

Alvási és kardiometabolikus rendellenességek krónikus belgyógyászati betegségekben

Doktori tézisek

Dr. Véber Orsolya Ágnes

Semmelweis Egyetem
Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Mucsi István, egyetemi docens, 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

BEVEZETÉS

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 a fejlett országokban a szív-és érrendszeri betegségek állnak a mortalitási és morbiditási statisztikák élén, melyekkel a metabolikus ill. daganatos eredetű krónikus betegségek esetén is számolni kell. A kardiovaszkuláris prevenció így kiemelkedő népegészségügyi feladat, és a hatékony prevencióhoz fontos lenne ismernünk a kardiovaszkuláris megbetegedések háttérében húzódozó számtalan és összetett patomechanizmust. A kardiovaszkuláris autonóm diszfunkciónak és a metabolikus eltéréseknek úgy tűnik, jelentős szerep jut a kardiovaszkuláris rizikó meghatározásában. 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 (OSA), amelynek kulcsepizódja a felső légutak alvás alatti ismétlődő, részleges vagy teljes elzáródása, melyet intermittáló hipoxia és szimpatikus idegrendszeri aktiváció követ. Ismert, hogy az OSA a kardiovaszkuláris megbetegedések és halálozás független rizikótényezője az átlagpopulációban. Az alvás alatti periodikus lábmozgászavar (PLMS) esetében is igazolódott, hogy a kardiovaszkuláris megbetegedésekkel, főként a szívelégtelenséggel és/vagy a koszorúérbetegséggel kapcsolatot mutat, feltehetően az alvás alatti ismétlődő lábmozgások szimpatikus idegrendszeri aktivitást fokozó hatása miatt.

Az eredendően is magas kardiovaszkuláris rizikójú metabolikus szindrómás (MetSyn) és vesetranszplantált betegeknél még nem vizsgálták ezen alvászavarok kardiovaszkuláris szerepét, holott előfordulásuk ezekben a betegcsoportokban két-háromszor gyakoribb, mint az átlagpopulációban. A myeloma multiplexben alkalmazott kortikoszteroid lökéskézelés mellékhatásaként fellépő szénhidrátanyagcsere-zavar szintén hozzájárulhat a kardiometabolikus rizikó fokozódásához.

CÉLKITŰZÉSEK, HIPOTÉZISEK

I. Az obstruktív alvási apnoe és a kardiometabolikus rizikó metabolikus szindrómás betegekben

A MetSyn korunk igen gyakori népbetegsége, mely kétszeresére növeli a kardiovaszkuláris események kialakulásának kockázatát. A MetSyn-s betegek körében magas az OSA prevalenciája (50-60 %-os), és a két betegség között komplex, kétirányú kapcsolat valószínűsíthető. Az OSA-ról kimutatták, hogy az átlagpopulációban a kardiovaszkuláris megbetegedések független rizikófaktora. Férfi OSA betegeknel gyakrabban fordul elő a koszorúérbetegség, illetve a kardiovaszkuláris rizikó magasabb, mint a nőknél. MetSyn-s betegeknel még nem ismerjük minden részletében az OSA esetleges additív kardiovaszkuláris rizikó fokozó hatását. Továbbá a MetSyn, az OSA és a kardiovaszkuláris megbetegedések mögött húzódó patomechanizmusok még szintén feltáratlanok. Az egyik lehetséges út a kardiovaszkuláris autonóm diszfunkciót jelző beszűkült szívfrekvencia variabilitás (HRV), amely a kardiovaszkuláris mortalitás jó előrejelzője, és mind az OSA-val, mind a MetSyn-val kapcsolatot mutat. Az OSA-hoz társuló HRV változások területén szintén jelentős nemi különbségeket igazoltak.

Keresztmetszeti vizsgálatunk egyik célja, hogy 1.) az OSA-val kapcsolatos 10 éves koszorúérbetegség rizikó növekedést, és az esetleges nemi különbségeket feltárjuk MetSyn-s betegek körében.

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.

Továbbá, hogy 2.) megvizsgáljuk, hogy a komorbid OSA jelenléte mutat-e kapcsolatot a szívfrekvencia variabilitás beszűkülésének mértékével MetSyn-s férfi betegeknel.

