

SZAKMAI ZÁRÓJELENTÉS

Témavezető neve : Dr. Molnár Miklós Zsolt

**Téma címe: A malnutriciós-inflammatiós komplex szindróma
patofiziológiai szerepe vesetranszplantációt követően**

Száma: F-68841

A kutatás időtartama: 2007-2010

A pályázati futamidő során elvégzett munkák:

A vizsgálat teljes futamideje alatt 993 prevalens vesetranszplantált betegről történt kiterjedt adatfelvétel. Minden beválasztott betegről történt évente egy alkalommal savógyűjtés, illetve ezt kiegészítve a második évben DNS izolálására is sor került. A betegek savóit -70 Celsius fokon tároltuk és az egyes citokinek ezekből a mintákból kerültek lemerésre. A munkatervnek megfelelően a következő adatok felvételére került sor a vizsgálat kezdetekor, majd minden évben:

Laboratóriumi paraméterek:

Hemoglobin, szérum albumin, szérum kreatinin, szérum basalis urea nitrogén, szérum C-Reaktiv Protein (CRP), hypokrom reticulocyták százalékos aránya, solubilis transzferrin receptorok, szérum koleszterin, HDL-koleszterin, LDL-koleszterin, szérum triglicerid, prealbumin, szérum transzferrin, szérum ferritin, szérum vas, teljes vaskötő kapacitás, HbsAg, anti-HCV, immunszuppresszív gyógyszerek szintje.

A következő paraméterek kerültek továbbá rögzítésre:

- betegek szociodemográfiai adatai: életkor, nem, családi állapot, iskolázottság, kereset,
- transzplantációval összefüggő adatok: jelenlegi gyógyszerelés, immunszuppresszív gyógyszerelés, transzplantáció ideje, típusa, donor adatok, hideg ischaemiás idő, panel reactive antitest titer (PRA), HLA eltérés (mismatch),
- korábbi vesepótló kezeléssel összefüggő adatok: korábbi transzplantációk száma, típusa, dialízis kezelés ideje, típusa,
- Charlson féle Komorbiditási Skála,
- MICS (Malnutrition Inflammation Complex Syndrome) skála,

- valamint minden beteg esetén, minden évben sor került egy rövid, a tápláltsági állapotot felmérő fizikális vizsgálatra (SGA-Subjective Global Assessment).

A fenti extenzív labor- és klinikai adagyűjtés, a kohortba beválasztott, még élő és működő graftfunkcióval bíró betegektől évente megtörtént, összesen 3 alkalommal. Ezen felül minden évben fagyasztottuk mintát a betegeinktől. A lefagyasztott mintákból a 993 ember esetében a következő citokin lemerése (ELISA módszerrel) történt az első mintából:

Interleukin-6, TNF-alpha, szérumban leptin, szérumban adiponektin, szérumban resistin, szérumban erythropoietin szint, szérumban osteoprotegerin, c-terminális FGF23 szint, D-vitamin, szérumban osteocalcin és szérumban beta-crosslaps szint.

Egy kisebb véletlenszerűen kiválasztott mintából lemerítettük továbbá az ADMA és angiopoietin-2 szinteket.

A vizsgálat prospektív részében **a betegeket 3 éven keresztül követtük**. Rögzítettük a **dialízis kezelésre való visszatérés időpontját**, valamint a **betegek esetleges halálának időpontját és esetenként okát**.

Az elért eredmények bemutatása a közölt és folyamatban lévő publikációkon keresztül:

Az elért, teljesített eredményeket a már megjelent és a beadott nemzetközi publikációkon keresztül mutatom be:

Megjelent publikációk:

1, Molnar MZ, Keszei A, Czira ME, Rudas A, Ujszaszi A, Haromszeki B, Kosa JP, Lakatos P, Sarvary E, Beko G, Fornadi K, Kiss I, Remport A, Novak M, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP, Mucsi I

