doi:10.14753/SE.2013.1860

A gyulladás és az alvászavarok összefüggései vesetranszplantált betegek körében

Doktori értekezés

Molnárné Fornádi Katalin

Semmelweis Egyetem
Mentális Egészségtudományok Doktori Iskola

Témavezető: Dr. Novák Márta, egyetemi docens, Ph.D.
Hivatalos bírálók: Dr. Faludi Béla egyetemi adjunktus, Ph.D.
Dr. Wagner László egyetemi docens, Ph.D.

Szigorlati bizottság elnöke: Prof. Dr. Tringer László egyetemi tanár, Ph.D.
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Unoka Zsolt, egyetemi docens, Ph.D.
Dr. Clemens Zsófia, Ph.D

Budapest
2013

doi:10.14753/SE.2013.1860

Tartalomjegyzék

Táblázatok és ábrák jegyzéke.....5
Rövidítések jegyzéke.....6
Bevezetés.....7
1. Szakirodalmi áttekintés.....9
1.1. A krónikus veseelégtelenség általános leírása, a vesetranszplantált populáció általános bemutatása.....9
1.2. A gyulladás.....12
1.2.1. A citokinek.....12
1.2.2. Az akut fázis reakció.....13
1.2.3. A protein-energia vesztés és a gyulladás.....14
1.2.4. Az idült gyulladás lehetséges okai és az azzal összefüggésben álló tényezők krónikus veseelégtelenségben.....15
1.2.4.1. A krónikus gyulladás lehetséges okai.....15
1.2.4.2. A krónikus gyulladás, a kardiovaszkuláris rizikó és a halálozás dializált betegek körében.....17
1.2.4.3. A gyulladás és a fehérje-energia malnutríció összefüggése dializált betegek körében.....17
1.2.4.4. A gyulladás összefüggései vesetranszplantált betegek körében.....18
1.3. Alvászavarok.....20
1.3.1. Obstruktív alvási apnoe.....20
1.3.1.1. Az obstruktív alvási apnoe definíciója, diagnózisa, kezelése.....20
1.3.1.2. Az obstruktív alvási apnoe epidemiológiája.....21
1.3.1.3. Az obstruktív alvási apnoeval összefüggést mutató tényezők.....22
1.3.1.4. Az obstruktív alvási apnoe jelentősége, következményei.....25
1.3.1.4.1. Az OSA során kialakuló patofiziológiai változások.....25
1.3.1.4.2. Az OSA és a magasvérnyomás kapcsolata.....26
1.3.1.4.3. Az OSA és az ateroszklerózis kapcsolata.....27
1.3.1.4.4. Az OSA és a kardiovaszkuláris betegségek kapcsolata.....27
1.3.1.4.5. Az OSA és a cerebrovaszkuláris betegségek kapcsolata.....28
1.3.1.4.6. Metabolikus változások obstruktív alvási apnoeban.....30

doi:10.14753/SE.2013.1860

1.3.1.5. Az obstruktív alvási apnoe dializált betegek körében.....30
1.3.1.6. Az obstruktív alvási apnoe vesetranszplantált betegek körében.....33
1.3.2. Alvás alatti periódikus lábmozgás.....35
1.3.2.1 A PLM, PLMS, PLMD definíciója.....35
1.3.2.2. A PLMS epidemiológiája.....36
1.3.2.3. A PLMS patofiziológiája.....36
1.3.2.4. A PLMS-sel kapcsolatban álló tényezők.....37
1.3.2.5. A PLMS gyakorlati jelentősége.....39
1.3.2.4.1. Szubjektív alvásminőség, nappali tünetek.....39
1.3.2.4.2. A PLMS és kardiovaszkuláris betegségek összefüggése.....39
1.3.2.4.3. A PLMS és a cerebrovaszkuláris betegségek összefüggése.....41
1.3.2.4.5. A PLMS és a veseelégtelenség kapcsolata.....42
1.3.3. Inszomnia.....43
1.3.3.1. Az inszomnia definíciója, diagnózisa.....43
1.3.3.2. Az inszomnia prevalenciája.....44
1.3.3.3. Az inszomnia tünetei.....44
1.3.3.4. Az inszomnia kezelése.....45
1.3.3.5. Az inszomniával kapcsolatot mutató tényezők.....45
1.3.3.6. Az inszomnia veseelégtelen betegekben.....46
1.4. A gyulladás és alvászavarok összefüggései.....47
1.4.1. A gyulladás és az alvás kapcsolata, állatmodellek.....47
1.4.2. A gyulladás és alvászavarok összefüggései átlagpopulációban.....48
1.4.2.1. Az alvásdepriváció és a gyulladás.....48
1.4.2.2. Az obstruktív alvási apnoe és a gyulladás.....49
1.4.2.2.1. Krónikus intermittáló hipoxia és a gyulladás összefüggése.....49
1.4.2.2.2. Mechanikus ártalom és a felső légutak gyulladása.....50
1.4.2.2.3. C-reaktív protein OSA betegekben.....51
1.4.2.2.4. A TNF-α és IL-6 OSA betegekben.....52
1.4.2.3. Az alvás alatti periódikus lábmozgás és a gyulladás.....53
1.4.2.4. Az inszomnia és a gyulladás.....54
1.4.3. Gyulladás és alvászavarok összefüggései dializált betegek körében.....55

doi:10.14753/SE.2013.1860

2. Saját kutatások.....58
2.1. Célkitűzések.....58
2.1.1. Az egyes alvászavarok (OSA, PLMS, inszomnia) és a gyulladás összefüggésének vizsgálata vesetranszplantált betegpopulációban.....58
2.1.2. Az OSA prevalenciájának meghatározása vesetranszplantált betegek körében, valamint a kardio-és cerebrovaszkuláris kockázat összefüggésének keresztmetszeti vizsgálata dializált és vesetranszplantált betegek körében.....60
2.2. Módszerek.....62
2.2.1. A két vizsgálatban közösen alkalmazott módszerek.....62
2.2.1.1. A betegcsoport jellemzői.....62
2.2.1.2. Adatgyűjtés.....64
2.2.1.3. Társbetegségek felmérése.....64
2.2.1.4. Poliszomnográfiás vizsgálat.....65
2.2.1.5. Az obstruktív alvási apnoe diagnosztikus felosztása, definíciója.....65
2.2.1.6. Az alvás alatti periódikus lábmozgás zavar diagnosztikus felosztása, definíciója.....65
2.2.1.7. Az inszomnia felmérése.....65
2.2.1.8. Transzplantáció és donor adatok; immunszuppresszív kezelés.....66
2.2.1.9. Etikai engedély.....66
2.2.2. Az alvászavarok és a gyulladás összefüggésének vizsgálatában alkalmazott specifikus módszerek.....67
2.2.2.1. A gyulladásos citokinek mérése.....67
2.2.3 Az OSA és a kardio- és cerebrovaszkuláris rizikó vizsgálatának specifikus módszerei.....67
2.2.3.1. A kardiovaszkuláris és cerebrovaszkuláris kockázat becslése.....67
2.2.3.2. Terápia rezisztens magasvérnyomás definíciója.....67
2.2.4. Alkalmazott statisztikai módszerek.....68
2.2.4.1. Az alvászavarok és a gyulladás összefüggésének vizsgálatához használt specifikus módszerek.....68
2.2.4.1.1. Többváltozós elemzések az alvászavarok és a gyulladásos markerek összefüggésésnek vizsgálatához.....68
2.2.4.1.2. A másodfajú hiba elkerülése, a mintaelemszám becslése.....69

doi:10.14753/SE.2013.1860

2.2.4.2. Az AHI független prediktorainak meghatározása, modellépítés.....70
2.3. Eredmények.....71
2.3.1. A gyulladás és az alvászavarok összefüggésének vizsgálati eredményei.....71
2.3.1.1. Demográfiai adatok és a vizsgálati minta alapvető jellemzői.....71
2.3.1.2. Az alvási apnoe prevalenciája és összefüggései.....73
2.3.1.3. A PLMS prevalenciája és összefüggései.....75
2.3.1.4. Az inszomnia prevalenciája és összefüggései.....77
2.3.1.5. Többváltozós elemzések.....78
2.3.2. Az OSA prevalenciájának meghatározása vesetranszplantált betegek körében és a kardio-és cerebrovaszkuláris kockázat összefüggésének keresztmetszeti vizsgálata dializált és vesetranszplantált betegek körében.....80
2.3.2.1. A várólistás dializált és a transzplantált betegcsoport összehasonlítása.....80
2.3.2.2. Az OSA prevalenciája és súlyossága a transzplantált és a dializált betegcsoportban...82
2.3.2.3. Az OSA összefüggései a transzplantált betegcsoportban.....83
2.3.2.3.1. Három vagy több vérnyomáscsökkentő szer használata.....85
2.3.2.3.2. Becsült koszorúérbetegség rizikó és stroke rizikó.....85
2.3.2.3.3. Az AHI összefüggései.....86
2.3.2.4. Többváltozós elemzések.....87
2.3.2.4.1. Az AHI független perdiktorai.....87
2.3.2.4.2. A közepesen súlyos és súlyos OSA független prediktorai.....88
2.3.2.4.2. Becsült koszorúérbetegség és stroke rizikó független prediktorai.....88
2.4. Megbeszélés.....89
2.4.1. Az alvászavarok és a gyulladás összefüggéseinek vizsgálata.....89
2.4.2. Az OSA prevalenciájának meghatározása vesetranszplantált betegek körében és a kardio-és cerebrovaszkuláris kockázat összefüggésének keresztmetszeti vizsgálata dializált és vesetranszplantált betegek körében.....92
3. Az új eredmények összegzése és jelentősége.....96
4. Összefoglalás.....98
Köszönetnyilvánítás.....100
Irodalomjegyzék.....101
Saját publikációk jegyzéke.....158
Melléklet.....160

doi:10.14753/SE.2013.1860

Táblázatok és ábrák jegyzéke

Ábrák

1. ábra: Betegek beválasztásának folyamatábrája
2. ábra: Az OSA súlyosság szerinti prevalenciája a transzplantált és a várólistás dializált betegcsoportban
3. ábra: Az OSA súlyossága és a vérnyomáscsökkentő gyógyszerek használata

Táblázatok

1. táblázat: Becsült elemszám számítása a klinikailag releváns legkisebb különbség ismeretében
2. táblázat: A vizsgált transzplantált betegek jellemzői
3. táblázat: Az alvási apnoében szenvedő és nem apnoés betegek jellemzői
4. táblázat: A gyulladásos markerek és az AHI közötti korrelációk
5. táblázat: PLMS-ben szenvedő és nem PLMS-es betegek jellemzői
6 táblázat: A gyulladásos markerek és a PLM index közötti korrelációk
7. táblázat: Inszomniás és nem inszomniás betegek paramétereinek összehasonlítása
8. táblázat: A gyulladásos markerek és az AIS pontszám közötti korrelációk
9. táblázat: A különböző alvászavarok gyulladásos prediktorainak logisztikus regressziós elemzése
10. táblázat: Transzplantált és várólistás dializált betegcsoport összehasonlítása
11. táblázat: Az alvási apnoében szenvedő és nem apnoés transzplantált betegek jellemzői
12. táblázat: Az AHI és egyes változók összefüggése vesetranszplantált betegek körében
13. táblázat: Az AHI prediktorainak negatív binomiális regressziós elemzése vesetranszplantáltakban

doi:10.14753/SE.2013.1860

Rövidítések jegyzéke

AHI - Apnoe-Hipopnea Index

AIS - Athén Inszomnia Skála (Athens Insomnia Scale)

BMI- testtömegindex (Body Mass Index)

CAPD- folyamatos ambuláns peritoneális dialízis (continuous ambulatory peritoneal dialysis)

CESD- Center for Epidemiologic Studies-Depression

CRP - C-reaktív protein

EEG – elektroenkefalográfia

EKG - elektrokardiográfia

EMG - elektromiográfia

EDSS- Epworth nappali álmossági skála (Epworth daytime sleepiness scale)

GFR - glomeruláris filtrációs ráta

HIF-1α - hipoxia indukciós faktor-1 α

ICSD - Alvászavarok nemzetközi osztályozása (International Classification of Sleep Disorders)

IL-6- interleukin-6

iPTH: intakt parathormon szint

KT/V- dialízis dózis (K: urea clearance, T: Time (idő), V: urea pool, volume (térfogat))

NF-κB- nukleáris faktor-κB

NS- nem szignifikáns

PLM - periódikus lábmozgás (periodic limb movement)

PLMI - periódikus lábmozgás index

PLMD - alvás alatti periódikus lábmozgászavar

PLMS - alvás alatti periódikus lábmozgás (periodic limb movement in sleep)

PRA- panel reaktív antitest

PSG – poliszomnográfia

REM - Gyors szemmozgás (Rapid Eye Movement)

RLS - nyugtalan láb szindróma (Restless Legs Syndrome)

TNF-α- tumor nekrózis faktor alfa

TSAT - transzferrin szaturáció

Tx – transzplantált

VL – várólistás dializált

VE- veseelégtelen

doi:10.14753/SE.2013.1860

Bevezetés

A vesetranszplantált betegpopulációban előforduló alvászavarokról a tudomány mai állása szerint igen kevés információ áll rendelkezésre. Jelen tudásunk szerint végstádiumú veseelégtelen betegek körében az átlagpopulációhoz képest magasabb az alvászavarok prevalenciája.[1-4] Átlagpopulációs epidemiológiai tanulmányok bizonyítják, hogy az alvászavarok, különösen az obstruktív alvási apnoe (OSA) jelenléte összefüggést mutat a kardiovaszkuláris[5] és cerebrovaszkuláris[6] morbiditással és mortalitással. Vesetranszplantált betegek esetében a halálozás okaként első helyen a kardiovaszkuláris halált tartjuk számon,[7] azt azonban még nem tudjuk, hogy ebben mekkora szerepe lehet az obstruktív alvási apnoénak, vagy más alvászavarnak.

A világon elsőként, munkacsoportunk korábbi, nagy esetszámú keresztmetszeti felmérésében (TransQol-HU) kérdőíves módszerrel megbecsülte a nyugtalan láb szindróma, az inszomnia és az obstruktív alvási apnoera magas rizikójú betegek előfordulásának arányát vesetranszplantált betegek körében.[8] Egyetemünk transzplantációs centrumának betegei körében a nyugtalan láb szindróma előfordulása 5% volt, s a betegek követése során munkacsoportunk kimutatta azt is, hogy ezen alvászavar jelenléte szignifikáns, önálló rizikófaktora a vesetranszplantált betegek magasabb halálozásának.[9] Az OSA-ra magas rizikójú betegek prevalenciája vizsgálatunk szerint 27% volt, ami hasonlónak bizonyult a várólistás dializált betegekben észlelt prevalenciához.[3] Munkacsoportunk közelmúltban közölt megfigyelése szerint az obstruktív alvási apnoe az OSA-ra magas rizikójú transzplantált nőbetegek körében a vesegraft vesztésnek független előrejelzője lehet.[10] Az inszomnia prevalenciájáját munkacsoportunk a várólistás dializált betegek körében 15%-nak, míg vesetranszplantált betegek körében meglepő módon az átlagpopulációhoz hasonlóan 8%-nak mérte.[4]

Számos tudományos bizonyíték utal arra, hogy egészséges egyénekben a részleges és tartós alvásdepriváció emelkedést idéz elő olyan gyulladásos markerek szérum szintjében, mint a C-reaktív protein (CRP), az interleukin-6 (IL-6) és a tumor-nekrózis faktor-α (TNF-α).[11-14] Ismert adat, hogy a gyulladásos citokinek (IL-6, IL-1 és a TNF-α) és az akut fázis fehérjék (például a CRP) szignifikánsan magasabb koncentrációja észlelhető krónikus veseelégtelen betegekben is.[15-17] A gyulladás jelenléte dializált betegekben összefüggést mutat a kardiovaszkuláris rizikóval és a

halálozással.[18-22] A gyulladás és a halálozás összefüggése mögött számos tényező állhat. A malnutríció-gyulladás komplex szindróma összefüggést mutat a poszttranszplantációs vérszegénység jelenlétével,[23] a depressziós tünetekkel,[24] és a betegek életminőségével[25]. Emellett, a dialízis kezelés során kialakuló gyulladás és a transzplantált betegek halálozása között is összefüggés van, mivel kimutatták, hogy a fennálló gyulladást jelző szérum albumin szint a poszttranszplantációs halálozás független prediktora.[26] A krónikus gyulladás a vesetranszplantált betegek életminőségével, hangulatával és várható graftvesztési és halálozási rizikójával is összefüggést mutat. Ugyanakkor nem tudjuk, hogy a fennálló gyulladás és az alvászavarok jelenléte között létezik-e összefüggés. Mivel a szakirodalomban eddig nem közöltek nagy esetszámú, az alvászavarokat poliszomnográfiával vizsgáló felmérést vesetranszplantált betegekről, munkacsoportunk 100 vesetranszplantált és 50 várólistás dializált beteg bevonásával olyan vizsgálatot tervezett, amelynek során vesetranszplantált betegek alvászavarait mérhettük fel arany standard módszerrel, és a két betegpopuláció összevetése is lehetővé vált, amellett, hogy egyszeri vérvétel során számos gyulladásos marker szérumszintjét mértük le az alvászavarok és a gyulladás összefüggésének tesztelésére.

Dolgozatom első részében a végstádiumú veseelégtelen betegekre fókuszálva röviden kitérek a gyulladás általános leírására. Ezután ismertetem a vizsgálatunkban szereplő három alvászavar, az obstruktív alvási apnoe, az alvás alatti periódikus lábmozgás és az inszomnia általános jellemzőit, epidemiológiáját, a dolgozat szempontjából fontos ismert összefüggéseit, majd rátérek a gyulladás és az egyes alvászavarok feltételezett, vagy már igazolt összefüggéseinek taglalására. A dolgozat második részében ismertetem vesetranszplantált és várólistás dializált betegek körében végzett kutatómunkámat, melynek során három alvászavar (az obstruktív alvási apnoe, az alvás alatti periódikus lábmozgás és az inszomnia) előfordulásának leírása és általános összefüggéseinek vizsgálata mellett arra a kérdésre kerestünk választ, hogy vesetranszplantált betegek körében az obstruktív alvási apnoe, az alvás alatti periódikus lábmozgás és az inszomnia jelenléte mutat-e összefüggést a gyulladást jelző paraméterek emelkedett szérumszintjével. Továbbá, azt a feltevést teszteltük, hogy az obstruktív alvási apnoe jelenléte összefüggést mutat-e a vesetranszplantált betegek becsült kardiovaszkuláris és cerebrovaszkuláris halálozásával.

doi:10.14753/SE.2013.1860

1. Szakirodalmi áttekintés

1.1. A krónikus veseelégtelenség általános leírása, a vesetranszplantált populáció bemutatása

A krónikus veseelégtelenég definíció szerint a vesék szerkezetbeli vagy működésbeli károsodása miatt létrejövő vesefunkció csökkenés, amely legalább három hónapja fennáll. A vesefunkció romlását elsősorban a glomeruláris filtrációs ráta (GFR) alapján határozhatjuk meg. A jelenleg érvényes nemzetközi felosztás szerint a következő veseelégtelenségi stádiumokat különítjük el: 1-es stádium: becsült GFR 90 ml/perc/1.73m² feletti és jelen van mikroalbuminúria, 2-es stádium: becsült GFR 60 ml/perc/1.73m² feletti és jelen van mikroalbuminúria, 3/A stádium: becsült GFR 60-45 ml/perc/1.73m², 3/B stádium: becsült GFR 30-45 ml/perc/1.73m², 4-es stádium: 15-30 ml/perc/1.73m², 5-ös stádium, krónikus veseelégtelenség 15 ml/perc/1.73m² alatt.

A krónikus veseelégtelenség hátterében álló két leggyakoribb ok a magasvérnyomás betegség és a cukorbetegség, de a betegek 26%-ának ismeretlen az etiológiája.[27] Kezdetben a betegek általában nem észlelnek tüneteket, a betegség szinte észrevétlenül halad előre, s amikor a vesefunkció súlyosan beszűkül, akkor jelentkeznek a veseelégtelenség urémiás tünetei.[28] Végstádiumú veseelégtelenségben a szervezet nem képes többé a felhalmozódott méreganyagokat hatékonyan eltávolítani, ezért el kell kezdeni a vesepótló kezelést, mert ellenkező esetben az állapot rövid időn belül halálhoz vezet. A krónikus veseelégtelenség nem gyógyítható, de a betegek élettartama vesepótló kezeléssel meghosszabbítható. A vesepótló kezeléseknek a tudomány mai állása szerint két modalitása ismert: dialízis és vesetranszplantáció. A dialízisnek, mely során a vér megtisztítása szűréssel, dializáló-ultrafiltrációs membrán segítségével történik, két fajtája van; a hemodialízis, és a peritoneális dialízis.

Az invazívabb hemodialízis során a beteg vérkeringését egy művesekészülékhez csatlakoztatják, ami egy szűrőrendszeren többször keresztüláramoltatja a vért. A beteg vére extrakorporálisan kering több órán keresztül, ami a legmodernebb technikák ellenére is kezelésről-kezelésre bizonyos mértékű vérvesztést okoz. A hemodializált betegeknek általában hetente 3-4 alkalommal, kezelésenként 4-5 órát dialízis állomáson kell töltenie.

A peritoneális dialízis szintén a diffúzió elvén működik, hasonlóan a hemodialízishez, azonban itt nem egy külső, szintetikus szűrőmembránt használnak, hanem a beteg hashártyája szolgál dializáló membránként. A peritoneális dialízisnek több fajtája is létezik, de a leggyakrabban alkalmazott a folyamatos ambuláns peritoneális dialízis (CAPD, continuous ambulatory peritoneal dialysis), mely során a dializáló folyadékot, amelyből a betegnek nagy mennyiségeket kell otthonában tárolnia, naponta 3-5-ször a páciensek maguk cserélik. A módszer a betegtől a technika elsajátításán túl jó kooperációt és a higiéniás feltételek betartását követeli meg.

A jelenleg ajánlható legideálisabb vesepótló kezelés a vesetranszplantáció, mivel a dialízishez képest nagymértékben csökkenti a betegek morbiditását és javítja az életminőséget és az életkilátásokat.[29] Azok a betegek, akik alkalmasak vesetranszplantációra, krónikus veseelégtelenségük diagnózisa és kivizsgálások sora után várólistára kerülnek. Magyarországon átlagosan 4 év várakozás után a várólistán lévő betegekbe holttestből (cadaver) származó vesét ültetnek be vesetranszplantációs műtét során. Természetesen, ha a beteg és a donor minden szempontból alkalmas, lehetőség van, és elsősorban ez preferálandó, élő donoros transzplantációra is. Ha a veseátültetés sikeres, a jól működő grafttal a betegek szabadabb életet élhetnek, és a várólistán lévő veseelégtelen betegekhez képest kortól, nemtől, társbetegségektől függetlenül javul a túlélés esélye.[30, 31] A vesetranszplantált betegek működő vesegrafttal való 10 éves túlélése az 1990-es évek végére meghaladta a 86%-ot.[31] Ugyanakkor az életkilátások rosszabbak az átlagpopulációnál, ami a kardiovaszkuláris betegségek, fertőzések és tumorok magasabb előfordulásával magyarázható.[32, 33] A vesetranszplantált betegek halálozásának vezető okai tehát a kardiovaszkuláris betegségek, a második helyen a fertőzések állnak, a harmadik helyet pedig a tumorok foglalják el a sorban.[7] Ausztrál transzplantációs adatok arra hívják fel a figyelmet, hogy a kardiovaszkuláris halálozása a betegeknek csökken, ugyanakkor a fertőzések miatti és a daganatos halálozás növekvő tendenciát mutat.[34] Mindhárom vezető halálok kapcsolatba hozható a vesetranszplantált betegek tartós immunszuppresszív kezelésével.[7] Az Egyesült Államokból származó adatok szerint bármely immunszuppresszív szer szedése növeli a kardiovaszkuláris betegségek rizikótényezőinek incidenciáját és súlyosságát vesetranszplantált betegekben.[7, 35-37] Emellett 25 év immunszuppresszió után a recipiensekben a tumor kialakulásának esélye

50%-ra nő.[38, 39] Transzplantáció után a leggyakoribb tumorok a bőrdaganatok, a limfoproliferatív betegségek és más, vírus-eredetű tumorok.[40-42] A daganatos betegségek emelkedő incidenciájának oka nem tisztázott, de az amerikai és az ausztrál adatok azt mutatják, hogy az immunszuppresszióval lehet összefüggésben.[43-45]

Az immunszuppresszív terápia folyamatos fejlődésének ellenére az infekciók aránya az elmúlt években nem csökkent, és a fertőzések még mindig előkelő helyet foglalnak el a transzplantált páciensek megbetegedésében és halálozásában.[46, 47] Az új immunszuppresszív gyógyszerek használatával megemelkedett a citomegalovírus, Ebstein-Barr vírus és a poliomavírus fertőzések és a BK vírus nefropátia előfordulása.[7]

A transzplantáció jelentős pszichés teherrel is jár. A depressziós tünetek előfordulása egyes közlések szerint 30%.[48] Munkacsoportunk kérdőíves keresztmetszeti felmérése a magyar vesetranszplantált betegek körében a depresszióra veszélyeztettek előfordulását 2002-ben 22%-nak,[49] 2007-ben 25%-nak mérte,[24] és prospektív kohort vizsgálatunkban azt is kimutattuk, hogy a depresszív tünetek jelenléte a halálozás független prediktora ebben a betegcsoportban.[50]

A vesepótló kezelésekhez való hozzáférés, és a kezelések technikájának javulása, az egyre több kezelést elősegítő adat a végstádiumú veseelégtelen betegek csoportjáról, ezáltal a betegek jobb ellátása jelentős mértékben hozzájárul ahhoz, hogy világszerte nő a betegek száma, és átlagéletkora. Emellett az átlagpopuláció magasabb várható élettartama, a cukorbetegség, a magasvérnyomás előfordulásának növekedése is szerepet játszik abban, hogy a végstádiumú veseelégtelenség prevalenciája folyamatosan növekszik, és hogy évről évre nő a világ országaiban a krónikus veseelégtelen betegek aránya.[28] Mivel ezen betegség kezelése (mind a transzplantáció, mind a dialízis) költséges, a betegek rohamosan növekvő száma jelentősen növeli a fejlett országokban az egészségügyi ellátással kapcsolatos kiadásokat.

doi:10.14753/SE.2013.1860

1.2. A gyulladás

1.2.1. A citokinek

A citokinek a sejtek közötti kommunikációban résztvevő kis molekulatömegű peptidek vagy glikoproteinek, amelyek az immunválasz szabályozásában és az immunológiai információtovábbításban játszanak fontos szerepet.[28] Közéjük tartoznak többek között az interleukinok (IL), a tumor nekrózis faktorok (TNF), a transzformáló növekedési faktorok (TGF) és az interferonok (IFN). A citokinek egy adott molekulája különböző célsejteken különböző hatást fejt ki, vagyis hatása pleiotróp.[51] Az egyes citokinek a sejtek membránján jelen lévő egyedi, nagy affinitású citokinreceptorokon keresztül hozzák létre specifikus hatásukat, ami lehet autokrin, parakrin, juxtakrin vagy endokrin. Vannak olyan citokinek, amelyek a sejtek migrációjáért felelősek, vagyis odavonzzák az immunsejteket a noxa helyére, ezek az elsősorban patogének áltak megindított immunválaszban képződő kemotaktikus hatású kemokinek.[52] Az immunfolyamatokban aktív citokinek az immunválasz intenzitását és tartamát szabályozzák azáltal, hogy az immunsejtek aktiválódását, proliferációját, differenciálódását, érését serkentik vagy gátlolják. Ezzel befolyásolják a termelődő ellenanyagok mennyiségét, izotípusát és más citokinek képződését. A citokinek által megvalósított sejtközötti kommunikációnak köszönhető a járulékos sejtek és a limfociták együttműködése, és a különböző sejtek által közvetített effektor funkció is. A legtöbb citokin termelődésére más citokinek is hatnak, és az egyes citokinek előidézik további citokinek expresszióját is. Ilyen módon az immunfolyamatok során citokinhálózat alakul ki, melyben az egyes résztvevők független, additív, szinergista vagy antagonista módon befolyásolhatják a sejtek működését.[53, 54] A citokinek a fiziológiás immunválasz során meghatározott sorrendben jelennek meg, és visszacsatolások, erősítő kaszkádok révén a végső immunválasz az egyes elemek változatos hatásainak eredőjeként jön létre. A serkentés-gátlás egyensúlyának eltolódása, felbomlása a legkülönbözőbb zavarokhoz, például szövetkárosító gyulladáshoz vagy a védekező képesség csökkenéséhez vezethet.

A természetes immunitásban és a gyulladásban szereplő citokinek a kórokozók szervezetbe kerülését követően azonnal felszabadulnak és termelődnek. Közéjük tartoznak az interferonok (IFNα, β és γ), a tumor nekrózis-faktorok (TNF α és β), az

interleukinok közül az IL-1 α és β, az IL-6, az IL-10, az IL-12, a migrációt gátló faktor és a kemokinek. Ezen citokinek szerepet vállalnak a fertőzést követő gyulladásos reakció kifejlődésében, és az antigénprezentáló sejtekre hatva a specifikus immunsejtek aktiválódásának és differenciálódásának szabályozásában.

1.2.2. Az akut fázis reakció

Az akut fázis reakció a szervezet fertőzésre, traumára vagy más sejtsérüléssel járó eseményre adott gyors védekező válasza, mely az ágens eliminációját, a szöveti károsodás minimumra csökkentését szolgálja.[55]A behatás helyén a kiváltó ágens (exogén vagy endogén noxa vagy szövetsérülés) a makrofágok sejtfelszíni receptorain keresztül intracelluláris jelátviteli kaszkádot beindítva transzkripciós faktorokat, mint például a nukleáris faktor kappa B (NF-κB) aktivál.[56] Ezen transzkripciós faktorok serkentik számos gyulladásos mediátor (citokin, prosztaglandin, adhéziós molekula) expresszióját.[57] A patogén ágens fagocitálása során tehát olyan citokinek termelődnek, mint a TNF-α, IL-1 és IL-6. Az extracelluláris térbe kerülő gyulladásos mediátorok odavonzzák és aktiválják a mono- és a polimorfonukleáris fagocitákat, és serkentik a komplementtermelődést. Az aktivált fagocitákból még több citokin szabadul fel, amelyek a noxa helyétől távolabb jutva további sejteket aktiválnak (endotel sejtek, fibroblasztok, monociták), ezáltal még több mediátor felszabadulását előidézve, míg az immunválasz szisztémássá válik. A szervezet mozgósítását a fent említett 3 citokin távoli, hormonszerű hatásai hozzák létre.[58, 59] A gyulladásos mediátorok, de leginkább az IL-6 hatására a hepatocitákban az akut fázis fehérjék (C-reaktív protein (CRP), ferritin, fibrinogén, stb) termelődése fokozódik, és a plazmában megemelkedik az akut fázis fehérjék szintje.[60] Ezek a fehérjék az akut fázis reakció során a nyugalmi állapothoz képest nagyobb mennyiségben termelődnek, melynek az egyik következménye, hogy néhány igen fontos fehérje, mint például az albumin vagy a transzferrin szintézise átmenetileg csökken.[61] Nagyszámú, közel 40 akut fázis fehérjét tartanak számon, amelyek közreműködnek a patogén tényező felismerésében, eliminációjában, a szöveti károsodás csökkentésében és a szöveti sérülés kijavításában.[60] Közülük az egyik legismertebb a CRP, amely a komplementaktivációban vesz részt és indukálja a TNF-α, IL-1 és IL-6 termelődését.[60] A gyulladás következtében láz és leukocitózis alakul ki, megemelkedik a glükokortikoid szint, módosul az ionháztartás, a szervezetben a katabolizmus dominál.[28] A gyulladás

mediátorai a központi idegrendszerre is hatással vannak, pszichés és magatartásbeli változásokat idézve elő, vagyis letargiát, álmosságot, étvágytalanságot okoznak. Amikor a gyulladást kiváltó ágenst (pl. endotél sérülés, kórokozó, daganatsejt) a szervezet a gyulladásos reakció során megszüntette, az immunválasz lecseng, és az egyén meggyógyul. Ellenkező esetben, az élettani immunválasz elhúzódik, és az akut fázis reakció idültté válik. Ez egy patológiás állapot, amelyre a gyulladásos citokinek csak kevéssel magasabb szintje és olyan minimális laboreltérések utalnak, amelyek nem érik el a gyulladás konvencionális kritériumainak értékét.[62]

1.2.3. A protein-energia vesztés és a gyulladás

Krónikus betegségekben, így a krónikus gyulladás állapotában is gyakran megfigyelhető a betegek „senyvedése" (kahexia), azaz kóros soványsága, amely több szempontból is különbözik az éhezés miatt kialakuló alultápláltságtól.[28] Amíg egyszerű éhezés esetében a szervezet védekező mechanizmusainak beindulása miatt az energiafelhasználás jelentősen csökken és a zsírraktárak lebontása kerül előtérbe az izomzat viszonylagos megtartottsága mellett, addig a kahexiás szervezetben fokozódik az energiafelhasználás, és a fehérjebontás, azaz az izomzat kifejezett fogyása dominál. A fehérjevesztés magában foglalja a harántcsíkolt izomzat, a kötőszövetek, az immunfehérjék, és a plazmafehérjék csökkenését.[63] A betegek a kifejezett fogyás, a súlyos fehérje és kalóriahiány ellenére sem éhesek, inkább étvágytalanok. Ezt az állapotot fehérje-energia vesztésnek (protein-energy wasting, PEW) vagy fehérje-energia malnutríciónak (protein-energy malnutrition, PEM) nevezik.[28]

A gyulladásos citokinek magas szintje, azaz a krónikus gyulladás meghatározó szerepet játszik a fehérje-energia vesztésben,[64, 65] ami számos támadásponton valósul meg. Állatkísérletek bizonyítják, hogy a TNF-α és az IL-6 csökkenti a táplálékfelvételt, és az IL-6 a gyomorürülést is gátolja. A gyulladásos citokinek modulálják a központi idegrendszerben a neurotranszmitterek felszabadulását, ezáltal hatással vannak az étvágyszabályozásra és a metabolizmusra. Ennek az egyik példája a leptin, amely egy zsírszövet eredű citokin. Termelődése gyulladás során fokozódik, és a központi idegrendszerben hatva anorexiát idéz elő.[66] A proinflammatórikus citokinek hatására a NFκB transzkripciós útvonal aktivációján keresztül is gyorsul a fehérjék hidrolízise és az izomfehérjék leépülése.[67] Emellett a gyulladásos citokinek hatására a mellékvesekéregben fokozódik a glükokortikoidok elválasztása, amely szintén gátolja a

fehérjeszintézist, fokozza az izomfehérjék degradációját, gátolja az izomrostok tápanyagfelvételét és fokozza a glukoneogenezist.

Amellett, hogy a krónikus gyulladás fennállása fehérje-energia vesztést von maga után, ennek a fordítottja is igaz; állatkísérlet bizonyítja, hogy az alultápláltság önmagában is gyulladáskeltő hatású lehet.[68] A gyulladás és a fehérje-energia vesztés összefüggése mögött álló patomechanizmusok még nem tisztázottak, nem lehet egyértelmű ok-okozati viszonyokat megállapítani, de az biztos, hogy a két folyamat gyakran együtt jár, és összetett módon hatnak egymásra. A malnutríció és a krónikus gyulladás együttes fennállásával járó állapot leírására több, mint tíz évvel ezelőtt krónikus veseelégtelen betegekben létrehozták a malnutríció-gyulladás komplex szindróma (malnutrition-inflammation complex syndrome, MICS) fogalmát.[69, 70]

1.2.4. Az idült gyulladás lehetséges okai és az azzal összefüggésben álló tényezők krónikus veseelégtelenségben

Számos vizsgálat szerint a gyulladásos citokinek (IL-6, IL-1 és a TNF-α) és az akut fázis fehérjék (például a CRP) szignifikánsan magasabb koncentrációja mérhető krónikus veseelégtelen betegek körében,[15-17] és ezen krónikus gyulladás jelenléte dializált betegekben összefüggést mutat a kardiovaszkuláris rizikóval és a halálozással.[18-22] Sok tanulmány mutatta ki azt is, hogy krónikus vesebetegekben az idült gyulladás alacsony nutríciós állapottal társul.[21, 71-75] Ezen megfigyelések mögött álló patomechanizmusok azonban máig nem tisztázottak.

1.2.4.1. A krónikus gyulladás lehetséges okai

A krónikus veseelégtelen betegekben jelen lévő idült gyulladásra az egyik lehetséges magyarázat, hogy maga a vesebetegség, akár az elimináció csökkenése által is előidézheti a gyulladásos mediátorok felhalmozódását.[76] Ismert irodalmi adat, hogy a vesefunkció összefüggést mutat a gyulladásos markerek szintjével krónikus veseelégtelen betegekben.[77] Az oxidatív stressz,[78, 79] az előrehaladott glikációs végtermékek[80] és a karbonil stressz[81] termékei felhalmozódnak a szervezetben és aktiválhatják az NFκB transzkripciós útvonalat, amely gyulladásos citokinek termelődését eredményezi. Emellett a vesebetegségben kialakuló endokrin eltérések (inzulin rezisztencia, pajzsmirigy és mellékpajzsmirigy működésének zavara, metabolikus acidózis), egyes társbetegségek (cukorbetegség, kardiovaszkuláris

betegségek, fertőzések) és a megnövekedett volumen terhelés is hozzájárulhatnak a gyulladás fenntartásához.[82, 83] Egyes kutatások szerint a gyulladásos markerek szintje dializált betegekben szignifikánsan magasabb, mint a még nem dializált krónikus veseelégtelen betegekben,[15] ugyanakkor vannak olyan közlemények is, amelyek nem találtak különbséget a két betegcsoport között.[16, 17] Egy évtizeddel ezelőtt több kutatóban felmerült az ötlet, hogy maga a dialízis kezelés is előidézheti, vagy fenntarthatja a krónikus gyulladást különböző mechanizmusok révén. Peritoneálisan dializált betegekben az állandó hasi katéter szövődményeként kialakuló fertőzésekből, hashártyagyulladásból és a dializáló oldattal való kontaktusból is származhat szisztémás gyulladás.[84] A hemodialízissel kapcsolatban felvetett ötletek között szerepeltek a nem biokompatibilis membránok,[85] amelyek vérrel való érintkezése immunsejt aktiváló hatású volt, vagy a nem steril, endotoxinnal kontaminált dializáló folyadék visszacsorgása a dialízis membránon keresztül.[86] Ez utóbbi megfigyelést támasztotta alá az a vizsgálat,[87] amelyben az ultratiszta és a nem steril dializátumok gyulladásos válaszra gyakorolt hatását kutatták. Eszerint az ultratiszta, endotoxinmentes dializáló folyadék használatával a gyulladásos citokinek szintjében jelentős csökkenés jött létre. Az elmúlt évtizedben a dialíziskezelésben bekövetkezett fokozatos minőségi javulás miatt ma már ezek a potenciális gyulladást keltő mechanizmusok a betegek jelentős részében kizárhatóak, hiszen napjainkban Európában, ezen belül Magyarországon is, a dialízishez már csak ultratiszta folyadékot, biokompatibilis membránt, és egyszer használatos szűrőt használnak.

