkozott a testtömeg-index, a vesefunkció és az albuminszint alcsoportjaiban. Ennek alapján a leptin szint és a halálozás kapcsolata csak a jobb vesefunkciójú, magas testtömeg-indexű, és alacsony albuminszintű alcsoportokban figyelhető meg.



13. ábra: A különböző klinikai kimenetek és a 10 ng/ml leptin szint emelkedésének kapcsolata a végső modellben releváns változók alcsoportjaiban

Rövidítések: BMI: testtömeg-index; eGFR: estimated GFR;

Érzékenységi analízisként megvizsgáltuk az összhalálozás és a leptin szint kapcsolatát. Elemzésünk hasonló eredményeket mutatott (16. táblázat, 11-13. ábra B panel).

5.3.3. Az emelkedett leptin szint és a graftvesztés kapcsolata

A követési időszak alatt 198 graftvesztés történt, a nyers graftvesztési ráta így 39/1000 beteg/év lett (95% KI: 34-45). A nyers graftvesztési adatok a 15. táblázatban láthatók. A 11. ábra C paneljén megtekinthető a graftvesztési ráta a különböző tercilisekben.

A 12. ábra C paneljén U-alakú kapcsolat látható a szérum leptin szint, mint folyamatos változó, és a graftvesztés kockázata között a végső korrigált modellben, frakcionális polinomokat és harmadfokú spline görbét alkalmazva. Sem a korrigálatlan, sem a végső modell nem mutatott linearitást a leptin szint és a graftvesztés között (16. táblázat). A versenyző klinikai kimenetek (competing risk) regressziós vizsgálatával is hasonló eredményeket találtunk (16. táblázat). Az als csoportok modifikációs hatásának vizsgálata során nem találtunk lineáris összefüggést az als csoportokban (13. ábra C panel).

A 17. táblázatban láthatók a szérum leptin tercilisek és a graftvesztés összefüggései, mely alapján elmondható, hogy kapcsolatuk nem lineáris, és a nem a legmagasabb leptin szintű tercilisekben lévő betegek graftvesztési esélye a legnagyobb. Összehasonlítva a legalacsonyabb tercilisben szereplő betegek graftvesztési esélyét a középső tercilis betegeinek esélyeivel elmondhatjuk, hogy a legalacsonyabb tercilisben lévő betegeknek 202% (HR 2.02 (1.33-3.07)) magasabb az esélye graftvesztésre, míg a legmagasabb tercilisben a legalacsonyabbhoz viszonyítva a graftvesztési kockázat 77%-kal (HR:1.25 (0.79-1.96)) alacsonyabb.

17. táblázat: A szérum leptin szint és a graft vesztés kapcsolata a különböző tercilisekben

	Első leptin tercilis	Második leptin tercilis	Harmadik leptin tercilis
Korrigálatlan modell	2.46 (1.69-3.58)	Referencia	1.83 (1.24-2.69)
1. modell	1.90 (1.30-2.79)	Referencia	1.06 (0.70-1.60)
2. modell	1.79 (1.20-2.67)	Referencia	1.18 (0.77-1.81)
3. modell	2.02 (1.33-3.07)	Referencia	1.25 (0.79-1.96)

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

5.4. A TNF-ALPHA KAPCSOLATA A VESEÁTÜLTETÉS KIMENETELÉVEL

5.4.1. A vizsgált betegminta alapvető jellemzői

Jelen vizsgálatunkba összesen 977 beteget vontunk be, a 2. ábrának megfelelően. A 18. táblázatban láthatóak a TNF-Alpha-értékek alapján tercilisekre osztott, bevásztáskor mért alapadatok. A betegcsoport átlag életkora 51 ± 13 év volt (átlag \pm SD), 58% férfi, 21% szenvedett cukor- és 9% koszorúérbetegségben. A 76 hónapos medián követési idő alatt összesen 180 haláleset történt, a nyers halálozási ráta így 36/1000 beteg/év lett (95% KI: 31-41), illetve 200 graftvesztést észleltünk (40/1000 beteg/év (95% KI: 35-46)).[131]

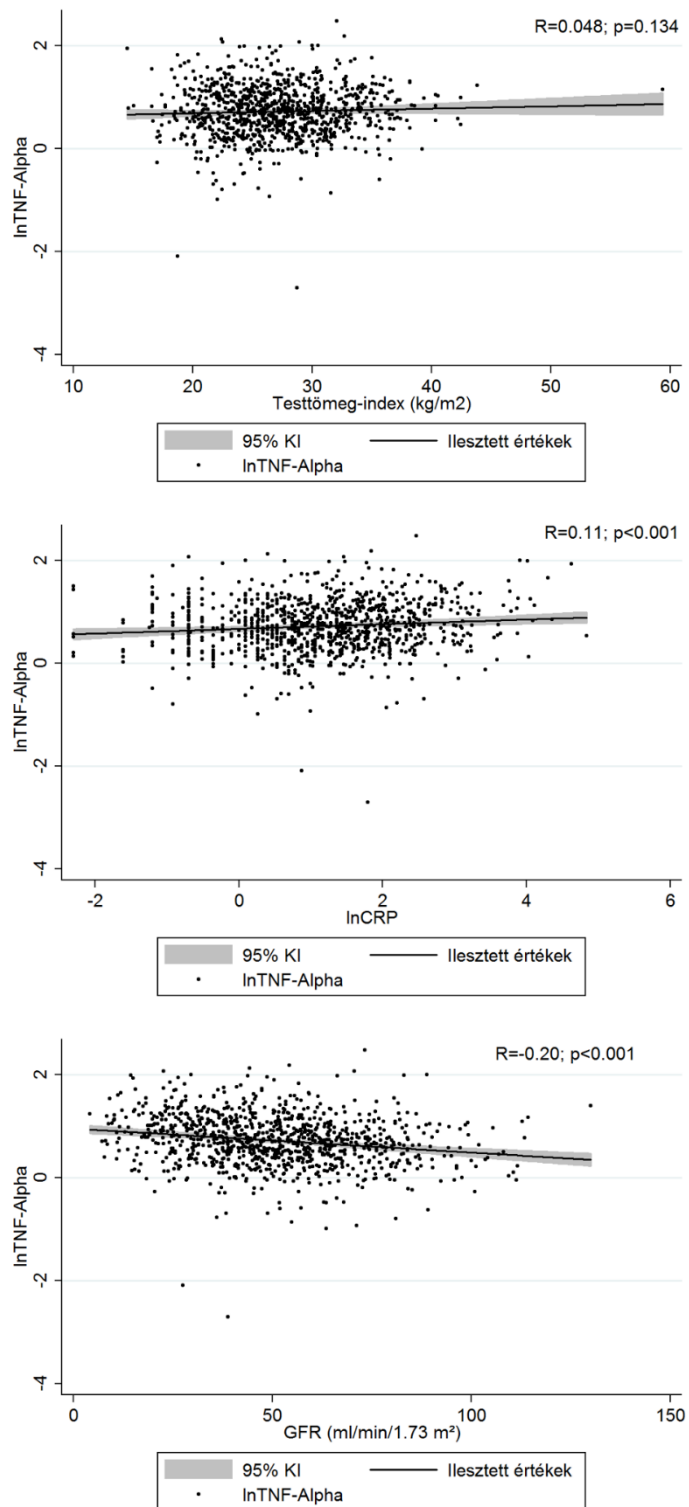
18. táblázat: 977 vesetranszplantált beteg bevásztáskor mért alapadatai a TNF-Alpha-szinteknek megfelelően

	Összes beteg (n=977)	1. tertilis (n=327)	2. tertilis (n=325)	3. tertilis (n=325)	P érték
TNF-Alpha (pg/ml)	2.32\pm1.24	1.27\pm0.31	2.06\pm0.23	3.65\pm1.24	<0.001
Demográfiai adatok					
Összhalálozás (%)	20.5	15.9	19.4	26.2	<0.001
Graftvesztés (%)	18.5	16.2	16.6	22.8	<0.001
Kor (év)	51 \pm 13	51 \pm 13	50 \pm 13	51 \pm 13	0.977
Nem - Férfi (%)	57.1	55.7	56.6	59.1	0.661
Tx. óta eltelt idő (hónap)	72 (114-39)	67 (108-40)	70 (115-37)	78 (123-41)	0.015
Utolsó Tx. óta dialízisen töltött idő (hónap)	20 (38-9)	18 (36-9)	23 (38-9)	21 (42-9)	0.114
ESRD-vel töltött idő (hónap)	108 (154-68)	98 (145-63)	108 (156-66)	115 (164-78)	0.003
Charlson Comorbidity index	2 (4-2)	2 (4-2)	2 (3-2)	2 (4-2)	0.510
HT előfordulása(%)	93.8	92.1	93.5	95.7	0.154
DM előfordulása(%)	21.2	20.2	19.1	24.6	0.189
Koronária-betegség előfordulása (%)	8.9	8.0	8.9	9.9	0.697
Dohányzás (%)	18.7	19.2	20.1	17.0	0.591
ACE szedés (%)	26.2	26.3	23.4	28.9	0.275
ARB szedés (%)	3.3	3.4	2.8	3.7	0.799
Labor paraméterek					
Hgb (g/L)	134.7 \pm 17.0	136.0 \pm 16.8	136.2 \pm 16.8	132.0 \pm 17.9	0.002
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	50.8 \pm 21.0	55.3 \pm 19.8	52.2 \pm 19.7	45.2 \pm 21.3	<0.001
Szérum albumin (g/L)	40.2 \pm 4.1	40.8 \pm 3.7	40.3 \pm 4.2	39.6 \pm 4.3	0.002
Gyulladásos paraméterek					
FVS (10 ⁹ /L)	7.9 \pm 2.3	7.9 \pm 2.3	7.9 \pm 2.2	7.9 \pm 2.4	0.939
CRP (mg/L)	3.1 (6.9-1.5)	2.6 (5.3-1.3)	3.1 (6.7-1.5)	3.9 (8-1.6)	<0.001
IL6 (pg/ml)	2.1 (3.6-1.2)	1.9 (3.2-1.1)	2.0 (3.3-1.2)	2.4 (4.4-1.5)	<0.001
Tápláltság paraméterei					
BMI (kg/m ²)	27.0 \pm 4.9	26.7 \pm 4.5	27.1 \pm 4.8	27.2 \pm 5.3	0.519
Has-körfogat (cm)	99 \pm 14	97 \pm 14	99 \pm 15	100 \pm 14	0.053
HDL (mmol/l)	1.3 \pm 0.4	1.4 \pm 0.5	1.3 \pm 0.5	1.3 \pm 0.4	<0.001
LDL (mmol/l)	3.2 \pm 1.0	3.3 \pm 0.9	3.2 \pm 0.9	3.0 \pm 0.9	<0.001
Koleszterin (mmol/l)	5.5 \pm 1.3	5.6 \pm 1.3	5.5 \pm 1.3	5.4 \pm 1.2	0.029

Triglicerid (mmol/l)	1.7 (2.5-1.2)	1.7 (2.5-1.2)	1.7 (2.5-1.2)	1.7 (2.5-1.2)	0.772
Leptin (ng/ml)	15.1 (32.3-6.9)	14.3 (38.7-7.6)	15.6 (30.4-7.1)	16.8 (39.5.4-6.3)	0.231
Adiponectin (ug/ml)	10.1 (16.9-6.1)	10.6 (16.4-6.3)	9.5 (15.9-5.7)	10.1 (17.6-6.6)	0.517
Rezisztin (ng/ml)	18.5 (24.4-14.5)	16.5 (22.4-13.5)	17.8 (23.5-14.5)	21.2 (26.8-16.7)	<0.001
Transzplantációs adatok					
ESRD oka (%)					0.215
Krónikus GN	22.6	25.7	21.5	20.6	
Krónikus TIN	13.0	11.0	14.2	13.9	
PKD	18.7	18.7	18.8	16.6	
DM nephropathia	4.7	4.9	2.2	7.0	
HT nephropathia	6.6	6.1	7.1	6.5	
Más, vagy ismeretlen	34.6	33.7	36.2	35.5	
Hideg iszkémiás idő	1251 ± 346	1247 ± 351	1261 ± 324	1246 ± 363	0.402
PRA átlag (min, max)	3.81 (0-80)	3.6 (0-85)	3.7 (0-70)	4.2 (0-70)	0.424
HLA eltérés (%)					0.600
0	1.0	0.0	0.6	2.2	
1	4.6	4.6	4.1	5.1	
2	21.9	21.6	22.3	21.8	
3	46.1	49.1	43.1	46.2	
4	21.3	20.7	22.6	19.6	
5	3.1	3.1	4.7	4.1	
6	1.2	0.9	1.6	1.0	
Immunosuppresszió					
Szteroid szedés (%)	81.5	80.4	80.6	83.4	0.554
Cyclosporine szedés (%)	48.3	48.9	45.2	50.8	0.355
Tacrolimus szedés (%)	43.2	41.9	46.8	40.9	0.272
Azathioprine szedés (%)	3.8	5.2	2.8	3.4	0.240
MMF szedés (%)	78.1	75.5	82.2	76.6	0.092
Sirolimus szedés (%)	7.9	10.4	6.8	6.5	0.116
Everolimus szedés (%)	2.3	1.5	1.9	3.4	0.233
Rövidítések: BMI: testtömeg-index; ESRD, end stage renal disease; eGFR, estimated GFR; CKD-EPI, Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration; DM: diabetes mellitus; IL6: interleukin 6; Hgb, hemoglobin; CRP, C-reactive protein; GN, glomerulonephritis; ESA: erythropoetin kezelés; TIN, tubulo-interstitialis nephritis; ADPKD, autosomal dominant polycystic kidney disease; HDL: high density lipoprotein; HLA, human leukocyte antigen; HCT: hematocrit; HT: hipertónia; LDL: low density lipoprotei; MMF, mycophenolate mofetil; TNF-Alpha: tumor necrosis factor-Alpha; Tx: transzplantáció					
A változók átlag±szórás, illetve medián(IQR) értékei lettek megjelenítve					

5.4.2. Az emelkedett TNF-Alpha-szint és a halálozás kapcsolata

A legmagasabb TNF-Alpha tercilisű betegek hosszabb időn keresztül voltak vesepótló kezelésen, rosszabb volt a vesefunkciójuk és gyulladásos paramétereik magasabb értéket mutattak a legalacsonyabb tercilisű betegekhez viszonyítva (18. táblázat). A szérumban TNF-Alpha szint gyenge negatív korrelációt mutatott a vesefunkcióval, illetve közepesen pozitív összefüggést a CRP-vel (14. ábra).



14. ábra: A szérum-TNF-Alpha, a testtömeg-index, a CRP és a GFR korrelációja

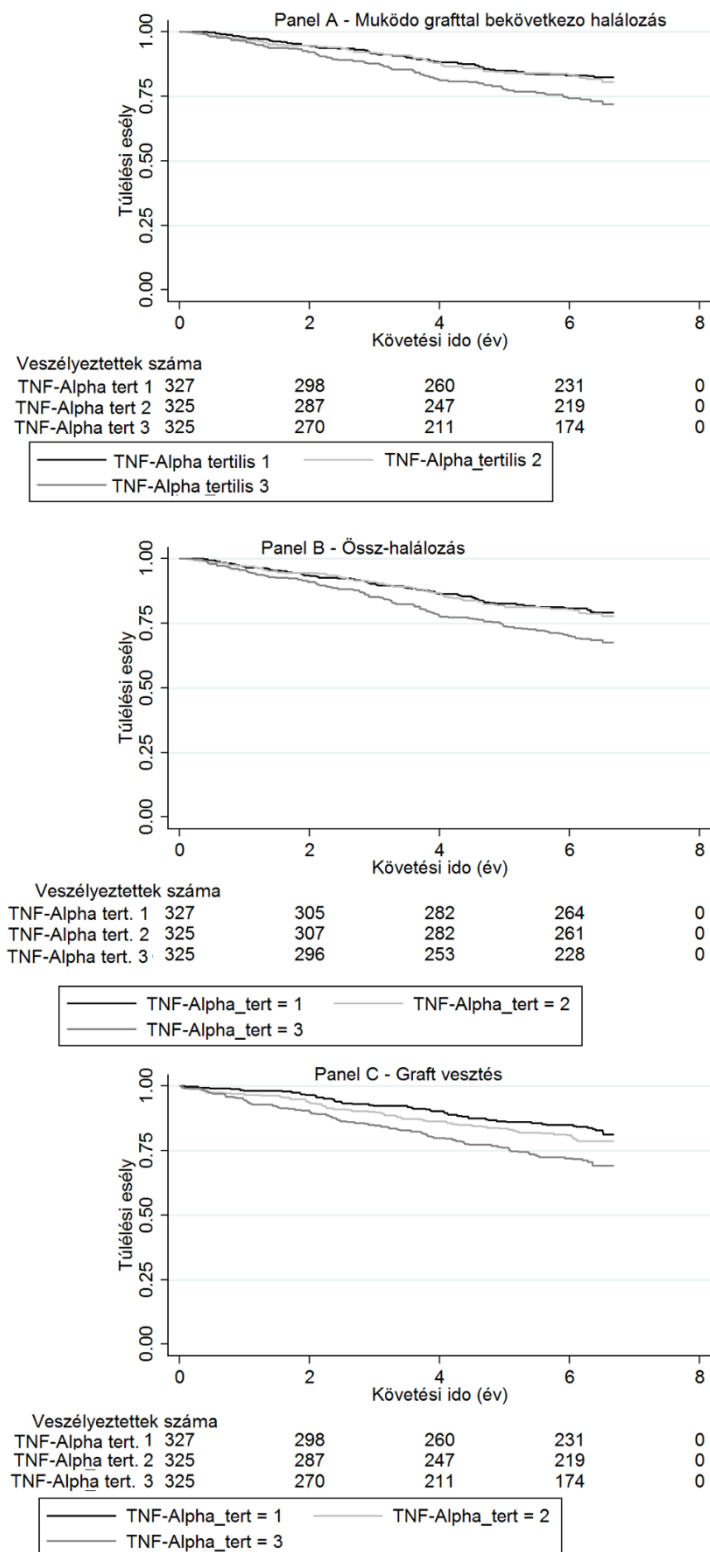
Rövidítések: CRP: C-reactive protein; KI: konfidencia intervallum, ln: log10; TNF-Alpha: tumor necrosis factor-Alpha

A Kaplan-Meier túlélési görbe alapján elmondható, hogy a legalacsonyabb TNF-Alpha tercilis korán szeparálódott a többi tercilistől, ezzel jobb túlélési esélyt ábrázolva az alacsony tercilisben szereplő betegeknek (15. ábra A panel). A többváltozós, korrigált túlélési analízisben az alsó két tercilis nem válik el egymástól, míg a legmagasabb tercilisű betegek szignifikánsan magasabb halálozási eséllyel rendelkeznek. (19. táblázat).