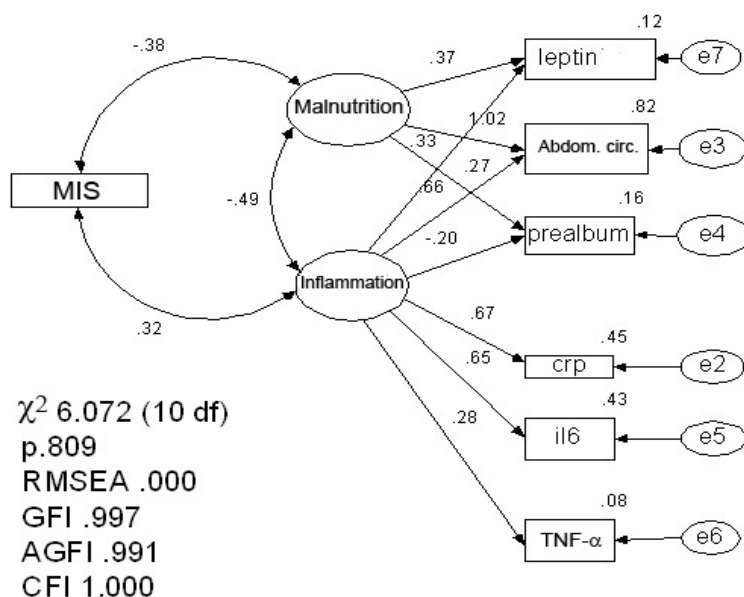
Evaluation of the Malnutrition-Inflammation Score in Kidney Transplant Recipients

AM J KIDNEY DIS: 56(1): 102-111 (2010)

IF: 5.152

Ez a cikk jelenti minden további, ebben a témában megjelenő publikáción alapját. Ebben a munkában megvizsgáltuk, hogy a MICS skála képes-e felmérni a MICS jelenlétét vesetranszplantált betegek esetében. Az elemzésekor közepesen erős, de minden esetben szignifikáns és a várt irányú korrelációt kaptunk a MICS skála pontszáma és a különböző

malnutriciós paraméterek (haskőrfogat, testsúly, testtömeg index (BMI), szérumban leptin, szérumban adiponektin, szérumban albumin, szérumban pre-albumin), valamint inflammiációs markerek (szérumban CRP, IL-6, TNF- α , szérumban albumin) között. Az MICS skála pontszáma esetén egy „Structural equation model” (SEM) került felépítésre, melyben a két latens változó elmélete igazolódott, s bizonyításra került, hogy a MICS skála méri a malnutrició és inflammiáció jelenlétét egymástól függetlenül is. A SEM modellünk:



Ezzel igazoltuk, hogy ez az egyszerű, gyorsan felvehető, olcsó **MICS kérdőív hatékonyan méri a MICS jelenlétét**, s kiválthatja a drága citokinek mérését, amennyiben a MICS felmérése a cél.

2, Kovcsdy CP, Molnar MZ, Czira ME, Rudas A, Ujszaszi A, Rosivall L, Szathmari M, Covic A, Keszei A, Beko G, Lakatos P, Kosa J, Mucsi I

Associations between serum leptin level and bone turnover in kidney transplant recipients

CJASN: in press (2010)

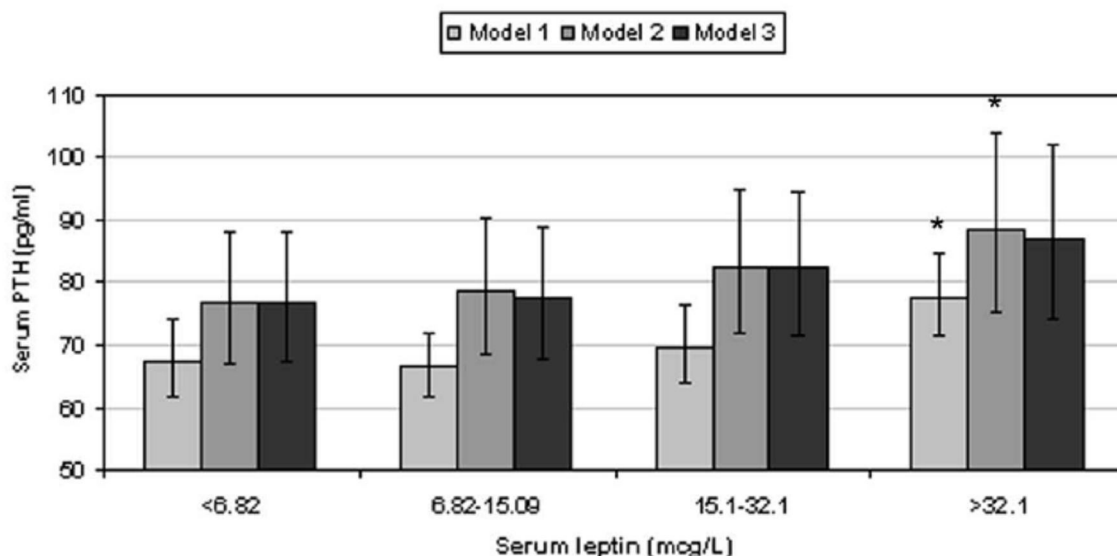
IF: 4.844

Fenti cikkben a zsírsanyagcsere és csontanyagcsere közti összefüggéseket kerestünk. Eredményeink szerint a **magasabb szérumban leptin szint alacsonyabb csont-turnoverrel függ**