Vesetranszplantált betegekben a beültetett „idegen” szerv folyamatos immunaktivációt tart fenn, amelyet immunszuppresszív gyógyszerekkel kell elnyomni. Sajnos még nem létezik olyan immunszuppresszáns, ami szelektíven csak a vesegraft által fenntartott immunfolyamatra hatna, ezért számos nemkívánatos mellékhatással kell számolni, mivel a gyógyszerek az egyéb, fiziológiás immunválaszra is hatással vannak.[88] Ilyen nemkívánatos mellékhatás például a fokozott daganatképződés, vagy a gyakori, súlyosabb kimenetelű fertőzések. Egyes közleményekben az átlagpopulációhoz képest magasabb citokinszintekről számoltak be vesetranszplantált betegekben,[89, 90] míg ezzel ellentmondó vizsgálati eredmények is születtek.[91, 92]

1.2.4.2. A krónikus gyulladás, a kardiovaszkuláris rizikó és a halálozás dializált betegek körében

A dialíziskezelés fejlődésének ellenére, a betegek jelentős részében továbbra is gyulladásos állapot áll fenn. Zimmermann megfigyelései alapján a CRP szint független prediktora a hemodializált betegek halálozásának.[19] Bologa és munkatársai az IL-6-tal kapcsolatban jutottak hasonló eredményre, vagyis azt találták, hogy kortól, albuminszinttől függetlenül hemodializált betegek körében az IL-6 szint a 26 hónapon belüli halálozás igen erős prediktora.[22] A krónikus gyulladás jelenléte tehát idült veseelégtelen betegek körében összefüggést mutat a halálozással. A gyulladás szerepet játszik az ateroszklerózis folyamatában,[93] és maguknak a gyulladásos citokineknek is van aterogén hatása.[94-96] Ezt támasztja alá az a megfigyelés is, miszerint az érelmeszesedés lehetséges inhibitorainak (fetuin, matrix Gla protein) szérumszintje gyulladás hatására csökken, tehát a gyulladás közreműködik a hemodializált betegek érelmeszesedésének folyamatában,[97] ami végső soron a kardiovaszkuláris halálozási rizikó növekedésével jár. [98-102] Lévén tehát krónikus vesebetegekben kardiovaszkuláris rizikófaktor,[103, 104] aminek szerepe van ezen betegcsoport magas kardiovaszkuláris halálozásában,[105-107] az idült gyulladás kapcsolatba hozható a krónikus érbetegeség kezdeti lépésének tekinthető[108] endotélkárosodással is. Az endotél sejtek bármilyen okból bekövetkező sérülése az antikoaguláns funkció romlását, adhéziós molekulák, kemokinek, citokinek felszabadulását vonja maga után, ami ateroszklerotikus plakkok képződéséhez vezet. Krónikus vesebetegek körében szoros összefüggést mutattak ki az endotélkárosodás és az idült gyulladás jelenléte között.[102, 109, 110]

1.2.4.3. A gyulladás és a fehérje-energia malnutríció összefüggése dializált betegek körében

A malnutríció előfordulása kezelési modalitástól függetlenül gyakori végstádiumú vesebetegek körében. Dializált betegekben prevalenciája a mérési módszertől és a vizsgált populációtól függően 18-75%. A malnutrícióban a zsírraktárak csökkenése mellett nagy jelentősége van a fehérjevesztésnek, ami magában foglalja a harántcsíkolt izomzat, a kötőszövetek, az immunfehérjék, és a plazmafehérjék csökkenését.[63] A malnutríció és az azzal összefüggésben álló hipoalbuminémia a végstádiumú vesebetegek halálozásának rizikótényezői.[98, 111-113] Számos faktor ismert, amely urémiás betegekben alultápláltsághoz vezethet, mégis, talán a gyulladás lehet az

egyik legfontosabb oka a vesebetegek malnutríciójának. A gyulladás jelenléte és a tápláltság mértéke befolyásolja a szérum albumin koncentrációját, annak katabolizmusára és szintézisére gyakorolt hatásokon keresztül. Krónikus vesebetegekben gyulladás vagy malnutríció fennállása esetén a szérum albumin koncentrációja alacsony, és az inflammáció-malnutríció együttes jelenléte esetében még alacsonyabb. Egyes szerzők szerint krónikus vesebetegekben két típusú malnutríció létezik.[114] Az első típusban a malnutríció az urémiás szindróma következtében kifejlődött anorexiához köthető, és az állapot benignusabb, megfelelő diétával jobban kezelhető. A második típusba tartozó malnutríció malignusabb, citokinek befolyásolják, és az állapot kifejezett hipoalbuminémiával, fokozott fehérje lebontással és gyulladással (emelkedett CRP- és gyulladásos citokinszint) jár. Nutríciós terápia nem használ ebben az esetben, hanem a krónikus gyulladást és a társbetegségeket kell kezelni. Klinikai tapasztalatok szerint krónikus vesebetegekben a fehérje-energia vesztés tünetei (étvágytalanság, izomvesztés, fokozott energia felhasználás, hipoalbuminémia) a GFR 55 ml/perc/1.73m² alá történő csökkenése után jelennek meg,[115] és a malnutríció jelenléte magasabb halálozással mutat összefüggést ebben a betegcsoportban.[116]

1.2.4.4. A gyulladás összefüggései vesetranszplantált betegek körében

A gyulladás és a malnutríció szerepéről vesetranszplantált betegekben viszonylag keveset tudtunk az elmúlt évekig. Munkacsoportunk által 2007-ben megindított MINIT-HU vizsgálat sok kérdésre adott választ ebben a témakörben. Kimutattuk, hogy a malnutrcíció-gyulladás komplex szindróma mérésére a drága citokinszintek meghatározása helyett az úgynevezett MIS (Malnutrition Inflammation Score) pontszám[69] is alkalmas.[117] Elsőként igazoltuk, hogy a dializált betegekhez[118] hasonlóan a MIS pontszám a vesetranszplantált betegekben a halálozás és a graftvesztés független prediktora.[119] A 3-nál kevesebb MIS pontszámmal rendelkező betegekhez képest, a 3-5 MIS ponttal bíró betegek halálozása több mint 50%-kal volt magasabb, míg a 6-8 ponttal bíró betegek több mint háromszoros, a 8 pont feletti értékkel bíró betegek majdnem hétszeres halálozási rizikóval bírtak. A gyulladás és a halálozás összefüggésében több társtényező is szerepet játszhat. Igazoltuk, hogy a malnutríció-gyulladás komplex szindróma összefüggést mutat a posztranszplantációs vérszegénység jelenlétével,[23] a depressziós tünetekkel,[24] illetve a betegek életminőségével[25] is. Fontos még megemlítenünk, hogy a transzplantációt megelőző

dialízis kezelés során kialakuló gyulladás is független összefüggést mutat a posztranszplantációs halálozással. Streja és munktársai igazolták, hogy a pretraszplantációs BMI és az izomtömeget jellemző szérum kreatinin érték a posztranszplantációs halálozás,[120] valamint a megkésett graftfunkció[121] független prediktora. Ehhez hasonlóan, a pre-transzplantációs szérum albumin szint, ami az egyik legjobb jelzője a fennálló gyulladásnak, a posztranszplantációs halálozás független prediktorának bizonyult.[26] Összefoglalva, mind a dialízis kezelés során fennálló, mind a vesetranszplantációt követően fennálló krónikus gyulladás a vesetranszplantált betegek életminőségével, hangulatával és várható graftvesztési és halálozási rizikójával összefüggést mutat. Nem ismert azonban, hogy a gyulladás jelenléte a fenti tényezőkön túlmenően, a betegek egyik gyakori panaszával, nevezetesen az alvászavarokkal összefüggést mutat-e.

doi:10.14753/SE.2013.1860

1.3. Alvászavarok

1.3.1. Az obstruktív alvási apnoe

1.3.1.1. Az obstruktív alvási apnoe definíciója, diagnózisa, kezelése

Az obstruktív alvási apnoe (obstructive sleep apnea, OSA) gyakori alvászavar, amely a felső légutak alvás alatti, részleges vagy teljes elzáródásával járó, visszatérő epizódokkal jellemezhető. A légúti elzáródás ideje alatt a beteg egyre erőteljesebb légzőmozgásokat végez, majd hangos horkantás kíséretében megnyílnak a légutak. A légáramlás csökkenése vagy megszűnése minden epizód során a gázcsere akut változását, és visszatérő ébredéseket idéz elő. Az éjszakai apnoes epizódok következtében az alvásstruktúra feldarabolódik, ami nem kielégítő, nem pihentető alváshoz, és az alváshiány nappali tüneteihez vezet. A jellegzetes éjszakai tünetek a következők: hangos, szabálytalan horkolás, nyugtalan alvás, fulladásérzéssel kísért gyakori felébredések, szájszárazság, izzadás, nocturia. A nappali tünetek: álmosság, fáradtság, fejfájás, koncentráció-, figyelem- és memóriazavar, szexszuális problémák. Az obstruktív alvási apnoe szindrómát az OSA és a kifejezett nappali álmosság együttese definiálja.[122] Atípusos esetben a betegek nem számolnak be sem éjszakai, sem nappali tünetekről, hanem az egyéb betegségek, szövődmények (pitvarfibrilláció, magas vérnyomás, pangásos szívelégtelenség, stroke) kapcsán merül fel az OSA gyanuja.

Az obstruktív alvási apnoe „arany-standard” diagnosztikai tesztje a poliszomnográfia, amely az alváslaboratórium keretein belül számos élettani jel szimultán alvás alatti rögzítésén alapul. Poliszomnográfia során a betegről alvásvideo, elektroenkefalogram, elektrookulogram, elektromiogram, elektrokardiogram készül, emellett az oronazális légáramlást, a mellkaskitéréseket és az oxigénszaturációt is rögzítik. A poliszomnográfos felvételen nyomon követhetők az alvásfázisok, több csatorna együttes elemzésével beazonosíthatók és differenciálhatók (obstruktív, centrális, kevert) az alvás alatti apnoek, hipopnoek. Az apnoe definíció szerint legalább 10 másodpercig tartó teljes légáramlás szünet. A hipopnoe az oronazális légáramlás 30%-os csökkenése, amelyet vagy ébredés vagy legalább 4%-os oxigénszaturáció csökkenés kísér.[123] Az OSA súlyosságát a klinikai gyakorlatban az apnoe-hipopnoe index (AHI) segítségével állapítjuk meg, amely az apnoek száma alvásóránként. Az

AHI alapján megkülönböztetünk enyhe (5/óra<AHI<15/óra), közepesen súlyos (15/óra<AHI<30/óra) és súlyos (AHI>30/óra) OSA-t.

A közepesen súlyos és súlyos OSA-t, és a kardiovaszkuláris betegségekkel kombinált enyhe OSA-t kezelni kell,[124] a terápia célja pedig a felső légutak alvás alatti összeesésének megakadályozása, az alvás alatti folyamatos pozitív légúti nyomás (CPAP, continuous positiv airway pressure) fenntartása. Az elsőként választandó[124] CPAP-kezelés lényege, hogy alvás során a beteg egy speciális maszkon keresztül pozitív nyomással lélegzi be a szobalevegőt. Számos vizsgálat kimutatta, hogy CPAP kezelés hatására csökken a betegek nappali álmossága,[125] és javul a kognitív funkció[126] és az életminőség.[127, 128] Emellett egyéb kiegészítő kezelési módok is léteznek, amelyeket személyre szabottan alkalmazhatunk. Ezek közé tartoznak: életmódváltás, fogyás,[129] szájba helyezhető protézisek,[130] műtétek,[131] illetve az alkoholfogyasztás és nyugtatóhasználat kerülése. Ha az apnoe testhelyzetfüggő, vagyis csak háton fekve jelentkezik, akkor ennek megakadályozásával (pl. pizsama hátára varrt zoknigombóc) is siker érhető el.[132]

1.3.1.2. Az obstruktív alvási apnoe epidemiológiája

A rendelkezésre álló nagyszámú adat alapján (Észak-Amerikából, Európából, Ausztráliából és Ázsiából) az OSA prevalenciája az átlagpopulációban férfiak körében 3-7%, nők körében pedig 2-5%.[133-139] Bizonyos alpopulációkban a betegség prevalenciája magasabb, ilyen például a túlsúlyos emberek csoportja, a kisebbségben élők, és az idősek.[140] Hazánkban ezidáig nem történt reprezentatív populációs mintán poliszomnográfiával végzett felmérés az alvási apnoe előfordulására vonatkozóan. Annyit azonban a „Hungarostudy 2002”-ből tudunk, amely egy országos, reprezentatív felmérés volt, hogy a középkorú magyarok 28%-ában alvás alatt hangos, légzésszünetekkel járó horkolás van jelen, és a magyar férfiak 37%-a, a nők 21%-a horkol hangosan.[141] Az ilyen horkolást tartjuk az apnoe legfőbb tünetének.

Longitudinális kohort vizsgálatokból származó adatok felhívták a figyelmet arra, hogy a testsúlybeli változás a betegség progressziójának és regressziójának fontos jelzője. A 4-éves követési idejű ***Wisconsin Sleep Cohort Study***-ban[129] a stabil testsúlyú résztvevőkhöz képest azoknak, akiknek a testsúlya 10%-kal gyarapodott, átlagosan 32%-kal nőtt az AHI-ja, és hatszorosára nőtt az esélye, hogy közepesen súlyos vagy súlyos obstruktív alvási apnoejuk legyen. Másrészt, 10% testsúlycsökkenés az AHI

26%-os csökkenésével mutatott összefüggést. A ***Sleep Heart Health Study***[142] is megerősítette azt, hogy a testsúly fontos meghatározója az OSA ki- és visszafejlődésének. Newman és munkatársai középkorú emberek követéses vizsgálata során azt találták, hogy a közepesen súlyos és súlyos OSA incidenciája 5 év leforgása alatt 11.1% volt férfiakban és 4.9% nőkben. A nemi különbségek a betegség incidenciájában és progressziójában a közös tényezőkre való korrekció után is megmaradtak. Az OSA regressziója és a súlycsökkenés között dózisfüggő összefüggést írtak le. A ***Cleveland Family Study***[143] is arra az eredményre jutott, hogy a testúly, az életkor, és a nem az OSA incidenciájának független meghatározója. Ebben a vizsgálatban a súlynak és a nemnek az incidenciára gyakorolt hatása a kor előrehaladtával eltűnt, 50 éves kor után a férfiak és nők OSA rizikója egyforma lett.

1.3.1.3. Az obstruktív alvási apnoeval összefüggést mutató tényezők

Az ***életkor*** előrehaladtával az alvásproblémák egyre gyakoribbá válnak, és változatos szubjektív panaszok formájában manifesztálódnak.[144, 145] Epidemiológiai felmérések alapján a 65 év felettiek több, mint fele beszámol valamilyen tartósan fennálló alváspanaszról.[146] Ancoli-Israel és munkacsoportja szerint 65 és 99 éves kor között a férfiak 70%-a, a nők 56%-a szenved obstruktív alvási apnoe szindrómában (AHI> 10/óra).[147] Egy másik tanulmányban azt a megállapítást tették, hogy az OSA prevalenciája az életkorral progresszíve nő.[134] A betegség előfordulása a fogamzóképes korú nők körében a legkisebb (0.6%), míg hormonterápiában nem részesülő menopauzában lévő nők esetében relatíve magas, 5.5%.[134] A Sleep Heart Health Study[148] és más vizsgálatok[136] adatai szerint a betegség prevalenciája az életkorral folyamatosan nő, majd 60 éves kor után platót ér el, és viszonylag állandó marad. Az életkorral összefüggő prevalencia növekedés magyarázata lehet a zsírlerakódás fokozódása a gége körüli területen vagy a lágyszájpad megnyúlása.[149, 150]

Egyes leírások szerint az alvásvizsgálatra irányított betegek több, mint 60%-a túlsúlyos.[151] Számos epidemiológiai vizsgálat[134-139] igazolja, hogy az ***elhízás*** az OSA jelenlétének igen erős rizikófaktora. A Wisconsin Sleep Cohort vizsgálatban például azt találták, hogy a testtömeg index egy standard deviációnyi növekedése az OSA előfordulásának esélyét négyszeresére növelte.[133] A longitudinális adatok azt is megmutatták, hogy a testsúly növekedése az idő előrehaladtával felgyorsíthatja az OSA progresszióját.[129, 142, 143] Kevéssé megbízható, kis esetszámú vizsgálatok során számos

betegben megfigyelték, hogy önmagában a testsúly csökkentésével (diétával, sebészeti beavatkozással) csökkent a betegség súlyossága, sőt egyesek teljesen meg is gyógyultak.[152-154] A nagy vizsgálatok eredményei arra is rávilágítanak, hogy az OSA jelenléte szempontjából nemcsak maga a testtömeg növekedés, de az elhízás típusa (centrális vagy perifériás) is fontos. A Sleep Heart Health Study adatai szerint a középkorú és idősebb személyekben a közepesen súlyos és súlyos OSA jelenléte független összefüggést mutatott a tesstömeg index mellett a nyak- és a derékkörfogattal is, ami a centrális típusú elhízás szerepére hívta fel a figyelmet.

Az obstruktív alvási apnoe szindróma nem ugyanolyan arányban érinti a két ***nem***et. Epidemiológiai vizsgálatok eredményei azt mutatják, hogy az OSA előfordulási aránya férfiakban és nőkben 2-3:1.[133, 134, 136, 155] A szubjektív panaszok tekintetében is különbözik a két nem; a nők nagyobb arányban számolnak be fáradtságról, energiahiányról,[156, 157] mint a férfiak, ugyanakkor ritkábban említik a hangos horkolást vagy a szemtanú által észlelt alvás alatti fuldoklást, apnoet.[158] Ráadásul, objektív, poliszomnográfiás vizsgálat során észlelhető, detektálható különbség is van a nemek között. Nőkben non-REM alvás alatt alacsonyabb, a REM-alvás alatt pedig hasonló AHI mérhető, mint férfiakban. Továbbá obstruktív alvási apnoes nőkben rövidebbek a légzésszünetek és a deszaturáció mértéke is kisebb, mint férfiak esetében.[159] A nemi különbség okaként említhető például a felső légutak anatómiai eltérése vagy a hormonális hatások. Ez utóbbit támasztja alá az a megfigyelés, miszerint a betegség prevalenciája menopauzában nagyobb, mint előtte,[134] illetve az, hogy a menopauzában alkalmazott hormonpótló kezelés a betegség alacsonyabb előfordulásával mutat összefüggést.[134, 160]

Az OSA prevalenciája az egyes ***rassz***okban összevethető. Annak ellenére, hogy az ázsiaiak kevésbé elhízottak, mint a kaukázusi vagy az afro-amerikai rassz, meglepő módon körükben ugyanannyira magas az OSA előfordulása.[140] Továbbá az epidemiológiai felmérésekből az is kiderült, hogy adott életkor, nem és testömeg index mellett az ázsiaiakban súlyosabb az obstruktív alvási apnoe, mint a kaukázusi rasszban.[161, 162] Ezen különbségért leginkább a két rassz eltérő kraniofaciális tulajdonságait teszik felelőssé.[163]

A középkorú afroamerikaiak körében a betegség prevaleniája hasonló a kaukázusi rasszhoz,[148, 164] ugyanakkor a 65 év feletti[165] vagy a 25 év alatti[164]

afroamerikaiak körében gyakoribb az OSA előfordulása, mint a középkorú afroamerikai és kaukázusi rasszhoz tartozókban. A latin-amerikai (hispán) rasszra vonatkozóan hiányosak az irodalmi adatok, körükben nem készült reprezentatív poliszomnográfiás felmérés. Jelen tudás szerint a latin-amerikaiak körében a horkolás előfordulása férfiakban 27.8%, nőkben 15.3%. [166] A Sleep Heart Health Study-ból azt is tudjuk, hogy a horkolás latin-amerikaiak körében gyakoribb, mint a kaukázusi rasszban.[167]

A ***kraniofaciális abnormalitás*** szintén fontos szerepet játszik az obstruktív alvási apnoe patogenezisében, különösen nem kövér személyek esetében. Mind a lágyszövetek, mind a csontos rész befolyásolhatja a felső légutak mechanikai tulajdonságát és megnövelheti a légutak összeesésének esélyét alvás alatt.[140] Retrognátia, tonsilla hipertrófia, nagy nyelv vagy lágyszájpad, lejjebb elhelyezkedő hyoid csont, a maxilla vagy a mandibula retropozíciója mind olyan tényezők, melyek szűkíthetik a felső légutat.[168] Klinikailag nyilvánvaló kraniofaciális eltérés hiányában a maxilla vagy a mandibula méretének minimális különbsége is hajlamossá tehet alvás alatti légúti obstrukcióra. Egy meta-analízis szerint a kraniofaciális rizikófaktorok közül a mandibula test hossza az, amely a legerősebb összefüggést mutatja az OSA rizikójával.[169] A kraniofaciális morfológia rasszbeli eltérései részben felelősek lehetnek a különböző rasszokban az apnoe rizikóban jelentkező különbségekért. Például a kaukázusi rasszban[170] az AHI a brachikefáliával, az afro-amerikai rasszban[164] a lágyszövetek (nyelv, lágyszájpad) méretével mutat összefüggést. A kínai-ázsiai apnoes betegekben pedig szűkebbek a légutak és relatív retrognátiájuk van a hasonló testtömeg indexű és nyakkörfogatú kaukázusi betegekhez képest. [163]

Epidemiológiai vizsgálatok kimutatták, hogy az aktív ***dohányzás*** összefüggést mutat a horkolás és az OSA magasabb előfordulásával.[171-174] A passzív dohányzás pedig független összefüggést mutat a habituális horkolással.[175] Feltételezhetően a dohányfüst által okozott károsodás és gyulladás módosíthatja a felső légutak mechanikai és beidegzési tulajdonságait ezzel növelve az alvás alatt a légutak összeesésének esélyét.[140]

A lefekvés előtt elfogyasztott ***alkohol*** ismerten növeli a felső légutak összeesésének esélyét, így obstruktív apnoekat, hipopnoekat válthat ki alvás alatt.[140] Az alkoholfogyasztás egészséges tünetmentes személyekben is alvás alatti apnoet indukálhat.[176-178] Az alkoholbevitel a meglévő OSA-t súlyosbíthatja, mivel meghosszabjtja az apnoe tartamát, mélyíti a hypoxiát.[177, 179, 180] Az alkoholnak a

légutakra kifejtett hatása mögött álló patomechanizmus még kutatás tárgya. Továbbá az idült alkoholfogyasztás OSA rizikóra kifejtett hatása sem egyértelmű, mert az ismert vizsgálatok eredményei ellentmondásosak. Néhány vizsgálat összefüggést mutatott ki,[181, 182] míg mások nem találtak összefüggést ebben a kérdésben.[137, 183]

Számos állapotról, betegségről is kimutatták már, hogy összefüggést mutat az obstruktív alvási apnoe magasabb előfordulásával. Ezek közé tartozik a ***policisztás ovárium szindróma,***[184, 185] a ***pajzsmirigy alulműködés***[186, 187] és a ***terhesség***[188-190].

A különböző kutatási irányok közül megemlítendő a ***garat neuropátiáján***ak kutatása is.[191, 192] Korábbi vizsgálatok bebizonyították, hogy a garat beidegzése megváltozhat OSA-ban.[193] A légutakban fellépő gyulladás és a garat denervációja között egyértelmű kapcsolatot írtak le,[191] és OSA-ban a garat szenzoros beidegzésének zavaráról is beszámoltak már,[192, 194, 195] ami a légutak alvás alatti összeesését vonhatja maga után.

1.3.1.4. Az obstruktív alvási apnoe jelentősége, következményei

Az OSA kezeletlenül fokozott nappali álmossághoz, kognitív zavarhoz, csökkent munkaképességhez, társbetegségek kialakulásához és az életminőség[128] romlásához vezet. Tudományos vizsgálatok utalnak arra, hogy az OSA a magasvérnyomás,[196, 197] a kardio- és cerebrovaszkuláris betegségek[198, 199] és a glukózmetabolizmus zavarainak kialakulásában[200, 201] is szerepet játszik. Továbbá sok tudományos adat áll rendelkezésre arra nézve, hogy a kezeletlen OSA összefüggést mutat a kardiovaszkuláris[5] és cerebrovaszkuláris[6] morbiditással és mortalitással és az alvás alatti hirtelen halál[202] gyakoribb előfordulásával. Az emögött álló mechanizmusok, patofiziológiai folyamatok igen összetettek, és továbbra is intenzív alap- és humán kutatás tárgyai.

1.3.1.4.1. Az OSA során kialakuló patofiziológiai változások

Az obstruktív alvási apnoe alatt egyre mélyülő hipoxia, majd hiperkapnia alakul ki, amely a szimpatikus idegrendszeri aktivitást fokozza, és ennek következtében nő a szívfrekvencia és a vérnyomás. A katekolamin kiáramlás miatt megnő a vaszkuláris rezisztencia, ami mind a szisztémás, mind a pulmonális vérnyomás növekedését előidézi. A szimpatikus aktivitás az apnoe végén a legmagasabb, és a szisztémás vérnyomás hirtelen emelkedése is ekkor következik be. A légúti elzáródás ellenében végzett belégzési effort miatt megnő a negatív mellűri nyomás ezzel befolyásolva a szív

telődését.[122] A negatív mellűri nyomás következtében fokozódik a vénás visszaáramlás a jobb szívfélbe és csökken a bal kamra diasztolés telődése és compliance-e, ami a bal kamrai végdiasztolés térfogat csökkenéséhez vezet, emellett az utóterhelés megnövekedése révén a bal kamra által kipumpált vérmennyiség is csökken.[203] Az apnoe alatt gyakoriak az EEG-vel észlelhető mikorébredések, melyek eredményeképpen a felső légutat nyitva tartó izmok tónusa visszatér, és a légút megnyílik. A mikroébredés egyfajta védekező mechanizmusa a szervezetnek, mert általa a légzészavar hossza és a deszaturáció mértéke csökken. A mikroébredés is fokozza a szimpatikus aktivációt, így szerepe van az apnoet követő vérnyomás és szívfrekvencia növekedésében is.[204]

1.3.1.4.2. Az OSA és a magasvérnyomás kapcsolata

Napjainkaban már a nemzetközi ajánlásokban[205, 206] is benne foglaltatik, hogy a magasvérnyomás etiológiájában fontos tényező az obstruktív alvási apnoe. Ennek a hátterében álló patofiziológia még nem teljesen feltérképezett, de azt mind állatmodellek,[207] mind humán kísérletek[208, 209] bizonyítják, hogy a hipoxia fontos szerepet játszik a vérnyomásemelkedés előidézésében. Egy a közelmúltban publikált tanulmányban egészséges személyeken vizsgálták 14 napig tartó alvás alatti intermittáló hipoxia hatását a nappali vérnyomás és a szimpatikus aktivitás változására. Tamisier és munkatársai azt a megfigyelést tették, hogy már egy éjszaka után az intermittáló hipoxia hatására szignifikánsan megemelkedett a szimpatikus aktivitás és a nappali vérnyomás, és ez a következő két hétben is így maradt.[209]

A CPAP-kezelésnek az OSA betegek magasvérnyomására gyakorolt jótékony hatásáról több tanulmány is említést tesz.[210] Egyes megfigyelések szerint a CPAP-kezelés hatása az OSA betegek magasvérnyomására nagymértékben függ az OSA súlyosságától.[210-212] Felmerült, hogy a nappali álmosság prediktálná a CPAP-kezelés vérnyomáscsökkentő hatását, de ezzel kapcsolatban ellentmondásos eredményeket közöltek.[212-215] Továbbá, amikor összehasonlították a CPAP-kezelés és egy antihipertenzív szer (valsartan) vérnyomáscsökkentő hatását, azt találták, hogy a CPAP-indukálta vérnyomáscsökkenés kicsi volt (2.1±4.9 Hgmm), szignifikánsan kisebb, mint a gyógyszer hatása. Ugyanakkor, kimutattak egyfajta szinergista hatást a CPAP és a gyógyszer között.[216] Jelen álláspont szerint a CPAP-kezelésnek csak korlátozott hatása van a magasvérnyomásra, és az OSA betegek magas vérnyomásának kezelésére nem elégséges önmagában a CPAP, hanem vérnyomáscsökkentő szerekkel kell kombinálni.

Mindenképpen megemlítendő az OSA és a terápia rezisztens hipertónia összefüggése. Egy közelmúltban megjelent tanulmány szerint a terápia rezisztens hipertónia leggyakoribb oka (64%) az obstruktív alvási apnoe szindróma, amelyet ezen betegek körében az 50 évnél idősebb életkor, a nyakkörfogat, és a horkolás jelenléte prediktál.[217]

1.3.1.4.3. Az OSA és az ateroszklerózis kapcsolata

Számos közlemény említi, hogy az alvási apnoe nyilvánvaló kardiovaszkuláris rizikó faktorok hiányában is összefüggést mutathat a korai ateroszklerózissal.[218-221] Egy vizsgálatban azt a megfigyelést tették, hogy kardiovaszkuláris betegségektől mentes OSA betegekben az oxigénszaturáció mértéke és a magasvérnyomás jelenléte voltak a legjobb prediktorai az artéria carotis fal hipertrófiájának, és a plakkok megjelenése is szoros összefüggést mutatott az oxigén deszaturáció mértékével.[218] Napjainkban népszerű teória, hogy a szisztémás gyulladás kulcsszerepet játszik az ateroszklerózis kialakulásában.[222, 223] Egerekben és patkányokban kimutatták, hogy az intermittáló hipoxia hatására aktiválódik a proinflammatórikus transzkripciós faktor NF-κB, amely a gyulladásos citokinek expresszióját fokozza.[224, 225] A gyulladásos markerek emelkedett szintjét megfigyelték OSA betegekben is.[226-228] Egy másik kutatás[229] során azt találták, hogy az intermittáló hipoxia a lép T-sejtjeinek aktiválódásához, kemokinek expressziójához, és a kis és nagy artériákban az adhéziós molekulák fokozott expressziójához vezetett. Ezek alapján elmondható, hogy széles körben elfogadott hipotézis szerint az OSA az intermittáló hipoxia révén szisztémás gyulladást generál, ami fontos szerepet játszik az OSA-betegek ateroszklerózisának kifejlődésében.

1.3.1.4.4. Az OSA és a kardiovaszkuláris betegségek kapcsolata

Számos korábbi keresztmetszeti vizsgálatból közöltek olyan eredményeket, amelyek felvetették annak lehetőségét, hogy az OSA összefüggést mutatna a koszorúérbetegség előfordulásásval.[230-234] Emellett a legújabb longitudinális vizsgálatok a kezeletlen OSA és az incidens vagy visszatérő kardiovaszkuláris események között is mutattak ki összefüggést.[5, 235-237] Egyes keresztmetszeti vizsgálatok[238-240] szerint az OSA prevalenciája szívelégtelen betegek körében igen magas, 11-37%. Az újonnan diagnosztizált OSA betegek 56%-ában echokardiográfia során balkamrai diasztolés diszfunkció mutatható ki, ami CPAP-kezelés hatására elmúlik.[241] Kisebb klinikai vizsgálatok is megerősítették ezt a megfigyelést; a szívelégtelenségben szenvedő OSA

betegek bal kamrai ejekciós frakciója a CPAP-kezelés bevezetését követően javult.[242, 243] A Sleep Heart Health Study adatai szerint a súlyos OSA-ban szenvedő férfiakban 58%-kal nagyobb eséllyel alakul ki szívelégtelenség, mint a nem apnoes férfiakban, emellett az OSA jelenléte összefüggést mutat az incidens koszorúérbetegséggel is 70 évesnél fiatalabb férfiakban.[244] Egy másik, 10 éves követéses vizsgálatban a kezeletlen súlyos OSA jelenléte férfiakban összefüggést mutatott mind a halálos, mind a nem halálos kimenetelű koszorúér betegséggel.[5]

A bonyolult hemodinamikai, neuroendokrin, vaszkuláris és sejtszintű folyamatok, amelyek a kóros kardiovaszkuláris mechanizmusokat OSA jelenlétében beindítják, intenzív kutatás tárgyát képezik. Egyes teóriák szerint[245] az alvás alatti intermittáló hipoxia-hipercapnia következtében kialakuló szimpatikus idegrendszeri aktiváció, és a hipoxémia-reoxigenizáció miatt létrejövő oxidatív stressz hatására szisztémás gyulladás, endotél diszfunkció és inzulin rezisztencia alakul ki, amely ateroszklerózishoz, magasvérnyomáshoz, hiperlipidémiához, és cukorbetegséghez vezet, ezen utóbbiak pedig elősegítik az OSA kardiovaszkuláris következményeinek kialakulását.[244]

1.3.1.4.5. Az OSA és a cerebrovaszkuláris betegségek kapcsolata

Világszerte évente hozzávetőlegesen 15.3 millió ember szenved el stroke-ot, amely egyharmada halálos kimenetelű.[246] A stroke nemcsak a második vezető halálok, hanem nagymértékben rokkantsághoz, hospitalizációhoz vezet, amellyel rendkívül megnöveli az egyes államok egészségügyi kiadásait.[247] Tudományos vizsgálatok kimutatták, hogy az OSA a stroke számos rizikófaktorával (ateroszklerózis, magasvérnyomás, pitvarfibrilláció, koszorúérbetegség, cukorbetegség) összefüggést mutat.[244, 247-250] Egy vizsgálat szerint kortól, nemtől függetlenül a súlyos OSA jelenléte 2.5-szeresére növeli az iszkémiás stroke rizikóját.[251] A Wisconsin Sleep Cohort keresztmetszeti vizsgálatában azt találták, hogy annak az esélye, hogy valakinek korábban volt strokeja, a közepesen súlyos és súlyos OSA jelenlétében négyszeres volt.[252] Két másik, prospektív vizsgálat pedig arról számolt be, hogy alvásvizsgálatra beutalt betegek körében az OSA jelenléte majdnem kétszeresére növeli a későbbi stroke vagy a halál előfordulásának esélyét.[5, 6] Egy közelmúltban megjelent prospektív, átlagpopuláción végzett tanulmányban arra az eredményre jutottak, hogy a közepesen súlyos és súlyos OSA jelenléte férfiakban háromszorosára növeli az iszkémiás stroke

incidenciáját.[246] Minden egy egységnyi emelkedés a kezdeti AHI-ban 6%-kal növelte a stroke rizikóját.

Az epidemiológiai adatok egybehangzanak azon laboratóriumi kutatások eredményeivel, amelyek az OSA-val összefüggő cerebrovaszkuláris betegség kialakulásának mechanizmusait vizsgálták. Az adatok azt mutatják, hogy az OSA-val összefüggő stresszorok az agyszöveti oxigenizációra, a véráramlás sebességére, a vérellátásra, és az agyi erek autoregulációjára[253] hatva növelhetik a stroke rizikóját.[246] Két vizsgálat is kimutatta, hogy az agyszöveti hemoglobin szaturációjában csökkenés mutatkozik az apnoek során, és a szöveti deoxigenizáció súlyossága korrelál a légzészavar hosszával és a deszaturáció mértékével.[254, 255] Emellett minden apnoe és hipopnoe alkalmával megemelkedik, majd hirtelen leesik a vérnyomás. Ezzel párhuzamosan az agyi véráramlás sebességében is hasonló nagy ingadozás mutatkozik.[256, 257] Az intermittáló hipoxia-reoxigenizáció, az oxidatív stressz az agyi erek károsodásához, endotél diszfunkcióhoz vezet. Ezt támasztja alá egy vizsgálat, amely azt mutatta ki, hogy súlyos OSA betegek agyi ereiben a kísérletes hipotenzióra adott kompenzatórikus véráramlási válasz alacsonyabb volt, mint a kontrollszemélyekben.[253] A hipotézis szerint a csökkent kompenzatórikus véráramlási válasz az endotél és/vagy miogén vaszkuláris válasz érintettségére utal, ami stroke kialakulásának alapjául szolgálhat.

