

# Alvási és kardiometabolikus rendellenességek krónikus belgyógyászati betegségekben

Doktori értekezés

**Dr. Véber Orsolya Ágnes**

Semmelweis Egyetem  
Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Mucsi István, egyetemi docens, Ph.D.

Hivatalos bírálók:

Dr. Takács István, egyetemi docens, Ph.D.  
Dr. Alföldi Sándor, osztályvezető főorvos,  
Ph.D.

Szigorlati bizottság elnöke:

Dr. Gerő László, egyetemi tanár, MTA  
doktora

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Lakatos Péter András, egyetemi tanár,  
MTA doktora  
Dr. Szűcs Anna, osztályvezető főorvos,  
Ph.D.

Budapest  
2014

**TARTALOMJEGYZÉK**

<b>1</b>	<b>BEVEZETÉS (IRODALMI HÁTTÉR)</b>	<b>10</b>
1.1	<b>Az obstruktív alvási apnoe és a kardiometabolikus rizikó metabolikus szindrómás betegekben</b>	<b>11</b>
1.1.1	Metabolikus szindróma	11
1.1.2	Obstruktív alvási apnoe	13
1.1.2.1	Leírás	13
1.1.2.2	Patofiziológia	16
1.1.2.3	Kardiovaszkuláris jelentőség	21
1.1.2.4	Nemi különbségek	24
1.1.3	Az obstruktív alvási apnoe és a metabolikus szindróma kapcsolata	26
1.1.4	Az obstruktív alvási apnoehez kapcsolódó kardiometabolikus eltérések metabolikus szindrómában	29
1.2	<b>Az alvás alatti periodikus lábmozgászavar és a koszorúérbetegség rizikó összefüggésének vizsgálata vesetranszplantált betegekben</b>	<b>32</b>
1.2.1	Krónikus veseelégtelenség	32
1.2.2	Alvás alatti periodikus lábmozgászavar	35
1.2.2.1	Leírás	35
1.2.2.2	Patofiziológia	37
1.2.2.3	Klinikai jelentőség	38
1.2.3	Az alvás alatti periodikus lábmozgászavar krónikus veseelégtelen betegekben	39
1.2.4	Az alvás alatti periodikus lábmozgászavar kardiiovaszkuláris jelentősége krónikus vesebetegekben	40
1.3	<b>A dexametazon lökéskezelés hatása a szénhidrátanyagcserére myeloma multiplexben</b>	<b>41</b>
1.3.1	Myeloma multiplex	41
1.3.2	Malignus betegségek és a hiperglikémia	42
1.3.3	Glükokortikoid terápia	43
1.3.3.1	Leírás	43
1.3.3.2	A glükokortikoidok és a szénhidrátanyagcsere eltérések	45
<b>2</b>	<b>CÉLKITŰZÉSEK, HIPOTÉZISEK</b>	<b>50</b>
2.1	<b>Az obstruktív alvási apnoe és a kardiometabolikus rizikó metabolikus szindrómás betegekben</b>	<b>50</b>
2.2	<b>Az alvás alatti periodikus lábmozgászavar és a koszorúérbetegség rizikó összefüggésének vizsgálata vesetranszplantált betegekben</b>	<b>50</b>
2.3	<b>A dexametazon lökéskezelés hatása a szénhidrátanyagcserére myeloma multiplexben</b>	<b>51</b>
<b>3</b>	<b>MÓDSZEREK</b>	<b>52</b>

<b>3.1</b>	<b>Az obstruktív alvási apnoe és a kardiometabolikus rizikó metabolikus szindrómás betegekben</b>	<b>52</b>
3.1.1	Betegek	52
3.1.1.1	Beválasztási kritériumok	52
3.1.1.2	Kizárási kritériumok	53
3.1.2	A két vizsgálatban közösen alkalmazott módszerek	54
3.1.2.1	Adatgyűjtés	54
3.1.2.2	Poliszomnográfias vizsgálat	55
3.1.2.3	Etikai engedély	57
3.1.3	Specifikus módszerek az obstruktív alvási apnoe és a koszorúérbetegség rizikó összefüggésének vizsgálatában	57
3.1.3.1	A koszorúérbetegség rizikó felmérése	57
3.1.4	Specifikus módszerek az obstruktív alvási apnoe és a szívfrekvencia variabilitás összefüggésének vizsgálatában	57
3.1.4.1	A szívfrekvencia-variabilitás mérése	57
3.1.5	Statisztikai analízis	59
<b>3.2</b>	<b>Az alvás alatti periodikus lábmozgászavar és a koszorúérbetegség rizikó összefüggésének vizsgálata vesetranszplantált betegekben</b>	<b>60</b>
3.2.1	Betegek	60
3.2.1.1	Beválasztási kritériumok	60
3.2.1.2	Kizárási kritériumok	60
3.2.2	Alkalmazott módszerek	61
3.2.2.1	Adatgyűjtés	61
3.2.2.2	Poliszomnográfias vizsgálat	62
3.2.2.3	A koszorúérbetegség rizikó felmérése	62
3.2.2.4	Etikai engedély	62
3.2.3	Statisztikai analízis	63
<b>3.3</b>	<b>A dexametazon lökéskezelés hatása a szénhidrátanyagcserére myeloma multiplexben</b>	<b>63</b>
3.3.1	Betegek	63
3.3.1.1	Beválasztási kritériumok	63
3.3.1.2	Kizárási kritériumok	64
3.3.2	Alkalmazott módszerek	64
3.3.2.1	Adatgyűjtés, vizsgálati periódusok, randomizáció	64
3.3.2.2	Orális glükóz tolerancia teszt	65
3.3.2.3	Folyamatos szöveti glükóz monitorozás	65
3.3.2.4	Kiegészítő kezelések	66
3.3.2.5	Etikai engedély	66
3.3.2.6	Esetszám-kalkuláció	66
3.3.3	Statisztikai elemzés	67
<b>4</b>	<b>EREDMÉNYEK</b>	<b>68</b>
<b>4.1</b>	<b>Az obstruktív alvási apnoe és a kardiometabolikus rizikó metabolikus szindrómás betegekben</b>	<b>68</b>

4.1.1	A vizsgált betegcsoport bemutatása - Az obstruktív alvási apnoe és a koszorúérbetegség rizikó kapcsolatának vizsgálata	68
4.1.2	Az obstruktív alvási apnoe és a koszorúérbetegség rizikó kapcsolatának vizsgálata	69
4.1.3	A vizsgált minta bemutatása – Az obstruktív alvási apnoe és a szívfrekvencia-variabilitás kapcsolatának vizsgálata	72
4.1.4	Az obstruktív alvási apnoe és a szívfrekvencia variabilitás kapcsolatának vizsgálata	75
<b>4.2</b>	<b>Az alvás alatti periodikus lábmozgászavar és a koszorúérbetegség rizikó összefüggésének vizsgálata vesetranszplantált betegekben</b>	<b>80</b>
4.2.1	A vizsgált betegcsoport bemutatása	80
4.2.2	Az alvás alatti periodikus lábmozgászavar és a koszorúérbetegség rizikó összefüggésének vizsgálata	82
<b>4.3</b>	<b>A dexametazon lökéskezelés hatása a szénhidrátanyagcserére myeloma multiplexben</b>	<b>84</b>
4.3.1	A vizsgált minta bemutatása	84
4.3.2	Szénhidrátanyagcsere változások a szteroid lökésterápia hatására	85
<b>5</b>	<b>MEGBESZÉLÉS</b>	<b>90</b>
<b>5.1</b>	<b>Az obstruktív alvási apnoe és a kardiometabolikus rizikó metabolikus szindrómás betegekben</b>	<b>90</b>
5.1.1	Az obstruktív alvási apnoe és a koszorúérbetegség rizikó összefüggésének vizsgálata	90
5.1.2	Az obstruktív alvási apnoe és a szívfrekvencia-variabilitás összefüggésének vizsgálata	92
<b>5.2</b>	<b>Az alvás alatti periodikus lábmozgászavar és a koszorúérbetegség rizikó összefüggésének vizsgálata vesetranszplantált betegekben</b>	<b>95</b>
<b>5.3</b>	<b>A dexametazon lökéskezelés hatása a szénhidrátanyagcserére myeloma multiplexben</b>	<b>98</b>
<b>6</b>	<b>KÖVETKEZTETÉSEK</b>	<b>101</b>
<b>7</b>	<b>ÖSSZEFOGLALÁS</b>	<b>103</b>
<b>8</b>	<b>SUMMARY</b>	<b>104</b>
<b>9</b>	<b>IRODALOMJEGYZÉK</b>	<b>105</b>
<b>10</b>	<b>SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE</b>	<b>130</b>
10.1	Az értekezés témájához kapcsolódó publikációk	130
10.2	Az értekezés témájához nem kapcsolódó publikációk	130
<b>11</b>	<b>KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS</b>	<b>131</b>

**TÁBLÁZATOK JEGYZÉKE**

1. táblázat Az alvási apnoe klinikai tünetei - Dunai Andrea és mtsai nyomán (21).....	14
2. táblázat Az OSA és a kardiovaszkuláris megbetegedések kapcsolata epidemiológiai, poliszomnográfát alkalmazó vizsgálatok eredményei alapján .....	22
3. táblázat A vizsgált HRV paraméterek és feltételezett értelmezésük .....	59
4. táblázat A vizsgált betegcsoport klinikai jellemzői .....	68
5. táblázat A vizsgált férfiak és nők csoportjának klinikai jellemzői .....	69
6. táblázat Framingham-rizikó és az AHI kapcsolata férfiaknál .....	71
7. táblázat A Framingham-féle rizikófaktorok az OSA-csoportokban MetSyn férfiaknál .....	72
8. táblázat A vizsgált populáció alapadatai és poliszomnográfás vizsgálatának eredményei .....	74
9. táblázat Kétváltozós regressziós elemzések az OSA és a HRV paraméterek kapcsolatának, valamint lehetséges társváltozóinak vizsgálatára.....	78
10. táblázat Többváltozós regressziós modellek az OSA súlyossága és a HRV paraméterek között fennálló független kapcsolat vizsgálatára.....	79
11. táblázat A vizsgált transzplantált betegek jellemzői .....	81
12. táblázat A súlyos PLMS-es és a nem súlyos PLMS-es Tx betegek jellemzői .....	83
13. táblázat A PLMI és a koszorúérbetegség rizikó kapcsolata vesetranszplantált betegekben (többváltozós lineáris regressziós modell).....	84
14. táblázat A szénhidrátanyagcsere paraméterei dexametazon lökéskezelés alatt és a kontroll periódusban .....	86

**ÁBRÁK JEGYZÉKE**

1. ábra A metabolikus szindrómás betegek beválasztásának folyamatábrája .....	54
2. ábra Alvási apnoéban szenvedő beteg polyszomnográfias regisztrátuma .....	56
3. ábra A transzplantált betegek beválasztásának folyamatábrája .....	61
4. ábra A Framingham-rizikó az OSA csoportokban MetSyn férfiaknál .....	70
5. ábra A Framingham-rizikó az OSA csoportokban MetSyn nőknél .....	70
6. ábra A 24 órás ill. az éjjeli/nappali SDNN értékek alakulása a három OSA súlyosság szerinti alcsoportban .....	75
7. ábra A 24 órás és a diurnális HFP alakulás az OSA csoportokban .....	76
8. ábra A 24 órás és a diurnális LF/HF alakulás az OSA csoportokban .....	77
9. ábra A becsült átlagos intersticiális cukorértékek a dexametazon lövéskezelés során (négyzetek) és a közti időszakban (háromszögek) külön az ismertem nem cukorbeteg (A) és a cukorbeteg (B) myeloma multiplexes páciensekben, a 48 órányi CGMS adatra alkalmazott mixed modellek alapján. ....	88
10. ábra A reggeli (6:00 és 10:00 óra között) és a késő-délutáni (16:00 és 20:00 óra között) átlagos szöveti cukorértékek személyenként a dexametazon kezelés alatt ismert cukorbeteg (háromszögek) és nem cukorbeteg (négyzetek) körében. ....	89

**RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE**

<b>ADA</b>	Amerikai Diabétesz Társaság (American Diabetes Association)
<b>AHI</b>	Apnoe-hypopnoe index (apnea-hypopnea index)
<b>ALL</b>	Akut limfoid leukémia (acute lymphoblastic leukemia)
<b>BMI</b>	Testtömeg index (body mass index)
<b>CAN</b>	Kardiovaszkuláris autonóm neuropátia (cardiovascular autonomic neuropathy)
<b>CAP</b>	Ciklikus alternáló mintázat (cyclic alternating pattern)
<b>CKD</b>	Krónikus vesebetegség (chronic kidney disease)
<b>COPD</b>	Krónikus obstruktív tüdőbetegség (chronic obstructive lung disease)
<b>CPAP</b>	Folyamatos pozitív légúti nyomás (continuous positive airway pressure)
<b>CRP</b>	C-reaktív protein (C-reactive protein)
<b>EASD</b>	Európai Diabétesz Társaság (European Association for the Study of Diabetes)
<b>EEG</b>	Elektroencefalográfia (electroencephalography)
<b>EKG</b>	Elektrokardiográfia (electrocardiography)
<b>EMG</b>	Elektromiográfia (electromyography)
<b>ESRD</b>	Végstádiumú veseelégtelenség (end-stage renal disease)
<b>GBP</b>	Glükokortikoid kötő fehérje (glucocorticoid binding protein)
<b>GC</b>	Glükokortikoid (glucocorticoid)
<b>GCR</b>	Glükokortikoid receptor (glucocorticoid receptor)
<b>GFR</b>	Glomeruláris filtrációs ráta (glomerular filtration rate)
<b>HCVAD</b>	Hyper-CVAD kemoterápia (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin (Adriamycin), dexametazone)
<b>HDL</b>	Magas-denzitású lipoprotein (high density lipoprotein)
<b>HFP</b>	Magas frekvenciájú variabilitás (high frequency power)
<b>HIF-1<math>\alpha</math></b>	Hipoxia indukálta faktor (hypoxia-inducible factor 1-alpha)
<b>HOMA</b>	Homeosztázis modell meghatározása (homeostasis model assessment)
<b>11<math>\beta</math>-HSD</b>	11 $\beta$ -hidroxiszteroid-dehidrogenáz (11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase)

<b>HRV</b>	Szívfrekvencia-variabilitás (heart rate variability)
<b>IDF</b>	Nemzetközi Diabetes Szövetség (International Diabetes Federation)
<b>IFG</b>	Emelkedett éhomi vércukor (impaired fasting glycaemia)
<b>IGF-1</b>	Inzulinszerű növekedési faktor (insulin-like growth factor 1)
<b>IGT</b>	Csökkent glükóz tolerancia (impaired glucose tolerance)
<b>IL</b>	Interleukin (inter-leukin)
<b>IMWG</b>	Nemzetközi Myeloma Munkacsoport (International Myeloma Working Group)
<b>IQR</b>	Interkvartilis távolság (interquartile range)
<b>ISS</b>	Nemzetközi Besorolási Rendszer (International Staging System)
<b>LDL</b>	Alacsony-denzitású lipoprotein (low density lipoprotein)
<b>LF/HF</b>	Alacsony és magas frekvenciájú variabilitás hányadosa (low/high frequency)
<b>LFP</b>	Alacsony frekvenciájú variabilitás (low frequency power)
<b>MDRD</b>	Étrendmódosítás vesebetegségben (modification of diet in renal disease)
<b>MetSyn</b>	Metabolikus szindróma (metabolic syndrome)
<b>MICS</b>	Malnutrició, inflammáció, komplex szindróma (malnutrition-inflammation complex syndrome)
<b>MSNA</b>	Nyugalmi szimpatikus ideg-izom aktivitás (muscle sympathetic nerve activity)
<b>NCEP-ATP III</b>	Nemzetközi Koleszterin Edukációs Program – Felnőttképzési Panel III (National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III)
<b>NF-<math>\kappa</math>B</b>	Nukleáris faktor- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B)
<b>NKF/KDOQI</b>	Nemzetközi Vese Alapítvány, Vesebetegségek Klinikai Kimenetele Kezdeményezés (National Kidney Foundation, Kidney Disease Outcomes Quality Initiative)
<b>NYHA</b>	New York-i Szívalapítvány (New York Heart Association)
<b>oGTT</b>	Orális glükóz tolerancia teszt (oral glucose tolerance test)
<b>OSA</b>	Obstruktív alvási apnoe (obstructive sleep apnea)
<b>OSAS</b>	Obstruktív alvási apnoe szindróma (obstructive sleep apnea syndrome)
<b>PLMD</b>	Periodikus lábmozgászavar (periodic limb movement disease)



<b>PLMI</b>	Alvás alatti periodikus lábmozgászavar index (periodic limb movement in sleep index)
<b>PLMS</b>	Alvás alatti periodikus lábmozgászavar (periodic limb movement in sleep)
<b>PSG</b>	Poliszomnográfia (polysomnography)
<b>PSQI</b>	Pittsburgh alvásminőség index (Pittsburgh Sleep Quality Index)
<b>RDI</b>	Légzészavar index (respiratory disturbance index)
<b>REM</b>	Gyors szemmozgások (rapid eye movement)
<b>RERA</b>	Légzési erőfeszítést kísérő ébredési reakció (respiratory effort related arousal)
<b>RLS</b>	Nyugtalan láb szindróma (restless leg syndrome)
<b>SD</b>	Standard deviáció (standard deviation)
<b>SDB</b>	Alvásfüggő légzészavar (sleep-disordered breathing)
<b>SDNN</b>	Normál RR tartományok standard deviációja (standard deviation of normal RR-intervals)
<b>SHHS</b>	Alvás és egészséges szív tanulmány (Sleep Heart Health Study)
<b>TNF- <math>\alpha</math></b>	Tumor nekrosis faktor- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ )
<b>UARS</b>	felső légúti rezisztencia-szindróma (upper airway resistance syndrome)
<b>WHO</b>	Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization)

## 1 BEVEZETÉS (IRODALMI HÁTTÉR)

A krónikus betegségek pandémiája számos inter-és transzdiszciplináris kihívást jelent. Ma már tudjuk, hogy a különböző krónikus betegségekben szenvedők szakszerű ellátásában igen lényeges a komorbid állapotok felismerése, melyek kezelés nélkül tovább ronthatják a betegek életkilátását és életminőségét. A tartós gyógyszeres kezelések káros mellékhatásainak kiküszöbölésére szintén törekedni kell.

Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) kimutatása szerint az utóbbi 10 évben a krónikus megbetegedések vezetik a haláloki statisztikákat. 2008-ban a kardiovaszkuláris betegségek, a diabétesz és a daganatos megbetegedések voltak felelősek világszerte a halálesetek mintegy 63 százalékáért. A fejlett országokban a mortalitási és morbiditási statisztikák élén jelenleg is a szív-és érrendszeri betegségek állnak, melyekkel a metabolikus ill. daganatos eredetű krónikus betegségek esetén is számolni kell (1). A metabolikus betegségek közül a világszerte igen elterjedt, minden harmadik felnőttet érintő metabolikus szindrómában (2) kétszeres (3), míg a krónikus veseelégtelenségben - mely minden kilencedik felnőttet érint (4) -, ötszörös kardiovaszkuláris halálozást mutattak ki az átlagpopulációhoz képest (5). A daganatos megbetegedések közül az összes malignus betegség nagyjából 1%-át kitevő myeloma multiplexben is jelentős kardiovaszkuláris mortalitási rátával kell számolnunk (6).

A kardiovaszkuláris prevenció így kiemelkedő népegészségügyi feladat, melynek lényege a rizikófaktorok és prognosztikus tényezők feltárása, melyek alapján a veszélyeztetettség megállapítható, és az esetleges szövődmények kiküszöbölhetők. Ehhez fontos lenne ismernünk a kardiovaszkuláris megbetegedések hátterében húzódó számtalan és összetett patomechanizmust. A kardiovaszkuláris autonóm diszfunkciónak és a metabolikus eltéréseknek úgy tűnik, jelentős szerep jut a kardiovaszkuláris rizikó meghatározásában. A kardiovaszkuláris és a metabolikus eltérések között fennálló komplex, kétirányú kapcsolatot jelzi az egyre inkább elterjedőben lévő kardiometabolikus kockázat elnevezés is. A kardiovaszkuláris és a metabolikus rendszer harmonikus kölcsönhatása elengedhetetlen a szervezet homeosztázisának fenntartásához. Másrészt e szoros kapcsolatból adódik, hogy a káros hatások nyomán fellépő rendellenes működések oda-vissza hatnak egymásra, önröntő köröket, gyakori komorbid állapotokat létrehozva.

Az alvászavarok szerepére a kardiometabolikus megbetegedésekben csak a legutóbbi évtized során derült fény. Egyes feltételezések alapján az alvászavarok kapcsolódási pontot jelenthetnek a kardiovaszkuláris és metabolikus eltérések közötti bonyolult folyamatokban. Az obstruktív alvási apnoe és az alvás alatti periodikus lábmozgászavar esetében is igazolódott, hogy az átlagpopulációban fokozott kardiovaszkuláris rizikóval járnak együtt. Metabolikus szindrómában és vesetranszplantált betegek körében még nem vizsgálták ezen alvászavarok kardiovaszkuláris szerepét, holott előfordulásuk ezekben a betegcsoportokban kétféle háromszor gyakoribb, mint az átlagpopulációban (7-9). Nem tisztázott továbbá az sem, hogy milyen patomechanizmusokon át fejtik ki esetleges hatásukat. A myeloma multiplexben alkalmazott kortikoszteroid lövéskezelés mellékhatásaként fellépő szénhidrátanyagcsere-zavar szintén hozzájárulhat a kardiometabolikus rizikó fokozódásához.

## **1.1 Az obstruktív alvási apnoe és a kardiometabolikus rizikó metabolikus szindrómás betegekben**

### **1.1.1 Metabolikus szindróma**

A metabolikus szindróma (MetSyn) egy komplex anyagcsere betegség, amelynek négy fő komponense a centrális elhízás, a magasvérnyomás, az aterogén diszlipidémia (emelkedett trigliceridszint, csökkent HDL-koleszterinszint) és az inzulinrezisztencia. A MetSyn fogalmát klinikai megfigyelésekre alapozva Raven alkotta meg 1988-ban (metabolikus-X-szindróma), aki szerint a szindróma alapja az inzulinrezisztencia és a kompenzatorikus hiperinzulinémia volt (10). A szindróma jelentősége, hogy komponensei összefüggést mutatnak az emelkedett kardiovaszkuláris morbiditással, mindegyik tényező fontos rizikófaktora a koronáriabetegség kialakulásának. Emellett egyes feltételezések szerint a MetSyn a 2-es típusú diabétesz mellitus előállapotának tekinthető. Diagnosztikai kritérium rendszerei nemzetközi szervezetenként valamelyest eltérnek egymástól. A WHO (World Health Organization) ajánlásában (1998) a szénhidrátanyagcsere-zavar (glukóz-intolerancia és/vagy inzulinrezisztencia) a MetSyn

diagnózisának alapvető feltétele. Az NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III) kritériumrendszerben (2001) a centrális elhízás, a hipertónia, az emelkedett triglicerid és csökkent HDL-koleszterin szint és az emelkedett éhomi vércukorszint mind egyenrangú eltérések; három eltérés együttes jelenléte szükséges a MetSyn diagnoszához (11). Az IDF (International Diabetes Federation) 2005. évi kritériumrendszere a haskőrfogattal jellemzett centrális elhízást jelölte meg obligát kritériumként (12). A legutóbbi, 2009-ben publikált új n. harmonizációs kritériumrendszerben ismét mind az öt kóros eltérés egyenrangú (13).

A MetSyn gyakorisága kritérium rendszerenként különböző, a világ felnőtt lakosságának kb. 22-39%-ára terjed ki (2). Hazánkban is hasonló az arány az átlagpopulációban (14), míg az elhízott, illetve hypertoniás egyéneknél a MetSyn prevalenciája 68,5% volt (15).

A tünetegyüttes lényegéről és kialakulásának mechanizmusáról alkotott elképzelések az utóbbi évtizedben sokat változtak, az eredetileg bikauzális szindróma módosult, a patogenetikai utak palettája lényegesen kiszélesedett. Az inzulinrezisztencia és a glükóz intolerancia mellett tehát feltételezik, hogy a renin-angiotenzin-aldoszteron, ill. a hipotalamusz-hipofízis-mellékvese rendszer, a szimpatikus idegrendszer túlműködése, az aterogén diszlipidémia, az endoteliális diszfunkció, a peroxiszómaproliferátor aktivált receptorok, a genetikai predispozíció és a D-vitamin anyagcsere is szerepet játszanak a szindróma pathomechanizmusában. A legutóbbi évek kutatási eredményei bizonyították, hogy a centrális (viszcerális) zsírszövet meghatározó szerepet játszik a MetSyn kialakulásában, ugyanis ezen zsírszövet nem csupán zsírraktár, hanem bonyolult metabolikus és endokrin funkciót végző szerv (16). A MetSyn kategória klinikai hasznát és koncepcióját 2005-2006 táján számos erőteljes szakmai kritika érte. Az Amerikai és az Európai Diabétesz Társaság (ADA/EASD) közösen kiadott közleményében (17) még a létjogosultságát is megkérdőjelezte, azonban az ezzel kiváltott szakmai vitában körvonalazódott a jelenleg is elfogadott prediktív értéke a 2-es típusú diabétesz (18) és a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás tekintetében (3).

A sokasodó ismeretanyag kapcsán a jelentős paradigmaváltás mellett számos kórképről kiderült, hogy kapcsolatban állnak a MetSyn-val. Malignus tumorok, a depresszió, az Alzheimer-kór, a nem alkoholos eredetű zsírmáj, a krónikus obstruktív

tüdőbetegség mellett az obstruktív alvási apnoe is egy olyan kórkép, amely szoros összefüggést mutat a szindrómával.

## **1.1.2 Obstruktív alvási apnoe**

### **1.1.2.1 Leírás**

Az obstruktív alvási apnoe (OSA) az alvás alatti légzészavarok leggyakoribb formája, ezen kórképek kb. 80%-át teszi ki. Kulcsepizódja a felső légutak alvás alatti ismétlődő, részleges vagy teljes elzáródása, melynek következtében fellépő fokozódó belégzési erőfeszítés ellenére apnoe illetve hipopnoe alakul ki. Apnoe esetén a légzésben legalább 10 másodperces szünet áll be, míg a hipopnoe részleges légáramlás csökkenést jelent, melyeket minimum 3%-os oxigén-deszaturáció és/vagy mikroébredés követ (19). Az apnoe ill. hipopnoe obstruktív jellegű, amennyiben a zárt, ill. részlegesen zárt légutak ellenében belégzési erőfeszítés (effort) lép fel, ennek hiányában centrális apnoéről beszélünk. A légzési események átmeneti hipoxiához, majd a következményes szimpatikus aktiválódás miatt mikroébredésekhez, arousalokhoz vezethetnek, az alvás felszínessé, töredezetté válhat, alvásfragmentáció léphet fel.

Az OSA gyanúja általában a horkolás és a túlzott nappali aluszékonyság esetén merül fel. A horkolás jellemzően hangos és egyenetlen, további jellegzetes tünetek az alvás alatti légzéskimaradás, a nyugtalan alvás, a fulladásérzéssel vagy nehézlégzéssel kísért hirtelen ébredések, a szájszárazság, az alvás alatti nyálfolyás, az éjszakai izzadás és a nicturia. A betegek ébredéskor nem kipihentek, reggeli tompultságról, fejfájásról, csökkent koncentrációs képességről és szexuális zavarról számolnak be. A nem pihentető alvás következtében fellépő nappali neuropszichiátriai tünetek is jelentősek (kognitív hanyatlás, depressziós tünetek, teljesítménycsökkenés, memóriazavarok, koncentrációs nehézségek, életminőség-csökkenés), valamint kóros alváskészletés léphet fel, amelyek hozzájárulhatnak az OSA-s betegeknek tapasztalt fokozott közúti, munkahelyi baleseti kockázathoz, és a csökkent életminőséghez. Az obstruktív alvási apnoe szindróma (OSAS) az alvás alatti obstruktív apnoék és a kifejezett nappali aluszékonyság tünetegyüttesét jelenti (20). Nem ritka az OSA atípusos megjelenése sem,

amikor az OSA gyanúja a már kialakult kardiovaszkuláris megbetegedések kapcsán merül fel (**1. táblázat**).

**1. táblázat Az alvási apnoe klinikai tünetei - Dunai Andrea és mtsai nyomán (21)**

Típusos tünetek	Atípusos tünetek	Társuló klinikai jelek
Hangos, egyenetlen horkolás	Éjszakai palpitáció	Obezitás
Alvás alatti légzéskimaradás	Éjszakai bradyaritmia	Vaskos nyak
Nappali álmoság, aluszékonyság	Éjszakai angina pectoris	Szűk oropharinx
Fulladásérzéssel kísért, hirtelen ébredések	Éjszakai vérnyomás ingadozás	Hipertónia
Nyugtalan, nem frissítő alvás	Szorongás	Pangásos szívelégtelenség
Reggeli fejfájás, tompultság, szájszárazság	Depresszióra jellemző tünetek	Pulmonális hipertónia
Csökkenett koncentrációs képesség	Memóriaromlás	Cor pulmonale
Hangulatzavarok	Gastroesophageális reflux	Metabolikus szindróma
Éjszakai izzadás	Görcsrohamok	2-es típusú diabetes
Éjszakai test és végtagrángások	Libidócsökkenés	

Az OSA legfőbb rizikótényezői a férfi nem, a magasabb életkor, az elhízás és a kraniofaciális vagy felső légúti anatómiai rendellenességek. Potenciális rizikótényezőnek tekinthetők az örökletes tényezők, a dohányzás, az orrnyálkahártya-duzzanat és a diabétesz (22).

Az OSA gyanúja az előbbieken részletezett tünetek és klinikai jelek alapján felmerülhet. A felismerést kérdőívek segíthetik, melyek közül a Berlin-kérdőívet és az Epworth álmosági skálát használják leggyakrabban. A Berlin-kérdőív a magas rizikójú betegpopuláció kiszűrésére alkalmas az éjszakai és a nappali tünetek valamint az obezitás/magasvérnyomás jelenléte alapján. Az Epworth álmosági skála az egyik legjellemzőbb tünet, a nappali álmoság súlyosságának felmérését szolgálja.

Gyanú esetén az elsővonalbeli diagnosztikus eljárás a polyszomnográfias vizsgálat, amely az OSA súlyosság szerinti felosztását teszi lehetővé a klinikai gyakorlatban elterjedten használt apnoe-hypopnoe index (AHI) meghatározásával. Az AHI a légzésszünetek illetve légáramlás csökkenések átlagos számát jelöli alvásóránként. Korábbi vizsgálatokban a légzésszünetek és a légáramlás-csökkenések mellett a légzési erőfeszítést kísérő ébredési reakciót (RERA) is detektálják, és ezen három eltérés óránkénti számát adja meg a légzészavar index (respiratory disturbance

index (RDI)). Az óránként 5 és 15 közötti AHI/RDI enyhe, 15 és 30 közötti közepsúlyos, míg a 30 feletti AHI/RDI súlyos OSA-t jelöl (20).

Korábban a polyszomnografiával meghatározott OSA (AHI>5) előfordulási gyakorisága középkorú férfiaknál 24%-os, nőknél 9%-os volt, míg a férfiak 4%-nál, a nők 2%-nál társult ehhez kóros nappali aluszékonyság, amely kimeríti az OSAS jelenlegi diagnosztikai kritériumait (23). Az obezitás és az alvásfüggő légzészavarok közötti erős kóros kapcsolat lévén, az obezitás terjedésével az OSA prevalenciája is egyre nő, a jelenlegi előfordulásra vonatkozó adatok (második Wisconsin Sleep Cohort Study) alapján a 30 és 70 év közöttiek körében megközelítően a férfiak 13%-a, a nők 6%-a szenved minimum közepsúlyos OSA-ban (AHI $\geq$ 15), és a polyszomnografiás vizsgálatok egyharmadában találnak minimum enyhe fokú alvási apnoét (AHI $\geq$ 5) (24). Hazánkban még nem vizsgálták az OSA prevalenciáját, de egy országos, reprezentatív felmérésben (Hungarostudy 2002) a középkorú férfiak 37%-a, a nők 21%-a számolt be hangos, légzésszünetekkel járó horkolásról, amelyet az OSA legfőbb tünetének tartunk (25). Az OSA nagymértékben aluldiagnosztizált kórképnek számít (26).

Kezelésére számos módszer ismeretes. A terápia része minden esetben az életmódbeli tanácsadás. A fokozatos testsúlycsökkentés hatékonyan csökkentheti túlsúlyos betegeknél az OSA súlyosságát és a nappali álmoságot, valamint fontos felhívni a figyelmet az alkohol, az altatószerek és a szedatívumok kerülésére (különösen lefekvés előtt és a késődélutáni órákban), melyek növelhetik az ébredési küszöböt, csökkenthetik az izomtónust és a légzőközpont érzékenységet súlyosbítva az alvás alatti légzési eseményeket. Amennyiben az apnoék csak hanyattfekvő testhelyzetben jelentkeznek, ennek megakadályozásával (pl. pizsama hátára varrt teniszlabdával) is csökkenthető a betegség súlyossága. Enyhe, közepsúlyos esetben, illetve bizonyos anatómiai malformációk esetén speciális szájba helyezhető eszközök is használhatók. Ha tonsilla vagy egyéb garatképlet hipertrofia okozza a felső légutak szűkületét, műtéti megoldás jön szóba. A közepesen súlyos (más kardiovaszkuláris betegség jelenléte esetén) és súlyos alvási apnoe elsőként választandó kezelési módja az életmód változtatás mellett a folyamatos pozitív légúti nyomás (Continuous Positive Airway Pressure-CPAP) kezelés, mely a légutak mechanikai úton történő nyitva tartásával nemcsak az alvás alatti légzészavart szünteti meg, hanem javítja a nappali tüneteket és a

betegek életminőségét, illetve egyre több adatot ismerünk arra vonatkozóan is, hogy csökkenti a kardiovaszkuláris morbiditást és mortalitást.

### 1.1.2.2 Patofiziológia

Az OSA-val kapcsolatos patofiziológiai folyamatokat élénk irodalmi érdeklődés övezi. Még nem minden részlet tisztázott, de egyre több adat igazolja a szoros összefüggést az OSA és a különböző kardiometabolikus eltérések között. Normális alvás során non-REM fázisban a szimpatikus aktivitás, a vérnyomás és a szívfrekvencia csökkenése figyelhető meg, míg a vagus-tónus fokozódik az ébrenléthez képest, a szív- és érrendszer nyugalmi állapotban van, regenerálódik. Ezzel szemben OSA-s betegekben az éjszakánként akár több száz alkalommal előforduló felső légúti obstrukciók olyan akut kémiai, hemodinamikai, endokrin és metabolikus folyamatokat indíthatnak be, melyek megzavarhatják a kardiovaszkuláris és a metabolikus rendszer éjszakai nyugalmát, és a nappali működésekre is hatással lehetnek.

A belégzés során létrejövő intrathorakális nyomáscsökkenés, valamint a REM alvásfázisokra jellemző izomhipotónia az OSA-ra hajlamos betegnél a garat felső-középső részének (oropharynx) elzáródását váltja ki. A légúti okklúzió apnoéhoz vezet, amely alatt egyre növekvő mértékű hipoxia lép fel. A hipoxiát követően hiperkapnia alakul ki, ezzel párhuzamosan fokozódik a hiábavaló légzési izommunka. A parciális vérgáztenziók változását érzékelő nyúltvelői kemoreceptorok jelzése és a fokozódó belégzési erőfeszítés révén szimpatikus tónusfokozódás, mikroébredés következik be, amely a garatizomzat tónusának fokozása következtében megnyitja a garatot, így a levegő akadálymentesen bejuthat az alsó légutakba, ezzel helyreállítva az oxigéntenziót. Az ismételt elalvás és a következményes izomtónus csökkenés újbóli elzáródáshoz vezet, így jön létre az akut intermittáló hipoxia (27).



### ***1.1.2.2.1 Vegetatív diszfunkció***

A hipoxia révén a nyúltvelői kemoreceptorok ébresztő mechanizmusokat indítanak be, melyek nyomán hirtelen tovább növekszik a perifériás, a mellékvese és a vese eredetű szimpatikus aktivitás is, amely 20-40 Hgmm-es vérnyomás emelkedést idézhet elő. Reflexes szimpatikotóniát válthat ki az apnoe alatt az intrathorakális nyomásesés miatt hirtelen fellépő 15-40 Hgmm-es vérnyomás csökkenés is. A hipoxiás és hiperkapniás ciklusok oszcillációkat idéznek elő mind a szimpatikus, mind a paraszimpatikus idegrendszerben, melyek a szívritmust határozzák meg. Régebben az obstruktív apnoékkal a bradikardiát hozták összefüggésbe. Ennek okaként a széndioxid retenció következtében fellépő intrakraniális nyomásfokozódást ill. a hipoxia indukálta vagus-hatást feltételezték. Az apnoe befejeztével a bradikardiát a szimpatikus aktivitás kiváltotta tachycardia válthatja fel, létrehozva az ún. bradycardia-tachycardia swing-et, amely az akut szívhalál veszélyének megnövekedésével jár. Legújabban kimutatták, hogy a szívfrekvencia az obstruktív apnoék alatt emelkedhet, csökkenhet vagy maradhat változatlan a vegetatív egyensúly, valamint a tüdőterfogat és -átáramlás alakulása szerint. A szimpatikus tónus fokozódása növeli az arritmogén történések előfordulásának valószínűségét.

A fokozott szimpatikus aktivitás gyakori manifesztációja a megnövekedett katekolamin szint. Egy közelmúltban megjelent tanulmányban szignifikánsan magasabb katekolamin szinteket találtak normotenzív OSA férfiakban a korban, testtömeg indexben (BMI) egyeztetett nem OSA-s férfiakhoz képest. (28) Az efferens szimpatikus idegi aktivitást a peroneus ideg izomfasziculuszába szúrt mikroelektrodával szokták mérni, amely egy elterjedten használt invazív módszer a szimpatikus hatások vizsgálatára (nyugalmi szimpatikus izom-ideg aktivitás - MSNA). OSA-s betegekben emelkedett volt az MSNA aktivitás a normotenzív kontroll csoporthoz képest (29).