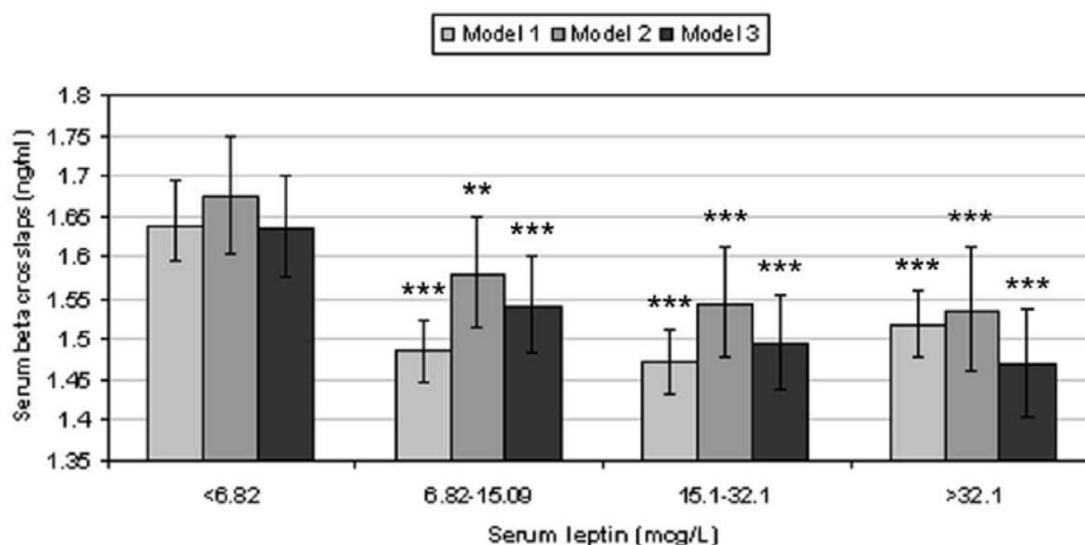
össze, függetlenül a PTH szinttől vesetranszplanált betegek esetében. Ennek bizonyítására három szintű modellt építettünk. Az egyes szinteken egyre több társváltozóra korrigáltunk:

model 1: nem korrigált adatok; *model 2:* korra, nemre, diabetes jelenlétére, transzplantációs időre, GFR-re, kalciumra, foszforra, CRP-re, IL-6-ra, illetve az egyes gyógyszerszedésre (béta-blokker, szteroid, cyclosporin A vagy tacrolimus) történt korrekció; *model 3-ban:* a fentiekén kívül korrigáltunk továbbá a (PTH-ra, kivéve első ábra) és D-vitamin szintre.

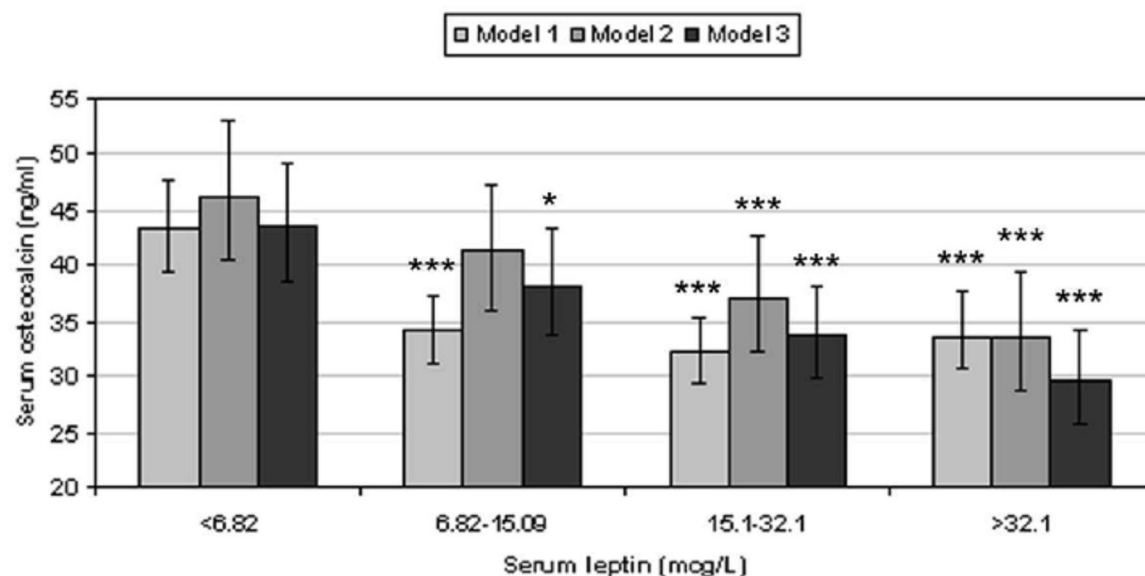
A szérum leptin szint és szérum PTH szint kapcsolata:



A szérum leptin szint és szérum béta-crosslaps szint kapcsolata:



A szérumban lévő leptin szint és szérumban lévő osteocalcin szint kapcsolata:



Elbírálás alatt álló publikációk:

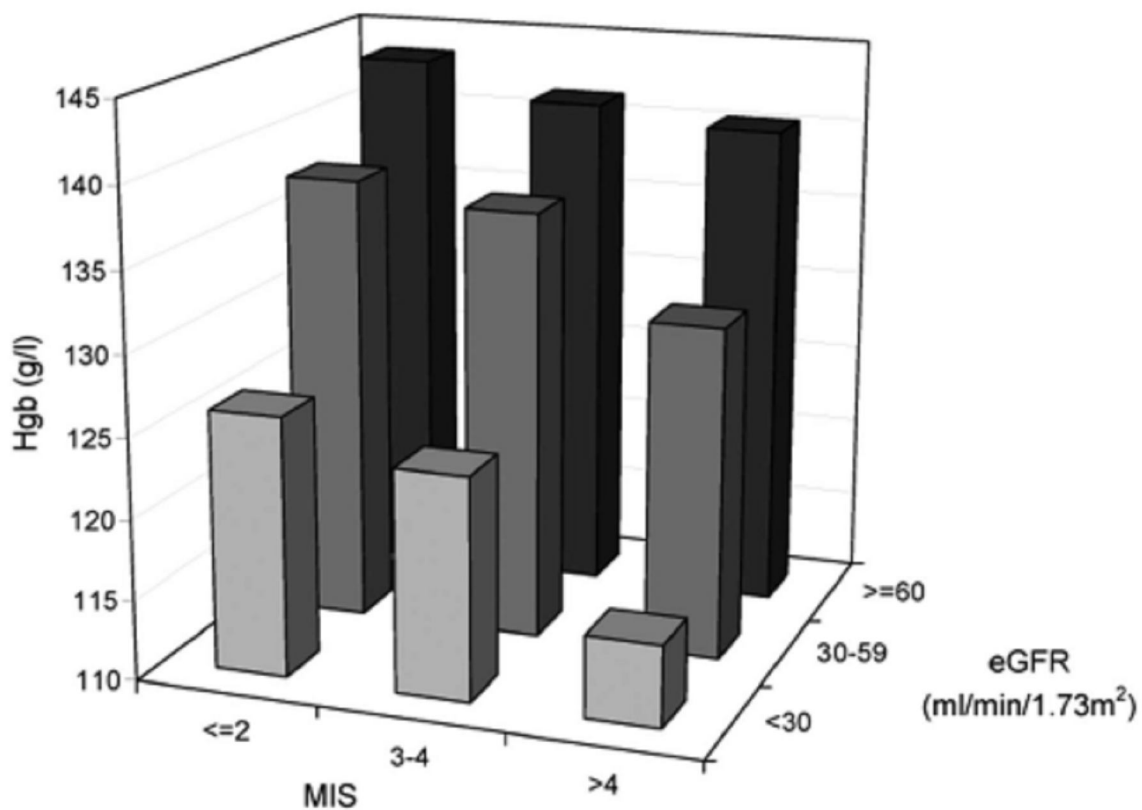
1, Miklos Zsolt Molnar, Maria Eszter Czira, Anna Rudas, Akos Ujszaszi, Bela Haromszeki, Janos Pal Kosa, Peter Lakatos, Gabriella Beko, Eniko Sarvary, Marina Varga, Katalin Fornadi, Marta Novak, Laszlo Rosivall, Istvan Kiss, Adam Rempert, David J Goldsmith, Csaba P. Kovesdy, Istvan Mucsi

Association between the Malnutrition-Inflammation Score and Post-Transplant Anemia
Javított kézirat elküldve az NDT-nek