A stroke rizikóját számos más, nem az agyi véráramláshoz köthető tényező is megnöveli OSA betegekben. OSA-ban az intermittáló hipoxia miatti oxidatív stressz által aktivált gyulladás generalizált ***ateroszkleróz***ishoz vezet. OSA-ban szenvedő stroke betegekben az arteria carotis internában az ateroszklerotikus plakkok előfordulása magasabb, mint nem OSA-s stroke betegekben.[258] Több közleményben megállapították, hogy az artéria carotis ultrahang vizsgálata során igazolt szubklinikai ateroszklerózis összefüggést mutat az OSA súlyosságával.[259, 260] A ***pitvarfibrilláció*** jelenléte is körülbelül kétszeresére növeli a stroke rizikóját.[261] Az OSA arritmogén hatását támasztja alá az a megfigyelés, miszerint kezelt OSA betegekben kisebb eséllyel jelentkezik visszatérő pitvarfibrilláció, mint nem kezelt betegekben.[262] A Sleep Heart Health Study adatai szerint a közepesen súlyos és súlyos OSA jelenlétében négyszeresére nő a pitvarfibrilláció előfordulásának esélye.[263]

1.3.1.4.6. Metabolikus változások obstruktív alvási apnoeban

A metabolikus szindróma és az OSA összefüggéseit (különösen az inzulin rezisztenciát és a lipid metabolizmus zavarát) számos vizsgálat kutatta.[264-266] Egyes közlésekben beszámoltak arról, hogy a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek többségének obstruktív alvási apnoeja is van. Egyre több epidemiológiai és klinikai kutatási eredmény utal arra, hogy az OSA független összefüggést mutat a glukózmetabolizmus változásával, és megnöveli a 2-es típusú cukorbetegség kialakulásának esélyét.[267, 268] Az OSA-ban kialakuló metabolikus zavarért a fokozott szimpatikus aktivitást és az intermittáló hipoxiát, és a következményes oxidatív stresszt teszik felelőssé. Az intermittáló hipoxia a vegetatív idegrendszer aktiválódásától függetlenül, szerepet játszik az izomrostok glukózfelvételének csökkenésében,[269] továbbá, felelős a fokozott béta sejt proliferációért és az oxidatív stressz miatti sejthalálért.[270] Emellett az intermittáló hipoxia következtében emelkedik a szérum koleszterin és foszfolipid szint, a trigliceridek és a foszfolipidek bioszintézise fokozódik, és a máj koleszterinfelvétele gátlódik.[271] A májban ezen túlmenően gyulladás és fibrózis jelenik meg. [272-274]

A szimpatikus idegrendszeri aktiváció hatására antiinzularis hormonok választódnak el, ezáltal fokozódik a glikolízis, glukoneogenezis, és csökken az inzulinelválasztás és érzékenység. [275] Az OSA következtében létrejövő gyakori ébredések miatt csökken a lassú hullámú alvásban eltöltött idő, amely csökkenti az inzulinszenzitivitást és kóros glukóztoleranciához vezet.[276, 277]

1.3.1.5. Az obstruktív alvási apnoe dializált betegek körében

Az obstruktív alvási apnoe a krónikus veseelégtelen betegek egy gyakori és fontos társbetegsége.[278, 279] A hemodializált betegekben észlelt prevalenciája a Sleep Heart Health Study adatai szerint négyszerese a normálpopulációs prevalenciának.[280] A súlyos OSA poliszomnográfiás vizsgálattal mért prevalenciája a legfrissebb adatok (Sleep-Score Study) szerint dializált betegek körében 26%, a 4-es és 5-ös stádiumú krónikus veseelégtelen betegekben 22.5%.[281] Egy a közelmúltban megjelent japán keresztmetszeti tanulmányban a nem dializált krónikus veseelégtelen betegekben a közepesen súlyos és súlyos OSA prevalenciája 33% volt. [282]

Az OSA amellett, hogy alvászavart okoz, szerepet játszik a krónikus veseelégtelen betegek kardiovaszkuláris morbiditási és halálozási rizikójának

növelésében.[283, 284] Krónikus veseelégtelen betegekben az alvás alatti hipoxia összefüggést mutat az éjszakai magasvérnyomással, a balkamra hipertrófiával,[285] a szimpatovagális egyensúly felborulásával[286] és a kardiovaszkuláris szövődmények magasabb rizikójával.[287] Egy vizsgálat szerint az alvás alatti hipoxia 1%-os emelkedése a fatális és nem fatális kardiovaszkuláris események incidenciájának 33%-os rizikónövekedését okozza.[288]

Az összetett patomechanizmus, amely az obstruktív alvási apnoe és a kardiovaszkuláris rizikó összefüggésének hátterében meghúzódik, a vesefunkcióval is kapcsolatban állhat.[10] Ezt támasztja alá Kinebuchi és munkatársainak megfigyelése,[289] miszerint OSA betegekben glomeruláris hiperfiltráció észlelhető, amely rövidtávú CPAP-kezelés hatására csökken. Továbbá, a korábban említett japán keresztmetszeti tanulmány adatai szerint nem dializált krónikus veseelégtelen betegekben korra, cukorbetegségre és testtömeg indexre való korrekció után a vesefunkció minden 10ml/perc-es egységenkénti csökkenése az OSA jelenlétének rizikóját 42%-kal növeli.[282] Ezen eredmények alapján felvetődik, hogy az OSA a vesefunkció progressziójának rizikófaktora lehet. Ugyanakkor az OSA és a proteinuria összefüggésének tekintetében ellentmondó eredmények jelentek meg,[290, 291] de inkább mellette szól, hogy egyes közlések szerint CPAP-kezelés hatására a proteinuria mértéke csökken.[292, 293]

A krónikus veseelégtelen betegekben előforduló OSA patogenezisében felmerült az urémiás toxinok szerepe, amit egyes vizsgálatok eredményei alátámasztani látszanak. Azt találták, hogy az éjszakai hemodialízis[294] és a „cycler assisted” peritoneális dialízis[295] a konvencionális hemodialízishez képest csökkentette az OSA súlyosságát és előfordulását, amit ezen terápiákban az urémiás toxinok hatékonyabb eltávolításával magyaráztak. Ugyanakkor, újabb vizsgálatok azt mutatták ki, hogy a predializált krónikus veseelégtelen betegekben, akikben kisebb mértékű az urémia, mint dializált betegekben, szintén magas az OSA prevalenciája.[296, 297]

Az OSA megjelenése veseelégtelen betegekben különbözik az átlagpopulációban leírtaktól.[298] Az idősebb életkor, a férfi nem, és a nagyobb tesstömegindex az OSA ismert rizikófaktorai az átlagpopulációban, azonban krónikus veseelégtelen betegekben vagy nem találtak összefüggést, vagy csak gyenge összefüggést írtak le ezen hagyományos rizikófaktorok (kor, nem, testtömeg index) és

az OSA jelenléte között.[299, 300] Egy nemrégen megjelent tanulmány szerint a veseelégtelen OSA betegek testtömeg indexe szignifikánsan alacsonyabb, mint nem vesebeteg társaiké, ugyanakkor a nemek arányában és az életkorban nem mutatható ki különbség a két betegcsoport között.[298] Amint azt már néhány vizsgálat[301] megállapította, a túltápláltság dializált betegekben nem rizikófaktor, hanem protektív tényező, vagyis nem az átlagpopulációból ismert U-alakú összefüggést[302] mutatja a halálozással, hanem lineárisat,[301] tehát dializált betegekben az alacsonyabb testtömeg index növeli a halálozási rizikót, a magasabb pedig csökkenti azt.[28] Ez a reverz epidemiológia, úgy tűnik, az obstruktív apnoes krónikus veseelégtelen betegekre is igaz. Ugyanakkor, vannak ezen betegpopulációra jellemző, speciális tényezők, amelyek nagyobb szerepet kapnak az OSA patogenezisében, mint például a gyakori hiperhidrált állapot miatt fellépő felső légúti szűkület.[303] Továbbá, noha az apnoek többsége obstruktív,[280, 304, 305] sok alvási apnoes végstádiumú vesebeteg szenved centrális vagy kevert apnoeban is egyúttal,[294, 295, 299, 300, 306] és bennük több centrális apnoe és kevesebb obstruktív apnoe fordul elő, mint a nem vesebeteg OSA betegekben.[298] Ezáltal megváltozhat a horkolás mintázata és intenzitása, vagyis ezen betegek ritkábban panaszkodnak horkolásról, észlelt apnoeról, s ha horkolnak, horkolásuk kevésbé hangos.[298] Az OSA-s vesebetegek körében ritkábban fordul elő reggeli fejfájás a nem vesebeteg OSA-sokhoz képest.[298] Ezen túlmenően, az OSA-n kívül számos egyéb oka is lehet egy végstádiumú vesebeteg nappali álmosságának,[307] amely nem feltétlenül az apnoe jele ezen betegcsoportban, hanem például egyéb alvászavarok, mint az inszomnia vagy a nyugtalan láb szindróma[308, 309] módosíthatják a klinikai megjelenést. Erre utal az is, hogy ezen betegek körében gyakoribb a PLMS (periodic limb movement in sleep, alvás alatti periódikus lábmozgás) előfordulása, és alvásuk során több periódikus lábmozgással összefüggő mikroébredést élnek meg, ráadásul, az alvás alatti összes ébredés száma is több.[298] Emellett az alváshatékonyság is alacsonyabb, ezen betegekben nagyobb a NREM (non-rapid eye movement) 2-es stádium aránya.[298] A végstádiumú veseelégtelen OSA betegeknek nagyobb az alváshiánya és szaggatottabb az alvása, mint a nem veseelégtelen OSA betegeknek.[298] Az alvási alatti eseményeknek hatása van az ébren töltött időre is; a nappali álmosság gyakori, és multifaktoriális etiológiájú panasz végstádiumú vesebetegekben.[307] Néhány vizsgálat gyenge összefüggést mutatott ki a kifejezett nappali álmosság és az alvási apnoe között krónikus vesebetegekben,

ugyanakkor az álmosságot számos más tényező, például társbetegségek, gyógyszerek, és maga az urémia is előidézheti.

Krónikus veseelégtelen betegek körében tehát igen gyakori az obstruktív alvási apnoe, amely atípusos formában, enyhébb panaszokkal, és gyakran centrális apnoeval együtt jelentkezik, de a vesebetegek kardiovaszkuláris morbiditási és mortalitási rizikójára hatással bírhat.

1.3.1.6. Az obstruktív alvási apnoe vesetranszplantált betegek körében

A vesetranszplantált betegek körében előforduló obstruktív alvási apnoeról a közelmúltig kevés tudományos adat állt rendelkezésre. Néhány esettanulmány hívta fel először a figyelmet arra, hogy az OSA javulhat, esetleg elmúlhat vesetranszplantációt követően.[310, 311] Az első longitudinális, poliszomnográfiát alkalmazó eset sorozat tanulmány eredményeit Beecroft és munkatársai közölték.[312] Transzplantációs várólistán lévő betegeket (n=18) magába foglaló vizsgálatuk során az OSA prevalenciáját 63%-nak találták, és a 11 OSA-s betegből mindössze 3 esetében észleltek szignifikáns javulást az AHI-ban vesetranszplantáció után.

Az első nagy esetszámú keresztmetszeti felmérése az OSA előfordulásának vesetranszplantált betegpopulációban munkacsoportunk nevéhez fűződik. A kérdőíves (Berlin-kérdőv) felmérés szerint egyetemünk transzplantációs centrumának betegeinek körében az OSA-ra magas rizikójú betegek prevalenciája 27% volt, ami hasonlónak bizonyult a várólistás dializált betegekben észlelt prevalenciához.[3] Diaz-Altauri és munkatársai 47 vesetranszplantált betegben poligráfiával vizsgálták az OSA előfordulását, és eredményeik megerősítették a munkacsoportunk által leírt magas prevalenciát.[313] Azonban egy olasz munkacsoport a fentiekkel ellentmondó eredményeket közölt. Felmérésükben az olasz vesetranszplantált betegekben az OSA poligráfiával mért előfordulása nem különbözött az átlagpopulációban mért értéktől.[314]

Transzplantált betegek alvászavarinak vizsgálata során munkacsoportunk egy érdekes, figyelemfelhívó megfigyelést is tett; miszerint az obstruktív alvási apnoe az OSA-ra magas rizikójú transzplantált nőbetegek körében a vesegraft elvesztésének független előrejelzője lehet.[10]

További, nagy esetszámú poliszomnográfiás vizsgálatok szükségesek az OSA prevalenciájának pontosabb meghatározásához vesetranszplantált betegek körében. Emellett longitudinális vizsgálatokra lenne szükség annak eldöntésére, hogy az OSA

doi:10.14753/SE.2013.1860

hozzájárul-e a krónikus veseelégtelenség progressziójához, a vesegraft elvesztéséhez, a magas kardiovaszkulársi morbiditáshoz, és mortalitáshoz vesetranszplantált betegekben. Ezen túlmenően, a CPAP-kezelés hosszútávú hatásairól sem tudunk semmit vesetranszplantált betegekben.

doi:10.14753/SE.2013.1860

1.3.2. Alvás alatti periódikus lábmozgás

1.3.2.1. A PLM, PLMS és PLMD definíciója, diagnosztikája

Az alvás alatti periódikus lábmozgás (PLMS, periodic limb movements in sleep) az alvászavarok közé tartozik, diagnózisa „alváslaboratóriumi" azaz poliszomnográfia során objektíven, számszerűleg meghatározható. Maga az alvás alatti végtagmozgás definíció szerint egy hirtelen fellépő EMG aktivitás (lehet két, vagy egyoldali) az alsó végtag körülírt izomcsoportjaiban (főként, de nem kizárólag a musculus tibialis anteriorban), mely a kalibrációs amplitúdó minimum 25%-át eléri és 0.5-5 másodpercig tart.[315, 316] A legalább 4 lábmozgásból álló végtagmozgás sorozatot, amelyben az egyes lábmozgások között 5-90 másodperces időintervallum van, periódikus lábmozgásnak (PLM) nevezzük. Egy PLM szekvencia a PLM kezdetétől a következő PLM kezdetéig tart. A PLM-ek megjelenése az 1. és 2. alvásstádiumokra jellemző, míg a lassú hullámú mélyalvásban alig, REM-ben (Rapid Eye Movement, Gyors szemmozgás) pedig csak REM-függő magatartászavar (REM behavior disorder, RBD) esetében láthatóak.[317] A PLM epizódok eloszlása az alvás folyamán nem egyenletes, gyakorisága az alvás kezdetétől a végéig fokozatosan csökken.[318] A PLM-ek számát alvásóránként PLM indexnek (PLMI) nevezzük. Ha a PLMI≥5óra akkor PLMS-ről beszélünk. Súlyossága szerint megkülönböztetünk enyhe: 15/óra>PLMI>5/óra, középsúlyos: 25/óra>PLMI>15/óra, és súlyos: PLMI>25/óra PLMS-t. Az alvás során a végtagmozgásokat ébredés, vagy mikroébredés kísérheti, ami egy ponton túl az alvásstruktúra széttöredezéséhez, az alvásminőség romlásához, végső soron nappali tünetek (pl. nappali álmosság) kialakulásához vezethet.[319, 320] Ha a nappali tünetek és a PLMS jelenléte között oki kapcsolat feltételezhető (a nappali tüneteket nem más betegség vagy gyógyszer okozza), akkor alvás alatti periódikus lábmozgás zavarról (Periodic Limb Movement Disease, PLMD) beszélünk, amely már kezelést igénylő állapot.[321] PLMS diagnózisának arany standardja a poliszomnográfiás vizsgálat. A diagnózist nehezítheti, hogy a PLMI alvásról alvásra nagy variabilitást mutat.[322] A klinikai interjú és a kérdőívek (pl. Athen Inszomnia Skála (AIS), Epworth Álmosság Skála (ESS)) leginkább a nappali következményeket képesek felmérni, ugyanakkor, poliszomnográfiás vizsgálat nélkül még a súlyos PLMS is rejtve maradhat, ha nem jár nappali tünetekkel.

1.3.2.2. A PLMS epidemiológiája

A PLMS előfordulásáról átlagpopulációban sokáig kevés megbízható adat állt rendelkezésre, hiszen nagy populációs mintán poliszomnográfiás vizsgálatot kell végezni hozzá, ami drága, időigényes, és a vizsgálati alany számára kényelmetlenséggel járó folyamat.[323] Évtizedekkel ezelőtti közlések alapján a PLMS prevalenciája átlagpopulációban 5-11%-ra becsülhető.[319, 324, 325] Három évvel ezelőtt jelent meg az eddigi legnagyobb esetszámú, átlagpopulációs epidemiológiai tanulmány. 592 fő bevonásával standard kritériumok szerint, poliszomnográfiával mérték a PLMS (PLMI≥15/óra) előfordulását, ami 7.6%-nak bizonyult.[326]

PLMS gyakori krónikus vesebetegekben. Dializált betegek körében 40-70%-ra becsülik a prevalanciáját.[279, 309, 326, 327] Ebben a betegcsoportban maga a PLMI is lényegesen magasabb, mint az átlagpopulációban, és gyakoribb a középsúlyos és a súlyos PLMS diagnózisa.[279, 328] Vesetranszplantált betegekben az elmúlt évekig kevés tanulmány foglalkozott a PLMS előfordulásával. Beecroft és munkatársai 18 várólistás dializált beteg követése során a PLMI transzplantációt követő szignifikáns csökkenéséről számoltak be.[329] Munkacsoportunk nemrég közölt vizsgálatában[330] a várólistás dializált betegek körében 42%-nak, míg vesetranszplantáltak körében 27%-nak írta le a közepesen súlyos és a súlyos PLMS előfordulását. A súlyos PLMS aránya kétszer nagyobb volt a dializált, mint a vesetranszplantált betegcsoportban. Emellett a súlyos PLMS jelenléte a dohányzással, férfi nemmel és a korral mutatott független kapcsolatot ebben a vizsgálatban.

1.3.2.3. A PLMS patofiziológiája

A PLMS létrejöttében több idegrendszeri terület, és patofiziológiai mechanizmus vesz részt.[323] Képalkotó vizsgálatok kimutatták, hogy PLMS-ben a striatumban (leginkább a putamenben) a dopamin kötődése a posztszinaptikus D2 receptorokhoz csökken, ami nem neuronpusztulásra, inkább funkciózavarra utal.[331-333] A funkciózavar okát így elsődlegesen nem a kéregben, hanem szubkortikálisan és a kortikospinális pályák szintjén kell keresni. A PLMS-es betegek mono- és poliszinaptikus reflexeinek vizsgálata a gerincvelő egyes szegmentjeinek fokozott excitábilitására utal, ami a gerincvelői pályák megváltozott funkcióját feltételezi. [334-336] Emellett PLMS-ben kóros agytörzsi reflexek is észlelhetőek, [337, 338] és a PLMS-ben leírt autonóm aktiváció szintén a gerincvelő és a szubkortikális struktúrák szerepére utal.[339, 340]

Genetikai vizsgálatok szerint a 6-os kromoszómán elhelyezkedő BTBD9 variáns jelenléte az emberi genomban fogékonnyá tesz PLMS-re (és Nyugtalan láb szindrómára).[341] A variáns jelenléte összefüggést mutat az alacsonyabb ferritin szinttel, ami a vashiánynak a PLMS patogenezisében felmerülő szerepére utalhat.

1.3.2.4. A PLMS-sel kapcsolatban álló tényezők

Az elmúlt évek kutatásai révén ma már többet tudunk a PLMS-sel kapcsolatot mutató tényezőkről, amelyek ismerete hozzájárul a PLMS pathomechanizmusának felderítéséhez. Az alvás alatti periódikus lábmozgászavar prevalenciája az ***életkor***ral fokozatosan nő. Gyermekekben a PLMS ritka (1.2%),[342] főleg más alvászavarokhoz, betegségekhez társul. A fiatal felnőttek és középkorúak körében a PLMS prevalenciája, 5-6%, míg az idősebb korosztályban 45%,[343, 344] idős nők körében pedig 52%.[345] Az idősebbekben a magas PLMI legtöbbször nem jár más alvászavarral.[324 , 343, 346]

A PLMS megjelenésében az ***öröklődés***nek, a származásnak is lehet szerepe. Két vizsgálat is talált rasszbeli különbségeket ezen alvászavar előfordulásában a kaukázusi és az afro-amerikai ***rassz*** között, míg a többi nagyobb rasszról nincs adat ebben a témában. Egy nagy esetszámú felnőtt vizsgálatban[326] kimutatták, hogy az afro-amerikaiak körében kisebb a PLMS (PLMI≥15/óra) előfordulása a kaukázusi rasszhoz képest (4,3% és 9,3%). Gyermekek esetében egy másik vizsgálat hasonló eredményre jutott.[347] Az alvásfüggő légzészavarra való korrekció után a kaukázusi rasszba tartozás 9.5-szeres PLMS rizikónövekedéssel járt együtt a kaukázusi gyerekekben az afro-amerikaiakhoz képest. A magyarországi legnagyobb kisebbség, a cigányság körében az alvászavarok, köztük a PLMS előfordulásáról tudomásom szerint nem történt felmérés.

A PLMS gyakran együtt jár ***egyéb alvászavarok***kal. Prevalenciája nyugtalan láb szindrómában (RLS, restless legs syndrome) 80-90%,[323] REM viselkedészavarban 70%,[348, 349] narkolepsziában 45-60%,[350, 351] inszomniások körében 1-15%. Míg az RLS-es betegek 80-90%-ában megtalálható a PLMS, addig a PLMS-es betegek csupán 30%-a szenved RLS-től. A PLMS gyakran előfordul (20-30%) OSA-s betegek körében az apnoés szakaszhoz szorosan kapcsolódva, illetve attól függetlenül is. Az OSA CPAP-pal történő kezelése során a PLMI[352, 353] az apnoe súlyosságának függvényében vagy emelkedik, vagy csökken. Középsúlyos és súlyos OSA esetében a kezelés hatására a PLMI-ben növekedés detektálható, mert a súlyos légzészavar elfedheti a PLMS-t, ami a CPAP használatával felszínre kerül. Enyhe OSA-ban viszont, elképzelhető, hogy a

PLMS a légzési efforthoz csatlakozik, így az ok megszüntetésével a lábmozgások is elmaradnak.[353]

A PLMS és a ***mentális zavarok*** összefüggéséről is készültek tanulmányok,[354-356] amelyek arra mutatnak rá, hogy kortól, elhízástól és nappali álmosságtól függetlenül a kezeletlen PLM növeli az esélyét a szignifikáns pszichés zavarok, mint depresszió, szorongás előfordulásának. Ugyanakkor az inszomnia nem hagyható ki ebből a feltételezett PLMS-depresszió tengelyből tekintettel a depresszió és az inszomnia ismert összefüggésére.[357] Elképzelhető, hogy a PLMS az inszomnia egyidejű fennállása miatt játszik szerepet a depresszív tünetek megjelenésében. További vizsgálatokra van szükség a depresszió, inszomnia és a PLMS kapcsolatának alaposabb megismeréséhez.

A PLMS és a ***Parkinson-kór*** közös vonása, hogy mindkettő a központi idegrendszeri dopamin rendszer zavarával összefüggésbe hozható állapot, ezért felmerül annak a lehetősége, hogy együtt is előfordulnak (mint a PLMS és a nyugtalan láb szindróma esetében).[323] Kis esetszámú vizsgálatok eredményei alapján feltételezhető, hogy a PLMS prevalenciája Parkinson-kóros betegek körében magas. Ezt támasztja alá egy régebbi tanulmány,[358] amely 11 Parkinson-kóros betegben kimutatta, hogy a striatum dopaminerg idegsejtjeinek csökkenése és a PLMS-ek száma között szignifikáns összefüggés van. Egy német munkacsoport a Parkinson-kóros betegekben (n=10) emelkedett PLM indexet talált a korban illesztett normál kontrollokkal (n=10) szemben.[359] Egy francia vizsgálatban a Parkinson-kórban szenvedő betegek 17%-ában írtak le 15 feletti PLM indexet a normál kontrollok 8%-ához képest. Egy másik vizsgálatban a Parkinson-kórnak egy ritka, álláskor és járáskor a törzs flexiójával járó formájában (camptocormia) a PLMS előfordulása még magasabb, 42% volt. A PLMS jelenléte ezen betegcsoportban nem jár alvásminőség romlással vagy fokozott nappali álmossággal.[323]

1.3.2.5. A PLMS gyakorlati jelentősége

1.3.2.5.1. Szubjektív alvásminőség, nappali tünetek

A PLMS jelenléte és a nappali álmosság között nem egyértelmű a kapcsolat. Egyes irodalmi adatok szerint idősekben a PLMS nem mutat összefüggést a nappali álmossággal,[360] míg a fiatalabb generációban igen.[354] A szubjektív alvásminőség és a PLMS közötti összefüggés tekintetében az irodalmi adatok szintén ellentmondásosak. Egyes közlések szerint gyenge, de szignifikáns összefüggés mutatható ki ebben a kérdésben, [320, 346] ugyanakkor létezik olyan vizsgálat is amely ezt nem erősíti meg.[356, 361]

A nappali tünetek és PLMI közötti potenciális összefüggést számtalan kutatás firtatta.[320, 346, 356, 362-364] Egy vizsgálat szerint a 10/óránál magasabb PLMI jelenléte kicsi, de szignifikáns hatást fejt ki a szubjektv alvásminőségre különösen középkorú férfiak esetében,[346] ugyanakkor több tanulmány egybehangzóan állítja, hogy nincs összefüggés a PLMI és a nappali álmosság [356, 362-364] vagy az alvás minősége között.[320]

1.3.2.5.2. A PLMS és kardiovaszkuláris betegségek összefüggése

A PLMS és az emelkedett kardiovaszkuláris rizikó közötti összefüggés lehetőségét irodalmi összefoglaló tanulmányok sora veti fel,[365, 366]mivel egyre több bizonyíték utal a PLMS és a magas vérnyomás, illetve a szívelégtelenség közötti potenciális összefüggésre.[367-369] (Mivel nyugtalan láb szindrómások (RLS) körében igen gyakori a PLMS előfordulása, több vizsgálatot, amit a következő sorokban ismertetek, RLS-es betegeken végeztek.) Sokfajta lehetséges magyarázat lát napvilágot arra vonatkozólag, hogy a PLMS jelenléte milyen élettani mechanizmus útján növeli a kardiovaszkuláris rizikót. Egy széles körben elfogadott teória szerint a PLMS-es epizódokhoz ismétlődő szimpatikus aktiváció társul, melynek közvetlen jele a PLMS epizódokat 1-3 szívciklussal megelőzően kezdődő és 4 ciklussal utána lecsengő szívfrekvencia[370-372] növekedés illetve a lábmozgás megjelenése után mérhető szignifikáns vérnyomás emelkedés.[339, 373, 374] Ha a betegben a PLMS mikroébredésekkel jár együtt, a vérnyomás nagyobb mértékben emelkedik.[373, 374] Egyes kutatások szerint RLS-es betegekben a PLMS súlyosságával arányosan nő a magasvérnyomás megjelenésének valószínűsége,[375] és a súlyosabb magasvérnyomású betegek körében nagyobb a PLMS prevalenciája.[376] Pennestri közlése szerint a PLMS-sel egybeeső vérnyomásemelkedés mértéke idősebbekben magasabb, illetve azon egyénekben,

akiknek hosszabb ideje vannak RLS-es tünetei.[373] Sforza és munkatársainak vizsgálata[371] szerint a szívfrekvencia gyorsulása is akkor a legnagyobb, ha a PLMS látható EEG mikroébredéssel jár együtt. Ezt EEG spektrálanalízissel is igazolták, amely azt is kimutatta, hogy rövid téta és delta hullám kisülések jelennek meg PLMS alatt akkor is, ha az nem jár látható mikroébredéssel. A kutatók az analízisek alapján felvetették, hogy a mikroébredéseknek egyfajta hierarchiája létezne, mely az autonóm ébredéssel kezdődik, delta, téta, majd alfa aktivitásban manifesztálódik, végül kortikális ébredéshez vezet. Arra a kérdésre, hogy a szimpatikus aktiváció vajon PLMS-specifikus-e, vagy minden, alvás alatti mozgás során megjelenik, Guggisberg és munkatársai adtak választ. Vizsgálatuk[377] során kimutatták, hogy a szimpatikus aktivitásfokozódás jelentősebb PLMS-ben, mint más alvás alatti mozgástípusokban.

Az éjszakai ciklikus szimpatikus hiperaktivációk a PLMS-es egyénben hosszú távon nappali vérnyomásemelkedésben manifesztálódnak, amelynek tartós fennállása bal kamra hipertrófiához, szívelégtelenséghez vezethet. Kutatások szerint a PLMS összefüggést mutat a magasabb nappali vérnyomással, és ennek a fordítottja is igaz, a nappali magasvérnyomás összefüggést mutat a magasabb PLMI-vel. Egy közlés szerint az esszenciális magasvérnyomású betegek körében a PLMS előfordulása 18% volt, és kortól, nemtől, elhízástól, dohányzástól, apnoetól függetlenül a súlyosabb magasvérnyomás nagyobb PLMS előfordulással járt együtt.[376] Ennek a fordítottját vizsgálták Billars és munkatársai egy másik, nagy esetszámú tanulmányban, amelyben kimutatták számos ismert magasvérnyomás rizikótényezőre való korrekció után, hogy a harmincnál magasabb PLM indexű betegek körében kétszeres eséllyel fordul elő magasvérnyomás.[378]

A szimpatikus hiperaktiváció magasvérnyomás jelenléte nélkül is ateroszklerotikus plakkok kialakulásához, azok rupturájához és következményes szív-és érrendszeri betegséghez vezet.[379] Egy nemrégen közölt nagy esetszámú (n=2911) négy éves követéses vizsgálat szerint életkorra és BMI-re történt korrekció után a harminc feletti PLMI a szívkoszorúér betegség kialakulásának esélyét idős férfiakban 1.31-szeresére növelte az 5/óra alatti PLM indexű társaikhoz képest.[380] Mindezek mellett felmerül egy egyszerűbb magyarázat is a PLMS és a kardiovaszkuláris betegségek kapcsolatára, amely szerint a PLMS-sel összefüggést mutató társbetegségek, mint

szívelégtelenség, veseelégtelenség, obstruktív alvási apnoe szindróma, nyugtalan láb szindróma vagy inszomnia növelik meg a betegek kardiovaszkuláris rizikóját.

A PLMS/RLS és a kardiovaszkuláris betegségek közötti összefüggések alaposabb megismeréséhez, ok-okozati viszonyok megállapításához jól tervezett epidemiológiai és laboratóriumi, és állatmodell vizsgálatok szükségesek, hiszen az eddigi vizsgálatokban a sok közös tényező megnehezíti egyértelmű következtetések levonását. Az egyik érdekes és feltérképezendő kérdés például, hogy a PLMS kezelésének hatására csökken-e a mikroébredések száma, ezáltal csökken-e kardiovaszkuláris rizikó.

1.3.2.5.3. A PLMS és a cerebrovaszkuláris betegségek összefüggése

Mivel a PLMS és magasvérnyomás, szívelégtelenség és kardiovaszkuláris rizikó közötti összefüggésre egyre több tudományos bizonyíték utal, jogosnak tűnik a stroke, vagyis a cerebrovaszkuláris rizikó és a PLMS közötti összefüggés felvetése. Az irodalomban kevés tudományos adat található ebben a témában.

A stroke után megjelenő PLMS-ről két esettanulmányt közöltek. Mindegyik esetben a féloldali idegrendszeri lézióknak (bal corona radiata,[381] baloldali pallidum[382]) megfelelően a PLMS a kontralaterális oldali lábban jelentkezett néhány nappal a stroke után. Egy másik tanulmányban[383] 19 stroke-os anamnézisű betegben és 5 normál kontrollban vizsgálták a PLMS előfordulását. A korábban stroke-ot kapott betegek majdnem felében találtak 5 feletti PLMS indexet szemben a kontrollcsoporttal (PLMI átlag: 11.7±3.4 vs 1.9± 0.7). Ezekben a vizsgálatokban a PLMS, mint a stroke egy tünete, következménye szerepelt, vagy fordítva, a stroke-ot úgy tekinthetjük, mint a PLMS kialakulásának egy etiológiai faktorát. Arra a kérdésre, hogy a PLMS jelenléte növeli-e a cerebrovaszkuláris rizikót, vagyis a stroke esélyét, egy a közelmúltban megjelent nagy esetszámú (n=2911) 4 éves követéses vizsgálatban kerestek választ. Eredményeik szerint a PLMI és az agyérrendszeri rizikó között nem találtak összefüggést a vizsgálati populációjukban, azaz idősebb férfiak (>65év) körében.[380]
Ezen vizsgálat eredménye azonban nem általánosítható. Tudomásom szerint még nem jelent meg olyan átlagpopulációs tanulmány, amely kielégítő választ adhatna a fentebb feltett tudományos kérdésre. Logikus következtetésnek tűnik azonban, hogy ha a PLMS-sel együttjáró szimpatikus hiperaktiváció teóriáját elfogadjuk, az aterogén hatás

miatt a PLMS jelenlétében nemcsak a kardiovaszkuláris, hanem a cerebrovaszkuláris rizikó is növekszik.

1.3.2.5.4. A PLMS és a veseelégtelenség kapcsolata

Veseelégtelen betegekben keveset tudunk a PLMS jelentőségéről, a vele kapcsolatot mutató tényezőkről. A témában napjainkig megjelent egyetlen tanulmányban Benz és munkatársai dializált betegek túlélési idejét hasonlították össze a PLM index függvényében. Húsz alatti PLMI esetén a húsz hónapos túlélés meghaladta a 90%-ot, míg húsz feletti PLMI esetében ez csak 50% volt. 80/óra feletti PLMI 6 hónapra csökkentette az átlagos túlélést.[384] Bár a halál okáról nem gyűjtöttek adatot, a szerzők feltételezték, hogy a PLMS okozta alvásfragmentáció, illetve az ezzel járó kardiovaszkuláris terhelés vezethetett a betegek emelkedett mortalitásához. A PLMS és a kardiovaszkuláris rizikó összefüggését vesetranszplantált betegek körében a szakirodalomban ezidáig egyetlen tanulmány elemezte, és ez munkacsoportunk egyik nemrégiben megjelent közleménye.[330] Megfigyeléseink szerint várólistás dializált betegeink körében (n=50) nagy arányban fordult elő (32%) súlyos PLMS (PLMI>15/óra), és a PLMS jelenléte független összefüggést mutatott a megemelkedett kardio- és cerebrovaszkuláris rizikóval. A 100 betegből álló transzplantált populációban, ahol kevesebb volt a súlyos PLMS aránya (16%), a statisztikai erő hiánya miatt ez az összefüggés nem szignifikáns, de egyértelműen trendszerű volt.

Krónikus dializált betegek körében a súlyos PLMS gyakori, és jelenléte növeli a betegek kardio-és cerebrovaszkuláris rizikóját, és összefüggést mutat a halálozással. Vesetranszplantált betegek körében a súlyos PLMS aránya kevesebb, mint dializált betegekben. Nagyobb esetszámú prospektív vizsgálatra van szükség a kardiovaszkuláris rizikóval kapcsolatos trendszerű összefüggés igazolásához, és a mortalitással való kapcsolat kimutatásához.

doi:10.14753/SE.2013.1860

1.3.3. Inszomnia

1.3.3.1. Az inszomnia definíciója, diagnózisa

Az inszomnia olyan alvászavar, melyben elalvási nehézség (elalvási inszomnia), alvásfenntartási zavar (átalvási inszomnia), koraibb ébredés, vagy rossz alvásminőség (nem-pihentető alvás) van jelen,[385, 386] és ezek a nappali teljesítmény romlásához, kimerültséghez, nappali álmossághoz vezetnek.[387] Az inszomniát többféleképpen értelmezhetjük aszerint, hogy milyen a klinikai kép; lehet panasz (az alvás minőségéhez vagy mennyiségéhez kapcsolódóan), vagy tünet (egy alvászavar vagy egy testi vagy lelki betegség része), vagy egy tünetcsoport, azaz diagnosztizált alvászavar (primer vagy szekunder inszomnia). A DSM-IV-ben (Mentális betegségek diagnosztikai és statisztikai kézikönyve-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV)) megfogalmazott definíció szerint a tartósan fennálló (perzisztens) inszomnia alapvető jellemzői a következők: egy meghatározó inszomniás panasz legalább egy hónapig tartó fennállása, amely komoly szenvedést vagy működési zavart okoz a szociális, szakmai vagy a hétköznapi élet területén. Az egy hónapnál rövidebb ideig fennálló tünetek esetén átmeneti inszomniáról beszélünk. A perzisztens inszomnián belül a 3-6 hónapnál rövidebb ideig tartó tünetek esetén szubakut, a 6 hónapnál hosszabb ideig tartó tünetek esetén krónikus inszomniát állapítunk meg. A DSM-IV-ben megkülönböztetnek elsődleges és mádodlagos inszomniát. A másodlagos inszomnia valamely mentális vagy szomatikus betegség, gyógyszeres kezelés, vagy alvászavar (OSA, RLS) fennállása következtében alakul ki. A másodlagos inszomnia kifejezés használatát helyettesítendő, 2005-ben konszenzus konferencián bevezették a „komorbid inszomnia”-t. Erre azért volt szükség, mert úgy gondolták, ha az állapotot „szekunder inszomnia”-nak hívják, kevesebb beteg kap megfelelő kezelést az alvászavarára. Az új nevezéktan egyben paradigmaváltást is jelent: a komorbid inszomnia ugyanis nem egyszerűen egy másik betegség vagy állapot tünete, hanem egy külön entitássá vált.[388] Az alvásorvoslásban másfajta, ennél részletesebb klasszifikációs rendszert használnak, amely több segítséget nyújt a differenciáldiagnosztikában (Intenational Classification of Sleep Disorders ICSD-2)).

1.3.3.2. Az inszomnia prevalenciája

Amióta az elmúlt évtized során kifejlesztettek olyan kérdőíveket (SLEEP-EVAL [389-392], Athén Inszomnia Skála-AIS[393, 394]), amelyek az inszomnia diagnosztikus kritériumain alapulnak (DSM-IV, és a Betegségek Nemzetközi Osztályozása-10 (BNO-10)), lehetővé vált a nagyobb epidemiológiai vizsgálatok eredményeinek összehasonlítása, a betegség prevalenciájának pontosabb meghatározása. A standard kritériumok alapján a krónikus inszomnia prevalenciája az átlagpopulációban 5-10%.[395, 396] A magyarok körében is hasonló a betegség előfordulása, 9.2% (Hungarostudy 2002).[397] Az inszomnia előfordulása másfél-kétszer nagyobb nők, mint férfiak körében, emellett az életkor előrehaladtával is nő az inszomniás panaszok gyakorisága.[398] Ezen utóbbi megfigyelés mögött egyes elképzelések szerint részben az állhat, hogy a kor előrehaladtával az alvás minősége romlik, de idős emberekben az alvást még számos egyéb, az időskorral összefüggő tényező is meghatározza, mint a pszichiátriai és szomatikus betegségek gyakoribb előfordulása, a krónikus fájdalom vagy az inaktivitás.[386]

1.3.3.3. Az inszomnia tünetei

Az inszomnia éjszakai tünetei, az alvási elégtelenség megnyilvánulásai: elalvási vagy átalvási zavar, korai ébredés, nem pihentető alvás. Az alvási elégtelenség kialakulásában a sok, éberségfokozó, ébresztő hatású inger, és a lassú hullámú alvás szabályozásának gyengesége játszik szerepet.

Az inszomnia súlyosságát és klinikai jelentőségét leginkább a nappali tünetek határozzák meg. A leggyakoribb nappali tünetek a következők: nappali álmosság, fáradtság, nyomott hangulat, szorongás, ingerlékenység, kevés energia, memóriazavar, figyelem- és koncentrációzavar, pszichomotoros és kognitív zavar.[399-401] Ezen tüneteknek azonban nem mindegyikét éli meg minden beteg, sőt, igen heterogén a tünetek előfordulása. Vannak olyan betegcsoportok, mint például a középkorú inszomniások, akik nem feltétlenül álmosak nappal, míg másoknál ez lehet a vezető tünet. Főleg azon betegeknél figyeltek meg kifejezett nappali álmosságot, akiknél az inszomnia más testi-lelki állapotokhoz kapcsolódott (pl. OSA-hoz, reumatoid artritiszhez).[402, 403] Az objektíven mért nappali álmosság és az inszomnia súlyossága között a legtöbb vizsgálat nem talált összefüggést.[403-405] Az inszomniások körében gyakori panasz a pszichomotoros és kognitív deficit,[406] ugyanakkor egyes vizsgálatok

kimutatták, hogy a kognitiv és pszichomotors diszfunkciót mérő legtöbb objektív tesztben nem volt különbség krónikus inszomniások, és nem inszomniások között.[406, 407]

A hangulatzavar és az inszomnia összefüggését számos prospektív vizsgálatban kutatták. Az eredmények azt mutatják, hogy az inszomnia jelenléte a depresszió, szorongás, öngyilkosság rizikóját 2-5-szörösére növeli.[144, 408, 409] A témában legfrissebb metaanalízis szerint a nem depressziós emberek körében az inszomnia jelenléte kétszeresére növeli a későbbi depresszió kialakulásának esélyét. [410]

A szorongás gyakori inszomniás panasz. Kimutatták, hogy a krónikus inszomnia megléte szignifikáns összefüggésben áll a szorongásos zavarok előfordulásával.[411] Érdekes, hogy a gyermekek körében az alvási nehézségek a szülői szorongásos zavarokkal mutatnak független összefüggést.[412]

1.3.3.4. Az inszomnia kezelése

A kezelés három pillére az alapbetegség és a háttértényezők kezelése, a nem gyógyszeres terápiás módok alkalmazása, és szükség szerint célzottan gyógyszerek adása. Nem gyógyszeres kezelési módok: alváshigiénés oktatás, fényterápia, kognitív viselkedésterápia. Gyógyszeres kezelés: benzodiazepinek (BZD), BZD receptor agonisták, nem BZD típusú BZD agonisták, melatonin, melatonin-agonisták, szedatív hatású antidepresszánsok. A sokféle elérhető terápiás lehetőség közül a BZD agonisták és a kognitív viselkedésterápia azok, amelyek használatát a legtöbb empírikus evidencia támasztja alá.[413] A BZD agonisták elérhetőek, és hatásosak az inszomnia rövid távú kezelésében, azonban, mint az altatószereknek általában, számos mellékhatásuk ismert, és hosszú távon kerülendő a szedésük. A kognitív viselkedésterápia igen hatékony kezelése a krónikus inszomniának. Időigényesebb a gyógyszeres kezelésnél, de tartós hatású és a betegek körében is népszerű. Hátránya a jelentős humán erőforrás igény, ezért a legtöbb ellátóhelyen sajnos nem elérhető terápiás opció. A gyógyszeres kezeléssel kombinálva igen jó eredményeket lehet elérni, de az irodalomban még kevés bizonyíték áll rendelkezésre ezzel kapcsolatban.[413]

1.3.3.5. Az inszomniával kapcsolatot mutató tényezők

A szakirodalomban régóta ismert, hogy az inszomnia az életminőség romlásával [1, 414-416], magasabb morbiditással és mortalitással mutat kapcsolatot [417, 418] és emellett az egészségügyi szolgáltatások nagyobb mértékű igénybevételével is jár [397, 414].