A következő hipotéziseket állítottuk fel:

- 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.

II. Az alvás alatti periodikus lábmozgászavar és a koszorúérbetegség rizikó összefüggésének vizsgálata vesetranszplantált betegekben

Krónikus vesebetegeknél a kardiovaszkuláris rizikó emelkedett, még vesetranszplantáltak körében is három-ötszörös az átlagpopulációhoz képest. Ezenkívül az alvászavarok (OSA, PLMS, inszomnia) gyakorisága meghaladja az átlagpopulációban mért értékeket. A legutóbbi időkben felmerült, hogy – a normál populációhoz hasonlóan – a PLMS a dializált populációban is a kardiovaszkuláris mortalitás független prediktora. Vesetranszplantált betegek körében még nem vizsgálták, hogy a PLMS jelenléte hozzájárul-e a kardiovaszkuláris kockázat fokozódásához.

Ezért tűztük ki célul, hogy felmérjük a PLMS és a becsült koszorúérbetegség rizikó kapcsolatát ebben a betegpopulációban.

A következő hipotéziseket állítottuk fel:

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

III. A dexametazon lökéskezelés hatása a szénhidrát anyagcserére myeloma multiplexben

Egyre több szakirodalmi adat szól amellett, hogy a hiperglikémia és a daganatos halálozás kapcsolatban állnak egymással. Myeloma multiplexben, amely az egyik leggyakoribb hematológiai daganatos megbetegedés, a diabétesz előfordulása mintegy kétszeres a normál populációhoz képest. A magasabb diabétesz előfordulás háttérében álló okok még nem tisztázottak, de a myelomára jellemző idősebb kornak, ill. a gyakran alkalmazott glükokortikoid terápiának jelentős szerepe lehet. A glükokortikoidok hiperglikémizáló hatását már évtizedekkel ezelőtt leírták, de a hiperglikémia mértéke, dinamikája még nem minden esetben tisztázott. A nagy dózisú dexametazon terápiával összefüggő hiperglikémia diurnális alakulásáról még nem áll irodalmi adat rendelkezésre.

Ezért tűztük ki célul, hogy összehasonlítsuk a szénhidrátanyagcsere alakulását és a folyamatos szöveti glükóz görbék karakterisztikáját a dexametazon lökéskezelés alatt és a szteroid terápiától mentes (közti) időszakban egy keresztezett (cross-over) elrendezésű vizsgálatban. A vizsgálati periódusokban külön elemeztük a cukorbetegségben szenvedők, ill. nem szenvedők szénhidrát anyagcseréjét.

A következő hipotéziseket állítottuk fel:

- A dexametazon lökéskezelés során magasabbak a szöveti cukorértékek és a nagyobb a szórásuk is, mint a közti időszakban.
- Cukorbetegknél és nem cukorbetegknél is inkább a délutáni, késő délutáni cukorértékek emelkedése várható a dexametazon kezelés során.

MÓDSZEREK

Etikai engedély

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

I. Az obstruktív alvási apnoe és a kardiometabolikus rizikó metabolikus szindrómás betegekben

Ebben a témában megvizsgáltuk 1.) **az OSA és a koszorúérbetegség rizikó kapcsolatát** MetSyn-es betegekknél, valamint 2.) **az OSA és a HRV legfontosabb paramétereinek között fennálló kapcsolatot** MetSyn-ban szenvedő férfi betegek körében.

Beválasztási kritériumok mindkét vizsgálathoz

Vizsgálatainkat a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar I. sz. Belgyógyászati Klinikáján végeztük. A klinika Diabétesz Ambulanciáján rendszeresen gondozott páciensek közül az Alvásdiagnosztikai Laboratóriumba 2008 májusa és 2010 júniusa között egymás után beutalt, 18 és 80 év közötti MetSyn-s beteget vontuk be. A MetSyn diagnózisa az IDF (Nemzetközi Diabétesz Szövetség) 2006-os kritériumrendszerén alapult, amely szerint a szindróma elengedhetetlen kritériuma a centrális elhízás jelenléte (haskörfogat ≥ 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 ≥ 130 Hgmm és/vagy diasztolés ≥ 85 Hgmm, vagy vérnyomáscsökkentő kezelés; 4.) emelkedett éhomi vércukor $\geq 5,6$ mmol/l, vagy korábban diagnosztizált 2-es típusú diabétesz.