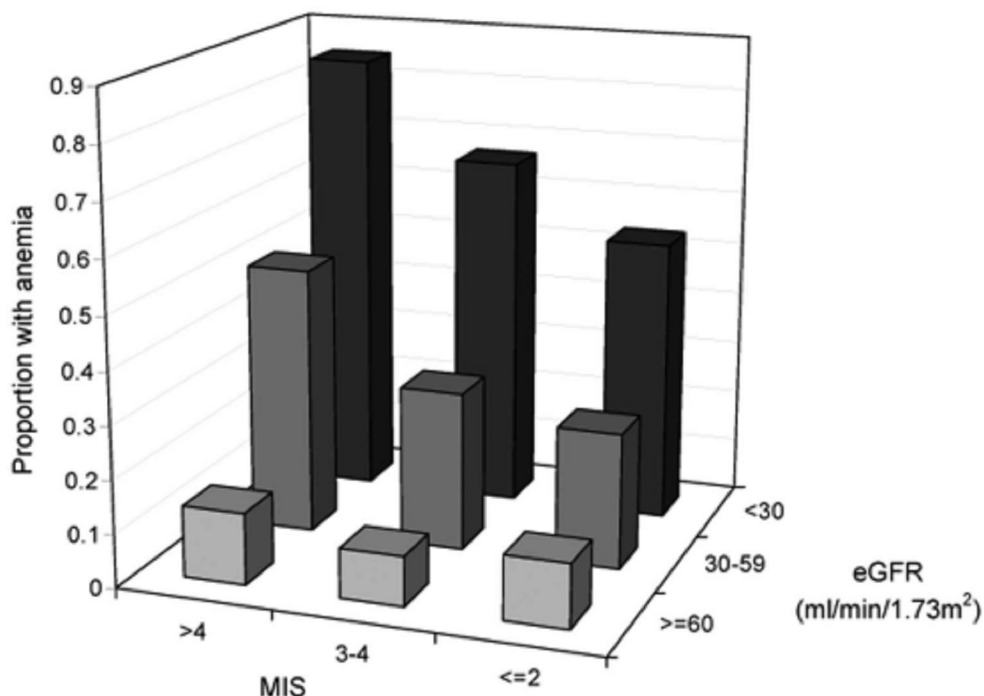
Ezen kézirat a vizsgálat fő kérdésére kereste a választ, azaz, hogy van-e független összefüggés a poszt-transzplantációs vérszegénység, poszt-transzplantációs hemoglobin és a MICS között. 993 beteg adatait elemezve közepesen erős ($\rho = -0.315$; $p < 0.01$) negatív korrelációt találtunk a szérumban lévő hemoglobin szint és a MICS pontszám között. Többváltozós regressziós elemzésünkben, melyben minden az anémiával ismert összefüggést mutató társváltozókra korrigáltunk, a **MICS pontszám a szérumban lévő hemoglobin szint független, erős, szignifikáns prediktorának bizonyult**. Modellünk igazolta az alaphipotézist, hogy a MICS fontos patofiziológiai szerepet játszik a poszt-transzplantációs vérszegénység patomechanizmusában.

Érdekes eredményünk továbbá, hogy ez az összefüggés 60 alatti GFR esetén igazolható csak, megerősítve azt a korábbi elméletet, hogy a MICS egy uremiával összefüggő patofiziológiai faktor.

Jelen ábrán bemutatjuk a MICS pontszám a hemoglobin és a GFR összefüggését:



Jelen ábrán bemutatjuk a MICS pontszám a poszt-transzplantációs vérszegénység és a GFR összefüggését:



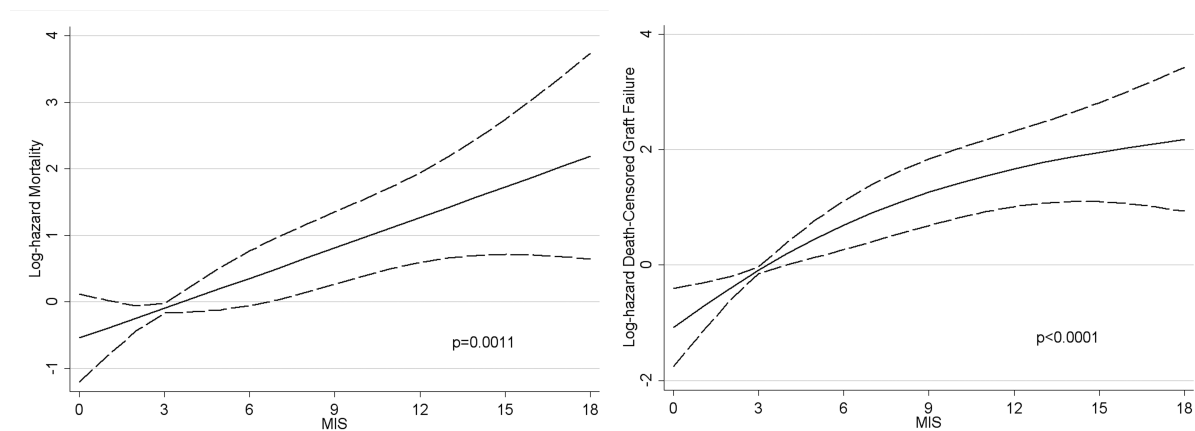
2, Miklos Zsolt Molnar, Maria Eszter Czira, Anna Rudas, Akos Ujszaszi, Anett Lindner, Katalin Fornadi, Istvan Kiss, Adam Remport, Marta Novak, Sidney H Kennedy, Laszlo Rosivall, Csaba P. Kovesdy, Istvan Mucsi

The Malnutrition-Inflammation Score is associated with mortality in kidney transplanted patients

Kézirat elküldve az AJKD-nak

31 hónapos prospektív adatok kerültek elemzésre, s meglepődve tapasztaltuk, hogy a MICS pontszám, ilyen rövid követési idő alatt is a halálozás önálló prediktora volt. Többváltozós „Cox proportional” modellünkben számos társváltozóra való korrekció után a MICS pontszám a halálozás önálló és szignifikáns prediktorának bizonyult (HR: 1.13; CI: 1.056-1.209). **A MICS tehát egy önálló mortalitási prediktor vesetranszplantált betegek esetében is.**

A következő ábrán a MIS pontszám és a kedvezőtlen kimenetel közti kapcsolatot ábrázoltuk:



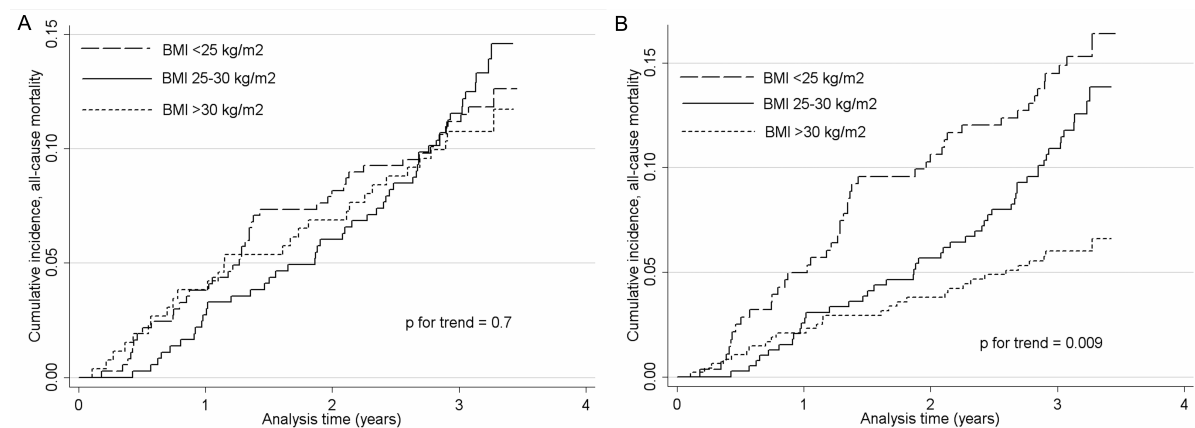
3, Csaba P Kovesdy; Maria E Czira; Anna Rudas; Akos Ujszaszi; Laszlo Rosivall; Marta Novak; Kamyar Kalantar-Zadeh; Miklos Z Molnar; and Istvan Mucsi