Az inszomnia jelenléte kétszeresére növeli az alkoholfogyasztással kapcsolatban álló egészségügyi problémák jövőbeli előfordulását.[144, 409] Emellet inszomniások körében 2.4-szeresére nő a dohányzás, nikotinfogyasztás, és hétszeresére a drogfogyasztás és gyógyszerdependencia későbbi előfordulása is.[408] A gyermekkori (12-14 éves korosztály) alvászavarok jelenléte pedig előrevetíti a felnőttkori dohányzás, alkoholfogyasztás, marihuana, és egyéb tiltott drogok használatát.[419] Az inszomniások körében magasabb a magasvérnyomás[420], a kardiovaszkuláris betegségek, az elhízás, és a krónikus fájdalom prevalenciája.[421]

1.3.3.6. Az inszomnia veseelégtelen betegekben

Munkacsoportunk egy korábbi, nagy esetszámú, várólistás dializált és vesetranszplantált betegeket magába foglaló keresztmetszeti tanulmányában[4] az inszomnia prevalenciáját az Athén Inszomnia Skála felhasználásával felmérte. A várólistás dializált betegek körében 15%-nak, míg vesetranszplantált betegek körében meglepő módon az átlagpopulációhoz hasonlóan 8%-nak bizonyult ezen alvászavar előfordulása. (A vizsgálat során mintegy 1000 nem szelektált (nem csak várólistás) dializált betegről gyűjtöttünk információt, és az előzetes eredmények szerint körülbelül 20%-os inszomnia prevalenciát mértünk. (Novák és mtsai., nem közölt adat).) Az inszomnia szignifikáns és független összefüggést mutatott a kezelés modalitásával (transzplantáció vagy dialízis), ezen kívül a depresszió és a nyugtalan láb szindróma jelenlétével, az OSA magas rizikójával, és a társbetegségek számával.[4] Az RLS-ben szenvedő dializált betegek körében kétszer nagyobb volt a klinikailag szignifikáns (AIS≥10)[393] inszomnia előfordulási esélye. A transzplantált csoportban az RLS előfordulása és az OSA magas rizikója szignifikánsan magasabb volt az inszomniások körében. Érdekes, hogy az immunszuppresszív gyógyszerek sem önállóan, és egymást kölcsönösen kizáró kombinációban sem mutattak összefüggést az inszomniával.

Ezen eredmények arra utalnak, hogy a vesetranszplantált betegek alvásminősége jobb lehet a dializált betegekénél, amelyet részben az élettani értékekhez közelebb álló anyagcserével, és az eltérő kezeléssel magyaráznak, azonban a háttérben meghúzódó patomechanizmusok még ismeretlenek.

doi:10.14753/SE.2013.1860

1.4. A gyulladás és az alvászavarok összefüggései

1.4.1. A gyulladás és az alvás kapcsolata, állatmodellek

Elektrofiziológiai, biokémiai és molekulárbiológiai vizsgálatok támasztják alá egyes citokinek (elsősorban az IL-1β és a TNF-α) alvás-ébrenlét szabályozásban betöltött szerepét.[422, 423] Kimutatták, hogy az IL-1β megnöveli a non-REM alvás arányát számos állatfajban, s ezt a hatást részben a szerotoninerg rendszeren keresztül teszi, mivel a dorsalis raphe magban futó felszálló szerotoninerg pályák tartalmaznak IL-1 receptorokat. [424-427] A TNF-α szintén szomnogén, egerekben megnöveli a non-REM alvás arányát,[428] patkányokban pedig a szomatoszenzoros kéregben alkalmazva megnöveli a lassú hullámú aktivitást non-REM alvás alatt.[429] Ezek alapján az IL-1β és TNF-α egyfajta álmosító hatású citokinek, melyek gyulladás vagy fertőzés során az egyedekben nappali álmosságot, fáradtságot idéznek elő.[430] Amellett, hogy egyes gyulladásos markerekről megállapítást nyert, hogy hatással vannak az alvásszabályozásra, felmerült ennek az ellenkezője is, az alvás milyen mechanizmusokon keresztül lehet hatással az immunrendszer működésére. Ezért állatmodellekben vizsgálták az alvásdepriváció és a gyulladás kapcsolatát. Kimutatták, hogy egerekben alvásdepriváció hatására a gyulladásos citokinek expressziójában kulcsszerepet játszó transzkripciós faktor NF-kappaB protein aktivációja megnő.[431] Hasonló megállapítást tettek gyümölcslegyekben is.[432] Ezen eredmények rámutattak arra, hogy állatokban az alvásdepriváció egy transzkripciós faktoron hatva módosítja a gyulladásos citokinek génexpresszióját.

doi:10.14753/SE.2013.1860

1.4.2. Gyulladás és alvászavarok összefüggései átlagpopulációban

1.4.2.1. Az alvásdepriváció és a gyulladás

Az alvást a szervezet egyik általános helyreállító folyamatának tartják, mely fontos az immunrendszer megfelelő működéséhez.[433] Az alvásdepriváció szubklinikai gyulladást keltő és immunológiai hatásairól már több mint 10 évvel ezelőtti tanulmányokban is említést tesznek. Egyes kutatások a perifériás vérben áramló leukociták számának emelkedéséről számoltak be alvásmegvonást követően. [434, 435] Számos tudományos bizonyíték utal egyes gyulladásos citokinek alvásmegvonást követő emelkedésére. Humán vizsgálatok szerint egészséges egyénekben a részleges és tartós alvásdepriváció emelkedést idéz elő olyan gyulladásos markerek szérum szintjében, mint a C-reaktív protein (CRP), az interleukin-6 (IL-6) és a tumor-nekrózis faktor-α (TNF-α).[11-14] Meier-Ewert és munkatársai akut teljes (88 órás) alvásmegvonás során vizsgálták 10 egészséges fiatal férfiban a CRP szint változását, mely a kezdeti szinthez képest szignifikáns és tartós (az alvásmegvonást követő 2 pihenőnapon is) emelkedést mutatott.[11] Vgontzas és munkatársai fiatal, egészséges, jó alvó személyeket vizsgáltak egy hetes enyhe alvásmegvonást (napi 2 órával kevesebb alvásidő) alkalmazva. Ennek során a proinflammatorikus IL-6 és TNF-α citokinek cirkadián szekréciójában szignifikáns emelkedést detektáltak. Az alváshiánynak a TNF-α szintjére gyakorolt hatása ebben a vizsgálatban kifejezettebb volt férfiakban, mint nőkben.[12] Spath-Schwalbe az IL-6 endokrin és központi idegrendszerben kifejtett hatását vizsgálta, és eredményei szerint kisdózisú IL-6 injekció szubjektív fáradtságot idézett elő.[436] Ez egybevág azon vizsgálatok eredményével, amelyekben fokozott nappali álmosságról panaszkodó személyekben a keringő IL-6 szint emelkedését írták le. [437, 438] Állatkísérletekben már beszámoltak a TNF-α R1 alvásszabályozó szerepéről.[428] Ebben a témában még csak kevés humán adat van a szakirodalomban. Egy teljes alvásmegvonást alkalmazó vizsgálatban azt találták, hogy az emelkedett TNF-α R1 szint összefüggést mutat az alvásmegvonás mértékével, ugyanakkor a szérum TNF-α esetében nem tudtak ilyen összefüggést kimutatni egészséges egyénekben.[439]

A gyulladásos citokinek emelkedésének hátterében meghúzódó potenciális sejtszintű molekuláris mechanizmusok kutatása során előbb állatmodellen, majd emberben is bebizonyosodott, hogy kísérletes alvásmegvonás során a perifériás vér monocitáiban a transzkripciós faktor nukleáris faktor-κB (NF-κB) transzkripciót vezérlő

útvonala aktiválódik, amely gyulladásos citokinek sejtszintű expresszióját indítja el.[440] Irwin tanulmányában a transzkripciós faktor NF-κB aktivációja elsősorban nőkben jelentkezett, férfiakban nem, de ezt a megállapítást csak óvatosan szabad értelmezni a vizsgálat kis esetszáma (hét nő és hét férfi) miatt.[13]

Mind az állatmodellek, mind a humán kísérletek abba az irányba mutatnak, hogy az alvásdepriváció és az immunrendszer aktiválódása között összefüggés van. A kutatások eredményei alapján az alvásmegvonás egyes gyulladásos citokinek (IL-6, TNF-α) szérumszintjének emelkedését már a génexpresszió szintjén (NF-κB) idézi elő. A vizsgálatok felvetik esetleges nemi különbség meglétét, de ennek megerősítésére nagyobb esetszámú tanulmányokra lenne szükség.

1.4.2.2. Az obstruktív alvási apnoe szindróma és a gyulladás

Az alvási apnoe szindróma teljes patogenezise még tisztázatlan. A legutóbbi tudományos kutatások alapján úgy tűnik, hogy a betegségnek gyulladásos komponense is van: a szisztémás gyulladásos válaszreakció mediátorainak, mint a sejtadhéziós molekulák (ICAM, VCAM)[441], a koagulációs faktorok (VIII-as faktor, szöveti faktor)[442], a CRP[443] és a gyulladásos citokinek (TNF-α, IL-1β és IL-6)[444-446] fokozott termelődését írták le OSA betegekben. Azonban a pontos pathomechanizmus, mely az OSA-t a gyulladásos kaszkáddal összeköti, nem ismert.

1.4.2.2.1. Krónikus intermittáló hipoxia és a gyulladás összefüggése

A transzkripciós faktor nukleáris faktor-κB (NF-κB)-t tartják a gyulladásban szerepet játszó számos gén transzkripciójában az egyik legfőbb szabályozónak.[447, 448] Állatkísérletben igazolták, hogy a NF-κB útvonal aktiválódik krónikus, intermittáló hipoxia következtében is.[224] Állat és sejtkísérletekben azt is kimutatták, hogy a transzkripciós faktor hipoxia indukciós faktor-1 (HIF-1α), amely az oxigén homeosztázis egyik kulcseleme, szintén aktiválódik krónikus intermittáló hipoxia hatására.[449-451] A HIF-1α aktiválódása fontos szerepet játszik a szimpatikus válaszban, a vérnyomás emelésében, a triglicerid szintek emelkedésében.[450, 452, 453] Nemrégen igazolták, hogy az NF-κB kulcsfontosságú a HIF-1α transzkripciójának aktiválódásában, s ezzel megtalálták a kapcsolatot a gyulladásos és a hipoxiás válasz között.[454] A ciklikus hipoxia-reoxigenizáció hasonlítható az iszkémiás-reperfúziós károsodáshoz, amennyiben a reoxigenizáció során reaktív oxigén gyökök szabadulnak

fel, úgy, mint amikor az iszkémiás régióban helyreáll a véráramlás.[455, 456] Az OSA-ban fellépő ismétlődő hipoxiás-reoxigenizációs események (krónikus intermittáló hipoxia) által előidézett oxidatív stressz[457-459] reaktív oxigén gyökök képződéséhez vezet, s ez fontos szerepet játszhat a gyulladásos reakció beindításában.[455] Egy kutatás szerint OSA-ban az ismétlődő hipoxia és reoxigenizáció szelektív módon aktiválja az NF-κB-t.[460] Egy másik vizsgálatban azt találták, hogy az OSA betegek monocitáiban és neutrofil granulocitáiban a betegség súlyosságával arányosan emelkedett az NF-κB szint,[461] és ez CPAP kezelés hatására lecsökkent.[462]

A krónikus intermittáló hipoxia és a reaktív oxigén gyökök állnak a középpontjában annak a modellnek, amelyet Lavie és munkatársai dolgoztak ki az OSA társbetegségeinek patogenezisérő́l.[463] Eszerint a krónikus intermittáló hipoxia következtében megnövekedett szabadgyök termelődés az NF-κB aktivációjához, ezáltal a gyulladásos citokinek, mint TNF-α és IL-6, illetve az adhéziós molekulák (pl. intracelluláris adhéziós molekula-1, ICAM-1) génjeinek fokozott expressziójához vezet, aminek következményeként a szérumban megemelkedik a proinflammatórikus citokinek szintje.

1.4.2.2.2. Mechanikus ártalom és a felső légutak gyulladása

A felső légutak gyulladását már korábban leírták OSA-ban. A betegek uvulájából történt biopsziás mintákban olyan elváltozásokat találtak, mint szubepiteliális ödéma vagy kifejezett gyulladásos sejtinfiltráció. [464, 465] Az, hogy a felső légutakban fellépő gyulladás milyen mechanizmussal alakul ki, még nem tisztázott.[466] Az egyik elképzelés szerint az obstruktív alvási apnoes betegekben a felső légút ismétlődő negatív nyomásingadozásnak van kitéve, amelynek következtében a légút összeesik majd újramegnyílik, és ez szöveti sérüléshez vezethet. Egy másik potenciális gyulladást keltő mechanikus hatás a horkolás következtében létrejövő vibrációs ártalom.[467-469] Patkánymodellben a mechanikus stressz mindkét mechanizmus útján a TNF-α génexpressziójának fokozódádához vezet a gége és a lágyszájpad szövetében.[470, 471]

doi:10.14753/SE.2013.1860

1.4.2.2.3. C-reaktív protein OSA betegekben

A C-reaktív proteint a gyulladás egyik biomarkerének tartják, mely az IL-6–ra válaszul termelődik,[472] és fontos jelzője a kardiovaszkuláris betegségeknek[473] és a metabolikus szindrómának[474], amelyben 2.8-szor magasabb a szintje a nem metabolikus szindrómásokhoz képest.[475] A CRP és az OSA jelenléte közötti összefüggés nem egyértelmű, talán azért, mert elhízottakban a CRP szint az OSA jelenlététől függetlenül is magas.[260, 476-478] Egyes tanulmányok szerint[443, 479] elhízott, de egyéb szempontból egészséges felnőttekben a BMI-től függetlenül az OSA jelenléte összefüggést mutat a CRP magasabb szintjével. Egy másik vizsgálatban korban és BMI-ben illesztett, különböző súlyosságú OSA betegek 3 csoportját hasonították össze, illetve egy negyedik, elhízott OSA-s egyéneket tartalmazó csoportot úgy, hogy az elhízottak AHI indexét a súlyos OSA csoport AHI-jához illesztették. Azt találták, hogy a BMI-illesztett csoportokban nem volt különbség a három különböző súlyosságú OSA csoport CRP szintjében, míg az elhízott csoportnak magasabb volt a CRP szintje, mint az AHI-illesztett súlyos OSA csoportnak. Ez azt sugallja, hogy a magasabb CRP szint nem az OSA, hanem a kövérség következménye lehet.[480]

A CPAP kezelés hatásait vizsgáló kutatások is ellentmondásosak. Nagyszámú vizsgálatatban írták már le, hogy a sikeres CPAP kezelés csökkentheti az OSA betegek CRP szintjét.[476, 481, 482] Ugyanakkor létezik olyan tanulmány is, amelyben nem túlsúlyos OSA-ban szenvedő férfiak CRP szintje nem változott a CPAP kezelés hatására,[483] amiből arra lehet következtetni, hogy a CRP szint csökkenése főként a túlsúlyos OSA betegekre jellemző. Kohler és munatársai randomizált kontrollált vizsgálatban a CPAP kezelés gyulladásos markerekre gyakorolt potenciális hatását vizsgálták közepesen súlyos és súlyos OSA betegekben. Négy hét CPAP kezelés után a gyulladásos markerek szintjében nem észleltek szignifikáns változást sem a szubterápiás, sem a terápiás CPAP-ot használó betegcsoportban.[484]

1.4.2.2.4. A TNF-α és IL-6 OSA betegekben

A TNF-α és az IL-6 az OSA patogenezisében a két legtöbbet vizsgált gyulladásos citokin. A fehér zsírszövet makrofágjai jelentős TNF-α és IL-6 forrásul szolgálnak. Állat és humán kísérletekben felvetették, hogy mindkét citokinnek szerepe lenne az apnoés betegekre is jellemző inzulin rezisztencia kialakulásában. Eziránybа mutat az is, hogy egyes vizsgálatokban emelkedett gyulladásos citokin szinteket mértek metabolikus szindrómás betegekben.[483, 485] Az IL-6-ot kapcsolatba hozták az artériás plakk kialakulásával, annak ruptúrájával, és a trombózissal, amelyek mind szerepet játszhatnak az iszkémiás kardiomiopátia és a szívinfarktus kialakulásában.[486, 487] Mind a TNF-α, mind az IL-6 emelkedett szintjét írták le OSA betegekben a testtömeg index-ben illesztett kontrollokhoz képest,[221, 437, 438, 446, 488] és az AHI a kövérségtől függetlenül[437, 446] összefüggést mutatott ezen citokinek emelkedett szintjével. Sok tanulmány beszámolt már a szérum TNF-α emelkedett szintjéről kezeletlen OSA betegekben. Arról is van adat, hogy CPAP kezelést követően a betegek keringő TNF-α és IL-6 szintjében szignifikáns csökkenés detektálható.[445] Az OSA összefüggést mutat a fokozott monocita[227] adhézióval és a TNF-α (−308A) gén polimorfizmus aktivációval is, és ezek a CPAP kezelés hatására szintén csökkennek[489]. Ugyanakkor, egy másik, poliszomnográfiás vizsgálatban, amelynek során a TNF-α és a TNF-α R1 alvásstruktúrában betöltött szerepét kutatták OSA betegekben, a szolubilis TNF-α R1 szint és az alvás alatti ébredések (horkolási, spontán mozgási, PLM-hez kapcsolt) között találtak összefüggést, de egyéb alvásparaméterekkel sem a TNF-α sem a TNF-α R1 szint semmilyen összefüggést nem mutatott.[490]

Összefoglalva, az obstruktív alvási apnoe szindróma és a gyulladás összefüggéseinek kutatása leginkább a fent tárgyalt három gyulladásos markerre irányul (TNF-α, IL-6, and CRP). A legtöbb vizsgálatban emelkedett plazma TNF-α és/vagy IL-6 és/vagy CRP szintekről számoltak be OSA betegekben a testtömeg indexben illesztett kontrollcsoporthoz képest, és ezen markerek szintjének CPAP kezelés hatására történő csökkenését is leírták. Azonban, negatív vizsgálatok is találhatóak az irodalomban, amelyek nem tudtak különbséget kimutatni az említett gyulladásos markerek szintjében, sem az illesztett kontrollcsoporttal, sem a CPAP kezelés hatására.

doi:10.14753/SE.2013.1860

1.4.2.3. Az alvás alatti periódikus lábmozgás és a gyulladás

A periódikus lábmozgás zavar és a gyulladás összefüggésének vizsgálatáról tudomásom szerint ezidáig egyetlen közlés sem jelent meg az irodalomban. Ezzel szemben, az OSA és a gyulladás összefüggését sok vizsgálat kutatta. Egy, a közelmúltban megjelent tanulmányban ugyancsak alvási apnoe szindrómás betegek alvásstruktúrája és a TNF-α, illetve a TNF-α receptor 1 szintje közötti összefüggést vizsgálták. Mivel a PLMS gyakori OSA betegekben, az említett vizsgálat tartalmaz információt a PLM-re nézve is. Univariáns elemzés során enyhe pozitív összefüggést írtak le a szolubilis TNF-α receptor 1 szérumszintje és a PLM-hez kapcsolt ébredések száma között, azonban lineáris regressziós modellben korra, BMI-re, AHI-ra és oxigén deszaturációs indexre történt korrekció után az összefüggés nem maradt szignifikáns.[490]

A PLMS és a gyulladás esetleges összefüggéséről tehát még nem állnak rendelkezésre tudományos bizonyítékok. Mivel alvásdepriváció során aktiválódik az NF-κB transzkripciós útvonal, amely végső soron gyulladásos citokinek termelődéséhez vezet, elképzelhető, hogy súlyos PLMS-ben, a PLM-hez kapcsolt mikroébredések magas száma kövezkeztében létrejövő alvásdepriváció, illetve a szimpatikus hiperaktiváció miatt az NF-κB aktiváció szintén bekövetkezik. Egyre több tanulmányban vetik fel a PLMS és a kardiovaszkuláris betegségek összefüggését,[365, 366] és azt, hogy a PLMS jelenléte növelné a kardiovaszkuláris kockázatot,[380] és ebben szintén szerepet játszhat a gyulladás jelenléte. A gyulladás szempontjából még külön érdekes alcsoportot képez a PLMD, amelyben más okra nem visszavezethetően az alvásdepriváció kifejezett nappali tünetei vannak jelen. További tanulmányok szükségesek különösen súlyos PLMS-ben vagy PLMD-ben szenvedő betegpopulációkon annak megválaszolására, hogy van-e összefüggés a gyulladás és a PLMS jelenléte, súlyossága, vagy a PLM-hez kapcsolt mikroébredések száma között.

1.4.2.4. Az inszomnia és a gyulladás

Az inszomnia a leggyakoribb alvászavar, amely számos szomatikus és pszichiátriai betegséggel mutat összefüggést, illetve kimutatták, hogy jelenléte nehezíti a komorbid állapotok elviselését.[1, 491] Az inszomnia jelenléte a kardiovaszkuláris események és a halálozás rizikóját növeli.[492, 493] Korábbi prospektív vizsgálatok szerint az inszomnia összefüggést mutat a depresszió magasabb rizikójával, szorongással, öngyilkossággal.[144, 408, 409] A témában legfrissebb meta-analízis szerint a nem depressziós emberek körében az inszomnia jelenléte kétszeresére növeli a későbbi depresszió kialakulásának esélyét. [410] A depresszió és az inszomnia szoros, kétirányú kapcsolata miatt elképzelhető, hogy inszomniában fokozott gyulladásos állapot állhat fenn, ugyanis a depresszió és a gyulladás összefüggésével kapcsolatban számos evidencia ismert. Jelen adatok alapján a depressziós egyének perifériás vérében emelkedik a T-sejt aktivációs markerek (pl. szolubilis IL-2 receptor) és a szisztémás gyulladást jelző mutatók szintje.[494-496] A depressziósok szérumában és liquorában magasabb egyes citokinek (pl. IL-6, TNF-α) koncentrációja, és a vérben emelkedett az akut fázis fehérjék, kemokinek, sejtadhéziós molekulák, és egyéb gyulladásos markerek szintje.[497-501] Egyes kutatások pozitív összefüggést találtak a gyulladásos markerek koncentrációja és bizonyos depressziós tünetek, mint fáradtság, kimerültség vagy alvászavar mértéke között.[502-504] Több vizsgálatban a gyulladásos markerek szintjének csökkenését detektálták antidepresszív terápia hatására.[505-507]

Egy másik megközelítés az inszomnia és a gyulladás potenciális összefüggéséhez az alvásdepriváció, mint az inszomnia egyik alapvető jellemzője. A korábbiakban említést tettem számos állatkísérletes és humán kutatásról, melyek az alvásdepriváció és a gyulladásos citokinek emelkedése közötti összefüggést vizsgálták. Ismert adat, hogy egészséges egyénekben a részleges és tartós alvásdepriváció emelkedést idéz elő olyan gyulladásos markerek szérum szintjében, mint CRP, IL-6 és TNF-α.[11-14] Ez alapján logikusnak tűnik az a következtetés, hogy az inszomnia is gyulladással járhat együtt. A közelmúltban megjelent egy tanulmány, amely emelkedett IL-6 koncentrációról számolt be inszomniában szenvedő idős páciensek körében.[508] Ez az első és egyetlen olyan adat, amely arra utal, hogy az inszomnia jelenléte és a gyulladásos citokinek emelkedése között összefüggés van.

1.4.3. Gyulladás és alvászavarok összefüggései dializált betegek körében

A végstádiumú vesebetegek körében igen nagy az alvászavarok prevalenciája mind a hemodializált, mind a peritoneálisan dializált betegcsoportban. Az alvászavarok jelentős egészségügyi, pszichológiai és szociális következményekkel járnak ebben a betegpopulációban is, emellett számos klinikai paraméter változásával mutatnak összefüggést.[300, 509] Egyes elképzelések szerint[424, 510-512] a hemodialízis során a dializáló membrán és a vér, peritoneális dialízis során a peritoneum és a dializátum közötti interakció a mononukleáris sejtek aktivációjához, ezáltal citokin termelődéshez vezet. A gyulladásos citokineknek a dialízissel összefüggő halálozásban jelentős szerepet tulajdonítanak, emellett elképzelhető, hogy krónikus dializált betegekben szerepük van az alvásstruktúra megváltozásában, ezáltal az alvászavarok kialakulásában.[512] A végstádiumú vesebetegek körében a különböző alvászavarok, illetve elsősorban a rossz alvásminőség és a gyulladás között egyes kutatások összefüggést mutattak ki, de összességében az eredmények ellentmondásosak. Ezidáig három fontosabb publikációt közöltek a témában, amelyeket a következő sorokban bővebben kifejtek.

Az első közlés, mely krónikus vesebetegekben vizsgálta az alvászavarok és a gyulladás összefüggését 2005-ben jelent meg. Erten és munkatársai 9 alváspanaszos és 9 alváspanasztól mentes hemodializált beteg és 9 egészséges kontrollszemély esetében három proinflammatórikus citokin (IL-1β, IL-6, TNF-α) szintjét mérték meg. Az alváspanaszos betegek esetében poliszomnográfiás vizsgálatot is végeztek. Az alváspanaszokról számot adó hemodializált betegek predialízis IL-1β szintje szignifikánsan magasabbnak bizonyult, mint nem alváspanaszos társaiké, illetve az egészséges kontrollcsoporté.[513] Az IL-6 és TNF-α esetében ugyanezt találták, azonban a különbség nem volt szignifikáns, amelynek lehetséges okaként a kis esetszámot említik. A 9 poliszomnográfiás vizsgálaton résztvevő betegből 6 esetében OSA-t diagnosztizáltak. Az AHI és a szérum citokin szintek között nem találtak összefüggést ezen 6 betegnél. Ebben a vizsgálatban a szubjektív alváspanaszokat szűrőkérdésekkel mérték fel, nem használtak validált kérdőívet. A nappali álmosságra, inszomniára, horkolásra, gyakori felébredésre, reggeli fejfájásra kérdeztek rá.

A második közlés a témában Yang és munkatársai nevéhez fűződik. Peritoneálisan dializált betegek (n=57) alvásminőségét mérték fel a Pittsburgh Alvásminőség Kérdőívvel (PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index), emellett az IL-18

plazmaszintjét vizsgálták. Az IL-18 az IL-1 szupercsalád tagja, korábban már leírták, hogy emelkedett a szintje végstádiumú vesebetegek körében,[514] emellett hemodializáltakban a hospitalizáció prediktorának bizonyult.[515] Yang és munkatársai szignifikáns összefüggést találtak a magasabb szérum IL-18 szint és a rossz alvásminőség között. [516]

A három közül a legfrissebb (2009-ben közölt) és egyben a legnagyobb esetszámú vizsgálatot Chiu és munkatársai végezték stabil hemodializált taiwani betegek körében.[517] Felmérték 114 hemodializált beteg alvásminőségét a PSQI kérdőív segtségével, majd a PSQI pontszám alapján a betegeket jó alvók (PSQI<5) és rossz alvók (PSQI≥5) csoportjára osztották. A gyulladásos markerek közül a nagy érzékenységű CRP, az IL-1β, az IL-6 és a TNF-α plazmaszintjét mérték. A rossz alvókban szignifikánsan magasabb CRP szintet találtak a jó alvókhoz képest. A magasabb PSQI pontszám, vagyis a rosszabb alvásminőség pozitív szignifikáns összefüggést mutatott a CRP és az IL-1β plazmaszintjével. Az IL-6, TNF-α és a ferritin szint szintén pozitívan, a szérum albumin szint pedig negatívan korrelált a PSQI pontszámmal, noha ezek az összefüggések nem érték el a statisztikai szignifikancia határát.[517] Többváltozós regressziós modellt alkotva korra és nemre való korrekció után a nagy érzékenységű CRP szint a rosszabb alvásminőség független prediktorának bizonyult ebben a vizsgálatban. A szerzők számos érvet hoznak amellett, hogy miért igazolható mégis a gyulladás jelenléte egyedül a CRP emelkedett szintjével. A CRP termelődését a májban az IL-1β, az IL-6 és a TNF-α nagymértékben befolyásolja, ezáltal a CRP szint ezen citokinek aktivitásának egyfajta jelzője.[472] A CRP emellet könnyebben mérhető, mert termelődése stabil,[518] míg az IL-6-ról ismert, hogy szintje cirkadián ingadozást mutat, az IL-1β-ról pedig kimutatták, hogy szintje elalváskor tetőzik.[430] Egyes vizsgálatok arra a következtetésre jutottak, hogy krónikus vesebetegek körében a gyulladásos státusz mérésére a CRP sokkal megbízhatóbb, mint a többi gyulladásos marker.[519] A vizsgálat egyik gyengesége, hogy egyetlen egy vérvételből mérték a 4 gyulladásos marker szintjét, ami a CRP esetében elfogadható, de a citokinek mérése esetén pontosabb eredményt adna a többszöri mérés. Másik hiányossága a vizsgálatnak, hogy csak alvásminőséget mértek kérdőíves módszerrel, poliszomnográfiát nem végeztek, így az alvászavarokról ill, magáról az

alvásstruktúráról semmilyen adatuk nem állt rendelkezésre. Nem gyűjtöttek információt az altatószerhasználatról sem, amely befolyásolhatja a kérdőívben elért pontszámot.

Az eddig megjelent tanulmányok alapján tehát elmondható, hogy hemodializált betegek körében a rossz alvókban a CRP, és az IL-1β szintje szignifikánsan magasabbnak bizonyult a jó alvókhoz képest. Peritoneálisan dializált betegek körében az IL-18 szint és a rossz alvásminőség között mutattak ki összefüggést. Az IL-6 és TNF-α esetében egyik vizsgálat sem talált szignifikáns összefüggést, amelynek a kis esetszám vagy a többszöri mérés helyett az egy alkalmommal történt mérés lehet az oka. A korábbi vizsgálatokban vagy szűrőkérdésekkel vizsgálták az alvászavarok jelenlétét, vagy a PSQI kérdőívvel. A PSQI alapján jó alvókról és rossz alvókról lehet nyilatkozni, de a kérdőív nem alkalmas az egyes alvászavarok detektálására. Az egyik tanulmányban végeztek ugyan poliszomnográfiás vizsgálatot, amely közelebb juttatna egy-egy alvászavar diagnózisához, de csak a rossz alvók körében, így arról nem nyertek adatot, hogy a többi vizsgálati személynek milyen az alvásstruktúrája, és ez alapján nem össszehasonlíthatóak az egyes csoportok, ráadásul az esetszám is kicsi volt. Nagy esetszámú poliszomnográfiás vizsgálatra lenne szükség az alvás alatti periódikus lábmozgás és az obstruktív alvási apnoe szindróma meghatározásához, és validált kérdőívvel vagy még ideálisabb esetben klinikai interjúval kellene az inszomniára vonatkozóan információt gyűjteni. Az inszomniások poliszomnográfiás vizsgálata is fontos, és szükséges ahhoz, hogy a betegcsoportok összehasonlíthatóak legyenek. Ideális esetben illesztett normál kontroll minta poliszomnográfiás vizsgálata is hozzátehet a kutatáshoz. Vesetranszplantált populációban ilyen jellegű kérdésfeltevés még nem volt, tudomásom szerint nem jelent meg olyan nagy esetszámú tanulmány, amely a vesetranszplantált betegek körében vizsgálná az egyes alvászavarok és a gyulladás összefüggését poliszomnográfiás vizsgálatot is használva. Érdekes megfigyelés lehetne az is, hogy a dializált és a vesetranszplantált betegcsoportok között van-e különbség az egyes alvászavarok prevalenciájában, vagy a gyulladásos markerek szintjében.

doi:10.14753/SE.2013.1860

Saját kutatások

2.1. Célkitűzések

2.1.1. Az egyes alvászavarok (OSA, PLMS, inszomnia) és a gyulladás összefüggésének vizsgálata vesetranszplantált betegpopulációban

Krónikus vesebetegek körében gyakori az olyan alvászavarok előfordulása, mint az alvási apnoe szindróma, a periódikus lábmozgás zavar és az inszomnia.[3, 4, 279, 280, 309, 327, 330, 520, 521] Ezekről az alvászavarokról kimutatták, hogy hozzájárulnak a végstádiumú vesebetegek magasabb morbiditásához, halálozásához és a graftelégtelenséghez.[10, 384, 522] A dializált[118] és a vesetranszplantált[117, 119] betegek körében a gyulladás a halálozás egyik fontos prediktora. Az alvászavarok és a gyulladás összefüggéséről dializált populációban[513, 516, 517] kevés és ellentmondásos információ áll rendelkezésre, a transzplantált betegekről pedig ezzel kapcsolatban semmit nem tudunk.

A korábbi, dializált betegeket magába foglaló vizsgálatokban többnyire csak egyetlen egy gyulladásos marker szérumszintjét mérték, ráadásul, egyikben sem végeztek poliszomnográfiás vizsgálatot, hanem kérdőíveket használtak az alvászavarok megállapítására. Az alvászavarok és a gyulladás összefüggését vesetranszplantált betegek körében még nem vizsgálták, erről semmilyen tudományos információ ezidáig nem állt rendelkezésre.

Keresztmetszeti vizsgálatunk célja, hogy a gyulladásos markerek és a különböző alvászavarok, mint az OSA, a PLMS és az inszomnia összefüggését vizsgáljuk nagyszámú, véletlenszerűen kiválasztott, vesetranszplantált beteg mintában. Az OSA és a PLMS diagnózisát az arany standard poliszomnográfiával, míg az inszomniás panaszokat kérdőíves módszerrel kívántuk meghatározni.

doi:10.14753/SE.2013.1860

A vizsgálat tervezésekor támaszkodva az elérhető nemzetközi irodalomra a következő hipotéziseket állítottuk fel:

1. Az OSA jelenléte és a gyulladást jelző paraméterek (IL-6, TNF-α, CRP, fehérvérsejtszám) között összefüggés mutatható ki.

2. Az összefüggés független a beteg vesefunkciójától és más ismert tényezőktől.

3. A PLM jelenléte és a gyulladást jelző paraméterek (IL-6, TNF-α, CRP, fehérvérsejtszám) között összefüggés mutatható ki.

4. Ez az összefüggés független a beteg vesefunkciójától, az OSA jelenlététől, a vashiányt jellemző paraméterektől és más ismert tényezőktől.

5. Az inszomnia jelenléte és a gyulladást jelző paraméterek (IL-6, TNF-α, CRP, fehérvérsejtszám) között összefüggés mutatható ki.

6. Ez az összefüggés független a beteg vesefunkciójától, és más ismert tényezőktől.

doi:10.14753/SE.2013.1860

2.1.2. Az OSA prevalenciájának meghatározása vesetranszplantált betegek körében standard módszerrel, valamint a kardio-és cerebrovaszkuláris kockázat összefüggésének keresztmetszeti vizsgálata dializált és vesetranszplantált betegek körében

A közepesen súlyos és a súlyos OSA prevalenciája 2-4% az átlagpopulációban,[133] és emelkedett kardiovaszkuláris morbiditással, halálozással mutat összefüggést.[523, 524] Az OSA jelenléte növeli a cerebrovaszkuláris rizikót, a stroke, magasvérnyomás, cukorbetegség, szívelégtelenség, arritmiák, metabolikus szindróma, és a halálos kimenetelű kardiovaszkuláris események előfordulásának esélyét. [6, 525-527]

Korábbi tanulmányok az OSA magas prevalenciájáról (16-54%) számoltak be krónikus vesebetegek körében.[296, 528] Dializált betegekben gyakori az obstruktív alvási apnoe előfordulása,[280, 296, 528] ugyanakkor a vesetranszplantált páciensekről kevés adat ismert az irodalomban.[3] Habár az OSA valószínűleg szerepet játszik a vesetranszplantált betegek emelkedett szív-érrendszeri rizikójában, az irodalomban erről egyértelmű adat még nem áll rendelkezésre. Munkacsoportunk egy korábbi, kérdőívvel végzett vizsgálatában azt találta, hogy az OSA prevalenciájának esélye 30% körüli mind a várólistás dializált, mind a vestranszplantált populációban.[3] Egy esetsorozat tanulmányban pedig azt a megfigyelést tették, hogy az AHI nem változik vesetranszplantációt követően a betegek mintegy 73%-ában.[312] Ezzel ellentétes információt közöltek Mallamaci és munkatársai, mely szerint transzplantált betegeik 22%-ának 5 feletti légzés-zavar indexe (respiratory disturbance index, RDI) volt, amely megegyezik az átlagpopulációban mért értékkel.[314]

Keresztmetszeti vizsgálatunk célja, hogy felmérjük az OSA prevalanciáját és összefüggését az ismert klinikai változókkal, továbbá a kardio- és cerebrovaszkuláris kockázatot nagyszámú véletlenszerűen kiválasztott vesetranszplantált és várólistás dializált mintán.

doi:10.14753/SE.2013.1860

Hipotéziseink:

1. Az OSA ugyanolyan gyakran fordul elő várólistás dializált betegek körében, mint transzplantáltakban.

2. Hasonlóan az átlagpopulációhoz, vesetranszplantált betegek körében is az alvási apnoe szindróma jelenléte összefüggést mutat a nehezen kezelhető magasvérnyomás betegséggel.