A fokozott szimpatikus tónus szerepet játszhat a szívelégtelenség, a metabolikus megbetegedések és főképp a hipertónia patogenezisében. Az intermittáló hipoxia nyomán a kemoreceptorok, míg a fokozott szimpatikus tónus nyomán a baroreceptorok érzékenysége csökkenhet, károsodhat, így sérülhetnek a szimpatikus illetve paraszimpatikus reflexfolyamatok, melyek a szövetek megfelelő oxigénellátásáért

felelősek a vérnyomás- ill. a szívfrekvencia szabályozása által. A szimpatikus/paraszimpatikus szabályozás sérülését nevezzük kardiovaszkuláris autonóm diszfunkciónak vagy kardiovaszkuláris autonóm neuropátiának (CAN).

A CAN egy igen komplex tünetegyüttes. A paraszimpatikus rostok károsodása általában korábban és kiterjedtebb formában jelentkezik, mint a szimpatikus neuropátia. Egyik legjellemzőbb tünete a nyugalmi tachycardia, mely gyorsítja az ateroszklerózis progresszióját ill. a balkamrai működés károsodásához, kezdetben diasztolés majd szisztolés funkciózavarhoz vezet. Ezenkívül a QT-távolság megnyúlás jellemzi, amely aritmiához vezethet. CAN jelenléte esetén az ortosztatikus hipotónia, a miokardiális iszkémia és infarktus is gyakran tünetmentes. Jelentősége, hogy a súlyosabb kardiovaszkuláris kimenetellel számos megbetegedésben kapcsolatot mutat.

#### ***1.1.2.2 Szívfrekvencia-variabilitás***

A szimpatikus és paraszimpatikus reflexfolyamatok, a kardiovaszkuláris rendszer fő „mozgatórugóját” a szívét is érintik. Hatásukra a szív nem az ingerületképző rendszer, a szinuszcsomó saját, változékonyság nélküli frekvenciáján ver, hanem a szívritmus teljesen nyugodt körülmények között egészséges emberben is ún. „kvázi periodikus” ingadozásokat mutat. Az EKG két szomszédos R hulláma között eltelt időt RR intervallumnak nevezik, melyet millisecundumban (msec) mérünk. Az egyes RR intervallumok hossza tehát nem pontosan annyi, mint amennyire a pulzusszám alapján következtethetünk, hanem csak megközelíti azt, sajátos periodicitást mutatva. Az egyik ilyen jellemző periodicitás neve légzési aritmia, amely a léggzéssel párhuzamos: beléggzéssel egyre gyorsul a szívritmus, csökkennek az RR intervallumok, kiléggzéssel pedig pont fordítva, lassul a szívritmus és nőnek az RR intervallumok. Hasonló jelenség a baroreceptorreflex is, mely során a megnövekedett vérnyomásra válaszul lecsökken a szívfrekvencia, növekszenek az RR intervallumok. A szívfrekvencia-variabilitás (HRV) tehát a szinuszcsomó vegetatív idegrendszeri szabályozásának hatására létrejövő élettani aritmia. A szívütések közötti időintervallumok változékonyságának vizsgálatával a szimpatikus és a paraszimpatikus hatásokra lehet következtetni, a változékonyság csökkenése a vegetatív szabályozás károsodására utalhat.

A HRV jelentősen beszűkült magasvérnyomásban, depresszióban, szívelégtelenségben és dilatatív kardiomiopátiában is (30). Miokardiális infarktust

követően a beszűkült HRV jelentős prognosztikai markernek tekinthető mind a szívritmuszavar, mind a hirtelen szívhalál kialakulására nézve (31; 32). Jelenléte krónikus vese- és májelégtelenség, valamint diabetes mellitus esetén is kb. 5-szörös mortalitási rizikóval jár (10).

A kardiovaszkuláris szabályozás károsodása OSA betegekben is ismert. Legkorábban az OSA-hoz társuló autonóm diszfunkciót kardiovaszkuláris reflextesztek segítségével vizsgálták (33). Később az OSA-s páciensekben emelkedett MSNA-t és plazma katekolamin szinteket találtak mind alvás alatt, mind pedig napközben, amelyek a szimpatikus aktivitás fokozódására utalhatnak. (29; 34) Az idő-és frekvencia tartománybeli HRV paraméterek elemzése során a fokozott szimpatikus aktivitás mellett (35; 36) a paraszimpatikus aktivitás zavara is igazolódott (34; 37). Aydin és munkatársai a 24 órás Holter-EKG vizsgálat során csökkent SDNN értékeket találtak enyhe, illetve súlyos apnoéban (20-as AHI törésponttal) a normál kontroll csoporthoz képest egyébként egészséges obesez férfiakat vizsgálva (38). A rövid távú, ébrenlétben történő, illetve a hosszú távú, 24 órás HRV analízisekkel foglalkozó tanulmányokban általában csökkent HFP-ről, és emelkedett LFP-ről (illetve LF/HF hányadosról) számoltak be, utalva a paraszimpatikus szabályozás csökkenésére illetve a fokozott szimpatikus túlsúlyra apnoés betegekben az egészséges kontrollokhoz képest (35; 39; 40). Hasonló eredményre jutottak az apnoés betegek autonóm funkcióját a poliszomnográfias vizsgálattal egy időben vizsgáló kutatók is (41; 42) illetve azok is, akik a légzésre történő korrekciót követően elemezték a fő spectrális indexeket a különböző alvástádiumokban az OSA-s és a nem OSA-s pacienseket összehasonlítva (36; 43).

A CPAP hasznáról a HRV változások tekintetében még nem áll rendelkezésre adat. OSA-s páciensekben a Valsalva-teszttel mért baroreflex szenzitivitás és a nitrogén-oxid produkció CPAP használata során javulást mutatott (44).

Bár az eredmények nem egyértelműek, valamint a metodika és a vizsgált betegcsoportok is különböznek, néhány kutatócsoport szerint olyan szoros kapcsolat van a szívfrekvencia-változások és az alvás alatti rendellenes légzési események között, hogy a HRV analízis akár az OSA egyik szűrővizsgálati módszerének is tekinthető (45).

### ***1.1.2.2.3 Egyéb patofiziológiai mechanizmusok***

Az intermittáló hipoxia és a szimpatikus aktivitás fokozódásával számos kóros metabolikus és gyulladási folyamat aktiválódik. A cirkuláló adrenalin, noradrenalin és angiotenzin II megnövekedett szintje nyomán inzulinrezisztencia alakulhat ki a májban, az izom –és a zsírszövetben. A hipoxia és az alvásfragmentáció emellett valószínűleg a hipotalamus-hipofízis-mellékvese tengely aktivációjához vezet, mely megemelkedett kortizolelválasztáshoz vezethet. A rendellenes kortizolelválasztás rontja a glukózmétabolizmust, hiszen a kortizol gátolja a  $\beta$ -sejtek inzulinszekrúcióját, valamint serkenti a hepátikus glukózprodukcíót (fokozódik a glukoneogenezis), és perifériás inzulin rezisztenciát hoz létre. A zsírszövetben fellépő hipoxia szintén számos kóros folyamatot indíthat be, többek közt a lipolízist, a makrofág infiltrációt, az adiponektin csökkenést, a leptin emelkedést, sejthalált, endoplazmás retikulum stresszt, mitokondrium diszfunkciót, melyek mind az inzulinrezisztencia kialakulása felé hatnak (46). A Sleep Heart Health Study-ban (SHHS) az alvásfüggő légzészavarok súlyossága a kortól, a nemtől, a BMI-től és a haskorfogattól független kapcsolatot mutatott az inzulinrezisztenciával és a csökkent glukóztoleranciával (47). Az AHI értékének eggyel való emelkedése 0,5%-kal magasabb inzulinrezisztencia értékkel járt együtt (48).

Az intermittáló hipoxiát követő reoxigenizációs fázisokban nagy mennyiségben szabadulnak fel reaktív oxigénradikálok, melyeket az antioxidáns kapacitás nem tud eliminálni, így oxidatív stressz alakul ki, gyulladási mechanizmusok indulnak be. Az OSA-hoz leggyakrabban az NF- $\kappa$ B és a HIF-1 $\alpha$  transzkripciós faktorok fokozott átírása kapcsolódik, melynek következtében az immunsejtek (neutrophil granulocyták) és az általuk termelt gyulladási citokinek szintje (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-18, CRP) megemelkedik a vérben. A CPAP kezelés hatékony lehet ezek csökkentésében (49). Emellett számos leukocita adhéziós molekula átírása is fokozódik (VCAM-1, E-szelektin, ICAM-1), melyek kapcsolódási pontot jelentenek az endotél diszfunkció, az ateroszklerózis és a metabolikus eltérések felé (50).

### 1.1.2.3 Kardiovaszkuláris jelentőség

Az OSA legfontosabb klinikai jelentőségét a kiemelkedően magas a szív-és érrendszeri morbiditás és mortalitás adja (51). Az előző fejezetekben részletezett folyamatok mindegyike hozzájárulhat a kardiometabolikus eltérésekhez, de a pontos mechanizmus még nem tisztázott. Epidemiológiai, obszervációs és intervenciós vizsgálatok igyekeztek felfedni az OSA szerepét a kardiovaszkuláris betegségekben. Vizsgálták egyrészt az átlagpopulációban, másrészt keresték esetleges additív rizikófaktorok hatását más kardiovaszkuláris megbetegedéshez társulva. Harmadrészt az OSA hatékony eszközös terápiája, a CPAP kezelés hatását vizsgálták különböző kardiovaszkuláris paraméterekre, amely indirekt módon bizonyítékot szolgáltat az OSA és a kardiovaszkuláris megbetegedések közötti kapcsolatra. Több nemzetközi vizsgálatban szoros összefüggést találtak az OSA jelenléte, ill. súlyossága és a kardiovaszkuláris betegségek közül a szisztémás (52) és pulmonális hipertónia (53), a pangásos szívelégtelenség (54), a szívritmuszavarok (55), az iszkémiás szívbetegség (56) és a stroke (57) kialakulása valamint progressziója között. Másrészt ezekben a körképekben szintén igazolt az OSA emelkedett prevalenciája.

Egyelőre vitatott, hogy az OSA hozzájárul-e önállóan, a konvencionális kardiovaszkuláris rizikófaktoroktól függetlenül is a kardiovaszkuláris megbetegedések patogeneziséhez, figyelembe véve, hogy a legtöbb rizikófaktor közös (obezitás, idősebb életkor, férfi nem, inzulinrezisztencia, testmozgás hiánya, alkoholfogyasztás és dohányzás). Az OSA nagy epidemiológiai követéses vizsgálatokban független időbeli kapcsolatot mutatott a szisztémás hipertóniával, a cerebrovaszkuláris betegségekkel mindkét nemből, valamint idáig férfiaknál sikerült igazolni az OSA és a szívelégtelenség ill. a koszorúérbetegség közti független kapcsolatot (58) (**2. táblázat**). A kardiometabolikus betegségek és az OSA között feltehetően kétirányú komplex kapcsolat van.

**2. táblázat Az OSA és a kardiovaszkuláris megbetegedések kapcsolata epidemiológiai, poliszomnográfiai alkalmazó vizsgálatok eredményei alapján**

	Keresztmetszeti (prevalencia)		Követéses (incidencia)	
	Korrigálatlan	Korrigált	Korrigálatlan	Korrigált
Szisztémás hipertónia	Van	Van	Van	Van
Szívégtelenség	Van	Van	Férfiaknál	Férfiaknál
Szívrítmuszavarok				
Bradiaritmia	Nincs	Nincs	NÁ	NÁ
Pitvarfibrilláció	Van	Van	NÁ	NÁ
Kamrai ektópiák	Van	Van	NÁ	NÁ
Cerebrovaszkuláris betegségek	Van	Van	Van	Van
Koszorúérbetegség	Van	Van	Férfiaknál	Férfiaknál

Korrigált = többváltozós analízisben az összes ismert társváltozóra történő korrekcióval; Van = szignifikáns kapcsolat áll fenn; Nincs = nem áll fenn szignifikáns kapcsolat; NÁ = nem áll rendelkezésre adat

(51) 1. táblázata alapján, módosítva, aktualizálva

Az OSA-val kapcsolatos emelkedett kardiovaszkuláris rizikó tehát nem vitatott. Kiely és munkatársai 2000-ben 114 egymást követő beteget vizsgálva megállapították, hogy az OSA-tercilesek nem különböztek a Framingham-féle koszorúérbetegség és stroke rizikóban, viszont átlagosan minden OSA csoportban 30%-os volt a 10 éven belül bekövetkező kardiovaszkuláris esemény valószínűsége (20% felett már nagy kockázatról beszélünk) (59). A „Hungarostudy 2002” nevű hazai vizsgálatban a hangosan, légzésszünetekkel horkolók (leggyakoribb OSA tünetet hordozók) kardiovaszkuláris rizikója és az egészségügyi ellátás igénybevétele fokozott volt az egyenletesen illetve nem horkolókhöz képest (60).

**1.1.2.3.1 Az obstruktív alvási apnoe és a koszorúérbetegség kapcsolata**

Az OSA-val kapcsolatos patomechanizmusok feltehetően mind összefüggésben állnak az endoteliális diszfunkcióval. Az endoteliális diszfunkció és a következményes ateroszklerózis a legfontosabb közvetítő faktorok a koszorúérbetegség kialakulása felé. A legtöbb vizsgálatban az OSA független kapcsolatot mutat az endoteliális

diszfunkcióval, és kimutatták, hogy a CPAP kezelés szignifikánsan javítja az endotél funkciót (61). Namtvedt és munkatársai egy populációs alapú keresztmetszeti vizsgálatban pozitív korrelációt találtak az OSA súlyosság és az endoteliális diszfunkció mértéke között az obezitásra ill. egyéb konvencionális kardiovaszkuláris rizikófaktorokra történő korrekciót követően is (62).

Az OSA-s betegeknél tehát az koszorúérbetegség rizikó emelkedett (63). Az miokardiális iszkémia jeleként fellépő ST-depresszió gyakorisága és időtartama nőtt az OSA súlyosbodásával és az oxigén deszaturáció mértékével (64). A koronária meszesedés is összefüggést mutatott az OSA jelenlétével és súlyosságával korra, nemre történő korrekciót követően is, klinikailag jelentős koszorúérbetegségben nem szenvedő betegeknél (65). Figyelemre méltó, hogy OSA-s betegekben az akut miokardiális infarktus és a hirtelen szívhalál előfordulási maximuma az első ébren töltött órára esik, míg a normál populációban mélypont van ebben az időszakban (66).

A SHHS keresztmetszeti analízise alapján, amelyben 6424 személyt vizsgáltak otthoni poliszomnográfiaival, a legmagasabb AHI kvartilisbe ( $AHI \geq 15$ ) tartozó betegeknek enyhén emelkedett volt a koszorúérbetegség rizikója (OR 1,27 [95% CI 0,99–1,62]) a legalacsonyabb AHI kvartilishoz képest a társváltozóktól függetlenül (54). A SHHS követéses vizsgálatában az OSA szignifikáns prediktora volt a koszorúérbetegségnek (akut miokardiális infarktus, revaszkularizáció, szívhalál) 40 és 70 év közötti férfiakban, viszont 70 feletti férfiaknál illetve a nőknél nem állt fenn ez az összefüggés (58). A 40 és 70 év közötti, kiinduláskor közép súlyos, ill súlyos apnoés férfiak koszorúérbetegséggel kapcsolatos halálozása 70%-kal meghaladta a kezdetben enyhe illetve nem apnoés férfiakét (56). Egy kisebb vizsgálatban ( $n=1500$ , 3év), enyhe apnoe esetén is emelkedett volt a koszorúérbetegség rizikó (67).

A CPAP kezelést hatékonynak találták az ST depresszió csökkentésében (68), valamint az ateroszklerózis korai jeleinek visszafordításában. Átlagosan négy hónap CPAP használat után a carotis és az aorta intima media vastagsága és a katekolaminok szintje csökkent a kontroll személyekkel összehasonlítva (69). Milleron és munkatársai 54 koszorúérbetegségben és OSA-ban ( $AHI \geq 15$ ) egyaránt szenvedő páciensnél kimutatták, hogy a CPAP-pal kezelt csoportban szignifikánsan csökkent a kardiovaszkuláris halálozás, az akut koronária szindróma előfordulása és a szívelégtelenség miatti hospitalizáció a CPAP-pal nem kezeltékhez képest (70). Az

egyik legnagyobb obszervációs vizsgálatban Marin és munkatársai a 10,1 éves átlagos követés során súlyos kezeletlen OSA-ban ( $AHI \geq 30$ ;  $n=235$ ) több halálos (1,06 vs 0,3/100 páciens év;  $p=0,0012$ ) és nem halálos kardiovaszkuláris eseményt (2,13 vs 0,45/100 páciens év;  $p<0,0001$ ) detektáltak a korra, nemre és testsúlyra egyeztetett kontroll csoporthoz képest. Az eseményráta a CPAP-pal kezelt súlyos apnoéokban ( $n=372$ ) nem különbözött szignifikánsan a kontrollcsoportétól, ami alapján feltételezhető a CPAP kezelés mortalitást csökkentő hatása (71).

Úgy tűnik az OSA rizikófaktora a koszorúérbetegség kialakulásának és a koszorúérbetegséggel összefüggő halálzásnak. A kardiovaszkuláris betegségek és az OSA kapcsolatát feltáró eredmények nők esetében kevésbé erősek a férfiakkal végzett vizsgálatokhoz képest, emiatt hangsúlyozandó a nemi különbségek befolyásoló hatására vonatkozó további vizsgálatok szükségessége.

#### 1.1.2.4 Nemi különbségek

Az OSA-t sokáig „férfi” betegségnek tartották. Az fordulópontot az első populációs alapú vizsgálat jelentette 1993-ban (23). Ezt követően fény derült rá, hogy az OSA a nők körében sem ritka, az átlagpopulációban prevalenciája minimum 2%-os, a férfi-nő arány: 2-3:1-hez (72). A klinikai betegpopulációban ez az arány jóval magasabb: 8-10:1-hez (73). Fontos megjegyezni, hogy az OSA-ra vonatkozó vizsgálatok 75%-át férfiak körében végezték (74). Annak magyarázata, hogy miért ennyire aluldiagnosztizált kórkép az OSA nők körében, még nem teljesen tisztázott.

A demográfiai adatok alapján az életkor előrehaladtával a férfiakban lineárisan nő az OSA prevalenciája (72), míg nőkben a menopauzáig enyhébben, majd ezt követően meredekebben emelkedik az előfordulás valószínűsége (75). A Wisconsin Sleep Cohort Studyban az ugyanakkora AHI súlyosság esetén a nők BMI-je magasabb volt a férfiakéhoz képest (76). Egy másik kutatócsoport szintén magasabb BMI értékeket, idősebb életkort és enyhébb OSA súlyosságot talált nőknél a férfiakkal összehasonlítva (77). Az SHHS eredményei alapján nőknél gyenge korreláció igazolódott az OSA súlyossága és a BMI között, valószínűsítve, hogy a testsúlycsökkentés kisebb mértékű javulást jelenthet az AHI értékekben a férfiakhoz hasonlítva (78).



Az OSA patofiziológiáját tekintve nemi eltéréseket találtak a felső légút anatómiai és funkciós szerkezetében, a test zsíreloszlásában, a légzésszabályzásban és a hormonális eltérésekben is (79; 80). A PSG-s adatok alapján úgy tűnik az apnoe kevésbé súlyos fokú nőknél, az AHI átlagos értéke alacsonyabb, gyakoribbak a részleges okklúziók, rövidebb ideig tartanak a légzési események, míg az oxigén deszaturációban nem találtak különbséget a nemek között. Nőkre jellemzőbb a kizárólag REM alvásban fellépő OSA és a felső légúti rezisztencia szindróma (UARS) is. Az UARS fő kísérő jelensége a RERA, mely ugyanúgy az alvás feltöredeződéséhez vezet, de nem jelenik meg az AHI-ban. Egyes kutatók szerint valószínűleg az áll nőknél az alacsonyabb AHI háttérben (81; 82).

Érdekesek továbbá az OSA tünettanához kapcsolódó nemi különbségek. Az SHHS-ban a nők két-háromszor ritkábban említették az OSA tipikus tüneteit (horkolás, légzéskimaradás, fulladásérzéssel kísért felriadások), a nappali aluszékonyság helyett nappali fáradtságot, kimerültséget, energia hiányt, elalvási, átalvási nehézségeket és inszomniás tüneteket panaszoltak (83). Nőknél enyhébb apnoe esetén is nagyobb arányban léptek fel reggeli fejfájásos, depressziós és szorongásos tünetek a férfiakkal összehasonlítva (76). Feltehetően a nem specifikus tünettan miatt is marad diagnosztizálatlan a nők OSA-ja, a klinikusok inkább mentális betegségekre vagy hipotireózisra gondolnak (84).

Az OSA kardiovaszkuláris hatásának nemi különbségeivel kapcsolatosan megoszlanak a vélemények az irodalomban. Klinikai tanulmányokban női OSA betegekben a krónikus obstruktív tüdőbetegség, a depresszió, a hipotireózis és az artropátia szignifikánsan gyakoribb komorbiditás volt, mint a férfiaknál. Férfi OSA betegeknel a koszorúérbetegség fordult elő gyakrabban, illetve a kardiovaszkuláris rizikó volt magasabb, mint a nőknél (80). Egy nagy klinikai kohort vizsgálat keresztmetszeti elemzése alapján a közepesen obese OSA-s férfiaknál a magasvérnyomás prevalenciája kétszeres volt az OSA-s nőkhöz képest (85). A SHHS-ban nem volt a nemek között különbség a magasvérnyomás prevalenciájában és incidenciájában OSA-s betegekben (52; 86), míg egy szintén populációs alapú eset-kontroll vizsgálatban a férfiaknál az OSA és a magasvérnyomás között szorosabb kapcsolatot találtak, mint nők esetén (87). Az OSA középkorú férfiaknál szignifikáns prediktora a koszorúérbetegség kialakulásának az SHHS prospektív elemzésében, míg

70 év feletti férfiaknál és a nők körében nem találtak ilyen összefüggést (58). A kardiovaszkuláris betegségek és az OSA kapcsolatát feltáró eredmények kevéssé erősek a nőknél, általában alacsonyabb kardiovaszkuláris rizikóról számolnak be. A nők nagyobb sebezhetőségére utal azonban, hogy egyes kutatók szerint a közepsúlyos alvási apnoéhoz súlyosabb endotél diszfunkció társul nőknél, mint férfiaknál (88). Ezenkívül figyelemre méltó még az is, hogy egy a közelmúltban közölt vizsgálatban, ahol 47 OSA-s CPAP-ra állított nőbeteget és 293 férfibeteget követtek, a mortalitási ráta nőknél több mint 3-szoros volt a férfiakhoz képest. A megnövekedett mortalitás független volt a kiindulási kortól, a CPAP használatától, a minimális oxigénszaturációtól, viszont nem volt független a Charlson-féle komorbiditástól (89). Korábban Young és munkatársai is magasabbnak találták az 5 éves halálozási rátát az 5-nél magasabb AHI-jú nők körében az ugyanilyen apnoe súlyosságú férfiakhoz képest (90). Az eredmények tehát nem egységesek, további vizsgálatok szükségesek az OSA és a kardiovaszkuláris rizikó nemi különbségeinek tisztázására.

Az OSA-hoz társuló HRV változások területén, úgy tűnik, szintén jelentős nemi különbségek vannak. A második SHHS-ban 436 nem dohányzó, normotenzív, kardiovaszkuláris megbetegedésben és cukorbetegségben nem szenvedő egyént választottak ki a teljes mintapopulációból. 288 páciensnek sikerült megfelelő minőségű EKG-t rögzíteni, akik közül 67 fő volt nő. Öt perces szegmenseket elemeztek minden alvásstádiumban és ébrenlétben is. Férfiaknál az átlagos RR távolságok negatívan korreláltak - korra és BMI-re történő korrekciót követően - az RDI-vel minden alvásstádiumban és ébrenlétben is, a HFP értékek pedig ébrenlétben korreláltak az RDI-vel, míg nőknél ezek az összefüggés nem álltak fenn. Nőknél egyedül az LF/HF hányados korrelált pozitívan az RDI-vel, de csak felületes alvásban (43).

### **1.1.3 Az obstruktív alvási apnoe és a metabolikus szindróma kapcsolata**

Az OSA és a MetSyn közötti epidemiológiai kapcsolatot számos vizsgálatban igazolták ezidáig. Az OSA prevalenciája MetSyn-ban 50-60 %-os mind a középkorú, mint az idősödő korosztály esetén. (7; 91; 92) Néhány kis esetszámú eset-kontroll vizsgálat alapján az apnoés férfiaknál 9,1-szer (NCEP-ATPIII kritériumok alapján) (93),

ill. 5,9-szer (IDF kritériumok alapján) nagyobb volt az MetSyn-ra vonatkozó kockázat a nem apnoés kontroll csoporthoz képest (94). Legutóbb a Mayo klinikán lezajlott, polisznomnográfát alkalmazó vizsgálatban (n=250) az OSA-s betegek 60%-ánál diagnosztizáltak MetSyn-t, míg nem MetSyn-s betegek 40%-a szenvedett OSA-ban (p=0,004) (95). Ezek alapján kétirányú komplex kapcsolat valószínűsíthető a két betegség között.

A metabolikus szindróma egyes komponensei (obezitás, diszlipidémia, hipertónia, inzulinrezisztencia) és az alvási apnoe között szoros kapcsolat van. Az obezitás valószínűleg az OSA egyik legjelentősebb rizikótényezője. A testsúly 10%-os gyarapodása hatszorosára emeli a közepes vagy súlyos fokú SDB kockázatát, 10%-os fogyástól pedig az AHI 26%-os csökkenése várható (96). Az elhízástól függetlenül is kapcsolatot találtak az aterogén diszlipidémia és az éjszakai intermittáló hipoxia (oxigén-deszaturációs indexsel jellemezve) között egy nagy betegszámú (2000 fős) keresztmetszeti vizsgálatban (97). A legtöbb bizonyítékunk az OSA és a szisztémás hipertónia kapcsolatáról van. Az OSA az emelkedett szisztolés és diasztolés vérnyomással, a non-dipper és a gyógyszerrezisztens hipertóniával is független kapcsolatot mutat (98-100). A SHHS-ban (6132 résztvevővel) a súlyos apnoés páciensek között a legalsó AHI-kategóriához (AHI<1,5/óra) képest 1,37-nek találtak az hipertóniára vonatkozó esélyhányadost (95%-os fiducia intervallum-CI: 1,03-1,83, p<0,005) a társváltozókra történő korrekciót követően (86). Követve a normotenzív betegeket az OSA súlyosság és a hipertónia között nem maradt szignifikáns a kapcsolat, ha a BMI-re is korrigáltak (101). Ezzel ellentétben a Wisconsin Sleep Cohort Study-ban a négy éves követés során az OSA a hipertónia független szignifikáns prediktorának bizonyult. (52). Normotenzív OSA-s betegeknél a CPAP kezelés hatására a vérnyomás csekély (1,3-5,3 Hgmm közötti), de szignifikáns mértékben csökkent (102). Súlyos apnoében, nappali aluszékonyságban és terápia rezisztens hipertóniában szenvedőknél jó CPAP compliance esetén még jelentősebb eredményekről számoltak be (103). Ezen eredmények alapján a nemzetközi hipertónia ajánlások az OSA-t a hipertónia kialakulásában jelentős tényezőnek tekintik (104). Az OSA és a szénhidrátanyagcsere változások kapcsolatával szintén számos tanulmány foglalkozik, mivel az OSA-s betegek átlagosan 40%-a szenved 2TDM-ben, és az obez 2TDM betegeknél akár 86%-os is lehet az OSA prevalenciája (105). Az obezitástól és egyéb rizikófaktoroktól

független kapcsolatot is találtak az alvásfüggő légzészavarok és a 2TDM között (106). Az önbecslésen alapuló alvásparaméterek közül a horkolás – mint az OSA egyik legjellemzőbb tünete – kapcsolatot mutatott a kóros oGTT eredményekkel és a magasabb HbA<sub>1c</sub> szintekkel (107). A Nurses's Health Study kohort vizsgálatban az alkalmanként és rendszeresen horkoló nővérek körében nagyobb volt a 2TDM kialakulásának a kockázata, mint a nem horkolóknál, függetlenül a kortól és a BMI-től, 10 éves követés során (108). A PSG-s eredményeket tekintve az SHHS-ban szignifikáns kapcsolatot találtak az alvás alatti oxigén deszaturáció illetve az emelkedett éhomi és a terhelést követő kétórás plazma glükóz koncentráció között. Az OSA súlyossága az obezitástól független kapcsolatot mutatott az inzulin rezisztenciával (109). A Wisconsin Sleep Cohort tanulmányban (n=1387), a négy évig tartó követés során azonban nem találtak különbség az enyhe, közepes és súlyos OSA-s betegek között a cukorbetegség incidenciájában (110). A CPAP szénhidrátanyagcserére kifejtett hatásának vizsgálata során nem diabéteszes betegekben kétnapos CPAP kezelés után a közepsúlyos és a súlyos OSA-s pácienseknél az inzulin szenzitivitás javulását figyelték meg, mely hatás három hónapig fennmaradt a normál testtömegű pácienseknél (111; 112).

Összefoglalva számos MetSyn paraméter kapcsolata igazolódott az OSA-val az obezitástól függetlenül is. Normál testtömegű személyekben is a diszlipidémia, a magasvérnyomás, ill. metabolikus eltérések közül minimum kettő jelenléte is független kapcsolatot mutatott az OSA súlyosságával (113). Egyes szerzők mindezek alapján az alvási apnoét a metabolikus szindróma egyik megnyilvánulásának tartják (114). Az alvásirodalomban jól ismert „Z-szindróma” fogalmának bevezetését 15 éve javasolták először, mely a MetSyn négy eltérésén kívül ötödikként az alvászavarokat jelölte meg (115). A MetSyn második legfontosabb prediktorának az obezitás után az alvászavarokat feltételezik a szerzők, amelynek modellbe való bevitelével jobban megérthető a MetSyn, a diabétesz és a kardiovaszkuláris megbetegedések közötti bonyolult kapcsolat. A MetSyn és az OSAS átfedő tünetei és klinikai jelei szintén a két kórkép kapcsolatát valószínűsítik.

#### **1.1.4 Az obstruktív alvási apnoehez kapcsolódó kardiometabolikus eltérések metabolikus szindrómában**

Kardiovaszkuláris megbetegedéseknél az OSA-ról feltételezhető - patofiziológiájának ismeretében -, hogy jelenléte tovább fokozza a kardiometabolikus kockázatot. MetSyn-ban ez az additív kardiometabolikus rizikó fokozó hatás még nem tisztázott, habár ezzel a kérdéssel már korábban is több munkacsoport foglalkozott.

A metabolikus paraméterek tekintetében egy kis esetszámú eset-kontroll tanulmányban az OSA-s MetSyn-s betegcsoportban szignifikánsan alacsonyabb HDL-koleszterin, míg magasabb triglicerid és hemoglobin koncentrációt mértek a nem MetSyn-s túlsúlyos kontroll csoporthoz képest. Az OSA-s és nem OSA-s csoport nem különbözött egymástól a konvencionális kardiovaszkuláris rizikófaktorokban (kor, BMI, haskörfogat, LDL-koleszterin szint, HOMA-index) (116). Drager és mtsai 152 konsekutívan beválasztott, újonnan diagnosztizált MetSyn-s beteg polyszomnográfias adatai alapján a súlyos-középsúlyos OSA prevalenciáját 60%-osnak találták. Az OSA jelenléte, súlyossága és a minimális oxigén szaturáció független kapcsolatot mutatott két MetSyn kritériummal, a kóros triglicerid és glükóz szintekkel, továbbá a magasabb koleszterin/HDL aránnyal, a húgysav- és a CRP értékekkel (92). Ugyanez a munkacsoport egy másik vizsgálatában kimutatta, hogy az OSA jelenléte emelkedett glükóz és HbA1c értékekkel jár együtt, mely utóbbi független kapcsolatban áll az AHI-val (117).

A CPAP hatását ebben a betegcsoportban Sharma és munkatársai vizsgálták egy randomizált keresztezett (cross-over) elrendezésű vizsgálatban. A három hónapos terápiás CPAP kezelést, egy hónapos kimosási szak követte a következő három hónapos placebo sham-CPAP-os periódus előtt. A CPAP kezelés során szignifikánsan csökkent a vérnyomás, a HbA1c, a triglicerid és az összkoleszterin koncentráció, valamint nőtt a HDL/össz-koleszterin hányados a sham-CPAP periódushoz képest. A CPAP-os vizsgálati ágon emellett szintén csökkent a BMI, a viscerális és a szubkután zsírszövet vastagsága is, melyet a szerzők a CPAP kezelés következtében fokozódó fizikai aktivitásnak is tulajdonítottak. Ezen vizsgálat betegei korábban nem szedtek gyógyszert metabolikus eltéréseikre és kardiovaszkuláris betegségekben sem szenvedtek, amelyek

alapján egy igen szelektált OSA populációról van szó (118). Hoyos és munkatársai obez, nem cukorbeteg OSA-s férfiakat vizsgáltak 12 hétig tartó terápiás vs. sham-CPAP kezelés során, ezt követően mindkét csoport még 12 hét terápiás CPAP kezelést kapott. A kimeneti változók - az inzulin szenzitivitás, az abdominális- és a májzsír mennyiség -, nem különböztek az első 12 hét elteltével, viszont 24 hét múlva az inzulin szenzitivitásban javulás látszott, míg a zsír mennyiségek nem változtak. Ebben a vizsgálatban a 2TDM-ben szenvedőket ugyan kizárták, de az antihipertenzív és/vagy lipidcsökkentő kezelésben részesülők már beválasztásra kerültek (119). Az előzőekkel ellentétben nem diabéteszes MetSyn-ban szenvedő OSA-s betegeknel 6 hétnyi CPAP kezelés nem változtatta a szénhidrát-, az inzulinrezisztencia- és a lipid-paramétereiket, valamint a MetSyn-s betegek arányát sem (120). A MOSAIC elnevezésű multicenter, Egyesült Királyságban lezajlott vizsgálatban a gyakorlatilag tünetmentes enyhé-középsúlyos OSA-s személyek nappali álmoság kérdőívvel mért pontszámai a hat hónapos CPAP kezelés során csökkentek, míg a számított öt éves kardiovaszkuláris rizikó nem javult (121). Az OSA közvetlen metabolikus hatása tehát nem egyértelmű MetSyn-s betegekben, ennek ellenére kimutatták egy vizsgálatban, hogy a komorbid OSA-s MetSyn-s férfiaknál az egy éves életmód program (egészséges táplálkozás, fizikai aktivitás) kevésbé hatékonyan csökkent a testsúlyt és kisebb a metabolikus hatása a nem OSA-s betegekhez képest (122). Az OSA szerepe tehát ebből a megfontolásból sem elhanyagolandó.

Összefoglalva úgy tűnik, hogy az obezitás, a komorbid állapotok jelenléte és az OSA súlyossága meghatározza az OSA metabolikus eltérésekkel való kapcsolatát MetSyn-es betegek körében. A CPAP kezelés kardiometabolikus paraméterek javításában kifejtett hatékonyságát pedig az előbbieket mellett a kezelés hossza is befolyásolhatja ebben a betegcsoportban, de mindezek igazolására további vizsgálatok szükségesek.

Az OSA-t, a MetSyn-t és a fokozott kardiovaszkuláris rizikót összekötő bonyolult, és nagyrészt ismeretlen etiopatogenetikai mechanizmusok közül az egyik tényező valószínűleg a kardiovaszkuláris autonóm diszfunkció, amely mind az OSA-ban mind a MetSyn-ban jelen van. Egyes feltételezések szerint összekötő kapocs is lehet a kardiovaszkuláris és metabolikus eltérések között (123). MetSyn-ban szenvedő betegek körében több vizsgálat is foglalkozik az OSA additív autonóm hatásaival. Az

OSA-val kapcsolatos fokozott szimpatikus aktivitást két munkacsoport is kimutatta. Grassi és mtsai vizsgálata alapján a MetSyn-es (ATP III kritériumrendszer alapján) férfi betegekben (n=18) az MSNA jelentősen emelkedett az életkorra egyeztetett egészséges kontrollcsoporthoz képest (n=23). A komorbid OSA-s MetSyn-s csoportban (n=14) tovább csökkent a baroreflex szenzitivitás és nőtt az MSNA. Hangsúlyozandó, hogy a MetSyn-s csoportokban számos változó közül egyedül az AHI korrelált az MSNA-val (124). Trombetta és mtsai hasonló vizsgálatukban 36 MetSyn-s beteget vizsgáltak, OSA-s és nem OSA-s korban és nemben egyeztetett csoportra bontva őket (2x18 fő). Az OSA-ban is szenvedők körében emelkedett vérnyomást, szimpatikus aktivitást és rendellenes baroreflex működést találtak a nem OSA-s betegekhez képest. Az MSNA értékek az AHI-val és a minimális oxigén szaturációval korreláltak (125). Egy korábbi vizsgálatban a CPAP kezelést hatékonyak találták az MSNA csökkentésében OSA-s betegeknél (126). Trombetta és mtsai további vizsgálatukban azt keresték, hogy mely tényezők állhatnak a fokozott szimpatikus aktivitás hátterében MetSyn-s betegekben. A MetSyn-s betegeknél a perifériás és a centrális kemoreflex szenzitivitás növekedett meg a kontroll csoporthoz képest, míg a komorbid OSA-s MetSyn-s betegeknél a légzési centrális kemoreflex válasz emelkedését figyelték meg (127).