BODY MASS INDEX, WAIST CIRCUMFERENCE AND MORTALITY IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS

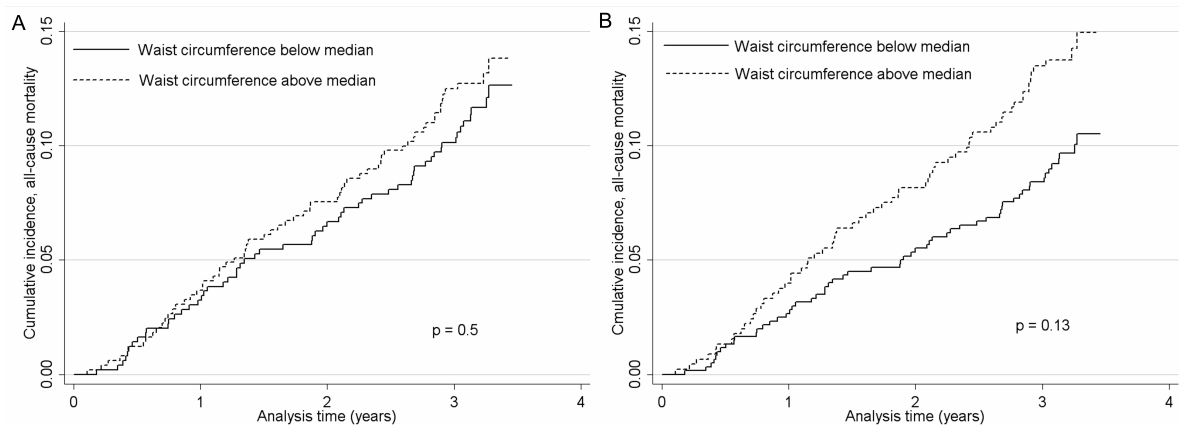
Kézirat elküldve az AJCN-nak

Ebben a kéziratban arra a tényre világítunk rá, **hogy vesetranszplantált betegek esetében a magasabb testtömegindex (BMI) alacsonyabb halálozási eséllyel, míg a nagyobb haskörfogat emelkedett halálozási eséllyel mutat összefüggést.** Tehát elsősorban a hasi elhízás jelent mortalitási rizikót ebben a betegcsoportban.

A következő ábrán a BMI és a kedvezőtlen kimenetel közti kapcsolatot ábrázoltuk:



A következő ábrán a haskörfogat és a kedvezőtlen kimenetel közti kapcsolatot ábrázoltuk:



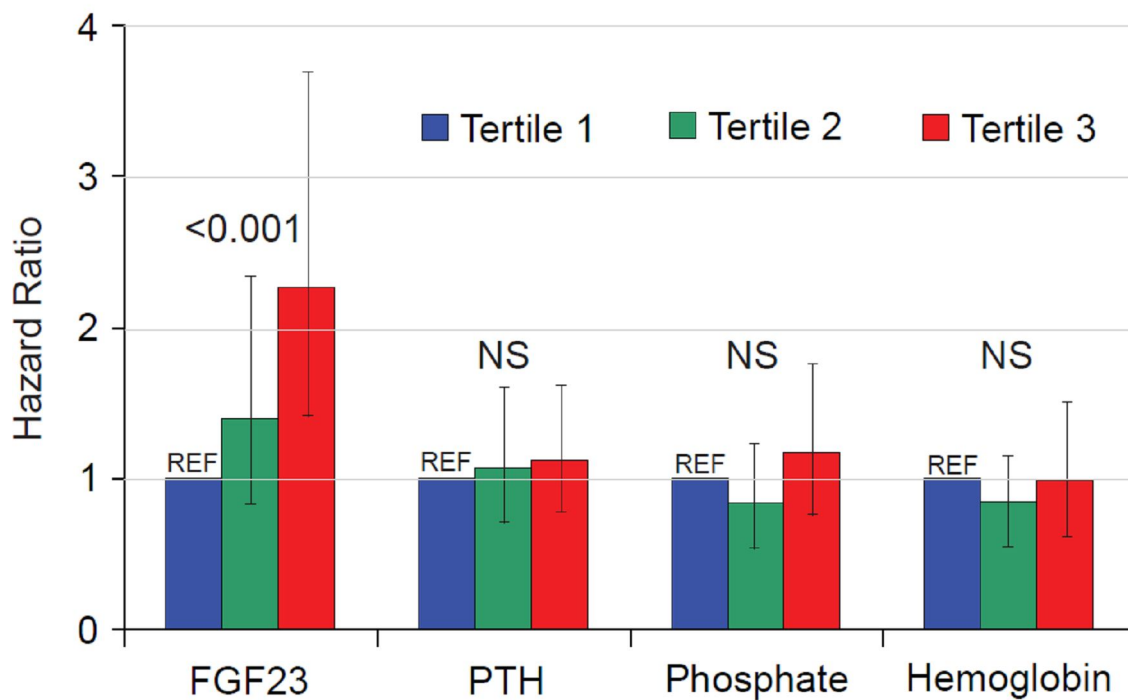
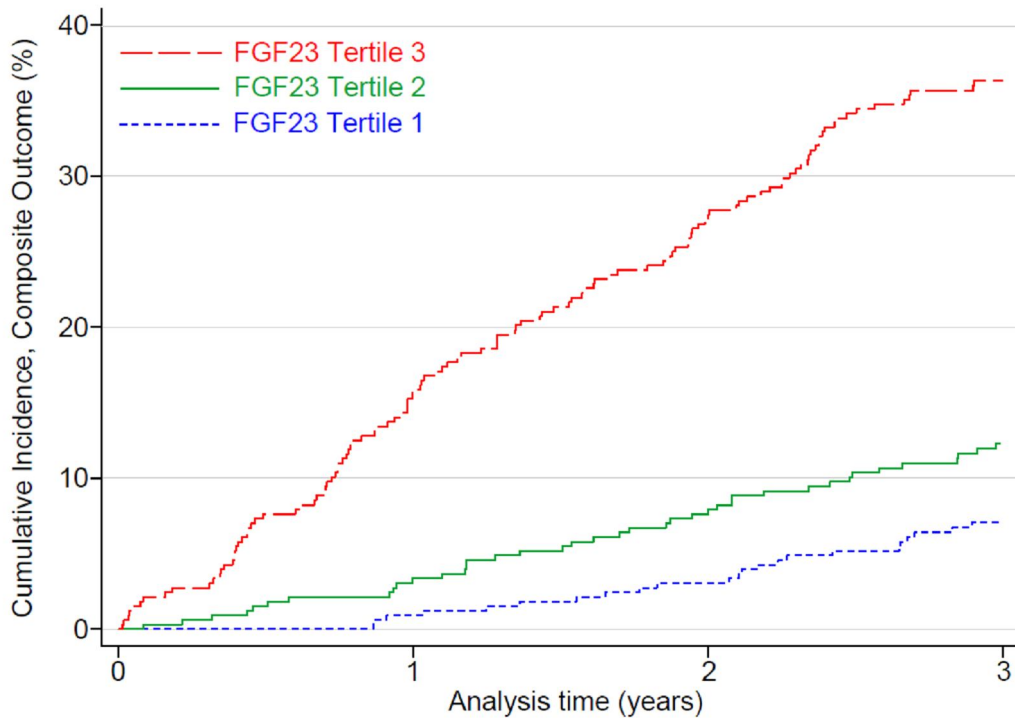
4, Myles Wolf, Miklos Z. Molnar, Ansell P. Amaral, Maria E. Czira, Anna Rudas, Akos Ujszaszi, Istvan Kiss, Laszlo Rosivall, Janos Kosa, Peter Lakatos, Csaba P. Kovesdy, Istvan Mucsi