Kizárási kritériumok mindkét vizsgálathoz

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 nem lehetővé tevő 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.

További kizárási kritériumok az OSA és a HRV paraméterek kapcsolatának vizsgálatához

A 102 sikeres poliszomnográfias vizsgálattal rendelkező beteg közül a HRV 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; 9.) akik anamnézisében pitvari fibrilláció vagy flutter, korai pitvari vagy kamrai ectópia, antiarritmiás gyógyszer szedése vagy középsúlyos/súlyos pangásos szívelégtelenség (III–IV –es New York Heart Association (NYHA) stádium) szerepelt. 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 az OSA súlyossága és a HRV beszűkülése közti összefüggést 35 MetSyn-s férfi betegnél vizsgáltuk.

Adatgyűjtés

Az alváslaboratóriumban felvételkor felmértük a szociodemográfiai jellemzőket, az anamnesztikus és gyógyszereszedési adatokat, rögzítettük a társbetegségeket (Charlson-féle komorbiditás index), fizikális vizsgálatot is végeztünk, antropometriai adatokat, vérnyomást mértünk, nyugalmi EKG készült, meghatároztuk a testtömeg indexet ($BMI = \text{súly (kg)} / \text{magasság (m)}^2$). 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 és 5 között változhat).

Poliszomnográfias vizsgálat, OSA definíció

Egyéjszakás standard poliszomnográfias vizsgálatot végeztünk minden betegnél a SOMNOscreen PSG Tele System (SOMNOmedics GmbH, Germany, CE0494) segítségével. Négy csatornás EEG, a szemeken elhelyezkedő elektrooculogram, a nasális és orális légzést detektáló áramlásérzékelő, pulzoximéter, laringeális mikrofon, háromcsatornás 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 alkották a vizsgálat legfőbb elemeit. Az alvástádiumok, a hypopnoék, az apnoék és a mikroébredések kiértékelése manuálisan történt az American Academy of Sleep Medicine (AASM) ajánlásai szerint. 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 követi, és nyomukban mikroébredés is gyakran előfordul. Az OSA súlyosságát a program által kiszámolt apnoe-hipopnoe index (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 ; középsúlyos, $AHI \geq 15$ és < 30 ; és súlyos csoportba, $AHI \geq 30$. A kis betegszám miatt, és klinikai megfontolások alapján elemzéseinket az enyhe-középsúlyos OSA-s csoportok összevonásával végeztük.

A koszorúérbetegség rizikó felmérése

A koronária megbetegedés kockázatának becslése minden beteg esetében a Framingham kardiovaszkuláris rizikó skála alapján történt. 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 10 évre becsülhető. Jelen vizsgálatban LDL-koleszterin koncentrációra alapuló rizikót becsültük meg.

A HRV mérése

A HRV a szinuszcsomó vegetatív idegrendszeri szabályozásának hatására létrejövő élettani aritmia. A szívütések közötti időintervallumok (a két szomszédos R hullám között

eltelt RR intervallum) msec nagyságrendű változékonyságának vizsgálatával a szimpatikus és a paraszimpatikus hatásokra lehet következtetni, a változékonyság csökkenése a vegetatív szabályozás károsodására utalhat. A HRV analízisének segítségével igen korán, a tünetek megjelenése előtt észlelhető az autonóm diszfunkció. A módszer non-invazív, de eszközigenyes (Holter EKG és számítógép szükséges hozzá), viszont mérésének alapja egyszerű (EKG R-hullámainak felismerése), így objektív és jól reprodukálható. A HRV értékelése történhet az EKG normál RR intervallumainak statisztikai elemzésével (időtartománybeli analízis). Az időtartománybeli paraméterek közül a normál RR intervallumok standard deviációját (standard deviation of normal R-R intervals, SDNN) vizsgáltuk, amely az összes autonóm hatást, összvariabilitást mutatja meg. A frekvencia-tartománybeli paraméterek (a Fourier transzformáció segítségével frekvencia spektrumokra bontott szívfrekvencia periodicitások) közül a magas frekvenciatartományt (high-frequency power, HFP: 0,15–0,40 Hz), mint a paraszimpatikus tónus jelzőjét, elemeztük. A magas és az alacsony frekvenciájú variabilitás arányát (LF/HF hányados) a szimpatikus aktivitás és/vagy a szimpatovagalis egyensúly szemléltetése céljából vizsgáltuk. Fontos megjegyeznünk, hogy a spektrális HRV indexek értelmezése azonban mindmáig nem egészen kiforrott. Megvizsgáltuk a 24 órás periódusra számított fent említett HRV paramétereket, és 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.