A kardiovaszkuláris rizikótényezőket vizsgáló tanulmányok másik része az OSA-val kapcsolatba hozható szubklinikus ateroszklerózis jeleit keresi, melyek a kardiovaszkuláris autonóm diszfunkció egyes részjelenségeivel is összefüggenek. Akishita és mtsai az endoteliális vazomotor funkciót vizsgálták a brachiális artérián az áramlás indukálta dilatáció detektálásának segítségével túlsúlyos egyéneknél. A komorbid OSA-s MetSyn-s betegekben csökkent az áramlás-indukálta vazodilatáció a nem OSA-s MetSyn-s betegekhez, ill. a kontroll csoporthoz képest (116). Egy másik vizsgálatban a MetSyn-ben és OSA-ban is szenvedő egyéneknél nagyobb fejverőéri intima-média vastagságot találtak, emellett emelkedett volt a pulzus hullám terjedési sebesség és a fejverőér átmérője is. Ezen ateroszklerózist előrejelző paraméterek mind független kapcsolatot mutattak az OSA súlyosságával (128). A CPAP hasznáról nem régiben publikáltak Oyama és mtsai. Harminckét OSA-s MetSyn-s beteg vaszkuláris funkcióját hasonlították össze három hónapos CPAP kezelés előtt és után egy egykarú vizsgálatban. A CPAP kezelés hatékonyak bizonyult mind a vaszkuláris funkció javításában, mint a gyulladáshoz és oxidatív stressz paraméterek csökkentésében (53).

Ezen eredmények alapján MetSyn-ban a komorbid OSA jelenléte valószínűleg összefüggésben áll a fokozottabb kardiovaszkuláris rizikóval, de még további vizsgálatok szükségesek ezt a feltételezést jobban alátámasztani.

Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy a MetSyn-hez gyakran társuló OSA additív kardiovaszkuláris rizikó fokozó hatása még nem pontosan ismert. Az esetleges rizikó fokozó hatás háttérben autonóm eltérések is húzódnak, azonban ezeket sem ismerjük teljes egészében, az OSA és a szívfrekvencia-variabilitás eltéréseit még nem vizsgálták MetSyn-ben szenvedő betegek körében.

## **1.2 Az alvás alatti periodikus lábmozgászavar és a koszorúérbetegség rizikó összefüggésének vizsgálata vesetranszplantált betegekben**

### **1.2.1 Krónikus veseelégtelenség**

A krónikus veseelégtelenség (chronic kidney disease, CKD) a vesék kiválasztó és hormontermelő funkciójának visszafordíthatatlan, progresszív beszűkülését jelenti. A glomerulusok kiválasztó működésének beszűkülését jól jellemzi a glomerulus filtrációs ráta (GFR). Ezzel párhuzamosan zavar jelentkezik a tubulointersticiális sejtek funkciójában is, majd ezek a folyamatok egymást erősítve vezetnek terminális veseelégtelenséghez. Definíció szerint, melyet a National Kidney Foundation, Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/KDOQI) dolgozott ki 2002-ben, CKD akkor áll fenn, ha a GFR több mint három hónapja kevesebb, mint 60 ml/perc/1,73m<sup>2</sup> a kiváltó októl függetlenül. A GFR normál értéke fiatal felnőtteknél 90-120 ml/perc/1,73m<sup>2</sup>, amely negyven éves kor felett fiziológiásan is évente 1 ml/perc/1,73m<sup>2</sup>-rel csökken. A CKD súlyosság szerinti felosztása a GFR alapján történik, a végstádiumú vesebetegség eléréséig (end-stage renal disease, ESRD) (<15 ml/perc/73m<sup>2</sup>) öt stádiumot (CKD1-5) lehet elkülöníteni. CKD3 stádiumban a GFR csökkenése meghaladja az életkornak megfelelő érték 50%-át, ezt követően várható a klinikai tünetek megjelenése. A klinikai gyakorlatban a GFR becslésére a számtalan formula közül az MDRD-t (Modification of Diet in Renal Disease) használják leggyakrabban, mellyel a szérum kreatinin szint, a kor és a nem ismeretében lehet kiszámolni a GFR-t.



A CKD patogenezise még nem minden részletében ismert. Legnagyobb valószínűséggel a nefronok érederetű károsodásáról van szó. Legjelentősebb rizikófaktorai az öregedésen túl az endotél diszfunkcióval összefüggő betegségek, a diabétesz, a hipertónia, a kardiovaszkuláris megbetegedések, a metabolikus szindróma, és csak ezeket követik a vese primer betegségei, ill. a malignus, a fertőzőes és az autoimmun megbetegedések.

A CKD jelentős népegészségügyi probléma, világszerte kb. 500 millió ember érint. Az Egyesült Államokban az átlagpopulációban kb. minden 9. felnőtt szenved CKD-ben. A CKD-ben szenvedők nagyjából fele az előrehaladott tünetekkel járó veseelégtelenség (CKD3-5) stádiumában van. (4) Hazai adatok alapján is a CKD a lakosság több mint 10 %-át érinti. (Magyar Nefrológiai Társaság, 2005)

A korai stádiumokban a CKD tünetmentes, a megmaradt nefronok túlműködéssel kompenzálják a funkciózavart. Gyakori, hogy az urémiás tünetek csak 75-80%-os funkcióvesztésnél lépnek fel, így a betegség célzott szűrés nélkül sokáig rejtve maradhat. Emiatt a CKD igen aluldiagnosztizált kórképnek számít, pedig korai felismerésével, és a megfelelő terápia bevezetésével elkerülhetővé válhat, vagy lényegesen kitolható lenne az ESRD kialakulása. Az ESRD egy szisztémás, minden szervet érintő megbetegedés, mely vesepótló kezelés nélkül (művesekezelés és vesetranszplantáció) az élettel összeegyeztethetetlen. Sajnálatos módon a művesekezelésre szoruló ESRD-s betegek száma évről-évre 8-10 százalékkal nő. Nagyobb részt ebben a növekedésben a várható élettartam emelkedése, a vesebetegség késői diagnózisa, valamint a rizikófaktorok (pl. diabétesz) széleskörű elterjedése játszhat szerepet, és csak kisebb rész tulajdonítható az orvostudomány fejlődésével a vesepótló kezelések növekvő hozzáférhetőségének. Egyes adatok szerint a betegek közel 50%-a csak az ESRD kialakulásakor értesül betegségéről (4).

A CKD-ben szenvedő betegek körében a kardiovaszkuláris megbetegedések előfordulási aránya ötszörös az átlagpopulációhoz képest (5). Ha a vesefunkció legalább 50%-kal beszűkült, egyes adatok szerint a kardiovaszkuláris mortalitási esély hasonló egy szívinfarktuson átesett betegéhez. Ebben az állapotban nagyobb a valószínűsége a kardiovaszkuláris halálzásnak, mint az ESRD kialakulásának. Az ESRD-s páciensek halálzásának több mint fele kardiovaszkuláris eredetű, halálzásai esélyük 10-100-szoros a nem vesebeteg populációhoz képest (129).

Az emelkedett kardiovaszkuláris rizikót CKD-ben a hagyományos kardiovaszkuláris rizikófaktorokon túl számos vesebetegség specifikus tényező magyarázhatja. Az anémia, a gyulladás, az 1,25-dyhidroxi-D<sub>3</sub> vitamin szint csökkenése, a parathormon szintjének emelkedése, a hiperfoszfátémia illetve a felgyorsult érrendszeri kalcifikáció mind-mind ebben az irányban hathat. Emellett a szív-és érrendszert tovább terhelik a vértérfogat ingadozások, a Na és a K felhalmozódás, valamint a keringő urémiás toxinok (urea, kreatinin,  $\beta_2$ -mikroglobulin, indoxil-szulfát, p-krezol-szulfát, hiperhomociszteinémia, stb.) magas szintje is (130).

A veseptlő kezelések bár javítják a tüneteket és a klinikai paramétereket, a magas kardiovaszkuláris rizikó továbbra is fennáll. A jelenlegi kezelési modalitások közül a vesetranszplantáció a legideálisabb kezelési forma, mert csökkenti a morbiditást, és nem csak jobb életminőséget, hanem jobb túlélést is biztosít a betegeknek a dialízis kezeléshez viszonyítva. Az élődonoros veseátültetésen sikeresen átesett betegek várható kétéves túlélése 97%, az ötéves túlélése pedig 94%, cadaver-graft beültetés esetén ezek az értékek 87%, és 77,5%-osak. A fokozott kardiovaszkuláris rizikó azonban ennél a kezelési modalitásnál is megmarad, vesetranszplantáltakban a kardiális halálozás 3-5-szörös az átlagpopulációhoz képest (131). Ennek egyik magyarázata, hogy a sikeres veseátültetést követően elért veseműködés átlagosan a fiziológiás érték fele, azaz a betegek többsége a CKD3 stádiumba sorolható, tehát továbbra is krónikus vesebetegnek tekinthető. Felmerül, hogy a veseátültetés előtt dialízisen töltött idő is befolyásolhatja a vesetranszplantált betegek kardiovaszkuláris állapotát, későbbi túlélését. Ezenkívül a tartós immunszuppresszív kezelés (calcineurin inhibitor, kortikoszteroid) mellékhatásaként számos kardiometabolikus eltérés léphet fel, hipertónia, a hiperlipidémia, a testsúlynövekedés, a csontritkulás és a diabétesz mind-mind gyakori társbetegségek. A poszttranszplantációs diabétesz előfordulása igen gyakori, akár minden harmadik beteget érinthet (132). A kardiovaszkuláris halálozás mellett a fertőzőes és a daganatos halálozás tartozik a vezető halálokok közé a vesetranszplantált populációban, melyek szintén kapcsolatba hozhatóak a tartós immunszuppresszív kezeléssel. Gyakori vesetranszplantációt követő rendellenesség még az anémia, amely munkacsoportunk eredményei szerint a felnőtt vesetranszplantált populáció 34%-ában van jelen (133), és a mortalitás független prediktora ebben a betegpopulációban (134). Vesetranszplantált betegek körében is ugyanúgy fennáll a malnutríciós-inflammációs

komplex szindróma (MICS), mint a dializáltaknál, amely munkacsoportunk eredményei alapján szintén a mortalitás független prediktora (135).

Emellett vesetranszplantáltak körében igen gyakran kimutathatók alvászavarok, melyek a betegek egészséggel kapcsolatos életminőségét és kardiovaszkuláris kimenetelét is negatívan befolyásolhatják, bár erről egyelőre kevés adat ismert. Az egyik legjelentősebb, krónikus vesebetegséggel, ill. a kardiovaszkulári morbiditással, mortalitással is kapcsolatba hozható alvászavar (az OSA mellett) az alvás alatti periodikus lábmozgászavar.

## **1.2.2 Alvás alatti periodikus lábmozgászavar**

### **1.2.2.1 Leírás**

Az alvás alatti periodikus lábmozgás zavar (Periodic Limb Movements in Sleep - PLMS) nagyon gyakran (90%-os valószínűséggel) együtt jár egy másik alvászavarral, a nyugtalan láb szindrómával (Restless Leg Syndrome – RLS). Az RLS-s betegek 30%-ának éber állapotban is van PLM-je (Periodic Limb Movements in Wakefulness). Az RLS-t és a PLMS-t az alsó végtagokat érintő szenzoros és motoros tünetek jellemzik. RLS esetében a vezető tünet a nyugalomban fellépő kellemetlen, égő, szúró, nyilálló érzés, amely leggyakrabban az esti órákban jelenik meg, ill. súlyosbodik, és a végtag mozgatására enyhül, ill. megszűnik. A PLMS egy alvás alatti ismétlődő sztereotíp mozgássor, melynek lényege a nagylábujj dorsalflexiója, de ritkábban a boka, a térd és a csípő behajlítását is megfigyelték. A mozgások felléphetnek mindkét oldalon, féloldalon és váltakozva is. Mikroébredéseket válthatnak ki következményes alvásfragmentációval.

A PLMS patogenezeise még nem minden részletében ismert. Az RLS-sel közös etiológiáját az is megerősíti, hogy nemrégiben felfedezésre került egy gyakori génvariáns (*BTBD9*) a 6-os kromoszómán, amely mindkét betegségre hajlamosít (136). A dopaminerg, GABA-erg rendszer zavara is szerepet játszhat a PLMS kialakulásában, akárcsak az RLS-ében. Valószínűleg a dopamin (D2) posztzinaptikus receptorokhoz való kötődési hajlama csökkent a striatumban (137). A PLMS vashiánnyal való kapcsolata nem igazolt, de mivel az RLS tünetei vaspótlással megszüntethetők (138), így nem kizárható a vasanyagcsere patogenetikai szerepe sem. A PLMS-hez gyakran társul valamilyen központi idegrendszeri rendellenesség. Feltételezik, hogy a megfelelő

(általában nagylábujjhoz tartozó) gerincszegmentum fokozott ingerlékenysége a kérgi gátlás csökkenésének következménye. Mindemellett számos tanulmányban a PLMS kialakulásában a szubkortikális területek (nucleus ruber, híd formáció retikularisa) és dopaminerg kortikospinális pályák funkciózavarának tulajdonítanak meghatározó szerepet (139). A perifériás idegrendszer érintettsége sem kizárható, különböző etiológiájú neuro-, axono-, ganglio- és myelopáthiák esetén is gyakoribb a lábmozgászavarok előfordulása. Egyre fontosabbnak látszik a szubklinikus C-rost neuropátia és a nociceptív rendszer szerepe.

A PLMS tünetei legtöbbször aspecifikusak, a betegek magukat a lábmozgásokat nem érzik, ellenben csökkenhet a szubjektív alvásminőség, és nappali aluszékonyság léphet fel. Ha az éjjeli lábmozgásokhoz alvászavar (általában krónikus inszomnia) és nappali tünetek (deficit-tünetek) is társulnak, periodikus lábmozgás zavarról beszélünk (Periodic Limb Movement Disease, PLMD). Rizikófaktorai a magasabb életkor, a kaukázusi rassz, az OSA és a neurológiai megbetegedések (pl. Parkinson-kór, multiplex szisztémás atrofia) jelenléte, a dohányzás és az alkoholfogyasztás, szelektív szerotonin visszavételt gátló szerek (SSRI), triciklikus antidepresszánsok, lítium és dopamin antagonisták rendszeres szedése.

A PLMS egyes szerzők szerint poliszomnográfias vizsgálatok egynegyedében kimutatható, RLS-ben nem szenvedő betegeknél, izoláltan is megjelenhet (140). Időnként mellékleletként derül rá fény, az alvás alatti légzészavarokhoz kapcsolódik vagy olyan szupraspinális eltérések esetleges manifesztációja lehet, mint a narkolepszia vagy a REM-magatartászavarok. Prevalenciája 5 és 8 % közötti az átlagpopulációban és az életkorral nő, idősebb betegeknél akár 45%-os is lehet (9). Előfordulása gyakoribb magasvérnyomásban, stroke-ban, pangásos szívelégtelenségben, diabéteszben és krónikus vesebetegségben.

A PLMS diagnosztikájában is fontos szerepe van az anamnézisnek, a heteroanamnézisnek, a nappali tünetek felmérésének, de ahogy az OSA-nál, itt is a poliszomnográfias vizsgálat az arany standard. PLMS gyanú esetén az alvásszerkezetre és a kardiorespiratorikus funkciókra vonatkozó paraméterek felmérése mellett mindkét alsó végtagon elhelyezett (m. tibialis anterior és m. soleus felett) EMG elvezetés is szükséges. PLMS-ről beszélünk, ha alvásóránként 15 feletti a lábmozgás zavarok száma, PLM index (PLMI)  $\geq 15$ . Nappali tünetek híján nem szükséges kezelni még közepes súlyos

(PLMI  $\geq 25$ ), ill. súlyos (PLMI  $\geq 50$ ) esetben sem, mert kevés irodalmi adat áll rendelkezésre a PLMS klinikai jelentőségét illetően. A PLMI alapján történő súlyosság szerinti feloszlásról sem egyértelmű a szakirodalmi állásfoglalás.

Másodlagos PLMS jelenléte esetén természetesen a kiváltó okot ajánlott kezelni. CPAP kezelés során, ha az apnoés eseményhez társul a PLMS, akkor az AHI index mellett a PLMI is javult (141). Azonban CPAP kezelés hatására előfordult már PLMI emelkedés is, leggyakrabban igen súlyos apnoés betegeknél, akiknél az OSA nagy valószínűséggel elfedte a PLMS jelenlétét (142). Az enyhe vagy intermittáló tünetekkel bíró betegek esetén a nem gyógyszeres kezelés is szóba jöhet, mely az alváshigiénés ismereteket és tréninget, viselkedés terápiát és a végtagok elektromos vibrációs kezelését foglalja magában. PLMD-ben az alvásrestrikció is hatékonynak látszik. Ezen kezelésekről csak gyenge evidenciák állnak rendelkezésre. A súlyosabb tünetekkel járó PLMS kezelésében első választásként a dopaminerg szerek jönnek szóba, ahogy az RLS-nél is. A legtöbb tanulmány RLS-es betegeknél mutatta be a PLMI változását a különböző dopamin agonisták alkalmazásának hatására. A ropinirol és a pramipexol kettős vak, placebo kontrollált vizsgálatban hatékonyan csökkentette RLS-es betegeknél a PLMI-t (143; 144).

### 1.2.2.2 Patofiziológia

A legkorábbi vizsgálatokban azt feltételezték, hogy az agytörzsből kiinduló 30 s-os periodicitású vegetatív ritmus felelős a PLMS kialakításáért, vagyis a PLMS a mikroébredés részjelensége. Később a szimpatikus túlműködést és a vazokonstriktiót tartották a PLMS patofiziológiai alapjának. A lábmozgások kapcsán fellépő ismétlődő szimpatikus aktivációk szívfrekvencia- és vérnyomás kiugrásokat okozhatnak, melyekhez az esetek harmadában társulnak mikroébredések is.

Winkelman és munkatársai 8 PLMS-ben szenvedő páciens szívritmusát vizsgálták a PLMS események alatt. A szívritmus emelkedés három ciklussal a PLMS esemény előtt elkezdődött, majd négy szív ciklussal utána tetőzött. A nagyjából 10 mp-es tachykardiát bradycardia követte. Ha az EEG-n aurosal-ok is csatlakoztak a PLMS-hez, 10 és 40 % közötti szívfrekvencia növekedés lépett fel a mikroébredéssel nem járó lábmozgásokhoz képest (145). A szívfrekvencia-variabilitás mérése alapján a periodikus

lábmozgászavarhoz nagyobb mértékű szimpatikus aktiváció társult, mint az egyéb alvás függő mozgászavarokhoz (146).

Pennestri és munkatársai az RLS-hez társuló PLMS esetleges vérnyomás emelő szerepét vizsgálták, és azt találták, hogy PLMS jelenléte esetén 22/11 Hgmm-rel nő a szisztolés/diasztolés vérnyomás. Idősebbekben, hosszabb betegség tartam és társuló mikroébredés esetén ez az emelkedés még kifejezettebb volt (147). Továbbra sem egyértelmű, hogy a szimpatikus aktiválódás játszik-e szerepet a PLMS kiváltásában, vagy a PLMS-hez társul-e fokozott szimpatikus aktivitás.

A PLMS-t újabban a vegetatív aktiváció mellett bizonyos kérgi aktivitásokkal is kapcsolatba hozzák, pl. az úgy nevezett ciklikus alternáló mintázattal (cyclic alternating pattern – CAP). A CAP egy EEG-n megfigyelhető „aurosal tünetnek” fogható fel, de elméletileg mind az alvásfragmentációt, mind a következményes alvásfenntartási kísérletet is magába foglalja (148).

A mikroébredések, a gyakori alvásfragmentációk és alvásrestrikció a szimpatikus túlműködésen és a gyulladásos folyamatok beindításán keresztül számos kardiovaszkuláris eltéréssel kapcsolatban állhatnak. A vérnyomás és szívfrekvencia kiugrások az ateroszklerotikus plakk formációk és ruptúrák révén is kiválthatnak kardiovaszkuláris eseményeket.

### **1.2.2.3 Klinikai jelentőség**

A PLMS klinikai jelentősége tehát még nem minden részletében tisztázott. A mikroébredésekhez kapcsolódó alvásdepriváció nappali deficit-tüneteket alakíthat ki, azonban a PLMS és a nappali aluszékonyság közti kapcsolat korántsem egyértelmű. Idősebb korban a PLMI nem mutatott kapcsolatot a kóros nappali aluszékonysággal (149), viszont egy fiatalabb populációban igen (150).

A PLMS-hez kapcsolódó kórélettani folyamatok feltehetően szerepet játszanak a majdnem kétszeres kardiovaszkuláris rizikó kialakításában, amely az RLS-ben szenvedő betegeket jellemzi (151; 152). A PLMS-hez kapcsolódó szimpatikus túlműködés hozzájárulhat a magasvérnyomás, a szívbetegségek és a stroke kialakulásához.

Az esszenciális hipertóniában szenvedő betegeknél 18%-os a PLMS előfordulása, és ez az arány a hipertónia súlyosságával párhuzamosan emelkedik (153).

Harminc feletti PLMI esetén a hipertónia jelenlétének valószínűsége megduplázódik. PLMS-es betegek esetén a hipertónia prevalenciája hasonló, mint az alvásfüggő légzésszavarban szenvedőknél (151).

A két legnagyobb alvással kapcsolatos epidemiológiai vizsgálatban (Wisconsin Sleep és Sleep Heart Health Study) az RLS/PLMS komplex kétszeres kockázatot jelentett a összkardiovaszkuláris megbetegedés, illetve a koszorúérbetegség jelenlétére (152; 154). Winkelman feltételezése alapján a periodikus vérnyomás és szívfrekvencia emelkedés oka az RLS/PLMS komplexben a PLMS, amely azonban valószínűleg a 24 órás vérnyomás profilt változtatja meg elsősorban, és nem a nappali vérnyomásértékeket (152).

Hanly és munkatársai vizsgálata alapján a súlyos szívelégtelen férfiakban, akik Cheyne-Stokes légzésben is szenvedtek, a közepsúlyos-súlyos PLMS előfordulása (PLMI>25) több mint 50%-os volt, míg a kontroll csoportban csak 11%-osnak adódott, amely utóbbi megegyezik az átlagpopulációs adatokkal (155). Egy közelmúltban közölt tanulmányban stabil szívelégtelenségben szenvedő betegek körében 20%-os PLMS prevalenciát találtak (156). A legtöbb vizsgálatban a PLMS csoportok nem különböztek AHI tekintetében, így feltételezhető, hogy a PLMS nem áll összefüggésben az alvás alatti légzésszavarral szívelégtelenségben. A szívtranszplantált betegekben is elég magas a közepsúlyos-súlyos PLMS betegek aránya (36%) (157).

Egy közelmúltban publikált négy éves követési idejű, populációs alapú, öregedő férfiakat (n=3000) vizsgáló tanulmányban a koszorúérbetegség rizikó 30-as PLMI felett 1,3-szoros volt egyszerű demográfiai adatokra történő korrekciót követően, míg ez az összefüggés eltűnt a konvencionális kardiovaszkuláris rizikófaktorokat is beemelve a modellbe. Mindemellett a PLMI az ösztörtalitás független előrejelzőjének bizonyult ebben a populációban (158).

### **1.2.3 Az alvás alatti periodikus lábmozgászavar krónikus veseelégtelen betegekben**

A PLMS és a krónikus vesebetegség kapcsolata felé csak pár éve fordult a szakirodalmi érdeklődés. Az inszomnia, az OSA és az RLS mellett a PLMS is igen gyakran megfigyelhető krónikus vesebetegek körében. Dializáltak körében a PLMS prevalenciáját 40-70%-ra becsülik, és az átlagpopulációban észlelnél jóval magasabb a

PLMI, gyakoribb a középsúlyos-súlyos PLMS diagnózisa (9; 159). Az afro-amerikai hemodializáltaknál kisebb a PLMS előfordulása, mint a kaukázusi népcsoportban (9; 160). Vesetranszplantáltak között mindössze egy vizsgálat ismert, amely a PLMS előfordulásával foglalkozott. Beecroft és munkatársai 18 dializált beteget követettek a vesetranszplantáció után, és a PLMS szignifikáns csökkenéséről számoltak be (161). Van pár krónikus vesebetegségre jellemző tényező, amely a PLMS kialakulását prediszponálhatja. A vasanyagcsere zavara, ill. az urémiás polineuropátia feltételezhetően részt vesz a PLMS-sel kapcsolatos patofiziológiai mechanizmusokban.

#### **1.2.4 Az alvás alatti periodikus lábmozgászavar kardiovaszkuláris jelentősége krónikus vesebetegekben**

A PLMS kardiovaszkuláris rizikó fokozó hatását igen kevesen vizsgálták dializált betegekben. OSA-s ESRD-s betegekben a PLM és a hozzá kapcsolódó mikroébredések gyakoribbak, a PLM jelenléte további alvásfragmentációt okozhat (162). Emellett krónikus veseelégtelen betegeknél az RLS/PLMS kardiovaszkuláris rizikó fokozó hatása a feltételezett non-dipper hatáson keresztül is megnyilvánulhat (163). Benz és munkatársai a PLMS és a mortalitás kapcsolatát tanulmányozták 29 dializált betegen. A követés a betegek haláláig, a transzplantációig vagy a vizsgálat lezárultáig tartott. A mortalitás szignifikáns előrejelzői az albumin és a hematokrit szint, ill. a PLMI voltak. A 20 hónapos túlélés 20 alatti PLMI esetén meghaladta a 90%-ot, ezzel szemben a 20 vagy afeletti index esetén a túlélés 50%-ra csökkent (164). Hasonló eredményre jutottak Jung és munkatársai 30 ESRD-s beteget átlagosan 2 évig követve. A mortalitást az OSA AHI alapján felmért súlyossága nem határozta meg, azonban a PLMI egy SD-vel történő emelkedése megkétszerezte a halálozás kockázatát (165). Áttekintve a szakirodalmat vesetranszplantált betegek esetében egyáltalán nem áll rendelkezésre adat a PLMS és a kardiovaszkuláris rizikó összefüggéséről.



### **1.3 A dexametazon lövéskezelés hatása a szénhidrátanyagcserére myeloma multiplexben**

#### **1.3.1 Myeloma multiplex**

A myeloma multiplex plazmasejt eredetű neoplázia, diffúz vagy gócos csontvelő infiltrációval járó B-sejtes Non-Hodgkin-lymphoma. A betegség kialakulása egy premalignus állapottal kezdődik, melynek oka az esetek felében egy transzlokáció az immunglobulin nehéz lánc (IgH) egyik lókusán, amely a 14-es kromoszóma rövid karján található. Másodlagos genetikai abnormalitások során alakul (ras, p53 mutációk, szekunder transzlokációk) ki a manifeszt betegség, itt felmerül az ionizáló sugárzások prediszponáló szerepe. A malignusan transzformált klonális plazmasejtek monoklonális, nem funkcionális immunglobulint (IgG, IgA, IgD) vagy csak könnyűláncot ( $\kappa$  vagy  $\lambda$ ) termelnek. Megváltozik a csontvelői mikrokörnyezet: fokozódik az angiogenezis és a csontreszorpció. A neopláziás plazmasejtek a makrofágokból inflammatorikus proteinek szabadítanak fel, nő oszteoblasztok expressziója, de aktiválódnak az oszteoklasztok is, és megindul a csontreszorpció, amely később myelomás csontlézióhoz, következményes hiperkalcémiához vezet. Oszteolitikus gócok, oszteoporózis, csontfájdalmak jelenhetnek meg. A hiperkalcémia nefrokalcinosist hozhat létre, valamint az esetlegesen felhalmozódó könnyűláncoknak ismert a vesetubulusokra kifejtett toxicitása. Az újonnan diagnosztizált betegek 20-40%-ának csökkent a vesefunkciója (definíciótól függően), ESRD a myelomás betegek átlagosan 2-12%-ában fejlődik ki (166). A plazmasejtek szaporulata megzavarja a csontvelő normális működését, így a diagnózis felállításakor a betegek 70%-a anémiás. A myeloma vezető tünetei a fáradékonyság, a csontfájdalom és a rekurrens infekciók (167).

A myeloma multiplex az összes hematológiai malignus betegség 13%-át teszi ki, míg nagyjából az összes malignitás 1%-át (6), és prevalenciája évről-évre nő a fejlett országokban a várható élettartam emelkedésével. A diagnózis a csontvelő minimum 10%-os plazmasejtes infiltrációján, ill. a klinikai képen alapszik. Prognózisa a stádiumbeosztástól függ (S1-3), amely a szérum  $\beta$ 2-mikroglobulin és az albumin (alb) szintek függvénye.

A myelomás betegek morbiditásának és mortalitásának legfontosabb oka általában valamilyen fertőzés. A legnagyobb kockázatú csoportba azok tartoznak, akik

veseelégtelenségben szenvednek már a diagnóziskor. Ebben a populációban a diagnózistól számított első két hónapban a mortalitási ráta 30% körüli.

Kezelése az utóbbi évtizedben rengeteget fejlődött. A diagnózis felállításakor a csontvelő-transzplantációra alkalmas betegeknél indukciós terápia bevezetése után (bortezomid/lenolamid) autológ transzplantáció javasolt. A transzplantációra nem alkalmas betegeknél melphalan és prednizolon alapú kombinációs terápiát alkalmaznak, lenolamid vagy bortezomid kiegészítéssel. A fenntartó terápia manapság talidomid vagy lenolamid, 7-8 évvel ezelőtt még dexametazon alapú volt. Betegeink havonta négy napig kaptak 40 mg dexametazon lökéskezelést a folyamatos napi 100 mg talidomid mellé. A betegség bár nem gyógyítható, a modern terápiás rezsimek alkalmazásával az átlagos 10 éves túlélés 30%-os. (6) Vezető haláloknak a fertőzések illetve a kardiovaszkuláris megbetegedések tekinthetők.

### **1.3.2 Malignus betegségek és a hiperglikémia**

A hiperglikémia és a daganatos halálozás összefüggése a normál populációban kimutatott. Egy nagy japán követéses vizsgálatban a daganatos halálozás esélye szignifikánsan nagyobb volt azoknál a betegeknél, akiknél a kétórás terheléses vércukorértékek meghaladták a 11 mmol/l-t (168). A hiperglikémia emellett a malignus betegségek kimenetelét is kedvezőtlenül befolyásolhatja. Magas rizikójú colon carcinomás betegek mortalitása magasabb, és relapszusa gyakoribb volt cukorbetegség fennállása esetén (169). Kissejtes tüdőrákban a 6 mmol/l feletti random vércukorszint rontotta a túlélés esélyét (170). Feltételezik, hogy a hiperinzulinémia és az emelkedett inzulinszerű növekedési faktor (IGF-1) is szerepet játszik a mell, a prosztatata és a vastagbél carcinómák növekedésében (171). Intenzív osztályokon megfigyelték, hogy az intenzív inzulinkezeléssel normál tartományba eső vércukrok esetén a betegek ritkábban szorultak öt napnál hosszabb ideig légzéstámogatásra, dialízisre vagy hemofiltrációra (171).

Hematológiai kezelések részeként gyakran alkalmaznak glükokortikoid (GC) kezelést, melynek jól ismert a diabetogén mellékhatása. A texasi egyetem rákkutató központja azt vizsgálta, hogy az akut lymphoid leukémia (ALL) indukciós kemoterápiás kezelése (HCVAD) során megjelenő hiperglikémia hogyan befolyásolja a túlélést, a

remisszió időtartamát, és a kezelés során fellépő komplikációkat. A betegek a HCVAD terápia részeként 40 mg dexametazont kaptak a kezelés 1-4. és 11-14. napjain. A remisszióba került páciensek 37%-ánál állapítottak meg hiperglikémiát (napi 2 alkalommal 11 mmol/l fölött mért vércukorérték a kezelés első 30 napján) a fiatal életkor ellenére. A vércukorértékek általában 14-16 mmol/l körül mozogtak, holott korábban a betegek összesen 7%-ánál diagnosztizáltak diabetes mellitust. A hiperglikémiás betegek rövidebb időt töltöttek remisszióban, rövidebb volt az átlagos túlélésük, és nagyobb eséllyel estek át komplikált fertőzésen (szepszis, pneumonia vagy gombafertőzés) (172).

Myeloma multiplexben szenvedő betegeknél a diabétesz előfordulása emelkedett, kb. 10%-os, amelyet a diabétesz emelkedő prevalenciája, a hosszabb túlélés, a magasabb várható élettartam, valamint esetlegesen a GC alapú terápia is magyarázhat. Másik oldalról egy nemrég közölt meta-analízis alapján a 2TDM-ben szenvedő betegek körében 20%-kal nagyobb a myeloma multiplex kialakulásának valószínűsége az átlagpopulációhoz képest (173). Myeloma multiplexben a magasvérnyomás, a szív-, a tüdő- és a májbetegségek is gyakori társbetegségek. Egyes szerzők szerint a társbetegségek prognózist meghatározó szerepe nagyobb, mint a stádiumbeosztásé (174). A GC terápia hiperglikémizáló hatásának vizsgálata azért is fontos lehet, mert ebben a betegcsoportban a fertőzések megbetegedések miatti halálozás is gyakori, és a hiperglikémiáról ismert, hogy az immunfunkció csökkentése mellett a kórokozók virulenciáját is fokozhatja.

### **1.3.3 Glükokortikoid terápia**

#### **1.3.3.1 Leírás**

A glükokortikoidok (GC) élettani és gyógyszeres hatásaira vonatkozó töretlen érdeklődés az 1940-es évek végén vette kezdetét. 1948-ban ismerték fel, hogy a krónikus gyulladáshoz vezető megbetegedésekben átmeneti javulást idézhetnek elő. Ekkor alkalmazták először szintetikus GC-t rheumatoid arthritis kezelésére, melyet követően használatuk a medicina számos területén elterjedt. Alkalmazzák asztma bronchiale, allergia, anafilaxiás sokk kezelésére, de hatásosak rheumatoid, autoimmun és

bőrgyógyászati problémák, gyulladásoos bélbetegség, hematólógiái betegségek esetén. A szervtranszplantáció utáni immunszuppresszív kezelés során az egyik legelterjedtebben használt készítmény. Alkalmazzák továbbá toxikus tüdőoedema, krónikus obstruktív tüdőbetegség, agyi metasztázis, agyoedema, enkefalomyelitis kezelésére, valamint IRDS (Infant Respiratory Distress Syndrome) profilaxisként. Pótlásra szorul endokrin hiányállapotokban (pl. Addison-kórban), a Meningococcus A okozta Waterhouse-Friderichsen-szindrómában és kongenitális adrenális hiperpláziában is (175).

A szintetikus GC-ok közül szisztémásan leggyakrabban a hidrokortizont, a prednizolont, a metilprednizolont és a dexametazont alkalmazzák. Ezen szintetikus GC-ok hatásereőssége nagyobb, mint a természetes hormonoké, mineralokortikoid aktivitásuk minimális. A prednizolon és a metilprednizolon esetében a glükokortikoid hatás ötszörös, míg a dexametazonnál huszonötszörös a hidrokortizonhoz (kortizol szintetikus változata) képest. Klinikai hatásuk a felszívódás sebességétől, a GC receptorhoz való affinitástól, a célszervben elért koncentrációtól, a metabolizmus sebességétől és a kiürülés gyorsaságától függ. Ezen glükokortikoidok jól szívódnak fel szájon át, biohasznosulásuk 60-100%-os. A fő farmakokinetikai különbség közöttük a hatástartamban van: a hidrokortizon féléletideje 90 perc (rövid hatástartam), a prednizolonoké 120-180 perc között mozog (közepes hatástartam), a dexametazoné 190 perc (hosszú hatástartam). A dexametazon, melyet myelomás betegeknek kaptak, biológiai féléletideje 36-72 óra. Ezenfelül a dexametazon nem tud transzkortinhoz (kortizol kötő globulin) kötődni, csak a kisebb affinitású, de nagyobb kapacitású albuminhoz, így a farmakokinetikai profilja lineáris: a szabad glükokortikoid frakcióban nem jelentkezik exponenciális emelkedés, ahogy a hidrokortizon és a prednizolonok esetében (176).

A GC kezelés jól tolerálható, különösen rövid kezelési idő esetén, azonban alkalmazásuk során számos mellékhatás jelentkezik. A legfontosabb nem kardiometabolikus mellékhatások az epidermis, dermis atrófia, következményes striák, csökkent a sebgyógyulás, aszeptikus csontnekrózis, izomatrófia, myopáthia, pszichotikus tünetek, cataracta és gyomorfekély (177). GC kezelés esetén jelentős kardiometabolikus mellékhatásokkal is számolhatunk, kortizol többlet esetén a betegekben glükóz intolerancia, magasvérnyomás és centrális obezitás fejlődhet ki. Egy idősödő férfiakat és nőket bevonó kohortvizsgálat keresztmetszeti analizésében a

vizeletben ürített GC-ok metabolitok mennyisége és a MetSyn súlyosság (a MetSyn-re jellemző paraméterek száma) között pozitív korrelációt találtak. A teljes GC produkció pozitívan korrelált a szisztolés vérnyomással, az éhomi vércukor- és inzulinszintekkel (178). Középkorú férfiak populációjában (n=284) szintén erős kapcsolatot találtak a stresszhez kapcsolódó kortizol szekréció és az obezitás jellemzői (BMI, derék-csípő hányados) valamint a metabolikus paraméterek között (glükóz-, inzulin-, triglicerid-, totál- és LDL-koleszterinszintek) (179). Az átlagpopulációban kismértékű kortizolszint emelkedés is hozzájárul az obezitáshoz és meghatározza a testzsíreloszlást (180).