19. táblázat: A klinikai kimenetek és az 1 pg/ml TNF-Alpha-szint emelkedés közötti kapcsolat

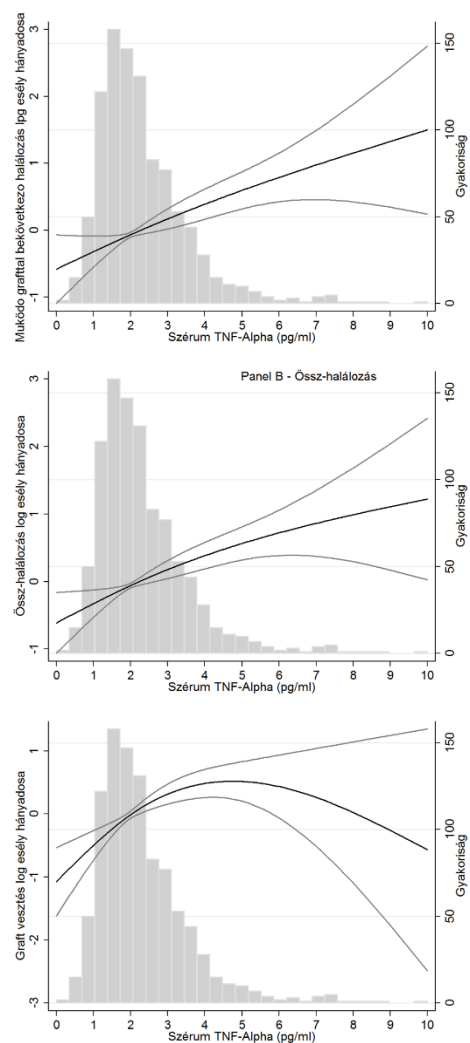
Cox modellek	TNF-Alpha tercilisek	Működő grafftal bekövetkezett halálozás		
		Összhalálozás	Graftvesztés	Esélyhányados (95% konfidencia intervallum)
Korrigálatlan	Első (ref.)	1	1	1
	Második	1.07 (0.74-1.57)	1.05 (0.75-1.47)	1.28 (0.89-1.85)
	Harmadik	1.64 (1.15-2.33)	1.65 (1.21-2.24)	1.93 (1.37-2.73)
Végsőmodell	Első (ref.)	1	1	1
	Második	1.09 (0.74-1.61)	1.04 (0.74-1.48)	1.11 (0.76-1.63)
	Harmadik	1.45 (1.01-2.09)	1.48 (1.08-2.04)	1.69 (1.18-2.41)
1 pg/ml TNF-Alpha-szint-emelkedés				
Korrigálatlan		1.24 (1.13-1.36)	1.21 (1.23-1.32)	1.19 (1.08-1.31)
Végső modell		1.19 (1.08-1.32)	1.18 (1.05-1.29)	1.03 (1.03-1.26)

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



15. ábra: Kaplan-Meier túlélési görbék a különböző TNF-Alpha terciliseknek megfelelően különböző klinikai kimenetekekben

A 16. ábra A paneljén erős pozitív lineáris kapcsolat látható a szérums TNF-Alpha szint, mint folyamatos változó, és a működő grafttal bekövetkező halálozás kockázata között a korrigálatlan modellben, frakcionális polinomokat és harmadfokú spline görbét alkalmazva, a TNF-Alpha gyakorisági eloszlásának megjelenítésével az x tengelyen. Az összefüggés a végső, többváltozós modellben is hasonló eredményeket mutatott: elemzésünk alapján 1 pg/ml szérums TNF-Alpha szintemelkedés 19%-kal emeli a működő grafttal bekövetkező halálozási esélyt (EH (95% KI): 1.19 (1.08-1.32))(19. táblázat).



16. ábra: A szérums TNF-Alpha szint, mint folyamatos változó, és a különböző klinikai kimenetek kockázata közötti kapcsolat a korrigálatlan modellben, frakcionális polinomokat és harmadfokú spline görbét alkalmazva a TNF-Alpha sűrűségi eloszlásának megjelenítésével az x tengelyen

Érzékenységi analízisként megvizsgáltuk az összhalálozás és a TNF-Alpha-szint kapcsolatát. Elemzésünk hasonló eredményeket mutatott a működő grafftal bekövetkező halálozás és a szérum TNF-Alpha szint kapcsolatának eredményeihez (19. táblázat, 15-16. ábra B panel).

A versenyző klinikai kimenetel (competing risk) regressziós vizsgálatával is hasonló eredményeket találtunk (20. táblázat).

20. táblázat: A szérum TNF-Alpha szint és a működő grafftal bekövetkező halálozás kapcsolatának vizsgálata Fine-Gray versenyzési regressziós analízis alkalmazásával, ahol a működő grafftal bekövetkező halálozás volt az érdekelt esemény, míg a graftvesztés a versenyző kimenetel

Fine-Gray versenyzési analízis	Szub-esély	Alsó	Felső	95%
	hányados	95%Konfidencia	Konfidencia	
		Intervallum	Intervallum	
Korrigálatlan	1.21	1.10	1.33	
Végső modell	1.17	1.05	1.30	

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

5.4.3. Az emelkedett TNF-Alpha-szint és a graftvesztés kapcsolata

A 15. ábra C panel alapján elmondható, hogy a legalacsonyabb TNF-Alpha tercilis korán szeparálódott a többi tercilistől, ezzel kisebb rizikót ábrázolva graftvesztés tekintetében az alacsony tercilisben szereplő betegeknek. A többváltozós, korrigált túlélési analízisben az alsó két tercilis nem válik el egymástól, míg a legmagasabb tercilisű betegek szignifikánsan magasabb graftvesztési eséllyel rendelkeznek. (19. táblázat).

A 16. ábra C paneljén pozitív lineáris kapcsolat látható a szérum TNF-Alpha szint, mint folyamatos változó, és a graftvesztés kockázata között a korrigálatlan modellben, frakcionális polinomokat és harmadfokú spline görbét alkalmazva a TNF-Alpha gyakorisági eloszlásának megjelenítésével az x tengelyen. Az összefüggés a végső, többváltozós modellben is hasonló eredményeket mutatott: elemzésünk alapján 1 pg/ml szérum TNF-Alpha szintemelkedés 3%-kal emeli a graftvesztés esélyét (EH (95%KI): 1.03 (1.03-1.26))(19. táblázat).

5.5. AZ IL6 KAPCSOLATA A VESEÁTÜLTETÉS KIMENETELÉVEL

5.5.1. A vizsgált betegminta alapvető jellemzői

Vizsgálatunkba összesen 977 beteget vontunk be, a 2. ábrának megfelelően. A 21. táblázatban láthatóak az IL6 értékek alapján tercilisekre osztott, bevásárláskor mért alapadatok. A betegcsoport átlag életkora 51 ± 13 év volt (átlag \pm SD), 58% férfi, 21% szenvedett cukor- és 9% koszorúérbetegségben. A 76 hónapos medián követési idő alatt összesen 180 halálest történt, a nyers halálozási ráta így 36/1000 beteg/év lett (95% KI: 31-41), illetve 200 graftvesztést észleltünk (40/1000 beteg/év (95% KI: 35-46)).

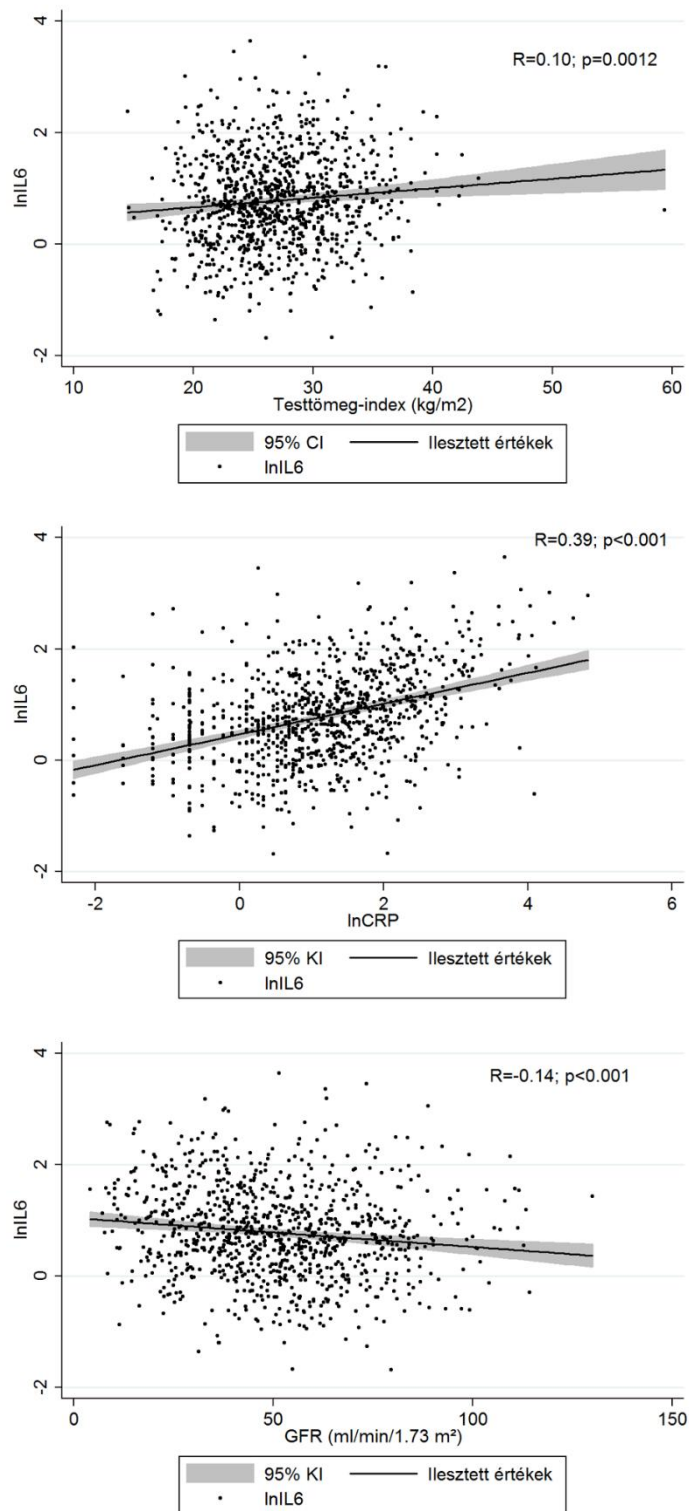
21. táblázat: 977 vesetranszplantált beteg bevásárláskor mért alapadatai az IL6-szinteknek megfelelően

	Összes beteg (n=977)	1. tertilis (n=327)	2. tertilis (n=325)	3. tertilis (n=325)	P érték
IL6 (pg/ml)	2.10(1.24-3.61)	1.00(0.69-1.25)	2.10(1.80-2.49)	4.88(3.66-7.17)	<0.001
Demográfiai adatok					
Összhalálozás (%)	20.5	19.6	17.4	24.4	<0.001
Graftvesztés (%)	18.5	12.0	16.2	27.5	<0.001
Kor (év)	51 \pm 13	48 \pm 13	51 \pm 12	55 \pm 12	<0.001
Nem - Férfi (%)	57.1	54.3	65.1	51.9	0.001
Tx. óta eltelt idő (hónap)	72 (113-39)	69.5 (111-40)	71 (112-38)	76.5 (120-42)	0.171
Utolsó Tx. óta dialízisen töltött idő (hónap)	20 (38-9)	18 (36-8)	20 (39-9)	22.5 (42-11)	0.006
ESRD-vel töltött idő (hónap)	108 (154-68)	99 (143-65)	107 (158-64)	117 (160.5-76)	0.004
Charlson Comorbidity index	2 (4-2)	2 (3-2)	2 (3-2)	3 (4-2)	<0.001
HT előfordulása(%)	93.6	91.4	93.9	96.0	0.054
DM előfordulása(%)	21.2	21.2	22.9	19.7	0.610
Koronária-betegség előfordulása (%)	8.9	5.5	8.9	12.4	0.009
Dohányzás (%)	18.7	19.0	19.0	18.2	0.958
ACE szedés (%)	26.2	23.9	27.5	27.2	0.322
ARB szedés (%)	3.3	2.8	3.7	3.4	0.799
Labor paraméterek					
Hgb (g/L)	134.7 \pm 17.0	134.6 \pm 16.0	137.6 \pm 17.0	132.0 \pm 17.3	0.093
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	50.9 \pm 21.0	52.8 \pm 19.4	53.0 \pm 20.3	45.6 \pm 22.6	<0.001
Szérumalbumin (g/L)	40.2 \pm 4.1	41.0 \pm 3.8	40.6 \pm 3.9	38.9 \pm 4.4	<0.001
Gyulladásos paraméterek					
FVS (10 ⁹ /L)	7.9 \pm 2.3	7.6 \pm 2.3	7.9 \pm 2.2	8.3 \pm 2.5	<0.001
CRP (mg/L)	3.1 (6.9-1.5)	2.1 (4.2-1.1)	2.9 (5.4-1.4)	5.8 (2.5-11.6)	<0.001
IL6 (pg/ml)	2.0 (2.8-1.2)	1.9 (2.6-1.4)	2.0 (2.8-1.5)	2.2 (3.2-1.6)	<0.001
Tápláltság paraméterei					
BMI (kg/m ²)	27.0 \pm 4.9	26.2 \pm 4.5	27.5 \pm 5.0	27.3 \pm 5.0	0.008
Haskörfogat (cm)	99 \pm 14	95 \pm 14	101 \pm 14	100 \pm 14	<0.001
HDL (mmol/l)	1.3 \pm 0.4	1.4 \pm 0.5	1.3 \pm 0.4	1.3 \pm 0.5	<0.001
LDL (mmol/l)	3.2 \pm 0.9	3.2 \pm 0.9	3.1 \pm 0.9	3.2 \pm 1.0	0.260
Koleszterin (mmol/l)	5.5 \pm 1.2	5.6 \pm 1.3	5.5 \pm 1.2	5.6 \pm 1.4	0.790

Triglicerid (mmol/l)	1.7 (2.5-1.2)	1.6 (2.4-1.1)	1.7 (2.5-1.2)	1.8 (2.6-1.4)	0.001
Leptin (ng/ml)	15.1 (32.3-6.9)	14.2 (28.9-6.7)	14.9 (32.7-7.4)	16.8 (39.5-4-6.8)	0.163
Adiponectin (ug/ml)	10.1 (16.9-6.1)	10.1 (16.7-6.5)	8.6 (14.0-5.4)	11.5 (20.7-6.9)	0.022
Rezisztin (ng/ml)	18.5 (24.3-14.5)	17.9 (24.1-13.9)	17.8 (22.8-14.5)	20.1 (26.9-15.6)	<0.001
Transzplantációs adatok					
ESRD oka (%)					0.053
Krónikus GN	22.6	26.7	21.4	19.8	
Krónikus TIN	13.0	13.2	13.2	12.7	
PKD	18.0	15.6	18.0	20.4	
DM nephropathia	4.7	5.2	5.2	7.1	
HT nephropathia	6.6	4.9	7.7	6.7	
Más, vagy ismeretlen	35.2	35.5	33.8	36.4	
Hideg iszkémiás idő	1251 ± 346	1235 ± 353	1253 ± 326	1266 ± 358	0.136
PRA átlag (min, max)	3.80 (0-80)	3.7 (0-85)	4.2 (0-80)	3.5 (0-60)	0.435
HLA eltérés (%)					0.200
0	1.0	0.3	0.9	1.6	
1	4.7	6.3	3.1	4.4	
2	21.9	21.3	21.1	23.4	
3	46.0	43.4	46.9	48.1	
4	21.3	23.4	22.1	18.4	
5	4.0	4.4	5.0	2.5	
6	1.1	0.9	0.9	1.6	
Immunosuppresszió					
Szteroid szedés (%)	81.5	74.9	80.7	88.9	<0.001
Cyclosporine szedés (%)	48.3	45.7	48.3	50.9	0.412
Tacrolimus szedés (%)	43.0	48.8	44.7	36.1	0.004
Azathioprine szedés (%)	3.8	3.4	4.3	3.7	0.828
MMF szedés (%)	78.1	84.1	79.5	70.7	<0.001
Sirolimus szedés (%)	7.9	6.8	6.1	10.8	0.055
Everolimus szedés (%)	2.3	0.6	2.1	4.0	0.014
Rövidítések: BMI: testtömeg-index; ESRD, end stage renal disease; eGFR, estimated GFR; CKD-EPI, Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration; DM: diabetes mellitus; IL6: interleukin 6; Hgb, hemoglobin; CRP, C-reactive protein; GN, glomerulonephritis; ESA: erythropoetin kezelés; TIN, tubulo-interstitialis nephritis; ADPKD, autosomal dominant polycystic kidney disease; HDL: high density lipoprotein; HLA, human leukocyte antigen; HCT: hematocrit; HT: hipertónia; LDL: low density lipoprotei; MMF, mycophenolate mofetil; TNF-Alpha: tumor necrosis factor-Alpha; Tx: transzplantáció					
A változók átlag±szórás, illetve medián(IQR) értékei lettek megjelenítve					

5.5.2. Különböző IL6-szintű tercilisek és a halálozás kapcsolata

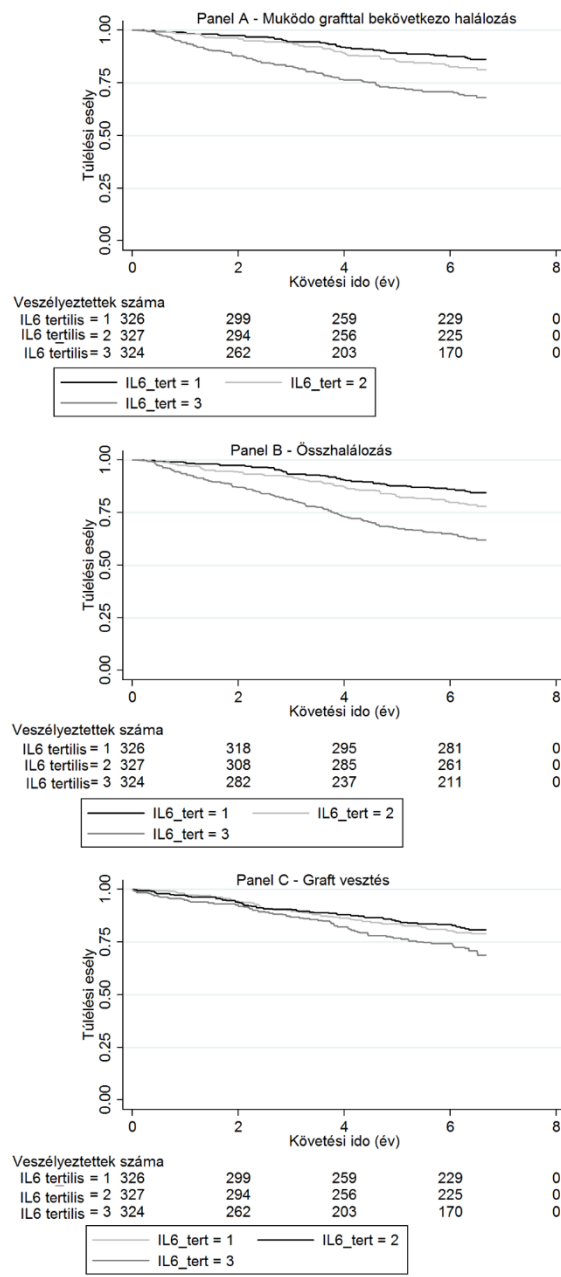
A legmagasabb IL6 tercilisű betegek idősebbek voltak, kisebb eséllyel voltak férfiak, nagyobb valószínűséggel szenvedtek koszorúérbetegségben, rosszabb vesefunkciójuk volt, továbbá magasabb gyulladási paraméterekkel, testtömeg-indexszel, valamint haskőrfogattal rendelkeztek (21. táblázat). A szérumban IL6 szint gyenge negatív korrelációt mutatott a vesefunkcióval, illetve közepesen erős, pozitív összefüggést a CRP-vel és a testtömeg-indexszel (17. ábra).



17. ábra: A szérumszintű IL6 korrelációja a testtömeg-indexszel, a CRP-val és a vesefunkcióval
Rövidítések: CRP: C-reactive protein; IL6: interleukin 6; ln:log10

A Kaplan-Meier túlélési görbe alapján elmondható, hogy a legalacsonyabb IL6-tercilis korán szeparálódott a többi tercilistől, ezzel jobb túlélési esélyt ábrázolva az alacsony

tercilisben szereplő betegeknek (18. ábra A panel). A többváltozós, korrigált túlélési analízisben az alsó két tercilis nem válik el egymástól, míg a legmagasabb tercilisű betegek szignifikánsan magasabb halálozási eséllyel rendelkeznek. (22. táblázat).