3. A súlyos OSA jelenléte magasabb becsült kardio- és cerebrovaszkuláris rizikóval jár együtt mindkét betegcsoportban.

doi:10.14753/SE.2013.1860

2.2. Módszerek

2.2.1. A két vizsgálatban közösen alkalmazott módszerek

2.2.1.1. A betegcsoport jellemzői

Vesetranszplantált betegcsoport

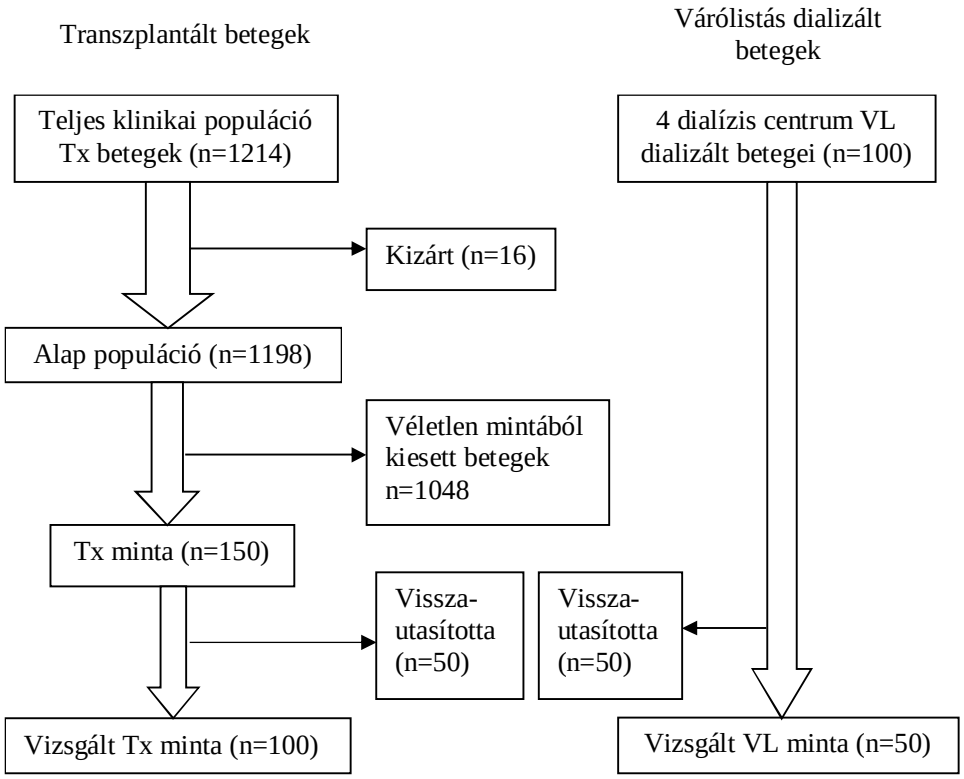
A vizsgálatba ("SLeep disorders Evaluation in Patients after kidney Transplantation (SLEPT) Study") beválasztásra került minden olyan nagykorú vesetranszplantált páciens, aki 2006 december 31-én a Semmelweis Egyetem Transzplantációs Klinikájának ambulanciáján rendszeres gondozás alatt állt ("teljes klinikai populáció"; n=1214). A kizáró kritériumok (OSA vagy PLMS korábbi diagnózisa, 3 hónapnál nem régebbi transzplantáció, 3 hónapnál rövidebb dialízis idő, aktív és akut tüdőbetegség, akut fertőzés, egy hónapon belül kórházi ellátás, 3 hónapon belül sebészeti beavatkozás) alkalmazása után 1198 fő maradt a vizsgálatban (alap populáció; n=1198). Ebből az alap populációból véletlenszerűen 150 beteget szelektáltunk ki ("Tx minta") az SPSS 15.0 program által kínált egyszerű randomizálási stratégia használatával (**1.ábra**). A 150 véletlenszerűen kiválasztott betegből 50 fő (33%) visszautasította a részvételt. Következésképpen a "vizsgált Tx mintá"-ban 100 transzplantált páciens maradt. Életkorban és nemben nem volt szignifikáns különbség a vizsgálatban résztvevő és az azt visszautasítók között.

Várólistás dializált betegcsoport

A várólistás dializált betegek csoportját a 4 legnagyobb budapesti dialíziscentrum várólistán szereplő pácienseі alkották (n=100). A 100 beválasztott beteg közül ("VL vizsgálati minta") 50 fő (50%) visszautasította a részvételt. Eszerint a végső vizsgálati minta 50 várólistás (VL) betegből állt. **(1.ábra)** A dialízis modalitását illetőleg három VL páciens peritoneális dialízisben, míg 47 hemodialízisben részesült.

doi:10.14753/SE.2013.1860

1. ábra: Betegek beválasztásának folyamatábrája



2.2.1.2. Adatgyűjtés

Beválasztáskor rögzítettük a demográfiai- és anamnesztikus adatokat (kor, nem, krónikus veseelégtelenség etiológiája, dohányzás, végzettség, ismert cukorbetegség), a transzplantációval kapcsolatos információkat, mint az immunszuppresszáns gyógyszerek szedése, a transzplantáció időpontja, a transzplantáció óta eltelt idő (Tx idő), társbetegségek, beleértve a módosított Charlson Komorbiditási Indexet (CCI).[529] A becsült glomeruláris filtrációs rátát (becsült GFR) a 4 változót tartalmazó MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) vizsgálatból ismert képlet felhasználásával számítottuk ki.[530]

A betegek laboradatait a kórlapokból és a kórház adatbázisából nyertük ki. A következő laborparamétereket rögzítettük: fehérvérsejtszám, hemoglobin (Hb), C-reaktív protein (CRP), albumin, kreatinin, vér urea nitrogén (BUN), koleszterin, triglicerid, HDL- és LDL-koleszterin. A „single pool” Kt/V-t a betegek kartonjából gyűjtöttük ki.

Az alváslaborban a résztvevők egy validált kérdőívekből álló csomagot töltöttek ki, amely többek között tartalmazta az Athén Inszomnia Skálát.[393, 394] Ha egy betegnek szüksége volt segítségre a kérdőív kitöltéséhez (írás vagy olvasási nehézségek, szövegértési problémák) egy képzett asszisztens állt rendelkezésére.

2.2.1.3. Társbetegségek felmérése

A betegek esetleges koszorúér betegségéről és magas vérnyomásáról a kórlapokból gyűjtöttünk információt. A poliszomnográfiás vizsgálat során vérnyomásmérés is történt, emellett rögzítettünk antropometriai paramétereket és dohányzásra vonatkozó adatokat. A pitvarfibrillációt szintén a poliszomnográfiás vizsgálat alatt EKG-val detektáltuk. Minden beteg estében a kezelő orvosok kitöltötték a módosított Charlson Komorbiditási Indexet (Charlson Comorbidity Index, CCI).[529, 531] Utóbbi egy súlyozott pontozó rendszer, amely 17 változó jelenlétén vagy hiányán alapul, és az irodalmi adatok alapján a a túlélés egyik prediktora vesetranszplantáltak körében.[529] Mivel az egyik változó a közepes vagy súlyos vesebetegség jelenléte, a minimum pontszám minden beteg esetében 2. Ez alapján minden krónikus vesebeteg pontszáma 2 és 33 pont közé kell hogy essen.

2.2.1.4. Poliszomnográfiás vizsgálat

A standard, egyéjszakás poliszomnográfiás vizsgálatokat a Semmelweis Egyetem I. sz. Belgyógyászati Klinika alváslaborjának (SOMNOscreen™ PSG Tele, SOMNOmedics GmBH, Németország, CE0494) hangszigetelt szobáiban egyidejű alvásvideó rögzítésével, asszisztens jelenléte mellett hajtottuk végre. A felvételeket két szomnológus elemezte. Az alvásstádiumokat a Rechtschaffen and Kales kézikönyv[532] alapján 30 másodperces epoch-onként határoztuk meg.

2.2.1.5. Az obstruktív alvási apnoe diagnosztikus felosztása, definíciója

Az apnoét a 10 másodpercnél hosszabb ideig tartó légáramlás hiányával definiáltuk; a hipopnoét úgy határoztuk meg, mint a légáramlás 10 másodpercnél tovább tartó, tisztán kivehető csökkenése, mely alatt ébredés és/vagy 3%-nál nagyobb oxigén szaturáció csökkenés észlelhető.[533] Az apnoe-hipopnoe index (AHI) definíciója az apnoék és hipopnoék száma alvásóránként. Az "átlagos oxigén szaturációt" az alvás alatt mért oxigén szaturációból számítottuk. A betegeket apnoésnak diagnosztizáltuk, ha az AHI értéke nagyobb volt, mint 5/óra. Az apnoe súlyossági kategóriáit a következők szerint definiáltuk: enyhe: $5 \leq AHI < 15$; közepesen súlyos: $15 \leq AHI < 30$ és súlyos: $AHI \geq 30$.[533] Hasonlóan más publikációkhoz,[294, 534] az 'OSA' mint kifejezés a közepesen súlyos vagy a súlyos apnoéra ($AHI \geq 15$) utal a jelen tanulmányban is.

2.2.1.6. Az alvás alatti periódikus lábmozgás zavar diagnosztikus felosztása és definíciója

PLMS-t a következő feltételek teljesülése definiálta: végtagmozgás időtartama: 0.5-5 másodperc; két végtagmozgás közötti intervallum: 5-90 másodperc; és a mindkét alsó végtagban megjelenő mozgások elkülönítésének feltétele: több, mint 5 másodperc eltelte a két mozgás megjelenése között. Egy adott PLMS ciklus legalább 4 egymást követő végtagmozgásból áll. A PLM index (PLMI) definíció szerint a végtagmozgások száma alvásóránként. A PLMS diagnózisát a $PLMI \geq 15$ teljesülése esetén mondtuk ki.[535]

2.2.1.7. Az inszomnia felmérése

Az alváspanaszok becsléséhez és a lehetséges inszomniás esetek azonosításához az Athens Inszomnia Skálát (AIS) használtuk.[393, 394] Az AIS 0-tól 24-ig terjed, és a magasabb pontszám rosszabb alvásminőségre utal. A skála nyolc elemből áll, amelyből az első öt az inszomnia éjszakai tüneteit fedi le, azaz elalvási nehézség, átalvási

nehézség, korai felébredés, míg a maradék három elem a nyugtalan alvás nappali következményeit méri fel (közérzet, napi teendők ellátásnak képessége és nappali álmosság). A vizsgálatban résztvevőket arra kértük, hogy amennyiben egy adott panasz legalább hetente háromszor jelentkezett az elmúlt hónapban, értékeljék ezen panasz súlyosságát (nincs, enyhe, súlyos, igen súlyos). A nemzetközi ajánlás szerint a 10-es vágópontszámot használtuk, amely elfogadható szenzitivitást és specificitást biztosít a klinikailag jelentős inszomnia megállapításához epidemiológiai vizsgálatokban.[393] Az AIS angol nyelvű verzióját munkacsoportunk korábban lefordította és validálta. Az AIS magyar verziójának belső konzisztenciája kíváló volt, és a teszt-reteszt validálás jó általános reprodukálhatóságot mutatott.[397]

2.2.1.8. Transzplantáció és donor adatok, immunszuppresszív kezelés

A következő transzplantációval kapcsolatos információkat gyűjtöttük össze: aktuálisan szedett gyógyszerek, transzplantációs és dialízis idő (azaz transzplantáció óta eltelt idő, illetve a dialízis elkezdése óta eltelt idő), transzplantációt megelőzően dialízisen töltött idő, transzplantáció fajtája (kadaver vagy élő donor), kumulatív akut rejekció, HLA egyezés, transzplantáció előtti panel reaktív antitest (PRA) titer, hideg iszkémiás idő (CIT), donor kora és neme, és megkésett graft működés (delayed graft function, (DGF)). Kiszámoltuk az első vesepótló kezelés elkezdése óta eltelt össz veseelégtelenségi időt is (össz VE idő). A standard immunszuppresszív kezelés általában prednisolonból és ciklosporin A-ból (CsA) vagy takrolimuszból állt mikofenolát-mofetillel (MMF) vagy azatioprinnal, everolimusszal vagy sirolimusszal kombinációban.

2.2.1.9. Etikai engedély

A vizsgálatot a Semmelweis Egyetem Etikai Bizottsága engedélyezte (4/2007). Beválasztásuk előtt a betegek részletes szóbeli és írásbeli tájékoztatásban részesültek a vizsgálat céljairól, protokolljáról, majd beleegyező nyilatkozatot írtak alá.

doi:10.14753/SE.2013.1860

2.2.2. Az alvászavarok és a gyulladás összefüggésének vizsgálatában alkalmazott specifikus módszerek

2.2.2.1. A gyulladásos citokinek mérése

A betegektől a beválasztás napján (nem a poliszomnográfiás vizsgálat napján) vérvétel történt, amelyből szérum mintákat gyűjtöttünk és még aznap -70 C^{o}-on lefagyasztottuk azokat. Ezen szérum mintákból interleukin-6 (IL-6) és tumor nekrózis faktor-α (TNF-α) szinteket mértünk nagy érzékenységű ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) technikával.

2.2.3 Az OSA és a kardio- és cerebrovaszkuláris rizikó vizsgálatának specifikus módszerei

2.2.3.1. A kardiovaszkuláris és cerebrovaszkuláris kockázat becslése

A Framingham kardiovaszkuláris rizikó skála segítségével (összkoleszterinnel számolva) megbecsültük a betegek 10 éves koszorúér betegség kockázatát. Ugyanígy, a 10 éves stroke kockázatát a módosított Framingham stroke rizikó skálával számítottuk ki. [536, 537]

2.2.3.2. Terápia rezisztens magasvérnyomás definíciója

A betegek vérnyomását háromszori, nyugalomban történő vérnyomásmérés átlagából számítottuk. Minden beteg esetében rögzítettük a vérnyomáscsökkentő gyógyszereket. A terápia rezisztens hipertóniás betegeket a három vagy több vérnyomáscsökkentő szert szedő betegek csoportjával azonosítottuk.

2.2.4. Alkalmazott statisztikai módszerek

A statisztikai számításokat az SPSS 15.0 a STATA 8 majd később 11.1 szoftver segítségével végeztük. Az erdeményeket úgy jelenítettük meg, mint százalék, átlag (±standard deviáció, SD) vagy medián (interquartilis távolság, IQR). A folytonos változókat a Student's t-teszt vagy a Mann-Whitney U teszt segítségével hasonlítottuk össze, a kategórikus változókat pedig khi-négyzet teszttel. A folytonos és a kategórikus változók összehasonlításához a Kruskal-Wallis tesztet használtuk. Korrelációk elemzésére a Pearson illetve a Spearman tesztet alkalmaztuk. Az egyes vizsgálatoknál alkalmazott többváltozós elemzések leírására külön pontban kerül sor. A változókat a bivariáns elemzések ill. elméleti megfontolások alapján építettük a többváltozós modellekbe. A független változók közötti esetleges kolinearitást varianciahatás faktorok segítségével teszteltük. Minden elemzésben kétoldalú tesztet használtunk, és az erdeményeket az esetben tekintettük statisztikailag szignifikánsnak, ha a szignifikancia szint kevesebb, mint 0.05 volt.

2.2.4.1. Az alvászavarok és a gyulladás összefüggésének vizsgálatához használt specifikus módszerek

2.2.4.1.1. Többváltozós elemzések az alvászavarok és a gyulladásos markerek összefüggésének vizsgálatához

Annak érdekében, hogy megvizsgáljuk, az egyes alvászavarok és a gyulladásos markerek kapcsolata független-e a többi klinikai és laboratoriumi paramétertől, lineáris és logisztikus regressziós elemzést végeztünk. Azokat a függő változókat használtuk fel a modellhez, amelyek a kétváltozós regressziós elemzés során szignifikáns összefüggést mutattak az alvászavarok jelenlétével, és azokat, melyek munkacsoportunk korábbi megfigyelései alapján, illetve az irodalomból ismerten összefüggést mutattak az egyes alvászavarokkal. Részletesebben kifejtve, az OSA és a gyulladásos markerek összefüggésének vizsgálatakor nemre, korra, hemoglobinra, BMI-re és becsült GFR-re korrigáltunk. A PLMS és a gyulladásos markerek vizsgálatakor nemre, korra, cukorbetegség jelenlétére, iPTH-ra, vashiányra (definíció szerint: TSAT <20% és/vagy ferritin < 100 microg/L) és becsült GFR-re, az inszomnia modelljének esetében pedig nemre, korra, hemoglobinra, Charlson Komorbiditási Index-re és becsült GFR-re.

doi:10.14753/SE.2013.1860

2.2.4.1.2. A másodfajú hiba elkerülése, a mintaelemszám becslése

Mivel az eredményeink meghatározó hányada negatív volt, ezért a másodfajú hiba elkerülése céljából utólagos elemszám becslést végeztünk. A klinikai epidemiológiából ismert, hogy a ***másodfajú hibát*** akkor követhetjük el, ha a nullhipotézist elfogadjuk, pedig valójában nem is igaz. Adott szignifikancia-szint és egyszerű alternatív hipotézis esetén a másodfajú hiba elkövetésének valószínűsége az elemszám növelésével vagy minél kisebb szórás használatával mérsékelhető.

Ennek tudatában, klinikai tapasztalataink alapján meghatároztuk a legkisebb, klinikailag releváns különbséget a gyulladásos markerek szintjében: CRP legalább 5 mg/l; IL-6 legalább 1 ng/l; TNF-α legalább 0.5 ng/l; szérum albumin legalább 1 g/l; és fehérvérsejt szám legalább $1x10^3$/l. Ezen minimálisan fontos különbségek kimutatásához mintaelemszám becslő számítást végeztünk. (**1. táblázat**). A kapott eredmények mind kisebbek, mint a vizsgálat tényleges elemszáma.

1. táblázat: Becsült elemszám számítása a klinikailag releváns legkisebb különbség ismeretében

	OSA vs nem OSA	**PLMS vs nem PLMS**	**Inszomniás vs nem inszomniás**
CRP (*=5 mg/l)	N=13	N=10	N=9
IL-6 (*=1 ng/l)	N=54	N=46	N=48
TNF-α (*=0.5 ng/l)	N=24	N=32	N=27
Albumin (*=1 g/l)	N=81	N=77	N=97
Fehérvérsejt szám (*=$1x10^3$/l)	N=47	N=43	N=46

* legkisebb klinikailag releváns különbség definíciója

Rövidítések: OSA: obstruktív alvási apnoe; PLMS: alvás alatti periódikus lábmozgás zavar; CRP: C-reaktív protein; IL-6: interleukin-6; TNF-α: tumor nekrózis faktor alfa.

doi:10.14753/SE.2013.1860

2.2.4.2. Az AHI független prediktorainak meghatározása, modellépítés

Annak érdekében, hogy megvizsgáljuk, mely tényezők prediktálják az OSA jelenlétét, valamint a betegek AHI értékét, különböző modelleket építettünk fel, részben az irodalomból ismert összefüggések, részben saját bivariáns összefüggéseink alapján. Alapvetően két modelltípust használtunk, meglévő adataink eloszlása alapján.

Mivel az AHI, mint függő változó eloszlása igen ferdének bizonyult, s ezt különböző transzformációs módszerekkel (úgymint: reciprokképzés, természetes alapú és 10-es alapú logaritmikus változó képzése, négyzetre emelés), sem sikerült a normál eloszlás kritériumának megfelelően konvertálni, negatív binomiális regresszió (Poisson regresszióhoz hasonló modell) alkalmazása mellett döntöttünk. Ebben az analízisben az AHI és a következő társváltozók független összefüggésének meghatározására került sor: kor, nem, albumin, hemoglobin, haskörfogat, és három vagy több vérnyomáscsökkentő szer használata.

A közepesen súlyos és súlyos OSA (AHI≥ 15/óra) jelenlétével összefüggést mutató változók meghatározása céljából bináris logisztikus regressziót alkalmaztunk, melynek során ugyanazon változókra korrigáltunk, mint az előző többváltozós modell esetében. Mint érzekenységi vizsgálat, ugyanezen többváltozós elemzéseket a teljes vizsgálati mintán (transzplantált és várólistás dializált betegek együttvéve) is elvégeztük.

doi:10.14753/SE.2013.1860

2.3. Eredmények

Az eredmények leírásában a két fő vizsgálatot külön alpontokban ismertetem. Először a vizsgált betegminták alapvető jellemzőinek leírásával kezdem. Ezután az egyes alvászavarokban szenvedő és alvászavartól mentes betegcsoportokat hasonlítom össze, illetve a második vizsgálatban szereplő transzplantált és várólistás dializált csoportot is. Ezt követően tárgyalom az egyes alvászavarok összefüggését az ismert klinikai változókkal, dolgozatom fő céljának megfelelően elsősorban a gyulladásos változókra fókuszálva. Végül ismertetem a többváltozós modellek eredményét.

2.3.1. A gyulladás és az alvászavarok összefüggésének vizsgálati eredményei

2.3.1.1. Demográfiai adatok és a vizsgálati minta alapvető jellemzői

A 150 véletlenszerűen kiválasztott transzplantált betegből ("Tx minta", lásd módszerek); 50 fő (33%) visszautasította a részvételt. Következésképpen a "vizsgált Tx mintá"-ban 100 transzplantált páciens maradt. Életkorban és nemben nem volt szignifikáns különbség a résztvevők és a visszautasítók között. Az 100 résztvevő transzplantált beteg alapvető jellemzői (kor, nem, becsült GFR, hemoglobin, szérum albumin) is hasonlóak voltak a "teljes klinikai populációhoz".

A vizsgált transzplantált minta alapvető jellemzőit a **2. táblázat** tartalmazza. Az átlagéletkor 51±13 év, a férfiak aránya 57%, a cukorbetegség előfordulási gyakorisága 19%, a dohányzók aránya 20%. A szérum albumin szint (átlag±standard deviáció (SD)), a fehérvérsejt szám, a szérum IL-6, CRP, és TNF-α szintek (medián és interquartilis távolság (IQR)) a következők szerint alakultak: 40.2±3.4 g/l, 8.2±2.4x10^3/l, 2.0 (1.2-3.2) ng/l, 3.5 (1.5-5.9) mg/l és 1.9 (1.4-2.7) ng/l. 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.

doi:10.14753/SE.2013.1860

2. táblázat: A vizsgált transzplantált betegek jellemzői

	Vizsgált transzplantált minta (n=100)
Szérum CRP (medián; IQR) (mg/l)	3.5 (1.5-5.9)
Szérum IL-6 (medián; IQR) (ng/l)	2.0 (1.2-3.2)
Szérum TNF-α (medián; IQR) (ng/l)	1.9 (1.4-2.7)
Szérum albumin (átlag ±SD) (g/L)	40.2±3.4
Fehérvérsejt szám (átlag±SD) (10^3/l)	8.2±2.4
Férfi (%)	57
Kor (átlag ±SD) (év)	51±13
Testtömeg index (átlag ±SD) (kg/m^2)	27±5
Cukorbetegség előfordulása (%)	19
Magas vérnyomás előfordulása (%)	92
Charlson Komorbiditási Index (medián; IQR)	2 (2-3)
Koszorúérbetegség előfordulása (%)	8
Kongesztív Szívelégtelenség előfordulása (%)	8
Pitvarfibrilláció előfordulása (%)	3
Hemoglobin (átlag ±SD) (g/L)	135±17
Transferrin szaturáció <20% (%)	17
Ferritin < 100 microg/L (%)	32
iPTH (medián; IQR) (pg/ml)	62 (39-103)
Becsült GFR (átlag ±SD) (ml/perc/1.73 m^2)	52±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 ±SD) (Hgmm)	141±19
Diasztolés vérnyomás átlaga (átlag ±SD) (Hgmm)	84±12
Altatószer használat (%)	17
Dohányzás (%)	20

doi:10.14753/SE.2013.1860

2.3.1.2. Az alvási apnoe prevalenciája és összefüggései

Az OSA előfordulása betegeink körében 25% volt. Az OSA jelenléte versus hiánya esetén nem találtunk szignifikáns különbséget a különböző gyulladásos markerek szintjében. (**3. táblázat**). A férfiak aránya az OSA pozitív csoport esetében szignifikánsan magasabb volt. Az OSA-ban szenvedő betegek szignifikánsan magasabb BMI-vel és hemoglobin szinttel rendelkeztek. A két csoport között az általunk rögzített egyéb paramétereket tekintve nem volt különbség.

3. táblázat Az alvási apnoében szenvedő és nem apnoés betegek jellemzői

	OSA (n=25)	**Nem OSA (n=75)**	**p érték**
Szérum CRP (medián; IQR) (mg/l)	3.8 (1.6-5.8)	2.8 (1.4-6.0)	NS
Szérum IL-6 (medián; IQR) (ng/l)	2.2 (1.1-2.9)	2.0 (1.2-3.4)	NS
Szérum TNF-α (medián; IQR) (ng/l)	2.2 (1.5-2.8)	1.9 (1.3-2.6)	NS
Szérum albumin (átlag±SD) (g/L)	40.0±4.1	40.3±3.2	NS
Fehérvérsejt szám (átlag±SD) (10^3/l)	9.0±2.1	7.9±2.4	NS
Férfi (%)	80	49	**0.007**
Kor (átlag ±SD) (év)	54±12	50±13	NS
Testtömeg index (átlag ±SD) (kg/m^2)	29±5	26±5	**0.005**
Hemoglobin (átlag ±SD) (g/L)	141±17	132±16	**0.02**
Altatószer használat (%)	8	20	NS
Becsült GFR (átlag ±SD) (ml/perc/1.73 m^2)	51±18	52±19	NS
Össz veseelegtelenségi idő (medián; IQR) (hónap)	117 (72-219)	96.5 (60-143)	NS

doi:10.14753/SE.2013.1860

Az AHI és a fehérvérsejt szám között szignifikáns (rho=0.23), míg a többi gyulladást jelző paraméter tekintetében gyenge (rho<|0.15|), nem szignifikáns összefüggést találtunk (**4. táblázat**). Szenzitivitási elemzést is végeztünk, a betegek nemének az eredményeinkre gyakorolt esetleges módosító hatásának kiküszöbölése céljából. Nem találtunk összefüggést a gyulladásos markerek és az OSA jelenléte között sem férfiakban, sem nőkben.

4. táblázat: A gyulladásos markerek és az AHI közötti korrelációk

Spearman's rho	**Szérum CRP**	**Szérum IL-6**	**Szérum TNF-α**	**Szérum albumin**	**Fehér vérsejt szám**	**AHI**
Szérum CRP	1.0000					
Szérum IL-6	0.5345**	1.0000				
Szérum TNF-α	0.1736	0.0162	1.0000			
Szérum albumin	-0.1904	-0.1016	-0.1152	1.0000		
Fehérvérsejt szám	0.3579**	0.2155*	0.0139	0.0355	1.0000	
AHI	0.1314	0.1121	0.1434	-0.0132	0.2259*	1.0000

*: $p<0.05$

**: $p<0.01$

doi:10.14753/SE.2013.1860

2.3.1.3. A PLMS prevalenciája és összefüggései

A betegek 27%-ában találtunk PLMS-t. A PLMS-es és nem PLMS-es betegekben az általunk mért gyulladásos markerek szintjében nem volt különbség (**5. táblázat**). A cukorbetegek aránya a PLMS-es betegek körében szignifikánsan magasabb volt. A többi paraméter esetében nem volt különbség a két csoport között. A gyulladásos faktorok és a PLMS jelenléte közötti összefüggés nőkben és férfiakban is ugyanolyan volt (nemek szerint történt szenzitivitási elemzés alapján).

5. táblázat: PLMS-ben szenvedő és nem PLMS-es betegek jellemzői

	PLMS (n=27)	**Nem PLMS (n=73)**	**p érték**
Szérum CRP (medián; IQR) (mg/l)	2.7 (1.5-5.8)	3.6 (1.4-6.0)	**NS**
Szérum IL-6 (medián; IQR) (ng/l)	1.9 (1.1-4.6)	2.1 (1.3-3.0)	**NS**
Szérum TNF-α (medián; IQR) (ng/l)	2.1 (1.7-2.8)	1.7 (1.3-2.6)	**NS**
Szérum albumin (átlag ±SD) (g/L)	40.0±3.1	40.3±3.6	**NS**
Fehérvérsejt szám (átlag ±SD) (10^3/l)	8.6±2.6	8.1±2.3	**NS**
Férfi (%)	70	52	**NS**
Kor (átlag±SD) (év)	54±11	50±13	**NS**
Cukorbetegség előfordulása (%)	30	15	**0.01**
Charlson Komorbiditási Index (medián; IQR)	2 (2-3)	2 (2-3)	**NS**
Hemoglobin (átlag ±SD) (g/L)	135±17	135±17	**NS**
Transferrin szaturáció <20% (%)	27	14	**NS**
Ferritin < 100 microg/L (%)	37	30	**NS**
iPTH (átlag; IQR) (pg/ml)	79 (44-134)	57 (38-90)	**NS**
Altatószer használat (%)	22	15	**NS**
Becsült GFR (átlag±SD) (ml/perc/1.73 m^2)	49±19	53±19	**NS**
Össz veseelégtelenségi idő (medián; IQR) (hónap)	92 (69-127)	110 (60-155)	**NS**

doi:10.14753/SE.2013.1860

A PLM index esetén gyenge (rho<|0.15|), nem szignifikáns összefüggést detektáltunk minden gyulladásos markerrel. (**6. táblázat**).

6. táblázat: A gyulladásos markerek és a PLM index közötti korrelációk

Spearman's rho	**Szérum CRP**	**Szérum IL-6**	**Szérum TNF-α**	**Szérum albumin**	**Fehér vérsejt szám**	**PLM Index**
Szérum CRP	1.0000					
Szérum IL-6	0.5345**	1.0000				
Szérum TNF-α	0.1736	0.0162	1.0000			
Szérum albumin	-0.1904	-0.1016	-0.1152	1.0000		
Fehérvérsejt szám	0.3579**	0.2155*	0.0139	0.0355	1.0000	
PLM Index	-0.0353	0.1014	0.1411	-0.1026	0.0762	1.0000

*: $p<0.05$

**: $p<0.01$

doi:10.14753/SE.2013.1860

2.3.1.4. Az inszomnia prevalenciája és összefüggései

Inszomniás tünetekről a betegeink 16%-a számolt be. A szérum IL-6 szint szignifikánsan magasabbnak bizonyult az inszomniás (AIS>=10) betegek körében a nem inszomniás páciensekhez képest (medián (IQR): 3.2 (2.6-5.1) vs. 1.7 (1.2-2.9) ng/l; p=0.009) (**7. táblázat**). A többi gyulladásos marker szintjében nem volt különbség a két csoport között. Az inszomniások idősebbek voltak, és szignifikánsan magasabb volt körükben a társbetegségek előfordulása, valamint az altatószer használata, mint nem inszomniás társaik esetében. A többi paraméter tekintetében nem találtunk különbséget a két csoport között.

7. táblázat: Inszomniás és nem inszomniás betegek paramétereinek összehasonlítása

	Inszomniás (n=16)	Nem inszomniás (n=84)	**p érték**
Szérum CRP (medián; IQR) (mg/l)	5 (1.8-8.6)	3.4 (1.3-5.3)	**NS**
Szérum IL-6 (medián; IQR) (ng/l)	3.2 (2.6-5.1)	1.7 (1.2-2.9)	**0.009**
Szérum TNF-α (medián; IQR) (ng/l)	2.1 (1.4-3.6)	1.9 (1.4-2.6)	**NS**
Szérum albumin (átlag±SD) (g/L)	40.1±3.1	40.3±3.5	**NS**
Fehérvérsejt szám (átlag ±SD) (10^3/l)	7.6±2.2	8.3±2.4	**NS**
Férfi (%)	50	58	**NS**
Kor (átlag ±SD) (év)	57±12	50±13	**0.05**
Charlson Komorbiditási Index (medián; IQR)	3 (2-4)	2 (2-3)	**0.04**
Hemoglobin (átlag ±SD) (g/L)	131±17	135±17	**NS**
Altatószer használat (%)	38	13	**0.02**
Becsült GFR (átlag±SD) (ml/perc/1.73 m^2)	45±14	53±20	**NS**
Össz veseelégtelenségi idő (medián; IQR) (hónap)	108 (69-147)	101 (61-155)	**NS**

Az AIS gyenge (rho<|0.20|), nem szignifikáns összefüggést mutatott minden gyulladásos marker esetében (**8. táblázat**). A nemek közötti különbséget is vizsgáltuk, ez esetben az IL-6 szint magasabbnak (medián (IQR): 4.3 (2.7-6.3) vs. 1.4 (1.0-2.4) ng/l; p=0.02), míg a szérum albumin szint alacsonyabbnak (átlag±SD: 38.4±3.1 vs. 40.8±2.7 g/l; p=0.03) bizonyult az inszomniás vs a nem inszomniás nők esetében. Férfiak körében ilyen jellegű eltérést nem találtunk.

8. táblázat: A gyulladásos markerek és az AIS pontszám közötti korrelációk

Spearman's rho	**Szérum CRP**	**Szérum IL-6**	**Szérum TNF-α**	**Szérum albumin**	**Fehér vérsejt szám**	**AIS**
Szérum CRP	1.0000					
Szérum IL-6	0.5345**	1.0000				
Szérum TNF-α	0.1736	0.0162	1.0000			
Szérum albumin	-0.1904	-0.1016	-0.1152	1.0000		
Fehérvérsejt szám	0.3579**	0.2155*	0.0139	0.0355	1.0000	
AIS	0.0588	0.1933	-0.0219	-0.0793	-0.0795	1.0000

*: p<0.05

**: p<0.01

2.3.1.5. Többváltozós elemzések

A negatív eredményt adó kétváltozós összefüggések ellenére logisztikus regressziós elemzést használtunk az alvászavarok jelenléte és a gyulladásos markerek közötti összefüggések megállapításához (**9A-C. táblázat**). Az általunk mért gyulladásos markerek és a három alvászavar jelenléte között semmilyen összefüggést nem tudtunk kimutatni sem a nem korrigált, sem a korrigált bináris logisztikus regressziós modell esetében.

doi:10.14753/SE.2013.1860

9A-C. táblázat: A különböző alvászavarok gyulladásos prediktorainak logisztikus regressziós elemzése

A	**Nem korrigált**		**Korrigált***	
	Az obstruktív alvási apnoe szindróma (AHI>15/óra) esélyhányadosa			
	OR (95% CI)	***P-érték***	***OR (95% CI)***	***P-érték***
Szérum CRP	0.98 (0.90-1.07)	0.67	0.95 (0.84-1.09)	0.46
Szérum IL-6	0.91 (0.73-1.14)	0.42	0.83 (0.61-1.11)	0.21
Szérum TNF-α	1.14 (0.70-1.84)	0.60	1.09 (0.62-1.92)	0.77
Szérum albumin	0.98 (0.86-1.11)	0.72	0.99 (0.85-1.15)	0.90
Fehérvérsejt szám	1.20 (0.99-1.45)	0.06	1.11 (0.88-1.40)	0.37
B	**Nem korrigált**		**Korrigált ** **	
	A PLMS (PLM index>15/óra) esélyhányadosa			
	OR (95% CI)	***P-érték***	***OR (95% CI)***	***P-érték***
Szérum CRP	1.01 (0.94-1.09)	0.80	1.01 (0.92-1.10)	0.88
Szérum IL-6	1.05 (0.84-1.26)	0.57	0.99 (0.80-1.23)	0.94
Szérum TNF-α	1.31 (0.83-2.06)	0.25	1.10 (0.64-1.87)	0.74
Szérum albumin	0.97 (0.86-1.11)	0.69	1.02 (0.87-1-19)	0.83
Fehérvérsejt szám	1.09 (0.91-1.31)	0.36	1.08 (0.86-1.35)	0.51
C	**Nem korrigált**		**Korrigált *** **	
	Az inszomnia jelenlétének (AIS>10 pont) esélyhányadosa			
	OR (95% CI)	***P-érték***	***OR (95% CI)***	***P-érték***
Szérum CRP	1.07 (0.98-1.15)	0.11	1.07 (0.98-1.17)	0.11
Szérum IL-6	1.17 (0.97-1.42)	0.11	1.15 (0.93-1.42)	0.18
Szérum TNF-α	1.47 (0.86-2.49)	0.16	1.42 (0.81-2.49)	0.22
Szérum albumin	0.98 (0.84-1.15)	0.82	1.06 (0.88-1.28)	0.52
Fehérvérsejt szám	0.87 (0.68-1.11)	0.26	0.84 (0.62-1.15)	0.28

*: korrigált modell: nemre, korra, hemoglobinra, BMI-re és becsült GFR-re

**: korrigált modell: nemre, korra, cukorbetegség jelenlétére, iPTH-ra, vashiányra (definíció szerint: TSAT <20% és/vagy ferritin < 100 microg/L) és becsült GFR-re

***: korrigált modell: nemre, korra, hemoglobinra, Charlson Komorbiditási Index-re és becsült GFR-re

doi:10.14753/SE.2013.1860

2.3.2. Az OSA prevalenciájának meghatározása vesetranszplantált betegek körében és a kardio-és cerebrovaszkuláris kockázat összefüggésének keresztmetszeti vizsgálata dializált és vesetranszplantált betegek körében

2.3.2.1. A várólistás dializált és a transzplantált betegcsoport összehasonlítása

A 250 beválasztott beteg közül ("Tx vizsgálati minta" (150 fő) + "VL vizsgálati minta" (100 fő)); 100 beteg (50 Tx [33%] és 50 VL [50%]) visszautasította a részvételt. Eszerint a végső vizsgálati minta 100 Tx és 50 VL betegből állt. (**1. ábra**)

A két betegcsoport alapvető jellemzőit a **10. táblázatba**n ábrázoltam. A legtöbb változó tekintetében nem volt szignifikáns különbség a várólistás dializált és a vesetranszplantált betegek csoportja között. A veseelégtelenség hátterében álló vesebetegség eloszlása hasonló volt a két betegcsoportban, kívéve a glomerulonephritist, ami a transzplantáltak között szignifikánsan kisebb arányban fordult elő (27% vs 42%; p=0.048).

doi:10.14753/SE.2013.1860

10. táblázat: Transzplantált és várólistás dializált betegcsoport összehasonlítása

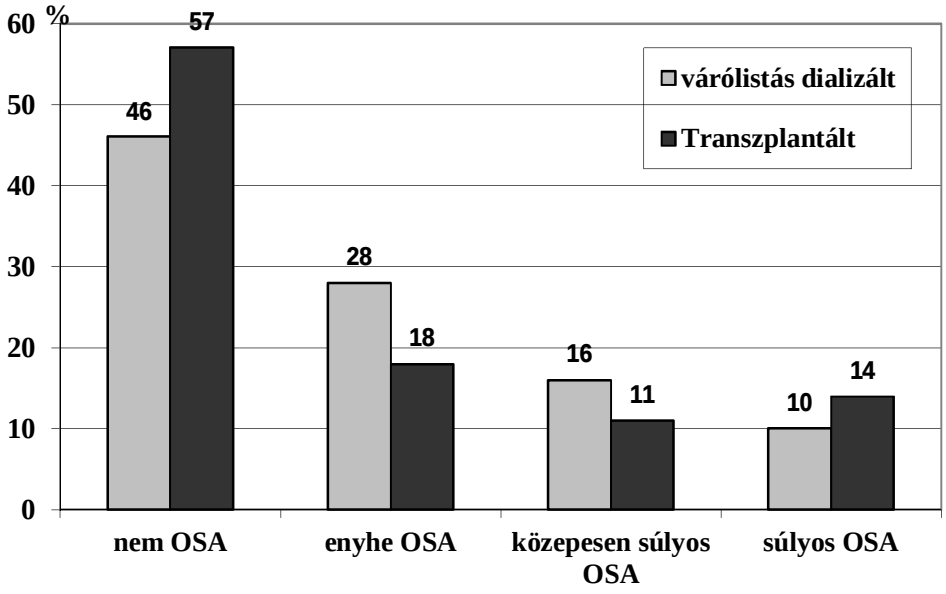
	Transz-plantált betegek (n=100)	**Várólistás dializált betegek (n=50)**	**p érték**
OSA betegek (%)	**25**	**26**	**NS**
AHI (medián; IQR)	**3.5; 14.3**	**5.6; 14.6**	**NS**
Férfi (%)	57	54	**NS**
Kor (átlag±SD) (év)	51±13	50±13	**NS**
Képzettség foka (%): Általános iskola vagy kevesebb Szakmunkás Érettségi Egyetemi diploma	 21 15 33 31	 14 18 48 20	**NS**
Dohányzás (%)	20	20	**NS**
Testtömeg index (átlag±SD) (kg/m^2)	27±5	25±4	**NS**
Nyakkörfogat (mean±SD) (cm)	38±4	38±5	**NS**
Haskörfogat (átlag±SD) (cm)	98±15	95±15	**NS**
Magasvérnyomás (%)	92	80	**0.034**
Cukorbetegség (%)	19	16	**NS**
Charlson Komorbiditás Index (medián; IQR)	2; 1	3; 3	**0.001**
Hemoglobin (átlag±SD) (g/l)	135±17	116±15	**<0.001**
Szérum albumin (átlag±SD) (g/l)	40±3	42±4	**0.011**
Szérum CRP (medián; IQR) (mg/l)	3.4; 4.5	2.2; 7.7	**NS**
eGFR (átlag ±SD) (ml/perc/1.73 m^2)	52±19	N/A	**-**
spKt/V (átlag ±SD)	N/A	1.43±0.24	**-**
Transzplantáció óta eltelt idő (medián; IQR) (hónap)	65.5; 83	27; 42	**N/A**
Össz veseelégtelenségi idő (medián; IQR) (hónap)	101; 92.5	50; 66	**<0.001**
Altatószer használat (%)	17	22	**NS**
AHI (medián; IQR) (/óra)	0.2; 1.4	0.6; 1.5	**NS**
Alvás alatti oxigén szaturáció átlaga (átlag ±SD) (%)	93.4±2.1	93.5±2.6	**NS**

doi:10.14753/SE.2013.1860

2.3.2.2. Az OSA prevalenciája és súlyossága a transzplantált és a várólistás dializált betegek csoportjában

A transzplantált betegek 43%-ában, míg a várólistás dializáltak 54%-ában diagnosztizáltunk apnoet (AHI≥5/óra)(p=NS). Az enyhe, közepesen súlyos és a súlyos OSA előfordulása mindkét betegcsoportban hasonló volt: 18%, 11%, 14% a transzplantált és 28%, 16%, 10% a várólistás dializált betegek körében. (**2. ábra**)

2. ábra: OSA súlyosság szerinti prevalenciája a transzplantált és a várólistás dializált betegcsoportban



doi:10.14753/SE.2013.1860

2.3.2.3. Az OSA összefüggései a transzplantált betegcsoportban

Az obstruktív alvási apnoe szindróma jelenléte és az általunk vizsgált paraméterek között talált összefüggéseket a **11. táblázat**ban tüntettem fel. Az OSA (AHI nagyobb, mint 15/óra) előfordulása a transzplantált betegek körében 25% volt. A férfiak aránya az OSA pozitív csoport esetében szignifikánsan magasabb volt. Az apnoés betegek szignifikánsan magasabb BMI-vel, nyak- és haskörfogattal, és hemoglobin szinttel rendelkeztek. Az OSA súlyossága szerint a betegeket négy csoportra osztva a haskörfogat a következőképpen alakult: 92±14 cm a nem apnoés betegek körében; 103±12 cm az enyhe OSA csoportban; 105±13 cm a közepesen súlyos OSA csoportban és 108±11 cm a súlyos OSA csoportban ($p<0.001$).