### **1.3.3.2 A glükokortikoidok és a szénhidrátanyagcsere eltérések**

A GC-ok számos kórélettani folyamaton keresztül befolyásolják a szénhidrátanyagcserét. Gátolják az inzulintermelést és a -szekréciót a pankreas  $\beta$ -sejtekben egyelőre ismeretlen mechanizmussal, melyben közvetett módon szerepe lehet a gyulladásszerű folyamatoknak is. GC-terápia alatt az immunreaktív inzulin szintje és a proinzulin-inzulin hányados növekszik. Emellett a májban serkentik a zsírsavszintézis enzimét, és támogatják a lipoproteinek szekrécióját, növelik az LDL-, csökkentik a HDL-koleszterintet, fokozódik a lipogenezis. Az újonnan képződött zsírsavak észterifikálódnak, és a májban trigliceridként akkumulálódnak. A zsírtartalom növekedésével csökken a máj inzulinszenzitivitása, és megindul a hepatikus glükózprodukciónak, a glukoneogenezis. A GC-ok két fontos glukoneogenezisben résztvevő enzim, a foszfoenolpiruvát-karboxikináz és a glükóz-6-foszfátáz génjének transzkripcióját serkentve a glukoneogenezis sebességét növelik. Fokozódik a lipolízis, csökken az izmok aminosav felvétele, ezek a tényezők is a glukoneogenezis serkentése felé hatnak. A GC-ok ezenkívül a periférián is inzulinrezisztenciát okoznak. Jelenlétük következtében az adipocitákban és a vázizomzatban csökken az inzulin-stimulálta glükóz- és aminosavfelvétel anélkül, hogy megváltozna a szövetek inzulinkötési képessége. A csökkent inzulin érzékenység valószínűleg abból adódik, hogy a GC-ok megakadályozzák a glükóz-transzporterek intracelluláris kompartmentből való áthelyeződését a plazmamembránba. Ezen túlmenően a hiperglikémizáló hatást fokozva emelkedik a vérben az „ellenreguláló” hormonok (glukagon, adrenalin, stb.) szintje.

A GC-ok és a hiperglikémia kapcsolatát már több mint 50 évvel ezelőtt megfigyelték, azonban lényeges klinikai kérdések maradtak megválaszolatlanul.

A GC szerek diabetogén hatása miatt a fennálló diabétesz súlyosbodhat. Ketózis csak ritkán alakul ki, leginkább 1-es típusú diabéteszes betegekben fordulhat elő (181). Ismert cukorbetegben nagy dózisú szteroidkezelés mellett extrém magas vércukor értékeket mértek, esetenként hiperozmoláris szindróma is kialakulhat. (182). Háromnapos nagy dózisú szteroid lökéskézelés mellett francia szerzők azt találták, hogy cukorbetegben minden szteroid dózis után tovább emelkedett az inzulinszükséglet, és  $\frac{1}{4}$ -ükben inzulinkezelés bevezetése vált szükségessé az éhomi vércukrok alapján, melyek kb. 50%-kal emelkedtek az első szteroidos kezelés után (183).

Nem diabéteszes betegekben GC kezelés következtében megnőhet a hiperglikémia valószínűsége, csökkenhet a glükóztolerancia, akár úgynevezett „szteroid indukálta diabétesz” is kifejlődhet (177). Egy idős betegekben végzett reprezentatív retrospektív vizsgálatban a hosszútávú orális szteroidszedés szignifikánsan (RR: 2,5) emelte a cukorbetegség rizikóját, az inhalációs szteroidoknak hasonló hatása nem volt igazolható. Összesen 101 576 személy-évet követtek nyomon, az orális szteroidot szedők csoportjában 50,6%/ezer személy-év volt a diabétesz nyers incidenciája, míg az inhalációs szteroidot szedők csoportjában csak 20,8%, amely érték megegyezik a kontroll csoportban megállapítottal. Ezen vizsgálat szerint 3 éves szteroidkezelés esetén minden 16 betegből egy esetében új diabétesz alakul ki. (184) Az Egyesült Királyság családorvosi adatbázisát tanulmányozva az orális GC kezelésben részesülőknél nagyobb volt a diabétesz kialakulásának esélye (OR: 1,36-2,31) a GC-ok típusától, dózisától és szedési gyakoriságától függően. Az újonnan diagnosztizált cukorbeteg esetek 2%-áról feltételezték, hogy az orális GC kezelés tehető felelőssé (185). Egy korábbi vizsgálatban szteroidkezelés mellett az antihiperglikémiás kezelés megkezdésének rizikója 2,23-szoros volt a szteroiddal nem kezelt betegekhez képest, és ez a rizikó a napi szteroid dózissal párhuzamosan emelkedett (186).

Poszttranszplantációs szteroidkezelés mellett a betegek 6-25%-ában alakult ki poszttranszplantációs diabétesz (PTDM) (187). Cushing-szindrómában és akromegáliában a hiperkortizolizmusnak köszönhetően a diabetes mellitus incidenciája 30-40%, és a betegek 90%-ában mutatható ki a szénhidrátanyagcsere valamilyen szintű zavara (188). A gesztációs diabétesz incidenciája megemelkedett azoknál a terheseknél,

akik a fenyegető koraszülés elkerülése miatt GC terápiában részesültek. A diabetes mellitus incidenciája náluk 23,4%, míg a kontroll csoporté 4 % volt (189). Egyértelmű összefüggést mutattak ki rheumatoid arthritisben szenvedő betegek többszörös prednizon terápiája és a kialakuló diabétesz között (190).

Úgy tűnik, hogy a szteroidkezelés inzulinrezisztenciára kifejtett hatása valamennyire csökken hosszútávú kezelés során (191; 192). Ezt igazolja a torontói University Health Network munkatársai által elvégzett vizsgálat, melyben a dexametazon vércukorszintre gyakorolt hatását tanulmányozták kraniotomiás betegekben 12 órán keresztül. Azon betegekben mérték a legmagasabb vércukorszinteket (átlagosan 11 mmol/l), akik csak a műtétet megelőzően kaptak dexametazon kezelést. Ennél kedvezőbben alakultak a műtét utáni vércukrok (átlagosan 8,5 mmol/l), ha a betegek a műtét előtt hosszabb időn keresztül is kezelésben részesültek, de még mindig magasabbak voltak, mint azokéi, akik egyáltalán nem részesültek dexametazon kezelésben (193). A diabetogén hatás általában az orális kezelés befejezését követően még 48 órán át kimutatható. Ezen időszakon túl nem diabéteszesekben az antihyperglükémiás kezelés elhagyhatóvá válik (194). Másodnaponta adagolt szteroid kezelés mellett a szteroidos napokon elsősorban az étkezés utáni (délutáni vércukrok) emelkedtek, míg a nem szteroidos napokon a betegek normoglikémiásak voltak (195). Az intravénás szteroid lökéskézelés egészségesekben és diabéteszes betegekben is megemelte az éhomi vércukorszintek, majd a kezelés második napjától egészségesekben az éhomi vércukorértékek visszatérnek a normál tartományba (183).

A GC-ok közül a prednizon/prednizolon kezeléshez társuló hyperglükémiáról áll rendelkezésünkre a legtöbb irodalmi adat. Donihi és munkatársai retrospektív vizsgálatukban felmérték a pittsburgh-i egyetemi klinikán a minimum 2 napig tartó, 40 mg/nap dózisú prednizon (vagy ezzel ekvivalens mennyiségű egyéb GC) terápia hatására fellépő hyperglükémia gyakoriságát és prediktorait. A betegek 24%-ának vércukorszintjét egyáltalán nem monitorozták, a monitorozott betegeknél az éhomi és legalább kétszer a posztprandiális értékek kerültek meghatározásra. A monitorozott betegek több mint a felénél találtak 11 mmol/l feletti hyperglükémiát. Az ismétlődő hyperglükémiás események előrejelzői a nagyobb komorbiditás, a hosszabb GC terápia és kórházi tartózkodás voltak. A cukorbetegségben nem szenvedőknél a hyperglükémia

észlelése a napi egyszeri GC kezelést időpontjától függött (196). Egy szintén retrospektív tanulmányban, amelyben nem diabéteszes primer vesebetegségben szenvedő és 0,75 mg/kg prednizolon terápiában részesülő betegeket vizsgáltak, a betegek 42%-ának volt az ebéd utáni kétórás vércukor értéke 11 mmol/l felett, míg az éhomi értékeik a normál tartományban mozogtak (197). Egy nemrég publikált közleményben harmincöt akut limfoid leukémiával, ill. Non-Hodgkin limfómával diagnosztizált középkorú igazoltan nem diabéteszes beteg 6-12 héten át tartó nagy dózisú prednizon kezelése nyomán a diabétesz incidenciája 41% volt. A hiperglikémia leggyakrabban a 2. és a 4. kezelési hét közt jelent meg, és spontán megszűnt a kezelést követő 8. hét körül (198).

A prednizolonnal összefüggő hiperglikémia dinamikájával kapcsolatosan a legutóbbi időkben publikáltak néhány vizsgálatot. Kísérletes körülmények között 20 mg reggel 8 órakor bevett prednizon hatására emelkedtek a délutáni (12-24h) cukrok, különösen 2TDM-ben szenvedő betegekben. Ebben a vizsgálatban a méréseket óránként végezték egy fossa antecubitalis-ba helyezett intravénás kanül segítségével (199). Burt és munkatársai 60 konzekutív krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) miatt hospitalizált pácienszt vizsgáltak folyamatos szöveti vércukor monitorral (continuous glucose monitoring system – CGMS). Az ismerten nem diabéteszes, prednizolonnal nem kezelt kontrollcsoport (n=13) görbéit hasonlították össze az akut COPD exacerbáció miatt prednizolonnal kezelt nem diabéteszes (n=40) és diabéteszes betegek (n=7) görbéivel. Eredményeik alapján minkét szteroiddal kezelt csoportban nagyobb volt a hiperglikémia ( $\geq 11$  mmol/l) előfordulási valószínűsége (53 és 100%), mint a kontrollcsoportban (8%). Ellenben éjfél és dél között nem különböztek az átlagos cukorértékek (illetve a diabéteszes kezelt csoportban magasabbak voltak, mint a másik kettőben), viszont a dél és éjfél közötti cukorértékek átlaga szignifikánsan magasabb volt a prednizolonnal kezelt csoportokban a kontroll csoporthoz képest ( $7,8 \pm 1,4$  és  $10,4 \pm 1,8$  vs.  $6,4 \pm 0,8$  mmol/l). (200) 1-es típusú diabéteszben 60 mg/nap dózisú prednizon esetén az adminisztrációt követően 6 óra múlva figyelték meg a maximális vércukorértékeket (201).

A dexametazon szénhidrátanyagcserére kifejtett hatásának kinetikájáról egyelőre kevés irodalmi adat áll rendelkezésünkre. Több mint 20 évvel ezelőtti vizsgálatokban a  $\beta$ -sejtek működését és az inzulin szenzitivitást tesztelték vele (202; 203). Két vizsgálatot



találtunk, amely a dexametazon szénhidrát anyagcserére kifejtett hatásának dinamikájával foglalkozik, amelyekben 10 mg-os adag adminisztrációját követően négy illetve tizenkét órán keresztül monitorozták a betegek cukorszintjeit óránkénti mérésekkel (204) (193). Az első vizsgálat szerint a maximális vércukorkoncentrációk az injekciót követően 2 órával jelentkeztek, és a cukorbetegéknél magasabb csúcsokat észleltek, mint a nem cukorbetegéknél (204). Míg a második vizsgálatban a maximális vércukorértékeket a dexametazon kezelést követően  $9\pm 2$  órával mérték ismerten nem cukorbetegek körében (193). Hosszabb időperiódusban, más módszerekkel még nem vizsgálták a hosszú hatású dexametazonnal összefüggő hiperglikémia dinamikáját, diurnális alakulását.

## 2 CÉLKITŰZÉSEK, HIPOTÉZISEK

### **2.1 Az obstruktív alvási apnoe és a kardiometabolikus rizikó metabolikus szindrómás betegekben**

Keresztmetszeti vizsgálatunk egyik célja, hogy az OSA-val kapcsolatos 10 éves koszorúérbetegség rizikó növekedést, és az esetleges nemi különbségeket feltárjuk MetSyn-s betegek körében. Továbbá, hogy megvizsgáljuk, hogy a komorbid OSA jelenléte mutat-e kapcsolatot a szívfrekvencia variabilitás beszűkülésének mértékével férfi betegeknel.

#### **A következő hipotéziseket állítottuk fel:**

- Az OSA jelenléte és súlyossága összefüggést mutat a magasabb 10 éves koszorúérbetegség rizikóval MetSyn-s betegek körében.
- Férfiaknál az OSA nagyobb kardiovaszkuláris rizikó növekedéssel jár, mint nőknél.
- Az OSA és a kardiovaszkuláris rizikó közötti összefüggés a MetSyn súlyosságát jelző paraméterektől és a fontosabb társbetegségektől független.
- Az OSA jelenléte és súlyossága a szívfrekvencia variabilitás nagyobb mértékű beszűkülésével mutat kapcsolatot MetSyn-s férfibetegek körében.
- Ez a kapcsolat a legfontosabb társváltozóktól függetlenül is fennáll.

### **2.2 Az alvás alatti periodikus lábmozgászavar és a koszorúérbetegség rizikó összefüggésének vizsgálata vesetranszplantált betegekben**

Célul tűztük ki, hogy felmérjük a PLMS és a koszorúérbetegség rizikó kapcsolatát egy keresztmetszeti vizsgálatban vesetranszplantált betegek körében.

#### **A következő hipotéziseket állítottuk fel:**

- A súlyosabb PLMS jelenléte magasabb becsült kardiovaszkuláris rizikóval jár együtt vesetranszplantált betegekben.
- Ez az összefüggés független más fontos társváltozóktól.

### **2.3 A dexametazon lövéskezelés hatása a szénhidrátanyagcserére myeloma multiplexben**

Keresztezett (cross-over) elrendezésű kutatásunkban célunk volt megvizsgálni a dexametazon lövéskezelés kiváltotta hiperglikémia diurnális alakulását a folyamatos szöveti glükóz koncentrációk elemzésével, összehasonlítva a kontrol időszakban mért értékekkel. Külön elemeztük a cukorbetegségben szenvedők, ill. nem szenvedők szénhidrátanyagcseréjét a két vizsgálati periódusban.

#### **A következő hipotéziseket állítottuk fel:**

- A dexametazon lövéskezelés során magasabbak a szöveti cukorértékek és a nagyobb a szórásuk is, mint a közti időszakban.
- A dexametazon lövéskezelés hatására inkább a délutáni, késő délutáni cukorértékek emelkedése várható.

## 3 MÓDSZEREK

### 3.1 *Az obstruktív alvási apnoe és a kardiometabolikus rizikó metabolikus szindrómás betegekben*

Ebben a témában két vizsgálatot végeztünk. Megvizsgáltuk az OSA és a koronária szívbetegség rizikó kapcsolatát, valamint az OSA és a szívfrekvencia variabilitás legfontosabb paramétereinek között fennálló kapcsolatot MetSyn-ban szenvedő betegek körében.

#### 3.1.1 Betegek

##### 3.1.1.1 Beválasztási kritériumok

Vizsgálatainkat az I. sz. Belgyógyászati Klinikán (Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Budapest) végeztük. A vizsgálatokba a klinika Diabétesz Ambulanciáján rendszeresen gondozott páciensek közül azokat az Alvásdiagnosztikai Laboratóriumba egymás után beutalt, 18 és 80 év közötti metabolikus szindrómás betegeket vontuk be, akik az előzetes felvilágosítást követően írásos beleegyezésüket adták a részvételhez 2008 májusa és 2010 júniusa között.

A metabolikus szindróma diagnózisa az IDF 2006-os kritériumrendszerén alapult, amely szerint a szindróma elengedhetetlen kritériuma a centrális elhízás jelenléte (haskőrfogat  $\geq 94$  cm-nőkre is) és a következő négy eltérés közül kettő együttes megléte: 1.) emelkedett triglicerid (TG)-szint:  $\geq 1,7$  mmol/l, vagy megfelelő terápia; 2.) csökkent high-density-lipoprotein (HDL)-koleszterin:  $< 1,03$  mmol/l vagy megfelelő terápia; 3.) emelkedett vérnyomás: szisztolés  $\geq 130$  Hgmm és/vagy diasztolés  $\geq 85$  Hgmm, vagy vérnyomáscsökkentő kezelés; 4.) emelkedett éhomi vércukor  $\geq 5,6$  mmol/l), vagy korábban diagnosztizált 2-es típusú diabétesz (205).

### 3.1.1.2 Kizárási kritériumok

#### 3.1.1.2.1 A két vizsgálatban közösen alkalmazott kizárási kritériumok

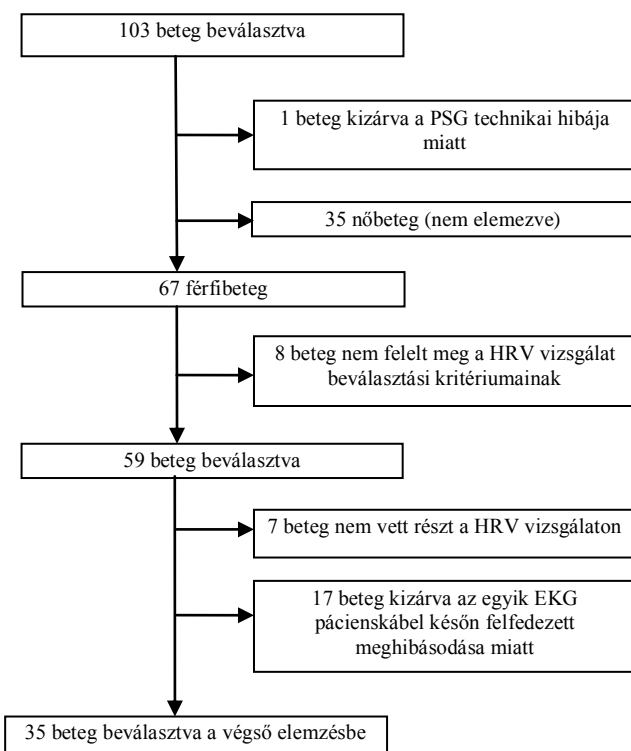
Kizártuk azokat a betegeket, 1.) akik nem egyeztek bele a vizsgálatba; 2.) akiknél korábban OSA-t diagnosztizáltak, és kezelésben is részesültek; 3.) akik nem működtek együtt az antihipertenzív és/vagy az antidiabetikus gyógyszeres terápia során; 4.) akik súlyos, a vizsgálat kivitelezését gátló mentális betegségben szenvedtek; 5.) akiknél akut miokardiális infarktust, stroke-t vagy instabil anginát diagnosztizáltak három hónapon belül; 6.) akik végstádiumú malignus tumoros betegségben szenvedtek (egy évnél kevesebb várható élettartammal); 7.) akiknél terhességet állapítottak meg.

A beválasztott 103 betegből egy beteget kellett kizárnunk a poliszomnográfias vizsgálat során bekövetkezett technikai hiba miatt (**2. ábra**).

#### 3.1.1.2.2 További kizárási kritériumok az obstruktív alvási apnoe és szívfrekvencia variabilitás kapcsolatának vizsgálatokor

A 102 sikeres poliszomnográfias vizsgálattal rendelkező beteg közül a szívfrekvencia-variabilitás vizsgálatokor nem elemeztük a nők értékeit, a kis betegszám, és az OSA-val kapcsolatos HRV eltérések nemi különbségei miatt. Kizártuk továbbá azon betegeket, 8.) akiknél rendellenességet találtunk a nyugalmi EKG vizsgálatokor (pitvarremegés, pitvarlebegés, paroxizmális szupraventrikuláris tachycardia, szupraventrikuláris extraszisztolék, kamrai tachycardia, kamrafibrilláció); 9.) azokat, akiknél dokumentált, vagy tünetekkel járó szívritmuszavar és/vagy szívelégtelenség (III–IV –es New York Heart Association (NYHA) stádium) igazolódott.

A 67 megvizsgált férfi betegből 8 beteget zártunk ki a 8. és 9. kizárási kritérium teljesülése miatt. További 7 beteg nem tudta vállalni a 24 órás kombinált vérnyomás-és HRV monitorozás kellemetlenségeit, és 17 betegnek készült értékelhetetlen felvétele az 5 elvezetéses EKG egyik páciens kábelének meghibásodása miatt, melyet sajnos későn észleltünk. Így a végső elemzésbe végül 35 beteget tudtunk bevonni (**2. ábra**).



1. ábra A metabolikus szindrómás betegek beválasztásának folyamatábrája

### 3.1.2 A két vizsgálatban közösen alkalmazott módszerek

#### 3.1.2.1 Adatgyűjtés

Az alvásvizsgálatot megelőzően, a klinikára történő felvételkor felmértük a szociodemográfiai jellemzőket, az anamnesztikus és gyógyszeresedési adatokat. A társbetegségek rögzítése a széles körben alkalmazott Charlson-féle komorbiditás indexszel történt (206). Fizikális vizsgálatot is végeztünk, valamint nyugalmi EKG készült. Vérnyomást mértünk (nyugalmi, ülő helyzetben, minimum kétszer, kalibrált automata vérnyomásmérővel), antropometriai adatokat rögzítettünk. A testsúlyból és a testmagasságból a testtömeg indexet ( $BMI = \text{súly (kg)} / \text{magasság (m)}^2$ ) határoztuk meg. Az alvásvizsgálatot követő reggelen 7 és 8 óra között éhomi laborvizsgálat történt, melynek segítségével a MetSyn paramétereket (TG, HDL-koleszterin és éhomi glükóz koncentráció) ellenőriztük. A MetSyn súlyosságát a pozitív IDF kritériumok száma alapján határoztuk meg (értéke 3, 4 v. 5).

### 3.1.2.2 Poliszomnográfias vizsgálat

Egyéjszakás standard poliszomnográfias vizsgálatot (**2. ábra**) végeztünk minden betegnél. A felvételeket este 10 és reggel 6 óra között, a SOMNOscreen PSG Tele System (SOMNOmedics GmbH, Germany, CE0494) segítségével készítettük el. A legfontosabb alvásparamétereket az alábbi mérőeszközökkel detektáltuk: négy csatornás EEG, a szemeken elhelyezkedő elektrooculogram, a nasális és orális légzést detektáló áramlásérzékelő, pulzoximéter, laringeális mikrofon, 3 csatornás elektrokardiogram (EKG), a mellkasi és hasi légzőmozgásokat érzékelő övek, a testmozgások megfigyelésére szolgáló pozíció érzékelők és a m. mentalis-on ill. tibialis-on elhelyezkedő izomtónust detektáló elektromiogram. Az alvástádiumok, a hypopnoék, az apnoék és a mikroébredések kiértékelése manuálisan történt az American Academy of Sleep Medicine (AASM) ajánlásai szerint.



2. ábra Alvási apnoében szenvedő beteg polyszomnográfias regisztrátuma

A felső ablak 4. sorában látható, hogy apnoe alatt megszűnik a légáramlás (lila jelölés) megtartott mellkasi, hasi légzési munka mellett, amelyet az 5. és 6. sor jelez. Az oxigénszaturáció lecsökken (7. sorban pirossal jelölve) ennek következtében fokozódik a légzési munka, arousal lép fel (alsó EEG ablak), melyet újabb apnoés ciklus követ.

### 3.1.2.2.1 Az *obstruktív alvási apnoe* diagnosztikája

Az apnoét a 10 másodpercnél hosszabb ideig tartó légáramlás hiányával definiáltuk; a hipopnoe a légáramlás 10 másodpercnél tovább tartó csökkenése. Mindkettőt 3%-nál nagyobb oxigén szaturáció csökkenés követ és nyomukban mikroébredés is gyakran előfordul. Az OSA súlyosságát a program által kiszámolt AHI alapján határoztuk meg. Az AHI definíciója az apnoék és hipopnoék száma alvásóránként. A betegeket OSA-snak diagnosztizáltuk, ha az AHI értéke nagyobb volt, mint 5/óra. Az OSA-s betegeket három súlyossági csoportba soroltuk: enyhe,  $AHI \geq 5$  és  $< 15$ ; közésúlyos,  $AHI \geq 15$  és  $< 30$ ; és súlyos csoportba,  $AHI \geq 30$  (20). A kis betegszám miatt és klinikai megfontolások alapján elemzéseinket az enyhe-közésúlyos OSA-s csoportok összevonásával végeztük.



### **3.1.2.3 Etikai engedély**

A vizsgálati protokollt a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága hagyta jóvá. Minden beteg részletes írásbeli és szóbeli tájékoztatást kapott a vizsgálat céljairól és menetéről, és részvételi szándékát a beleegyező nyilatkozat aláírásával jelezte.

### **3.1.3 Specifikus módszerek az obstruktív alvási apnoe és a koszorúérbetegség rizikó összefüggésének vizsgálatában**

#### **3.1.3.1 A koszorúérbetegség rizikó felmérése**

A koronária megbetegedés kockázatának becslése minden beteg esetében a Framingham kardiovaszkuláris rizikó skála alapján történt. A skála használata több évtizedre nyúlik vissza. Egy amerikai kisvárosban (Framingham) mérték fel a kardiovaszkuláris rizikófaktorok együttes hatását, így a koronária szívbetegség kialakulásának valószínűsége becsülhetővé vált. A napi gyakorlat számára már 1973-ban publikáltak módszert a kockázat becslésére, a Framingham pontrendszer ma is használt leírása 1998-ban jelent meg (207). A módszer a koszorúérbetegség kockázatának becslésekor a nemet, az életkort, az LDL- vagy a teljes koleszterin koncentrációt, a HDL koleszterin koncentrációt, a szisztolés és diasztolés vérnyomást, a diabétesz jelenlétét és a dohányzást veszi figyelembe. A koronária betegség tüneteinek megjelenési valószínűsége a pontrendszer segítségével 10 évre becsülhető. Jelen vizsgálatban LDL-koleszterin koncentrációra alapuló rizikót becsültük meg.

### **3.1.4 Specifikus módszerek az obstruktív alvási apnoe és a szívfrekvencia variabilitás összefüggésének vizsgálatában**

#### **3.1.4.1 A szívfrekvencia-variabilitás mérése**

Az autonóm funkció mérésének számtalan módszere közül manapság a HRV analízise terjedt el igen széles körben. Korábban a Ewing-féle kardiovaszkuláris reflexteszteket alkalmazták, melyek betegágy mellett végezhető tesztek, segítségükkel a különböző ingerekre (Valsalva manőver, hiperventilláció, kézszorítás, ortosztázis, stb.) létrejövő vérnyomás- és szívfrekvencia-változásokat lehet detektálni. Ezen módszerek

hátránya, hogy igénylik a beteg aktív kooperációját, kevésbé objektívek és rosszul reprodukálhatók. A HRV analízis szintén non-invazív, de eszközigenyes (Holter EKG és számítógép szükséges hozzá), viszont mérésének alapja egyszerű (EKG R-hullámainak felismerése), így objektív és jól reprodukálható, segítségével igen korán, a tünetek megjelenése előtt észlelhető az autonóm diszfunkció.

A HRV értékelése történhet az EKG normál RR intervallumainak statisztikai elemzésével (idő-tartománybeli analízis). Az időtartománybeli paraméterek közül a normál RR intervallumok standard deviációja (standard deviation of normal R-R intervals, SDNN) a leggyakrabban használt paraméter, amely az összes autonóm hatást, össz-variabilitást mutatja meg. A matematikailag bonyolultabb frekvencia-tartománybeli analízis a szívfrekvencia periodicitását gyors Fourier transzformáció segítségével frekvencia komponensekre bontja. A frekvenciatartományok közül a magas (high-frequency power, HFP: 0,15–0,40 Hz) ill. az alacsony (low-frequency power, LFP: 0,04–0,15 Hz) frekvenciatartományt lehet megkülönböztetni. Ennek élettani alapja az, hogy a szimpatikus idegek ingerlését követően a szívfrekvencia növekedés csak bizonyos látenciával jelenik meg, a 7 másodpercnél rövidebb periódusidejű (0,15 Hz-nél nagyobb frekvenciájú) szívfrekvencia-változásokat nem képes közvetíteni a szimpatikus idegrendszer. A légzési aritmia a magas, a baroreflex aktivitás az alacsony frekvenciatartományban jelenik meg. A HFP összefoglalóan a paraszimpatikus hatást, míg az LFP a szimpatikus és paraszimpatikus hatás kombinációját tükrözi. A kettő aránya (LF/HF hányados) a szimpatikus aktivitást vagy a szimpató-vagális egyensúlyt szemléltetheti. A spektrális HRV indexek értelmezése azonban mindmáig nem egészen kiforrott (30).

Minden betegnél 24 órás EKG monitorozás történt a poliszomnográfias alvásvizsgálatot követően legfeljebb 3 hónapon belül, de mindenképpen a CPAP kezelés bevezetése előtt. A HRV vizsgálata előtt nyugalmi EKG-vizsgálatot végeztünk. A HRV vizsgálatát CardioTens-01 (Meditech Kft, Budapest) kombinált ambuláns vérnyomásmérő és EKG-monitor rendszer alkalmazásával, az értékelést hitelesített Medibase software program (1.42 verzió) segítségével végeztük. A folyamatos, kétcsatornás, valós idejű EKG elemzés az előre beállítható programozással képessé teszi a készüléket a teljes HRV tárolására, 24 órán át képes detektálni az RR távolságokat. A háttér-, illetve izomzaj kiszűrése automata filter segítségével történt, majd ezt követően

vizuálisan is ellenőriztük a felvételt az esetlegesen benne maradó műtermékek, ektópiás ütések és aritmiás események manuális eltávolítása céljából. Az értékelésbe csak a normál ütések (NN: normal-to-normal) kerültek be, a normál és az összes ütések aránya meg kellett haladja a 90%-ot minden regisztrátum esetében.

A következő idő-és frekvenciatartománybeli paramétereket vizsgáltuk az Európai Kardiológus és az Észak-Amerikai Ritmus-és Elektroélettani Társaság ajánlása alapján (30) (**3. táblázat**): az NN intervallumok standard deviációját (SDNN), az alacsony- (0,04-0,15 Hz) frekvenciájú variabilitást (HFP) valamint az alacsony és a magas frekvenciájú variabilitás hányadosát (LF/HF). A HRV diurnális mintázatának vizsgálatára külön is elemeztük az éjszakai (22-6 óráig) és a nappali (6–22 óráig) értékeket, valamint ezek hányadosát százalékban kifejezve.

### 3. táblázat A vizsgált HRV paraméterek és feltételezett értelmezésük

HRV index	Leírás	Értelmezés
SDNN	Normál RR tartományok standard deviációjája	A HRV egésze
HFP	Magas frekvenciájú variabilitás (0,15-0,4 Hz)	Paraszimpatikus aktivitás
LF/HF	Az alacsony és magas frekvenciájú variabilitás hányadosa	Szimpató-vagális egyensúly

#### 3.1.5 Statisztikai analízis

Minden elemzést az SPSS program 14.0-es verziójával (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) végeztünk, és a különbségeket kisebb, mint 5%-os kétoldali p esetén tekintettük szignifikánsnak. Az adatokat arányok, átlagok $\pm$ standard deviációk (SD) vagy mediánok [interkvartilis távolságok (IQR)] segítségével összesítettük. Az alapadatokat, a koszorúérbetegség rizikó és a HRV paraméterek összehasonlítása a három OSA alcsoportban kategorikus változók esetében Pearson-féle Chi négyzet-teszttel, folytonos változóknál normál eloszlás esetén egyszerű variancia analízissel (ANOVA) vagy ferde eloszlás esetén Kruskal-Wallis teszttel történt. Spearman-féle korrelációs analízissel elemeztük az AHI a koszorúérbetegség rizikó valamint a vizsgált HRV paraméterek közti kapcsolatot. A koszorúérbetegség és az AHI független kapcsolatának vizsgálatát megcélzó többváltozós modellbe elméleti megfontolások útján léptettük be a változókat. Annak érdekében, hogy megvizsgáljuk a HRV paraméterek és az AHI független

kapcsolatát, kétváltozós lineáris regressziós modellekben kerestük az AHI-t ill. a HRV paramétereket potenciálisan befolyásoló tényezőket. A többváltozós modellekbe azokat a változókat léptettük be, amelyek a kétváltozós elemzésekben szignifikáns befolyásoló tényezőknek ( $P < 0,1$ ) bizonyultak. A független változók közötti esetleges kolinearitást varianciahatás faktorok segítségével teszteltük. A regressziós elemzéseket ferde eloszlású változók esetén csak transzformációt követően végeztük el.

## **3.2 Az alvás alatti periodikus lábmozgászavar és a koszorúérbetegség rizikó összefüggésének vizsgálata vesetranszplantált betegekben**

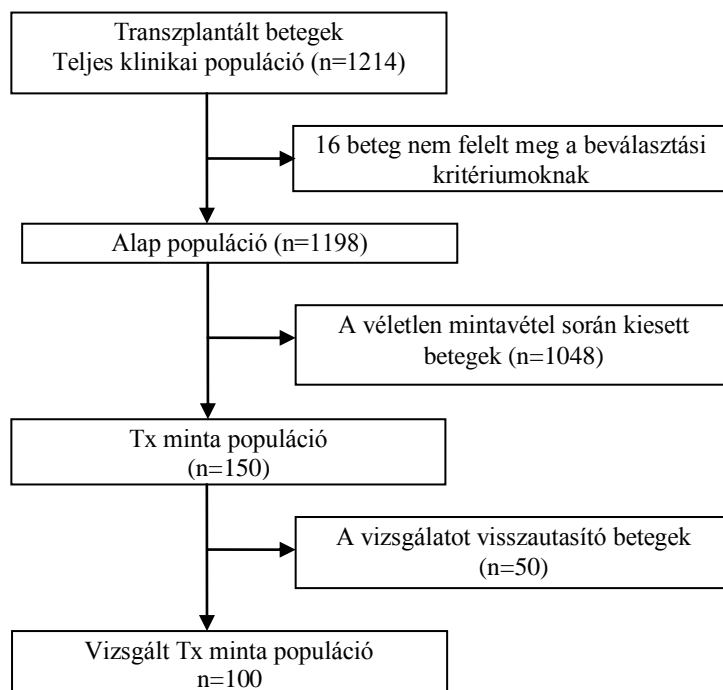
### **3.2.1 Betegek**

#### **3.2.1.1 Beválasztási kritériumok**

A vizsgálatba a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar Transzplantációs Klinikájának ambulanciáján 2006. december 31-én rendszeres gondozás alatt álló, 18 év feletti vesetranszplantált páciensek kerültek beválasztásra, akik a “teljes klinikai populációt” alkották ( $n=1214$ ) (“Sleep disorders Evaluation in Patients after kidney Transplantation (SLEPT) Study”).

#### **3.2.1.2 Kizárási kritériumok**

A teljes klinikai populációból azokat zártuk ki, 1.) akiknél korábban OSA vagy PLMS igazolódott; 2.) akiknél a vesetranszplantáció kevesebb, mint három hónapja történt; 3.) akiknél aktív és akut tüdőbetegség, ill. akut fertőzés zajlott; 4.) akik egy hónapon belül kórházi ellátásban részesültek, vagy három hónapon belül sebészeti beavatkozáson estek át. Így a kizárási kritériumok figyelembe vétele után 1198 fő maradt a vizsgálatban (alap populáció;  $n=1198$ ). Ebből az alap populációból véletlenszerűen 150 beteget választottunk ki (“Tx minta”) az SPSS 15.0 program által felkínált egyszerű randomizálási módszer segítségével (**3. ábra**). A 150 véletlenszerűen kiválasztott betegből 50 fő (33%) visszautasította a részvételt. Így a “vizsgált Tx mintá”-ban 100 transzplantált páciens maradt.



**3. ábra A transzplantált betegek beválasztásának folyamatábrája**

## 3.2.2 Alkalmazott módszerek

### 3.2.2.1 Adatgyűjtés

Beválasztáskor rögzítettük a szociodemográfiai- és anamnesztikus adatokat (kor, nem, krónikus veseelégtelenség etiológiája, dohányzás, végzettség), a transzplantáció időpontját, a transzplantáció óta eltelt időt (Tx idő), az immunszuppresszáns gyógyszerek típusát és mennyiségét. A becsült GFR-t az MDRD képlet segítségével számítottuk ki (208).

A betegek beválasztása napján vérvétel történt, majd a laboradatok közül a következőket rögzítettük a kórházi adatbázisból: fehérvérsejtszám, hemoglobin (Hb), C-reaktív protein (CRP), albumin, kreatinin, vér urea nitrogén (BUN), koleszterin, triglicerid, HDL- és LDL-koleszterin. A transzplantáció előtti dialízis kezelés hatásfokát jelző Kt/V-t a betegek kartonjából gyűjtöttük ki.

A poliszomnográfias vizsgálat során vérnyomásmérés is történt, emellett rögzítettünk antropometriai paramétereket. Minden beteg esetében a kezelő orvosok kitöltötték a módosított Charlson-komorbiditási indexet (206; 209). Utóbbi egy

súlyozott pontozó rendszer, amely 17 társbetegség jelenlétén vagy hiányán alapul, és az irodalmi adatok alapján a túlélés egyik prediktora vesetranszplantáltak körében (209).

### **3.2.2.2 Poliszomnográfias vizsgálat**

A poliszomnográfias vizsgálat leírása a 4.1.2.2 fejezetben található.

#### ***3.2.2.2.1 Az alvás alatti periodikus lábmozgászavar diagnosztikája***

A PLMS-t a következőképpen definiáltuk: 0,5-5 másodperc a végtagmozgás időtartama, 5-90 másodperc a két végtagmozgás között eltelt idő, és mindkét alsó végtagban több mint 5 másodperc van a két mozgás megjelenése között. Egy adott PLMS ciklus legalább négy egymást követő végtagmozgásból áll. A PLMI definíció szerint a végtagmozgások száma alvásóránként. A PLMS diagnózisát a  $PLMI \geq 15$  teljesülése esetén mondtuk ki. Középsúlyos fokú a PLMS, ha  $15 \leq PLMI < 25$ , súlyos fokú, ha  $PLMI \geq 25$  (210).

#### **3.2.2.3 A koszorúérbetegség rizikó felmérése**

A módszer leírása a 4.1.3.1. fejezetben található.

#### **3.2.2.4 Etikai engedély**

A vizsgálatot a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága engedélyezte (4/2007). Beválasztásuk előtt a betegek részletes szóbeli és írásbeli tájékoztatást kaptak a vizsgálat céljairól, protokolljáról, ezután írták alá a beleegyező nyilatkozatot.

### **3.2.3 Statisztikai analízis**

A statisztikai számításokat az SPSS 14.0 szoftver segítségével végeztük. Az eredményeket úgy jelenítettük meg, mint százalék, átlag  $\pm$ SD vagy medián [IQR]. A folytonos változókat a Student's t-teszt vagy a Mann-Whitney U teszt segítségével hasonlítottuk össze, a kategórikus változókat pedig Pearson-féle Chi-négyzet teszttel. Korrelációk elemzésére a Pearson- illetve a Spearman-tesztet alkalmaztuk. A többváltozós lineáris regressziós modellbe a változókat a bivariáns elemzések ill. elméleti megfontolások alapján építettük be. A független változók közötti esetleges kolinearitást varianciahatás faktorok segítségével teszteltük. A regressziós elemzések előtt, ferde eloszlás esetén a változók normál eloszlásúvá tételére transzformációs módszereket alkalmaztunk (10-es alapú logaritmus, négyzetre emelés).