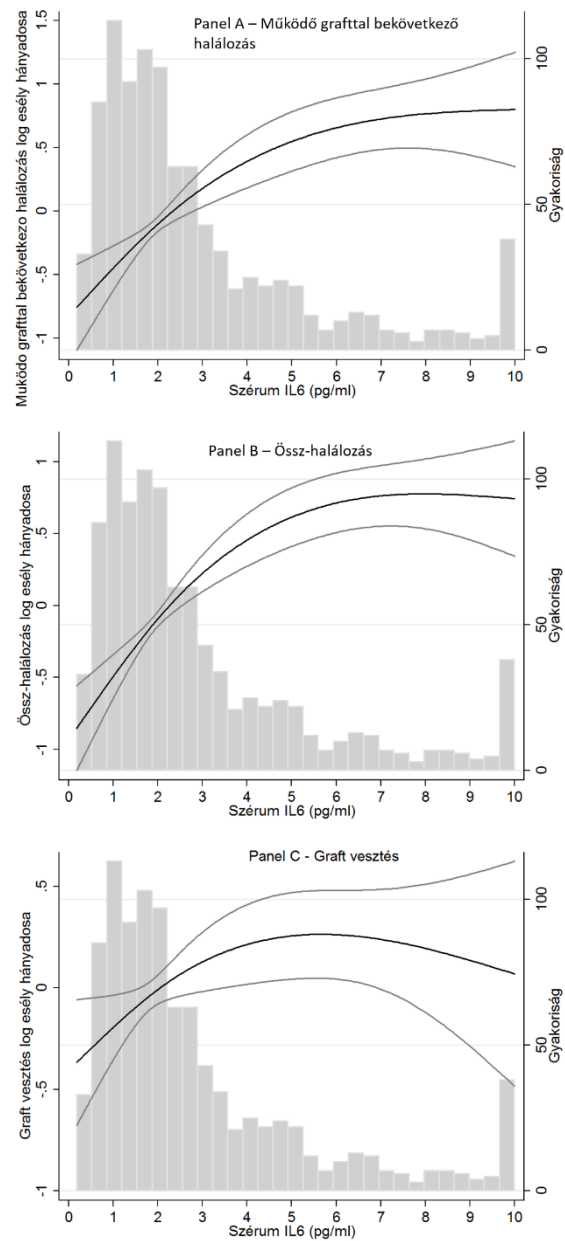
18. ábra: Kaplan-Meier túlélési görbék a különböző IL6 terciliseknek megfelelően különböző klinikai kimenetekben

22. táblázat: A klinikai kimenetek és az 1 pg/ml IL6-szint emelkedése közötti kapcsolat

Cox modellek	IL6- tercilisek	Működő grafftal bekövetkezett		
		halálozás	Összhalálozás	Graftvesztés
Esélyhányados (95% konfidencia intervallum)				
Korrigálatlan	Első (ref.)	1	1	1
	Második	1.38 (0.91-2.08)	1.45 (1.01-2.08)	0.90 (0.63-1.30)
	Harmadik	2.74 (1.88-3.99)	2.87 (2.06-3.99)	1.48 (1.06-2.06)
Végsőmodell	Első (ref.)	1	1	1
	Második	1.05 (0.68-1.62)	1.09 (0.78-1.60)	0.93 (0.64-1.36)
	Harmadik	1.55 (1.04-2.32)	1.66 (1.17-2.36)	1.47 (1.03-2.06)
1 pg/ml IL6-szint-emelkedés				
Korrigálatlan		1.06 (1.03-1.09)	1.06 (1.03-1.08)	1.02 (0.98-1.06)
Végső modell		1.03 (0.99-1.06)	1.02 (1.00-1.05)	1.02 (0.98-1.06)

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

A 19. ábra A paneljén pozitív lineáris kapcsolat látható a szérum IL6 szint, mint folyamatos változó, és a működő grafftal történt halálozás kockázata között a korrigálatlan modellben, frakcionális polinomokat és harmadfokú spline görbét alkalmazva az IL6 sűrűség eloszlásának megjelenítésével az x tengelyen. Az összefüggés a végső, többváltozós modellben is hasonló eredményeket mutatott: (95%KI): 1.19 (1.08-1.32))(22. táblázat).



19. ábra: A szérum IL6 szint, mint folyamatos változó, és a különböző klinikai kimenetek kockázata közötti kapcsolat a korrigálatlan modellben, frakcionális polinomokat és harmadfokú spline görbét alkalmazva az IL6 sűrűségi eloszlásának megjelenítésével az x tengelyen

Érzékenységi analízisként megvizsgáltuk az összhálózás és az IL6-szint kapcsolatát. Elemzésünk hasonló eredményeket mutatott (22. táblázat, 18-19. ábra B panel).

A versenyző klinikai kimenetel (competing risk) regressziós vizsgálatával is hasonló eredményeket találtunk (23. táblázat).

23. táblázat: A szérum IL6 szint és a működő grafftal bekövetkező halálozás kapcsolatának vizsgálata Fine-Gray versenyzési regressziós analízis alkalmazásával, ahol a működő grafftal bekövetkező halálozás volt az érdekelt esemény, míg a graftvesztés a versenyző kimenetel

Fine-Gray versenyzési analízis	Esély-szub-hányados	Alsó 95%KI	Felső 95%KI
Korrigálatlan	1.06	1.03	1.09
Végső modell	1.02	0.99	1.06

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

5.5.3. Az emelkedett IL6-szint és a graftvesztés kapcsolata

A 18. ábra C panel alapján elmondható, hogy a legmagasabb IL6-tercilis korán szeparálódott a többi tercilistől, ezzel magas rizikót ábrázolva a graftvesztés tekintetében a legmagasabb tercilisben szereplő betegekre nézve. A többváltozós, korrigált túlélési analízisben az alsó két tercilis nem válik el egymástól, míg a legmagasabb tercilisű betegek szignifikánsan magasabb graftvesztési eséllyel rendelkeznek. (22. táblázat).

A 19. ábra C paneljén egy fordított J-alakú kapcsolat látható a szérum IL6 szint, mint folyamatos változó, és a graftvesztés kockázata között a korrigálatlan modellben, frakcionális polinomokat és harmadfokú spline görbét alkalmazva az IL6 sűrűségi eloszlásának megjelenítésével az x tengelyen. Az összefüggés a végső, többváltozós modellben is hasonló eredményeket mutatott: elemzésünk alapján 1 pg/ml szérum IL6 szintemelkedés nem asszociál a graftvesztés esélyével (EH (95%KI): 1.02 (0.98-1.06))(22. táblázat).

6. MEGBESZÉLÉS

6.1. A TÁPLÁLTSÁG ÉS A GYULLADÁS KAPCSOLATÁNAK VIZSGÁLATA

Tudomásunk szerint a kutatócsoportunk által elvégzett vizsgálatban került először szemléltetésre a haskőrfogat, a testtömeg-index és a gyulladás kapcsolata vesetranszplantált betegekben. A haskőrfogatot tekintettük az elhízás elsődleges paraméterének, mivel korábbi megfigyelések alapján pontosabb elhízási markernek tekinthető a testtömeg-indexhez képest. [114] Annak ellenére, hogy a testtömeg-index a legelterjedtebb metódus az elhízás méréséhez, nem képes különbséget tenni az elhízás és a nagy tömegű izomzat között. Ezt figyelembe véve feltételeztük, hogy a haskőrfogat és a testtömeg-index közös használatával pontosabb képet kaphatunk a tápláltság és a gyulladás kapcsolatáról. Célkitűzésünkben arra kerestük a választ, hogy fellelhető-e kapcsolat a tápláltság és a gyulladás paraméterei között a vesetranszplantált betegpopulációban. Hipotézisünk igazolódott, mivel mind az emelkedett haskőrfogat, mind a magas testtömeg-index asszociál a vizsgált gyulladásos paraméterekkel többváltozós regressziós elemzéseinkben.

Többváltozós regressziós analízisünkben erős kapcsolatot találtunk a haskőrfogat, a BMI és a CRP között. Ez az összefüggés az általános populációban is megfigyelhető.[132] Egy lehetséges mechanizmus, mely összekapcsolja az elhízást és a CRP-t, a pro-inflammatorikus citokinek közvetítő szerepével magyarázható. Elhízás esetén az adipociták száma megemelkedik. Az adipociták nagy mennyiségű citokint termelnek, melyek indukálják a CRP szintézisét a májban.[133] E hipotézis megerősítésére a 6. mellékleti táblázatban demonstráljuk a CRP és az interleukinok kapcsolatát, habár az összefüggések pontos értelmezéséhez további vizsgálatok szükségesek.

A vizsgált pro-inflammatorikus citokinek, a TNF-Alpha és az IL6 csak a haskőrfogattal mutattak kapcsolatot regressziós analízisünkben. Az IL6 és a TNF-Alpha szintézise főként a vizcerális zsírszövetben zajlik.[8, 101] Továbbá a keringő IL6 körülbelül 30%-a adipocitákból származik.[134] Janssen és munkatársai szemléltették, hogy a haskőrfogat pontosabb paramétere és prediktora a vizcerális elhízásnak és az

elhízással kapcsolatos egészségügyi kockázatnak.[135] Emellett a talált kapcsolatot magyarázhatja, hogy a vesék feltételezhetően fontos szerepet játszhatnak a különböző citokinek eliminálásában. Kohorszunkban a citokinek negatívan korreláltak a vesefunkcióval, ennek ellenére regressziós analízisünkben a haskörfogat és a citokinek kapcsolata szignifikáns maradt a vesefunkcióra történt korrigálást követően is. Ezek az eredmények tovább erősíthetik a feltételezést, miszerint az adipociták felelősek az emelkedet szérum citokin szintekért.

A többváltozós regressziós analízisben a fehérvérsejtszám a haskörfogattal nem jelzett összefüggést, a testtömeg-indexszel pedig csak gyenge kapcsolatot mutatott a teljes korrigálást követően. Egy korábbi tanulmányban a testtömeg-index független kapcsolatot mutatott a fehérvérsejtszámmal cukorbetegek populációjában.[136] A kapcsolat hiányának egyik lehetséges oka az immunszuppresszív gyógyszerek alkalmazása a populációkban, mindazonáltal a kapcsolat jellegének tisztázása további vizsgálatokat igényel veseátültetett populációkban.

Az elhízás és a gyulladás kapcsolatának, illetve az elhízás által indukált gyulladásnak számos fiziológiai magyarázata lehet vesetranszplantált betegekben. Elsőként kiemelendő, hogy az elhízott szervezetekben a zsírszövetbe immunsejtek vándorolnak és ott beágyazódnak.[137] A beágyazódott pro-inflammatorikus M1 makrofágok és a természetes ölü T-sejtek felelőssé tehetőek többek között az inzulin inszenzitivitásért és a citokintermelésért, tovább támogatva az elhízás és a gyulladás között feltételezett kapcsolatot.[137, 138] Emellett kiemelendő, hogy a vesetranszplantált betegekben az elhízással asszociált gyulladás eredményeként a CD8+ T-sejtek száma megemelkedik a CD4+ sejtekéhez képest, ezzel gátolva az immunszuppresszív regulációs T-sejteket, és így emelve a rejekció kockázatát.[139] A fő pro-inflammatorikus citokin, mely felelős lehet az elhízás során tapasztalt krónikus gyulladásért, a TNF-Alpha, melynek szintén fontos szerepet tulajdoníthatunk az inzulinrezisztencia patológiájában, cukorbetegséghez, elhízáshoz és további vesekárosodáshoz vezetve.[8] Ámbár a TNF-Alpha mellett feltételezhetően számos egyéb citokin is szerepet játszhat az elhízás és a gyulladás közös patofiziológiájában. Továbbá in vitro vizsgálatok igazolták, hogy adipocitákon expresszált Toll-like receptorok aktiválhatók, mely intracellularis folyamatok során további gyulladást indukálhat, ezzel is egy további kapcsolati lehetőséget biztosítva az elhízás és a gyulladás között.[140, 141]

A fejlett országokban az elhízás előfordulása rohamosan növekszik, jelenleg több mint a fejlett országok harmadát érinti.[142] Az elhízás közvetlenül és közvetve is felelős a romló vesefunkcióért a cukorbetegségen és a magas vérnyomáson keresztül.[112, 143] A veseátültetett betegekben az átültetés előtti elhízás hatása a hosszú távú klinikai kimenetelre ellentmondásos, továbbá a gyulladás módosító hatásának lehetősége sem zárható ki.[110, 144] Munkacsoportunk korábbi kutatása során igazolta az átültetés előtti emelkedett testtömeg-index és a késői graftindulás kapcsolatát, felvetve annak a lehetőségét, hogy az elhízás olyan gyulladásos környezetet indukál, mely befolyásolhatja a korai graftműködést és a grafttúlélést.[145] Gore és munkacsoportja hasonló eredményeket szemléltetett egy nagyméretű multicentrikus kohorsz alkalmazásával.[146] A közelmúltban Nicoletto és munkatársai kiemelték, hogy a testtömeg-index nem befolyásolja a halálozást veseátültetett betegekben. [144] Ezeket a megfigyeléseket Deetman és munkatársai azzal egészítették ki, hogy a testtömeg-index mortalitásra gyakorolt hatása pontosabban megítélhető abban az esetben, ha korrigálunk a vizelettel ürített kreatininszintre, ezzel kiküszöbölve az izomtömeg hatását a testtömeg-indexre. Az általunk is elsődlegesen használt haskörfogatot, mint az elhízás egyik paraméterét, kevesebb obszervációs vizsgálatban használták. Munkacsoportunk egy korábbi vizsgálat során igazolta, hogy az emelkedett haskörfogat növeli a halálozási esélyt veseátültetett betegekben, míg a magasabb testtömeg-index növeli a túlélési esélyt.[114] Mindezek mellett az általunk vizsgált gyulladásos paraméterek is befolyásolják a túlélést. Dahle és Abedini munkacsoportjaikkal egymástól függetlenül igazolták, hogy a CRP és az IL6 független prediktorai a graftvesztésnek veseátültetett betegekben. [102] [101] Mindezek az eredmények igazolják, hogy mind a gyulladásnak, mind az elhízásnak fontos szerepe lehet a veseátültetés kimenetelében, habár a pontos szerepük továbbra sem feltárt. Stenvinkel és munkatársai a gyulladás és a testtömeg-index kapcsolatát vizsgálták a túlélés tekintetében, egy nagyméretű hemodializált csoporton.[9] Eredményeik szerint a gyulladás befolyásolja a testtömeg-index hatását a túlélésre és a testtömeg-index csak akkor biztosít túlélési esélyt, ha a betegben emelkedettek a gyulladásos paraméterek. Ennek tükrében kutatásunk különösen fontos az olyan vizsgálatok sorában, melyek a gyulladás és az elhízás szerepét, valamint egymásra gyakorolt hatását vizsgálják veseátültetett betegekben.

6.2. A REZISZTIN ÉS A VESEÁTÜLTETÉS KIMENETELE KÖZÖTTI KAPCSOLAT

Tudomásunk szerint munkacsoportunk végezte el az első olyan prospektív obszervációs vizsgálatot, mely a rezisztin és a halálozás kapcsolatát vizsgálja veseátültetett betegekben. Feltételezésünk az volt, hogy az emelkedett szérumszintű rezisztin szint összefüggésbe hozható az emelkedett mortalitással és a graftvesztéssel. Hipotézisünk igazolódott, hiszen eredményeink alapján elmondható, hogy az emelkedett rezisztin szint függetlenül korrelál a különböző klinikai kimenetekkel, többek között a halálozással és a graftvesztéssel, a vesetranszplantált betegekben. Minden 10 ng/ml rezisztin szint-emelkedés 33%-kal növeli a működő grafttal bekövetkező halálozás esélyét a korrigálatlan modellben és 21%-kal a teljes korrigálást követően.

A munkacsoportunk által elvégzett kutatások azt is szemléltették, hogy a szérumszintű rezisztin szint erős korrelációt mutat a reziduális graftfunkcióval és a gyulladás különböző paramétereivel, azonban nincs szignifikáns kapcsolat a tápláltsággal és a diabétesz előfordulásával. A fenti erős korrelációkra több feltételezhető magyarázat létezik. Az egyik lehetséges oka a rezisztin szint és a vesefunkció kapcsolatának a rezisztin csökkent eliminációja a veséken keresztül, habár ezt igazoló pontos in vitro vizsgálatok még nem készültek. A rezisztin és a gyulladásos markerek erős kapcsolatát a citokinek általi rezisztin szintézis indukciója magyarázhatja. Hasonló megfigyeléseket korábbi epidemiológiai vizsgálatokban is demonstráltak.[76] Axelsson és munkatársai a rezisztin szerepét vizsgálták 239 krónikus veseelégtelen betegben.[75] Kutatásuk során erős asszociációt találtak a rezisztin szint, a GFR és a gyulladásos paraméterek között. A rezisztin veseen keresztüli eliminációjának elméletét erősítik továbbá Malyszko és munkatársai eredményei.[76] Megfigyeléseik szerint szignifikánsan alacsonyabb a rezisztin szint azokban a hemodializált betegekben, akik rendelkeznek reziduális vizelettel, mint azokban, akiknek nincs vizeletük a vesepótló kezelés mellett. Malyszko egy másik kutatásában hasonló kapcsolatot talált a rezisztin szint, a vesefunkció és a gyulladásos paraméterek között 80 vesetranszplantált betegben.[147] Mindezekon felül Marouga és munkatársai szerint a rezisztin lehet az összekötő láncszem a fehérjevesztési szindróma és a gyulladás között, tekintve hogy az alacsonyabb testtömeg-indexszel rendelkező betegekben magasabbak a gyulladásos paraméterek és a rezisztin szint.

Kutatásunkban ezek mellett vizsgáltuk a rezisztin szint és az összhalálozás kapcsolatát. Minden 10 ng/ml rezisztin szint-emelkedés 17%-kal növeli az összhalálozás esélyét a végső modellben, amelyben többek között demográfiai, labor és transzplantációs változókra korrigáltunk. Eredményeink hasonlóak egy közelmúltban végzett meta-análízishez, amelyben különböző típusú populációkban vizsgálták a rezisztin és a halálozás kapcsolatát, azonban nem minden vizsgálat erősíti meg a rezisztin és a halálozás közötti asszociációt.[148, 149] A rezisztin és a halálozás több különböző módon összeköthető. Korábbi kutatások szerint a rezisztin fontos szerepet játszhat a kardiovaszkuláris halálozásban. Egy 6 éven át tartó követéses vizsgálatban Frankel és munkatársai igazolták, hogy a magasabb rezisztin szintű betegek nagyobb eséllyel lesznek szívelégtelenek. [150] Hasonló eredményeket publikált Weikert. [151] Prospektív vizsgálata során a betegeket rezisztin szintjüknek megfelelően kvartilisekre osztotta. Megfigyelései szerint a legmagasabb rezisztinkvartilisű csoportban a betegek kétszer nagyobb eséllyel esnek át szívinfarktuson, mint alacsonyabb rezisztin szintű társaik. A rezisztin specifikus szerepét a veseelégtelen populációk halálozásában több különböző munkacsoport is vizsgálta. Spoto és munkatársai mind az összhalálozást, mind a kardiovaszkuláris halálozást elemezték 231 végállapotú vesebetegben. [73] Eredményeik szerint a rezisztin erős asszociációt mutatott a halálozással, habár az adiponektin szerepe a halálozás és a rezisztin kapcsolatában nem elhanyagolható. Ennek ellenére Chung megfigyelései alapján az alacsonyabb rezisztin szintű hemodializált betegek több alkalommal és hosszabb időre szorultak kórházi ellátásra és kezelésre.[90] Mindezek mellett a rezisztin szerepét az emelkedett halálozásban Zhang állatkísérletekben is igazolta, ahol az emelkedett rezisztin szint miokardiális diszfunkcióhoz, koszorúérbetegséghez és vesekárosodáshoz vezethet a különböző vaszkuláris és molekuláris funkciói révén. [152]

Vizsgálatunkban demonstráltuk továbbá a rezisztin lehetséges szerepét a graftvesztésben. Kohorszunkban a rezisztin szint 10 egységnyi emelkedése több mint 70%-kal emelte a graftvesztés kockázatát. Tudomásunk szerint a rezisztin szint és a graftvesztés kapcsolatáról korábban még nem készült kutatás.[153] Ahogy fentebb tárgyaltuk, a rezisztin erős korrelációt mutatott a gyulladás különböző paraméterivel, ennek alapján felmerül az a lehetőség, hogy fontos szerepet játszik az endotélialis diszfunkcióban. In vitro kísérletek alapján a rezisztin indukálja a gyulladást okozó citokinek

szintézisét, továbbá elősegíti a különböző adhézis molekulák expresszióját (VCAM, ICAM, MCP).[69, 82] Figyelemre méltóak Calabro és munkatársai megfigyelései is, melyek szerint a rezisztin szint dóziszfüggően korrelál a simaizom proliferációjával és a monocyta vaszkuláris infiltrációjával humán aortaszövetben.[154] Verma és munkatársai igazolták, hogy a rezisztin serkenti az endothelin 1 és a nitrogén-monoxid kibocsátását az endotél sejtekben.[155] Az endothelin 1 és a rezisztin kapcsolata klinikai vizsgálatokban is igazolódott.[156] Mindezek a vaszkuláris és gyulladással kapcsolatos hatások endotélialis diszfunkcióhoz, glomerularis sclerosishoz és tubulo-interstitialis fibrosishoz vezethetnek, ezzel emelve a graftvesztés kockázatát.