Statisztikai analízis

Minden elemzést az SPSS program 14.0-es verziójával (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) végeztünk. 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. A koszorúérbetegség rizikó és a HRV paraméterek AHI-val való független kapcsolatának vizsgálatára többváltozós regressziós elemzéseket végeztünk, melybe a változókat elméleti megfontolások útján, vagy a potenciális befolyásoló tényezők felfedése miatt végzett kétváltozós elemzések eredményei ($P < 0,1$) alapján léptettük be. A független változók közötti esetleges kolinearitást varianciahatás faktorok segítségével teszteltük. A regressziós elemzéseket ferde eloszlású változók esetén csak transzformációt követően végeztük el.

II. Az alvás alatti periodikus lábmozgászavar és a koszorúérbetegség rizikó összefüggésének vizsgálata vesetranszplantált betegekben

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 (n=1214).

Kizárási kritériumok

A fent említett 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 1198 fő maradt a vizsgálatban, akik közül véletlenszerűen 150 beteget választottunk ki az SPSS 15.0 program által felkínált egyszerű randomizálási módszer segítségével. A 150 véletlenszerűen kiválasztott betegből 50 fő (33%) visszautasította a részvételt, ezért végül 100 vesetranszplantált beteget vizsgáltunk.

Adatgyűjtés

Beválasztáskor rögzítettük a szociodemográfiai- és anamnesztikus adatokat, 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. A laboradatok közül a következőket rögzítettük: fehérvérsejtszám, hemoglobin (Hb), C-reaktív protein (CRP), albumin, kreatinin, vér urea nitrogén (BUN), koleszterin, TG, HDL- és LDL-koleszterin. A transzplantáció előtti dialízis kezelés határfokát jelző Kt/V-t a betegek kartonjából gyűjtöttük ki. A poliszomnográfias vizsgálat során fizikális vizsgálatot végeztünk, antropometriai adatokat, vérnyomást mértünk, és a kezelő orvosok kitöltötték a vesetranszplantáltakra módosított Charlson-komorbiditási indexet.

A koszorúérbetegség rizikó felmérése, poliszomnográfias vizsgálat, PLMS definíció

A koszorúérbetegség rizikó és poliszomnográfias vizsgálat leírását lásd feljebb. 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 4 egymást követő végtagmozgásból áll. A PLMS index (PLMI) definíció szerint a végtagmozgások száma alvásóránként. A PLMS diagnózist a $PLMI \geq 15$ teljesülése esetén mondtuk ki. Súlyos fokú a PLMS, ha $PLMI \geq 25$.

Statisztikai analízis

A statisztikai számításokat az SPSS 14.0 szoftver segítségével végeztük. 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. A többváltozós lineáris regressziós modellbe a változókat szintén a bivariáns elemzések, ill. elméleti megfontolások alapján építettük be. Vizsgáltuk a változók kolinearitását, valamint ferde eloszlás esetén transzformáltuk őket.

III. A dexametazon lökéskezelés hatása a szénhidrát anyagcserére myeloma multiplexben

Beválasztási és kizárási 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. 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.