Fibroblast Growth Factor 23, Allograft Loss and Mortality in Kidney Transplant Recipients

Kézirat elküldve az LANCET-nak

31 hónapos prospektív adatok kerültek elemzésre, a c-terminális FGF23 szintje a halálozás önálló prediktora volt. Többváltozós „Cox proportional” modellünkben számos társváltozóra való korrekció után a logFGF23 szintjének egy SD eltérése a halálozás önálló és szignifikáns prediktorának bizonyult (HR: 1.46; CI: 1.28-1.68). Tudomásunk szerint ezidáig senki nem közölt adatot FGF23 és mortalitás kapcsolatáról vesetranszplantált betegek körében.

Jelen ábrán a c-terminális FGF23 és a kedvezőtlen kimenetel kapcsolatát ábrázoltuk. Az magasabb FGF23 szint (2.-3. tertilis) magasabb halálozási és graftvesztési eséllyel jár.



Jelen kéziratokon felül **8-10 további kézirat előkészítése zajlik**, mellyel tovább növelhetjük a publikációk számát, melyek támogatásból elért eredmények alapszanak.

Mivel eredményeink jelentős része jelenleg kézirat formájában, illetve „review” folyamat alatt áll, ezért kérem pályázatom későbbi újraértékelését, amennyiben munkáink jelentős része megjelent. Az eredmények jelentős részének megjelenése 1-2 éven belül várható.

A fenti munkák elvégzésével véleményünk szerint sikerült a kitűzött célokat elérnünk, s a megjelent és folyamatban lévő publikációk új lendületet adhatnak a zsírsanyagcsere, gyulladás és egyéb klinikai változók pontosabb megismerésére vesetranszplantált betegek esetében. Tudomásunk szerint **munkacsoportunk volt az első a világon, aki a MICS szerepével foglalkozott vesetranszplantált betegek esetében.**

Budapest, 2010-07-20



Dr. Molnár Miklós Zsolt

Témavezető