Nem találtunk különbséget az apnoes és nem apnoes csoport között korban, a képzettség fokában, a dohányzás előfordulásában, a Charlson Komorbiditási Indexben, szérum albumin és CRP szintekben, eGFR-ben. A transzplantáció óta eltelt idő, az összes dialízisen töltött idő, ill az össz-végstádiumú veseelégtelenség idejének átlaga hasonló volt az apnoés és a nem apnoés csoportban. A transzplantációval kapcsolatos paraméterekben, mint donor adatok (donor neme, típusa, kora), hideg iszkémiás idő, kumulatív akut rejekciós arány, PRA, DGF és HLA egyezés sem volt különbség az apnoes és nem apnoes transzplantált csoportok között. Az immunszuppresszív kezelés és az OSA jelenléte között sem találtunk összefüggést.

doi:10.14753/SE.2013.1860

11. táblázat: Az obstruktív alvási apnoében szenvedő és nem apnoés transzplantált betegek jellemzői

	OSA (n=25)	**nem OSA (n=75)**	**p érték**
Férfi (%)	80	49	**0.006**
Kor (átlag±SD) (év)	54±12	50±13	NS
Képzettség foka (%): Általános iskola vagy kevesebb Szakmunkás Érettségi Egyetemi diploma	24 24 12 40	20 12 40 28	NS
Dohányzás (%)	20	20	NS
Testtömeg index (átlag±SD) (kg/m^2)	29±5	26±5	**0.005**
Nyakkörfogat (átlag±SD) (cm)	40±3	37±4	**0.002**
Haskörfogat (átlag±SD) (cm)	107±12	95±15	**0.001**
Cukorbetegség előfordulása (%)	16	20	NS
Magasvérnyomás előfordulása (%)	100	89	**0.091**
Charlson Komorbiditási Index (medián; IQR)	2; 0	2; 1	NS
Koszorúérbetegség előfordulása (%)	8	8	NS
Kongesztív szívelégtelenség előfordulása (%)	8	8	NS
Perifériás érbetegség előfordulása (%)	12	12	NS
Agyérbetegség előfordulása (%)	4	1	NS
Pitvarfibrilláció előfordulása (%)	8	1	NS
Hemoglobin (átlag±SD) (g/L)	141±17	132±16	**0.018**
Szérum albumin (átlag±SD) (g/L)	40±4	40±3	NS
Szérum CRP (medián; IQR) (mg/l)	3.8; 4.3	2.8; 4.6	NS
eGFR (átlag ±SD) (ml/perc/1.73 m^2)	51±18	52±19	NS
Transzplantáció óta eltelt idő (medián; IQR) (hónap)	60; 109	67; 78	NS
Dialízis kezelés hossza (medián; IQR) (hónap)	25; 39	18; 28	NS
Össz VE idő (medián; IQR) (hónap)	117; 147	96; 85	NS
Altatószer használat (%)	8	20	NS
Szisztolés vérnyomás átlaga (átlag ±SD) (Hgmm)	147±21	139±18	**0.059**
Diasztolés vérnyomás átlaga (átlag ±SD) (Hgmm)	85±13	83±11	NS
Három vagy több vérnyomáscsökkentő szer használata (%)	56	31	**0.022**
Tíz éves koszorúérbetegség rizikó (Framingam pontszám alapján) (medián; IQR) (%)	14.5; 13.2	7; 9	**0.008**
Tíz éves stroke rizikó (Framingam Stroke Rizikó Profil szerint számolva) (medián; IQR) (%)	10; 11.2	5; 5	**0.016**
Alvás alatti oxigén szaturáció átlaga (átlag±SD) (%)	91.8±1.6	94±2	**<0.001**

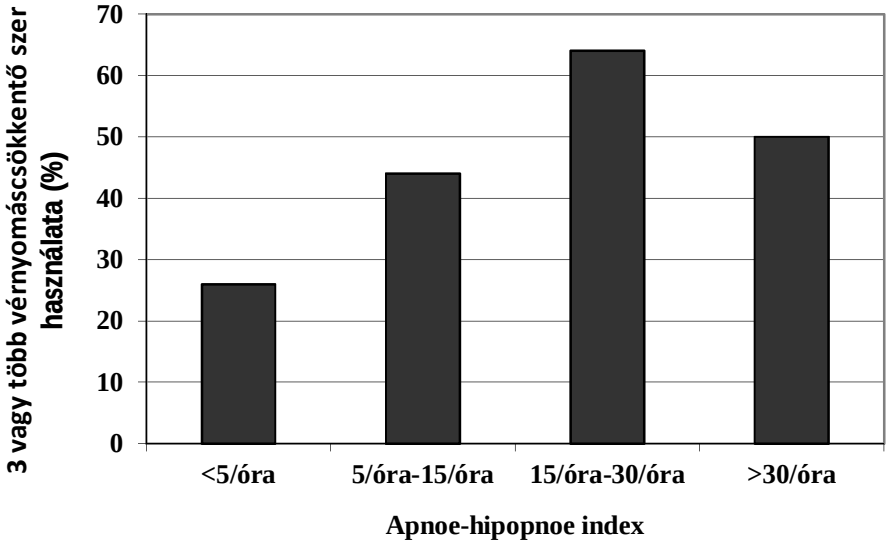
doi:10.14753/SE.2013.1860

2.3.2.3.1. Három vagy több vérnyomáscsökkentő szer használata

A három vagy több vérnyomáscsökkentő szerrel kezelt betegek aránya szignifikánsan magasabb volt az OSA csoportban (56% vs 31%; p=0.022). Annak ellenére, hogy szignifikánsan több vérnyomáscsökkentőt használtak, az OSA betegeknek az átlagos szisztolés vérnyomása magasabb volt, mint nem apnoes társaiké (147±21 Hgmm vs 139±18 Hgmm; p=0.059).

A három vagy több vérnyomáscsökkentő gyógyszert szedő betegek aránya az OSA súlyosságának megfelelően a következők szerint alakult: AHI<5/óra esetén 26%, 5/óra≤AHI<15/óra esetében 44%, 15/óra≤AHI<30/óra esetén 64% és AHI>30/óra esetén 50% (p<0.05) (**3. ábra**)

3. ábra: Az OSA súlyossága és a vérnyomáscsökkentő gyógyszerek használata



2.3.2.3.2. Becsült koszorúérbetegség rizikó és stroke rizikó

A transzplantált betegek körében a tíz éves koszorúérbetegség becsült rizikója (Framingham pontszám[536] alapján) és a tíz éves stroke becsült rizikója (módosított Framingham stroke rizikó profil[537] alapján) kétszer magasabb volt az apnoes betegcsoportban.

doi:10.14753/SE.2013.1860

2.3.2.3.3. Az AHI összefüggései

Az apnoe-hipopnoe index összefüggését az egyes változókkal a **12. táblázat**ban ábrázoltam. Habár az OSA jelenléte és a betegek életkora között nem volt összefüggés, az apnoe-hipopnoe index szignifikáns összefüggést mutatott az életkorral. Ezen kívül a BMI-vel, nyak- és haskörfogattal és a hemoglobin szinttel korrelált az AHI.

12. táblázat: Az AHI és egyes változók összefüggése vesetranszplantált betegek körében

Spearman's rho	AHI	Haskör-fogat	Nyakkör-fogat	Kor	Hb	BMI	Átlagos oxigén szaturáció	Stroke rizikó
Haskörfogat	0.512**							
Nyakkörfogat	0.400**	0.729**						
Kor	0.338**	0.388**	0.173					
Hemoglobin	0.240*	0.290**	0.306**	0.059				
Testtömeg index	0.453**	0.797**	0.582**	0.323**	0.168			
Átlagos oxigén szaturáció	-0.585**	-0.555**	-0.429**	-0.430**	-0.266**	-0.476**		
Stroke rizikó	0.292**	0.412**	0.539**	0.414**	0.229*	0.284**	-0.371**	
Koszorúér-betegség ririkója	0.404**	0.640**	0.540**	0.667**	0.205*	0.467**	-0.449*	0.728

**: $p<0.01$

*: $p<0.05$

doi:10.14753/SE.2013.1860

2.3.2.4. Többváltozós elemzések

2.3.2.4.1. Az AHI független perdiktorai

Negatív binomiális regressziós elemzés során vizsgáltuk a független összefüggést az AHI és a következő változók között: kor, nem, albumin, hemoglobin, haskörfogat és három vagy több vérnyomáscsökkentő szer használata. Modellünkben a többi társtényezőre való korrekció után mindössze a kor és a haskörfogat bizonyult az AHI független prediktorának. (**13. táblázat**).

13. táblázat: Az AHI prediktorainak negatív binomiális regressziós elemzése vesetranszplantáltakban

	Incidencia Ráta Arány (IRA)	**95% Konfidencia Intervallum (IRA)**		**p érték**
		Alsó	**Felső**	
Nem	0.588	0.312	1.107	0.100
Kor	**1.031**	**1.009**	**1.054**	**0.006**
Albumin	1.022	0.954	1.095	0.538
Hemoglobin	1.010	0.993	1.027	0.231
Három vagy több vérnyomáscsökkentő szer használata	1.094	0.622	1.925	0.755
Haskörfogat	**1.042**	**1.019**	**1.066**	**<0.001**

doi:10.14753/SE.2013.1860

2.3.2.4.2. A közepesen súlyos és súlyos OSA független prediktorai

Bináris logisztikus regressziós modelben (Nagelkerge R Négyzet=0.231) csak a haskörfogat (OR 1.043, 95% CI 1.000-1.088; p=0.05) mutatott független összefüggést a közepesen súlyos és súlyos OSA jelenlétével miután ugyanazon társváltozókra korrigáltunk, mint az előző többváltozós modelben. Minőségileg hasonló eredményeket kaptunk, miután ezen regressziós elemzéseket a teljes vizsgálati populáción (transzplantált és várólistás dializált betegek együttvéve) is megismételtük. A modellekben a vesepótló kezelés típusa (dialízis vagy transzplantáció) nem mutatott összefüggést sem az AHI-val, sem a közepesen súlyos és súlyos OSA jelenlétével.

2.3.2.4.2. Becsült koszorúérbetegség és stroke rizikó független prediktorai

Lineáris regressziós modellekben nemre, becsült GFR-re és a Charlson Komorbiditás Index pontszámra való korrekció mellett az átlagos alvás alatti oxigénszaturáció fordított korrelációt mutatott mind a becsült 10 éves stroke rizikóval, (béta=-0.196, p=0.025) mind a becsült 10 éves koszorúérbetegség rizikójával (béta=-0.256, p=0.006).

doi:10.14753/SE.2013.1860

2.4. Megbeszélés

2.4.1. Az alvászavarok és a gyulladás összefüggéseinek vizsgálata

Nagyszámú vesetranszplantált beteget magába foglaló vizsgálatunkban nem találtunk összefüggést a gyulladást jelző paraméterek és a különböző alvászavarok, mint obstruktív alvási apnoe, alvás alatti periódikus lábmozgás zavar, és inszomnia között.

Egyre több tanulmány utal arra, hogy a különböző alvászavarokban szenvedő betegekben a gyulladásos markerek szintje magasabb.[490, 508, 538-540] Ezen összefüggést végstádiumú vesebetegekben is kimutatták.[513, 516, 517, 541] Az említett vizsgálatok többségében azonban kérdőíveket használtak poliszomnográfia helyett. Erten és munkatársai 9 alváspanaszról számot adó, és 9 alváspanasztól mentes hemodializált beteget vizsgáltak meg.[513] Az alváspanaszokkal bíró betegekben magasabb IL-1β szintet mértek, ugyanakkor az IL-6 és a TNF-α szintekben nem volt különbség a két csoport között.[513] Chiu és munkatársai ennek ellentmondó eredményre jutottak, ugyanis ők nem találtak összefüggést az alvásminőség és az IL-1β szintje között hemodializált betegekben.[517] Yang és munkatársai 57 peritoneálisan dializált páciens Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)-szel történt vizsgálata során magasabb IL-18 szintet írtak le a "rossz alvókban" szemben a "jó alvókkal".[516] Ugyanazon kérdőív felhasználásával (PSQI) a szérum CRP szint és a "rossz alvó" státusz között találtak összefüggést hemodializált betegekben.[516, 541] Ugyanakkor, ezekben a vizsgálatokban más gyulladásos markerek, mint ferritin, albumin, teljes vaskötő kapacitás, IL-6 és TNF-α nem mutatak összefüggést az alvásminőséggel.[516, 517] Ezen utóbbit a mi eredményeink is megerősítik. Szemben egy korábbi tanulmánnyal, mi nem találtunk különbséget az alvászavarban szenvedő és a nem alvászavaros betegeink szérum CRP szintjében. Lehetséges magyarázatul szolgálhat erre a különbségre, hogy mi az "arany standard" módszert, a poliszomnográfiát használtuk egyes alvászavarok (OSA és PLMS) diagnózisához. Ezzel szemben, minden más eddig megjelent tanulmányban az alvászavarok becslésére a PSQI-t, egy önbecslő skálát alkalmaztak, mely nem ad pontos diagnózist. Eltérő eredményeinkre magyarázatot adhat az is, hogy a vizsgált kohortok is eltérőek. A vesetranszplantált betegeknek több a maradék veseműködése a dializáltakhoz képest, ennek pedig lehet hatása a vizsgált összefüggésekre. Nem tudunk

olyan tanulmányról, amely a gyulladásos markerek és az egyes alvászavarok kapcsolatát vizsgálta volna krónikus veseelégtelen populációban.

Vizsgálatunkban a depressziós tüneteket a “Center for Epidemiologic Studies-Depression (CESD) kérdőívvel mértük fel. A “rossz alvó” státusz a depresszió jelenlétével,[541] míg a depresszió a gyulladásos markerek magasabb szintjével mutatott összefüggést.[24] Felmerül, hogy azokban a vizsgálatokban, melyekben magasabb CRP szintet írtak le, ez valójában az alvászavarral együtt járó depresszió és a gyulladás összefüggését mutatja. Munkacsoportunk egy korábbi tanulmányban már beszámolt a gyulladásos markerek és a CESD pontszámmal meghatározott depressziós tünetek összefüggéséről az eredeti nagy betegcsoportunkban.[24] Véleményünk szerint az olyan szubjektív önbecslő kérdőíveknek, mint amilyen a PSQI, az eredményeit a depresszió jelenléte jelentősen befolyásolja, ezért a PSQI és a gyulladásos markerek között észlelt összefüggés valójában a depresszió és a gyulladás közötti összefüggést mutatja. Sajnos, azokban a vizsgálatokban, amelyekben PSQI-t használtak, nem korrigálták az eredményeket depresszióra, ezért a PSQI és a gyulladásos markerek közötti független összefüggés megkérdőjelezhető. A mi vizsgálatunkban eleve nem is találtunk összefüggést az alvászavarok és a gyulladás között, ezért nem tartottuk szükségesnek, hogy korrigáljunk depressziós tünetekre.

Az IL-6 szint és az inszomniás tünetek között talált összefüggés eltűnt, miután többváltozós modellt alkotva az elemzésben számos társváltozóra korrigáltunk. Ezen összefüggést nők esetében találtuk, férfiakban nem, amely megfigyelésnek az lehet a magyarázata, hogy a nőkben magasabb a depresszió előfordulása,[49] vagyis, valójában a depresszió mutat összefüggést a gyulladásos markerek magasabb szintjével.[24] Az alvás időtartama kicsivel hosszabb nőkben, mint férfiakban, ezért az inszomnia jelenléte a női szervezetet talán fokozottabban érinti.

Annak, hogy miért nem volt kimutatható összefüggés a gyulladás és az alvászavarok között vesetranszplantált betegekben, egy elképzelhető magyarázata lehet, hogy egyrészt az immunszuppresszív gyógyszerek használata, másrészt a reziduális vesefunkció hatással volt az eredményekre.

Az a tény, hogy az alvászavarokat poliszomnográfiával diagnosztizáltuk, tanulmányunkat a maga nemében az egyik legnagyobb, vesetranszplantált populáción végzett vizsgálattá emeli. Számos fontos társváltozót rögzítettünk, amelyekre

elemzéseinkben korrigáltunk annak érdekében, hogy eredményeink megbízhatóságát növeljük. Vizsgálatunk fő erőssége, hogy öt különböző gyulladásos marker szérumszintjét mértük le, és 3 különböző alvászavart diagnosztizáltunk.

A tanulmány hiányosságairól is számot kell adnunk. Először, a gyulladásos paramétereknek csak egyetlen, a beválasztáskor levett vérmintából származó panelljét mértük le. A gyulladásos markerek és az alvászavarok közötti összefüggés hiánya talán azt jelzi, hogy a vesetranszplantált betegekben a gyulladás mértékét egyetlen egy alkalommal történt citokin mérésből nem lehet megállapítani. Ideálisabb lett volna több alkalommal is mérést végezni, különös tekintettel az olyan citokinekre, mint az IL-6, amely termelődésének cirkadián ritmusa van.[542] Másodszor, a vizsgálati minta méretének meghatározását csupán a megvalósíthatóság vezérelte, és nem végeztünk előzetes elemszámbecslést, azonban az utólagos elemszámbecslés szerint a vizsgálatnak elég statisztikai ereje van ahhoz, hogy a minimálisan fontos különbséget a különböző gyulladásos markerek szintjében detektálja (**1. táblázat**). Ugyanakkor elképzelhető, hogy vizsgálatunk nem alkalmas kisebb különbségek kimutatására. Harmadszor, egyetlen kérdőívet használtunk az inszomniás tünetek becslésére az “arany standard” klinikai intejú helyett. Betegeinket egyetlen centrumból választottuk be, ezért az eredményeinket nem szabad további megfontolás nélkül általánosítani. Végül, a betegek egyharmada visszautasította a vizsgálatot. A visszautasítási arány megegyezett más, krónikus vesebeteg populációban végzett PSG-t használó vizsgálatokéval. [280, 543] Nem volt különbség a résztvevő és a visszautasító betegek között az alapvető szocio-demográfiai jellemzők tekintetében, ezért nem valószínű, hogy a magas visszautasítási arány az eredményekre szignifikáns torzító hatással lenne. Ugyanakkor nem zárható ki egy lehetséges szelekciós hiba, amely minden, az alvászavarokat poliszomnográfiával vizsgáló tanulmány sajátja: a motivált, vagy tünetektől szenvedő betegek szívesebben egyeznek bele a poliszomnográfiás vizsgálatba, míg a “jó alvók” inkább elkerülik ezt a fajta vizsgálatot. Legvégül, nem végeztünk adaptációs éjszakát a tényleges PSG előtt, amelynek lehet hatása a mérési eredményeinkre.

Összefoglalva, jelen munka az első olyan tanulmány, amely nagyszámú vesetranszplantált beteg vizsgálatával szolgáltat adatot a gyulladásos markerek és a különböző alvászavarok, mint OSA, PLMS és inszomnia közötti összefüggésekről. Nem találtunk összefüggést az alvászavarok jelenléte és a gyulladásos markerek között.

doi:10.14753/SE.2013.1860

2.4.2. Az OSA prevalenciájának meghatározása vesetranszplantált betegek körében és a kardio-és cerebrovaszkuláris kockázat összefüggésének keresztmetszeti vizsgálata dializált és vesetranszplantált betegek körében

Vizsgálatunkban kimutattuk, hogy az OSA előfordulási gyakorisága egyformán magas mind a transzplantált, mind a várólistás dializált betegek körében. A transzplantált csoportban a klinikailag releváns, terápiás beavatkozást igénylő, közepesen súlyos és súlyos OSA prevalenciája 25%, vagyis ez minden negyedik beteget érint.

Korábbi esettanulmányok[310, 311] és egy újabb vizsgálat[314] szerint azon betegek jelentős részében, akik transzplantációjuk előtt OSA-ban szenvedtek, az apnoe elmúlik vagy enyhül vesetranszplantáció után. Ezzel ellentmondanak munkacsoportunk korábbi eredményei,[3] és egy nemrégiben megjelent esetsorozat tanulmány[312] is, melyek inkább arra utalnak, hogy az OSA rizkója nem csökken a vesetranszplantáció után. A nem egyértelmű irodalmi adatok indokolttá tették ezen poliszomnográfiás vizsgálat elvégzését. Ragaszkodva korábbi megfigyeléseinkhez, azt feltételeztük, hogy az OSA prevalenciája a transzplantált és a várólistás dializált populációnkban hasonlóan alakul majd, és ezt eredményeink végül meg is erősítették. A vizsgálati mintában az OSA prevalenciája magasabbnak bizonyult, mint abban a tanulmányban, amelyet korábban Mallamaci és munkatársai[314] publikáltak. Az ellentmondó eredményekre magyarázatul szolgálhat a két vizsgálat eltérő módszertana. Mallamaci és munkatársai poligráfiát és kardiorespiratórikus poligráfiát említenek, míg mi standard poliszomnográfiát használtunk EEG-vel. Egy másik, potenciális magyarázat a vizsgált populációk különbözősége. A mi betegmintánk idősebb, nagyobb a cukorbetegek aránya, nagyobb a betegek testtömeg indexe, és valamivel rosszabb a vesefunkciója, s ez mind befolyással lehet az apnoe prevalenciájára.

A transzplantált csoportban detektált meglepően magas OSA prevalenciának számos magyarazáta lehet. A teljes testzsír aránya,[544] a haskörfogat és a BMI transzplantáció után megnőhetnek, amely az új OSA kialakulásának esélyét növelheti. Mallamaci és munkatársai a légzési zavar index (respiratory disturbance index, RDI) és a BMI között találtak összefüggést vesetranszplantáltakban,[314] s ez összhangban áll a mi eredményeinkkel (mi az AHI és a BMI között találtunk összefüggést). Végül pedig, az

extracelluláris víz aránya megnőhet vesetranszplantáció után bizonyos betegekben,[545, 546] amely szintén növeli az OSA rizikóját.[547].

Az átlagpopulációban a férfi nem,[548] az idősebb életkor,[525] számos antropometriai tényező,[148, 549, 550] és a társbetegségek[526] összefüggést mutatnak az OSA jelenlétével. Ezt a mi adataink is alátámasztják, és egyben megerősítik Mallamaci és munkatársainak[314] eredményeit is, kivéve, hogy a mi vizsgálatunkban a társbetegségek és az OSA között nem találtunk összefüggést. Egy lehetséges magyarázata ennek az eredménynek, hogy a társbetegségek előfordulása relatíve magasabb a transzplantált betegek körében, mint az átlagpopulációban. A vesebetegség specifikus tényezők, illetve a vesetranszplantáltak különleges kezelése befolyással lehetnek az OSA és a társbetegségek összefüggésére.

A hemoglobin szint szignifikánsan magasabb volt az apnoes betegeink körében, amely a fokozott eritropoetin termelődésre vezethető vissza. Az eritropoetin fokozott termelődése a visszatérő apnoes epizódok által okozott rekurrens oxigén szautáció csökkenéssel magyarázható. Krieger és munkatársai hasonló összefüggésről számoltak be átlagpopulációban, ráadásul, a CPAP (continuous positive airway pressure) kezelés hatására csökkent a betegek hematokrit szintje is ebben a vizsgálatban.[551]

Vizsgálati populációnkban az alvási apnoe szindróma jelenléte összefüggést mutatott a nehezen kezelhető magasvérnyomás betegséggel, amelyet úgy definiáltunk, mint három vagy több vérnyomáscsökkentő szer használata. Az OSA betegeknek magasabb volt a szisztolés vérnyomása, és kétszer annyian szedtek három vagy több vérnyomáscsökkentő szert, mint nem apnoes társaik. Az OSA és a magasvérnyomás összefüggéséről más betegpopulációkban számos korábbi tanulmány is beszámolt már.[197, 552, 553] Ezen túlmenően, állatkísérletes bizonyíték létezik arra nézve, hogy az OSA akut átmeneti éjszakai vérnyomásemelkedéseket idéz elő.[554] Logikusnak tűnik, hogy az OSA-ban szenvedő transzplantált betegek magasabb vérnyomása szerepet játszhat a vesetranszplantált populáció magas szív-érrendszeri megbetegedésében és halálozásában. Tanulmányunkban az OSA szignifikáns összefüggést mutatott a becsült szív-érrendszeri és cerebrovaszkuláris rizikóval. Noha ezen kérdés megválaszolásához szükséges elemzést jelentősen befolyásolják az alvási apnoe és a kardiovaszkuláris betegségek közös rizikófaktorai (kor, nem, magasvérnyomás), az eredmények mégiscsak hasznosak, mert felhívják a figyelmet a kardiovaszkuláris rizikó tényezők

klinikailag is fontos együttesére. Mivel az alvási apnoe a halálozás független meghatározója az átlagpopulációban,[523, 524] és az alvás alatti hipoxia dializált betegekben a kardiovaszkuláris események független prediktora,[288] feltételezhetjük, hogy a magas Framingham rizikó pontszám és az OSA jelenlétének együttese megnöveli a szív-érrendszeri rizikót a közös rizikótényezőkön túl is. További prospektív vizsgálatokra lenne szükség a vesetranszplantált betegekben az OSA és a kardiovaszkuláris rizikó összefüggésésnek megerősítéséhez, továbbá érdemes lenne azt is vizsgálni, hogy a CPAP kezelés csökkenti-e a szív-érrendszeri halálozást ebben a betegpopulációban.

Vizsgálatunk egyedülálló a maga nemében, hiszen ez az egyik legnagyobb transzplantált betegszámmal rendelkező tanulmány ebben a témában. Ráadásul, az alvászavarokat az igen munka- és időigényes, betegszempontból pedig nagy visszautasítási aránnyal bíró arany standard diagnózishoz juttató poliszomnográfiával mértük fel. Sok fontos társváltozót rögzítettünk, és elemzéseinkben ezekre korrigáltunk így téve még megbízhatóbbá az eredményeinket. Tovább növeli a tanulmány értékét, hogy összevethető számú várólistás dializált beteget is beválasztottunk, és így lehetőségünk nyílt arra, hogy az OSA epidemiológiáját dializált és vesetranszplantált betegek mintáján hasonlíthassuk össze.

Az eredméynek megbeszéléséhez hozzátartozik, hogy a vizsgálat hiányosságairól is számot adjak. A keresztmetszeti vizsgálati elrendezés miatt nem meghatározható az ok-okozati kapcsolat vagy az időbeliség, ezirányú következtetések levonására ez a vizsgálat nem alkalmas. A betegmintát egyetlen egy magyarországi centrum, szinte kizárólag kaukázusi rasszba tartozó páciensei alkották, ezért az eredményeink nem általánosíthatóak. Az esetszámot a vizsgálat megvalósíthatósága határozta meg, nem végeztünk előzetes esetszám kalkulációt. A vizsgálat statisztikai erejének utólagos számításai azt mutatták, hogy ez a tanulmány alkalmas arra 90%-os statisztikai erővel, hogy a transzplantált és a várólistás dializált csoportok között 10/óra AHI különbséget kimutasson. Ugyanakkor ennél kisebb AHI különbség detektálására az esetszám nem elégséges. Továbbá, az OSA prevalenciáját illetőleg, a két betegcsoport között csak 20%-nál nagyobb különbség kimutatására alkalmas a vizsgálat. A Framingham rizikó pontszám értelme, jelentése zavaros amiatt, hogy az apnoe és a szív-érrendszeri betegségek számos közös rizikótényezővel rendelkeznek. Sőt, a

Framingham rizikó meghatározása pontatlan lehet végstádiumú veseelégtelen betegekben. Jelentős számú dializált és transzplantált beteg utasította vissza a vizsgálatban való részvételt. Fontos megjegyezni, hogy a résztvevők és a visszautasítók között nem találtunk különbséget, ezért nem valószínű, hogy a visszautasítás okozta szisztémás hiba az eredményeinkre szignifikáns torzító hatással volna. A visszautasítási arány hasonlóan nagy volt az irodalomból ismert vizsgálatok mindegyikében, amelyek poliszomnográfiát használtak a krónikus vesebetegek körében.[280, 543] Ez egy ismert és szinte kiküszöbölhetetlen szelekciós hibája minden olyan vizsgálatnak, amely krónikus vesebetegek körében végez poliszomnográfiát, amint ezt az előző fejezetben a másik vizsgálat kapcsán kifejtettem.

doi:10.14753/SE.2013.1860

3. Az új eredmények összegzése, jelentősége

Kutatómunkám során felmértem az obstruktív alvási apnoe, az alvás alatti periódikus lábmozgás és az inszomnia prevalenciáját vesteranszplantált és várólistás dializált betegek körében az arany standard poliszomnográfia, illetve inszomnia esetében az Athens Inszomnia Skála segítségével, valamint megvizsgáltam ezen alvászavarok összefüggéseit egyes gyulladásos markerek szintjével, illetve OSA esetében a 10 éves becsült kardiovaszkuláris és stroke rizikóval.

Az alábbiakban az új eredmények összefoglalása és a hipotézisekre adott válaszok következnek.

1. Az OSA jelenléte és a gyulladást jelző paraméterek (IL-6, TNF-α, CRP, fehérvérsejtszám) között nem tudtam összefüggést kimutatni.

2. Többváltozós modellben a beteg vesefunkciójára és más ismert tényezőkre (nemre, korra, hemoglobinra, BMI-re) való korrekció után továbbra sem lehetett összefüggést kimutatni az OSA jelenléte és a gyulladásos markerek között.

3. A PLMS jelenléte és a gyulladást jelző paraméterek (IL-6, TNF-α, CRP, fehérvérsejtszám) között nem találtam összefüggést.

4. Többváltozós modellben a beteg vesefunkciójára és más ismert tényezőkre (nemre, korra, cukorbetegség jelenlétére, iPTH-ra, vashiányra) való korrekció után szintén nem lehetett összefüggést kimutatni a PLMS jelenléte és a gyulladásos markerek között.

5. Az inszomnia jelenléte és a szérum IL-6 szint között szignifikáns összefüggést találtam, míg a többi gyulladásos marker (TNF-α, CRP, fehérvérsejtszám) esetében nem volt kimutatható összefüggés. Az IL-6 szint magasabbnak bizonyult az inszomniás nőkben a nem inszomniás nőkhöz képest.

6. Az inszomnia jelenléte és a szérum IL-6 szint közötti összefüggés a beteg vesefunkciójára és más, ismert tényezőkre (nemre, korra, hemoglobinra, Charlson Komorbiditási Indexre) való korrekció után eltűnt.

7. Kimutattam, hogy az OSA prevalenciája egyformán magas mind a transzplantált, mind a várólistás dializált betegek körében.

doi:10.14753/SE.2013.1860

8. Igazoltam, hogy hasonlóan az átlagpopulációhoz, vesetranszplantáltak körében is az obstruktív alvási apnoe jelenléte összefüggést mutat a nehezen kezelhető magasvérnyomás betegséggel.

9. A tíz éves koszorúérbetegség és a stroke becsült rizikója kétszer magasabb az obstruktív alvási apnoes transzplantált betegek körében a nem apnoes társaikhoz képest.

doi:10.14753/SE.2013.1860

4. Összefoglalás

Nemzetközi epidemiológiai tanulmányok szerint az átlagpopulációban az alvászavarok jelenléte összefüggést mutat a szív-és agyérrrendszeri halálozással. Hemodializált betegek körében az átlagpopulációhoz képest magasabb az alvászavarok prevalenciája, és a kardiovaszkuláris morbiditás, mortalitás. Krónikus veseelégtelen betegekben a gyulladásos citokinek (IL-6, IL-1 és a TNF-α) és az akut fázis fehérjék (pl. CRP) szignifikánsan magasabb koncentrációja észlelhető, és kimutatták, hogy dializált betgekben a malnutríció-gyulladás jelenléte összefüggést mutat a kardiovaszkuláris halálozással. A gyulladás és az alvászavarok összefüggéseire vonatkozó kutatási eredmények ellentmondásosak dializált betegek esetében, és nem ismerünk nagy esetszámú, az alvászavarokat poliszomnográfiával vizsgáló felmérést vesetranszplantált betegekről. Az első adatokat jelen tanulmány szolgáltatta.

Keresztmetszeti vizsgálatunkban ("SLeep disorders Evaluation in Patients after kidney Transplantation (SLEPT) Study") poliszomnográfia során diagnosztizáltuk vesetranszplantált és várólistán lévő dializált betegekben az obstruktív alvási apnoe (OSA) és az alvás alatti periódikus lábmozgás (PLMS) jelenlétét. Az inszomnia előfordulását az Athens Inszomnia Skála felvételével határoztuk meg. Vesteranszplantált betegeinkben lemértük a CRP, szérum albumin, IL-6, TNF-α szintjét és a fehérvérsejt számot. Kutatómunkám során a három alvászavar (az OSA, a PLMS és az inszomnia) előfordulásának leírása és általános összefüggéseinek vizsgálata mellett arra kerestem a választ, hogy vesetranszplantált betegek körében az alvászavarok jelenléte mutat-e összefüggést a gyulladást jelző paraméterek emelkedett szérumszintjével. A várakozással ellentétben nem találtam összefüggést az alvászavarok jelenléte és a gyulladásos markerek szintje között. Vizsgálatunk szerint az OSA előfordulása mind vesetranszplantált mind várólistás dializált betegekben magas. Az apnoeban szenvedő transzplantált betegek vérnyomása annak ellenére magasabb volt hogy több vérnyomáscsökkentő gyógyszert szedtek, mint nem apnoes társaik. Ezen felül, a tíz éves koszorúérbetegség és a stroke becsült rizikója kétszer magasabb volt az apnoes, mint a nem apnoes transzplantált betegekben.

Eredményeink rámutatnak arra, hogy vesetranszplantált betegek körében az obstruktív alvási apnoe szindróma rutinszerű szűrése és kezelése fontos és szükségszerű, mert jelentős tényezője a betegek szív-és agyérrendszeri rizikójának.

doi:10.14753/SE.2013.1860

SUMMARY

Sleep disorders, especially obstructive sleep apnea (OSA) are associated with increased cardio-and cerebrovascular risk in the general population. Patients on dialysis have even higher prevalence of sleep disorders and increased cardiovascular risk. In chronic kidney disease patients significantly higher serum levels of acute phase proteins and proinflammatory citokines were measured, furthermore, in patients on dialysis malnutrition-inflammation was associated with cardiovascular mortality. The association of inflammation with sleep disorders is controversial in patients on maintenance dialysis. There were no data available in this field regarding kidney transplant recipients.