Adatgyűjtés, vizsgálati periódusok, randomizáció

Beválasztáskor rögzítettük a szociodemográfiai és az anamnesztikus adatokat (különös tekintettel a cukorbetegség rizikófaktoraira), majd nyugalmi EKG vizsgálat történt. A vizsgálatba bevont betegek 4 hetente 4 napig kaptak orálisan 40 mg dózisú 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 ± 2 nappal az előző kezelés után) elvégeztük az alábbi vizsgálatokat: 1.) éhomi laborvizsgálatok: vércukor-, összkoleszterin-, HDL-, LDL-koleszterin-, TG-szint meghatározással; 2.) antropometriai paraméterek: testmagasság, testsúly (melyekből BMI-t számoltunk), derék-és csípőkörfogat

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, mellyel az esetleges a carry-over effektus kiküszöbölésére törekedtünk. Az étkezések standardizálása céljából megkértük a betegeket, hogy a kórházi menüön kívüli szénhidrát tartalmú ételek és italok bevitelétől tartózkodjanak.

Orális glükóz tolerancia teszt

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 ≤ 6 mmol/l, az oGTT kétórás értéke $< 7,8$ mmol/l. Emelkedett éhomi vércukorszintről (IFG) akkor beszélünk, ha az éhomi vércukorszint $\geq 6,1$, de $< 7,0$ mmol/l, és az oGTT kétórás értéke $< 7,8$ mmol/l. Csökkent a glükóztolerancia (IGT) esetén az éhomi vércukorszint az IFG-hez hasonlóan $< 7,0$ mmol/l, de az oGTT kétórás értéke $\geq 7,8$, de $< 11,1$ mmol/l. A diabétesz diagnózisa felállítható, ha az éhomi vércukor $\geq 7,0$ és a kétórás érték $\geq 11,1$ mmol/l.

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. A CGMS készülék (bőr alatti zsírszövetbe szúrt) érzékelője egy glükóz-oxidáz enzimet tartalmazó platina elektróda. A glükóz-oxidáció következtében kialakuló áramjelet a csipogó méretű készülék 10 másodpercenként rögzíti, majd ezt 5 percenként átlagolva napi 288 mérést végez. A betegek a monitor adatait napi négy alkalommal ujjbegyből mért vércukor önellenőrzéssel kalibrálták.

Statisztikai elemzés

Az elemzéseket az SPSS 14.0-es szoftver (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) használatával végeztük. 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 48 órás CGMS adatok további vizsgálatára lineáris mixed modellt használtunk. Az óraátlagok elemzésénél a lineáris, négyzetes és köbös időtényezőt is figyelembe vettük, valamint az ismert diabétesz meglétét, ill. nem létét, a két különböző vizsgálati periódust és ezek lehetséges kombinációit is beépítettük a modellbe. Az ismételt mérések standard hibájának becsléséhez figyelembe vettük, hogy egy vizsgálati személyen belül az adatok nem függetlenek egymástól.

EREDMÉNYEK

I. Az obstruktív alvási apnoe és a kardiometabolikus rizikó metabolikus szindrómás betegekben

1.) Az obstruktív alvási apnoe és a koszorúérbetegség rizikó kapcsolata

A vizsgált populáció 102 IDF kritériumok alapján MetSyn-s betegből állt. Az átlagéletkor 60 ± 11 (átlag \pm SD) év, a betegek kétharmada férfi (n=67), és 80%-a ismert cukorbeteg volt. Nagyrészt obez, kezelt hipertóniás betegekről van szó. A betegek 72 %-a szenvedett legalább enyhe fokú OSA-ban. A vizsgált férfiak és nők legfontosabb klinikai paramétereinek összehasonlításakor a két csoportban az életkor, a diabétesz előfordulása, típusainak megoszlása és vérnyomáscsökkentő kezelés intenzitása nem különbözött szignifikánsan. Azonban a férfiaknál a MetSyn súlyossága - a pozitív IDF kritériumok száma alapján - nagyobb volt ($4,2 \pm 0,7$ vs. $3,8 \pm 1,0$; $P=0,024$), az OSA is gyakrabban (80 vs. 55%; $p=0,001$) és az AHI átlagos száma alapján súlyosabb formában ($25[38]$ vs. $5[18]$ n/alvásóra (medián [interkvartilis távolság]) $p=0,001$) jelent meg, mint a nőknél.