## **3.3 A dexametazon lökéskezelés hatása a szénhidrátanyagcserére myeloma multiplexben**

### **3.3.1 Betegek**

#### **3.3.1.1 Beválasztási kritériumok**

A vizsgálatba a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar I. sz. Belgyógyászati Klinikáján, a hematológiai osztályon gondozott 18 és 80 év közötti, talidomid-dexametazon (Thal/Dex) kombinációval kezelt, egymást követő myeloma multiplexben szenvedő betegeket vontuk be. A myeloma multiplex diagnózisának felállítása a Nemzetközi Myeloma Munkacsoport (International Myeloma Working Group – IMWG) ajánlása alapján történt. A betegek prognózisát a Nemzetközi Besorolási Rendszer (International Staging System – ISS) szerint határoztuk meg.

### **3.3.1.2 Kizárási kritériumok**

Azokat a betegeket zártuk ki, akik nem kívántak részt venni, vagy a kezelő orvos megítélése szerint csökkent együttműködési képességük miatt nem tudtak volna részt venni a vizsgálatban.

### **3.3.2 Alkalmazott módszerek**

#### **3.3.2.1 Adatgyűjtés, vizsgálati periódusok, randomizáció**

Beválasztáskor rögzítettük a demográfiai (kor; rassz; végzettség) és az anamnesztikus adatokat (családi anamnézisben diabétesz, hipertónia, szívinfarktus; dohányzás, myeloma diagnózisának ideje; diabétesz diagnózisának éve, kezelése; korábbi szteroid kezelés; terhességi diabétesz, jelenlegi gyógyszeres terápia), majd nyugalmi EKG vizsgálat történt. A vizsgálatba bevont betegek 4 hetente 4 napig kaptak orálisan 40 mg dózisú dexametazon (Dex) kezelést a reggeli órákban.

Minden betegen kétszer, tehát a Dex kezelés alatt és a két egymást követő Dex kezelés között eltelt idő felénél („közti időszakban”: átlagosan  $13 \pm 2$  nappal az előző kezelés után) elvégeztük az alábbi vizsgálatokat: 1.) éhomi laborvizsgálatok: vércukor-, összkoleszterin-, HDL-, LDL-koleszterin-, TG- és inzulinszint meghatározással; 2.) antropometriai paraméterek: testmagasság, testsúly (melyekből BMI-t számoltunk), derék-és csípőkörfogot felvétele; 3.) nyugalmi ülő helyzetben háromszori eseti vérnyomásmérés; 4.) az ismerten nem cukorbeteg személyeknél orális glükóz tolerancia teszt (oGTT) és 5.) legalább 48 órán keresztül történő folyamatos szöveti cukormonitorozás (CGMS vizsgálat) minden betegnél.

A vizsgálatban résztvevőket random soroltuk be két csoportba aszerint, hogy a két vizsgálati periódus közül először melyikben kezdik a vizsgálatokat. Ezzel a carry-over effektus kiküszöbölésére törekedtünk.



### 3.3.2.2 Orális glükóz tolerancia teszt

OGTT-t vizsgálat történt a diabéteszben nem szenvedő betegeknél a Dex kezelés alatt és a közti időszakban. Az oGTT-t három napos normál táplálkozást (legalább napi 150g szénhidrát) és testmozgást követően, 8-14 órás éhezés után a reggeli órákban végeztük. A teszt alatt a dohányzás kerülése szükséges volt. Az éhomi vércukorminta levétele után a páciensnek 5 perc alatt kellett meginnia 75g glükózt (vagy 82,5g glükóz-monohidrátot) 250-300 ml vízben feloldva. A 120 perces vércukorszinteket határoztuk meg. Normális a glükóz tolerancia, ha az éhomi vércukorszint  $\leq 6$  mmol/l, az oGTT kétórás értéke  $<7,8$  mmol/l. Az oGTT eredménye alapján a prediabéteszes állapotok és a diabétesz is kimutatható. A prediabétesz fogalmába az emelkedett éhomi vércukorszint (impaired fasting glycaemia; IFG) és a csökkent glükóztolerancia tartoznak (impaired glucose tolerance; IGT). IFG-ről akkor beszélünk, ha az éhomi vércukorszint  $\geq 6,1$ , de  $<7,0$  mmol/l, és az oGTT kétórás értéke  $<7,8$  mmol/l. IGT esetén az éhomi vércukorszint az IFG-hez hasonlóan  $<7,0$  mmol/l, de az oGTT kétórás értéke  $\geq 7,8$ , de  $< 11,1$ . OGTT alapján a diabétesz diagnózisa felállítható, ha az éhomi vércukor  $\geq 7,0$  és a kétórás érték  $\geq 11,1$  mmol/l (211).

### 3.3.2.3 Folyamatos szöveti glükóz monitorozás

A szöveti glükóz monitorozást a Dex kezelés második napjától, illetve a közti időszakban is Medtronic MiniMed CGMS® System Gold™ készülék segítségével (Northridge, CA, USA) végeztük (212). Később részletezett elemzéseinket az első 48 óra adataiból végeztük. A CGMS készülék érzékelője egy glükóz-oxidáz enzimet tartalmazó platina elektróda, melyet az elülső hasfalba vagy egyéb megfelelő bőr alatti szövetbe szúrtunk megfelelő belövő készülék segítségével. A glükóz-oxidáció következtében kialakuló áramjelet a csipogó méretű készülék 10 másodpercenként rögzíti, majd ezt 5 percenként átlagolva napi 288 mérést végez. A monitor adatait napi négy alkalommal ujjbegyből mért vércukorértékek (önellenőrzés) alapján kalibrálni kell. A betegeket megtanítottuk a kalibrációs mérések kivitelezésére (a hematológiai osztályról kölcsönzött D-Cont Personal vércukormérővel) és a mért vércukoradatokat

CGMS készülékbe történő betáplálására. Mivel a betegek mindkét időszakot a klinikán töltötték, a hematológiai osztály nővérei a segítségükre voltak, ha technikai nehézségek merültek fel.

### **3.3.2.4 Kiegészítő kezelések**

A diéta és a fizikai aktivitás fontos meghatározói a cukorszintek alakulásának, ezért minden pácienszt megkértünk, hogy a vizsgálat ideje alatt tartozkodjon a megerőltető fizikai aktivitástól, és lehetőleg ne fogyasszon a kórházi menü kivül szénhidrát tartalmú ételeket és italokat. A diabéteszben szenvedő pácienseknél a diéta három standardizált főételt (40-60-60 g szénhidrát) és három standardizált kiegészítő étkezést (10-15-10 g szénhidrát) jelentett a főétkezéseket követően 2,5-3 órával. Nem volt megengedett a gyógyszeres kezelések változtatása a vizsgálati periódusok során, kivéve az inzulin kezelés bevezetése, vagy dózisének emelése, ha a szöveti cukorértékek meghaladták a 20 mmol/l-es értéket.

### **3.3.2.5 Etikai engedély**

A vizsgálati protokollt a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága hagyta jóvá. Minden beteg részletes írásbeli és szóbeli tájékoztatást kapott a vizsgálat céljairól és menetéről, és részvételi szándékát a beleegyező nyilatkozat aláírásával jelezte.

### **3.3.2.6 Esetszám-kalkuláció**

Elsődleges kimeneti változónk az standard 75 g-os oGTT vizsgálat során kapott kétórás vércukorszint volt (n=7), amely alapján végeztük az esetszám kalkulációt. Mivel a myeloma diagnózisának felállításakor az átlagéletkor 70 év (6), és a prediabétesz prevalenciája 65 év felett 50%-os az átlagpopulációban (213), feltételezhetjük, hogy a 1,5 mmol/l-es átlagos különbség a terhelés utáni cukorértékekben klinikailag relevánsnak tekinthető, mert a prediabéteszben szenvedő páciensek minimum felénél diabéteszé történő reklasszifikációt eredményez. Ha a standard deviációt 1 mmol/l-

esnek becsüljük (214), 7 páciens vizsgálata szükséges 80%-os statisztikai erő és 5%-os kétoldalú  $\alpha$  esetén.

### 3.3.3 Statisztikai elemzés

Az elemzéseket az SPSS 14.0-es szoftver (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) használatával végeztük, és kétoldalú tesztek alkalmazva az eredményeket akkor tekintettük szignifikánsnak, ha  $p < 0,05$  volt. Az adatokat arányok, átlagok $\pm$ SD-k vagy átlagok [standard error-ok; SE] formában adtuk meg. Az alapadatokat, és az oGTT ill. a CGMS vizsgálatok eredményeit normál eloszlású változók esetén a párosított Student's féle t-próba segítségével hasonlítottuk össze, míg a nem normál eloszlású változókra a Wilcoxon-féle rangszám próbát alkalmaztuk. A CGMS adatok további vizsgálatára mixed modellt alkalmaztunk, amely rugalmas módon tudja figyelembe venni, hogy az adataink nem függetlenek egymástól, esetünkben az adott betegen végzett cukormérések feltehetően jobban hasonlítanak egymásra (kisebb a variabilitásuk), mint a különböző betegeken végzett mérések. Ahogyan párosított t-próbát alkalmazunk párosított minták vizsgálatára a 2-mintás t-próba helyett, többszörös lineáris regresszió helyett használjuk ezt az ún. mixed modellt. Egy vizsgálati személyen belül egybevettük a két vizsgált nap megegyező óraátlagait, viszont az óraátlagokat külön csoportba soroltuk aszerint, hogy a Dex kezelési, ill. az attól mentes időszakról van-e szó. A diabéteszben szenvedő, illetve nem szenvedő betegek adatait külön modellben elemeztük. A modellépítéshez először ábrázoltuk az óránkénti átlagos szöveti glükóz koncentrációt az idő függvényében (éjféltől 23 óráig; a Dex kezelési és a Dex-mentes közti időszak átlagait külön ábrázolva), hogy megvizsgáljuk hányad fokú időtagot vegyünk figyelembe a modellben. A két vizsgálati periódus és az időinterakciók alkották a modellben figyelembe vett tényezőket, ezek lehetséges kombinációit léptettük be a modellbe. A modellből utólagosan kivettük azokat a független változókat, amelyek nem javították a modellt. Az ismételt mérések standard hibájának becsléséhez figyelembe vettük, hogy egy vizsgálati személyen belül az adatok nem függetlenek egymástól. A dexametazon kezelés által kiváltott hiperglikémia diurnális változásainak szemléletesebb ábrázolására a reggeli (6-10 óra között) és késő délután (16-20 óra között) individuális cukorátlagokat pontdiagramon ábrázoltuk.

## 4 EREDMÉNYEK

### 4.1 Az obstruktív alvási apnoe és a kardiometabolikus rizikó metabolikus szindrómás betegekben

#### 4.1.1 A vizsgált betegcsoport bemutatása - Az obstruktív alvási apnoe és a koszorúérbetegség rizikó kapcsolatának vizsgálata

A vizsgált populáció 102 IDF kritériumok alapján metabolikus szindrómás betegből állt, fontos klinikai paramétereiket a **4. táblázat** mutatja.

#### 4. táblázat A vizsgált betegcsoport klinikai jellemzői

N	102
Átlag életkor (év) (átlag $\pm$ SD)	60 $\pm$ 11
Férfi N (%)	67 (65)
Diabétesz N (%)	83 (81)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) (átlag $\pm$ SD)	33 $\pm$ 6
RR szisztolés/RR diasztolés (Hgmm/Hgmm) (átlag $\pm$ SD)	141 $\pm$ 17/76 $\pm$ 9
OSA súlyossága N (%)	
Súlyos OSA	36 (35)
Enyhe-középsúlyos OSA	38 (37)
Nincs OSA	28 (28)

Betegcsoportunk átlagéletkor alapján idősödő, kétharmada férfi, kb. 80%-a ismert cukorbeteg volt. Nagyrészt obesez, kezelt hipertóniás betegekről van szó. A betegek 72 %-a szenvedett legalább enyhe fokú OSA-ban. A férfiak és nők legfontosabb klinikai paramétereinek összehasonlítása az **5. táblázatban** látható.

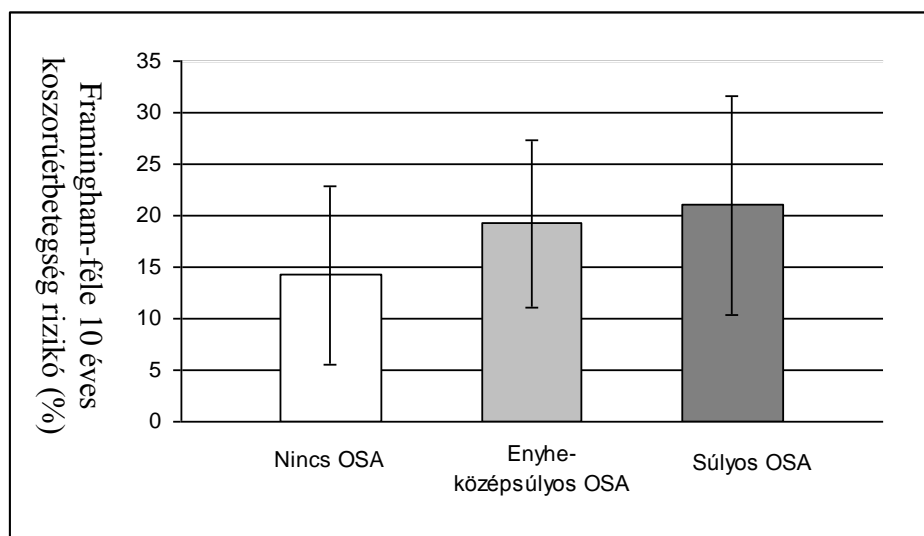
**5. táblázat A vizsgált férfiak és nők csoportjának klinikai jellemzői**

	<b>Férfiak (n=67)</b>	<b>Nők (n=35)</b>	<b>P</b>
Kor (év)	59±11	61±10	0,455
Pozitív IDF kritériumok	4,2±0,7	3,8±1,0	0,024
Diabétesz (-/1T/2TDM) (%)	15/10/75	26/9/66	0,251
Diabétesz tartam (év)	7 [12]	5 [12]	0,825
Vérnyomáscsökkentők száma (n)	3[2]	3[2]	0,553
Charlson-index	2[1]	2[2]	0,247
AHI (n/alvásóra)	25[38]	5[18]	0,001
OSA (nincs/enyhe-középsúlyos/súlyos) n (%)	12/24/31 (18/36/46)	16/14/5 (46/40/14)	0,001

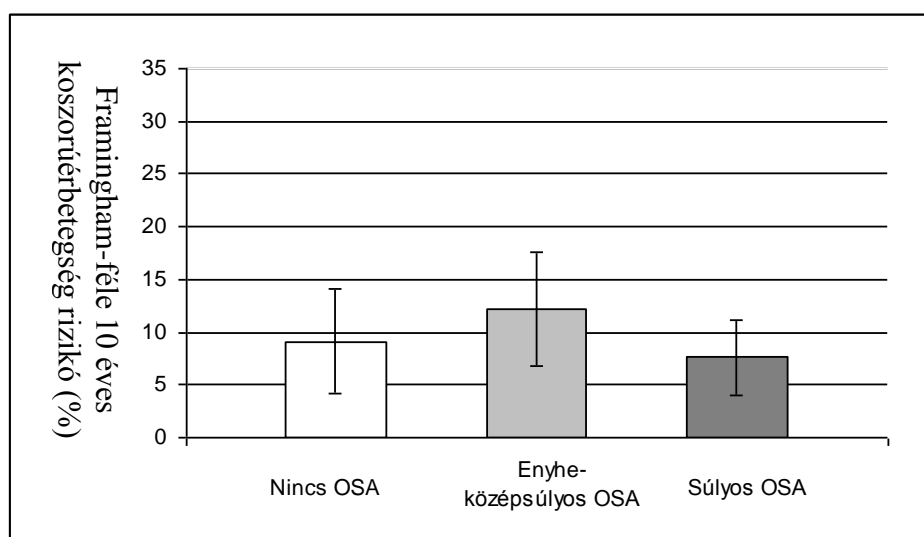
A vizsgált férfiak és nők két csoportja nem különbözött szignifikánsan életkorban. Körükben a diabétesz előfordulása, és típusainak megoszlása, valamint a vérnyomáscsökkentő kezelés intenzitása sem tért el szignifikánsan. Ezzel szemben a férfiaknál a metabolikus szindróma - a pozitív IDF kritériumok száma alapján - súlyosabb volt, és náluk az OSA is gyakrabban fordult elő; több mint 80 %-uknak volt minimum enyhe OSA-ja, míg a nőknél ez az arány csak 55%-os volt. Az OSA megjelenése a férfiaknál súlyosabbnak bizonyult a nőkhöz képest az AHI átlagos száma alapján.

#### **4.1.2 Az obstruktív alvási apnoe és a koszorúérbetegség rizikó kapcsolatának vizsgálata**

A férfiaknál és a nőknél külön-külön megvizsgáltuk a Framingham-féle 10 éves koszorúérbetegség rizikót, összehasonlítva az enyhe-középsúlyos és súlyos apnoés csoportokat a nem apnoés csoporttal. Kapott eredményeinket a férfiaknál a **4. ábra**, nőknél az **5. ábra** szemlélteti.



**4. ábra A Framingham-rizikó az OSA csoportokban MetSyn férfiaknál**



**5. ábra A Framingham-rizikó az OSA csoportokban MetSyn nőknél**

A hibasávok mindkét ábrán a standard deviációkat mutatják.

Férfiaknál a Framingham-féle rizikó szignifikánsan magasabb volt az enyhe-középsúlyos, illetve a súlyos OSA-s csoportban a nem OSA-s csoporthoz képest ( $p=0,033$  ill.  $0,019$ ). A nem OSA-s csoportban a koszorúérbetegség rizikója 10 éven belül átlagosan 14 %-os, míg az apnoés csoportokban, 18 és 21 %-osnak adódott. A nőbetegeknél nem volt szignifikáns különbség a koszorúérbetegség rizikóban az OSA súlyossági csoportokat összehasonlítva.

Férfiaknál egyváltozós lineáris regressziós modellben pozitív szignifikáns kapcsolatot találtunk az AHI és a 10 éves koszorúérbetegség rizikó között. Az AHI a becsült kardiovaszkuláris rizikó közötti szignifikáns kapcsolat akkor is megmaradt, ha MetSyn súlyosságra, diabétesz tartamra és Charlson-féle komorbiditásra korrigáltunk a többváltozós lineáris regressziós modellben (**6. táblázat**). A nőknél ezek az összefüggések a többváltozós modellben sem álltak fenn.

**6. táblázat Framingham-rizikó és az AHI kapcsolata férfiaknál**

	Független változó	Függő változó	
		Framingham-féle 10 éves koszorúérbetegség rizikó	
		Stand. $\beta$	P
Egy-változós lineáris regresszió	AHI	0,267	0,030
Több-változós lineáris regresszió (stepwise módszer)	AHI	0,260	0,042
	MetSyn súlyosság (IDF kritériumok száma.)	0,068	0,590
	Diabétesz tartam	- 0,012	0,925
	Charlson-féle komorbiditás	0,198	0,126

Többváltozós modell determinációs együtthatója: 0,121

$\beta$  = Standardizált regressziós együttható

AHI=Apnoe-hypopnoe-index; MetSyn=Metabolikus-szindróma, IDF=Nemzetközi Diabétesz Szövetség)

Továbbá kerestük férfi betegeinknél azokat a Framingham-féle kardiovaszkuláris rizikófaktorokat, amelyek különböznek az egyes OSA csoportokban. Eredményeink alapján a magasabb életkor, a magasabb szisztolés és diasztolés vérnyomás járulhat hozzá az OSA-s betegek kardiovaszkuláris rizikó emelkedéséhez. (**7. táblázat**).

**7. táblázat A Framingham-féle rizikófaktorok az OSA-csoportokban MetSyn férfiaknál**

	Nincs OSA N=12	Enyhe- középsúlyos OSA N=24	Súlyos OSA N=31	P
Kor (év)	54 ±14	61 ±10*	60 ±11*	0,235
Összkoleszterin (mmol/l)	5,0 ±0,8	4,7 ±1,0	4,7 ±1,1	0,830
HDL-koleszterin (mmol/l)	1,2 ±0,3	1,2 ±0,3	1,1 ±0,3	0,651
Szisztolés RR (Hgmm)	133 ±10	149 ±23**	140 ±16	0,058
Diasztolés RR (Hgmm)	73 ±5	80 ±9**	78 ±10	0,152
Dohányzás (%)	25	12	19	0,627
Diabétesz (%)	75	83	90	0,430
3 v. több vényomáscsökkentő (%)	67	70	80	0,525
Napi inzulinszükséglet (NE/nap)	0[24]	16[75]	16[62]*	0,280

Átlag±SD, median [IQR], Chi-négyzet-, ANOVA-, Kruskal-Wallis-teszt. \*post hoc test, p<0,1, \*\*p<0,05

#### **4.1.3 A vizsgált minta bemutatása – Az obstruktív alvási apnoe és a szívfrekvencia-variabilitás kapcsolatának vizsgálata**

Ebben a vizsgálatban az előző vizsgálat férfi betegei közül végül 35 páciens HRV és PSG adatait elemeztük. A teljes vizsgált populáció és a három OSA súlyossági csoport legfontosabb klinikai paramétereit és polyszomnográfias vizsgálatának eredményeit a **8. táblázat** mutatja. A betegek átlagéletkora (SD) 57 (± 11) év volt, átlagos BMI-jük (±SD) 33 (±6) kg/m<sup>2</sup>, amely alapján obeznek tekinthetők. A polyszomnográfias vizsgálat eredményeit tekintve 28 beteg, azaz a betegek 80%-a szenvedett valamilyen fokú OSA-ban, akik közül 14-14-en tartoztak az enyhe-középsúlyos illetve súlyos OSA-s csoportba. Hét páciens sorolhattunk a nem OSA-s csoportba (AHI<5). Az OSA súlyosság szerint kialakított csoportokat összehasonlítva nem találtunk szignifikáns különbséget sem életkorban, sem BMI-ben, sem a cukorbetegség gyakoriságában. A többi MetSyn-t jellemző változót, a gyógyszeres kezelések intenzitását és az alvás legtöbb makrostrukturális paraméterét tekintve a



csoportok szintén hasonlóak voltak, csak az AHI és a legalacsonyabb oxigén-szaturáció szintje különbözött szignifikánsan az OSA súlyossági csoportokban.

## 8. táblázat A vizsgált populáció alapadatai és poliszomnográfias vizsgálatának eredményei

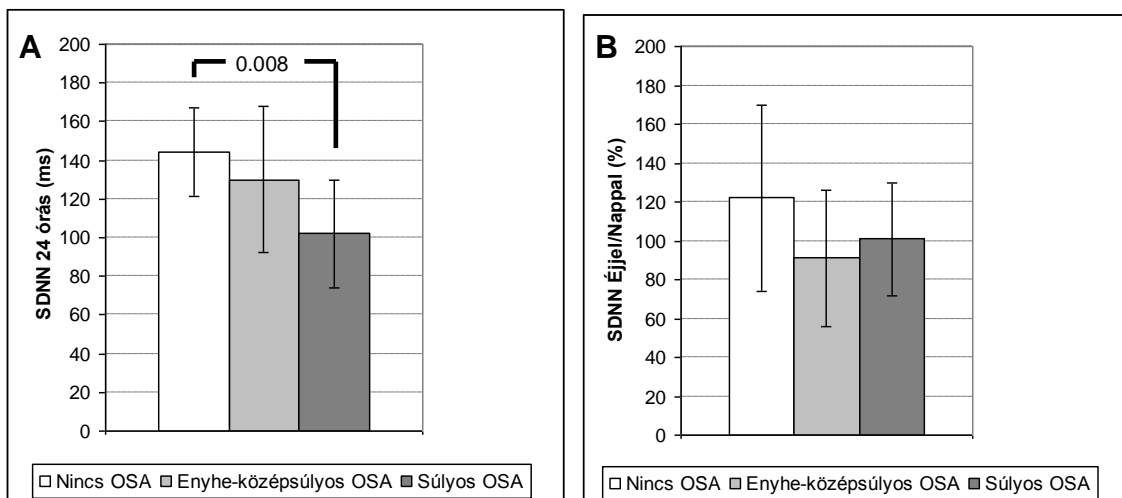
	Összes beteg N=35	Nincs OSA N=7	Enyhe- középsúly- os OSA N=14	Súlyos OSA N=14	P
Életkor (év)	57±11	50±15	59±11	59±9	0,153
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	33,2±6,1	33,3±7,8	32,0±4,7	34,3±6,5	0,650
MetSyn súlyosság (IDF szerint)	4,3±0,7	4,0±0,8	4,3±0,6	4,5±0,7	0,366
Diabétesz (-/ /1T/2TDM) (%)	5/6/24 (14/17/69)	2/2/3 (29/29/42)	2/4/8 (14/29/57)	1/0/13 (7/0/92)	0,105
Diabétesz kezelés (Diéta/OAD/Inzulin) (%)	1/11/18 (3/36/60)	1/1/3 (20/20/60)	0/4/8 (0/33/67)	0/6/7 (0/46/54)	0,206
Napi inzulinszükséglet (NE/nap)	8 [65]	0 [52]	24 [69]	8 [87]	0,796
Diabétesz tartam (év)	8 [10]	8 [31]	7 [9]	7 [11]	0,757
Triglicerid (mmol/l)	1,8 [1,8]	1,4 [1,9]	2,1 [2,0]	2,3 [2,1]	0,537
HbA1c (%)	7,3±1,3	7,6±1,7	7,0±1,0	7,4±1,4	0,568
24-órás szisztolés RR (Hgmm)	132±17	132±11	134±22	130±13	0,868
24-órás diasztolés RR (Hgmm)	72±11	73±12	74±12	70±10	0,570
Vérnyomáscsökkentő gyógyszerek száma (N)	3[2]	3[2]	3[2]	3[2]	0,674
BB használat N (%)	23 (66)	4 (57)	10 (71)	10 (71)	0,767
ACEI és ARB használat N (%)	30 (86)	5 (71)	8 (57)	7 (50)	0,646
CCB használat (%)	18 (51)	7 (50)	9 (64)	2 (29)	0,301
Teljes alvás idő (TST) (perc)	322±69	315±89	329±78	319±50	0,901
Alváshatékonyság (%)	77±10	79±11	80±7	73±12	0,180
Alvás stádiumok (TST %)					
2	50±12	51±9	50±9	49±15	0,956
3-4	7 [10]	9 [6]	9 [10]	2 [10]	0,040
REM	13 [10]	14 [7]	11 [9]	8 [9]	0,488
AHI (esemény/óra)	20[30]	2 [2]	13[15]	45[25]	0,000
Minimum SaO <sub>2</sub> (%)	81±7	88±2	83±3	76±8	0,000

Átlag±SD, median [IQR], Chi-négyzet-, ANOVA-, Kruskal-Wallis-teszt. BMI = testtömeg index (Body Mass Index), OAD = orális antidiabetikum (Oral Antidiabetic Drugs), BB= Béta-blokkoló, ACEI = Angiotensin-konvertáz-enzim-inhibitor, ARB = Angiotensin II Receptor

blokkoló, CCB = Kalcium-csatorna-blokkoló, TST = teljes alvás idő, REM = rapid eye movement alvás, AHI = apnoe hipopnoe index, SaO<sub>2</sub> = oxigén-szaturáció

#### 4.1.4 Az obstruktív alvási apnoe és a szívfrekvencia variabilitás kapcsolatának vizsgálata

Megvizsgáltuk a 24 órás periódusra számított HRV paramétereiket, valamint az éjszakai és a nappali értékek hányadosával a HRV diurnális változásait szeretnénk volna feltárni. A legtöbb HRV index értékét csökkentnek találtuk az enyhe-középsúlyos ill. a súlyos OSA-s csoportban összehasonlítva a nem apnoés csoporttal. A normál R-R tartományok standard deviációjának (SDNN) 24 órás átlagértéke 30%-kal alacsonyabb volt a súlyos apnoés csoportban a nem apnoés csoporthoz képest. ( $P^{\text{súlyos OSA/nem OSA}}=0,008$ ; **6. A ábra**). A 24 órás SDNN az OSA súlyosságának növekedésével párhuzamosan csökkent ( $r_{\text{korrelációs együttható}}=-0,406$ ;  $P=0,015$ ). A teljes HRV diurnális alakulása, tehát éjjeli/nappali SDNN értékek nem különböztek szignifikánsan az OSA alcsoportokban (**6. B ábra**).

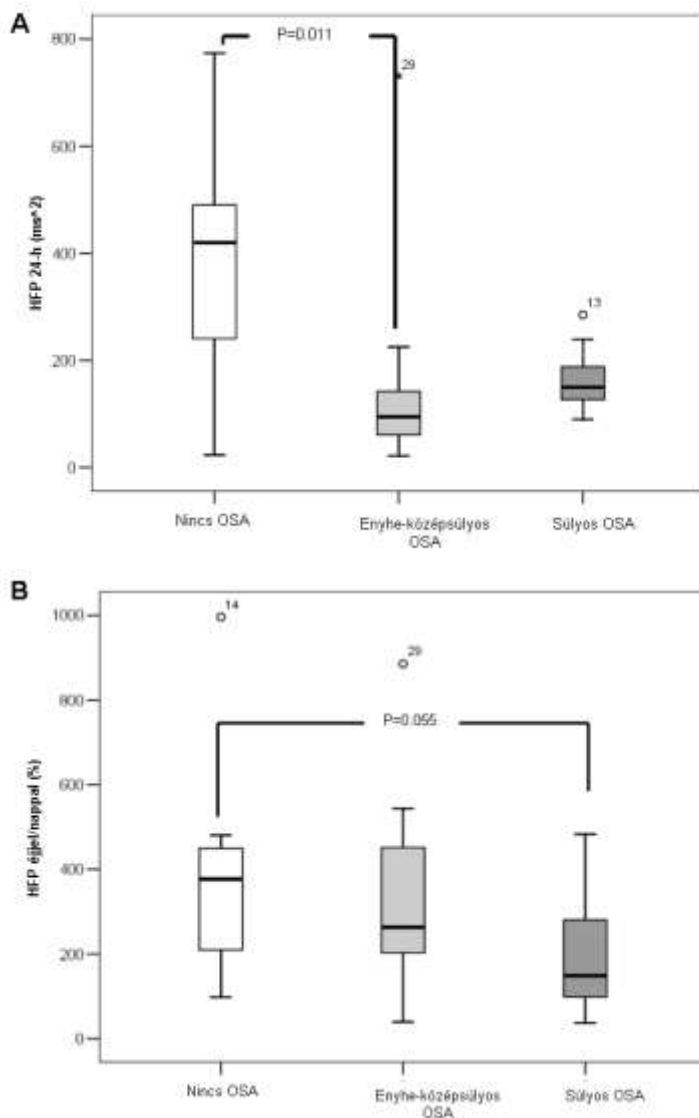


**6. ábra** A 24 órás ill. az éjjeli/nappali SDNN értékek alakulása a három OSA súlyosság szerinti alcsoportban

P = Bonferroni-korrekción

A hibaszávok a standard deviációkat jelölik.

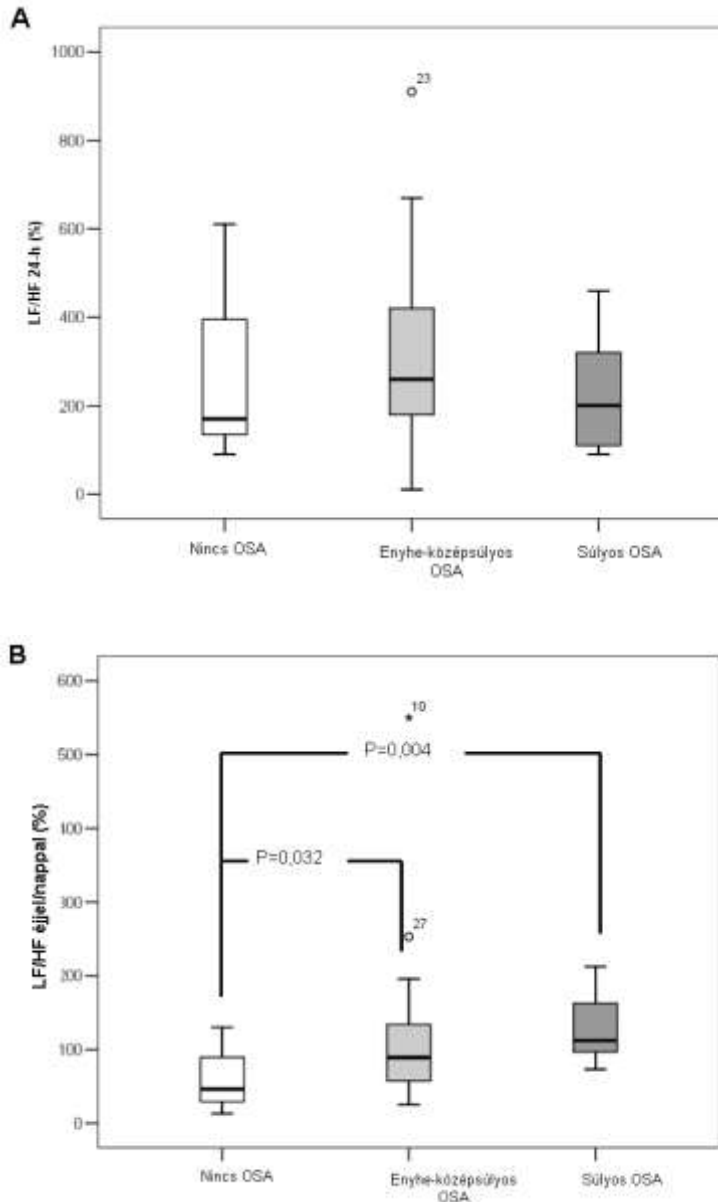
A 24 órás periódusra számított HFP értékek, melyek a paraszimpatikus aktivitás mutatói, mindkét OSA-s csoportban csökkentek, azonban az enyhe-középsúlyos apnoésok körében valamennyivel alacsonyabbak voltak, mint a súlyos apnoésoknál, így szignifikáns különbséget az enyhe-középsúlyos OSA-ban szenvedő betegek és a nem apnoésok között találtunk (**7. A ábra**). A súlyos OSA-s csoportban a nappali értékekhez viszonyított éjszakai HFP növekedés jelentősen elmarad a nem apnoés MetSyn-s betegeknél észlelhető képest (HFP éjjel/nappal;  $P^{\text{súlyos OSA/nem OSA}}=0,055$ ) (**7. B ábra**).



**7. ábra** A 24 órás és a diurnális HFP alakulás az OSA csoportokban

A hibasávok az adatok minimumát és maximumát, a dobozok az interkvartilis távolságokat és a mediánokat jelölik. o – kiugró értékek

Az LF/HF értékekben, melyek a szimpató-vagális egyensúlyt szemléltető paraméterek, a 24 órás periódusra számolva nem volt különbség az apnoe súlyossági csoportokban (**8.A ábra**), viszont a diurnális változását vizsgálva az éjjeli/nappali LF/HF értékek mindkét OSA-csoportban szignifikánsan magasabbak voltak a nem apnoés betegek csoportjához képest ( $P^{\text{enyhe-középsúlyos OSA/nem OSA}}=0,032$  és  $P^{\text{súlyos OSA/nem OSA}}=0,004$ ) (**8. B ábra**).



**8. ábra** A 24 órás és a diurnális LF/HF alakulás az OSA csoportokban

A hibasávok az adatok minimumát és maximumát, a dobozok az interkvartilis távolságokat és a mediánokat jelölik. o – kiugró értékek

A vizsgált HRV paraméterek közül a 24 órás SDNN valamint az éjjeli/nappali LF/HF értékek mutattak lineáris kapcsolatot az AHI-val. Ezen paraméterek és az OSA súlyossága közötti szignifikáns kapcsolat lehetséges befolyásoló tényezőit szemléltetem, kétváltozós regressziós elemzések segítségével (**9. táblázat**). Az AHI negatív korrelációt mutat a diabétesz tartammal (standardizált béta regressziós koefficiens= $\beta$ =-0,353). Az idősebb életkor ( $\beta$ =-0,318) és a MetSyn paraméterek növekvő száma ( $\beta$ =-0,404) a csökkent SDNN független előrejelzőinek bizonyultak. Az éjjeli/nappali LF/HF értékek szintén szignifikáns kapcsolatban álltak az életkorral ( $\beta$ =-0,434 and 0,520) (**9. táblázat**).

**9. táblázat Kétváltozós regressziós elemzések az OSA és a HRV paraméterek kapcsolatának, valamint lehetséges társváltozóinak vizsgálatára**

Független változó	Függő változó					
	AHI		SDNN		LF/HF éjjel/nappal	
	St. $\beta$	P	St. $\beta$	P	St. $\beta$	P
AHI <sup>a</sup>	-	-	-0,406	0,015	0,487	0,003
Életkor	0,281	0,103	-0,318	0,062	0,520	0,001
BMI	0,100	0,567	-0,140	0,422	0,035	0,840
Triglicerid <sup>a</sup>	0,088	0,617	-0,146	0,403	-0,137	0,433
HbA1c	-0,019	0,914	0,085	0,629	0,168	0,336
Diabétesz tartam <sup>b</sup>	-0,353	0,061	0,235	0,235	0,049	0,801
MetSyn súlyosság (IDF sz.) (3-5)	0,240	0,164	-0,404	0,016	0,162	0,354
Antihipertenzív gyógyszerek száma	0,189	0,278	0,177	0,316	-0,013	0,940

AHI = Apnoe-hypopnoe index, BMI = Testtömeg-index (Body Mass Index), HbA1c = Hemoglobín A1c, MetSyn = Metabolikus szindróma

<sup>a</sup> Az elemzések előtt ezen változókat logaritmus transzformáltuk

<sup>b</sup> Az elemzések előtt ezen változókat négyzetgyök transzformáltuk

St.  $\beta$  = Standardizált béta regressziós koefficiens, amely azt jelöli, hogy a független változó egy standard deviációnyi változása következtében hány standard deviációnyt fog változni a kimeneteli változó a megfelelő irányban.