In this cross-sectional study ("SLeep disorders Evaluation in Patients after kidney Transplantation (SLEPT) Study") enrolling large number of kidney transplant recipients we assessed the associations of proinflammatory markers with three different sleep disorders using polysomnography for the diagnosis of OSA and periodic limb movements in sleep (PLMS). We used the Athens Insomnia Scale to detect patients with symptoms of insomnia. We measured the levels of the following proinflammatory markers: C-reactive protein, serum albumin, interleukine-6, tumor necrosis factor-α and white blood cell count. My research work consisted of description of the prevalence and general associations of three sleep disorders in kidney transplant recipients and dialysed patients on the waiting list. Furthermore, I tested the hypothesis, if there was an association between sleep disorders and elevated levels of proinflammatory markers in kidney transplant recipients. Suprisingly, I have not found any association.

The SLEPT study was the first to report on the prevalence of OSA diagnosed with polysomnography in kidney transplant recipients and waitlisted dialyzed patients. The prevalence of OSA proved to be high in both patient groups. The blood pressure in kidney transplant recipients who also had OSA was set out to be high despite of taking more antihypertensive drugs. Furthermore, according to our calculations the estimated ten-year coronary heart and stroke risk was twice as high in transplant recipients with OSA versus patients without OSA.

The results of this study pointed out the relevance and necessity of screening for obstructive sleep apnea as part of the routine workup in kidney transplant recipients, as OSA might contribute to the patients' higher cardio- and cerebrovascular risk.

doi:10.14753/SE.2013.1860

Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom a Pszichonephrológiai munkacsoport vezetőinek, témavezetőmnek, dr. Novák Mártának és dr. Mucsi Istvánnak, mert lehetővé tették számomra, hogy nagyszerű és sikeres csapatukban dolgozhassak és kutatói szemléletet, csapatmunkát és emberséget tanulhassak tőlük.

Köszönöm Dr. Kopp Mária Professzor Asszony támogató bizalmát, és Dr. Túry Ferenc Professzor Úr és Dr. Rosivall László Professzor Úr támogatását.

Köszönettel tartozom Dr. Szirmai Imre Professzor Úrnak és Dr. Bereczki Dániel Professzor Úrnak, hogy döntésemben támogattak, és lehetővé tették számomra a tanulást és kutatást.

Köszönöm Dr. Remport Ádámnak a vizsgálatok során nyújtott segítségét.

Külön köszönet illeti a Pszichonefrológiai Munkacsoport tagjait a kutatásban és a tanulásban nyújtott segítségükért, pontos és megbízható csapatmunkájukért, és hálás vagyok barátságukért.

Köszönöm a betegenek és a Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinika munkatársainak, valamint az I.sz. Belgyógyászati Klinika Alváslaboratóriumának dolgozóinak részvételét és munkáját.

Ez a munka nem jöhetett volna létre családom, és különösen szeretett férjem áldozatos támogatása nélkül. Köszönöm egész családomnak, gyermekeim nagyszüleinek, hugaimnak és sógornőmnek a szervezésben és gyakorlati kivitelezésben nyújtott aktív segítségét, megértésüket, bíztatásukat.

Irodalomjegyzék:

1. Mucsi I, Molnar MZ, Rethelyi J, Vamos E, Csepanyi G, Tompa G, Barotfi S, Marton A, Novak M. Sleep disorders and illness intrusiveness in patients on chronic dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:1815-1822
2. Mucsi I, Molnar MZ, Ambrus C, Szeifert L, Kovacs AZ, Zoller R, Barotfi S, Remport A, Novak M. Restless legs syndrome, insomnia and quality of life in patients on maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20:571-577
3. Molnar MZ, Szentkiralyi A, Lindner A, Czira ME, Szabo A, Mucsi I, Novak M. High prevalence of patients with a high risk for obstructive sleep apnoea syndrome after kidney transplantation--association with declining renal function. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:2686-2692
4. Novak M, Molnar MZ, Ambrus C, Kovacs AZ, Koczy A, Remport A, Szeifert L, Szentkiralyi A, Shapiro CM, Kopp MS, Mucsi I. Chronic insomnia in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis*. 2006;47:655-665
5. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: An observational study. *Lancet*. 2005;365:1046-1053
6. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *The New England journal of medicine*. 2005;353:2034-2041
7. Marcen R. Immunosuppressive drugs in kidney transplantation: Impact on patient survival, and incidence of cardiovascular disease, malignancy and infection. *Drugs*. 2009;69:2227-2243
8. Molnar MZ, Novak M, Ambrus C, Szeifert L, Kovacs A, Pap J, Remport A, Mucsi I. Restless legs syndrome in patients after renal transplantation. *Am J Kidney Dis*. 2005;45:388-396
9. Molnar MZ, Szentkiralyi A, Lindner A, Czira ME, Szeifert L, Kovacs AZ, Fornadi K, Szabo A, Rosivall L, Mucsi I, Novak M. Restless legs syndrome and mortality in kidney transplant recipients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2007;50:813-820

10. Szentkiralyi A, Czira ME, Molnar MZ, Kovesdy CP, Remport A, Szeifert L, Vamos EP, Juhasz J, Turanyi CZ, Mucsi I, Novak M. High risk of obstructive sleep apnea is a risk factor of death censored graft loss in kidney transplant recipients: An observational cohort study. *Sleep medicine*. 2011;12:267-273
11. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Regan MM, Price NJ, Dinges DF, Mullington JM. Effect of sleep loss on c-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:678-683
12. Vgontzas AN, Zoumakis E, Bixler EO, Lin HM, Follett H, Kales A, Chrousos GP. Adverse effects of modest sleep restriction on sleepiness, performance, and inflammatory cytokines. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2004;89:2119-2126
13. Irwin MR, Wang M, Campomayor CO, Collado-Hidalgo A, Cole S. Sleep deprivation and activation of morning levels of cellular and genomic markers of inflammation. *Archives of internal medicine*. 2006;166:1756-1762
14. Haack M, Sanchez E, Mullington JM. Elevated inflammatory markers in response to prolonged sleep restriction are associated with increased pain experience in healthy volunteers. *Sleep*. 2007;30:1145-1152
15. Cavaillon JM, Poignet JL, Fitting C, Delons S. Serum interleukin-6 in long-term hemodialyzed patients. *Nephron*. 1992;60:307-313
16. Herbelin A, Urena P, Nguyen AT, Zingraff J, Descamps-Latscha B. Elevated circulating levels of interleukin-6 in patients with chronic renal failure. *Kidney international*. 1991;39:954-960
17. Pereira BJ, Shapiro L, King AJ, Falagas ME, Strom JA, Dinarello CA. Plasma levels of il-1 beta, tnf alpha and their specific inhibitors in undialyzed chronic renal failure, capd and hemodialysis patients. *Kidney international.* 1994;45:890-896
18. Kimmel PL, Phillips TM, Simmens SJ, Peterson RA, Weihs KL, Alleyne S, Cruz I, Yanovski JA, Veis JH. Immunologic function and survival in hemodialysis patients. *Kidney international.* 1998;54:236-244
19. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney international*. 1999;55:648-658

20. Yeun JY, Kaysen GA. C-reactive protein, oxidative stress, homocysteine, and troponin as inflammatory and metabolic predictors of atherosclerosis in esrd. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2000;9:621-630

21. Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA. C-reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2000;35:469-476

22. Bologa RM, Levine DM, Parker TS, Cheigh JS, Serur D, Stenzel KH, Rubin AL. Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, and mortality in hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1998;32:107-114

23. Molnar MZ, Czira ME, Rudas A, Ujszaszi A, Haromszeki B, Kosa JP, Lakatos P, Beko G, Sarvary E, Varga M, Fornadi K, Novak M, Rosivall L, Kiss I, Remport A, Goldsmith DJ, Kovesdy CP, Mucsi I. Association between the malnutrition-inflammation score and post-transplant anaemia. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2011;26:2000-2006

24. Czira ME, Lindner AV, Szeifert L, Molnar MZ, Fornadi K, Kelemen A, Laszlo G, Mucsi I, Keszei AP, Kennedy SH, Novak M. Association between the malnutrition-inflammation score and depressive symptoms in kidney transplanted patients. *General Hospital Psychiatry*. 2011;33:157-165

25. Ujszaszi A, Czira M, Fornadi K, Novak M, Mucsi I, Molnar M. Quality of life and protein-energy wasting in kidney transplant recipients. *Int Urol Nephrol*. 2012

26. Molnar MZ, Kovesdy CP, Bunnapradist S, Streja E, Mehrotra R, Krishnan M, Nissenson AR, Kalantar-Zadeh K. Associations of pretransplant serum albumin with post-transplant outcomes in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2011;11:1006-1015

27. Gooneratne IK, Ranaweera AK, Liyanarachchi NP, Gunawardane N, Lanerolle RD. Epidemiology of chronic kidney disease in a sri lankan population. *Int J Diabetes Dev Ctries*. 2008;28:60-64

28. Czira M. A malnutríció-gyulladás komplex szindróma felmérése, valamint kapcsolata a depresszív tünetekkel és a halálozással vesetranszplantált betegek körében. *Doktori Értekezés* 2011

29. Molnar-Varga M, Molnar MZ, Szeifert L, Kovacs AZ, Kelemen A, Becze A, Laszlo G, Szentkiralyi A, Czira ME, Mucsi I, Novak M. Health-related quality of life and clinical outcomes in kidney transplant recipients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2011;58:444-452

30. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, Held PJ, Port FK. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *The New England journal of medicine*. 1999;341:1725-1730

31. Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA, Leichtman AB, Agodoa LY, Port FK. Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney international*. 2000;57:307-313

32. Arend SM, Mallat MJ, Westendorp RJ, van der Woude FJ, van Es LA. Patient survival after renal transplantation; more than 25 years follow-up. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 1997;12:1672-1679

33. Briggs JD. Causes of death after renal transplantation. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2001;16:1545-1549

34. Chang SH, Russ GR, Chadban SJ, Campbell SB, McDonald SP. Trends in kidney transplantation in australia and new zealand, 1993-2004. *Transplantation*. 2007;84:611-618

35. Lentine KL, Schnitzler MA, Abbott KC, Li L, Xiao H, Burroughs TE, Takemoto SK, Willoughby LM, Gavard JA, Brennan DC. Incidence, predictors, and associated outcomes of atrial fibrillation after kidney transplantation. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2006;1:288-296

36. Lentine KL, Brennan DC, Schnitzler MA. Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2005;16:496-506

37. Lentine KL, Schnitzler MA, Abbott KC, Li L, Burroughs TE, Irish W, Brennan DC. De novo congestive heart failure after kidney transplantation: A common condition with poor prognostic implications. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2005;46:720-733

38. Wimmer CD, Rentsch M, Crispin A, Illner WD, Arbogast H, Graeb C, Jauch KW, Guba M. The janus face of immunosuppression - de novo malignancy after renal transplantation: The experience of the transplantation center munich. *Kidney international*. 2007;71:1271-1278

39. Kessler M, Jay N, Molle R, Guillemin F. Excess risk of cancer in renal transplant patients. *Transpl Int*. 2006;19:908-914

40. Vegso G, Toth M, Hidvegi M, Toronyi E, Langer RM, Dinya E, Toth A, Perner F, Jaray J. Malignancies after renal transplantation during 33 years at a single center. *Pathol Oncol Res*. 2007;13:63-69

41. Adami J, Gabel H, Lindelof B, Ekstrom K, Rydh B, Glimelius B, Ekbom A, Adami HO, Granath F. Cancer risk following organ transplantation: A nationwide cohort study in sweden. *Br J Cancer*. 2003;89:1221-1227

42. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C. Cancer after kidney transplantation in the united states. *Am J Transplant*. 2004;4:905-913

43. Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MR, van Leeuwen MT, Stewart JH, Law M, Chapman JR, Webster AC, Kaldor JM, Grulich AE. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2006;296:2823-2831

44. Webster AC, Craig JC, Simpson JM, Jones MP, Chapman JR. Identifying high risk groups and quantifying absolute risk of cancer after kidney transplantation: A cohort study of 15,183 recipients. *Am J Transplant*. 2007;7:2140-2151

45. Bustami RT, Ojo AO, Wolfe RA, Merion RM, Bennett WM, McDiarmid SV, Leichtman AB, Held PJ, Port FK. Immunosuppression and the risk of post-transplant malignancy among cadaveric first kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2004;4:87-93

46. Dharnidharka VR, Caillard S, Agodoa LY, Abbott KC. Infection frequency and profile in different age groups of kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2006;81:1662-1667

47. Dharnidharka VR, Agodoa LY, Abbott KC. Risk factors for hospitalization for bacterial or viral infection in renal transplant recipients--an analysis of usrds data. *Am J Transplant*. 2007;7:653-661

48. Troen AM, Scott TM, D'Anci KE, Moorthy D, Dobson B, Rogers G, Weiner DE, Levey AS, Dallal GE, Jacques PF, Selhub J, Rosenberg IH. Cognitive dysfunction and depression in adult kidney transplant recipients: Baseline findings from the favorit ancillary cognitive trial (fact). *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*. 2011

49. Szeifert L, Molnar MZ, Ambrus C, Koczy AB, Kovacs AZ, Vamos EP, Keszei A, Mucsi I, Novak M. Symptoms of depression in kidney transplant recipients: A cross-sectional study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2010;55:132-140

50. Novak M, Molnar MZ, Szeifert L, Kovacs AZ, Vamos EP, Zoller R, Keszei A, Mucsi I. Depressive symptoms and mortality in patients after kidney transplantation: A prospective prevalent cohort study. *Psychosomatic medicine*. 2010;72:527-534

51. Paul WE. Pleiotropy and redundancy: T cell-derived lymphokines in the immune response. *Cell*. 1989;57:521-524

52. Fernandez EJ, Lolis E. Structure, function, and inhibition of chemokines. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2002;42:469-499

53. Kohase M, May LT, Tamm I, Vilcek J, Sehgal PB. A cytokine network in human diploid fibroblasts: Interactions of beta-interferons, tumor necrosis factor, platelet-derived growth factor, and interleukin-1. *Mol Cell Biol*. 1987;7:273-280

54. Old LJ. Tumour necrosis factor. Polypeptide mediator network. *Nature*. 1987;326:330-331

55. Springer TA. Traffic signals on endothelium for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration. *Annu Rev Physiol*. 1995;57:827-872

56. Velasco M, Diaz-Guerra MJ, Martin-Sanz P, Alvarez A, Bosca L. Rapid up-regulation of ikappabbeta and abrogation of nf-kappab activity in peritoneal macrophages stimulated with lipopolysaccharide. *J Biol Chem*. 1997;272:23025-23030

57. Ron D, Brasier AR, Wright KA, Tate JE, Habener JF. An inducible 50-kilodalton nf kappa b-like protein and a constitutive protein both bind the acute-phase response element of the angiotensinogen gene. *Mol Cell Biol*. 1990;10:1023-1032

58. Jablons DM, Mule JJ, McIntosh JK, Sehgal PB, May LT, Huang CM, Rosenberg SA, Lotze MT. Il-6/ifn-beta-2 as a circulating hormone. Induction by cytokine administration in humans. *J Immunol*. 1989;142:1542-1547

59. Emery P, Salmon M. The immune response. 2. Systemic mediators of inflammation. *Br J Hosp Med (Lond)*. 1991;45:164-168

60. Jakab L, Kalabay L. The acute phase reaction syndrome: The acute phase reactants. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 1998;45:409-408

61. Ryffel B, Car BD, Woerly G, Weber M, DiPadova F, Kammuller M, Klug S, Neubert R, Neubert D. Long-term interleukin-6 administration stimulates sustained thrombopoiesis and acute-phase protein synthesis in a small primate--the marmoset. *Blood*. 1994;83:2093-2102

62. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, 3rd, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC, Jr., Taubert K, Tracy RP, Vinicor F. Markers of inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the american heart association. *Circulation*. 2003;107:499-511

63. Haag-Weber M, Dumann H, Horl WH. Effect of malnutrition and uremia on impaired cellular host defence. *Miner Electrolyte Metab*. 1992;18:174-185

64. Kaizu Y, Kimura M, Yoneyama T, Miyaji K, Hibi I, Kumagai H. Interleukin-6 may mediate malnutrition in chronic hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1998;31:93-100

65. Kaizu Y, Ohkawa S, Odamaki M, Ikegaya N, Hibi I, Miyaji K, Kumagai H. Association between inflammatory mediators and muscle mass in long-term hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2003;42:295-302

66. Grunfeld C, Zhao C, Fuller J, Pollack A, Moser A, Friedman J, Feingold KR. Endotoxin and cytokines induce expression of leptin, the ob gene product, in hamsters. *J Clin Invest*. 1996;97:2152-2157

67. Guttridge DC, Mayo MW, Madrid LV, Wang CY, Baldwin AS, Jr. Nf-kappab-induced loss of myod messenger rna: Possible role in muscle decay and cachexia. *Science*. 2000;289:2363-2366

68. Ling PR, Smith RJ, Kie S, Boyce P, Bistrian BR. Effects of protein malnutrition on il-6-mediated signaling in the liver and the systemic acute-phase response in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004;287:R801-808

69. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, Humphreys MH. A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2001;38:1251-1263

70. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Deepak S, Block D, Block G. Food intake characteristics of hemodialysis patients as obtained by food frequency questionnaire. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*. 2002;12:17-31

71. Stenvinkel P, Heimburger O, Paultre F, Diczfalusy U, Wang T, Berglund L, Jogestrand T. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney international*. 1999;55:1899-1911

72. Avram MM, Goldwasser P, Erroa M, Fein PA. Predictors of survival in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: The importance of prealbumin and other nutritional and metabolic markers. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1994;23:91-98

73. Sreedhara R, Avram MM, Blanco M, Batish R, Mittman N. Prealbumin is the best nutritional predictor of survival in hemodialysis and peritoneal dialysis.

American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 1996;28:937-942

74. Kaysen GA, Rathore V, Shearer GC, Depner TA. Mechanisms of hypoalbuminemia in hemodialysis patients. *Kidney international*. 1995;48:510-516
75. Yeun JY, Kaysen GA. Acute phase proteins and peritoneal dialysate albumin loss are the main determinants of serum albumin in peritoneal dialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1997;30:923-927
76. Kaysen GA. Inflammation: Cause of vascular disease and malnutrition in dialysis patients. *Semin Nephrol*. 2004;24:431-436
77. Panichi V, Maggiore U, Taccola D, Migliori M, Rizza GM, Consani C, Bertini A, Sposini S, Perez-Garcia R, Rindi P, Palla R, Tetta C. Interleukin-6 is a stronger predictor of total and cardiovascular mortality than c-reactive protein in haemodialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2004;19:1154-1160
78. Ceballos-Picot I, Witko-Sarsat V, Merad-Boudia M, Nguyen AT, Thevenin M, Jaudon MC, Zingraff J, Verger C, Jungers P, Descamps-Latscha B. Glutathione antioxidant system as a marker of oxidative stress in chronic renal failure. *Free Radic Biol Med*. 1996;21:845-853
79. Loughrey CM, Young IS, Lightbody JH, McMaster D, McNamee PT, Trimble ER. Oxidative stress in haemodialysis. *Qjm*. 1994;87:679-683
80. Odetti P, Cosso L, Pronzato MA, Dapino D, Gurreri G. Plasma advanced glycosylation end-products in maintenance haemodialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 1995;10:2110-2113
81. Miyata T, van Ypersele de Strihou C, Kurokawa K, Baynes JW. Alterations in nonenzymatic biochemistry in uremia: Origin and significance of "carbonyl stress" in long-term uremic complications. *Kidney international*. 1999;55:389-399

82. Malyszko J, Malyszko JS, Pawlak K, Mysliwiec M. Thyroid function, endothelium, and inflammation in hemodialyzed patients: Possible relations? *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*. 2007;17:30-37

83. Paniagua R, Ventura MD, Avila-Diaz M, Hinojosa-Heredia H, Mendez-Duran A, Cueto-Manzano A, Cisneros A, Ramos A, Madonia-Juseino C, Belio-Caro F, Garcia-Contreras F, Trinidad-Ramos P, Vazquez R, Ilabaca B, Alcantara G, Amato D. Nt-probnp, fluid volume overload and dialysis modality are independent predictors of mortality in esrd patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2010;25:551-557

84. Kalantar-Zadeh K, Stenvinkel P, Pillon L, Kopple JD. Inflammation and nutrition in renal insufficiency. *Adv Ren Replace Ther*. 2003;10:155-169

85. Parker TF, 3rd, Wingard RL, Husni L, Ikizler TA, Parker RA, Hakim RM. Effect of the membrane biocompatibility on nutritional parameters in chronic hemodialysis patients. *Kidney international.* 1996;49:551-556

86. David S, Tetta C, Canino F, Gervasio R, Cambi V. Production of platelet activating factor by human neutrophils after backfiltration of endotoxin contaminated dialysate. *Asaio J*. 1993;39:M773-777

87. Tielemans C, Husson C, Schurmans T, Gastaldello K, Madhoun P, Delville JP, Marchant A, Goldman M, Vanherweghem JL. Effects of ultrapure and non-sterile dialysate on the inflammatory response during in vitro hemodialysis. *Kidney international*. 1996;49:236-243

88. Yoshimura N, Kahan BD. Pharmacodynamic assessment of the in vivo cyclosporine effect on interleukin-2 production by lymphocytes in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 1985;40:661-666

89. van Riemsdijk-van Overbeeke IC, Baan CC, Loonen EH, Hesse CJ, Zietse R, van Gelder T, Weimar W. The tnf-alpha system after successful living-related kidney transplantation. *Transpl Int*. 1998;11 Suppl 1:S46-49

90. Malyszko J, Malyszko JS, Pawlak K, Mysliwiec M. Resistin, a new adipokine, is related to inflammation and renal function in kidney allograft recipients. *Transplant Proc*. 2006;38:3434-3436

91. Simmons EM, Langone A, Sezer MT, Vella JP, Recupero P, Morrow JD, Ikizler TA, Himmelfarb J. Effect of renal transplantation on biomarkers of inflammation and oxidative stress in end-stage renal disease patients. *Transplantation*. 2005;79:914-919

92. Sebekova K, Podracka L, Heidland A, Schinzel R. Enhanced plasma levels of advanced glycation end products (age) and pro-inflammatory cytokines in children/adolescents with chronic renal insufficiency and after renal replacement therapy by dialysis and transplantation--are they inter-related? *Clinical nephrology*. 2001;56:S21-26

93. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *The New England journal of medicine*. 1999;340:115-126

94. Huber SA, Sakkinen P, Conze D, Hardin N, Tracy R. Interleukin-6 exacerbates early atherosclerosis in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:2364-2367

95. Tintut Y, Patel J, Parhami F, Demer LL. Tumor necrosis factor-alpha promotes in vitro calcification of vascular cells via the camp pathway. *Circulation*. 2000;102:2636-2642

96. Bhagat K, Vallance P. Inflammatory cytokines impair endothelium-dependent dilatation in human veins in vivo. *Circulation*. 1997;96:3042-3047

97. Ketteler M, Wanner C, Metzger T, Bongartz P, Westenfeld R, Gladziwa U, Schurgers LJ, Vermeer C, Jahnen-Dechent W, Floege J. Deficiencies of calcium-regulatory proteins in dialysis patients: A novel concept of cardiovascular calcification in uremia. *Kidney Int Suppl*. 2003:S84-87

98. Qureshi AR, Alvestrand A, Divino-Filho JC, Gutierrez A, Heimburger O, Lindholm B, Bergstrom J. Inflammation, malnutrition, and cardiac disease as predictors of mortality in hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2002;13 Suppl 1:S28-36

99. Menon V, Wang X, Greene T, Beck GJ, Kusek JW, Marcovina SM, Levey AS, Sarnak MJ. Relationship between c-reactive protein, albumin, and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2003;42:44-52

100. Stenvinkel P, Heimburger O, Jogestrand T. Elevated interleukin-6 predicts progressive carotid artery atherosclerosis in dialysis patients: Association with chlamydia pneumoniae seropositivity. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2002;39:274-282

101. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Inflammatory proteins as predictors of cardiovascular disease in patients with end-stage renal disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2004;19 Suppl 5:V67-72

102. Papagianni A, Kalovoulos M, Kirmizis D, Vainas A, Belechri AM, Alexopoulos E, Memmos D. Carotid atherosclerosis is associated with inflammation and endothelial cell adhesion molecules in chronic haemodialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2003;18:113-119

103. Cottone S, Lorito MC, Riccobene R, Nardi E, Mule G, Buscemi S, Geraci C, Guarneri M, Arsena R, Cerasola G. Oxidative stress, inflammation and cardiovascular disease in chronic renal failure. *J Nephrol*. 2008;21:175-179

104. Merino A, Nogueras S, Buendia P, Ojeda R, Carracedo J, Ramirez-Chamond R, Martin-Malo A, Aljama P. Microinflammation and endothelial damage in hemodialysis. *Contrib Nephrol*. 2008;161:83-88

105. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 1998;9:S16-23

106. Ma KW, Greene EL, Raij L. Cardiovascular risk factors in chronic renal failure and hemodialysis populations. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1992;19:505-513

107. Lameire N, Bernaert P, Lambert MC, Vijt D. Cardiovascular risk factors and their management in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int Suppl*. 1994;48:S31-38

108. Choy JC, Granville DJ, Hunt DW, McManus BM. Endothelial cell apoptosis: Biochemical characteristics and potential implications for atherosclerosis. *J Mol Cell Cardiol*. 2001;33:1673-1690

109. den Elzen WP, van Manen JG, Boeschoten EW, Krediet RT, Dekker FW. The effect of single and repeatedly high concentrations of c-reactive protein on cardiovascular and non-cardiovascular mortality in patients starting with dialysis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2006;21:1588-1595

110. Papagianni A, Kokolina E, Kalovoulos M, Vainas A, Dimitriadis C, Memmos D. Carotid atherosclerosis is associated with inflammation, malnutrition and intercellular adhesion molecule-1 in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2004;19:1258-1263

111. Owen WF, Jr., Lew NL, Liu Y, Lowrie EG, Lazarus JM. The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *The New England journal of medicine*. 1993;329:1001-1006

112. Bergstrom J, Lindholm B. Malnutrition, cardiac disease, and mortality: An integrated point of view. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1998;32:834-841

113. Bergstrom J. Nutrition and mortality in hemodialysis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 1995;6:1329-1341

114. Suliman ME, Stenvinkel P, Barany P, Rashid Qureshi A, Lindholm B. Hyperhomocysteinemia, malnutrition, and inflammation in esrd patients. *Semin Nephrol*. 2006;26:14-19

115. Kopple JD, Greene T, Chumlea WC, Hollinger D, Maroni BJ, Merrill D, Scherch LK, Schulman G, Wang SR, Zimmer GS. Relationship between nutritional status and the glomerular filtration rate: Results from the mdrd study. *Kidney international*. 2000;57:1688-1703

116. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Humphreys MH, Block G. Comparing outcome predictability of markers of malnutrition-inflammation complex syndrome in haemodialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official*

publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2004;19:1507-1519

117. Molnar MZ, Keszei A, Czira ME, Rudas A, Ujszaszi A, Haromszeki B, Kosa JP, Lakatos P, Sarvary E, Beko G, Fornadi K, Kiss I, Remport A, Novak M, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP, Mucsi I. Evaluation of the malnutrition-inflammation score in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis.* 2010;56:102-111
118. Rambod M, Bross R, Zitterkoph J, Benner D, Pithia J, Colman S, Kovesdy CP, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. Association of malnutrition-inflammation score with quality of life and mortality in hemodialysis patients: A 5-year prospective cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2009;53:298-309
119. 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. Association of the malnutrition-inflammation score with clinical outcomes in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis*. 2011
120. Streja E, Molnar MZ, Kovesdy CP, Bunnapradist S, Jing J, Nissenson AR, Mucsi I, Danovitch GM, Kalantar-Zadeh K. Associations of pretransplant weight and muscle mass with mortality in renal transplant recipients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2011;6:1463-1473
121. Molnar MZ, Kovesdy CP, Mucsi I, Bunnapradist S, Streja E, Krishnan M, Kalantar-Zadeh K. Higher recipient body mass index is associated with post-transplant delayed kidney graft function. *Kidney international*. 2011;80:218-224
122. Dunai A, Mucsi I, Juhasz J, Novak M. [obstructive sleep apnea and cardiovascular disease]. *Orv Hetil*. 2006;147:1559-1564
123. Meoli AL, Casey KR, Clark RW, Coleman JA, Jr., Fayle RW, Troell RJ, Iber C. Hypopnea in sleep-disordered breathing in adults. *Sleep*. 2001;24:469-470
124. Loube DI, Gay PC, Strohl KP, Pack AI, White DP, Collop NA. Indications for positive airway pressure treatment of adult obstructive sleep apnea patients: A consensus statement. *Chest*. 1999;115:863-866
125. Munoz A, Mayoralas LR, Barbe F, Pericas J, Agusti AG. Long-term effects of cpap on daytime functioning in patients with sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J*. 2000;15:676-681

126. Hensley M. Sleep apnoea (obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome). *Clin Evid*. 2002:1566-1578

127. D'Ambrosio C, Bowman T, Mohsenin V. Quality of life in patients with obstructive sleep apnea: Effect of nasal continuous positive airway pressure--a prospective study. *Chest*. 1999;115:123-129

128. Pichel F, Zamarron C, Magan F, del Campo F, Alvarez-Sala R, Suarez JR. Health-related quality of life in patients with obstructive sleep apnea: Effects of long-term positive airway pressure treatment. *Respir Med*. 2004;98:968-976

129. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2000;284:3015-3021

130. Lim J, Lasserson TJ, Fleetham J, Wright J. Oral appliances for obstructive sleep apnoea. *Cochrane database of systematic reviews*. 2004:CD004435

131. Ferguson KA, Heighway K, Ruby RR. A randomized trial of laser-assisted uvulopalatoplasty in the treatment of mild obstructive sleep apnea. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003;167:15-19

132. Jokic R, Klimaszewski A, Crossley M, Sridhar G, Fitzpatrick MF. Positional treatment vs continuous positive airway pressure in patients with positional obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 1999;115:771-781

133. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *The New England journal of medicine*. 1993;328:1230-1235

134. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, Kales A. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: Effects of gender. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;163:608-613

135. Bearpark H, Elliott L, Grunstein R, Cullen S, Schneider H, Althaus W, Sullivan C. Snoring and sleep apnea. A population study in australian men. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1995;151:1459-1465

136. Duran J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;163:685-689

137. Ip MS, Lam B, Lauder IJ, Tsang KW, Chung KF, Mok YW, Lam WK. A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged chinese men in hong kong. *Chest*. 2001;119:62-69

138. Ip MS, Lam B, Tang LC, Lauder IJ, Ip TY, Lam WK. A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged chinese women in hong kong: Prevalence and gender differences. *Chest*. 2004;125:127-134

139. Kim J, In K, You S, Kang K, Shim J, Lee S, Lee J, Park C, Shin C. Prevalence of sleep-disordered breathing in middle-aged korean men and women. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2004;170:1108-1113

140. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5:136-143

141. Zoller R, Novak M, Dunai A, Szeifert L, Mucsi I, Kopp M. Correlates of snoring in a large representative population sample. *J. Sleep Res.* 2004;13:26

142. Newman AB, Foster G, Givelber R, Nieto FJ, Redline S, Young T. Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: The sleep heart health study. *Archives of internal medicine*. 2005;165:2408-2413

143. Tishler PV, Larkin EK, Schluchter MD, Redline S. Incidence of sleep-disordered breathing in an urban adult population: The relative importance of risk factors in the development of sleep-disordered breathing. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2003;289:2230-2237

144. Ford DE, Kamerow DB. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention? *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1989;262:1479-1484

145. Gislason T, Reynisdottir H, Kristbjarnarson H, Benediktsdottir B. Sleep habits and sleep disturbances among the elderly--an epidemiological survey. *Journal of internal medicine*. 1993;234:31-39

146. Foley DJ, Monjan AA, Brown SL, Simonsick EM, Wallace RB, Blazer DG. Sleep complaints among elderly persons: An epidemiologic study of three communities. *Sleep*. 1995;18:425-432

147. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Mason WJ, Fell R, Kaplan O. Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep*. 1991;14:486-495

148. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, Walsleben JA, Finn L, Enright P, Samet JM. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: The sleep heart health study. *Archives of internal medicine*. 2002;162:893-900

149. Malhotra A, Huang Y, Fogel R, Lazic S, Pillar G, Jakab M, Kikinis R, White DP. Aging influences on pharyngeal anatomy and physiology: The predisposition to pharyngeal collapse. *The American journal of medicine*. 2006;119:72 e79-14

150. Eikermann M, Jordan AS, Chamberlin NL, Gautam S, Wellman A, Lo YL, White DP, Malhotra A. The influence of aging on pharyngeal collapsibility during sleep. *Chest*. 2007;131:1702-1709

151. Strohl KP, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1996;154:279-289

152. Barvaux VA, Aubert G, Rodenstein DO. Weight loss as a treatment for obstructive sleep apnoea. *Sleep medicine reviews*. 2000;4:435-452

153. Fritscher LG, Mottin CC, Canani S, Chatkin JM. Obesity and obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: The impact of bariatric surgery. *Obes Surg*. 2007;17:95-99

154. Grunstein RR, Stenlof K, Hedner JA, Peltonen M, Karason K, Sjostrom L. Two year reduction in sleep apnea symptoms and associated diabetes incidence after weight loss in severe obesity. *Sleep*. 2007;30:703-710

155. Redline S, Kump K, Tishler PV, Browner I, Ferrette V. Gender differences in sleep disordered breathing in a community-based sample. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1994;149:722-726

156. Chervin RD. Sleepiness, fatigue, tiredness, and lack of energy in obstructive sleep apnea. *Chest*. 2000;118:372-379

157. Shepertycky MR, Banno K, Kryger MH. Differences between men and women in the clinical presentation of patients diagnosed with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 2005;28:309-314

158. Young T, Hutton R, Finn L, Badr S, Palta M. The gender bias in sleep apnea diagnosis. Are women missed because they have different symptoms? *Archives of internal medicine*. 1996;156:2445-2451

159. Ware JC, McBrayer RH, Scott JA. Influence of sex and age on duration and frequency of sleep apnea events. *Sleep*. 2000;23:165-170

160. Shahar E, Redline S, Young T, Boland LL, Baldwin CM, Nieto FJ, O'Connor GT, Rapoport DM, Robbins JA. Hormone replacement therapy and sleep-disordered breathing. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003;167:1186-1192

161. Ong KC, Clerk AA. Comparison of the severity of sleep-disordered breathing in asian and caucasian patients seen at a sleep disorders center. *Respir Med*. 1998;92:843-848

162. Li KK, Kushida C, Powell NB, Riley RW, Guilleminault C. Obstructive sleep apnea syndrome: A comparison between far-east asian and white men. *Laryngoscope*. 2000;110:1689-1693

163. Lam B, Ip MS, Tench E, Ryan CF. Craniofacial profile in asian and white subjects with obstructive sleep apnoea. *Thorax*. 2005;60:504-510

164. Redline S, Tishler PV, Hans MG, Tosteson TD, Strohl KP, Spry K. Racial differences in sleep-disordered breathing in african-americans and caucasians. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1997;155:186-192

165. Ancoli-Israel S, Klauber MR, Stepnowsky C, Estline E, Chinn A, Fell R. Sleep-disordered breathing in african-american elderly. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1995;152:1946-1949

166. Schmidt-Nowara WW, Coultas DB, Wiggins C, Skipper BE, Samet JM. Snoring in a hispanic-american population. Risk factors and association with hypertension and other morbidity. *Archives of internal medicine*. 1990;150:597-601

167. O'Connor GT, Lind BK, Lee ET, Nieto FJ, Redline S, Samet JM, Boland LL, Walsleben JA, Foster GL. Variation in symptoms of sleep-disordered breathing with race and ethnicity: The sleep heart health study. *Sleep*. 2003;26:74-79

168. Cistulli PA. Craniofacial abnormalities in obstructive sleep apnoea: Implications for treatment. *Respirology*. 1996;1:167-174

169. Miles PG, Vig PS, Weyant RJ, Forrest TD, Rockette HE, Jr. Craniofacial structure and obstructive sleep apnea syndrome--a qualitative analysis and meta-analysis of the literature. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1996;109:163-172

170. Cakirer B, Hans MG, Graham G, Aylor J, Tishler PV, Redline S. The relationship between craniofacial morphology and obstructive sleep apnea in whites and in african-americans. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;163:947-950

171. Stradling JR, Crosby JH. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring in 1001 middle aged men. *Thorax*. 1991;46:85-90

172. Jennum P, Sjol A. Epidemiology of snoring and obstructive sleep apnoea in a danish population, age 30-60. *Journal of sleep research*. 1992;1:240-244

173. Wetter DW, Young TB, Bidwell TR, Badr MS, Palta M. Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. *Archives of internal medicine*. 1994;154:2219-2224

174. Khoo SM, Tan WC, Ng TP, Ho CH. Risk factors associated with habitual snoring and sleep-disordered breathing in a multi-ethnic asian population: A population-based study. *Respir Med*. 2004;98:557-566

175. Franklin KA, Gislason T, Omenaas E, Jogi R, Jensen EJ, Lindberg E, Gunnbjornsdottir M, Nystrom L, Laerum BN, Bjornsson E, Toren K, Janson C. The influence of active and passive smoking on habitual snoring. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2004;170:799-803

176. Block AJ, Hellard DW. Ingestion of either scotch or vodka induces equal effects on sleep and breathing of asymptomatic subjects. *Archives of internal medicine*. 1987;147:1145-1147

177. Taasan VC, Block AJ, Boysen PG, Wynne JW. Alcohol increases sleep apnea and oxygen desaturation in asymptomatic men. *The American journal of medicine*. 1981;71:240-245

178. Mitler MM, Dawson A, Henriksen SJ, Sobers M, Bloom FE. Bedtime ethanol increases resistance of upper airways and produces sleep apneas in asymptomatic snorers. *Alcohol Clin Exp Res*. 1988;12:801-805

179. Issa FG, Sullivan CE. Alcohol, snoring and sleep apnea. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1982;45:353-359

180. Remmers JE. Obstructive sleep apnea. A common disorder exacerbated by alcohol. *Am Rev Respir Dis*. 1984;130:153-155

181. Enright PL, Newman AB, Wahl PW, Manolio TA, Haponik EF, Boyle PJ. Prevalence and correlates of snoring and observed apneas in 5,201 older adults. *Sleep*. 1996;19:531-538

182. Peppard PE, Austin D, Brown RL. Association of alcohol consumption and sleep disordered breathing in men and women. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2007;3:265-270