A Framingham-féle becsült 10 éves koszorúérbetegség rizikót férfiaknál a súlyos (AHI ≥ 30 ; n=31) ill. az enyhe-középanyos OSA csoportokban (AHI ≥ 5 és < 3 ; n=24) emelkedettnek találtuk a nem OSA csoporthoz képest (AHI < 5 ; n=12) (21 és 18% vs. 10%; $p=0,019$ és $0,033$). A nőbetegeknél nem volt szignifikáns különbség a koszorúérbetegség rizikóban az OSA súlyossági csoportokat összehasonlítva (n=16/14/5). Ellenben férfiaknál az AHI független szignifikáns prediktora maradt a kardiovaszkuláris rizikónak (β =standardizált regressziós együttható=0,267; $p=0,030$), ha MetSyn súlyosságra, diabétesz tartamra és Charlson-féle komorbiditásra korrigáltunk. Eredményeink alapján a magasabb életkor, a magasabb szisztolés és diasztolés vérnyomás járulhat hozzá az OSA-s férfibetegek kardiovaszkuláris rizikó emelkedéséhez.

2.) Az obstruktív alvási apnoe és a szívfrekvencia-variabilitás kapcsolatának vizsgálata

Ebben a vizsgálatban az előző vizsgálat férfi betegei közül végül 35 páciens HRV és poliszomnográfias vizsgálat során nyert adatait elemeztük. A betegek átlagéletkora 57 (± 11) év volt, átlagos BMI-jük 33 (± 6) kg/m², amely alapján obeznek tekinthetők. A poliszomnográfias vizsgálat eredményeit tekintve a betegek 80%-a (28 beteg) szenvedett valamilyen fokú OSA-ban, akik közül 14-en tartoztak a súlyos (AHI ≥ 30) illetve az enyhe-középsúlyos (AHI ≥ 5 és < 30), míg heten a nem OSA-s csoportba (AHI < 5). Az OSA súlyossági csoportokat összehasonlítva nem találtunk szignifikáns különbséget az életkorban, a BMI-ben, a cukorbetegség gyakoriságában, a többi MetSyn-t jellemző változóban és a gyógyszeres kezelések intenzitásában sem. Az alvás legtöbb makrostrukturális paraméterét tekintve a csoportok szintén hasonlóak voltak, csak az AHI és a legalacsonyabb oxigén-szaturáció szintje különbözött szignifikánsan a három alcsoportban.

Összehasonlítva a legfontosabb HRV paramétereket, és azok diurnális változását OSA súlyosság szerint, a következőkben felsorolt eredményeket kaptuk. Az SDNN (teljes variabilitást jelző paraméter) 24 órás átlagértéke 30%-kal alacsonyabb volt a súlyos apnoés csoportban a nem apnoés csoporthoz képest. (102 ± 29 vs. 144 ± 23 ms; $P^{\text{súlyos OSA/nem OSA}}=0,008$). Az éjjeli/nappali SDNN értékek nem különböztek szignifikánsan az alcsoportokban. A 24 órás periódusra számított HFP értékek (paraszimpatikus aktivitás jelzői) mindkét OSA-s csoportban csökkentek, azonban az enyhe-középsúlyos apnoésok körében valamennyivel alacsonyabbak voltak, így szignifikáns különbséget az enyhe-középsúlyos OSA-ban szenvedő betegek és a nem apnoésok között találtunk ($95 [87]$ vs. $420 [359]$ ms²; $P^{\text{enyhe-középsúlyos OSA/nem OSA}}=0,011$). A súlyos OSA-s csoportban a nappali értékekhez viszonyított éjszakai HFP növekedés jelentősen elmarad a nem OSA-s MetSyn-s betegeknél észlelhető képest (HFP éjjel/nappal: $149 [224]$ vs. $377 [350]$ %; $P^{\text{súlyos OSA/nem OSA}}=0,055$). Az LF/HF értékekben, melyek a szimpatovagális egyensúlyt szemléltető paraméterek, a 24 órás periódusra számolva nem volt különbség az apnoe súlyossági csoportokban. Az éjjeli/nappali LF/HF értékek mindkét csoportban szignifikánsan magasabbak voltak az apnoés csoportokban a nem apnoés betegek csoportjához képest ($89 [94]$ és $112 [77]$ vs. $46 [89]$ %; $P^{\text{enyhe-középsúlyos OSA/nem OSA}}=0,032$ és $P^{\text{súlyos OSA/nem OSA}}=0,004$).