Annak ellenére, hogy a rezisztin mortalitásban játszott szerepe lassan megkérdőjelezhetetlenné válik, a rezisztin szint-modulálás klinikai alkalmazásának lehetősége még nem tisztázott. Egy közelmúltban végzett vizsgálat igazolta, hogy a sztatinok használata csökkentheti a rezisztin- és a TNF-Alpha-szintet, ezzel esetlegesen jobb grafttúlélést és kardiovaszkuláris állapotot eredményezve, habár ezeket az eredményeket nem minden vizsgálat képes megerősíteni.[157, 158] [69, 159, 160] A sztatinok mellett a thiazolidindionok is sikeresen csökkentették a rezisztin szintet in vitro vizsgálatokban, habár a pontos mechanizmushoz és alkalmazáshoz még hosszú út vezet. [161]

6.3. A LEPTIN ÉS A VESEÁTÜLTETÉS KIMENETELE KÖZÖTTI KAPCSOLAT

Tudomásunk szerint kutatócsoportunk végezte el az első prevalens prospektív vizsgálatot, mely a szérumban leptin szerepét vizsgálja vesetranszplantált betegek hosszú távú klinikai kimenetelében. Eredményeink szerint a magasabb szérumban leptin szint asszociál a csökkent túléléssel kohorszunkban. Minden 10 ng/ml leptinemelkedés 7%-kal csökkenti a túlélés kockázatát a korrigálatlan modellben és 10%-kal a végső, minden kiválasztott változóra korrigált modellben. A graftvesztés és a leptin szint kapcsolata nem lineáris, de elemzéseink alapján elmondható, hogy az alacsony leptin szint és a graftvesztés összefüggése detektálható.

Az általunk talált kapcsolat a leptin szint és a túlélés között, ellentétes az egészséges populációkban prezentáltakal, de megegyezik azzal, amit vesepótló kezelésben részesülő és idősödő betegek populációjában találtak.[87, 162, 163] A fellelt

inverz kapcsolatra, mi szerint az alacsony leptin szint emeli a halálozás kockázatát, több lehetséges magyarázat létezik. A csökkent leptin szint összefüggést mutatott a kardiális kahexiával és a krónikus szívelégtelen betegek rossz klinikai kimenetelével kapcsolatban. [164, 165] Továbbá az alkalmazott leptinpótló kezelés leptindeficiens csoportokban segítette a vércukorszint-kontrollt, illetve csökkentette a trigliceridszintet, mely felveti annak a lehetőségét, hogy a csökkent leptin szint bizonyos betegségekben rossz prognosztikai előjelnek minősül.[166] Ezekon felül, egy közelmúltban végzett vizsgálat szerint a csökkent leptin szint asszociál a magasabb halálozási kockázattal a rákbetegségben szenvedők körében.[167] Nem utolsó sorban megemlítendő még, hogy a csökkent leptin szint redukálja a T-helper 1 sejtek aktivitását, ezzel fokozva a különböző fertőzések kockázatát. [168]

A halálozás és a leptin szint inverz kapcsolatát, vizsgálataink szerint befolyásolta a testtömeg-index és a reziduális vesefunkció, ennek alapján az inverz összefüggés csak a jó vesefunkciójú és magasabb testtömeg-indexű betegekben megfigyelhető. Az alacsonyabb testtömeg-indexű betegek esetében feltételezhető, hogy az emelkedett leptin szint növeli az összhalálozás rizikóját, így kapcsolatuk nem inverz. Ez a pozitív kapcsolat szintén megfigyelhető egészséges populációkban a leptin-rezisztenciának köszönhetően.[162] Mindezek ellenére Zoccali és munkatársai kutatása szerint a magas leptin szint az alacsonyabb halálozási kockázattal korrelált alacsony haskörfogatú hemodializált betegekben, míg a centrálisan elhízott betegekben az emelkedett leptin szint a magasabb halálozási kockázattal mutatott kapcsolatot.[89] Az összefüggés pontosabb megértéséhez további kutatások szükségesek.

A szérumban lévő leptin szint és a graftvesztés kapcsolata nem lineáris összefüggést mutatott, csak az alacsony szérumban lévő leptin szint korrelált a magasabb graftvesztés kockázatával. Korábbi kutatások eredményei nem erősítik meg elemzéseinket. Fonseca és munkacsoportja kutatása szerint a veseátültetést megelőző és követő leptin szintcsökkenés asszociált az alacsonyabb számú késői graftindulással, arra utalva, hogy a magasabb leptin szint növelheti a graftvesztés esélyét.[10] Továbbá a kilökődésben fontos szerepet játszó CD34 és CD7 pozitív limfociták pozitív összefüggést mutatnak a leptin szinttel egy közelmúltban végzett vizsgálatban.[169] Egy másik figyelemre méltó vizsgálat szerint a leptin-deficiencia korrelált a jobb grafttúléléssel, mely alapján elmondható, hogy a sovány és alacsony leptin szintű betegek számára a vese-

transzplantáció előnyösebb lehet.[88] A korábbi vizsgálatok és a saját eredményeink közötti különbségre magyarázatot adhat kohorszunk prevalens felépítése. A fentebb tárgyalt vizsgálatok a szérum leptin szint és a korai klinikai kimenetek kapcsolatát kutatták, míg kutatócsoportunk a hosszú távú kimeneteket elemezte. Ezek alapján lehetséges, hogy a transzplantáció előtti leptin szint fontos szerepet játszik az átültetés korai kimenetelében, míg az eltérő, átültetést követően mért leptin szintek máshogyan befolyásolják a hosszú távú kimeneteli lehetőségeket.[170-173]

Vizsgálati eredményeinkből kiemelendő továbbá a leptin és a vesefunkció ellentétes, valamint a leptin, a gyulladási paraméterek és a BMI pozitív kapcsolata. Ezek az összefüggések megegyeznek a korábbi vesetranszplantált és egészséges populációkban találtakkal.[171, 174] [175] Eredményeink tehát azt mutatják, hogy a magasabb szérum leptin szint korrelál a magasabb gyulladási és tápláltsági paraméterekkel, mely alapján feltételezhetnénk, hogy a magasabb leptin szint, a magasabb gyulladási vagy elhízással kapcsolatos változókon keresztül, a rosszabb klinikai kimenetekkel mutat kapcsolatot, ámbar kutatásunk szerint az alacsonyabb leptin szint korrelál a magasabb halálozási kockázattal. Ezek az ellentmondó megfigyelések további elemzést igényelnek. Eredményeink rámutatnak tehát a tápláltsággal kapcsolatos paraméterek rendszeres kontrolljának fontosságára vesetranszplantált betegek esetében.

6.4. A TNF-ALPHA ÉS AZ IL6 KAPCSOLATA A VESEÁTÜLTETÉS KIMENETELÉVEL

A TNF-Alpha és az IL6 szoros kapcsolatára, továbbá a korábbi vizsgálatokra tekintettel, melyekben együtt elemzik lehetséges hatásaikat, egy fejezetben próbáltam bemutatni eredményeink lehetséges magyarázatát. Prevalens kohorszunkban végzett vizsgálatunkban igazoltuk, hogy a TNF-Alpha és az IL6 függetlenül kapcsolatba hozható a különböző hosszú távú klinikai kimenetekkel vesetranszplantáltak populációjában. Egy egységnyi (pg/ml) TNF-Alpha-szintemelkedés 21%-kal növelte a működő grafttal bekövetkező halálozás kockázatát, míg a végső, korrigált modellben 18%-kal magasabb a rizikó kohorszunkban, illetve 1 pg/ml IL6-emelkedés 6%-kal és 2%-kal emelte a halálozás kockázatát a korrigálatlan és a végső modellben. Továbbá a legmagasabb TNF-

Alpha- és IL6-szintű tercilisben szereplő betegeink halálozási esélyhányadosa mutatkozott a legmagasabbnak a végső modellben, ahol többek között vesefunkcióra, gyulladásos paraméterekre és transzplantációs adatokra korrigáltunk.

Eredményeink alapján tehát a szérum-TNF-Alpha- és IL6-szint asszociál az emelkedett működő grafftal bekövetkező halálozással csoportunkban. Korábbi ESRD betegeknél végzett vizsgálatok hasonló eredményeket szemléltetnek.[92] Kimmel és munkatársai által végzett kutatás alapján, egy 230 főből álló ESRD kohorszban, egy egységnyi TNF-Alpha-, illetve IL6-szintemelkedés 65%-kal és 56%-kal emelte a halálozás kockázatát.[92] Továbbá egy nagy prospektív klinikai vizsgálat alapján (ALERT) az emelkedett IL6- és CRP-szintek függetlenül asszociálnak az összhálózással és a graftvesztéssel. [101] [102]

A fellelt asszociációra, mely igazolhatja, hogy az emelkedett TNF-Alpha- és IL6-szint, miként vezethet emelkedett halálozáshoz, több lehetséges magyarázat létezik. A magyarázatok között szerepel a fehérjevesztő szindróma, az ateroszklerózis és az endotélialis diszfunkció. [13] Munkacsoportunk egy korábbi vizsgálata során igazolta a fehérjevesztő szindróma és a halálozás független kapcsolatát kohorszunkban.[176] A TNF-Alpha és az IL6 több különböző módon vezethet fehérjevesztéshez és befolyásolhatja a tápláltsági állapotot. A központi idegrendszerben, a vizsgált gyulladásos citokinek, csökkentik az étvágyat a leptin szintézisének serkentésén és az anorexiánál utvonalaik hypothalamikus indukciója révén.[177, 178] In vitro kísérletekben a TNF-Alpha és az IL6 izomvesztést indukált a myostatinon és az inzulin receptorának 1 szubsztrátján keresztül, így malnutritiohoz és súlyvesztéshez vezetve. [179, 180] A citokinek és a malnutritió közötti kapcsolatot korábban is elemezték obszervációs vizsgálatokban. Nem vesebetegek populációjában a TNF-Alpha szintézise lecsökkent szignifikáns súlyvesztést követően. [181] Oder-Iyidogan és munkatársai szerint erős a kapcsolat a TNF-Alpha, az IL6 és az étvágytalanság között idült veseelégtelen betegeknél.[182] Továbbá munkacsoportunk egy korábbi vizsgálatában szemléltette a gyulladás és a tápláltság kapcsolatát, köztük a TNF-Alpha, az IL6 és a tápláltság paramétereinek asszociációját vesetranszplantált betegeknél.[15] Végállapotú vesebetegekben a tápláltság és a gyulladás kapcsolatát vizsgáló elemzések, melyek a fehérjevesztés és a citokinek kapcsolatát erősítik, ellentmondásosak, melyek kiemeli a további vizsgálatok fontosságát.[21,29-31] Mindezek mellett egy közelmúltban végzett

vizsgálat szerint az anorexia és az étvágytalanság jelenléte négyszeresére emelte a malnutríció, a halálozási kockázat és a kórházi ellátás szükségességének esélyét egy 1 évig tartó követéses vizsgálatban. [18] Nem utolsó sorban Beberashvili és munkatársai szignifikáns korrelációt igazoltak az emelkedett IL6-szint és a csökkent kalóriabevitel, illetve a szérum albuminszint csökkenése között, egy 85 főből álló hemodialízis populációban.[183] Továbbá 1 pg/ml IL6-szintemelkedés asszociált a 6%-kal magasabb halálozási kockázattal. [183]

Az inzulinrezisztencia előfordulása fontos prediktora a halálozásnak a vesetranszplantált betegek populációiban.[184] A TNF-Alpha volt az első citokin, mely összekötötte a tápláltságot a gyulladással az inzulinrezisztencián keresztül. Több különböző vizsgálat igazolt lehetséges molekuláris útvonalakat, melyek inzulinrezisztenciát indukálhatnak. A molekuláris útvonalak, melyek felelőssé tehető az inzulinrezisztenciáért, többek között az I kappa-beta-kináz-complex (IKK-Beta) és a c-Jun-terminal-kináz 1 és 2 (JNK1 és 2).[117, 118] A TNF-Alpha egy másik ismert hatása a fehérvérsejtek migrációjának stimulálása különböző kemoattraktánsokon keresztül, melyek közül az egyik a chemoattractant protein 1 (CCL1), ami rágcsálókban felelős az inzulinrezisztenciáért.[185] Mindezek ellenére embereken végzett kutatásokban a TNF-Alpha-szint redukálása nem csökkentette az inzulinrezisztencia mértékét, ám az IL6 szintjének modulálása ígéretesebbnek mondható.[186] Az IL6 alkalmazása hiperglikémiát okozott embereken végzett vizsgálatokban, mert inzulinrezisztenciát idézett elő az adipocitákon. [119, 120]

A fentiekén kívül az emelkedett gyulladással kapcsolatos citokinek a kardiovaszkuláris állapot romlásán keresztül növelhetik a halálozás kockázatát a vesetranszplantált betegekben. A TNF-Alpha aktiválja a NADPH és a nukleáris faktor kappa B transzkripciós útvonalakat, ezzel redukálva az endotélialis nitrikus-oxid-szintetáz aktivitását és megemeli a reaktív oxigénradikálok szintjét, továbbá serkenti a sejtadhéziós molekulák és fibrotikus szöveti faktorok expresszióját. [119, 120] A TNF-Alpha infúziója rágcsálókban a kamrafunkció romlásán keresztül szívelégtelenséghez vezetett.[187] Mindezek mellett fontos kiemelni, hogy az egészséges populációkban a TNF-Alpha prediktora az emelkedett kardiovaszkuláris kockázatnak. Tuomisto és munkatársai egy prospektív kohorszban szemléltették, hogy vizsgálatukban a legmagasabb TNF-Alpha szintű kvartilisben szereplő betegeknek kétszer magasabb az esélye az incidens kardiovaszkuláris

történésekre.[83] Az IL6 szintén rendelkezik atheroscleroticus hatásokkal, melyeket az adhéziós molekulák és a kemokinek szintézisének és expressziójának serkentésével, illetve az endotéliális nitrit-oxid-szintetáz gátlásával fejt ki.[188, 189] Ezenkívül obszervációs vizsgálatok is igazolták ESRD betegekben az IL6 és a carotis ateroszklerózisának kapcsolatát.[94] Rao és munkatársai vizsgálatai alapján, hemodializált betegekben az IL6 egy egységnyi emelkedése 46%-kal emeli a kardiovaszkuláris halálozás kockázatát.[190] Emellett Tripepi és munkatársai szemléltették, hogy az IL6 perdikciós értéke kétszer magasabb a többi gyulladási faktorhoz képest, beleértve a CRP-t és a TNF-Alpha-t, a kardiovaszkuláris halálozás előrejelzésében hemodializált betegekben.[191]

Szintén vizsgáltuk a gyulladási citokinek és a graftvesztés kockázatát. Eredményeink szerint 1 pg/ml TNF-Alpha-szintemelkedés 19%-kal növeli a vesevesztés kockázatát a korrigálatlan modellben, és az összefüggés szignifikáns maradt a teljes korrigálást követően is. A vizsgált citokinek vesekárosodáshoz vezethetnek gyulladási és vaszkuláris hatásokon keresztül, mesangialis proliferációhoz és fibrosishoz vezetve a vesékben. Ezek mellett fontos, hogy az IL6 a közelmúltban végzett vizsgálatok alapján növelheti az allograft rejectiójának esélyét. Az IL6 különböző szöveti faktorokkal karöltve, indukálja a T-sejtek differenciálódását CD4+ T-sejtekké, T-regulációssejtek ellenében. A T-regulációssejtek gátolják a gyulladási folyamatokat, míg a CD4+ Th 17-sejtek allograft rejectiót provokálhatnak. [192, 193] Sonkar és munkatársai 90 vesetranszplantált betegben igazolták, hogy a szérum IL6 szint stabil transzplantált betegekben megegyezik az egészséges populációkban mért szintekkel, míg a rejectión áteső betegekben mért szintek szignifikánsan magasabbak. [194] Szintén figyelemreméltó, amint Dahle és munkatársai szemléltették egy relatíve nagy vesetranszplantált populációban, hogy az IL6 egy egységnyi emelkedése 54%-kal emeli a vesevesztés valószínűségét. [102] Ehhez hasonlóan a rejectión áteső betegekben ugyancsak emelkedtek a TNF-Alpha-szintek, az egészséges populációkhoz viszonyítva. [194] A Wiggins és munkatársai által prezentált eredmények szerint a TNF-Alpha-szintek szignifikánsan magasabbak azokban a betegekben, akik a citokinszintet követően rejectión mennek keresztül, habár a mintavétel pillanatában nincsenek klinikai tüneteik.[195] Mindezek az eredmények arra utalnak, hogy a vizsgált citokinek fontos szerepet játszanak a vesetranszplantált betegek klinikai kimeneteleinek alakulásában.

6.5. AZ ELVÉGZETT VIZSGÁLATOK ERŐSSÉGEI ÉS LIMITÁCIÓI

Vizsgálataink erősségének tekinthető, hogy egy relatíve nagy veseátültetett csoporton végeztük, kevés hiányzó adatot tartalmazó adatbázis segítségével. Továbbá az adatbázis részletessége következtében lehetőségünk volt a klinikailag és fiziológiailag relevánsnak tekintett változókra korrigálni a regressziós és túlélési modellekben. Ezenkívül kiemelendő, hogy követési időnk hosszúnak tekinthető.

Mindezek mellett azonban eredményeinkre néhány fontos limitáció tükrében szükséges tekinteni. A gyulladás és a tápláltság kapcsolatának vizsgálata keresztmetszeti, így nem tudjuk elemezni a vizsgált paraméterek időbeli változásának hatását. Ugyanez elmondható azokról a vizsgálatainkról, ahol egy adott paraméter és a túlélés közötti kapcsolatot vizsgáltuk. A túlélést befolyásoló paramétert csak a vizsgálat kezdetén mértük le, így a paraméter változásának hatását nem tudjuk elemezni. Ezek mellett fontos kiemelni bizonyos változók hiányát. Nem rendelkezünk a vese-transzplantációt megelőző labor paraméterekkel, illetve nem történt vizeletvizsgálat. Emellett fontos megemlíteni, hogy a vizsgálatba bekerült betegek mind átettek a transzplantáción, mikor bekerültek a kutatásunkba, így prevalens beültetett betegek kerültek beválasztásra, felvetve a szelekciós hiba lehetőségét. Limitációnak tekinthető továbbá, hogy nem rendelkezünk korszpecifikus halálozási adatokkal. Fontos ezenkívül, hogy kohorszunk mennyire felel meg a világon máshol fellelhető populációknak. Hazánkban nincs nemzeti regiszter, amihez kohorszunkat hasonlíthatnánk, ezért nem tudjuk kijelenteni, hogy a vizsgált populáció megfeleltethető az itthoni vesetranszplantált populációnak, de az elmondható, hogy az általános karakterisztikája hasonló az egyéb, Európában fellelhető populációkhoz.