A 24-órás SDNN és az AHI között nem maradt meg a szignifikáns kapcsolat, ha a jelentős befolyásoló tényezőkre, úgymint az életkorra, diabétesz tartamra és MetSyn súlyosságra korrigáltunk többváltozós lineáris regressziós modellben (**10. táblázat**). Ezzel ellentétben az éjjeli/nappali LF/HF értékek és az OSA súlyossága közötti kapcsolat független maradt az előbb említett három társváltozóra történő korrekciót követően is (**10. táblázat**) (215).

**10. táblázat Többváltozós regressziós modellek az OSA súlyossága és a HRV paraméterek között fennálló független kapcsolat vizsgálatára**

Független változók	Függő változó			
	SDNN		LF/HF éjjel/nappal <sup>a</sup>	
	St. $\beta$	P	St. $\beta$	P
AHI <sup>a</sup>	-0,225	0,188	0,377	0,023
Életkor	-0,247	0,139	0,404	0,013
Diabétesz tartam <sup>b</sup>	0,161	0,325	0,040	0,795
MetSyn súlyosság (IDF sz.) (3-5)	-0,299	0,064	0,029	0,847
Többváltozós modell	R <sup>2</sup>	P	R <sup>2</sup>	P
	0,324	0,016	0,399	0,003

AHI = Apnoe-hypopnoe index, MetSyn = Metabolikus szindróma

<sup>a</sup> Az elemzések előtt ezen változókat logaritmus transzformáltuk

<sup>b</sup> Az elemzések előtt ezen változókat négyzetgyök transzformáltuk

St.  $\beta$  = Standardizált béta regressziós koefficiens, amely azt jelöli, hogy a független változó egy standard deviációnyi változása következtében hány standard deviációt fog változni a kimeneteli változó a megfelelő irányban.

R<sup>2</sup> = Determinációs együttható, amely azt jelöli, hogy a független változók a függő változó varianciájának mekkora hányadát magyarázzák.

## **4.2 Az alvás alatti periodikus lábmozgászavar és a koszorúérbetegség rizikó összefüggésének vizsgálata vesetranszplantált betegekben**

### **4.2.1 A vizsgált betegcsoport bemutatása**

A 150 véletlenszerűen kiválasztott transzplantált betegből („Tx minta populáció”, lásd módszerek); 50 fő (33%) visszautasította a részvételt, így végül 100 transzplantált páciens sikerült a vizsgálatba bevonnunk („Vizsgált Tx mintapopuláció”). A résztvevők és a visszautasítók nem különböztek nemben és életkorban. A „vizsgált Tx mintapopuláció” nemben, korban, becsült GFR, hemoglobin és szérum albumin szintekben szintén nem tért el jelentősen a „teljes klinikai populációtól”.

A vizsgált transzplantált minta alapvető jellemzőit a **11. táblázatban** mutatjuk be. Az átlagéletkor  $51 \pm 13$  év, a férfiak aránya 57%, a cukorbetegség előfordulási gyakorisága 19% volt, a betegek 20%-a dohányzott. A transzplantált betegek 85%-a szedett szteroidot, 43%-uk ciklosporin A-t, 71%-uk mikofenolát mofetilt, 46%-uk takrolimuszt és 5%-uk azatioprint. A betegek mindössze 1%-a szedett everolimuszt, 12%-a szirolimuszt. A betegek 6%-ának volt már korábban legalább egy transzplantációja.



**11. táblázat A vizsgált transzplantált betegek jellemzői**

	<b>Vizsgált vesetranszplantált minta (n=100)</b>
Kor (átlag $\pm$ SD) (év)	51 $\pm$ 13
Férfi (%)	57
Testtömeg index (átlag $\pm$ SD) (kg/m <sup>2</sup> )	27 $\pm$ 5
Dohányzás (%)	20
Cukorbetegség előfordulása (%)	19
Magas vérnyomás előfordulása (%)	92
Charlson-féle komorbiditási index (medián; IQR)	2 (2-3)
Koszorúérbetegség előfordulása (%)	8
Kongesztív Szívelégtelenség előfordulása (%)	8
Pitvarfibrilláció előfordulása (%)	3
Hemoglobin (átlag $\pm$ SD) (g/L)	135 $\pm$ 17
Transzferrin szaturáció <20% (%)	17
Ferritin < 100 microg/L (%)	32
iPTH (medián; IQR) (pg/ml)	62 (39-103)
Becsült GFR (átlag $\pm$ SD) (ml/perc/1.73 m <sup>2</sup> )	52 $\pm$ 19
Transzplantáció óta eltelt idő (medián; IQR) (hónap)	66 (30-113)
Dialízis kezelés hossza (medián; IQR) (hónap)	18 (8-40)
Össz veseelégtelenségi idő (medián; IQR) (hónap)	101 (64-155)
Szisztolés vérnyomás átlaga (átlag $\pm$ SD) (Hgmm)	141 $\pm$ 19
Diasztolés vérnyomás átlaga (átlag $\pm$ SD) (Hgmm)	84 $\pm$ 12
Altatószer használat (%)	17

#### 4.2.2 Az alvás alatti periodikus lábmozgászavar és a koszorúérbetegség rizikó összefüggésének vizsgálata

Jelen vizsgálatban a PLMS (PLMI $\geq$ 15) gyakoriságát 27%-osnak találtuk. A PLMS betegek 2/3-ának, 16 betegnek volt súlyos a lábmozgászavara. A súlyos PLMS-ben (PLMI $\geq$ 25) szenvedő betegek legtöbb szociodemográfiai, antropometriai és alvásparamétere nem különbözött az enyhe PLMS-ben, ill. a PLMS-ben nem szenvedő betegek mutatóitól. A súlyos PLMS-ben szenvedők körében magasabb volt a férfiak aránya (egy beteg kivételével mindenki férfi), gyakoribb volt a diabétesz jelenléte, valamint ezen betegek vérzsírszintjei az aterogén diszlipidémiára jellemző módon alakultak, a szérum HDL-koleszterin szintek alacsonyabbak, a szérum triglicerid szintek magasabbak voltak. A mikroébredés index, és ebből adódóan az 1-es stádiumú alvásban töltött idő aránya volt szignifikánsan magasabb a súlyosabb PLMS betegek között (**12. táblázat**). A PLMI ezen kívül gyenge pozitív korrelációt mutatott az AHI-val (Spearman-rho= 0,193; p= 0,054).

A súlyos PLMS-ben szenvedő vesetranszplantált betegek 10 éves becsült Framingham-féle koszorúérbetegség rizikója kétszer magasabbnak bizonyult, mint az enyhébb PLMS-ben, ill. PLMS-ben nem szenvedő betegtársaiké (**12. táblázat**). A koszorúérbetegség rizikó mérsékelten erős pozitív kapcsolatot mutatott a PLMI-vel (Spearman-rho= 0,265; p= 0,009).

**12. táblázat A súlyos PLMS-es és a nem súlyos PLMS-es Tx betegek jellemzői**

	<b>PLMI&lt;25 n=84</b>	<b>Súlyos PLMS (PLMI≥25) n=16</b>	<b>P</b>
Kor (átlag±SD) (évek)	50±13	55±9	0,138
BMI (átlag±SD) (kg/m <sup>2</sup> )	26 ±5	27±4	0,450
Férfi (%)	50	94	0,001
Transzplantáció óta eltelt idő (medián; IQT) (hónapok)	76 (30-118)	50 (30-98)	0,321
Albumin (átlag±SD) (g/l)	40±3	39±3	0,611
Diabétesz (%)	15	37	0,075
Hemoglobin (átlag±SD) (g/l)	134±17	137±15	0,467
Vashiány (TSAT <20% és/vagy ferritin<100 mikrogramm/l (%))	38	53	0,652
bGFR (átlag±SD) (ml/perc/1,73 m <sup>2</sup> )	53±18	48±21	0,774
Magasvérnyomás (%)	93	87	0,469
Dohányzás (%)	19	25	0,585
Charlson komorbiditási index (medián; IQT)	2 (1)	2 (1)	0,404
Triglicerid (medián; IQT) (mmol/l)	1,6 (1,2-2,2)	2,2 (1,5-3)	0,076
LDL-koleszterin (medián; IQT) (mmol/l)	3,2 (2,7-3,7)	3,1 (2,6-3,4)	0,315
HDL-koleszterin (medián; IQT) (mmol/l)	1,4 (1,1-1,6)	1,1 (0,9-1,3)	0,017
Ferritin (medián; IQT) (ng/ml)	206 (75-411)	165 (72-334)	0,736
Framingham kardiovaszkuláris rizikó LDL- koleszterin alapján (medián; IQT) (%)	7 (4-14)	18 (8-22)	0,002
Apnoe-hipopnoe index (esemény/óra) (medián; IQT)	2,6 (0,6-13,4)	7,6 (2,1-23)	0,137
Mikroébredések indexe (esemény/óra) (medián; IQT)	15 (9-23)	24 (15-41)	0,008
1. Stádium aránya (%)	9 (5-14)	12 (7-18)	0,089
2. Stádium aránya (%)	44 (33-53)	45 (30-43)	0,785
Mélyalvás aránya(%)	11 (7-18)	11 (5-16)	0,529
REM aránya (%)	12 (8-17)	14 (6-20)	0,446
Alváshatékonyság (%)	80 (72-87)	82 (62-88)	0,292
Stádiumváltások indexe (esemény/óra) (medián; IQT)	18 (12-29)	19 (13-33)	0,888

TSAT = transferrin szaturáció, BMI: testtömegindex, bGFR = Becsült Glomerulus Filtrációs Ráta, IQT = interkvartilis távolság, SD = standard deviáció

A PLMI és a becsült 10 éves szívérrendszeri rizikó között egyértelmű trendet találtunk (Béta=0,157; p=0,090) a vizsgált vesetranszplantált betegekben a nemre, a szérum albumin és hemoglobin szintre, az AHI-ra és a komorbiditásra történő korrekció után is (**13. táblázat**). A modell építése a magasabb PLMI bináris regressziós modellekkel megállapított prediktorainak, ill. elméleti megfontolások útján kiválasztott változók figyelembe vételével zajlott (216).

**13. táblázat A PLMI és a koszorúérbetegség rizikó kapcsolata vesetranszplantált betegekben (többváltozós lineáris regressziós modell)**

Független változók	Függő változó				
	Framingham-féle szívérrendszeri rizikó skála <sup>a</sup>				
	B	Béta	95% Konfidencia Intervallum B		P
			Alsó	Felső	
PLMI (1/óra emelkedés)	0,006	0,157	0,000	0,013	0,090
AHI (1/óra emelkedés)	0,011	0,178	0,000	0,022	0,058
Hemoglobin (1 g/l emelkedés)	0,005	0,090	-0,006	0,016	0,195
Albumin (1 g/l csökkenés)	0,086	0,318	0,038	0,135	0,001
Charlson Komorbiditás Index (1 pont emelkedés)	0,140	0,212	0,024	0,255	0,018
Nem (férfi)	0,350	0,188	-0,037	0,738	0,076

Korrigált determinációs együttható: 0,294

<sup>a</sup>Az elemzések előtt logaritmizáltuk

PLMI = PLMS index; AHI = apnoe-hipopnea index.

### **4.3 A dexametazon lökéskezelés hatása a szénhidrátanyagcserére myeloma multiplexben**

#### **4.3.1 A vizsgált minta bemutatása**

Vizsgálatunkban 9 myeloma multiplexben szenvedő beteg vett részt, akik közül egy páciens volt férfi. A betegek átlagéletkora 69,0±6,7 év (átlag±SD), a myeloma fennállásának átlagos időtartama 2,9±2,5 év volt. A myeloma stádiumbeosztása alapján

(melyet az ISS alapján szérumban albumin és  $\beta$ 2-mikroglobulin szint határoz meg) egyikük 3-as, a többi beteg 1-es stádiumba sorolható. A páciensek közül ketten voltak ismertén diabéteszes betegek 1 ill. 15 év óta. Átlagos BMI-jük  $27,3 \pm 4,3 \text{ kg/m}^2$  volt.

#### **4.3.2 Szénhidrátanyagcsere változások a szteroid lökésterápia hatására**

A **14. táblázatban** szemléltetjük a két vizsgálati periódusban készült oGTT-k során talált különbségeket. Az éhomi vércukorszint emelkedése a szteroid lökéskezelés hatására nem tekinthető szignifikánsnak, míg a 120 perces, terhelés utáni vércukorszintek emelkedése igen jelentős, átlagosan majdnem 4 mmol/l-rel emelkedtek a szteroid kezelés során a közti időszakhoz képest. Az ismertén diabéteszben nem szenvedő betegek oGTT-vel felmért glükóz tolerancia státuszát tekintve látható, hogy a nagy dózisú dexametazon kezelés alatt majdnem megháromszorozódott azoknak a száma, akik a 120 perces érték alapján a diabétesz kategóriába estek ( $\geq 11,1$  mmol/l) a közti időszakhoz képest, bár ez a különbség nem adódott szignifikánsnak.

A CGMS vizsgálatok eredményeit szintén a **14. táblázatban** szemléltetjük. A szöveti glükóz koncentrációk átlaga és szórása mintegy másfélszer nagyobb volt a szteroid kezelés alatt, mint a kontroll periódusban. Minkét vizsgált szteroidos napon a maximális glükóz szintek átlaga jóval meghaladta a közti időszakban mért értékeket. A napi maximumok sokkal gyakrabban estek a délutáni, késő délutáni órákra a kontroll időszakhoz képest. Az ismertén diabéteszes betegekben a CGMS adatok átlaga megduplázódott, az egyik ismertén cukorbeteg páciensnél az inzulin dózis megemlése vált szükségessé.

**14. táblázat**A szénhidrátanyagcsere paraméterei dexametazon lökéskezelés alatt és a kontroll periódusban

	Dex-kezelés alatt	Közi időszakban	P
<i>oGTT (n=7)</i>			
Éhomi glükóz (mmol/l)	6,3 ± 1,4	5,1 ± 0,5	0,105
2-órás terheléses glükóz (mmol/l)	12,8 ± 4,7	8,9 ± 3,2	0,024
Glükóz tolerancia <sup>a</sup>			0,063
Normál	1	4	
IFG/IGT	1	1	
Diabétesz	7	4	
<i>CGM (n=9)</i>			
Szöveti glükóz (mmol/l)	8,7 ± 4,8	5,4 ± 1,2	0,035
A glükóz szintek SD-je (mmol/l)	1,4 ± 0,5	0,9 ± 0,6	0,010
Maximális glükóz szint a 2. napon (mmol/l)	11,7 ± 4,5	7,7 ± 2,9	0,000
Maximális glükóz szint a 3. napon (mmol/l)	11,5 ± 4,7	7,7 ± 2,7	0,001
A napi maximumok megjelenése a délutáni/esti órákban (16 és 22 óra között)	81,3%	39,0%	0,002
<i>2-es típusú diabeteses betegek (n=2)</i>			
Éhomi glükóz (mmol/l)	14,2 ± 3,1	7,8 ± 0,7	0,167
A CGM glükóz átlaga (mmol/l)	16,4 ± 5,1	7,2 ± 0,3	0,222

<sup>a</sup>A 120 perces vércukorszintek WHO kritériumai alapján (217)

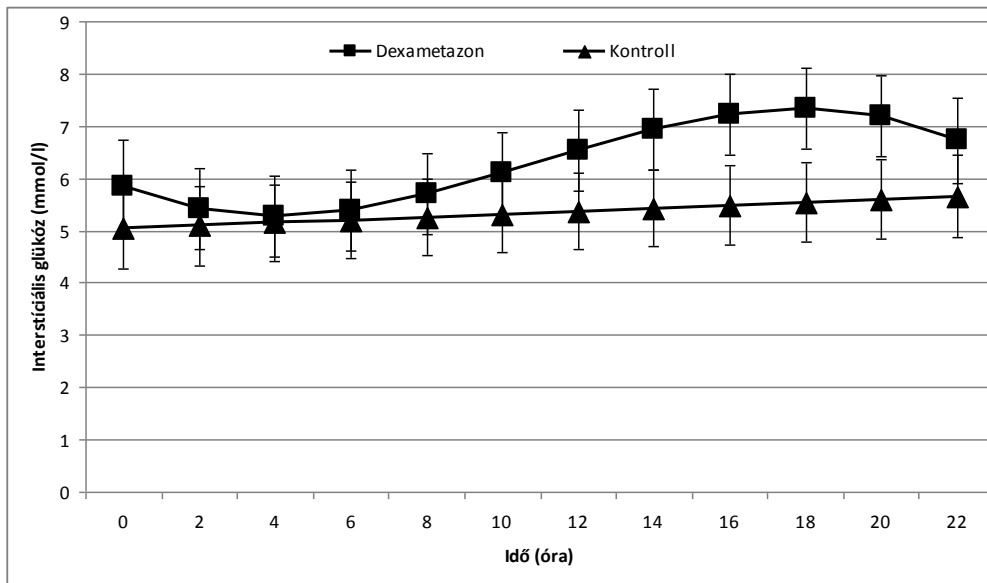
Dex – dexametazon; OGTT – 75g-os orális glükóz tolerancia teszt; CGM – Continuous Glucose Monitoring, folyamatos glükóz monitorozás; IFG – Impaired Fasting Glucose, rendellenes éhomi glükóz; IGT – Impaired Glucose Tolerance; glükóz intolerancia, SD – standard deviáció

A CGMS készülék által mért szöveti glükóz koncentrációk óránkénti átlagait mixed modellel megvizsgálva, a **9. A ábrán** látható, hogy az ismertem nem cukorbetegknél a kontroll periódusban óránkénti 0,03 [SE] [0,01] mmol/l-es lineáris emelkedést találtunk, az 5,0 [0,4] mmol/l-es éjfélbeli értékről a cukorszintek emelkedtek másnap 23 órára 5,7 [0,4] mmol/l-re. A dexametazon kezelés során 4 és 18 óra között a glükóz értékek egy harmadfokú görbe mentén változtak (5,3 [0,4] mmol/l-ről 7,3 [0,4] mmol/l-re emelkedtek). 18 és 22 óra között a cukorszintek lassú csökkenését észleltük (6,7 [0,4] mmol/l-re). Míg a cukorértékek szignifikánsan magasabbak voltak éjjelkor (átlagosan 0,8 [0,3] mmol/l-rel), ill. 12 és 22 óra között (összes P<0,05), addig az

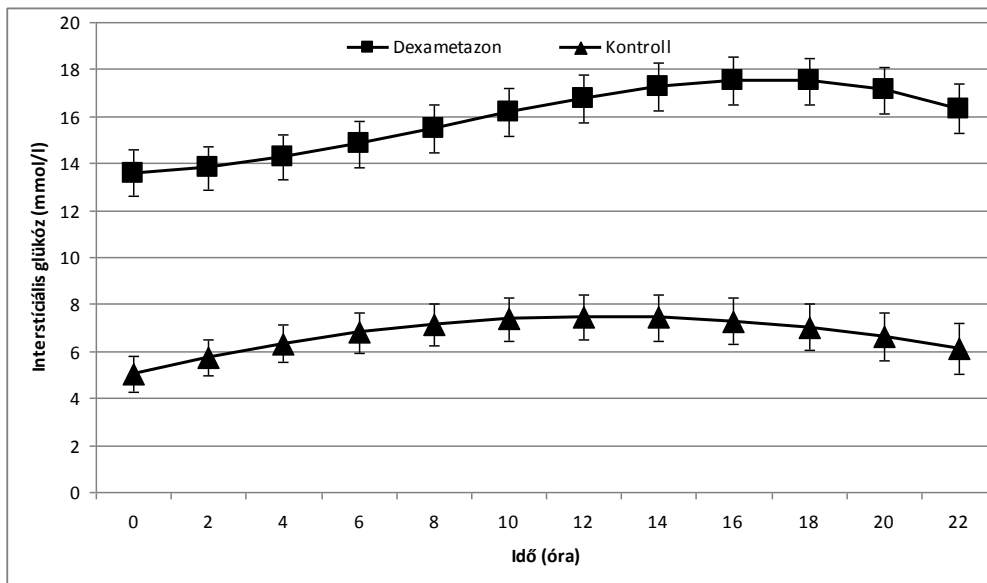
éjszakai és a délelőtti cukorértékekben (2 és 12 óra között) nem találtunk különbséget (összes  $P > 0,05$ ), ha a kezelési és a kontroll időszakot összehasonlítottuk.

Az ismerten diabéteszben szenvedő pácienseknél a kontroll időszakban éjjelkor nem különböznek a cukorértékek a cukorbetegségben nem szenvedőkhöz képest (összes  $P > 0,05$ ), de összességében a két görbe karakterisztikája eltérő volt. A diabéteszes betegeknél a glükóz értékek egy másodfokú görbe mentén emelkednek, majd csökkennek (az éjjeli, 5,0 [0,4] mmol/l-es értékről emelkedtek a 7,5 [0,5] mmol/l-es, déli maximális értékig). A dexametazon kezelés során az összes cukorérték emelkedett a közti időszakhoz képest (az emelkedés minimuma 4 órakor átlagosan 7,9 [0,3] mmol/l, míg, maximuma 20 órakor 10,5 [1,7] mmol/l volt) és az adatok egy harmadfokú görbe mentén szórtak, az éjjeli 13,6 [0,5] mmol/l-es értéktől a 17 órakor észlelt 17,5 [0,5] mmol/l-es csúcserőrtékig emelkedve (**9. B ábra**).

A



B

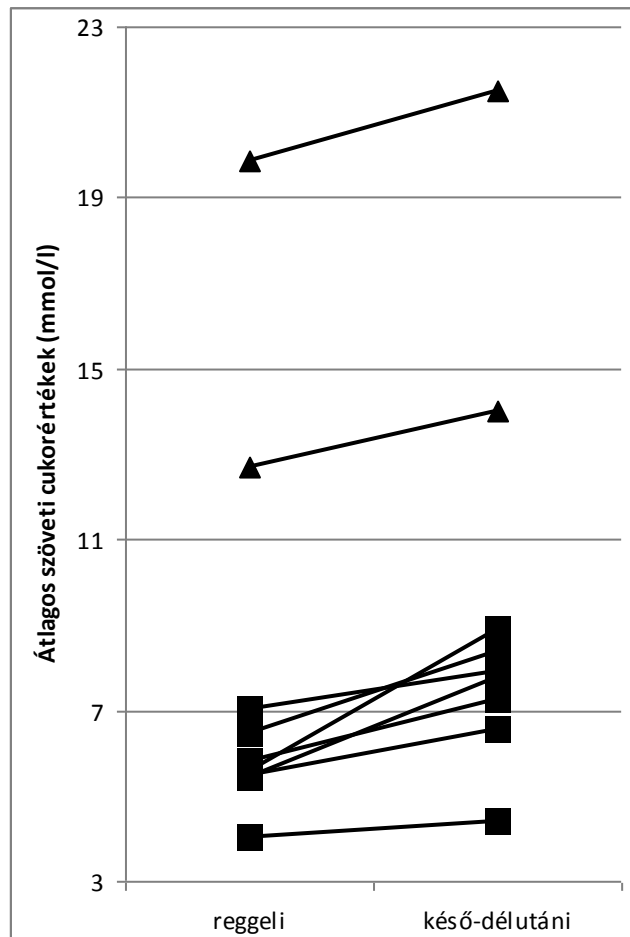


**9. ábra** A becsült átlagos intersticiális cukorértékek a dexametazon lövéskezelés során (négyzetek) és a közti időszakban (háromszögek) külön az ismeretlen cukorbeteg (A) és a cukorbeteg (B) myeloma multiplexes páciensekben, a 48 órányi CGMS adatra alkalmazott mixed modellek alapján.

A görbék a többváltozós lineáris mixed modellek eredményeit ábrázolják a lineáris, négyzetes és köbös időtagok figyelembe vételével. Az ábrázolt hibasávok a 95%-os konfidencia intervallumokat jelölik.



A dexametazon kezelés során az individuális cukorszintek diurnális vizsgálata alapján minden betegnél emelkedtek a késő délutáni (16-20 óra közötti) cukorszintek a reggeli (6-10 óra közötti) cukorszintekhez viszonyítva, amely emelkedés hét páciens esetében meghaladta az 1 mmol/l-t (**10. ábra**). (218)



**10. ábra** A reggeli (6:00 és 10:00 óra között) és a késő-délutáni (16:00 és 20:00 óra között) átlagos szöveti cukorértékek személyenként a dexametazon kezelés alatt ismert cukorbeteg (háromszögek) és nem cukorbeteg (négyzetek) körében.

## 5 MEGBESZÉLÉS

### **5.1 Az obstruktív alvási apnoe és a kardiometabolikus rizikó metabolikus szindrómás betegekben**

#### **5.1.1 Az obstruktív alvási apnoe és a koszorúérbetegség rizikó összefüggésének vizsgálata**

Jelen vizsgálatunkban 102 MetSyn-s beteg Framingham-féle becsült 10 éves koszorúérbetegség rizikóját felmérve azt találtuk, hogy férfiaknál az OSA súlyossága összefüggött a koszorúérbetegség rizikó emelkedésével, míg nőknél ez a kapcsolat nem igazolódott. A középsúlyos-súlyos OSA-s férfiaknál a becsült koszorúérbetegség rizikó duplája volt a nem OSA-s férfiakénak.

Az OSA és a koszorúérbetegség számos patofiziológiai mechanizmuson keresztül kapcsolatban áll egymással, azonban az ok-okozati összefüggések még mindig nem pontosan tisztázottak. Az apnoés epizódok alatt az ismétlődő vérnyomás emelkedés, a fokozott szimpatikus aktiváció, az intermittáló hipoxia, és az általa kiváltott gyulladásos mechanizmusok endoteliális diszfúncióhoz vezethetnek, amely az ateroszklerózisba kialakulásának előfutára, így növeli az iszkémiás események kialakulásának valószínűségét. Nemcsak az apnoés események által közvetlenül kiváltott mechanizmusok, hanem az azokkal kapcsolatban álló további kóros eltérések is, úgymint az elhízás, a hipertónia és az inzulinrezisztencia is hozzájárulhatnak a koszorúérbetegség kialakulásához (51).

Tanulmányunkban kimutattuk, hogy az OSA előfordulása MetSyn-s betegeknel 75%-os, amely a nemzetközi irodalomban talált arányt kb. 10%-kal haladja meg, amely nem tekinthető jelentős különbségnek (7; 91; 92). Az OSA emellett szignifikáns összefüggést mutatott a becsült 10 éves szív-érrendszeri rizikóval. Ezzel ellentétben Kiely és munkatársai 2000-ben 114 egymást követő beteget vizsgálva nem találtak különbséget az OSA-tercilesek és a Framingham-féle koszorúérbetegség rizikó között, azonban minden OSA csoportban 30% körüli (tehát igen magas) volt a becsült szív-érrendszeri rizikó (59). Mi ehhez képest az OSA-s betegeinknél csak 20% körüli rizikót tudtunk kimutatni, amelynek oka valószínűleg a klinikai betegpopulációra

jellemző intenzív antihipertenzív, antilipidémiás és antiglikémiás kezelés, mely a Kiely és munkatársai által vizsgált betegekre nem volt jellemző.

Az OSA kardiovaszkuláris hatásaiban nemi különbségek mutatkoznak a legutóbbi vizsgálatok alapján. Ismert, hogy az OSA előfordulása ritkább nőknél, illetve az AHI átlagos értéke alacsonyabb, gyakoribbak a részleges okklúziók, és átlagosan rövidebb ideig tartanak a légzési események körükben. Ezekből következik a feltételezés, hogy kisebb az OSA kardiovaszkuláris hatása nőknél, amely néhány vizsgálat alapján igazolva látszik, bár korántsem egyértelmű. Az OSA-hoz társuló magasvérnyomás tekintetében populációs és klinikai vizsgálatok alapján az OSA-s férfiak körében kétszeres a magasvérnyomás előfordulása, mint nőknél. (87; 219) Az SHHS-ban nem találtak különbséget a nemek között a magasvérnyomás prevalenciájában és incidenciájában (52; 86). Viszont a koszorúérbetegségről kimutatták, hogy az OSA az átlagpopulációban szignifikáns prediktora 40 és 70 év közötti férfiakban, viszont 70 év feletti férfiaknál illetve a nők körében nem állt fenn ez az összefüggés a koronáris szívbetegség és az OSA között (58). Eredményeink egybehangzóak ezzel az átlagpopulációban talált összefüggéssel, úgy tűnik, hogy a nemi különbségek valóban meghatározzák az OSA-val kapcsolatos szív-érrendszeri rizikót, férfiaknál mintha szorosabb lenne az összefüggés. Nőbetegeink kevesen is voltak, valamint náluk, ahogy az átlagpopulációban is, az OSA elfordulási gyakorisága és megjelenésének súlyossága is csökkent volt a férfiakéhoz képest; ezek a tényezők minden bizonnyal közrejátszottak eredményeink alakulásában.

Munkánk egyedülálló abból a szempontból, hogy az OSA-val kapcsolatos eltéréseket egy klinikailag nagyon jellemző betegpopuláción mértük fel, a poliszomnográfias vizsgálat adta előnyökkel, valamint, hogy az OSA-val és a kardiovaszkuláris hatásaival kapcsolatos nemi különbségeket is figyelembe vettük, amely forrongó téma mostanában. A vizsgálat limitációit is át kell tekintenünk. A keresztmetszeti elrendezés nem alkalmas az ok-okozati kapcsolat megállapítására. A Framingham rizikó pontszám prediktív értéke eben a betegpopulációban nem biztos, hogy azonos az átlagpopulációban megfigyelttel, hiszen az OSA és a szív-érrendszeri betegségek rizikótényezői átfednek. Eredményeinket az is befolyásolhatta, hogy betegeink nagy hányada részesült komplex vérnyomás-, vérzsír-, és vércukorcsökkentő

terápiában. Tanulmányunk további hiányossága, hogy egészséges kontroll csoportot nem vizsgáltunk.

Noha ismeretes, hogy az OSA-nak és a kardiovaszkuláris betegségeknek számos közös rizikófaktora van (kor, férfi nem, magasvérnyomás), az eredmények hasznosak, mert felhívják a figyelmet a kardiovaszkuláris rizikótényezők klinikailag is fontos együttesére, a halmozott előfordulás tényére. Mivel az OSA az összhalálozás független prediktora az átlagpopulációban (220), így feltételezhetjük, hogy az OSA közös rizikófaktorokon túl is megnövelheti a szív-érrendszeri rizikót. Ennek igazolására prospektív tanulmányokra lenne szükség MetSyn-s betegek részvételével. Hasznos lenne az OSA hatékony terápiájának, a CPAP kezelés hatásának vizsgálata, hogy alkalmazása hatékonyan csökkenti-e a szív-és érrendszeri morbiditást ebben a betegpopulációban. Az OSA és szív-érrendszeri rizikó kapcsolatában a nemi különbségek igazolására is további vizsgálatok szükségesek.

### **5.1.2 Az obstruktív alvási apnoe és a szívfrekvencia-variabilitás összefüggésének vizsgálata**

Keresztmetszeti tanulmányunkban 35 metabolikus férfi beteget megvizsgálva, dózis-hatás összefüggést találtunk az OSA súlyosság és a 24 órás SDNN között, amely az egyik leggyakrabban használt, a HRV-t összességében jellemző paraméter. Az AHI emelkedésével az SDNN csökkenése volt megfigyelhető. A paraszimpatikus aktivitást jellemző HFP-t enyhe/középsúlyos OSA csoportban találtuk szignifikánsan alacsonyabbnak a nem OSA-s csoporthoz képest. A szimpatovagális egyensúly jelzői, az LF/HF szintek nem különböztek az OSA súlyossági csoportokban, ha a 24 órás periódust vizsgáltuk, ellenben a diurnális mintázatban különbség adódott. A nappali értékek csökkentek, az éjjeli-nappali hányados emelkedett az enyhe-középsúlyos és a súlyos OSA-s csoportban az OSA-ban nem szenvedő csoporthoz képest. Többváltozós analízisben az OSA súlyosság emelkedésével összefüggést mutatott a nappali LF/HF szintek csökkenése, illetve az éjjeli és nappali LF/HF arányok növekedése, viszont az SDNN csökkenése nem, az életkorra és MetSyn súlyosságra történő korrekciót követően.

Az OSA-val kapcsolatosan kimutatták mind a szimpatikus, mind a paraszimpatikus vegetatív idegrendszer károsodását, azonban a háttérben zajló mechanizmusok még nem pontosan ismertek. (221; 222) Feltehetően az intrathorakális nyomásváltozások, az intermittáló hypoxia, és részben az ennek kapcsán fellépő reoxigenizáció a szimpatikus idegrendszer gyakori ingerléséhez vezet (223), amit a paraszimpatikus idegrendszer igyekszik semlegesíteni, de végül down-regulálódhat a folytonos irritáció következtében. A vegetatív idegrendszer rendellenessége (t.i. a csökkent HRV és a szimpatikotónia) hozzájárulhatnak számos közös kórélettani mechanizmushoz, amelyek az OSA-t és a MetSyn-t összekötik, úgymint az inzulinrezisztencia, a glükóz intolerancia, a diszlipidémia, a magasvérnyomás, az endoteliális diszfunkció és a gyulladásos folyamatok (224; 225), amelyek mind kapcsolatban állnak az emelkedett kardiovaszkuláris rizikóval.

Korábbi vizsgálatok, melyek a hosszú távú ambuláns HRV-t tanulmányozták OSA betegek körében, arról számoltak be, hogy OSA-s pácienseknél alacsonyabb az SDNN és a HFP szintje, míg az LF/HF értékek emelkedettek (39; 226; 227), jelezve a paraszimpatikus tónus csökkenését, és a szimpatikus excitációt OSA betegek körében a kontroll csoporthoz képest. Eredményeink összhangban vannak a korábbi vizsgálatok eredményeivel az SDNN és a HFP értékek tekintetében. Az SDNN a leggyakrabban alkalmazott időtartománybeli paraméter, mely az összhalálozás jó előrejelzője szívbetegségben szenvedők és szívbetegségben nem szenvedők körében is (30). Mivel a diabéteszes kardiális autonóm neuropátia is alacsonyabb időtartománybeli paraméterekkel jár együtt (228), nem zárhatjuk ki, hogy a diabétesz és a feltételezett következményes autonóm neuropátia az oka az alacsonyabb SDNN értékeknek a súlyos apnoés csoportban. Az SDNN és az OSA súlyosság közötti összefüggés eltűnése a diabétesz tartamra történő korrekciót követően is ezt a feltételezést igazolhatja. Emellett azt sem tudjuk egyértelműen kizárni, hogy a negatív eredmény legalább részben nem a kis esetszám miatti kicsiny statisztikai erőnek tulajdonítható. Az alacsony HFP a szív csökkent mértékű paraszimpatikus szabályozását mutathatja.

Ellentétben a korábbi vizsgálatokkal, elemzéseink alapján az LF/HF értékek nem különböztek szignifikánsan az OSA súlyossági csoportokban. Az LFP értékeket legújabbban a baroreflex működéssel hozzák összefüggésbe. Egy nemrégiben publikált vizsgálatban a komorbid OSA-s MetSyn-s betegeknél csökkent baroreflex szenzitivitást

találtak a nem OSA-s betegekhez képest (125), így ez lehet az egyik lehetséges magyarázat OSA betegeinknél a csökkent LFP értékekre. Másrészt az OSA-s betegeknél megfigyelt alacsonyabb LFP a szubklinikus kardiális megbetegedések következménye is lehet, úgymint a pangásos szívelégtelenség és a koszorúérbetegség, melyek inkább a csökkent, mint az emelkedett LFP értékekkel állnak összefüggésben (229).

A 24 órás HRV beszűkülésén túl a HRV diurnális ritmusa is megváltozott az OSA-s betegekben a nem OSA-s MetSyn-s betegekhez képest. Normálisan a HRV diurnális változásai nappali LFP és éjszakai HFP növekedésben nyilvánulnak meg (230). Ezzel ellentétes tendenciát találtunk az OSA csoportokban: alacsonyabb nappali (az alacsonyabb nappali LFP értékek miatt) és magasabb éjjeli LF/HF arányt (a csökkent éjszakai HFP értékek miatt). Kario és munkatársai hasonló eredményre jutottak (alacsonyabb ébrenléti LF/HF és magasabb alvási/ébrenléti LF/HF arány) non-dipper hipertóniában szenvedő betegeknél a dipperekkel összehasonlítva. A non-dipper jelenség nagy valószínűséggel a mi apnoés betegeinknél is fennáll (231). A paraszimpatikus rendszer dominanciájának relatív elvesztése hozzájárulhat arritmiák és egyéb kardiovaszkuláris komplikációk kialakulásához a komorbid OSA-s MetSyn-s betegeknél.

Vizsgálatunk eredményeit az alábbi limitációk figyelembe vételével kell értékelni. Először is, a keresztmetszeti vizsgálati elrendezés nem alkalmas a beszűkült HRV és az apnoe közötti ok-okozati összefüggés kimutatására. Továbbá a kis esetszám miatt az elemzések statisztikai ereje alacsony, magas a másodfajú hiba valószínűsége, emellett a kis esetszám határt szab a regressziós modellekbe beépíthető magyarázó változók számának is. Egészséges kontroll csoport sajnos nem állt rendelkezésünkre. Csak kaukázusi rasszba tartozó pácienseket vizsgáltunk, eredményeink ezért sem általánosíthatóak. A hosszú távú (24 órás) HRV analízis hátránya, hogy nem kívánatos tényezők befolyásolhatják. Az apnoék-hipopnoék következtében fellépő oxigén-deszaturációk és mikorébredések (232), valamint a mindennapi élet során a fizikai aktivitás, a stressz, a dohányzás, a koffein és az alkoholfogyasztás is megváltoztathatják a HRV analízist (30). A nappali és éjszakai értékek nyilvánvalóan sajnos nem garantálják az ébrenléti, ill. alvó állapotot. Végül nem végeztünk külön vizsgálatokat

betegeinknél az egyéb vegetatív diszfunkció ill. diabéteszes neuropátia feltárására; ennek elmulasztása szintén hiányossága lehet a munkánknak.