A vizsgált HRV paraméterek közül a 24 órás SDNN valamint az éjjeli/nappali LF/HF értékek mutattak lineáris kapcsolatot az AHI-val ($r_{\text{korrelációs együttható}}=-0,406$; $P=0,015$ és $r=0,487$; $P=0,003$). 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 ($\beta=-0,225$; $p=0,188$). 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 ($\beta= 0,377$; $p=0,023$).

II. Az alvás alatti periodikus lábmozgászavar és a koszorúérbetegség rizikó összefüggésének vizsgálata vesetranszplantált betegekben

A véletlenszerűen kiválasztott 150 vesetranszplantált beteg közül a vizsgálatban résztvevők ($n=100$), valamint a visszautasítók (33%) nem különböztek nemben és életkorban. A vizsgált mintapopuláció szintén nem tért el jelentősen a nemek arányában, korban, becsült GFR, hemoglobin és szérum albumin szintekben a teljes klinikai populációtól. Az átlagéletkor 51 ± 13 év, a férfiak aránya 57%, a cukorbetegség előfordulási gyakorisága 19% volt, a betegek 20%-a dohányzott. A transzplantált betegek 85%-a szedett szteroidot, 6%-ának volt már korábban legalább egy transzplantációja. A PLMS ($PLMI\geq 15$) gyakoriságát 27%-osnak találtuk. A PLMS betegek 2/3-ának, 16 betegnek volt súlyos fokú a lábmozgászavara ($PLMI\geq 25$). A súlyos PLMS-ben szenvedő betegek között a férfiak magasabb arányát és magasabb mikroébredés indexet találtunk a súlyos PLMS-ben nem szenvedőkhöz képest. A szociodemográfiai és az egyéb vizsgált alvás paraméterekben nem volt különbség.

A PLMI és a Framingham-féle becsült 10 éves szívérrendszeri rizikó között egyértelmű trendet találtunk ($B\acute{e}ta=0,157$; $p=0,090$) a vizsgált vesetranszplantált betegekben a nemre, a szérum albumin és hemoglobin szintre, az AHI-ra és a komorbiditásra történő korrekció után is.

III. A dexametazon lökéskezelés hatása a szénhidrát anyagcserére myeloma multiplexben

Vizsgálatunkban 9 myeloma multiplexben szenvedő beteg vett részt, akik közül egy páciens volt férfi. A betegek átlagéletkora $69,0\pm 6,7$ év, a myeloma fennállásának átlagos időtartama $2,9\pm 2,5$ év volt. 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.

A nagy dózisú dexametazon kezelés alatt és a dexametazon kezeléstől mentes közti időszakban az éhomi vércukorszintekben nem találtunk szignifikáns különbséget ($6,3\pm 1,4$ vs.

5,1±0,5 mmol/l; p=0,105), míg a 120 perces, terhelés utáni vércukorszintek emelkedése igen jelentős volt (12,8±4,7 vs. 8,9 ± 3,2 mmol/l; P=0,024) a közti időszakhoz képest. Az ismertén diabéteszben nem szenvedő betegek (n=7) oGTT-vel felmért glükóz tolerancia státuszát tekintve a dexametazon kezelés alatt majdnem megháromszorozódott azoknak a száma, akik a 120 perces érték alapján a diabétesz kategóriába estek ($\geq 11,1$ mmol/l) (5/7 és 2/7) a közti időszakhoz képest (P=0,064). A CGMS készülék által mért szöveti glükóz koncentrációk átlaga (8,7 ± 4,8 vs. 5,4 ± 1,2 mmol/l; P=0,035) és szórása (1,4 ± 0,5 vs. 0,9 ± 0,6 mmol/l; P=0,010) mintegy másfélszer nagyobb volt a szteroid kezelés alatt, mint a kontroll periódusban. A napi maximumok sokkal gyakrabban estek a délutáni, késő délutáni órákra a kontroll időszakhoz képest (81 vs. 39 %; P=0,002).