7. KÖVETKEZTETÉSEK

Vizsgálataink során elemeztük a gyulladás és az elhízás különböző paramétereinek kapcsolatát egy relatíve nagy vesetranszplantált kohorszban. Ezt követően megvizsgáltuk a leptin, a rezisztin, a TNF-Alpha és az IL6 és a veseátültetés hosszú távú kimeneteleinek kapcsolatát.

Eredményeinket összefoglalva elmondhatjuk, hogy az elhízás paramétere, a haskőrfogat és a testtömeg-index közepes és erős asszociációt mutat a gyulladás különböző paramétereivel regressziós modelljeinkben többváltozós korrigálást követően is. Kiemelendő a haskőrfogat és a gyulladásos citokinek kapcsolata, valamint a testtömeg-index és a CRP asszociációja.

A leptin szerepét vizsgálva veseátültetett populációban elmondhatjuk, hogy kohorszunkban a leptin erős korrelációt mutat a reziduális vesefunkcióval, a testtömeg-indexszel és a CRP-vel. Valamint kiemelendő, hogy a leptin és a graftvesztésre cenzorált halálozás rizikójának kapcsolata erős inverz jelleget mutat, azaz a magasabb szérumszint az alacsonyabb halálozási rizikóval mutatott erős asszociációt. Graftvesztés tekintetében csak az alacsony leptin szint mutatott asszociációt. Továbbá kiemelendő, hogy a testtömeg-index és a vesefunkció befolyásolja a klinikai kimenetek és a szérumszint kapcsolatát.

A szérumszint rezisztin szint csoportunkban negatív korrelációt mutatott a testtömeg-indexszel és a vesefunkcióval, illetve pozitívan korrelált a gyulladás különböző paramétereivel. Továbbá a szérumszint rezisztin szint és a klinikai kimenetek lineáris összefüggést mutatnak, az emelkedő rezisztin szinttel, mind a halálozás, mind a graftvesztés tekintetében.

A szérumszint-TNF-Alpha- és az IL6-szint erős pozitív korrelációt mutatott a reziduális vesefunkcióval és a gyulladás egyéb paramétereivel. Emellett a szérumszintek és a halálozás kapcsolata erős lineáris összefüggést mutatott, az emelkedett citokinszintek, tehát emelik a halálozás kockázatát, valamint a legmagasabb szérumszintek tercilisben szereplő betegek graftvesztési esélye magasabb, mint az alacsonyabb tercilisű betegeké.

Mindezeket az elemzéseket összefoglalva tehát elmondhatjuk, hogy:

1. A tápláltság és a gyulladás között vesetranszplantált betegekben kapcsolat detektálható. A tápláltság paramétereiként a haskőrfogatot 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 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 szérum IL6-szint a legfőképpen immunsejtekben termelődő, gyulladásos folyamatokban résztvevő pro-inflammációs citokinek - a veseátültetés hosszú távú klinikai kimenetele között kapcsolat detektálható, és az emelkedő szintek kis mértékben rontják a betegek túlélését és graft vesztési esélyét.

8. ÖSSZEFOGLALÁS

Az immunszuppresszív terápia és a beteggondozás fejlődésével a veseátültetésen átesett betegek életminősége és életkilátásai sokat javultak az elmúlt években. Napjainkban az akut kilökődés, mint vezető halálok a háttérbe szorult, helyét a krónikus kilökődés és a kardiovaszkuláris megbetegedések vették át. Ezzel előtérbe került a veseátültetés és ama különböző paraméterek kapcsolata, melyek felelőssé tehetők a fokozott kardiovaszkuláris halálozásért vagy az idült kilökődésért.

Tanulmányomban tehát különböző gyulladási markerek és az elmúlt évtizedben teret nyerő adipocitokinek, mint gyulladási és az anyagcserét szabályozó citokinek szerepét vizsgáltam egy 1000 főt számláló prospektív prevalens veseátültetett kohorszban. A vizsgált citokinek nem vesebeteg populációkban összefüggésbe hozhatók az endotélialis diszfunkcióval és a kardiovaszkuláris halálozással, ezért szerepük vizsgálata transzplantált betegekben kiemelt jelentőségű. Továbbá elemeztem a gyulladás és az elhízás kapcsolatát vesetranszplantált csoportunkban. Kutatási eredményeink megerősítik a felvetést, mely szerint a leptin, a rezisztin, a TNF-Alpha és az IL6 fontos szerepet játszanak az átültetés kimenetelében. Az emelkedett leptin szint csökkenti a halálozás rizikóját, míg a magas rezisztin-, TNF-Alpha- és IL6-szint fokozza a mortalitást vagy a kilökődés esélyét. Kiemelendő, hogy a rezisztin és a leptin szint kapcsolata a veseátültetés kimenetelével, ilyen nagy méretű prevalens veseátültetett kohorszban először került leírásra.

Kutatásunk ismeretében felmerül a vizsgált paraméterek szérumszintjének csökkentése vagy emelése, mely javíthatja az átültetésen átesett betegek túlélési esélyét. Kecsegtető eredményeink ellenére a vizsgált témakör további kérdések megválaszolását és újabb vizsgálatok elvégzését igényli.

9. SUMMARY

In the last decades, the development of immunosuppressive therapy and patient care led to better survival and quality of life in renal transplant recipients. In the current era acute rejection is not the leading cause of death in transplanted patient, although the prevalence of cardiovascular mortality and chronic rejection is gaining more attention. This change in the cause specific mortality brought to light the importance of the association of different parameters and outcomes that might responsible for cardiovascular death or chronic rejection.

In this PhD work, I analyzed the role of different proinflammatory cytokines and adipocytokines in a relatively large prevalent prospective cohort, which consisted 1000 renal transplant recipients. The examined proinflammatory cytokines responsible for cardiovascular death and endothelial dysfunction in patients with normal kidney function, therefore understanding of their role in kidney transplanted patients is important. Furthermore, I demonstrated the association of inflammation and obesity in renal transplant recipients. According to our results leptin, rezisztin, TNF-Alpha and IL6 play an important role in the mortality of renal transplant recipients. Increased levels of leptin lower the risk of mortality, however elevated rezisztin, TNF-Alpha and IL serum levels could increase the mortality and graft loss risk in transplanted populations. It should be highlighted, that the association of rezisztin and leptin serum levels with the long-term outcomes of kidney transplantation in a large cohort of kidney transplant recipients has not been investigated before our work.

In the mirror of our findings, later adaptation of therapies that target the modulation of serum levels of the above mentioned cytokines might be beneficial. However, the role of cytokines and adipocytokines in renal transplant recipients requires further investigations.

10. IRODALOMJEGYZÉK

1. Eckardt, K.U., J. Coresh, O. Devuyst, R.J. Johnson, A. Kottgen, A.S. Levey, A. Levin.(2013) Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet*, 382(9887): 158-169.
2. Molnar, M.Z., D.V. Nguyen, Y. Chen, V. Ravel, E. Streja, M. Krishnan, C.P. Kovesdy, R. Mehrotra, K. Kalantar-Zadeh. (2016) Predictive Score for Posttransplantation Outcomes. *Transplantation*, In press
3. Anker, S.D., I.A. Gillespie, K.U. Eckardt, F. Kronenberg, S. Richards, T.B. Drueke, P. Stenvinkel, R.L. Pisoni, B.M. Robinson, D. Marcelli, M. Froissart, J. Floege, A.R.O.S.C. (2016) On behalf the, Development and validation of cardiovascular risk scores for haemodialysis patients. *Int J Cardiol*, 216: 68-77.
4. Stoumpos, S., A.G. Jardine, P.B. Mark. (2015) Cardiovascular morbidity and mortality after kidney transplantation. *Transpl Int*, 28(1): 10-21.
5. Goldberg, R.J., F.L. Weng, P. Kandula. (2016) Acute and Chronic Allograft Dysfunction in Kidney Transplant Recipients. *Med Clin North Am.*, 100(3): 487-503.
6. Libby, P. (2002), Inflammation in atherosclerosis. *Nature*, 420(6917): 868-874.
7. Kanda T., T. Takahashi. (2004), Interleukin-6 and cardiovascular diseases. *Jap Heart Jour*, 45(2): p. 183-193.
8. 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.
9. Stenvinkel, P., I.A. Gillespie, J. Tunks, J. Addison, F. Kronenberg, T.B. Drueke, D. Marcelli, G. Scherthaner, K.U. Eckardt, J. Floege, M. Froissart, S.D. Anker, A.R.O.S. Committee. (2015), Inflammation Modifies the Paradoxical Association between Body Mass Index and Mortality in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol*, 27(5):1479-1486
10. Fonseca, I., J.C. Oliveira, J. Santos, J. Malheiro, L.S. Martins, M. Almeida, L. Dias, S. Pedroso, L. Lobato, A.C. Henriques, D. Mendonca. (2015) Leptin and adiponectin during the first week after kidney transplantation: biomarkers of graft dysfunction? *Metabolism*, 64(2): 202-207.

11. Taga, T., M. Hibi, Y. Hirata, K. Yamasaki, K. Yasukawa, T. Matsuda, T. Hirano, T. Kishimoto. (1989) Interleukin-6 triggers the association of its receptor with a possible signal transducer, gp130. *Cell*, 58(3): 573-581.
12. Heinrich, P.C., I. Behrmann, S. Haan, H.M. Hermanns, G. Muller-Newen, F. Schaper. (2013) Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem J*, 374(Pt 1): 1-20.
13. Stenvinkel, P., M. Ketteler, R.J. Johnson, B. Lindholm, R. Pecoits-Filho, M. Riella, O. Heimbürger, T. Cederholm, M. Girndt. (2005) IL-10, IL-6, and TNF- α : central factors in the altered cytokine network of uremia--the good, the bad, and the ugly. *Kidney Int*, 67(4): 1216-1233.
14. Stenvinkel, P., P. Barany, O. Heimbürger, R. Pecoits-Filho, B. Lindholm. (2002) Mortality, malnutrition, and atherosclerosis in ESRD: what is the role of interleukin-6? *Kidney Int. Supplement*, 2002(80): p. 103-108.
15. Nagy, K., A. Ujaszasi, 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 Nutr*, 26(5): 325-333
16. Caglar, K., Y. Peng, L.B. Pupim, P.J. Flakoll, D. Levenhagen, R.M. Hakim, T.A. Ikizler. (2002) Inflammatory signals associated with hemodialysis. *Kidney Int*, 62(4): 1408-1416.
17. Scheller, J., A. Chalaris, D. Schmidt-Arras, S. Rose-John. (2011) The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim Biophys Acta*, 1813(5): 878-888.
18. Kalantar-Zadeh, K., G. Block, C.J. McAllister, M.H. Humphreys, J.D. Kopple. (2004) Appetite and inflammation, nutrition, anemia, and clinical outcome in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr*, 80(2): 299-307.
19. Locksley, R.M., N. Killeen, M.J. Lenardo. (2001) The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology. *Cell*, 104(4): 487-501.
20. Lee, B.T., F.A. Ahmed, L.L. Hamm, F.J. Teran, C.S. Chen, Y. Liu, K. Shah, N. Rifai, V. Batuman, E.E. Simon, J. He, J. Chen. (2015) Association of C-reactive protein, tumor necrosis factor- α , and interleukin-6 with chronic kidney disease. *BMC Nephrol*, 16: 77.

21. Bemelmans, M.H., D.J. Gouma, W.A. Buurman. (1993) Influence of nephrectomy on tumor necrosis factor clearance in a murine model. *J Immunol*, 150(5): 2007-2017.
22. Stenvinkel, P., O. Heimbürger, F. Paultre, U. Diczfalussy, T. Wang, L. Berglund, T. Jogestrand. (1999) Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int*, 55(5): 1899-1911.
23. Al-Lamki, R.S., T.N. Mayadas. (2015) TNF receptors: signaling pathways and contribution to renal dysfunction. *Kidney Int*, 87(2): 281-296.
24. Maurovich-Horvat, E., M. Keckeis, Z. Lattova, D. Kemlink, T.C. Wetter, A. Schuld, K. Sonka, T. Pollmacher. (2014) Hypothalamo-pituitary-adrenal axis, glucose metabolism and TNF- α in narcolepsy. *J Sleep Res*, 23(4): 425-431.
25. Attoub, S., V. Noe, L. Pirola, E. Bruyneel. (2001) Leptin promotes invasiveness of kidney and colonic epithelial cells via phosphoinositide 3-kinase-, rho-, and rac-dependent signaling pathways. *FASEB J*, 14(14): 2329-2338
26. Hama, H., A. Saito, T. Takeda, A. Tanuma, Y. Xie, K. Sato, J.J. Kazama, Gejyo. (2004) Evidence indicating that renal tubular metabolism of leptin is mediated by megalin but not by the leptin receptors. *Endocrinology*, 145(8): 3935-3940.
27. Yang, R., L.A. Barouch. (2007) Leptin signaling and obesity cardiovascular consequences. *Circ Res*, 101(6): 545-559.
28. Bjørnbæk, C., R.M. Buchholz, S.M. Davis, S.H. Bates. (2001) Divergent roles of SHP-2 in ERK activation by leptin receptors. *J Biol Chem*, 276(7): p. 4747-4755
29. Simonds, S.E., M.A. Cowley, P.J. Enriori. (2012) Leptin increasing sympathetic nerve outflow in obesity: A cure for obesity or a potential contributor to metabolic syndrome? *Adipocyte*, 1(3): 177-181.
30. Dhillon, S.S., D.D. Belsham. (2011) Leptin differentially regulates NPY secretion in hypothalamic cell lines through distinct intracellular signal transduction pathways. *Regul Pept*, 167(2-3): 192-200.
31. Cumin, F., H.P. Baum, N. Levens. (1996) Leptin is cleared from the circulation primarily by the kidney. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, 20(12): 1120-1126.

32. Zou, Z., B. Chung, T. Nguyen, S. Mentone. (2004) Linking receptor-mediated endocytosis and cell signaling evidence for regulated intramembrane proteolysis of megalin in proximal tubule. *J Biol Chem*, 279(33): 34302-34310.
33. Shah, M., O.Y. Baterina, V. Taupin. (2013) ARH directs megalin to the endocytic recycling compartment to regulate its proteolysis and gene expression. *The J Cell Biol*, 202(1): 113-27
34. Meyer, C., D. Robson, N. Rackovsky. (1997) Role of the kidney in human leptin metabolism. *Ame J Physiol*, 273(5 Pt 1): E903-E907.
35. Cumin, F., H.P. Baum, N. Levens. (1997) Mechanism of leptin removal from the circulation by the kidney. *J Endocrinol*, 155(3): 577-585.
36. Lönnqvist, F., L. Nordfors, M. Jansson, A. Thörne, M. Schalling, P. Arner. (1997) Leptin secretion from adipose tissue in women. Relationship to plasma levels and gene expression. *J Clin Invest*, 99(10): 2398-2404.
37. Boden, G., X. Chen, M. Mozzoli, I. Ryan. (1997) Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 81(9): 3419-3423.
38. Garibotto, G., R. Russo, R. Franceschini, C. Robaudo, S. Saffioti, A. Sofia, E. Rolandi, G. Deferrari, T. Barreca. (1998) Inter-organ leptin exchange in humans. *Biochem Biophys Res Commun*, 247(2): 504-509.
39. Dagogo-Jack, S., F. Ovalle, M. Landt. (1998) Hyperleptinemia in patients with end-stage renal disease undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*, 18(1): 34-40
40. Aminzadeh, M.A., M.V. Pahl, C.H. Barton, N.S. Doctor, N.D. Vaziri. (2009) Human uraemic plasma stimulates release of leptin and uptake of tumour necrosis factor-alpha in visceral adipocytes. *Nephrol Dial Transplant*, 24(12): 3626-3631.
41. Kalbacher, E., L. Koppe, B. Zarrouki, N.J. Pillon, D. Fouque, C.O. Soulage. (2011) Human uremic plasma and not urea induces exuberant secretion of leptin in 3T3-L1 adipocytes. *J Ren Nut*, 21(1): 72-75.
42. Silva, M.I., B.S. Vale, C.C. Lemos, M.R. Torres, and R. Bregman. (2013) Body adiposity index assess body fat with high accuracy in nondialyzed chronic kidney disease patients. *Obesity*, 21(3): 546-552.

43. Ho, K.J., H. Xue, C.R. Mauro, B. Nguyen, P. Yu, M. Tao, M.A. Seidman, S.M. Brunelli, C.K. Ozaki. (2013) Impact of uremia on human adipose tissue phenotype. *The J Surg Res*, 179(1): 175-182.
44. Ruhl, C.E., T.B. Harris, J. Ding, B.H. Goodpaster, A.M. Kanaya, S.B. Kritchevsky, E.M. Simonsick, F.A. Tyllavsky, J.E. Everhart. (2007) Body mass index and serum leptin concentration independently estimate percentage body fat in older adults. *Am J Clin Nut*, 85(4): 1121-1126.
45. Friedman, J.M. (2011) Leptin and the regulation of body weigh. *Keio J Med*, 60(1): 1-9.
46. Scholze, A., M. Tepel. (2007) Role of leptin in reverse epidemiology in chronic kidney disease. *Semin Dial*, 20(6): 534-538.
47. Loffreda, S., S.Q. Yang, H.Z. Lin, C.L. Karp, M.L. Brengman, D.J. Wang, A.S. Klein, G.B. Bulkley, C. Bao, P.W. Noble, M.D. Lane, A.M. Diehl. (1998) Leptin regulates proinflammatory immune responses. *FASEB J*, 12(1): 57-65.
48. Lord, G.M., G. Matarese, J.K. Howard, R.J. Baker, S.R. Bloom, R.I. Lechler. (1998) Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature*, 394(6696): 897-901.
49. Zhao, Y., R. Sun, L. You, C. Gao, Z. Tian. (2003) Expression of leptin receptors and response to leptin stimulation of human natural killer cell lines. *Biochem Biophys Res Commun*, 300(2): 247-52.
50. De Rosa, V., C. Procaccini, G. Cali, G. Pirozzi, S. Fontana, S. Zappacosta, A. La Cava, G. Matarese. (2007) A key role of leptin in the control of regulatory T cell proliferation. *Immunity*, 26(2): 241-255.
51. Joffre, O., T. Santolaria, D. Calise, T. Al Saati, D. Hudrisier, P. Romagnoli, J.P. van Meerwijk. (2008) Prevention of acute and chronic allograft rejection with CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T lymphocytes. *Nature Med*, 14(1): 88-92.
52. Umemoto, Y., K. Tsuji, F.C. Yang, Y. Ebihara, A. Kaneko, S. Furukawa, T. Nakahata. (1997) Leptin stimulates the proliferation of murine myelocytic and primitive hematopoietic progenitor cells. *Blood*, 90(9): 3438-3443.
53. Martinez-Anso, E., M.P. Lostao, J.A. Martinez. (1999) Immunohistochemical localization of leptin in rat kidney. *Kidney Int*, 55(3): 1129-1130.