A tanulmány erősségeihez tartozik, hogy a vizsgált betegpopuláció jellemzői nagyon hasonlóak ahhoz a populációhoz, amelyben az OSA leggyakrabban előfordul. Ezenkívül fontos társváltozókat vettünk figyelembe az OSA és a HRV kapcsolatának többváltozós vizsgálatában. Lényeges, hogy szenzitív és megbízható eszközös módszerekkel mértük fel mind az OSA súlyosságát, mind a HRV alakulását. Az idő –és a frekvenciatartománybeli paraméterek elemzésével hasonló eredményeket kaptunk, amelyek így megerősíthetik egymást.

Összefoglalva, a jelen vizsgálatban kimutattuk, hogy a komorbid OSA-s MetSyn-s férfibetegek körében a HRV még jobban beszűkülhet, valamint diurnális mintázata is károsodhat a nem apnoés betegekhez képest, amely hozzájárulhat ezen betegek kardiovaszkuláris sérülékenységéhez. Eredményeink az OSA és a beszűkült HRV felfedezésének fontosságára hívják fel a figyelmet MetSyn-s betegekben. Az OSA hatékony terápiájának hatására (t.i. CPAP kezeléssel) javulhatnak a HRV indexek (233), és csökkenhet a kardiovaszkuláris kockázat OSA-s MetSyn-s férfi betegeknél, de ennek igazolására további vizsgálatok szükségesek.

## **5.2 Az alvás alatti periodikus lábmozgászavar és a koszorúérbetegség rizikó összefüggésének vizsgálata vesetranszplantált betegekben**

Vizsgálatunkban jelentős számú vesetranszplantált betegen mértük fel a PLMS gyakoriságát, amely megközelítőleg betegeink egyharmadát érintette. Ebben a betegpopulációban a magasabb kor, a férfi nem, a diabétesz és a vérzsír eltérések jelenléte mutatott összefüggést a PLMS-sel. A PLMS súlyossága független, trendszerű kapcsolatot mutatott a megemelkedett kardiovaszkuláris rizikóval ebben a betegpopulációban.

Egy átlagpopulációs nagy betegszámú obszervációs vizsgálatban, melyben idősödő férfiak kardiovaszkuláris halálozását, és annak prediktorait mérték fel, négy éves követés során a magas PLMI nagyobb kockázatot jelentett a szívérrendszeri megbetegedésre nézve korra és BMI-re történt korrekció után. Több változóra (pl.

diabétesz, hipertónia, depresszió) történő korrekciót követően a kapcsolat nem volt szignifikáns, bár trendet lehetett észlelni (158). A PLMS-hez kapcsolódó gyakori szimpatikus idegrendszeri aktiváció (mikroébredések nélkül is) hozzájárulhat a kardiovaszkuláris betegségek kialakulásához. Emellett az éjszakai szívfrekvencia- és vérnyomáskiugrások is megzavarhatják a kardiovaszkuláris rendszer nyugalmát (234). A PLMS-hez kevésbé köthető az átlagpopulációban is az alvás makrostruktúrájának megváltoztatása (9), ezt igazolja a mi tanulmányunk is, ugyanis a főbb alvásparaméterek tekintetében nem volt különbség a a PLMS-ben szenvedők illetve a nem szenvedők között. Habár az alvásdepriváció szintén szerepet játszhat a szívérrendszeri kockázat növekedésében (235), azt feltételezzük, hogy ebben a betegcsoportban inkább a korábban említett patomechanizmusok játszanak szerepet.

Igen kevés kutatás áll rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy a PLMS milyen gyakori krónikus vesebetegek körében (159; 236; 237). Ezek a vizsgálatok dializált betegek körében zajlottak. Beecroft és munkatársai vizsgálták meg egyedül a PLMI változását vesetranszplantációt követően, és a PLMI szignifikáns csökkenését találtak a transzplantációt követően a vizsgált betegek jelentős részénél (161). A PLMS prevalenciája vizsgálatunkban egybehangzik az irodalmi adatokkal.

Az átlagpopulációban a PLMS az idősebb életkorral összefüggést mutat (9; 238), bár ezt néhány krónikus vesebetegeknél lezajló vizsgálatban nem sikerült igazolni (161; 164). Beteganyagunkban azonban a PLMS súlyossága az életkorral nőtt, ami a jelentős betegszámból adódó elégséges statisztikai erőnek is köszönhető. Érdekes eredmény, hogy vizsgálatunkban független kapcsolat áll fenn a férfi nem és a súlyos PLMS jelenléte között, holott az átlagpopulációban inkább női predominancia észlelhető. Ennek az eltérésnek a PLMS és a demográfiai paraméterek között több oka is lehet: egyrészt a krónikus vesebetegek idősebbek, több a társbetegségben szenvednek és a gyógyszereszedés is hozzájárulhat az átlagpopulációtól való eltéréshez. Az urémia jelenléte nyilvánvalóan ezeket az összefüggéseket is befolyásolja. A PLMS patofiziológiai mechanizmusait áttekintve a PLMS és a magas vérnyomás kapcsolatban állhat egymással (158; 163; 239), ami valószínűleg a szimpatikus aktivitásfokozódásnak köszönhető (239). Ebben a vizsgálatban nem volt különbség a vérnyomás értékekben, amelyben szerepe lehet a vesebetegeknél széleskörben alkalmazott vérnyomáscsökkentő terápiának. A vashiány nem mutatott szignifikáns összefüggést a súlyos PLMS



jelenlétével ebben a betegpopulációban, ami pedig feltehetően a vasszubsztitúciónak köszönhető. A diabétesz előfordulása és a súlyos PLMS között trendszerű összefüggés találtunk a vizsgált populációban, melynek magyaráta abban is állhat, hogy a fokozott szimpatikus aktiváció – mellyel a súlyos PLMS gyakorta jellemezhető - kapcsolatot mutat az emelkedett glükóz koncentrációval, valamint a diabétesz jelenlétével (240). Ellenben a többváltozós modellben nem találtunk kapcsolatot a diabétesz és a súlyos PLMS között, lehetséges, hogy a testtömegindex fedte el a diabétesz hatását. A vizsgálatban kimutatott vérszíreltérések a súlyos PLMS betegek esetében új eredménynek számítanak. A PLMS-hez kapcsolódó szimpatikus aktivitásfokozódás a vérszíreltérésekben is megmutatkozhat (241-243). Vizsgálatunkban ezen tényezők mellett a PLMI az AHI-val mutatott gyenge korrelációt, amely kapcsolat az átlagpopulációban is megfigyelhető, a PLMS gyakran fordul elő OSA-s betegekben (142) (238; 244). A PLMS és a kardiovaszkuláris rizikó kapcsolata független az AHI-tól ebben a betegpopulációban.

Vesetranszplantált betegeknél először találtunk trendszerű összefüggést a PLMS és a becsült szívérrendszeri rizikó között a társváltozókra történő korrekciót követően. Az összefüggés gyengesége a súlyos PLMS alacsony gyakoriságával, a kis statisztikai erővel is magyarázható. Azt feltételezzük, hogy több beteg bevonásával az összefüggés szignifikánssá válna. A vérnyomás és vérszírcsökkentő kezelések valószínűleg csökkenthetik a becsült szívérrendszeri rizikót, befolyásolva annak PLMS-sel való kapcsolatát is.

Legjobb tudomásunk szerint ez az eddigi legnagyobb poliszomnográfiaival diagnosztizált PLMS-tanulmány vesetranszplantált betegek körében. Vizsgálatunk további előnye még, hogy nagy hangsúlyt fektettünk arra, hogy többváltozós regressziós modellekkel mutassuk be a PLMS és a kardiovaszkuláris rizikó összefüggéseit, miközben több fontos társváltozóra korrigáltunk. Meg kell azonban említenünk néhány hiányosságot vizsgálatunkkal kapcsolatosan. A vizsgálat keresztmetszeti elrendezése nem teszi lehetővé, hogy időbeliséget mutassunk ki, vagy ok-okozati következtetéseket vonjunk le. A Framingham pontszám értelmezése vesebetegeknél vitatott, nem zárható ki torzító hatás. A komplex vérnyomás-, vérsír-, vércukorterápia is befolyásolhatja az eredményeket. Az előző vizsgálatban említett poliszimnográfias vizsgálatokkal kapcsolatos szelekciós hiba értelemszerűen itt is fennállhat.

Keresztmetszeti vizsgálatunkban kimutattuk, hogy a PLMS súlyossága (PLMI), valamint a szívérrendszeri rizikó között független kapcsolat áll fenn vesetranszplantáltakban. Ez a vizsgálat arra hívja fel a figyelmet, hogy a PLMS nemcsak poliszomnográfias melléklet, hanem határozott klinikai jelentőséggel is bírhat a kardiovaszkuláris rizikó esetleges megnövelésének tekintetében. Mindazonáltal további, követéses vizsgálatok szükségesek ezen eredmények megerősítéséhez.

### **5.3 A dexametazon lökéskezelés hatása a szénhidrátanyagcserére myeloma multiplexben**

Ebben a keresztezett (cross-over) elrendezésű tanulmányban a Dex lökéskezelés során emelkedett terhelés utáni kétórás vércukorszinteket találtunk, valamint a CGMS vizsgálattal mért intersticiális glükóz értékek is magasabbak voltak és a szórásuk is nagyobb volt a kontroll periódushoz képest, myeloma multiplexben szenvedő betegek körében vizsgálva ezeket az összefüggéseket. Ezen kívül kimutattuk, hogy a maximális cukorszintek gyakrabban estek a délutáni, késő délutáni órákra a Dex-kezelés alatt. A CGMS adatok óránkénti átlagának vizsgálata során a kontroll időszakban enyhe emelkedést találtunk a nap során az ismertem nem diabéteszes betegek körében, míg a cukorbetegek görbéje egy fordított U-alakot írt le, déli maximummal. A szteroid lökéskezelés során a cukorszintek egy harmadfokú görbe mentén változtak (17 és 18 óra között megjelenő maximummal) mind a cukorbetegek, mind a nem cukorbetegek körében. A diabéteszben nem szenvedőknél csak dél és éjfél között, míg diabéteszes betegeknél az egész nap során emelkedett cukorszinteket találtunk a dexametazon kezelés során a közti időszakhoz képest.

Eredményeinket a vizsgálat limitációinak figyelembe vételével kell értékelni. Az esetszám viszonylag alacsony, habár a statisztikai erő elégséges volt a terheléses cukorszintek (elsődleges kimeneteli változó) klinikailag releváns különbségeinek igazolására. Az ismertem diabéteszes, inzulinnal kezelt két beteg esetében az eredményeket óvatosan kell értelmezni annak ellenére, hogy a glükóz görbék lefutása jelentősen különbözött a szteroidos, ill. a kontroll időszak esetében. Az extrém (20 mmol/l feletti) hiperglikémiá a kiegészítő inzulin kezelés bevezetésének abszolút

indikációját jelentette, így az egyik ismerten 2-es típusú cukorbetegnél az inzulin dózis emelése elkerülhetetlenné vált, emiatt eredményeink valószínűleg alábecsülik a dexametazon szénhidrátanyagcserére kifejtett valós hatását. További befolyásoló tényezők lehetnek a diéta- és a fizikai aktivitásbeli eltérések, melyek szintén vizsgálatunk korlátai közé sorolható. Míg a páciensek által elfogyasztott szénhidrát mennyiséget igyekeztünk kontrollálni, addig az étkezések időpontjait nem rögzítettük, így a cukorszintek posztprandiális emelkedését nem tudtuk összehasonlítani a két vizsgálati periódusban. Csak kaukázusi rasszba tartozó pácienseket vizsgáltunk, eredményeink ennek figyelembe vételével általánosíthatóak. Továbbá az is kérdéses, hogy más dózisu, ill. időtartamú dexametazon terápiára kiterjeszthetők-e.

Vizsgálatunk legfőbb erőssége a szigorú vizsgálati elrendezés. A keresztezett (cross-over) elrendezésben minden páciens a saját maga kontrollja is, amely nagy statisztikai erőt jelent, így alkalmas kis különbségek kimutatására is. Továbbá az idő függvényében történő változásokat mixed modellek alkalmazásával vizsgáltuk, mely módszerrel az ismétlődő mérések vizsgálatokor a statisztikai erő sokkal nagyobb, mintha párosított t-próbákat alkalmaznánk. A modellben a harmadfokú időtényező használata adta a modell elvárt flexibilitását, amellet hogy a szabadsági fokok számát is minimalizálta. Az egymást kiegészítő vizsgálatok (OGTT, CGMS adatok individuálisan és modellekben történő elemzése) során kapott hasonló eredmények szintén megerősítették talált összefüggéseink validitását. Legjobb tudomásunk szerint ez az első tanulmány, amely egy hosszú hatástartamú szteroid komponens, a dexametazon diurnális hiperglikémiás hatását vizsgálja.

A glükokortikoidok receptoraik transzaktivációján keresztül fejtik ki diabetogén hatásukat, és csökkentik a  $\beta$ -sejtek inzulin szekrécióját, ezzel párhuzamosan inzulin rezisztenciát váltva ki a máj-, az izom- és a zsírszövetben (245). Eredményeink az ismerten nem diabéteszes személyeknél összhangban vannak a korábbi megfigyelésekkel, melyek szerint a glükokortikoidok csak kis mértékben emelik az éhomi cukorszinteket, míg a posztprandiális cukorszintekben jelentős emelkedést okozhatnak, különösen a délutáni órákban (197; 245; 246). Érdekes módon ez a délutáni glikóz emelkedés minden egyes vizsgált betegünkél, ha különböző mértékben is, de fellépett, amely alapján arra következtethetünk, hogy glükokortikoid kezelés során a normál glükóztoleranciájú egyének cukorszintjeit is fontos lehet ellenőrizni.

Ellentétben egy nemrég megjelent tanulmánnyal, melyben Burt és munkatársai krónikus obstruktív tüdőbetegségben szenvedő, akut exacerbációra prednizolon kezelést kapó és prednizolon kezelést nem igénylő állapotú betegek szénhidrátanyagcseréjét hasonlították össze keresztmetszeti elrendezésben (200), a mi vizsgálatunk a randomizált kontrollált elrendezést részesítette előnyben, mely a statisztikai torzítás valószínűségét számottevően csökkentheti. Mivel Burt és munkatársai akut exacerbációval küzdő betegeket hasonlítottak össze stabil állapotú betegekkel, így nem zárhatjuk ki azt sem, hogy a prednizolon indukálta hiperglikémiához hozzájárult maga a gyulladásszerű állapot okozta hiperglikémia is, amely így eredményeiket szintén torzította (200). Ezenkívül Burt és munkatársai vizsgálatában minden ismert 2-es típusú cukorbeteg részesült prednizolon kezelésben, így nem állt rendelkezésre cukorbeteg kontrollcsoport. Egy másik, szintén nem rég publikált vizsgálatban kísérletes körülmények között vizsgálták egy más típusú rövidhatású glükokortikoid, a prednizon hatását (199). Burt és munkatársai vizsgálatával egybehangzóan ők is a cukorszintek teljes visszatérését találták a kiindulási értékekre a szteroid kezelést követő napon ismert diabetesben nem szenvedő betegeknél. Amíg Yuen és munkatársai nem állapítottak meg különbséget a szteroid kezelés előtti és utáni nap vércukorszintjeiben (199), addig mi a reggeli-délutáni vércukor értékek emelkedését is megfigyeltük diabeteses betegeinknél a szteroid kezelés alatt a kontroll periódushoz képest, amely feltehetően a dexametazon hosszabb féléletidejének következménye (247).

Eredményeink fényében megállapíthatjuk, hogy az éhomi vércukorszint ellenőrzése nem a megfelelő eszköz a szénhidrátanyagcsere jellemzésére myeloma multiplexes, diabetesben nem szenvedő páciensekben Dex lökésterápia során. A délutáni és az esti vércukormérések (még adott esetben preprandiálisan is) vagy a CGMS készülék alkalmazása segíthet a szteroid terápia okozta szénhidrátanyagcsere eltérések felfedezésében, és a megfelelő antihyperglykémias kezelés bevezetésében ebben a betegpopulációban. Cukorbetegknél a szöveti cukorszintek extrém emelkedését találtuk, amely a dexametazon kezelést követő napon is megmaradt. Ebben a betegcsoportban így még fontosabb a rendszeres vércukor ellenőrzés. A szteroid kezelés folyamán fenntartott optimális glikémiás kontroll csökkentheti a hiperglikémia okozta megemelkedett morbiditást és mortalitást, valamint a megnövekedett fertőzés kockázatot daganatos megbetegedésekben szenvedő betegeknél (172; 248).

## 6 KÖVETKEZTETÉSEK

Metabolikus szindrómás beteg körében felmértük az OSA prevalenciáját, valamint azt, hogy jelenléte hozzájárul-e a becsült szívérrendszeri rizikó fokozódásához, és kimutathatók-e nemi különbségek. Kerestük, hogy MetSyn-s férfibetegeknél a komorbid OSA súlyossága mutat-e összefüggést a szívfrekvencia-variabilitás beszűkülésével, amely a kardiovaszkuláris történések igen fontos és független előrejelzője.

Továbbá felmértük, hogy vesetranszplantált betegek körében, az átlagpopulációban a kardiovaszkuláris morbiditással összefüggő alvászavar, a PLMS és a becsült szívérrendszeri rizikó között fennáll-e összefüggés.

Végezetül megvizsgáltuk, hogy a nagy dózisu dexametazon kezelés milyen hatással van a szénhidrátanyagcsere dinamikájára myeloma multiplexben szenvedő betegek körében.

### **A munkám során kapott új eredmények, és a hipotézisekre adott válaszok:**

- Az OSA jelenléte és súlyossága összefüggést mutat a magasabb becsült szívérrendszeri rizikóval MetSyn-s betegek körében. MetSyn-s férfiaknál az OSA súlyossága és a koszorúérbetegség rizikó között pozitív lineáris kapcsolat mutatható ki, amely a MetSyn súlyosságát jelző paraméterektől és a fontosabb társbetegségektől függetlenül is fennáll, míg nőknél ez az összefüggés nem igazolódott.
- Az OSA súlyossága a szívfrekvencia variabilitás nagyobb mértékű beszűkülésével mutat kapcsolatot MetSyn-s férfibetegek körében, amely kapcsolat a legfontosabb társváltozóktól függetlenül is fennáll.
- A PLMS súlyosságának növekedése független kapcsolatban áll a koszorúérbetegség rizikó növekedésével krónikus vesetranszplantált betegpopulációban.
- Myeloma multiplexben dexametazon kezelés során a késő délutáni intersticiális cukorszintek emelkedtek nem cukorbetegnél, míg cukorbetegnél az egész nap során extrém magas cukorértékeket találtunk.

Metabolikus szindrómás betegekben a kardiovaszkuláris morbiditás a modern terápiás próbálkozások ellenére is magas, ezért kiemelkedő jelentősége van az alternatív rizikótényezők felderítésének. Ezen betegeknel a gyakran társuló OSA fokozott kardiovaszkuláris rizikóval jár együtt, különösen férfiak körében. A kapcsolat hátterében sejthető komplex kórélettani mechanizmusok közül az OSA-hoz társuló beszűkült szívfrekvencia-variabilitásnak is lehet szerepe. Az OSA szűrésével és hatékony terápiájával elképzelhető, hogy javítható lenne a MetSyn-es betegek kardiovaszkuláris kimenetele, de ennek igazolására további vizsgálatok szükségesek.

Vesetranszplantált betegek körében a sikeres vesetranszplantáció ellenére is magas a kardiovaszkuláris rizikó. A gyakori, legtöbbször tünetmentes alvászavar, a PLMS is hozzájárulhat a kardiovaszkuláris kockázat emelkedéséhez. Ennek hátterében feltételezhetően az áll, hogy az alvás alatti periodikus lábmozgások mikroébredésekkel, vérnyomás és szívfrekvencia kiugrásokkal járhatnak, melyek a non-dipper jelenség kialakulásához vezethetnek. A PLMS polyszomnográfias módszerrel történő kimutatása és terápiája haszonnal járhat a vesetranszplantált betegek kardiovaszkuláris rizikójának csökkentésében, de ezt további vizsgálatokkal szükséges megerősíteni.

A dexametazon lövéskezelés indukálta hiperglikémia dinamikájáról kevés szakirodalmi adat áll rendelkezésünkre. A vizsgált betegcsoportban a nem cukorbetegknél a késő délutáni órákban kialakuló hiperglikémia annak hangsúlyozását teszi szükségessé, hogy ebben az időszakban fontos vércukorellenőrzéseket végezni, és esetlegesen a szénhidrát bevitelt korlátozni. Cukorbetegknél az egész nap során nagymértékben megemelkedett vércukorszint miatt rendszeres vércukorellenőrzés, és kiegészítő inzulin kezelés bevezetése szükséges.

## 7 ÖSSZEFOGLALÁS

A kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás visszaszorítása krónikusan fennálló betegségek esetén fontos inter- és transzdiszciplináris feladat a fejlett országokban. Az átlagpopulációs adatok alapján feltételezhető, hogy a komorbid alvászavarok is hozzájárulnak a krónikus betegségekben szenvedők kardiovaszkuláris kimeneteléhez, de ezek az összefüggések még nem tisztázottak. Krónikus betegségekben a terápiás mellékhatások is fokozhatják a kardiometabolikus rizikót.

Az alvászavarok közül az alvásfüggő légzészavarok, azon belül is az obstruktív alvási apnoe (OSA) mutat leginkább összefüggést a fokozott kardiovaszkuláris rizikóval. Metabolikus szindrómás pácienseknél lényegesen magasabb az OSA prevalenciája, mint az átlagpopulációban. Eredményeink alapján a komorbid OSA hozzájárulhat az emelkedett becsült koszorúérbetegség rizikóhoz, a szívfrekvencia variabilitás beszűküléséhez és diurnális rendellenességeihez metabolikus szindrómás betegeknél. A legújabb kutatások alapján az alvás alatti periodikus lábmozgászavarról (PLMS) is kiderült, hogy jelenléte az átlagpopulációban megnövekedett kardiovaszkuláris morbiditással jár együtt. Vesetranszplantált betegek körében végzett keresztmetszeti vizsgálatunkban a PLMS súlyossága független kapcsolatot mutatott a becsült kardiovaszkuláris rizikó növekedésével. A myeloma multiplexben alkalmazott dexametazon lökéskezelésről kimutattuk, hogy ismerten nem cukorbetegéknél emeli a késő délutáni, esti szöveti cukorszinteket, míg cukorbetegéknél az egész nap során jelentős cukorszintemelkedést okoz.

Vizsgálataink az alvászavarok, a kardiovaszkuláris és a metabolikus rendszer komplex kapcsolatára hívják fel a figyelmet különböző betegcsoportokban. Az alvászavarok és a velük kapcsolatos kardiometabolikus eltérések, valamint a gyógyszer mellékhatások felismerése és kezelése javíthatja a krónikus betegek kardiovaszkuláris kimenetelét.

## 8 SUMMARY

Inter-disciplinary effort is required to reduce cardiovascular morbidity and mortality associated with chronic diseases in the developed countries. Based on the data of the general population, comorbid sleep disorders may contribute to the cardiovascular outcomes of patients with chronic disorders, although these associations are not well known yet. The side effects of treatments during chronic diseases may also increase the cardiovascular risk of the patients.

Obstructive sleep apnea (OSA), one of the most common sleep disorders, is associated with increased cardiovascular risk. Compared to the general population, the prevalence of OSA is much higher in patients with the metabolic syndrome. Based on our results, comorbid OSA could be associated with an increased estimated coronary heart disease risk and lower heart rate variability in patients with the metabolic syndrome. The most recent publications suggest that the presence of periodic limb movement during sleep (PLMS) also contributes to an elevated risk of cardiovascular diseases. In our cross-sectional study we found an independent relationship between the severity of PLMS and the increased estimated cardiovascular risk in patients after kidney transplantation. We have also demonstrated that dexamethasone pulse therapy used in multiple myeloma mostly increases the late-afternoon and/or evening glucose values in non-diabetic patients, while patients with known diabetes had substantially increased values during the whole day.

Our studies point out the complex associations between sleep disorders, the cardiovascular and the metabolic system in various patient populations. The diagnosis and the adequate treatment of the sleep disorders, the associated cardiometabolic alterations and the side effects of drug therapy could improve the cardiovascular outcomes of patients with chronic conditions.



## 9 IRODALOMJEGYZÉK

1. Strong K, Mathers C, Epping-Jordan J, Beaglehole R. (2006) Preventing chronic disease: a priority for global health. *Int J Epidemiol* 35:492-4
2. Khunti K, Davies M. (2005) Metabolic syndrome. *Bmj* 331:1153-4
3. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, Montori VM. (2007) Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 49:403-14
4. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. (2003) Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 41:1-12
5. Meijers BK, Claes K, Bammens B, de Loor H, Viaene L, Verbeke K, Kuypers D, Vanrenterghem Y, Evenepoel P. (2010) p-Cresol and cardiovascular risk in mild-to-moderate kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 5:1182-9
6. Palumbo A, Anderson K. (2011) Multiple myeloma. *N Engl J Med* 364:1046-60
7. Assoumou HG, Gaspoz JM, Sforza E, Pichot V, Celle S, Maudoux D, Kossovsky M, Chouchou F, Barthelemy JC, Roche F. (2012) Obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome in an elderly healthy population: the SYNAPSE cohort. *Sleep Breath* 16:895-902
8. Unruh ML, Sanders MH, Redline S, Piraino BM, Umans JG, Hammond TC, Sharief I, Punjabi NM, Newman AB. (2006) Sleep apnea in patients on conventional thrice-weekly hemodialysis: comparison with matched controls from the Sleep Heart Health Study. *J Am Soc Nephrol* 17:3503-9
9. Scofield H, Roth T, Drake C. (2008) Periodic limb movements during sleep: population prevalence, clinical correlates, and racial differences. *Sleep* 31:1221-7
10. Reaven GM. (1988) Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37:1595-607

11. (2001) Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama* 285:2486-97
12. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. (2005) The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet* 366:1059-62
13. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC, Jr. (2009) Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 120:1640-5
14. Széles G SE, Vokó Z, Kardos L, Horváth A, Hidvégi T, Nádas J, Jermendy G, Paragh G, Blaskó G, Ádány R. (2007) The epidemiology of metabolic syndrome in the Hungarian adult population: a representative survey (abstract). *Diabetes* 56 Suppl 1: A626
15. Jermendy G, Hetyesi K, Biro L, Hidvegi T. (2004) Prevalence of the metabolic syndrome in hypertensive and/or obese subjects. *Diabet Med* 21:805-6
16. Eckel RH, Alberti KG, Grundy SM, Zimmet PZ. (2010) The metabolic syndrome. *Lancet* 375:181-3
17. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. (2005) The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 28:2289-304
18. Ford ES, Li C, Sattar N. (2008) Metabolic syndrome and incident diabetes: current state of the evidence. *Diabetes Care* 31:1898-904
19. Caples SM, Gami AS, Somers VK. (2005) Obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med* 142:187-97
20. AASM. (2005) *The International Classification of Sleep Disorders 2nd ed.:Diagnostic and Coding Manual* American Academy of Sleep Medicine, Westchester.

21. Dunai A. MI, Juhász J et al. . (2006) Az obstruktív alvási apnoe epidemiológiája, diagnosztikája, kezelése és kardiovaszkuláris szövődményei. *Orv Hetil* 147:1559-64
22. Young T, Skatrud J, Peppard PE. (2004) Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *Jama* 291:2013-6
23. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. (1993) The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 328:1230-5
24. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. (2013) Increased Prevalence of Sleep-Disordered Breathing in Adults. *Am J Epidemiol* 10.1093/aje/kws342
25. Torzsa P, Keszei A, Kalabay L, Vamos EP, Zoller R, Mucsi I, Novak M, Kopp MS. (2011) Socio-demographic characteristics, health behaviour, co-morbidity and accidents in snorers: a population survey. *Sleep Breath* 15:809-18
26. Kapur V, Strohl KP, Redline S, Iber C, O'Connor G, Nieto J. (2002) Underdiagnosis of sleep apnea syndrome in U.S. communities. *Sleep Breath* 6:49-54
27. Ryan CM, Bradley TD. (2005) Pathogenesis of obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 99:2440-50
28. McArdle N, Hillman D, Beilin L, Watts G. (2007) Metabolic risk factors for vascular disease in obstructive sleep apnea: a matched controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 175:190-5
29. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. (1995) Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 96:1897-904
30. (1996) Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 93:1043-65
31. La Rovere MT, Bigger JT, Jr., Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. (1998) Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 351:478-84

32. Tsuji H, Venditti FJ, Jr., Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, Levy D. (1994) Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation* 90:878-83
33. Veale D, Pepin JL, Levy PA. (1992) Autonomic stress tests in obstructive sleep apnea syndrome and snoring. *Sleep* 15:505-13
34. Carlson JT, Hedner J, Elam M, Ejnell H, Sellgren J, Wallin BG. (1993) Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 103:1763-8
35. Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C, van de Borne PJ, Dyken ME, Somers VK. (1998) Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation* 98:1071-7
36. Khoo MC, Kim TS, Berry RB. (1999) Spectral indices of cardiac autonomic function in obstructive sleep apnea. *Sleep* 22:443-51
37. Dimsdale JE, Coy T, Ziegler MG, Ancoli-Israel S, Clausen J. (1995) The effect of sleep apnea on plasma and urinary catecholamines. *Sleep* 18:377-81
38. Aydin M, Altin R, Ozeren A, Kart L, Bilge M, Unalacak M. (2004) Cardiac autonomic activity in obstructive sleep apnea: time-dependent and spectral analysis of heart rate variability using 24-hour Holter electrocardiograms. *Tex Heart Inst J* 31:132-6
39. Noda A, Ito R, Okada T, Yasuma F, Nakashima N, Yokota M. (1998) Twenty-four-hour ambulatory oxygen desaturation and electrocardiographic recording in obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Cardiol* 21:506-10
40. Wiklund U, Olofsson BO, Franklin K, Blom H, Bjerle P, Niklasson U. (2000) Autonomic cardiovascular regulation in patients with obstructive sleep apnoea: a study based on spectral analysis of heart rate variability. *Clin Physiol* 20:234-41
41. Ferini-Strambi L, Zucconi M, Oldani A, Smirne S. (1992) Heart rate variability during sleep in snorers with and without obstructive sleep apnea. *Chest* 102:1023-7
42. Dingli K, Assimakopoulos T, Wraith PK, Fietze I, Witt C, Douglas NJ. (2003) Spectral oscillations of RR intervals in sleep apnoea/hypopnoea syndrome patients. *Eur Respir J* 22:943-50

43. Wang W, Tretriluxana S, Redline S, Surovec S, Gottlieb DJ, Khoo MC. (2008) Association of cardiac autonomic function measures with severity of sleep-disordered breathing in a community-based sample. *J Sleep Res* 17:251-62
44. Noda A, Nakata S, Koike Y, Miyata S, Kitaichi K, Nishizawa T, Nagata K, Yasuma F, Murohara T, Yokota M. (2007) Continuous positive airway pressure improves daytime baroreflex sensitivity and nitric oxide production in patients with moderate to severe obstructive sleep apnea syndrome. *Hypertens Res* 30:669-76
45. Roche F, Gaspoz JM, Court-Fortune I, Minini P, Pichot V, Duverney D, Costes F, Lacour JR, Barthelemy JC. (1999) Screening of obstructive sleep apnea syndrome by heart rate variability analysis. *Circulation* 100:1411-5
46. Ye J. (2009) Emerging role of adipose tissue hypoxia in obesity and insulin resistance. *Int J Obes (Lond)* 33:54-66
47. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE. (2004) Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 160:521-30
48. Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS, Ip MSM, Lam B, Ng MMT, Lam WK, Tsang KWT, Lam KSL. (2002) Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance.[see comment]. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine* 165:670-6
49. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. (2005) Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation* 112:2660-7
50. Quercioli A, Mach F, Montecucco F. (2010) Inflammation accelerates atherosclerotic processes in obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *Sleep Breath* 14:261-9
51. Bradley TD, Floras JS. (2009) Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet* 373:82-93
52. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. (2000) Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 342:1378-84

53. Oyama J, Yamamoto H, Maeda T, Ito A, Node K, Makino N. (2012) Continuous positive airway pressure therapy improves vascular dysfunction and decreases oxidative stress in patients with the metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Cardiol* 35:231-6
54. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Nieto FJ, O'Connor GT, Boland LL, Schwartz JE, Samet JM. (2001) Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 163:19-25
55. Monahan K, Storfer-Isser A, Mehra R, Shahar E, Mittleman M, Rottman J, Punjabi N, Sanders M, Quan SF, Resnick H, Redline S. (2009) Triggering of nocturnal arrhythmias by sleep-disordered breathing events. *J Am Coll Cardiol* 54:1797-804
56. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Newman AB, O'Connor GT, Rapoport DM, Redline S, Resnick HE, Robbins JA, Shahar E, Unruh ML, Samet JM. (2009) Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med* 6:e1000132
57. Munoz R, Duran-Cantolla J, Martinez-Vila E, Gallego J, Rubio R, Aizpuru F, De La Torre G. (2006) Severe sleep apnea and risk of ischemic stroke in the elderly. *Stroke* 37:2317-21
58. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, Redline S, Resnick HE, Tong EK, Diener-West M, Shahar E. (2010) Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation* 122:352-60
59. Kiely JL, McNicholas WT. (2000) Cardiovascular risk factors in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 16:128-33
60. Dunai A, Keszei AP, Kopp MS, Shapiro CM, Mucsi I, Novak M. (2008) Cardiovascular disease and health-care utilization in snorers: a population survey. *Sleep* 31:411-6
61. Ip MS, Tse HF, Lam B, Tsang KW, Lam WK. (2004) Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 169:348-53

62. Namtvedt SK, Hisdal J, Randby A, Agewall S, Stranden E, Somers VK, Rosjo H, Omland T. (2013) Impaired endothelial function in persons with obstructive sleep apnoea: impact of obesity. *Heart* 99:30-4
63. Chami HA, Resnick HE, Quan SF, Gottlieb DJ. (2011) Association of incident cardiovascular disease with progression of sleep-disordered breathing. *Circulation* 123:1280-6
64. Franklin KA, Nilsson JB, Sahlin C, Naslund U. (1995) Sleep apnoea and nocturnal angina. *Lancet* 345:1085-7
65. Sorajja D, Gami AS, Somers VK, Behrenbeck TR, Garcia-Touchard A, Lopez-Jimenez F. (2008) Independent association between obstructive sleep apnea and subclinical coronary artery disease. *Chest* 133:927-33
66. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. (2005) Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 352:1206-14
67. Shah NA, Yaggi HK, Concato J, Mohsenin V. (2010) Obstructive sleep apnea as a risk factor for coronary events or cardiovascular death. *Sleep Breath* 14:131-6
68. Hanly P, Sasson Z, Zuberi N, Lunn K. (1993) ST-segment depression during sleep in obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol* 71:1341-5
69. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi GF. (2007) Effects of continuous positive airway pressure on early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 176:706-12
70. Milleron O, Pilliere R, Foucher A, de Roquefeuil F, Aegerter P, Jondeau G, Raffestin BG, Dubourg O. (2004) Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: a long-term follow-up study. *Eur Heart J* 25:728-34
71. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. (2005) Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 365:1046-53
72. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. (2002) Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 165:1217-39
73. Young T, Peppard PE. (2005) Clinical presentation of OSAS: gender does matter. *Sleep* 28:293-5

74. Driver H, Cachon J, Dableh L, Cushing M, Baker F, Cote K, Wolfson A. (1999) Gender representation in sleep research. *J Sleep Res* 8:157-9
75. Young T, Finn L, Austin D, Peterson A. (2003) Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 167:1181-5
76. Young T, Hutton R, Finn L, Badr S, Palta M. (1996) The gender bias in sleep apnea diagnosis. Are women missed because they have different symptoms? *Arch Intern Med* 156:2445-51
77. Walker RP, Durazo-Arvizu R, Wachter B, Gopalsami C. (2001) Preoperative differences between male and female patients with sleep apnea. *Laryngoscope* 111:1501-5
78. Newman AB, Foster G, Givelber R, Nieto FJ, Redline S, Young T. (2005) Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 165:2408-13
79. Zhou XS, Shahabuddin S, Zahn BR, Babcock MA, Badr MS. (2000) Effect of gender on the development of hypocapnic apnea/hypopnea during NREM sleep. *J Appl Physiol* 89:192-9
80. Tishler PV, Larkin EK, Schluchter MD, Redline S. (2003) Incidence of sleep-disordered breathing in an urban adult population: the relative importance of risk factors in the development of sleep-disordered breathing. *JAMA* 289:2230-7
81. O'Connor C, Thornley KS, Hanly PJ. (2000) Gender differences in the polysomnographic features of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 161:1465-72
82. Ware JC, McBrayer RH, Scott JA. (2000) Influence of sex and age on duration and frequency of sleep apnea events. *Sleep* 23:165-70
83. Baldwin CM, Kapur VK, Holberg CJ, Rosen C, Nieto FJ. (2004) Associations between gender and measures of daytime somnolence in the Sleep Heart Health Study. *Sleep* 27:305-11
84. Chervin RD. (2000) Sleepiness, fatigue, tiredness, and lack of energy in obstructive sleep apnea. *Chest* 118:372-9
85. Mohsenin V, Yaggi HK, Shah N, Dziura J. (2009) The effect of gender on the prevalence of hypertension in obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 10:759-62



86. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, D'Agostino RB, Newman AB, Lebowitz MD, Pickering TG. (2000) Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *Jama* 283:1829-36
87. Hedner J, Bengtsson-Bostrom K, Peker Y, Grote L, Rastam L, Lindblad U. (2006) Hypertension prevalence in obstructive sleep apnoea and sex: a population-based case-control study. *Eur Respir J* 27:564-70
88. Faulx MD, Larkin EK, Hoit BD, Aylor JE, Wright AT, Redline S. (2004) Sex influences endothelial function in sleep-disordered breathing. *Sleep* 27:1113-20
89. Morrish E, Shneerson JM, Smith IE. (2008) Why does gender influence survival in obstructive sleep apnoea? *Respir Med* 102:1231-6
90. Young T, Finn L. (1998) Epidemiological insights into the public health burden of sleep disordered breathing: sex differences in survival among sleep clinic patients. *Thorax* 53 Suppl 3:S16-9
91. Resta O, Foschino-Barbaro MP, Legari G, Talamo S, Bonfitto P, Palumbo A, Minenna A, Giorgino R, De Pergola G. (2001) Sleep-related breathing disorders, loud snoring and excessive daytime sleepiness in obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 25:669-75
92. Drager LF, Lopes HF, Maki-Nunes C, Trombetta IC, Toschi-Dias E, Alves MJ, Fraga RF, Jun JC, Negrao CE, Krieger EM, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. (2010) The impact of obstructive sleep apnea on metabolic and inflammatory markers in consecutive patients with metabolic syndrome. *PLoS One* 5:e12065
93. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverley PM, Wilding JP, Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverley PMA, Wilding JPH. (2004) Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome.[see comment]. *European Heart Journal* 25:735-41
94. Gruber A, Horwood F, Sithole J, Ali NJ, Idris I. (2006) Obstructive sleep apnoea is independently associated with the metabolic syndrome but not insulin resistance state. *Cardiovasc Diabetol* 5:22
95. Parish JM, Adam T, Facchiano L. (2007) Relationship of metabolic syndrome and obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 3:467-72

96. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. (2000) Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 284:3015-21
97. Trzepizur W, Le Vaillant M, Meslier N, Pigeanne T, Masson P, Humeau MP, Bizieux-Thaminy A, Goupil F, Chollet S, Ducluzeau PH, Gagnadoux F. (2013) Independent association between nocturnal intermittent hypoxemia and metabolic dyslipidemia. *Chest* 143:1584-9
98. Baguet JP, Hammer L, Levy P, Pierre H, Rossini E, Mouret S, Ormezzano O, Mallion JM, Pepin JL. (2005) Night-time and diastolic hypertension are common and underestimated conditions in newly diagnosed apnoeic patients. *J Hypertens* 23:521-7
99. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, Leung RS, Bradley TD. (2001) High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 19:2271-7
100. Loreda JS, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. (2001) Sleep quality and blood pressure dipping in obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens* 14:887-92
101. O'Connor GT, Caffo B, Newman AB, Quan SF, Rapoport DM, Redline S, Resnick HE, Samet J, Shahar E. (2009) Prospective study of sleep-disordered breathing and hypertension: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 179:1159-64
102. Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, Mullins R, Jenkinson C, Stradling JR, Davies RJ. (2002) Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet* 359:204-10
103. Logan AG, Tkacova R, Perlikowski SM, Leung RS, Tisler A, Floras JS, Bradley TD. (2003) Refractory hypertension and sleep apnoea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex. *Eur Respir J* 21:241-7
104. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Jr., Roccella EJ. (2003) The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 289:2560-72

105. Resnick HE, Redline S, Shahar E, Gilpin A, Newman A, Walter R, Ewy GA, Howard BV, Punjabi NM, Sleep Heart Health S, Resnick HE, Redline S, Shahar E, Gilpin A, Newman A, Walter R, Ewy GA, Howard BV, Punjabi NM. (2003) Diabetes and sleep disturbances: findings from the Sleep Heart Health Study. *Diabetes Care* 26:702-9
106. Togeiro SM, Carneiro G, Ribeiro Filho FF, Zanella MT, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR, Tufik S. Consequences of Obstructive Sleep Apnea on Metabolic Profile: A Population-Based Survey. *Obesity (Silver Spring)* 2012 Jun 14. doi: 10.1038/oby.2012.146.
107. Shin C, Kim J, Lee S, Shim J, In K, Kang K, Yoo S, Cho N, Kimm K, Joo S. (2005) Association of habitual snoring with glucose and insulin metabolism in nonobese Korean adult men. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine* 171:287-91
108. Al-Delaimy WK, Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB, Al-Delaimy WK, Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB. (2002) Snoring as a risk factor for type II diabetes mellitus: a prospective study.[see comment]. *American Journal of Epidemiology* 155:387-93
109. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE, Sleep Heart Health Study I, Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE. (2004) Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *American Journal of Epidemiology* 160:521-30
110. Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, Young T, Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, Young T. (2005) Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine* 172:1590-5
111. Harsch IA, Schahin SP, Radespiel-Troger M, Weintz O, Jahreiss H, Fuchs FS, Wiest GH, Hahn EG, Lohmann T, Konturek PC, Ficker JH. (2004) Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine* 169:156-62

112. Veber OA, Dunai A, Novak M, Mucsi I. (2010) [Links between diabetes mellitus and sleep disorders: focusing on obstructive sleep apnea]. *Orv Hetil* 151:8-16
113. Lin QC, Zhang XB, Chen GP, Huang DY, Din HB, Tang AZ. (2012) Obstructive sleep apnea syndrome is associated with some components of metabolic syndrome in nonobese adults. *Sleep Breath* 16:571-8
114. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. (2005) Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev* 9:211-24
115. Wilcox I, McNamara SG, Collins FL, Grunstein RR, Sullivan CE. (1998) "Syndrome Z": the interaction of sleep apnoea, vascular risk factors and heart disease. *Thorax* 53 Suppl 3:S25-8
116. Akishita M, Ohike Y, Yamaguchi Y, Iijima K, Eto M, Ouchi Y. (2011) Obstructive sleep apnea exacerbates endothelial dysfunction in people with metabolic syndrome. *J Am Geriatr Soc* 59:1565-6
117. Drager LF, Queiroz EL, Lopes HF, Genta PR, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. (2009) Obstructive sleep apnea is highly prevalent and correlates with impaired glycemic control in consecutive patients with the metabolic syndrome. *J Cardiometab Syndr* 4:89-95
118. Sharma SK, Agrawal S, Damodaran D, Sreenivas V, Kadiravan T, Lakshmy R, Jagia P, Kumar A. (2011) CPAP for the metabolic syndrome in patients with obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 365:2277-86
119. Hoyos CM, Killick R, Yee BJ, Phillips CL, Grunstein RR, Liu PY. (2012) Cardiometabolic changes after continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised sham-controlled study. *Thorax* 67:1081-9
120. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Wilding JP, Calverley PM. (2007) Cardiovascular and metabolic effects of CPAP in obese males with OSA. *Eur Respir J* 29:720-7
121. Craig SE, Kohler M, Nicoll D, Bratton DJ, Nunn A, Davies R, Stradling J. (2012) Continuous positive airway pressure improves sleepiness but not calculated vascular risk in patients with minimally symptomatic obstructive sleep apnoea: the MOSAIC randomised controlled trial. *Thorax* 67:1090-6

122. Borel AL, Leblanc X, Almeras N, Tremblay A, Bergeron J, Poirier P, Despres JP, Series F. (2012) Sleep apnoea attenuates the effects of a lifestyle intervention programme in men with visceral obesity. *Thorax* 67:735-41
123. Yun AJ, Lee PY, Bazar KA. (2004) Autonomic dysregulation as a basis of cardiovascular, endocrine, and inflammatory disturbances associated with obstructive sleep apnea and other conditions of chronic hypoxia, hypercapnia, and acidosis. *Med Hypotheses* 62:852-6
124. Grassi G, Seravalle G, Quarti-Trevano F, Mineo C, Lonati L, Facchetti R, Mancia G. (2010) Reinforcement of the adrenergic overdrive in the metabolic syndrome complicated by obstructive sleep apnea. *J Hypertens* 28:1313-20
125. Trombetta IC, Somers VK, Maki-Nunes C, Drager LF, Toschi-Dias E, Alves MJ, Fraga RF, Rondon MU, Bechara MG, Lorenzi-Filho G, Negrao CE. (2010) Consequences of comorbid sleep apnea in the metabolic syndrome--implications for cardiovascular risk. *Sleep* 33:1193-9
126. Narkiewicz K, Kato M, Phillips BG, Pesek CA, Davison DE, Somers VK. (1999) Nocturnal continuous positive airway pressure decreases daytime sympathetic traffic in obstructive sleep apnea. *Circulation* 100:2332-5
127. Trombetta IC, Maki-Nunes C, Toschi-Dias E, Alves MJ, Rondon MU, Cepeda FX, Drager LF, Braga AM, Lorenzi-Filho G, Negrao CE. (2013) Obstructive sleep apnea is associated with increased chemoreflex sensitivity in patients with metabolic syndrome. *Sleep* 36:41-9
128. Drager LF, Bortolotto LA, Maki-Nunes C, Trombetta IC, Alves MJ, Fraga RF, Negrao CE, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. (2010) The incremental role of obstructive sleep apnoea on markers of atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 208:490-5
129. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. (2007) Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation* 116:85-97
130. Zafeiropoulou K, Bitá T, Polykratis A, Karabina S, Vlachojannis J, Katsoris P. (2012) Hemodialysis removes uremic toxins that alter the biological actions of endothelial cells. *PLoS One* 7:e30975
131. Kasiske BL, Guijarro C, Massy ZA, Wiederkehr MR, Ma JZ. (1996) Cardiovascular disease after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 7:158-65

132. Bonato V, Barni R, Cataldo D, Collini A, Ruggieri G, De Bartolomeis C, Dotta F, Carmellini M. (2008) Analysis of posttransplant diabetes mellitus prevalence in a population of kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 40:1888-90
133. Molnar MZ, Novak M, Ambrus C, Kovacs A, Pap J, Remport A, Szeifert L, Mucsi I. (2005) Anemia in kidney transplanted patients. *Clin Transplant* 19:825-33
134. Molnar MZ, Czira M, Ambrus C, Szeifert L, Szentkiralyi A, Beko G, Rosivall L, Remport A, Novak M, Mucsi I. (2007) Anemia is associated with mortality in kidney-transplanted patients--a prospective cohort study. *Am J Transplant* 7:818-24
135. Molnar MZ, Czira ME, Rudas A, Ujszaszi A, Lindner A, Fornadi K, Kiss I, Remport A, Novak M, Kennedy SH, Rosivall L, Kovesdy CP, Mucsi I. (2011) Association of the malnutrition-inflammation score with clinical outcomes in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 58:101-8
136. Stefansson H, Rye DB, Hicks A, Petursson H, Ingason A, Thorgeirsson TE, Palsson S, Sigmundsson T, Sigurdsson AP, Eiriksdottir I, Soebach E, Bliwise D, Beck JM, Rosen A, Waddy S, Trotti LM, Iranzo A, Thambisetty M, Hardarson GA, Kristjansson K, Gudmundsson LJ, Thorsteinsdottir U, Kong A, Gulcher JR, Gudbjartsson D, Stefansson K. (2007) A genetic risk factor for periodic limb movements in sleep. *N Engl J Med* 357:639-47
137. Staedt J, Stoppe G, Kogler A, Munz D, Riemann H, Emrich D, Ruther E. (1993) Dopamine D2 receptor alteration in patients with periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus). *J Neural Transm Gen Sect* 93:71-4
138. Earley CJ. (2009) The importance of oral iron therapy in restless legs syndrome. *Sleep Med* 10:945-6
139. Rijsman RM, Stam CJ, de Weerd AW. (2005) Abnormal H-reflexes in periodic limb movement disorder; impact on understanding the pathophysiology of the disorder. *Clin Neurophysiol* 116:204-10
140. Chervin RD, Hedger KM. (2001) Clinical prediction of periodic leg movements during sleep in children. *Sleep Med* 2:501-10
141. Exar EN, Collop NA. (2001) The association of upper airway resistance with periodic limb movements. *Sleep* 24:188-92

142. Baran AS, Richert AC, Douglass AB, May W, Ansarin K. (2003) Change in periodic limb movement index during treatment of obstructive sleep apnea with continuous positive airway pressure. *Sleep* 26:717-20
143. Allen R, Becker PM, Bogan R, Schmidt M, Kushida CA, Fry JM, Poceta JS, Winslow D. (2004) Ropinirole decreases periodic leg movements and improves sleep parameters in patients with restless legs syndrome. *Sleep* 27:907-14
144. Jama L, Hirvonen K, Partinen M, Alakuijala A, Hublin C, Tamminen I, Koester J, Reess J. (2009) A dose-ranging study of pramipexole for the symptomatic treatment of restless legs syndrome: polysomnographic evaluation of periodic leg movements and sleep disturbance. *Sleep Med* 10:630-6
145. Winkelman JW. (1999) The evoked heart rate response to periodic leg movements of sleep. *Sleep* 22:575-80
146. Guggisberg AG, Hess CW, Mathis J. (2007) The significance of the sympathetic nervous system in the pathophysiology of periodic leg movements in sleep. *Sleep* 30:755-66
147. Pennestri MH, Montplaisir J, Colombo R, Lavigne G, Lanfranchi PA. (2007) Nocturnal blood pressure changes in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 68:1213-8
148. Terzano MG, Parrino L, Sherieri A, Chervin R, Chokroverty S, Guilleminault C, Hirshkowitz M, Mahowald M, Moldofsky H, Rosa A, Thomas R, Walters A. (2001) Atlas, rules, and recording techniques for the scoring of cyclic alternating pattern (CAP) in human sleep. *Sleep Med* 2:537-53
149. Pack AI, Dinges DF, Gehrman PR, Staley B, Pack FM, Maislin G. (2006) Risk factors for excessive sleepiness in older adults. *Ann Neurol* 59:893-904
150. Saletu B, Anderer P, Saletu M, Hauer C, Lindeck-Pozza L, Saletu-Zyhlarz G. (2002) EEG mapping, psychometric, and polysomnographic studies in restless legs syndrome (RLS) and periodic limb movement disorder (PLMD) patients as compared with normal controls. *Sleep Med* 3 Suppl:S35-42
151. Walters AS, Rye DB. (2009) Review of the relationship of restless legs syndrome and periodic limb movements in sleep to hypertension, heart disease, and stroke. *Sleep* 32:589-97

152. Winkelman JW, Finn L, Young T. (2006) Prevalence and correlates of restless legs syndrome symptoms in the Wisconsin Sleep Cohort. *Sleep Med* 7:545-52
153. Espinar-Sierra J, Vela-Bueno A, Luque-Otero M. (1997) Periodic leg movements in sleep in essential hypertension. *Psychiatry Clin Neurosci* 51:103-7
154. Winkelman JW, Shahar E, Sharief I, Gottlieb DJ. (2008) Association of restless legs syndrome and cardiovascular disease in the Sleep Heart Health Study. *Neurology* 70:35-42
155. Hanly PJ, Zuberi-Khokhar N. (1996) Periodic limb movements during sleep in patients with congestive heart failure. *Chest* 109:1497-502
156. Skomro R, Silva R, Alves R, Figueiredo A, Lorenzi-Filho G. (2009) The prevalence and significance of periodic leg movements during sleep in patients with congestive heart failure. *Sleep Breath* 13:43-7
157. Javaheri S, Abraham WT, Brown C, Nishiyama H, Giesting R, Wagoner LE. (2004) Prevalence of obstructive sleep apnoea and periodic limb movement in 45 subjects with heart transplantation. *Eur Heart J* 25:260-6
158. Koo BB, Blackwell T, Ancoli-Israel S, Stone KL, Stefanick ML, Redline S, Osteoporotic Fractures in Men Study G. (2011) Association of incident cardiovascular disease with periodic limb movements during sleep in older men: outcomes of sleep disorders in older men (MrOS) study. *Circulation* 124:1223-31
159. Rijsman RM, de Weerd AW, Stam CJ, Kerkhof GA, Rosman JB. (2004) Periodic limb movement disorder and restless legs syndrome in dialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 9:353-61
160. Lee JH, Parker KP, Ansari FP, Bliwise DL. (2006) A secondary analysis of racial differences in periodic leg movements in sleep and ferritin in hemodialysis patients. *Sleep Med* 7:646-8
161. Beecroft JM, Zaltzman J, Prasad GV, Meliton G, Hanly PJ. (2008) Improvement of periodic limb movements following kidney transplantation. *Nephron Clin Pract* 109:c133-9
162. Loewen A, Siemens A, Hanly P. (2009) Sleep disruption in patients with sleep apnea and end-stage renal disease. *J Clin Sleep Med* 5:324-9



163. Portaluppi F, Cortelli P, Buonauro GC, Smolensky MH, Fabbian F. (2009) Do restless legs syndrome (RLS) and periodic limb movements of sleep (PLMS) play a role in nocturnal hypertension and increased cardiovascular risk of renally impaired patients? *Chronobiol Int* 26:1206-21
164. Benz RL, Pressman MR, Hovick ET, Peterson DD. (2000) Potential novel predictors of mortality in end-stage renal disease patients with sleep disorders. *Am J Kidney Dis* 35:1052-60
165. Jung HH, Lee JH, Baek HJ, Kim SJ, Lee JJ. (2010) Nocturnal hypoxemia and periodic limb movement predict mortality in patients on maintenance hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 5:1607-13
166. Bansal T, Garg A, Snowden JA, McKane W. (2012) Defining the Role of Renal Transplantation in the Modern Management of Multiple Myeloma and Other Plasma Cell Dyscrasias. *Nephron Clin Pract* 120:c228-c35
167. Kyle RA, Rajkumar SV. (2009) Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 23:3-9
168. Hirakawa Y, Ninomiya T, Mukai N, Doi Y, Hata J, Fukuhara M, Iwase M, Kitazono T, Kiyohara Y. (2012) Association between glucose tolerance level and cancer death in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Am J Epidemiol* 176:856-64
169. Meyerhardt JA, Catalano PJ, Haller DG, Mayer RJ, Macdonald JS, Benson AB, 3rd, Fuchs CS. (2003) Impact of diabetes mellitus on outcomes in patients with colon cancer. *J Clin Oncol* 21:433-40
170. Maestu I, Pastor M, Gomez-Codina J, Aparicio J, Oltra A, Herranz C, Montalar J, Munarriz B, Reynes G. (1997) Pretreatment prognostic factors for survival in small-cell lung cancer: a new prognostic index and validation of three known prognostic indices on 341 patients. *Ann Oncol* 8:547-53
171. Eschwege E, Balkau B. (2001) Hyperglycaemia: link to excess mortality. *Int J Clin Pract Suppl*:3-6
172. Weiser MA, Cabanillas ME, Konopleva M, Thomas DA, Pierce SA, Escalante CP, Kantarjian HM, O'Brien SM. (2004) Relation between the duration of remission and hyperglycemia during induction chemotherapy for acute lymphocytic leukemia with a hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine,

- doxorubicin, and dexamethasone/methotrexate-cytarabine regimen. *Cancer* 100:1179-85
173. Castillo JJ, Mull N, Reagan JL, Nemr S, Mitri J. (2012) Increased incidence of non-Hodgkin lymphoma, leukemia, and myeloma in patients with diabetes mellitus type 2: a meta-analysis of observational studies. *Blood* 119:4845-50
  174. Kleber M, Ihorst G, Terhorst M, Koch B, Deschler B, Wasch R, Engelhardt M. (2011) Comorbidity as a prognostic variable in multiple myeloma: comparative evaluation of common comorbidity scores and use of a novel MM-comorbidity score. *Blood Cancer J* 1:e35
  175. Coutinho AE, Chapman KE. (2011) The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Mol Cell Endocrinol* 335:2-13
  176. Becker DE. (2013) Basic and clinical pharmacology of glucocorticosteroids. *Anesth Prog* 60:25-31; quiz 2
  177. Schacke H, Docke WD, Asadullah K. (2002) Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther* 96:23-43
  178. Andrew R, Gale CR, Walker BR, Seckl JR, Martyn CN. (2002) Glucocorticoid metabolism and the Metabolic Syndrome: associations in an elderly cohort. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 110:284-90
  179. Rosmond R, Dallman MF, Bjorntorp P. (1998) Stress-related cortisol secretion in men: relationships with abdominal obesity and endocrine, metabolic and hemodynamic abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab* 83:1853-9
  180. Fraser R, Ingram MC, Anderson NH, Morrison C, Davies E, Connell JM. (1999) Cortisol effects on body mass, blood pressure, and cholesterol in the general population. *Hypertension* 33:1364-8
  181. Bedalov A, Balasubramanyam A. (1997) Glucocorticoid-induced ketoacidosis in gestational diabetes: sequela of the acute treatment of preterm labor. A case report. *Diabetes Care* 20:922-4
  182. Trence DL, Hirsch IB. (2001) Hyperglycemic crises in diabetes mellitus type 2. *Endocrinol Metab Clin North Am* 30:817-31

183. Feldman-Billard S, Lissak B, Benrabah R, Kassaei R, Heron E. (2003) Intravenous pulse methylprednisolone therapy in eye disease: effect on glucose tolerance. *Ophthalmology* 110:2369-71
184. Blackburn D, Hux J, Mamdani M. (2002) Quantification of the Risk of Corticosteroid-induced Diabetes Mellitus Among the Elderly. *J Gen Intern Med* 17:717-20
185. Gulliford MC, Charlton J, Latinovic R. (2006) Risk of diabetes associated with prescribed glucocorticoids in a large population. *Diabetes Care* 29:2728-9
186. Hirsch IB, Paauw DS. (1997) Diabetes management in special situations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 26:631-45
187. Onwubalili JK, Obineche EN. (1992) High incidence of post-transplant diabetes mellitus in a single-centre study. *Nephrol Dial Transplant* 7:346-9
188. Biering H, Knappe G, Gerl H, Lochs H. (2000) [Prevalence of diabetes in acromegaly and Cushing syndrome]. *Acta Med Austriaca* 27:27-31
189. Smith RS, Comstock CH, Lorenz RP, Kirk JS, Lee W. (1997) Maternal diabetes mellitus: which views are essential for fetal echocardiography? *Obstet Gynecol* 90:575-9
190. Raul Ariza-Andraca C, Barile-Fabris LA, Frati-Munari AC, Baltazar-Montufar P. (1998) Risk factors for steroid diabetes in rheumatic patients. *Arch Med Res* 29:259-62
191. McMahon M, Gerich J, Rizza R. (1988) Effects of glucocorticoids on carbohydrate metabolism. *Diabetes Metab Rev* 4:17-30
192. Olefsky JM, Kimmerling G. (1976) Effects of glucocorticoids on carbohydrate metabolism. *Am J Med Sci* 271:202-10
193. Lukins MB, Manninen PH. (2005) Hyperglycemia in patients administered dexamethasone for craniotomy. *Anesth Analg* 100:1129-33
194. Trence DL. (2003) Management of patients on chronic glucocorticoid therapy: an endocrine perspective. *Prim Care* 30:593-605
195. Greenstone MA, Shaw AB. (1987) Alternate day corticosteroid causes alternate day hyperglycaemia. *Postgrad Med J* 63:761-4

196. Donihi AC, Raval D, Saul M, Korytkowski MT, DeVita MA. (2006) Prevalence and predictors of corticosteroid-related hyperglycemia in hospitalized patients. *Endocr Pract* 12:358-62
197. Uzu T, Harada T, Sakaguchi M, Kanasaki M, Isshiki K, Araki S, Sugimoto T, Koya D, Haneda M, Kashiwagi A, Yamauchi A. (2007) Glucocorticoid-induced diabetes mellitus: prevalence and risk factors in primary renal diseases. *Nephron Clin Pract* 105:c54-7
198. Gonzalez-Gonzalez JG, Mireles-Zavala LG, Rodriguez-Gutierrez R, Gomez-Almaguer D, Lavalle-Gonzalez FJ, Tamez-Perez HE, Gonzalez-Saldivar G, Villarreal-Perez JZ. (2013) Hyperglycemia related to high-dose glucocorticoid use in noncritically ill patients. *Diabetol Metab Syndr* 5:18
199. Yuen KC, McDaniel PA, Riddle MC. (2012) Twenty-four-hour profiles of plasma glucose, insulin, C-peptide and free fatty acid in subjects with varying degrees of glucose tolerance following short-term, medium-dose prednisone (20 mg/day) treatment: evidence for differing effects on insulin secretion and action. *Clin Endocrinol (Oxf)* 77:224-32
200. Burt MG, Roberts GW, Aguilar-Loza NR, Frith P, Stranks SN. (2011) Continuous monitoring of circadian glycemc patterns in patients receiving prednisolone for COPD. *J Clin Endocrinol Metab* 96:1789-96
201. Bevier WC, Zisser HC, Jovanovic L, Finan DA, Palerm CC, Seborg DE, Doyle FJ, 3rd. (2008) Use of continuous glucose monitoring to estimate insulin requirements in patients with type 1 diabetes mellitus during a short course of prednisone. *J Diabetes Sci Technol* 2:578-83
202. Grill V, Pigon J, Hartling SG, Binder C, Efendic S. (1990) Effects of dexamethasone on glucose-induced insulin and proinsulin release in low and high insulin responders. *Metabolism* 39:251-8
203. Larsson H, Ahren B. (1999) Insulin resistant subjects lack islet adaptation to short-term dexamethasone-induced reduction in insulin sensitivity. *Diabetologia* 42:936-43
204. Hans P, Vanthuyne A, Dewandre PY, Brichant JF, Bonhomme V. (2006) Blood glucose concentration profile after 10 mg dexamethasone in non-diabetic and type 2 diabetic patients undergoing abdominal surgery. *Br J Anaesth* 97:164-70

205. (2006) International Diabetes Federation: The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome [article online]. Available from [http://www.idf.org/webdata/docs/MetS\\_def\\_update2006.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/MetS_def_update2006.pdf) Accessed on 19 March 2008
206. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. (1987) A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 40:373-83
207. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. (1998) Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 97:1837-47
208. Levey A, Greene T, Kusek J, Beck G, Group MS. (2000) A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine {Abstract}. *J Am Soc Nephrol* 11:155A
209. Jassal SV, Schaubel DE, Fenton SS. (2005) Baseline comorbidity in kidney transplant recipients: a comparison of comorbidity indices. *Am J Kidney Dis* 46:136-42
210. (2005) American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders, 2nd ed.: Diagnostic and coding manual. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine
211. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, Kitzmiller J, Knowler WC, Lebovitz H, Lernmark A, Nathan D, Palmer J, Rizza R, Saudek C, Shaw J, Steffes M, Stern M, Tuomilehto J, Zimmet P. (2003) Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 26:3160-7
212. Klonoff DC. (2005) Continuous glucose monitoring: roadmap for 21st century diabetes therapy. *Diabetes Care* 28:1231-9
213. Tabak AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimaki M. (2012) Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet* 379:2279-90
214. Tabak AG, Jokela M, Akbaraly TN, Brunner EJ, Kivimaki M, Witte DR. (2009) Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study. *Lancet* 373:2215-21

215. Veber O, Lendvai Z, Ronai KZ, Dunai A, Zoller R, Lindner AV, Turanyi CZ, Szocs JL, Keresztes K, Tabak AG, Novak M, Molnar MZ, Mucsi I. (2013) Obstructive Sleep Apnea and Heart Rate Variability in Male Patients with Metabolic Syndrome: Cross-Sectional Study. *Metab Syndr Relat Disord* DOI: 10.1089/met.2013.0111
216. Lindner A, Fornadi K, Lazar AS, Czira ME, Dunai A, Zoller R, Veber O, Szentkiralyi A, Kiss Z, Toronyi E, Mucsi I, Novak M, Molnar MZ. (2012) Periodic limb movements in sleep are associated with stroke and cardiovascular risk factors in patients with renal failure. *J Sleep Res* 21:297-307
217. Alberti KG, Zimmet PZ. (1998) Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 15:539-53
218. Veber O, Wilde A, Demeter J, Tamas G, Mucsi I, Tabak AG. (2014) The effect of steroid pulse therapy on carbohydrate metabolism in multiple myeloma patients: a randomized crossover observational clinical study. *J Endocrinol Invest* DOI: 10.1007/s40618-013-0027-8
219. Mohsenin V. (2003) Effects of gender on upper airway collapsibility and severity of obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 4:523-9
220. Marshall NS, Wong KK, Liu PY, Cullen SR, Knuiman MW, Grunstein RR. (2008) Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study. *Sleep* 31:1079-85
221. Jo JA, Blasi A, Valladares E, Juarez R, Baydur A, Khoo MC. (2003) Model-based assessment of autonomic control in obstructive sleep apnea syndrome during sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 167:128-36
222. Smith RP, Veale D, Pepin JL, Levy PA. (1998) Obstructive sleep apnoea and the autonomic nervous system. *Sleep Med Rev* 2:69-92
223. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, Daniels S, Floras JS, Hunt CE, Olson LJ, Pickering TG, Russell R, Woo M, Young T. (2008) Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research

- Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. *J Am Coll Cardiol* 52:686-717
224. Singh JP, Larson MG, O'Donnell CJ, Wilson PF, Tsuji H, Lloyd-Jones DM, Levy D. (2000) Association of hyperglycemia with reduced heart rate variability (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 86:309-12
225. Britton A, Shipley M, Malik M, Hnatkova K, Hemingway H, Marmot M. (2007) Changes in heart rate and heart rate variability over time in middle-aged men and women in the general population (from the Whitehall II Cohort Study). *Am J Cardiol* 100:524-7
226. Gula LJ, Krahn AD, Skanes A, Ferguson KA, George C, Yee R, Klein GJ. (2003) Heart rate variability in obstructive sleep apnea: a prospective study and frequency domain analysis. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 8:144-9
227. Noda A, Yasuma F, Okada T, Yokota M. (1998) Circadian rhythm of autonomic activity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Cardiol* 21:271-6
228. Balcioglu S, Arslan U, Turkoglu S, Ozdemir M, Cengel A. (2007) Heart rate variability and heart rate turbulence in patients with type 2 diabetes mellitus with versus without cardiac autonomic neuropathy. *Am J Cardiol* 100:890-3
229. von Bibra H, St John Sutton M. (2010) Diastolic dysfunction in diabetes and the metabolic syndrome: promising potential for diagnosis and prognosis. *Diabetologia* 53:1033-45
230. Montano N, Porta A, Cogliati C, Costantino G, Tobaldini E, Casali KR, Iellamo F. (2009) Heart rate variability explored in the frequency domain: a tool to investigate the link between heart and behavior. *Neurosci Biobehav Rev* 33:71-80
231. Kario K, Motai K, Mitsuhashi T, Suzuki T, Nakagawa Y, Ikeda U, Matsuo T, Nakayama T, Shimada K. (1997) Autonomic nervous system dysfunction in elderly hypertensive patients with abnormal diurnal blood pressure variation: relation to silent cerebrovascular disease. *Hypertension* 30:1504-10
232. Jo JA, Blasi A, Valladares E, Juarez R, Baydur A, Khoo MC. (2005) Determinants of heart rate variability in obstructive sleep apnea syndrome during wakefulness and sleep. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 288:H1103-12

233. Kufoy E, Palma JA, Lopez J, Alegre M, Urrestarazu E, Artieda J, Iriarte J. (2012) Changes in the heart rate variability in patients with obstructive sleep apnea and its response to acute CPAP treatment. *PLoS One* 7:e33769
234. Sforza E, Nicolas A, Lavigne G, Gosselin A, Petit D, Montplaisir J. (1999) EEG and cardiac activation during periodic leg movements in sleep: support for a hierarchy of arousal responses. *Neurology* 52:786-91
235. Ayas NT, White DP, Manson JE, Stampfer MJ, Speizer FE, Malhotra A, Hu FB. (2003) A prospective study of sleep duration and coronary heart disease in women. *Arch Intern Med* 163:205-9
236. Hanly PJ, Gabor JY, Chan C, Pierratos A. (2003) Daytime sleepiness in patients with CRF: impact of nocturnal hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 41:403-10
237. Jurado-Gamez B, Martin-Malo A, Alvarez-Lara MA, Munoz L, Cosano A, Aljama P. (2007) Sleep disorders are underdiagnosed in patients on maintenance hemodialysis. *Nephron Clin Pract* 105:c35-42
238. Hornyak M, Feige B, Riemann D, Voderholzer U. (2006) Periodic leg movements in sleep and periodic limb movement disorder: prevalence, clinical significance and treatment. *Sleep Med Rev* 10:169-77
239. Ferrillo F, Beelke M, Canovaro P, Watanabe T, Arico D, Rizzo P, Garbarino S, Nobili L, De Carli F. (2004) Changes in cerebral and autonomic activity heralding periodic limb movements in sleep. *Sleep Med* 5:407-12
240. Scigliano G, Ronchetti G, Girotti F. (2008) Autonomic nervous system and risk factors for vascular disease. Effects of autonomic unbalance in schizophrenia and Parkinson's disease. *Neurol Sci* 29:15-21
241. Palatini P, Longo D, Zaetta V, Perkovic D, Garbelotto R, Pessina AC. (2006) Evolution of blood pressure and cholesterol in stage 1 hypertension: role of autonomic nervous system activity. *J Hypertens* 24:1375-81
242. Arner P, Wahrenberg H, Lonnqvist F, Angelin B. (1993) Adipocyte beta-adrenoceptor sensitivity influences plasma lipid levels. *Arterioscler Thromb* 13:967-72
243. Nakao M, Nomura K, Karita K, Nishikitani M, Yano E. (2004) Relationship between brachial-ankle pulse wave velocity and heart rate variability in young Japanese men. *Hypertens Res* 27:925-31



244. Scharf SM, Tubman A, Smale P. (2005) Prevalence of concomitant sleep disorders in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 9:50-6
245. Lansang MC, Hustak LK. (2011) Glucocorticoid-induced diabetes and adrenal suppression: how to detect and manage them. *Cleve Clin J Med* 78:748-56
246. Iwamoto T, Kagawa Y, Naito Y, Kuzuhara S, Kojima M. (2004) Steroid-induced diabetes mellitus and related risk factors in patients with neurologic diseases. *Pharmacotherapy* 24:508-14
247. Golan DE, Tashjian AH, Armstrong EJ, Armstrong AW (2008) Principles of Pharmacology, The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy.499-501. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins
248. Chiu BC, Gapstur SM, Greenland P, Wang R, Dyer A. (2006) Body mass index, abnormal glucose metabolism, and mortality from hematopoietic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15:2348-54

## 10 SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

### ***10.1 Az értekezés témájához kapcsolódó publikációk***

1. Veber O, Wilde A, Demeter J, Tamás G, Mucsi I, Tabák AG. (2014) The effect of steroid pulse therapy on carbohydrate metabolism in multiple myeloma patients: a randomized crossover observational clinical study. J Endocrinol Invest, 2014 Jan 9. (Epub ahead of print)
2. Veber O, Lendvai Z, Ronai KZ, Dunai A, Zoller R, Lindner AV, Turanyi CZ, Szocs JL, Keresztes K, Tabak AG, Novak M, Molnar MZ, Mucsi I. (2013) Obstructive Sleep Apnea and Heart Rate Variability in Male Patients with Metabolic Syndrome: Cross-Sectional Study. Metab Syndr Relat Disord, 12(2):117-24.
3. Lindner A, Fornadi K, Lazar AS, Czira ME, Dunai A, Zoller R, Veber O, Szentkiralyi A, Kiss Z, Toronyi E, Mucsi I, Novak M, Molnar MZ. (2012) Periodic limb movements in sleep are associated with stroke and cardiovascular risk factors in patients with renal failure. J Sleep Res, 21:297-307.

### ***10.2 Az értekezés témájához nem kapcsolódó publikációk***

1. Fornadi K, Lindner A, Czira ME, Szentkiralyi A, Lazar AS, Zoller R, Turanyi CZ, Veber O, Novak M, Mucsi I, Molnar MZ (2012) Lack of association between objectively assessed sleep disorders and inflammatory markers among kidney transplant recipients. Int Urol Nephrol, 44:607–617.

## 11 KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönettel tartozom Rosivall László és Túry Ferenc professzor uraknak, hogy lehetővé tették tudományos munkám, és mindvégig támogattak.

Köszönöm a Pszichonefrológia munkacsoportnak, hogy közéjük tartozhattam. Köszönöm TDK-s éveim alatt Vámos Eszternek, Szentkirályi Andrásnak, Keszei Andrásnak és Molnár Miklósnak a segítőkészséget, türelmet és támogatást. Első Ph.D.-s évem alatt öröm volt együtt dolgozni az alváslaborban Dunai Andreával, Zoller Rezsővel, Turányi Csillával, Czira Máriával, Lindner Anettel, Szőcs Juliával, Lendvai Zsófiával és Rónai Katalinnal.

Köszönöm Demeter Judit professzor asszonynak, hogy támogatta a vizsgálatot, amely így zavartalanul folyhatott a hematológia osztályon. Köszönöm Keresztes Katalinnak a szívfrekvencia-variabilitás elemzéséhez nyújtott nélkülözhetetlen segítségét. Köszönöm Gulyásné Gáspár Erikának, hogy a neuropátiás laborban mindig szívesen fogadott. Köszönöm a hematológia osztály nővéreinek, ill. az alváslaboros asszisztensnőknek a közreműködést. Nagyon köszönöm a betegek részvételét, türelmét és a vizsgálatokra áldozott idejét.

Nagyon hálás vagyok témavezetőimnek, hogy gondoskodtak tudományos előmenetelemről. Köszönöm Mucsi Istvánnak, hogy végig szeretettel és emberséggel irányított, és lelkiismeretes munkájával példát mutatott. Köszönöm, hogy feleségével, Novák Mártával sokat fáradoztak értem, és a munkacsoportért is. Köszönöm Tabák Ádámnak, hogy még TDK-s koromban megszerettette velem a „tudományt”. Tudományos szemlélete példaértékű számomra.

Köszönöm családom és barátaim megértő és bátorító támogatását. Köszönöm férjem segítségét, helytállását, türelmét. Köszönöm szüleim és nagymamáim szerető ösztönzését. Külön köszönettel tartozom anyósomnak, hogy kislányunkat, Lucát szinte bármikor rábízhattam, és nyugodt lehettem afelől, hogy jó kezekben van.

Tudom, hogy mindezekért elsősorban Istennek tartozom hálával. „Ezt mondja az ÚR, a te megváltód, Izrael Szentje: Én, az ÚR, vagyok a te Istened, arra tanítalak, ami javadra válik, azon az úton vezetlek, amelyen járnod kell.” Ézsaiás 48, 17.