A 48 órán át monitorozott szöveti glükóz koncentrációk óránkénti átlagait mixed modellel megvizsgálva, azt találtuk, hogy a kontroll periódusban az ismertén nem cukorbetegknél a cukorszintek egyenletesen emelkedtek óránként 0,03 [SE] [0,01] mmol/l-errel emelkedtek (5,0 [0,4] mmol/l-ről másnap 23 órára 5,7 [0,4] mmol/l-re). A dexametazon kezelés során a glükóz értékek 4 és 18 óra között az idővel köbös összefüggésben álltak (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 éjjélkor (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 ismertén diabéteszben szenvedő pácienseknél a kontroll időszakban éjjélkor nem különböznek a cukorértékek a cukorbetegségben nem szenvedőkhöz képest (összes P>0,05), de összességében a két görbe karakterisztikája eltérő volt. A diabéteszes betegeknek a glükóz értékek egy négyzetesen lefutó görbe mentén emelkednek, majd csökkennek (éjjéltől, 5,0 [0,4] mmol/l-ről emelkedve a 7,5 [0,5] mmol/l-es, déli maximális értékig). A dexametazon kezelés során az összes cukorérték emelkedett (4 órakor átlagosan 7,9 [0,3] mmol/l-rel (minimum), 20 órakor 10,5 [1,7] mmol/l-rel (maximum)) és a görbe köbös lefutást követett az éjjéli 13,6 [0,5] mmol/l-es értéktől a 17 órakor észlelt 17,5 [0,5] mmol/l-es csúcserkéig. 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.

KÖVETKEZTETÉSEK

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

- Az OSA jelenléte és súlyossága összefüggést mutat a nagyobb becsült szívérrendszeri rizikóval MetSyn-s betegek körében. MetSyn-s férfiaknál az OSA és az emelkedett kardiovaszkuláris rizikó közötti kapcsolat a MetSyn súlyosságát jelző paraméterektől és a fontosabb társbetegségektől függetlenül is fennáll, míg nőknél ez az összefüggés nem igazolódott.
- Az OSA jelenléte és 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 kapcsolatot mutatott a kardiovaszkuláris rizikó növekedésével vesetranszplantált betegpopulációban.
- A dexametazon kezelés következtében az ismerten nem cukorbeteg myeloma multiplexben szenvedő betegeknél a délutáni, késő délutáni intersticiális cukorszintek emelkedtek kizárólag, míg cukorbetegyeknél az egész nap során igen jelentős hiperglikémiát észleltünk.

Metabolikus szindrómás betegekben a kardiovaszkuláris morbiditás a modern terápiás próbálkozások ellenére is magas, ezért kiemelkedő jelentősége van az alternatív rizikótényezők felderítésének. Ezen betegeknél 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 poliszomnográfias módszerrel történő kimutatása és terápiája haszonnal járhat a vesetranszplantált betegek kardiovaszkuláris rizikójának csökkentésében, de ezt további vizsgálatokkal szükséges megerősíteni.

A dexametazon lökéskezelés 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 vércukor ellenőrzéseket végezni, és esetlegesen a szénhidrát bevitelt korlátozni. Cukorbetegknél az egész nap során nagymértékben megemelkedett vércukorszint miatt rendszeres vércukor ellenőrzés, és kiegészítő inzulin kezelés bevezetése szükséges.

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 légzésvavarok, azon belül is az OSA mutat leginkább összefüggést a fokozott kardiovaszkuláris rizikóval. A metabolikus szindrómás pácienseknél 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 betegekénél. A legújabb kutatások alapján a PLMS-ről 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 a kezelés nem ismertén cukorbetegknél a késő délutáni, esti szöveti cukorszinteket emeli, míg cukorbetegknél 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.

SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

Az értekezés témájához kapcsolódó saját 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, DOI: 10.1007/s40618-013-0027-8, IF: 1,654
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, DOI: 10.1089/met.2013.0111, IF: 1,652
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, IF: 3,361

Az értekezés témájához nem kapcsolódó saját publikációk:

1. Fornadi K, Lindner A, Czira ME, Szentkiralyi A, Lazar AS, Zoller R, Turanyi CZ, Véber 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, IF: 1,567