54. Elis Yildiz, S., T. Deprem, E. Karadag Sari, S.A. Bingol, S. Koral Tasci, S. Aslan, G. Nur, M. Sozmen. (2015) Immunohistochemical distribution of leptin in kidney tissues of melatonin treated diabetic rats. *Biotec Histochem*, 90(4): 270-277.
55. Serradeil-Le Gal, C., D. Raufaste, G. Brossard, B. Pouzet, E. Marty, J.P. Maffrand, G. Le Fur. (1997) Characterization and localization of leptin receptors in the rat kidney. *FEBS Lett*, 404(2-3): 185-191.
56. Beltowski, J., G. Wójcicka, D. Górny, A. Marciniak. (2002) Human leptin administered intraperitoneally stimulates natriuresis and decreases renal medullary Na⁺, K⁺-ATPase activity in the rat -- impaired effect in dietary-induced obesity. *Med Sci Monit*, 8(6): 9.
57. Jackson, E.K., P. Li. (1997) Human leptin has natriuretic activity in the rat. *Am J Physiol*, 272(3 Pt 2): F333-F338.
58. Vecchione, C., A. Maffei, S. Colella, A. Aretini, R. Poulet. (2002) Leptin effect on endothelial nitric oxide is mediated through Akt–endothelial nitric oxide synthase phosphorylation pathway. *Diabetes*, 51(1): 168-173.
59. Ortiz, P.A., J.L. Garvin. (2002) Role of nitric oxide in the regulation of nephron transport. *Am J Physiol*, 282(5): F777-F784.
60. Beltowski, J., A. Jamroz-Wiśniewska, E. Borkowska, G. Wójcicka. (2004) Up-regulation of renal Na⁺, K⁺-ATPase: the possible novel mechanism of leptin-induced hypertension. *Pol J Pharmacol*, 56(2): 213-222.
61. Lee, M.P., D. Orlov, G. Sweeney. (2005) Leptin induces rat glomerular mesangial cell hypertrophy, but does not regulate hyperplasia or apoptosis. *Int J Obes (Lond)*, 29(12): 1395-1401.
62. Zeidan, A., D.M. Purdham, V. Rajapurohitam, S. Javadov, S. Chakrabarti, M. Karmazyn. (2005) Leptin induces vascular smooth muscle cell hypertrophy through angiotensin II- and endothelin-1-dependent mechanisms and mediates stretch-induced hypertrophy. *J Pharmacol Exp Ther*, 315(3): 1075-1084.
63. Allison, M.A., N.S. Jenny, R.L. McClelland, M. Cushman, D. Rifkin. (2015) The associations of adipokines with selected markers of the renin-angiotensinogen-aldosterone system: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Hum Hypertens*, 29(2): 127-133.

64. Lee, M.P., S. Madani, D. Sekula, G. Sweeney. (2005) Leptin increases expression and activity of matrix metalloproteinase-2 and does not alter collagen production in rat glomerular mesangial cells. *Endocr Res*, 31(1): 27-37.
65. Han, D.C., M. Isono, S. Chen, A. Casaretto, S.W. Hong, G. Wolf, F.N. Ziyadeh. (2001) Leptin stimulates type I collagen production in db/db mesangial cells: glucose uptake and TGF-beta type II receptor expression. *Kidney Int*, 59(4): 1315-1323.
66. Aruna, B., S. Ghosh, A.K. Singh, S.C. Mande, V. Srinivas, R. Chauhan, N.Z. Ehtesham. (2003) Human recombinant resistin protein displays a tendency to aggregate by forming intermolecular disulfide linkages. *Biochem*, 42(36): 10554-10559.
67. Patel, S.D., M.W. Rajala, L. Rossetti, P.E. Scherer, L. Shapiro. (2004) Disulfide-dependent multimeric assembly of resistin family hormones. *Science*, 304(5674): 1154-1158.
68. Kusminski, C.M., P.G. McTernan, S. Kumar. (2005) Role of resistin in obesity, insulin resistance and Type II diabetes. *Clin Sci*, 109(3): 243-256.
69. Reilly, M.P., M. Lehrke, M.L. Wolfe, A. Rohatgi, M.A. Lazar, D.J. Rader. (2005) Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation*, 111(7): 932-939.
70. Reilly, M.P., M. Lehrke, M.L. Wolfe, M. Lazar. (2004) Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation*, 110(17): 743-743.
71. Fadda, S.M., S.M. Gamal, N.Y. Elsaid, A.M. Mohy. (2013) Resistin in inflammatory and degenerative rheumatologic diseases. Relationship between resistin and rheumatoid arthritis disease progression. *Z Rheumatol*, 72(6): 594-600.
72. Karmiris, K., I.E. Koutroubakis, C. Xidakis, M. Polychronaki, T. Voudouri, E.A. Kouroumalis. (2006) Circulating levels of leptin, adiponectin, resistin, and ghrelin in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*, 12(2): 100-105.
73. Spoto, B., F. Mattace-Raso, E. Sijbrands, P. Pizzini, S. Cutrupi, G. D'Arrigo, G. Tripepi, C. Zoccali, F. Mallamaci. (2013) Resistin and all-cause and

- cardiovascular mortality: effect modification by adiponectin in end-stage kidney disease patients. *Nephrol Dial Transp*, 28 Suppl 4: iv181-187.
74. Fargnoli, J.L., Q. Sun, D. Olenczuk, L. Qi, Y. Zhu, F.B. Hu, C.S. Mantzoros. (2010) Resistin is associated with biomarkers of inflammation while total and high-molecular weight adiponectin are associated with biomarkers of inflammation, insulin resistance, and endothelial function. *Eur J of Endocrinol*, 162(2): 281-288.
 75. Axelsson, J., A. Bergsten, A.R. Qureshi, O. Heimbürger, P. Barany, F. Lonnqvist, B. Lindholm, L. Nordfors, A. Alvestrand, P. Stenvinkel. (2006) Elevated resistin levels in chronic kidney disease are associated with decreased glomerular filtration rate and inflammation, but not with insulin resistance. *Kidney Int*, 69(3): 596-604.
 76. Malyszko, J., J.S. Malyszko, P. Kozminski, K. Pawlak, M. Mysliwiec. (2007) Elevated resistin is related to inflammation and residual renal function in haemodialysed patients. *Nephrology (Carlton)*, 12(3): 246-253.
 77. Sato, N., K. Kobayashi, T. Inoguchi, N. Sonoda, M. Imamura, N. Sekiguchi, N. Nakashima, H. Nawata. (2005) Adenovirus-mediated high expression of resistin causes dyslipidemia in mice. *Endocrinology*, 146(1): 273-279.
 78. Stepan, C.M., S.T. Bailey, S. Bhat, E.J. Brown, R.R. Banerjee, C.M. Wright, H.R. Patel, R.S. Ahima, M.A. Lazar. (2001) The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*, 409(6818): 307-312.
 79. Park, H.K. and R.S. Ahima. (2013) Resistin in rodents and humans. *Diabetes Metab J*, 37(6): 404-414.
 80. Marouga, A., M. Dalamaga, A.N. Kastania, G. Antonakos, A. Thrasyvoulides, G. Kontelia, C. Dimas, D.V. Vlahakos. (2012) Correlates of serum resistin in elderly, non-diabetic patients with chronic kidney disease. *Clin Lab*, 59(9-10): 1121-1128.
 81. Kaynar, K., B.V. Kural, S. Ulusoy, M. Cansiz, B. Akcan, N. Misir, S. Yaman, N. Kaya. (2014) Is there any interaction of resistin and adiponectin levels with protein-energy wasting among patients with chronic kidney disease. *Hemodial Int*, 18(1): 153-162.
 82. Burnett, M.S., C.W. Lee, T.D. Kinnaird, E. Stabile, S. Durrani, M.K. Dullum, J.M. Devaney, C. Fishman, S. Stamou, D. Canos, S. Zbinden, L.C. Clavijo, G.J.

- Jang, J.A. Andrews, J. Zhu, S.E. Epstein. (2005) The potential role of resistin in atherogenesis. *Atherosclerosis*, 182(2): 241-248.
83. Adya, R., B.K. Tan, A. Pun, J. Chen, H.S. Randeva. (2008) Visfatin induces human endothelial VEGF and MMP-2/9 production via MAPK and PI3K/Akt signalling pathways: novel insights into visfatin-induced angiogenesis. *Cardiovasc Res*, 78(2): 356-365.
84. Wang, P., T.Y. Xu, Y.F. Guan, D.F. Su, G.R. Fan, C.Y. Miao. (2009) Perivascular adipose tissue-derived visfatin is a vascular smooth muscle cell growth factor: role of nicotinamide mononucleotide. *Cardiovasc Res*, 81(2): 370-380.
85. Moschen, A.R., A. Kaser, B. Enrich, B. Mosheimer, M. Theurl, H. Niederegger, H. Tilg. (2007) Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol*, 178(3): 1748-1758.
86. Pirvulescu, M.M., A.M. Gan, D. Stan, V. Simion, M. Calin, E. Butoi, I. Manduteanu. (2014) Subendothelial resistin enhances monocyte transmigration in a co-culture of human endothelial and smooth muscle cells by mechanisms involving fractalkine, MCP-1 and activation of TLR4 and Gi/o proteins signaling. *Int J Biochem Cell Biol*, 50: 29-37.
87. Scholze, A., D. Rattensperger, W. Zidek, M. Tepel. (2007) Low serum leptin predicts mortality in patients with chronic kidney disease stage 5. *Obesity*, 15(6): 1617-1622.
88. Moraes-Vieira, P.M., E.J. Bassi, R.A. Larocca, A. Castoldi, M. Burghos, A.P. Lepique, F.J. Quintana, R.C. Araujo, A.S. Basso, T.B. Strom, N.O. Camara. (2013) Leptin deficiency modulates allograft survival by favoring a Th2 and a regulatory immune profile. [corrected]. *Am J Transplant*, 13(1): 36-44.
89. Zoccali, C., M. Postorino, C. Marino, P. Pizzini, S. Cutrupi, G. Tripepi, C.W. Group. (2011) Waist circumference modifies the relationship between the adipose tissue cytokines leptin and adiponectin and all-cause and cardiovascular mortality in haemodialysis patients. *J Int Med*, 269(2): 172-181.
90. Chung, W., E.S. Jung, D. Shin, S.H. Choi, J.Y. Jung, J.H. Chang, H.H. Lee, D.K. Kim, S. Kim. (2012) Low resistin level is associated with poor hospitalization-free survival in hemodialysis patients. *J Kor Med Sci*, 27(4): 377-381.

91. Nagy, K., A. Ujszaszi, M.E. Czira, A. Rempfort, 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
92. Kimmel, P.L., T.M. Phillips, S.J. Simmens, R.A. Peterson, K.L. Weihs, S. Alleyne, I. Cruz, J.A. Yanovski, J.H. Veis. (1998) Immunologic function and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 54(1): 236-424.
93. Jones, S.A., D.J. Fraser, C.A. Fielding, G.W. Jones. (2015) Interleukin-6 in renal disease and therapy. *Nephrol Dial Transplant*, 30(4): 564-574.
94. Stenvinkel, P., O. Heimbürger, T. Jogestrand. (2002) Elevated interleukin-6 predicts progressive carotid artery atherosclerosis in dialysis patients: association with *Chlamydia pneumoniae* seropositivity. *Am J Kidney Dis*, 39(2): 274-282.
95. Yilmaz, M.I., Y. Solak, M. Saglam, T. Cayci, C. Acikel, H.U. Unal, T. Eyileten, Y. Oguz, S. Sari, J.J. Carrero, P. Stenvinkel, A. Covic, M. Kanbay. (2014) The relationship between IL-10 levels and cardiovascular events in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*, 9(7): 1207-1216.
96. Babaei, M., N. Dashti, N. Lamei, K. Abdi, F. Nazari, S. Abbasian, S. Gerayeshnejad. (2014) Evaluation of plasma concentrations of homocysteine, IL-6, TNF-alpha, hs-CRP, and total antioxidant capacity in patients with end-stage renal failure. *Acta Med Iran*, 52(12): 893-898.
97. Lobo, J.C., M.B. Stockler-Pinto, N.E. Farage, E. Faulin Tdo, D.S. Abdalla, J.P. Torres, L.G. Velarde, D. Mafra. (2013) Reduced plasma zinc levels, lipid peroxidation, and inflammation biomarkers levels in hemodialysis patients: implications to cardiovascular mortality. *Ren Fail*, 35(5): 680-685.
98. Liu, Y., Y. Berthier-Schaad, M.D. Fallin, N.E. Fink, R.P. Tracy, M.J. Klag, M.W. Smith, J. Coresh. (2006) IL-6 haplotypes, inflammation, and risk for cardiovascular disease in a multiethnic dialysis cohort. *J Am Soc Nephrol*, 17(3): 863-870.
99. Sun, J., J. Axelsson, A. Machowska, O. Heimbürger, P. Barany, B. Lindholm, K. Lindstrom, P. Stenvinkel, A.R. Qureshi. (2016) Biomarkers of Cardiovascular Disease and Mortality Risk in Patients with Advanced CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*, 11(7): 1163-1172.

100. Meuwese, C.L., S. Snaedal, N. Halbesma, P. Stenvinkel, F.W. Dekker, A.R. Qureshi, P. Barany, O. Heimbürger, B. Lindholm, R.T. Krediet, E.W. Boeschoten, J.J. Carrero. (2011) Trimestral variations of C-reactive protein, interleukin-6 and tumour necrosis factor-alpha are similarly associated with survival in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 26(4): 1313-1318.
101. Abedini, S., I. Holme, W. Marz, G. Weihrauch, B. Fellstrom, A. Jardine, E. Cole, B. Maes, H.H. Neumayer, C. Gronhagen-Riska, P. Ambuhl, H. Holdaas, A.s. group. (2009) Inflammation in renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*, 4(7): 1246-1254.
102. Dahle, D.O., G. Mjoen, B. Oqvist, H. Scharnagl, G. Weihrauch, T. Grammer, W. Marz, S. Abedini, G.E. Norby, I. Holme, B. Fellstrom, A. Jardine, H. Holdaas. (2011) Inflammation-associated graft loss in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*, 26(11): 3756-3761.
103. de Heredia, F.P., S. Gomez-Martinez, A. Marcos. (2012) Obesity, inflammation and the immune system. *Proc Nutr Soc*, 71(2): 332-338.
104. Yusuf, S., S. Hawken, S. Ounpuu, L. Bautista, M.G. Franzosi, P. Commerford, C.C. Lang, Z. Rumboldt, C.L. Onen, L. Lisheng, S. Tanomsup, P. Wangai, Jr., F. Razak, A.M. Sharma, S.S. Anand, I.S. Investigators. (2005) Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet*, 366(9497): 1640-1649.
105. Foster, M.C., S.J. Hwang, M.G. Larson, J.H. Lichtman, N.I. Parikh, R.S. Vasan, D. Levy, C.S. Fox. (2008) Overweight, obesity, and the development of stage 3 CKD: the Framingham Heart Study. *Am J Kidney Dis*, 52(1): 39-48.
106. Kambham, N., G.S. Markowitz, A.M. Valeri, J. Lin, V.D. D'Agati. (2001) Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int*, 59(4): 1498-1509.
107. Hossain, P., B. Kawar, M. El Nahas. (2007) Obesity and diabetes in the developing world--a growing challenge. *N Engl J Med*, 356(3): p. 213-215.
108. Shabanzadeh, D.M., L.T. Sorensen. (2012) Laparoscopic surgery compared with open surgery decreases surgical site infection in obese patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*, 256(6): 934-945.

109. Prospective Studies, C., G. Whitlock, S. Lewington, P. Sherliker, R. Clarke, J. Emberson, J. Halsey, N. Qizilbash, R. Collins, R. Peto. (2009) Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*, 373(9669): 1083-1096.
110. Ahmadi, S.F., G. Zahmatkesh, E. Streja, M.Z. Molnar, C.M. Rhee, C.P. Kovesdy, D.L. Gillen, S. Steiner, K. Kalantar-Zadeh. (2014) Body mass index and mortality in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Ame J Nephrol*, 40(4): 315-324.
111. Lafranca, J.A., I.J. JN, M.G. Betjes, F.J. Dor. (2015) Body mass index and outcome in renal transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*, 13: 111.
112. Lu, J.L., K. Kalantar-Zadeh, J.Z. Ma, L.D. Quarles, C.P. Kovesdy. (2014) Association of body mass index with outcomes in patients with CKD. *J Ame Soc Nephrol*, 25(9): 2088-2096.
113. Ladhani, M., J.C. Craig, M. Irving, P.A. Clayton, G. Wong. (2016) Obesity and the risk of cardiovascular and all-cause mortality in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*, In press
114. Kovesdy, C.P., M.E. Czira, A. Rudas, A. Ujaszasi, L. Rosivall, M. Novak, K. Kalantar-Zadeh, M.Z. Molnar, I. Mucsi. (2010) Body mass index, waist circumference and mortality in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*, 10(12): 2644-2651.
115. Postorino, M., C. Marino, G. Tripepi, C. Zoccali, C.W. Group. (2009) Abdominal obesity and all-cause and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J Ame Coll Cardiol*, 53(15): 1265-1272.
116. Zoccali, C., C. Torino, G. Tripepi, F. Mallamaci. (2012) Assessment of obesity in chronic kidney disease: what is the best measure? *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 21(6): 641-646.
117. Samuel, V.T., G.I. Shulman. (2012) Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. *Cell*, 148(5): 852-871.
118. Cai, D., M. Yuan, D.F. Frantz, P.A. Melendez, L. Hansen, J. Lee, S.E. Shoelson. (2005) Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB. *Nature Med*, 11(2): 183-190.

119. Tsigos, C., D.A. Papanicolaou, I. Kyrou, R. Defensor, C.S. Mitsiadis, G.P. Chrousos. (1997) Dose-dependent effects of recombinant human interleukin-6 on glucose regulation. *J Clin Endocrinol Metab*, 82(12): 4167-4170.
120. Rotter, V., I. Nagaev, U. Smith. (2003) Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor-alpha, overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects. *J Biol Chem*, 278(46): 45777-45784.
121. Ackermann, D., J. Jones, J. Barona, M.C. Calle, J.E. Kim, B. LaPia, J.S. Volek, M. McIntosh, C. Kalynych, W. Najm, R.H. Lerman, M.L. Fernandez. (2011) Waist circumference is positively correlated with markers of inflammation and negatively with adiponectin in women with metabolic syndrome. *Nutrition Res*, 31(3): 197-204.
122. Mehrotra, R., J.D. Kopple. (2001) Nutritional management of maintenance dialysis patients: why aren't we doing better? *Annu Rev Nutr*, 21: 343-379.
123. Kalantar-Zadeh, K., J.D. Kopple. (2001) Relative contributions of nutrition and inflammation to clinical outcome in dialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 38(6): 1343-1350.
124. Collins, A.J., B. Kasiske, C. Herzog, S.C. Chen, S. Everson, E. Constantini, R. Grimm, M. McBean, J. Xue, B. Chavers, A. Matas, W. Manning, T. Louis, W. Pan, J. Liu, S. Li, T. Roberts, F. Dalleska, J. Snyder, J. Ebben, E. Frazier, D. Sheets, R. Johnson, S. Dunning, D. Berrini, H. Guo, C. Solid, C. Arko, F. Daniels, X. Wang, B. Forrest, D. Gilbertson, W. St Peter, P. Frederick, P. Eggers, L. Agodoa. (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.
125. Mitch, W.E. (2006) Proteolytic mechanisms, not malnutrition, cause loss of muscle mass in kidney failure. *J Ren Nut*, 16(3): 208-211.
126. Wang, A.Y., M.M. Sea, N. Tang, J.E. Sanderson, S.F. Lui, P.K. Li, J. Woo. (2004) Resting energy expenditure and subsequent mortality risk in peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 15(12): 3134-3143.

127. Charlson, M.E., P. Pompei, K.L. Ales, C.R. MacKenzie. (1987) A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*, 40(5): 373-383.
128. Levey, A.S., L.A. Stevens, C.H. Schmid, Y.L. Zhang, A.F. Castro, 3rd, H.I. Feldman, J.W. Kusek, P. Eggers, F. Van Lente, T. Greene, J. Coresh. (2009) A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Int Med*, 150(9): 604-612.
129. Mallon, D.H., D.M. Summers, J.A. Bradley, G.J. Pettigrew. (2013) Defining delayed graft function after renal transplantation: simplest is best. *Transplantation*, 96(10): 885-889.
130. 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.
131. 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
132. Park, H.S., J.Y. Park, R. Yu. (2005) Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF-alpha and IL-6. *Diabetes Res Clin Pract*, 69(1): 29-35.
133. Van Gaal, L.F., I.L. Mertens, C.E. De Block. (2006) Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*, 444(7121): 875-880.
134. Mohamed-Ali, V., J.H. Pinkney, S.W. Coppack. (1998) Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 22(12): 1145-1158.
135. Janssen, I., P.T. Katzmarzyk, R. Ross.. (2004) Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. *Am J Clin Nutr*, 79(3): 379-384.
136. Veronelli, A., M. Laneri, R. Ranieri, D. Koprivec, D. Vardaro, M. Paganelli, F. Folli, A.E. Pontiroli. (2004) White blood cells in obesity and diabetes: effects of weight loss and normalization of glucose metabolism. *Diabetes Care*, 27(10): 2501-2502.
137. Xu, H., G.T. Barnes, Q. Yang, G. Tan, D. Yang, C.J. Chou, J. Sole, A. Nichols, J.S. Ross, L.A. Tartaglia, H. Chen. (2003) Chronic inflammation in fat plays a

- crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest*, 112(12): 1821-1830.
138. Weisberg, S.P., D. McCann, M. Desai, M. Rosenbaum, R.L. Leibel, A.W. Ferrante, Jr. (2003) Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*, 112(12): 1796-1808.
139. Nishimura, S., I. Manabe, M. Nagasaki, K. Eto, H. Yamashita, M. Ohsugi, M. Otsu, K. Hara, K. Ueki, S. Sugiura, K. Yoshimura, T. Kadowaki, R. Nagai. (2009) CD8⁺ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nature Med*, 15(8): 914-920.
140. Solinas, G., M. Karin. (2010) JNK1 and IKKbeta: molecular links between obesity and metabolic dysfunction. *FASEB J*, 24(8): 2596-2611.
141. Song, M.J., K.H. Kim, J.M. Yoon, J.B. Kim. (2006) Activation of Toll-like receptor 4 is associated with insulin resistance in adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun.*, 346(3): 739-745.
142. Ng, M., T. Fleming, M. Robinson, B. Thomson, N. Graetz, C. Margono, E.C. Mullany, S. Biryukov, C. Abbafati, S.F. Abera, J.P. Abraham, N.M. Abu-Rmeileh, T. Achoki, F.S. AlBuhairan, Z.A. Alemu, R. Alfonso, M.K. Ali, R. Ali, N.A. Guzman, W. Ammar, P. Anwari, A. Banerjee, S. Barquera, S. Basu, D.A. Bennett, Z. Bhutta, J. Blore, N. Cabral, I.C. Nonato, J.C. Chang, R. Chowdhury, K.J. Courville, M.H. Criqui, D.K. Cundiff, K.C. Dabhadkar, L. Dandona, A. Davis, A. Dayama, S.D. Dharmaratne, E.L. Ding, A.M. Durrani, A. Esteghamati, F. Farzadfar, D.F. Fay, V.L. Feigin, A. Flaxman, M.H. Forouzanfar, A. Goto, M.A. Green, R. Gupta, N. Hafezi-Nejad, G.J. Hankey, H.C. Harewood, R. Havmoeller, S. Hay, L. Hernandez, A. Hussein, B.T. Idrisov, N. Ikeda, F. Islami, E. Jahangir, S.K. Jassal, S.H. Jee, M. Jeffreys, J.B. Jonas, E.K. Kabagambe, S.E. Khalifa, A.P. Kengne, Y.S. Khader, Y.H. Khang, D. Kim, R.W. Kimokoti, J.M. Kinge, Y. Kokubo, S. Kosen, G. Kwan, T. Lai, M. Leinsalu, Y. Li, X. Liang, S. Liu, G. Logroscino, P.A. Lotufo, Y. Lu, J. Ma, N.K. Mainoo, G.A. Mensah, T.R. Merriman, A.H. Mokdad, J. Moschandreas, M. Naghavi, A. Naheed, D. Nand, K.M. Narayan, E.L. Nelson, M.L. Neuhouser, M.I. Nisar, T. Ohkubo, S.O. Oti, A. Pedroza, D. Prabhakaran, N. Roy, U. Sampson, H. Seo, S.G. Sepanlou, K. Shibuya, R. Shiri, I. Shiue, G.M. Singh, J.A. Singh, V. Skirbekk, N.J. Stapelberg,

- L. Sturua, B.L. Sykes, M. Tobias, B.X. Tran, L. Trasande, H. Toyoshima, S. van de Vijver, T.J. Vasankari, J.L. Veerman, G. Velasquez-Melendez, V.V. Vlassov, S.E. Vollset, T. Vos, C. Wang, X. Wang, E. Weiderpass, A. Werdecker, J.L. Wright, Y.C. Yang, H. Yatsuya, J. Yoon, S.J. Yoon, Y. Zhao, M. Zhou, S. Zhu, A.D. Lopez, C.J. Murray, E. Gakidou. (2014) Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 384(9945): 766-781.
143. Lu, J.L., M.Z. Molnar, A. Naseer, M.K. Mikkelsen, K. Kalantar-Zadeh, C.P. Kovesdy. (2015) Association of age and BMI with kidney function and mortality: a cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 3(9): 704-714.
144. Nicoletto, B.B., N.K. Fonseca, R.C. Manfro, L.F. Goncalves, C.B. Leitao, G.C. Souza. (2014) Effects of obesity on kidney transplantation outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation*, 98(2): 167-176.
145. Molnar, M.Z., C.P. Kovesdy, I. Mucsi, S. Bunnapradist, E. Streja, M. Krishnan, K. Kalantar-Zadeh. (2011) Higher recipient body mass index is associated with post-transplant delayed kidney graft function. *Kidney Int.*, 80(2): 218-224.
146. Gore, J.L., P.T. Pham, G.M. Danovitch, A.H. Wilkinson, J.T. Rosenthal, G.S. Lipshutz, J.S. Singer. (2006) Obesity and outcome following renal transplantation. *Am J Transplant*, 6(2): 357-363.
147. Malyszko, J., J.S. Malyszko, K. Pawlak, M. Mysliwiec. (2006) Resistin, a new adipokine, is related to inflammation and renal function in kidney allograft recipients. *Transplant Proc*, 38(10): 3434-3436.
148. Fontana, A., S. Spadaro, M. Copetti, B. Spoto, L. Salvemini, P. Pizzini, L. Frittitta, F. Mallamaci, F. Pellegrini, V. Trischitta, C. Menzaghi. (2015) Association between Resistin Levels and All-Cause and Cardiovascular Mortality: A New Study and a Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*, 10(3): e0120419.
149. Lim, S., B.K. Koo, S.W. Cho, S. Kihara, T. Funahashi, Y.M. Cho, S.Y. Kim, H.K. Lee, I. Shimomura, K.S. Park. (2008) Association of adiponectin and resistin with cardiovascular events in Korean patients with type 2 diabetes: the Korean atherosclerosis study (KAS): a 42-month prospective study. *Atherosclerosis*, 196(1): 398-404.

150. Frankel, D.S., R.S. Vasan, R.B. D'Agostino, Sr., E.J. Benjamin, D. Levy, T.J. Wang, J.B. Meigs. (2009) Resistin, adiponectin, and risk of heart failure the Framingham offspring study. *J Am Coll Cardiol*, 53(9): 754-762.
151. Weikert, C., S. Westphal, K. Berger, J. Dierkes, M. Mohlig, J. Spranger, E.B. Rimm, S.N. Willich, H. Boeing, T. Pischon. (2008) Plasma resistin levels and risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *J Clin Endocrinol Metab.* , 93(7): 2647-2653.
152. Chemaly, E.R., L. Hadri, S. Zhang, M. Kim, E. Kohlbrenner, J. Sheng, L. Liang, J. Chen, K.R. P, R.J. Hajjar, D. Lebeche. (2011) Long-term in vivo resistin overexpression induces myocardial dysfunction and remodeling in rats. *J Mol Cell Cardiol*, 51(2): 144-155.
153. Briffa, J.F., A.J. McAinch, P. Poronnik, D.H. Hryciw. (2013) Adipokines as a link between obesity and chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol*, 305(12): F1629-F1636.
154. Calabro, P., I. Samudio, J.T. Willerson, E.T. Yeh. (2004) Resistin promotes smooth muscle cell proliferation through activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 and phosphatidylinositol 3-kinase pathways. *Circulation*, 110(21): 3335-3340.
155. Verma, S., S.H. Li, C.H. Wang, P.W. Fedak, R.K. Li, R.D. Weisel, D.A. Mickle. (2003) Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction. *Circulation*, 108(6): 736-740.
156. Maggio, A.B., J. Wacker, F. Montecucco, K. Galan, G. Pelli, F. Mach, M. Beghetti, N.J. Farpour-Lambert. (2012) Serum resistin and inflammatory and endothelial activation markers in obese adolescents. *J Pediatr*, 161(6): 1022-1027.
157. Ichida, Y., G. Hasegawa, M. Fukui, H. Obayashi, M. Ohta, A. Fujinami, K. Ohta, K. Nakano, T. Yoshikawa, N. Nakamura. (2006) Effect of atorvastatin on in vitro expression of resistin in adipocytes and monocytes/macrophages and effect of atorvastatin treatment on serum resistin levels in patients with type 2 diabetes. *Pharmacology*, 76(1): 34-39.
158. Gouni-Berthold, I., H.K. Berthold, J.P. Chamberland, W. Krone, C.S. Mantzoros. (2008) Short-term treatment with ezetimibe, simvastatin or their combination does

- not alter circulating adiponectin, resistin or leptin levels in healthy men. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 68(4): 536-541.
159. Zhou You-hua Zhong Jiang-hua, H.E.X.-m.Y.A.O.Z. (2009) The effect of fluvastatin on serum concentration of resistin in patients with chronic heart failure, *J. Hain. Med. Col.*,2009.09(1)
 160. Holdaas, H., B. Fellstrom, A.G. Jardine, I. Holme, G. Nyberg, P. Fauchald, C. Gronhagen-Riska, S. Madsen, H.H. Neumayer, E. Cole, B. Maes, P. Ambuhl, A.G. Olsson, A. Hartmann, D.O. Solbu, T.R. Pedersen, L.i.R.T.S.I. (2003) Assessment of, Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*, 361(9374): 2024-2031.
 161. Falcao-Pires, I., P. Castro-Chaves, D. Miranda-Silva, A.P. Lourenco, A.F. Leite-Moreira. (2012) Physiological, pathological and potential therapeutic roles of adipokines. *Drug Discov Today*, 17(15-16): 880-889.
 162. Koh, K.K., S.M. Park, M.J. Quon. (2008) Leptin and cardiovascular disease: response to therapeutic interventions. *Circulation*, 117(25): 3238-3249.
 163. Mishra, S., T.B. Harris, W.C. Hsueh, T. Hue, T.S. Leak, R. Li, M. Mehta, C. Vaisse, N.R. Sahyoun. (2015) The Association of Serum Leptin with Mortality in Older Adults. *PLoS One*, 10(10): e0140763.
 164. Filippatos, G.S., K. Tsilias, K. Venetsanou, E. Karambinos, D. Manolatos, A. Kranidis, J. Antonellis, F. Kardaras, L. Anthopoulos, G. Baltopoulos. (2000) Leptin serum levels in cachectic heart failure patients. Relationship with tumor necrosis factor-alpha system. *Int J Cardiol*, 76(2-3): 117-122.
 165. Murdoch, D.R., E. Rooney, H.J. Dargie, D. Shapiro, J.J. Morton, J.J. McMurray. (1999) Inappropriately low plasma leptin concentration in the cachexia associated with chronic heart failure. *Heart*, 82(3): 352-356.
 166. Oral, E.A., V. Simha, E. Ruiz, A. Andewelt, A. Premkumar, P. Snell, A.J. Wagner, A.M. DePaoli, M.L. Reitman, S.I. Taylor, P. Gorden, A. Garg. (2002) Leptin-replacement therapy for lipodystrophy. *N Engl J Med*, 346(8): 570-578.
 167. Wulaningsih, W., L. Holmberg, T. Ng, S. Rohrmann, M. Van Hemelrijck. (2015) Serum leptin, C-reactive protein, and cancer mortality in the NHANES III. *Cancer Med*, 5(1): 120-128

168. Matarese, G., A. La Cava, V. Sanna, G.M. Lord, R.I. Lechler, S. Fontana, S. Zappacosta. (2002) Balancing susceptibility to infection and autoimmunity: a role for leptin? *Trends Immunol*, 23(4): 182-187.
169. Agras, P.I., U. Saatci, E. Baskin, N. Ozbek, N. Cengiz, T. Colak, H. Karakayali, A. Haberal, M. Haberal. (2006) Hyperleptinemia and its relation with peripheral C34(+)CD7(+) stem cells in renal transplant recipients. *Transpl Immunol*, 15(3): 241-245.
170. Nicoletto, B.B., G.C. Souza, L.F. Goncalves, C. Costa, I.S. Perry, R.C. Manfro. (2012) Leptin, insulin resistance, and metabolic changes 5 years after renal transplantation. *J Ren Nut*, 22(4): 440-449.
171. El Haggan, W., P. Chauveau, N. Barthe, P. Merville, L. Potaux, M. Aparicio. (2004) Serum leptin, body fat, and nutritional markers during the six months post-kidney transplantation. *Metabolism*, 53(5): 614-619.
172. Kayacan, S.M., A. Yildiz, R. Kazancioglu, S. Sahin, M.S. Sever, E. Ark. (2003) The changes in serum leptin, body fat mass and insulin resistance after renal transplantation. *Clin Transplant*, 17(1): 63-68.
173. Kokot, F., M. Adamczak, and A. Wiecek. (1998) Plasma leptin concentration in kidney transplant patients during the early post-transplant period. *Nephrol Dial Transplant*, 13(9): 2276-2280.
174. Kagan, A., N. Haran, L. Leschinsky, R. Sarafian, D. Aravot, J. Dolberg, Z. Ben-Ary, J. Rapoport. (2002) Serum concentrations of leptin in heart, liver and kidney transplant recipients. *Isr Med Assoc J*, 4(3): 213-217.
175. Hickey, M.S., R.V. Considine, R.G. Israel, T.L. Mahar, M.R. McCammon, G.L. Tyndall, J.A. Houmard, J.F. Caro. (1996) Leptin is related to body fat content in male distance runners. *Am J Physiol*, 271(5 Pt 1): E938-940.
176. Molnar, M.Z., M.E. Czira, A. Rudas, A. Ujszaszi, A. Lindner, K. Fornadi, I. Kiss, A. Remport, M. Novak, S.H. Kennedy, L. Rosivall, C.P. Kovesdy, I. Mucsi. (2011) Association of the malnutrition-inflammation score with clinical outcomes in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis*, 58(1): 101-108.
177. Zumbach, M.S., M.W. Boehme, P. Wahl, W. Stremmel, R. Ziegler, P.P. Nawroth. (1997) Tumor necrosis factor increases serum leptin levels in humans. *The J Clin Endocrinol Metab*, 82(12): 4080-4082.

178. Schobitz, B., G. Pezeshki, T. Pohl, U. Hemmann, P.C. Heinrich, F. Holsboer, J.M. Reul. (1995) Soluble interleukin-6 (IL-6) receptor augments central effects of IL-6 in vivo. *FASEB J*, 9(8): 659-664.
179. Wang, D.T., Y.J. Yang, R.H. Huang, Z.H. Zhang, X. Lin. (2015) Myostatin Activates the Ubiquitin-Proteasome and Autophagy-Lysosome Systems Contributing to Muscle Wasting in Chronic Kidney Disease. *Oxid Med Cell Longev*, 2015: 684965.
180. Zhang, L., J. Du, Z. Hu, G. Han, P. Delafontaine, G. Garcia, W.E. Mitch. (2009) IL-6 and serum amyloid A synergy mediates angiotensin II-induced muscle wasting. *J Am Soc Nephrol*, 20(3): 604-612.
181. Moschen, A.R., C. Molnar, S. Geiger, I. Graziadei, C.F. Ebenbichler, H. Weiss, S. Kaser, A. Kaser, H. Tilg. (2010) Anti-inflammatory effects of excessive weight loss: potent suppression of adipose interleukin 6 and tumour necrosis factor alpha expression. *Gut*, 59(9): 1259-1264.
182. Oner-Iyidogan, Y., F. Gurdol, H. Kocak, P. Oner, P. Cetinalp-Demircan, Y. Caliskan, T. Kocak, A. Turkmen.. (2011) Appetite-regulating hormones in chronic kidney disease patients. *J Ren Nut*, 21(4): 316-321.
183. Beberashvili, I., I. Sinuani, A. Azar, H. Yasur, G. Shapiro, L. Feldman, Z. Averbukh, J. Weissgarten. (2011) IL-6 levels, nutritional status, and mortality in prevalent hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*, 6(9): 2253-2263.
184. Cosio, F.G., Y. Kudva, M. van der Velde, T.S. Larson, S.C. Textor, M.D. Griffin, M.D. Stegall. (2005) New onset hyperglycemia and diabetes are associated with increased cardiovascular risk after kidney transplantation. *Kidney int*, 67(6): 2415-2421.
185. Weisberg, S.P., D. Hunter, R. Huber, J. Lemieux, S. Slaymaker, K. Vaddi, I. Charo, R.L. Leibel, A.W. Ferrante, Jr. (2006) CCR2 modulates inflammatory and metabolic effects of high-fat feeding. *J Clin Invest*, 116(1): 115-124.
186. Wascher, T.C., J.H. Lindeman, H. Sourij, T. Kooistra, G. Pacini, M. Roden. (2011) Chronic TNF-alpha neutralization does not improve insulin resistance or endothelial function in "healthy" men with metabolic syndrome. *Mol Med*, 17(3-4): 189-193.

187. Bozkurt, B., S.B. Kribbs, F.J. Clubb, Jr., L.H. Michael, V.V. Didenko, P.J. Hornsby, Y. Seta, H. Oral, F.G. Spinale, D.L. Mann. (1998) Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor- α promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats. *Circulation*, 97(14): 1382-1391.
188. Hartman, J., W.H. Frishman. (2014) Inflammation and atherosclerosis: a review of the role of interleukin-6 in the development of atherosclerosis and the potential for targeted drug therapy. *Cardiol Rev*, 22(3): 147-151.
189. Hung, M.J., W.J. Cherng, M.Y. Hung, H.T. Wu, J.H. Pang. (2010) Interleukin-6 inhibits endothelial nitric oxide synthase activation and increases endothelial nitric oxide synthase binding to stabilized caveolin-1 in human vascular endothelial cells. *J Hypertens*, 28(5): 940-951.
190. Rao, M., D. Guo, M.C. Perianayagam, H. Tighiouart, B.L. Jaber, B.J. Pereira, and V.S. Balakrishnan. (2005) Plasma interleukin-6 predicts cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 45(2): p. 324-333.
191. Tripepi, G., F. Mallamaci, and C. Zoccali. (2005) Inflammation markers, adhesion molecules, and all-cause and cardiovascular mortality in patients with ESRD: searching for the best risk marker by multivariate modeling. *J Am Soc Nephrol*, 16 Suppl 1: S83-88.
192. Casiraghi, F., P. Ruggenti, M. Noris, G. Locatelli, N. Perico, A. Perna, G. Remuzzi. (1997) Sequential monitoring of urine-soluble interleukin 2 receptor and interleukin 6 predicts acute rejection of human renal allografts before clinical or laboratory signs of renal dysfunction. *Transplantation*, 63(10): 1508-1514.
193. Van Oers, M.H., A.A. Van der Heyden, L.A. Aarden. (1988) Interleukin 6 (IL-6) in serum and urine of renal transplant recipients. *Clin Exp Immunol*, 71(2): 314-319.
194. Sonkar, G.K., S. Singh, S.K. Sonkar, U. Singh, R.G. Singh. (2013) Evaluation of serum interleukin 6 and tumour necrosis factor alpha levels, and their association with various non-immunological parameters in renal transplant recipients. *Singapore Med J*, 54(9): 511-515.
195. Wiggins, M.C., M. Bracher, A. Mall, R. Hickman, S.C. Robson, D. Kahn. (2000) Tumour necrosis factor levels during acute rejection and acute tubular necrosis in renal transplant recipients. *Transplant Immunol*, 8(3): 211-215.

11. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

11.1. A KUTATÁSI TÉMÁHOZ KAPCSOLÓDÓ MEGJELENT 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

11.2. A KUTATÁSI TÉMÁHOZ NEM KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK

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

12. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Mindenekelőtt köszönettel tartozom témavezetőmnek, Dr. Máthé Zoltánnak segítségéért, támogatásáért és iránymutatásáért, és hogy mindig bizalommal fordulhattam hozzá.

Külön köszönettel tartozom Dr. Molnár Miklós Zsoltnak, aki idejét és erejét nem kímélve segítette kutatásom és fejlődésem, mind emberi, mind szakmai szempontból. A tőle kapott tudás életem végéig elkísér.

Köszönettel tartozom Dr. Remport Ádám, Dr. Toronyi Éva és Dr. Földes Katalin támogatásáért és odafigyeléséért, akik segítségével nélkül dolgozatom nem jöhetett volna létre. Szintén köszönöm Dr. Sárváry Enikő türelmét és bátorítását a mindennapokban.

Hálával tartozom a vizsgálatban szereplő összes betegnek, a Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinika összes munkatársának, különös tekintettel a Nefrológia ambulancia és a Nefrológiai osztály dolgozóira. Emellett köszönöm az egykori Semmelweis Egyetem Pszichonefrológia és Alvásmedicina Munkacsoport valamennyi korábbi tagjának az áldozatos munkát.

Végül, de nem utolsó sorban köszönöm családom, és barátaim kitartó támogatását, mellyel eddig is és ezután is mérhetetlen módon hozzájárulnak céljaim és sikereim eléréséhez.

13. MELLÉKLETEK

13.1. TÁBLÁZATOK JEGYZÉKE

1. *táblázat: A populáció alapadatai a haskőrfogat klinikai határértékeinek (WHO Ajánlás) megfelelően*
2. *táblázat: A haskőrfogat korrelációja a különböző változókkal*
3. *táblázat: A populáció alapadatai a BMI klinikai határértékeinek (WHO Ajánlás) megfelelően*
4. *táblázat: A BMI korrelációja a különböző paraméterekkel*
5. *táblázat: A gyulladási paraméterek korrelációja a különböző paraméterekkel*
6. *táblázat: A haskőrfogat (független változó) és a különböző gyulladási paraméterek (függő változó) kapcsolatának vizsgálata többváltozós lineáris regresszió segítségével*
7. *táblázat: A testtömeg-index (független változó) és a különböző gyulladási paraméterek (függő változó) kapcsolatának vizsgálata többváltozós lineáris regresszió segítségével*
8. *táblázat: A 988 vesetranszplantált beteg beválasztáskor mért alapadatai a rezisztin szinteknek megfelelően*
9. *táblázat: A szérum rezisztin szint és a különböző paraméterek korrelációja*
10. *táblázat: A nyers halálozási adatok klinikai kimeneteknek és a szérum rezisztin terciliseknek megfelelően*
11. *táblázat: A különböző klinikai kimenetek és a rezisztin szint-emelkedés (per 10 ng/ml) kapcsolata 988 vesetranszplantált betegben*
12. *táblázat: A szérum rezisztin szint és a klinikai kimenetek kapcsolata a különböző tercilisekben és modellekben*
13. *táblázat: A szérum rezisztin szint és a működő grafftal bekövetkezett halálozás kapcsolata Fine-Gray versenyzési analízist alkalmazva, ahol működő grafftal bekövetkezett halálozás az érdekelt klinikai kimenetel, míg a graftvesztés a versenyző klinikai kimenetel*

- 14. táblázat:** *979 vesetranszplantált beteg alapadatai a beválasztást követően a leptin szinteknek megfelelően*
- 15. táblázat:** *A különböző klinikai kimenetek száma populációnkban, és a nyers halálozási adatok a leptin szinteknek megfelelően*
- 16. táblázat:** *A szérum leptin szint és a különböző klinikai kimenetek kapcsolata Cox-proporciónális regressziós modell segítségével és a versenyzési regresszió megjelenítésével*
- 17. táblázat:** *A szérum leptin szint és a graft vesztes kapcsolata a különböző tercilisikben*
- 18. táblázat:** *977 vesetranszplantált beteg beválasztáskor mért alapadatai a TNF-Alpha-szinteknek megfelelően*
- 19. táblázat:** *A klinikai kimenetek és az 1 pg/ml TNF-Alpha-szint emelkedése közötti kapcsolat*
- 20. táblázat:** *A szérum TNF-Alpha szint és a működő graffal bekövetkező halálozás kapcsolatának vizsgálata Fine-Gray versenyzési regressziós analízis alkalmazásával, ahol a működő graffal bekövetkező halálozás volt az érdekelt esemény, míg a graftvesztés a versenyző kimenetel*
- 21. táblázat:** *977 vesetranszplantált beteg beválasztáskor mért alapadatai az IL6-szinteknek megfelelően*
- 22. táblázat:** *A klinikai kimenetek és az 1 pg/ml IL6-szint emelkedése közötti kapcsolat*
- 23. táblázat:** *A szérum IL6 szint és a működő graffal bekövetkező halálozás kapcsolatának vizsgálata Fine-Gray versenyzési regressziós analízis alkalmazásával, ahol a működő graffal bekövetkező halálozás volt az érdekelt esemény, míg a graftvesztés a versenyző kimenetel*

13.2. ÁBRÁK JEGYZÉKE

1. ábra:

A panel: A TNF-Alpha és az IL6 sejtspecifikus hatásai, különös tekintettel a vesékben szereplő sejttípusokra

B Panel: A leptin és a rezisztin sejtspecifikus hatásai, különös tekintettel a vesékben szereplő sejttípusokra

2. ábra: A betegpopuláció alakulása a különböző vizsgálatainknak megfelelően

3. ábra: A gyulladásos paraméterek és a haskőrfogat asszociációja, ahol az x tengelyen a haskőrfogat gyakorisági megoszlása is feltüntetésre került

4. ábra: A gyulladásos paraméterek és a testtömeg-index asszociációja, ahol az x tengelyen a testtömeg-index gyakorisági megoszlása is feltüntetésre került

5. ábra: A szérumban rezisztin szint és a különböző paraméterek korrelációja

6. ábra: 10 ng/ml szérumban rezisztin szint emelkedés kapcsolata a különböző klinikai kimenetekkel a korrigálatlan és korrigált modellekben

7. ábra: A különböző rezisztin szintű tercilisek Kaplan-Meier túlélési görbéje

8. ábra: A szérumban rezisztin szint, mint folyamatos változó, és a különböző klinikai kimenetek kockázata közötti kapcsolat, frakcionálás polinomokat és harmadfokú spline görbét alkalmazva.

9. ábra: A szérumban rezisztin szint és a klinikai kimenetek kapcsolata különböző alcsoportokban

10. ábra: A szérumban leptin szint a testtömeg-index, a CRP és a vesefunkció korrelációja

11. ábra: A különböző klinikai kimenetek Kaplan-Meier túlélési görbéje a szérumban leptin terciliseknek megfelelően

12. ábra: A szérumban leptin szint, mint folyamatos változó, és a különböző klinikai kimenetek kockázata közötti kapcsolat a végső korrigált modellben, frakcionális polinomokat és harmadfokú spline görbét alkalmazva

13. ábra: A különböző klinikai kimenetek és a 10 ng/ml leptin szint emelkedésének kapcsolata a végső modellben releváns változók alcsoportjaiban

14. ábra: A szérumban TNF-Alpha, a testtömeg-index, a CRP és a GFR korrelációja

15. ábra: Kaplan-Meier túlélési görbék a különböző TNF-Alpha terciliseknek megfelelően különböző klinikai kimenetekben

- 16. ábra:** *A szérumban a TNF-Alpha szint, mint folyamatos változó, és a különböző klinikai kimenetek közötti kapcsolat a korrigálatlan modellben, frakcionális polinomokat és harmadfokú spline görbét alkalmazva a TNF-Alpha sűrűségi eloszlásának megjelenítésével az x tengelyen*
- 17. ábra:** *A szérumban az IL6 korrelációja a testtömeg-indexszel, a CRP-vel és a vesefunkcióval*
- 18. ábra:** *Kaplan-Meier túlélési görbék a különböző IL6 terciliseknek megfelelően különböző klinikai kimenetekben*
- 19. ábra:** *A szérumban az IL6 szint, mint folyamatos változó, és a különböző klinikai kimenetek közötti kapcsolat a korrigálatlan modellben, frakcionális polinomokat és harmadfokú spline görbét alkalmazva az IL6 sűrűségi eloszlásának megjelenítésével az x tengelyen*

13.3. MELLÉKLETI TÁBLÁZATOK JEGYZÉKE

- 1. mellékleti táblázat: A különböző citokinek és adipocitokinek eredményei
obszervációs vizsgálatokban (Panel A: leptin, Panel B: rezisztin, Panel C: IL6,
Panel D: TNF-Alpha*

1. mellékleti táblázat A panel: A szérum leptin szint és a vesebeteg populációkban végzett obszervációs vizsgálatok eredményei a forrás megjelölésével

Szerző - Év	Betegek száma	VPK	Eredmények	Pozitív korr.	Negatív korr.	Nincs korr.	PMID
Agras PI et al. - 2005	41	Tx.	Leptin emeli a csont tömeget	BMI, BMD			16213321
Agras PI et al. - 2006	63	Tx.	Leptin modulálja a limfocita őseket	CD34/7		CD34/7/8/4	16431293
Baczkowsk T et al. - 2000	28	Tx.	Felborult leptin háztartás és testsúly beültetést követően			kortizol, BMI	10995969
El Haggan W et al. - 2004	41	Tx.	Transzplantációt követően csökkent a leptin szint	testzsír, CRP		táplálkozás	15131766
Kagan et al. - 2002	24	Tx.	A leptin korrelál a nemmel, a BMI, a kortizollal és az inzulin szinttel	nem, BMI, kortizol, inzulin			11908268
Kayacan SM et al. - 2003	34	Tx.	Transzplantációt követően csökkent a leptin szint	HOMA, testzsír			12588324
Kokot F et al. - 1998	40	Tx	Transzplantációt követően csökkent a leptin szint	BMI	kr		9761509
Kokot F et al. - 1999	nd.	Tx	Nem csak a BMI határozza meg a leptin szintet	BMI			10085446
Kovesdy CP et al. - 2010	978	Tx	Leptin lassítja a csont anyagcserét a PTH-tól függetlenül	PTH	vitD		20688883

Landt M et al. - 1998	29 Tx	Transzplantációt követően csökkent a leptin szint	BMI	nem	9761508
Lee Mc et al. - 2010	55 Tx.	A leptin korrelál a metabolikus szindrómával	MetSy, haskőrfogat, BMI, testzsír, CRP,		20236136
Lee Mc et al. - 2014	74 Tx.	A leptin pozitív korrelációt mutatott a perifériás artéria merevséggel			24655962
Malyszko J et al. - 2005	27 Tx.	A leptin asszociált a vesefunkcióval, de a csontanyagcserével nem	BMI, kreatinin	tápláltság, BMD	15964364
Nicoletto BB et al. - 2012	32 Tx.	A leptin szint csökkent a transzplantációt követően	nem, BMI, HOMA		22054874
Rafieian-Kopaei M et al. - 2013	72 Tx	A leptin szint és a veseátültetés ideje erős negatív korrelációt mutat	nem	Tx. hossza	kor, BMI, kreatinin 25340128
Souza GC et al. - 2007	32 Tx.	A leptin szint csökkent a transzplantációt követően	HOMA, BMI	GFR	17362752

Rövidítések: BMD: bone mineral density; BMI: body mass index; DM: diabetes mellitus; GFR: glomerular filtration rate; HD: hemodialysis; HDL: high density lipoprotein; Hgb: hemoglobin; HOMA: homeostasis model assessment; hsCRP: high sensitive c-reactive protein;; IL: interleukin; LDL: low density lipoprotein; MetSy: metabolic syndrome; TNF: tumor necrosis factor; Tx: transzplantáció;

1. mellékleti táblázat B panel: A szérumban rezisztin szint és a vesebeteg populációkban végzett obszervációs vizsgálatok eredményei a forrás megjelölésével

Szerző – Év	Betegek száma	VPK	Eredmények	Pozitív korr.	Negatív korr.	Nincs korr.	PMID
Akagun T et al. - 2014	69	HD	Emelkedettebb HD betegekben nem működő vesegrafttal	TNF, IL6, hsCRP	albumin		24811303
Chung W et al. - 2012	100	HD	Az alacsony rezisztin szint korrelál a magasabb halálozással			IL6	22468100
Dan S et al. – 2014	96	CKD	CKD betegekben magasabb a rezisztin szint				25385911
Filippidis G et al. – 2005	33	HD	HD nem befolyásolja a rezisztin szintet, a vésekben zajlik az elimináció			BMI, HOMA-R, inzulin	16141714
Kawamura R et al. – 2010	3192	CKD	CKD betegekben magasabb a rezisztin szint	hsCRP, TG, HOMA	GFR, HDL	BMI	20339098
Kaynar K et al. - 2014	150	Tx	A rezisztin nem emelkedett Tx. betegekben	PEW			23919731
Kielstein JT et al. – 2003	30	HD	A GFR határozza meg a rezisztin szintet, és független az inzulin rezisztenciától	Homocisztein, kor	GFR	inzulin, leptin, BMI, haskőrfogat	12830457
Malyszko J et al. – 2006	96	Tx	A vesefunkció határozza meg a rezisztin szintet és a gyulladás mértékét	hsCRP, IL6, VVT, FVS, VCAM	GFR		17175295

Marouga A et al. – 2013	80	CKD	A rezisztin szerepet játszhat a CKD betegek reverz epidemiológiájában.	TNF,hsCRP	Alb, GFR, Htk, BMI, leptin, HOMA	HOMA, BMI, Leptin	24273936
Oltean S et al. - 2013	63	DBD	A magas rezisztin szint a donorban késői graft indulást eredményezett				24070260
Spoto B et al. – 2013	231	HD	A rezisztin szint asszociál a halálózással az adiponektin függvényében	hsCRP	ADPN	leptin, HOMA	23975745

Rövidítések: ADMA: asymmetric dimethylarginin; ADPN: adiponectin; BMD: bone mineral density; BMI: testtömeg-index; DM: diabetes mellitus; ED: endothelial dysfunction; FMD: fibro-muscular dysplasia; GFR: glomerular filtration rate; FVS: fehérvérsejt; HD: hemodialysis; HDL: high density lipoprotein; Hgb: hemoglobin; HOMA: homeostasis model assessment; CRP: high sensitive c-reactive protein; ICAM: intracellular adhesion molecule; IL: interleukin; LDL: low density lipoprotein; MetSy: metabolic syndrome; TG: triglyceride; TNF: tumor necrosis factor; Tx: transzplantáció; VCAM: vascular cell adhesion molecule; VVT: vörösvérsejt

1. mellékleti táblázat C panel: A szérumban IL6 szint és a vesebeteg populációkban végzett obszervációs vizsgálatok eredményei a forrás megjelölésével

Szerző - Év	Betegek száma	VPK	Eredmények	Pozitív korr.	Negatív korr.	Nincs korr.	PMID
Simmons EM et al. - 2004	98	AVE	Azokban az akut veseelégtelen betegen, akik nem élték túl a követési időszak végét magasabb IL6 szintet mértek	kor, karbamid	kreatinin		15086475
Waiser J et al. – 1997	145	Tx	A vizelet IL6 prediktora a graft vesztésnek, míg a szérumban szint nem indikátora				9141007
Kaizu Y et al. - 1998	45	HD	A keringő IL6 szint kapcsolatba hozható a súlyváltozással		albumin, kolinészteráz, súlyváltozás, MAMA		9428458
Bebarashvili I et al. – 2011	85	HD	<ul style="list-style-type: none"> A szérumban IL6 szint asszociál az össz-halálozással 				PMC3358994
Stenvinkel P et al. – 2002	45	HD	A perzisztens Chlamydia P. fertőzés korrelál az IL6 szinttel	Chlam. P			11840367
Pecoits-Filho R et al. - 2002	40	PD	A peritoneális transzport ráta korrelál az IL6 és a VEGF szinttel	VEGF	kreatinin, albumin		12147798
Sonkar GK et al. – 2013	90	Tx	Az IL6 szintje emelkedett rejección áteső betegeknél.	Kreatinin, Krea klírens, diszlipidémia			24068060
Casiraghi F et al. – 1997	40	Tx	A szérumban IL6 szint magasabb volt posztTx. rejección áteső betegeknél, és 1 nappal megelőzte a rejección klinikai tüneteit.				9175818

Tripepi G et al. - 2005	217	HD	Az IL6 erősen korrelál a CRP-vel és független prediktora a halálzásnak	ICAM, VCAM, CRP, TNF	IL1	15938042
Rao M et al. – 2005	206	HD	A szérumb IL6 szint korrelál a társbetegségekkel, prediktora a CV és az össz-halálzásnak		Albumin	15685511
Dahle DO et al.(ALERT) – 2011	2102	Tx	A szérumb IL6 szint összefüggést mutat az emelkedett graft vesztéssel ²¹⁵¹¹⁸¹⁶			21511816
Meuwese CL et al. – 2011	201	HD	Az IL6 gyengébb prediktora a halálzásnak mint a CRP	CRP, TNF-Alpha		20846939

Rövidítések: BMI: testtömeg-index; FVS: fehérvérsejt; CRP:c-reactive protein; ICAM: intracellular adhesion molecule; IL: interleukin; HD: hemodialízis; VCAM: vascular cell adhesion molecule; Tx.: transzplantáció

1. mellékleti táblázat D panel: A szérumban TNF-Alpha szint és a vesebeteg populációkban végzett obszervációs vizsgálatok eredményei a forrás megjelölésével

Szerző - Év	Betegek száma	VPK	Eredmények	Pozitív korr.	Negatív korr.	Nincs korr.	PMID
Yucel G.et al. - 2015	50	Tx	TNF-Alpha szint csökkent a beültetést követően, és magasabb a rejektáló betegekben				25707514
Wiggins MC et al. – 2000	16	Tx	Az emelkedett TNF-Alpha szint korrelál a rejeccióval	Késői graft indulás	Szteroid	IL6	11147702
Sonkar GK et al. – 2013	90	Tx	A TNF-Alpha a legerősebb prediktora az IL6 szintnek, illetve szintje emelkedett rejección áteső betegekben.	Kreatinin, Krea klírens, diszlipidémia			24068060
Tripepi G et al. - 2005	217	HD	A TNF-Alpha gyenge prediktora az össz- és a kardiovaszkuláris halálozásnak	CRP, IL1, IL6	IL18		15938042
Meuwese CL et al. – 2011	201	HD	Az TNF-Alpha gyengébb prediktora a halálozásnak mint a CRP	CRP, IL6			20846939
La Manna G et al. – 2010	798	Tx	A TNF-Alpha genotípus befolyásolja a CV túlélést				20061995
Mandegary A et al. - 2013	100	Tx	A TNF-Alpha genotípus befolyásolja a késői graft indulást				23485538

Rövidítések: CRP: C-reactive protein; IL: interleukin