183. Udwadia ZF, Doshi AV, Lonkar SG, Singh CI. Prevalence of sleep-disordered breathing and sleep apnea in middle-aged urban indian men. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2004;169:168-173

184. Vgontzas AN, Legro RS, Bixler EO, Grayev A, Kales A, Chrousos GP. Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and daytime sleepiness: Role of insulin resistance. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;86:517-520

185. Gopal M, Duntley S, Uhles M, Attarian H. The role of obesity in the increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in patients with polycystic ovarian syndrome. *Sleep medicine*. 2002;3:401-404

186. Rajagopal KR, Abbrecht PH, Derderian SS, Pickett C, Hofeldt F, Tellis CJ, Zwillich CW. Obstructive sleep apnea in hypothyroidism. *Annals of internal medicine*. 1984;101:491-494

187. Pelttari L, Rauhala E, Polo O, Hyyppa MT, Kronholm E, Viikari J, Kantola I. Upper airway obstruction in hypothyroidism. *Journal of internal medicine*. 1994;236:177-181

188. Pien GW, Fife D, Pack AI, Nkwuo JE, Schwab RJ. Changes in symptoms of sleep-disordered breathing during pregnancy. *Sleep*. 2005;28:1299-1305

189. Maasilta P, Bachour A, Teramo K, Polo O, Laitinen LA. Sleep-related disordered breathing during pregnancy in obese women. *Chest*. 2001;120:1448-1454

190. Izci B, Vennelle M, Liston WA, Dundas KC, Calder AA, Douglas NJ. Sleep-disordered breathing and upper airway size in pregnancy and post-partum. *Eur Respir J*. 2006;27:321-327

191. Boyd JH, Petrof BJ, Hamid Q, Fraser R, Kimoff RJ. Upper airway muscle inflammation and denervation changes in obstructive sleep apnea. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2004;170:541-546

192. Dematteis M, Levy P, Pepin JL. A simple procedure for measuring pharyngeal sensitivity: A contribution to the diagnosis of sleep apnoea. *Thorax.* 2005;60:418-426

193. Svanborg E. Upper airway nerve lesions in obstructive sleep apnea. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2001;164:187-189

194. Kimoff RJ, Sforza E, Champagne V, Ofiara L, Gendron D. Upper airway sensation in snoring and obstructive sleep apnea. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;164:250-255

195. Jobin V, Champagne V, Beauregard J, Charbonneau I, McFarland DH, Kimoff RJ. Swallowing function and upper airway sensation in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol.* 2007;102:1587-1594

196. Ohayon MM, Guilleminault C, Priest RG, Zulley J, Smirne S. Is sleep-disordered breathing an independent risk factor for hypertension in the general population (13,057 subjects)? *Journal of psychosomatic research.* 2000;48:593-601

197. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med.* 2000;342:1378-1384

198. Wolk R, Somers VK. Cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med*. 2003;24:195-205

199. Peker Y, Carlson J, Hedner J. Increased incidence of coronary artery disease in sleep apnoea: A long-term follow-up. *Eur Respir J.* 2006;28:596-602

200. Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;165:670-676

201. Punjabi NM, Polotsky VY. Disorders of glucose metabolism in sleep apnea. *J Appl Physiol.* 2005;99:1998-2007

202. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *The New England journal of medicine*. 2005;352:1206-1214

203. Virolainen J, Ventila M, Turto H, Kupari M. Effect of negative intrathoracic pressure on left ventricular pressure dynamics and relaxation. *J Appl Physiol*. 1995;79:455-460

204. Horner RL, Brooks D, Kozar LF, Tse S, Phillipson EA. Immediate effects of arousal from sleep on cardiac autonomic outflow in the absence of breathing in dogs. *J Appl Physiol*. 1995;79:151-162

205. Baguet JP, Narkiewicz K, Mallion JM. Update on hypertension management: Obstructive sleep apnea and hypertension. *Journal of hypertension*. 2006;24:205-208

206. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Jr., Roccella EJ. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: The jnc 7 report. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2003;289:2560-2572

207. Brooks D, Horner RL, Kimoff RJ, Kozar LF, Render-Teixeira CL, Phillipson EA. Effect of obstructive sleep apnea versus sleep fragmentation on responses to airway occlusion. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1997;155:1609-1617

208. Tamisier R, Gilmartin GS, Launois SH, Pepin JL, Nespoulet H, Thomas R, Levy P, Weiss JW. A new model of chronic intermittent hypoxia in humans: Effect on ventilation, sleep, and blood pressure. *J Appl Physiol*. 2009;107:17-24

209. Tamisier R, Pepin JL, Remy J, Baguet JP, Taylor JA, Weiss JW, Levy P. 14 nights of intermittent hypoxia elevate daytime blood pressure and sympathetic activity in healthy humans. *Eur Respir J*. 2011;37:119-128

210. Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, Grote L, Penzel T, Sullivan CE, Peter JH. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2003;107:68-73

211. Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, Mullins R, Jenkinson C, Stradling JR, Davies RJ. Ambulatory blood pressure after therapeutic and

subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: A randomised parallel trial. *Lancet*. 2002;359:204-210

212. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A, De Weerdt S, Poppe K, Dupont A, Velkeniers B. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: Evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Archives of internal medicine*. 2007;167:757-764

213. Barbe F, Mayoralas LR, Duran J, Masa JF, Maimo A, Montserrat JM, Monasterio C, Bosch M, Ladaria A, Rubio M, Rubio R, Medinas M, Hernandez L, Vidal S, Douglas NJ, Agusti AG. Treatment with continuous positive airway pressure is not effective in patients with sleep apnea but no daytime sleepiness. A randomized, controlled trial. *Annals of internal medicine*. 2001;134:1015-1023

214. Robinson GV, Smith DM, Langford BA, Davies RJ, Stradling JR. Continuous positive airway pressure does not reduce blood pressure in nonsleepy hypertensive osa patients. *Eur Respir J*. 2006;27:1229-1235

215. Barbe F, Duran-Cantolla J, Capote F, de la Pena M, Chiner E, Masa JF, Gonzalez M, Marin JM, Garcia-Rio F, de Atauri JD, Teran J, Mayos M, Monasterio C, del Campo F, Gomez S, de la Torre MS, Martinez M, Montserrat JM. Long-term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010;181:718-726

216. Pepin JL, Tamisier R, Barone-Rochette G, Launois SH, Levy P, Baguet JP. Comparison of continuous positive airway pressure and valsartan in hypertensive patients with sleep apnea. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010;182:954-960

217. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LK, Amaro AC, Amodeo C, Bortolotto LA, Krieger EM, Bradley TD, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: The most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension*. 2011;58:811-817

218. Baguet JP, Hammer L, Levy P, Pierre H, Launois S, Mallion JM, Pepin JL. The severity of oxygen desaturation is predictive of carotid wall thickening and plaque occurrence. *Chest*. 2005;128:3407-3412

219. Levy P, Pepin JL, Arnaud C, Baguet JP, Dematteis M, Mach F. Obstructive sleep apnea and atherosclerosis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009;51:400-410

220. Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2005;172:613-618

221. Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, Minoguchi H, Tanaka A, Oda N, Okada S, Ohta S, Naito H, Adachi M. Increased carotid intima-media thickness and serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;172:625-630

222. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *The New England journal of medicine.* 2005;352:1685-1695

223. Foster GE, Poulin MJ, Hanly PJ. Intermittent hypoxia and vascular function: Implications for obstructive sleep apnoea. *Exp Physiol*. 2007;92:51-65

224. Greenberg H, Ye X, Wilson D, Htoo AK, Hendersen T, Liu SF. Chronic intermittent hypoxia activates nuclear factor-kappab in cardiovascular tissues in vivo. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;343:591-596

225. Nacher M, Serrano-Mollar A, Farre R, Panes J, Segui J, Montserrat JM. Recurrent obstructive apneas trigger early systemic inflammation in a rat model of sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol*. 2007;155:93-96

226. Ohga E, Nagase T, Tomita T, Teramoto S, Matsuse T, Katayama H, Ouchi Y. Increased levels of circulating icam-1, vcam-1, and l-selectin in obstructive sleep apnea syndrome. *J Appl Physiol.* 1999;87:10-14

227. Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;165:934-939

228. Carpagnano GE, Kharitonov SA, Resta O, Foschino-Barbaro MP, Gramiccioni E, Barnes PJ. Increased 8-isoprostane and interleukin-6 in breath condensate of obstructive sleep apnea patients. *Chest*. 2002;122:1162-1167

229. Arnaud C, Poulain L, Levy P, Dematteis M. Inflammation contributes to the atherogenic role of intermittent hypoxia in apolipoprotein-e knock out mice. *Atherosclerosis*. 2011;219:425-431

230. Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet*. 1990;336:261-264

231. Saito T, Yoshikawa T, Sakamoto Y, Tanaka K, Inoue T, Ogawa R. Sleep apnea in patients with acute myocardial infarction. *Crit Care Med*. 1991;19:938-941

232. Mooe T, Rabben T, Wiklund U, Franklin KA, Eriksson P. Sleep-disordered breathing in women: Occurrence and association with coronary artery disease. *The American journal of medicine*. 1996;101:251-256

233. Mooe T, Rabben T, Wiklund U, Franklin KA, Eriksson P. Sleep-disordered breathing in men with coronary artery disease. *Chest*. 1996;109:659-663

234. Schafer H, Koehler U, Ewig S, Hasper E, Tasci S, Luderitz B. Obstructive sleep apnea as a risk marker in coronary artery disease. *Cardiology*. 1999;92:79-84

235. Peker Y, Hedner J, Norum J, Kraiczi H, Carlson J. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: A 7-year follow-up. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;166:159-165

236. Milleron O, Pilliere R, Foucher A, de Roquefeuil F, Aegerter P, Jondeau G, Raffestin BG, Dubourg O. Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: A long-term follow-up study. *European heart journal*. 2004;25:728-734

237. Doherty LS, Kiely JL, Swan V, McNicholas WT. Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular outcomes in sleep apnea syndrome. *Chest*. 2005;127:2076-2084

238. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, Corbett WS, Nishiyama H, Wexler L, Roselle GA. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation*. 1998;97:2154-2159

239. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive

heart failure. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999;160:1101-1106

240. Wang H, Parker JD, Newton GE, Floras JS, Mak S, Chiu KL, Ruttanaumpawan P, Tomlinson G, Bradley TD. Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49:1625-1631

241. Arias MA, Garcia-Rio F, Alonso-Fernandez A, Mediano O, Martinez I, Villamor J. Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function: Effects of nasal continuous positive airway pressure in men. *Circulation*. 2005;112:375-383

242. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, Plante J, Tkacova R, Kubo T, Ando S, Bradley TD. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *The New England journal of medicine*. 2003;348:1233-1241

243. Mansfield DR, Naughton MT. Sleep apnea and congestive heart failure. *Minerva Med*. 2004;95:257-280

244. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, Redline S, Resnick HE, Tong EK, Diener-West M, Shahar E. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: The sleep heart health study. *Circulation*. 2010;122:352-360

245. 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. 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. In collaboration with the national heart, lung, and blood institute national center on sleep disorders research (national institutes of health). *Circulation*. 2008;118:1080-1111

246. Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, Shahar E, O'Connor GT, Resnick HE, Diener-West M, Sanders MH, Wolf PA, Geraghty EM, Ali T, Lebowitz M, Punjabi NM. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: The sleep

heart health study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010;182:269-277

247. Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, Hailpern SM, Ho M, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lloyd-Jones D, McDermott M, Meigs J, Moy C, Nichol G, O'Donnell C, Roger V, Sorlie P, Steinberger J, Thom T, Wilson M, Hong Y. Heart disease and stroke statistics--2008 update: A report from the american heart association statistics committee and stroke statistics subcommittee. *Circulation*. 2008;117:e25-146

248. Zhang Y, Galloway JM, Welty TK, Wiebers DO, Whisnant JP, Devereux RB, Kizer JR, Howard BV, Cowan LD, Yeh J, Howard WJ, Wang W, Best L, Lee ET. Incidence and risk factors for stroke in american indians: The strong heart study. *Circulation*. 2008;118:1577-1584

249. El-Saed A, Kuller LH, Newman AB, Lopez O, Costantino J, McTigue K, Cushman M, Kronmal R. Factors associated with geographic variations in stroke incidence among older populations in four us communities. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2006;37:1980-1985

250. Petrea RE, Beiser AS, Seshadri S, Kelly-Hayes M, Kase CS, Wolf PA. Gender differences in stroke incidence and poststroke disability in the framingham heart study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2009;40:1032-1037

251. Munoz R, Duran-Cantolla J, Martinez-Vila E, Gallego J, Rubio R, Aizpuru F, De La Torre G. Severe sleep apnea and risk of ischemic stroke in the elderly. *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 2006;37:2317-2321

252. Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Bradley TD. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;172:1447-1451

253. Urbano F, Roux F, Schindler J, Mohsenin V. Impaired cerebral autoregulation in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol*. 2008;105:1852-1857

254. Hayakawa T, Terashima M, Kayukawa Y, Ohta T, Okada T. Changes in cerebral oxygenation and hemodynamics during obstructive sleep apneas. *Chest*. 1996;109:916-921

255. Valipour A, McGown AD, Makker H, O'Sullivan C, Spiro SG. Some factors affecting cerebral tissue saturation during obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2002;20:444-450

256. Balfors EM, Franklin KA. Impairment of cerebral perfusion during obstructive sleep apneas. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1994;150:1587-1591

257. Klingelhofer J, Hajak G, Sander D, Schulz-Varszegi M, Ruther E, Conrad B. Assessment of intracranial hemodynamics in sleep apnea syndrome. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1992;23:1427-1433

258. Dziewas R, Ritter M, Usta N, Boentert M, Hor H, Dittrich R, Schabitz WR, Ringelstein EB, Young P. Atherosclerosis and obstructive sleep apnea in patients with ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2007;24:122-126

259. Szaboova E, Tomori Z, Donic V, Petrovicova J, Szabo P. Sleep apnoea inducing hypoxemia is associated with early signs of carotid atherosclerosis in males. *Respir Physiol Neurobiol*. 2007;155:121-127

260. Saletu M, Nosiska D, Kapfhammer G, Lalouschek W, Saletu B, Benesch T, Zeitlhofer J. Structural and serum surrogate markers of cerebrovascular disease in obstructive sleep apnea (osa): Association of mild osa with early atherosclerosis. *Journal of neurology*. 2006;253:746-752

261. Sacco RL, Boden-Albala B, Abel G, Lin IF, Elkind M, Hauser WA, Paik MC, Shea S. Race-ethnic disparities in the impact of stroke risk factors: The northern manhattan stroke study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2001;32:1725-1731

262. Monahan K, Storfer-Isser A, Mehra R, Shahar E, Mittleman M, Rottman J, Punjabi N, Sanders M, Quan SF, Resnick H, Redline S. Triggering of nocturnal arrhythmias by sleep-disordered breathing events. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54:1797-1804

263. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, Sahadevan J, Redline S. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The sleep heart health study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006;173:910-916

264. Levy P, Bonsignore MR, Eckel J. Sleep, sleep-disordered breathing and metabolic consequences. *Eur Respir J*. 2009;34:243-260

265. Tasali E, Ip MS. Obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: Alterations in glucose metabolism and inflammation. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5:207-217

266. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverley PM, Wilding JP. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *European heart journal*. 2004;25:735-741

267. Tasali E, Mokhlesi B, Van Cauter E. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: Interacting epidemics. *Chest*. 2008;133:496-506

268. Shaw JE, Punjabi NM, Wilding JP, Alberti KG, Zimmet PZ. Sleep-disordered breathing and type 2 diabetes: A report from the international diabetes federation taskforce on epidemiology and prevention. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;81:2-12

269. Iiyori N, Alonso LC, Li J, Sanders MH, Garcia-Ocana A, O'Doherty RM, Polotsky VY, O'Donnell CP. Intermittent hypoxia causes insulin resistance in lean mice independent of autonomic activity. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007;175:851-857

270. Xu J, Long YS, Gozal D, Epstein PN. Beta-cell death and proliferation after intermittent hypoxia: Role of oxidative stress. *Free Radic Biol Med*. 2009;46:783-790

271. Li J, Thorne LN, Punjabi NM, Sun CK, Schwartz AR, Smith PL, Marino RL, Rodriguez A, Hubbard WC, O'Donnell CP, Polotsky VY. Intermittent hypoxia induces hyperlipidemia in lean mice. *Circ Res*. 2005;97:698-706

272. Savransky V, Nanayakkara A, Vivero A, Li J, Bevans S, Smith PL, Torbenson MS, Polotsky VY. Chronic intermittent hypoxia predisposes to liver injury. *Hepatology*. 2007;45:1007-1013

273. Savransky V, Bevans S, Nanayakkara A, Li J, Smith PL, Torbenson MS, Polotsky VY. Chronic intermittent hypoxia causes hepatitis in a mouse model of diet-induced fatty liver. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2007;293:G871-877

274. Tanne F, Gagnadoux F, Chazouilleres O, Fleury B, Wendum D, Lasnier E, Lebeau B, Poupon R, Serfaty L. Chronic liver injury during obstructive sleep apnea. *Hepatology*. 2005;41:1290-1296

275. Loredo JS, Ziegler MG, Ancoli-Israel S, Clausen JL, Dimsdale JE. Relationship of arousals from sleep to sympathetic nervous system activity and bp in obstructive sleep apnea. *Chest*. 1999;116:655-659

276. Bonnet MH, Berry RB, Arand DL. Metabolism during normal, fragmented, and recovery sleep. *J Appl Physiol*. 1991;71:1112-1118

277. Veber OA, Dunai A, Novak M, Mucsi I. [links between diabetes mellitus and sleep disorders: Focusing on obstructive sleep apnea]. *Orv Hetil*. 2010;151:8-16

278. Kraus MA, Hamburger RJ. Sleep apnea in renal failure. *Adv Perit Dial*. 1997;13:88-92

279. Jurado-Gamez B, Martin-Malo A, Alvarez-Lara MA, Munoz L, Cosano A, Aljama P. Sleep disorders are underdiagnosed in patients on maintenance hemodialysis. *Nephron. Clinical practice*. 2007;105:c35-42

280. Unruh ML, Sanders MH, Redline S, Piraino BM, Umans JG, Hammond TC, Sharief I, Punjabi NM, Newman AB. Sleep apnea in patients on conventional thrice-weekly hemodialysis: Comparison with matched controls from the sleep heart health study. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2006;17:3503-3509

281. Roumelioti ME, Buysse DJ, Sanders MH, Strollo P, Newman AB, Unruh ML. Sleep-disordered breathing and excessive daytime sleepiness in chronic kidney disease and hemodialysis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2011;6:986-994

282. Sakaguchi Y, Shoji T, Kawabata H, Niihata K, Suzuki A, Kaneko T, Okada N, Isaka Y, Rakugi H, Tsubakihara Y. High prevalence of obstructive sleep apnea and its association with renal function among nondialysis chronic kidney disease patients in japan: A cross-sectional study. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2011;6:995-1000

283. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Nocturnal hypoxemia: A neglected cardiovascular risk factor in end-stage renal disease? *Blood Purif*. 2002;20:120-123

284. Charest A, Hanly PJ, Parkes RK, Logan AG, Naimark DMJ. Impact of sleep apnea on mortality in patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:637A

285. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Candela V, Labate C, Tassone F. Left ventricular hypertrophy and nocturnal hypoxemia in hemodialysis patients. *Journal of hypertension*. 2001;19:287-293

286. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Benedetto FA. Autonomic neuropathy is linked to nocturnal hypoxaemia and to concentric hypertrophy and remodelling in dialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2001;16:70-77

287. Zoccali C, Benedetto FA, Tripepi G, Cambareri F, Panuccio V, Candela V, Mallamaci F, Enia G, Labate C, Tassone F. Nocturnal hypoxemia, night-day arterial pressure changes and left ventricular geometry in dialysis patients. *Kidney international*. 1998;53:1078-1084

288. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Nocturnal hypoxemia predicts incident cardiovascular complications in dialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2002;13:729-733

289. Kinebuchi S, Kazama JJ, Satoh M, Sakai K, Nakayama H, Yoshizawa H, Narita I, Suzuki E, Gejyo F. Short-term use of continuous positive airway pressure ameliorates glomerular hyperfiltration in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Clin Sci (Lond)*. 2004;107:317-322

290. Sklar AH, Chaudhary BA, Harp R. Nocturnal urinary protein excretion rates in patients with sleep apnea. *Nephron*. 1989;51:35-38

291. Mello P, Franger M, Boujaoude Z, Adaimy M, Gelfand E, Kass J, Weisberg LS. Night and day proteinuria in patients with sleep apnea. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation.* 2004;44:636-641

292. Sklar AH, Chaudhary BA. Reversible proteinuria in obstructive sleep apnea syndrome. *Archives of internal medicine*. 1988;148:87-89

293. Chaudhary BA, Sklar AH, Chaudhary TK, Kolbeck RC, Speir WA, Jr. Sleep apnea, proteinuria, and nephrotic syndrome. *Sleep*. 1988;11:69-74

294. Hanly PJ, Pierratos A. Improvement of sleep apnea in patients with chronic renal failure who undergo nocturnal hemodialysis. *The New England journal of medicine*. 2001;344:102-107

295. Tang SC, Lam B, Ku PP, Leung WS, Chu CM, Ho YW, Ip MS, Lai KN. Alleviation of sleep apnea in patients with chronic renal failure by nocturnal cycler-assisted peritoneal dialysis compared with conventional continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2006;17:2607-2616

296. Markou N, Kanakaki M, Myrianthefs P, Hadjiyanakos D, Vlassopoulos D, Damianos A, Siamopoulos K, Vasiliou M, Konstantopoulos S. Sleep-disordered breathing in nondialyzed patients with chronic renal failure. *Lung*. 2006;184:43-49

297. Sim JJ, Rasgon SA, Kujubu DA, Kumar VA, Liu IL, Shi JM, Pham TT, Derose SF. Sleep apnea in early and advanced chronic kidney disease: Kaiser permanente southern california cohort. *Chest*. 2009;135:710-716

298. Beecroft JM, Pierratos A, Hanly PJ. Clinical presentation of obstructive sleep apnea in patients with end-stage renal disease. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2009;5:115-121

299. Kimmel PL, Miller G, Mendelson WB. Sleep apnea syndrome in chronic renal disease. *The American journal of medicine*. 1989;86:308-314

300. Stepanski E, Faber M, Zorick F, Basner R, Roth T. Sleep disorders in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 1995;6:192-197

301. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney international*. 2003;63:793-808

302. Srinath Reddy K. U-shaped relationship between bmi and risk of cardiovascular morbidity and mortality. *Evid Based Cardiovasc Med*. 1997;1:93-94

303. Beecroft JM, Hoffstein V, Pierratos A, Chan CT, McFarlane PA, Hanly PJ. Pharyngeal narrowing in end-stage renal disease: Implications for obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2007;30:965-971

304. Beecroft J, Duffin J, Pierratos A, Chan CT, McFarlane P, Hanly PJ. Enhanced chemo-responsiveness in patients with sleep apnoea and end-stage renal disease. *Eur Respir J*. 2006;28:151-158

305. de Oliveira Rodrigues CJ, Marson O, Tufic S, Kohlmann O, Jr., Guimaraes SM, Togeiro P, Ribeiro AB, Tavares A. Relationship among end-stage renal disease, hypertension, and sleep apnea in nondiabetic dialysis patients. *Am J Hypertens*. 2005;18:152-157

306. Pressman MR, Benz RL, Schleifer CR, Peterson DD. Sleep disordered breathing in esrd: Acute beneficial effects of treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Kidney international*. 1993;43:1134-1139

307. Parker KP, Bliwise DL, Bailey JL, Rye DB. Daytime sleepiness in stable hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2003;41:394-402

308. Mucsi I, Molnar MZ, Ambrus C, Szeifert L, Kovacs AZ, Zoller R, Barotfi S, Remport A, Novak M. Restless legs syndrome, insomnia and quality of life in patients on maintenance dialysis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2005;20:571-577

309. Rijsman RM, de Weerd AW, Stam CJ, Kerkhof GA, Rosman JB. Periodic limb movement disorder and restless legs syndrome in dialysis patients. *Nephrology (Carlton)*. 2004;9:353-361

310. Auckley DH, Schmidt-Nowara W, Brown LK. Reversal of sleep apnea hypopnea syndrome in end-stage renal disease after kidney transplantation. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1999;34:739-744

311. Langevin B, Fouque D, Leger P, Robert D. Sleep apnea syndrome and end-stage renal disease. Cure after renal transplantation. *Chest*. 1993;103:1330-1335

312. Beecroft JM, Zaltzman J, Prasad R, Meliton G, Hanly PJ. Impact of kidney transplantation on sleep apnoea in patients with end-stage renal disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2007;22:3028-3033

313. Diaz-Atauri MJ, Ausin P, Sayas J, Torralba FG, Morales J. Confirming high prevalence of patients with a high risk for obstructive sleep apnoea syndrome after kidney transplantation. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2008;23:1458-1459; author reply 1459

314. Mallamaci F, Leonardis D, Tripepi R, Parlongo G, Catalano C, Tripepi G, Castronovo V, Ferini-Strambi L, Zoccali C. Sleep disordered breathing in renal transplant patients. *Am J Transplant*. 2009;9:1373-1381

315. Coleman RM, Roffwarg HP, Kennedy SJ, Guilleminault C, Cinque J, Cohn MA, Karacan I, Kupfer DJ, Lemmi H, Miles LE, Orr WC, Phillips ER, Roth T, Sassin JF, Schmidt HS, Weitzman ED, Dement WC. Sleep-wake disorders based on a polysomnographic diagnosis. A national cooperative study. *JAMA*. 1982;247:997-1003

316. Recording and scoring leg movements. The atlas task force. *Sleep*. 1993;16:748-759

317. Hening W, Allen R, Earley C, Kushida C, Picchietti D, Silber M. The treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. An american academy of sleep medicine review. *Sleep*. 1999;22:970-999

318. Nicolas A, Michaud M, Lavigne G, Montplaisir J. The influence of sex, age and sleep/wake state on characteristics of periodic leg movements in restless legs syndrome patients. *Clin Neurophysiol*. 1999;110:1168-1174

319. Hornyak M, Feige B, Riemann D, Voderholzer U. Periodic leg movements in sleep and periodic limb movement disorder: Prevalence, clinical significance and treatment. *Sleep Med Rev*. 2006;10:169-177

320. Hornyak M, Riemann D, Voderholzer U. Do periodic leg movements influence patients' perception of sleep quality? *Sleep medicine*. 2004;5:597-600

321. Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisi J. Restless legs syndrome: Diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the national institutes of health. *Sleep medicine*. 2003;4:101-119

322. Bliwise DL, Carskadon MA, Dement WC. Nightly variation of periodic leg movements in sleep in middle aged and elderly individuals. *Arch Gerontol Geriatr*. 1988;7:273-279

323. Lindner A. A krónikus veseelégtelenség pszichoszociális szempontjai –a nyugtalan láb szindróma és az alvás alatti periodikus lábmozgászavar. *Doktori értekezés, Mentális Egészségtudományok Doktori Iskola*. 2012

324. Bixler EO, Kales A, Vela-Bueno A, Jacoby JA, Scarone S, Soldatos CR. Nocturnal myoclonus and nocturnal myoclonic activity in the normal population. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*. 1982;36:129-140

325. Kales A, Wilson T, Kales JD, Jacobson A, Paulson MJ, Kollar E, Walter RD. Measurements of all-night sleep in normal elderly persons: Effects of aging. *J Am Geriatr Soc*. 1967;15:405-414

326. Scofield H, Roth T, Drake C. Periodic limb movements during sleep: Population prevalence, clinical correlates, and racial differences. *Sleep*. 2008;31:1221-1227

327. Hanly PJ, Gabor JY, Chan C, Pierratos A. Daytime sleepiness in patients with crf: Impact of nocturnal hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2003;41:403-410

328. Parker KP, Bliwise DL, Bailey JL, Rye DB. Polysomnographic measures of nocturnal sleep in patients on chronic, intermittent daytime haemodialysis vs those with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20:1422-1428

329. Beecroft JM, Zaltzman J, Prasad GV, Meliton G, Hanly PJ. Improvement of periodic limb movements following kidney transplantation. *Nephron*. 2008;109:c133-139

330. 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. Periodic limb movements in sleep are associated with stroke and cardiovascular risk factors in patients with renal failure. *Journal of sleep research*. 2011

331. Staedt J, Stoppe G, Kogler A, Munz D, Riemann H, Emrich D, Ruther E. Dopamine d2 receptor alteration in patients with periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus). *J Neural Transm Gen Sect*. 1993;93:71-74

332. Turjanski N, Lees AJ, Brooks DJ. Striatal dopaminergic function in restless legs syndrome: 18f-dopa and 11c-raclopride pet studies. *Neurology*. 1999;52:932-937

333. Trenkwalder C, Walters AS, Hening WA, Chokroverty S, Antonini A, Dhawan V, Eidelberg D. Positron emission tomographic studies in restless legs syndrome. *Mov Disord*. 1999;14:141-145

334. Rijsman RM, Stam CJ, de Weerd AW. Abnormal h-reflexes in periodic limb movement disorder; impact on understanding the pathophysiology of the disorder. *Clin Neurophysiol.* 2005;116:204-210

335. Bara-Jimenez W, Aksu M, Graham B, Sato S, Hallett M. Periodic limb movements in sleep: State-dependent excitability of the spinal flexor reflex. *Neurology*. 2000;54:1609-1616

336. Trenkwalder C, Bucher SF, Oertel WH. Electrophysiological pattern of involuntary limb movements in the restless legs syndrome. *Muscle Nerve.* 1996;19:155-162

337. Yokota T, Hirose K, Tanabe H, Tsukagoshi H. Sleep-related periodic leg movements (nocturnal myoclonus) due to spinal cord lesion. *J Neurol Sci.* 1991;104:13-18

338. Briellmann RS, Rosler KM, Hess CW. Blink reflex excitability is abnormal in patients with periodic leg movements in sleep. *Mov Disord*. 1996;11:710-714

339. Allena M, Campus C, Morrone E, De Carli F, Garbarino S, Manfredi C, Sebastiano DR, Ferrillo F. Periodic limb movements both in non-rem and rem sleep: Relationships between cerebral and autonomic activities. *Clin Neurophysiol*. 2009;120:1282-1290

340. Lavoie S, de Bilbao F, Haba-Rubio J, Ibanez V, Sforza E. Influence of sleep stage and wakefulness on spectral eeg activity and heart rate variations around periodic leg movements. *Clin Neurophysiol*. 2004;115:2236-2246

341. Stefansson H, Rye DB, Hicks A, Petursson H, Ingason A, Thorgeirsson TE, Palsson S, Sigmundsson T, Sigurdsson AP, Eiriksdottir I, Soebech 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. A genetic risk factor for periodic limb movements in sleep. *N Engl J Med*. 2007;357:639-647

342. Kirk VG, Bohn S. Periodic limb movements in children: Prevalence in a referred population. *Sleep*. 2004;27:313-315

343. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Mason WJ, Fell R, Kaplan O. Periodic limb movements in sleep in community-dwelling elderly. *Sleep*. 1991;14:496-500

344. Phillips B, Young T, Finn L, Asher K, Hening WA, Purvis C. Epidemiology of restless legs symptoms in adults. *Archives of internal medicine*. 2000;160:2137-2141

345. Claman DM, Redline S, Blackwell T, Ancoli-Israel S, Surovec S, Scott N, Cauley JA, Ensrud KE, Stone KL. Prevalence and correlates of periodic limb movements in older women. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2006;2:438-445

346. Carrier J, Frenette S, Montplaisir J, Paquet J, Drapeau C, Morettini J. Effects of periodic leg movements during sleep in middle-aged subjects without sleep complaints. *Mov Disord*. 2005;20:1127-1132

347. O'Brien LM, Holbrook CR, Faye Jones V, Gozal D. Ethnic difference in periodic limb movements in children. *Sleep medicine*. 2007;8:240-246

348. Eisensehr I, Linke R, Noachtar S, Schwarz J, Gildehaus FJ, Tatsch K. Reduced striatal dopamine transporters in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. Comparison with parkinson's disease and controls. *Brain*. 2000;123 (Pt 6):1155-1160

349. Albin RL, Koeppe RA, Chervin RD, Consens FB, Wernette K, Frey KA, Aldrich MS. Decreased striatal dopaminergic innervation in rem sleep behavior disorder. *Neurology*. 2000;55:1410-1412

350. Eisensehr I, Linke R, Tatsch K, von Lindeiner H, Kharraz B, Gildehaus FJ, Eberle R, Pollmacher T, Schuld A, Noachtar S. Alteration of the striatal dopaminergic system in human narcolepsy. *Neurology*. 2003;60:1817-1819

351. Nightingale S, Orgill JC, Ebrahim IO, de Lacy SF, Agrawal S, Williams AJ. The association between narcolepsy and rem behavior disorder (rbd). *Sleep medicine*. 2005;6:253-258

352. Exar EN, Collop NA. The association of upper airway resistance with periodic limb movements. *Sleep*. 2001;24:188-192

353. Baran AS, Richert AC, Douglass AB, May W, Ansarin K. Change in periodic limb movement index during treatment of obstructive sleep apnea with continuous positive airway pressure. *Sleep*. 2003;26:717-720

354. Saletu B, Anderer P, Saletu M, Hauer C, Lindeck-Pozza L, Saletu-Zyhlarz G. Eeg mapping, psychometric, and polysomnographic studies in restless legs syndrome (rls) and periodic limb movement disorder (plmd) patients as compared with normal controls. *Sleep medicine*. 2002;3 Suppl:S35-42

355. Aikens JE, Vanable PA, Tadimeti L, Caruana-Montaldo B, Mendelson WB. Differential rates of psychopathology symptoms in periodic limb movement disorder, obstructive sleep apnea, psychophysiological insomnia, and insomnia with psychiatric disorder. *Sleep*. 1999;22:775-780

356. Mendelson WB. Are periodic leg movements associated with clinical sleep disturbance? *Sleep*. 1996;19:219-223

357. Riemann D, Berger M, Voderholzer U. Sleep and depression--results from psychobiological studies: An overview. *Biol Psychol*. 2001;57:67-103

358. Happe S, Pirker W, Klosch G, Sauter C, Zeitlhofer J. Periodic leg movements in patients with parkinson's disease are associated with reduced striatal dopamine transporter binding. *Journal of neurology*. 2003;250:83-86

359. Wetter TC, Collado-Seidel V, Pollmacher T, Yassouridis A, Trenkwalder C. Sleep and periodic leg movement patterns in drug-free patients with parkinson's disease and multiple system atrophy. *Sleep*. 2000;23:361-367

360. Pack AI, Dinges DF, Gehrman PR, Staley B, Pack FM, Maislin G. Risk factors for excessive sleepiness in older adults. *Ann Neurol*. 2006;59:893-904

361. Youngstedt SD, Kripke DF, Klauber MR, Sepulveda RS, Mason WJ. Periodic leg movements during sleep and sleep disturbances in elders. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1998;53:M391-394

362. Coleman RM, Bliwise DL, Sajben N, Boomkamp A, de Bruyn LM, Dement WC. Daytime sleepiness in patients with periodic movements in sleep. *Sleep*. 1982;5 Suppl 2:S191-202

363. Nicolas A, Lesperance P, Montplaisir J. Is excessive daytime sleepiness with periodic leg movements during sleep a specific diagnostic category? *Eur Neurol*. 1998;40:22-26

364. Chervin RD. Periodic leg movements and sleepiness in patients evaluated for sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:1454-1458

365. Walters AS, Rye DB. Review of the relationship of restless legs syndrome and periodic limb movements in sleep to hypertension, heart disease, and stroke. *Sleep*. 2009;32:589-597

366. Portaluppi F, Cortelli P, Buonaura GC, Smolensky MH, Fabbian F. 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*. 2009;26:1206-1221

367. Hanly PJ, Zuberi-Khokhar N. Periodic limb movements during sleep in patients with congestive heart failure. *Chest*. 1996;109:1497-1502

368. Javaheri S. Sleep disorders in systolic heart failure: A prospective study of 100 male patients. The final report. *Int J Cardiol*. 2006;106:21-28

369. Skomro R, Silva R, Alves R, Figueiredo A, Lorenzi-Filho G. The prevalence and significance of periodic leg movements during sleep in patients with congestive heart failure. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*. 2009;13:43-47

370. Winkelman JW. The evoked heart rate response to periodic leg movements of sleep. *Sleep*. 1999;22:575-580

371. Sforza E, Nicolas A, Lavigne G, Gosselin A, Petit D, Montplaisir J. Eeg and cardiac activation during periodic leg movements in sleep: Support for a hierarchy of arousal responses. *Neurology*. 1999;52:786-791

372. Ferrillo F, Beelke M, Canovaro P, Watanabe T, Arico D, Rizzo P, Garbarino S, Nobili L, De Carli F. Changes in cerebral and autonomic activity heralding periodic limb movements in sleep. *Sleep medicine*. 2004;5:407-412

373. Pennestri MH, Montplaisir J, Colombo R, Lavigne G, Lanfranchi PA. Nocturnal blood pressure changes in patients with restless legs syndrome. *Neurology*. 2007;68:1213-1218

374. Siddiqui F, Strus J, Ming X, Lee IA, Chokroverty S, Walters AS. Rise of blood pressure with periodic limb movements in sleep and wakefulness. *Clin Neurophysiol*. 2007;118:1923-1930

375. Harding DACaSMHACaSM. Sleep and hypertension. *Chest*. 2010:434-443

376. Espinar-Sierra J, Vela-Bueno A, Luque-Otero M. Periodic leg movements in sleep in essential hypertension. *Psychiatry Clin Neurosci*. 1997;51:103-107

377. Guggisberg AG, Hess CW, Mathis J. The significance of the sympathetic nervous system in the pathophysiology of periodic leg movements in sleep. *Sleep*. 2007;30:755-766

378. Billars L, Hicks A, Bliwise D, Sigmundsson T, Sigurdsson A, Kristjansson K, Gulcher J, Stefansson K, Rye D. Hypertension risk and plms in restless legs syndrome. *Sleep*. 2007;30:A297-A298

379. Winkelman JW, Shahar E, Sharief I, Gottlieb DJ. Association of restless legs syndrome and cardiovascular disease in the sleep heart health study. *Neurology*. 2008;70:35-42

380. Koo BB, Blackwell T, Ancoli-Israel S, Stone KL, Stefanick ML, Redline S. Association of incident cardiovascular disease with periodic limb movements during sleep in older men: Outcomes of sleep disorders in older men (mros) study. *Circulation*. 2011;124:1223-1231

381. Kang SY, Sohn YH, Lee IK, Kim JS. Unilateral periodic limb movement in sleep after supratentorial cerebral infarction. *Parkinsonism Relat Disord*. 2004;10:429-431

382. Lee JS, Lee PH, Huh K. Periodic limb movements in sleep after a small deep subcortical infarct. *Mov Disord*. 2005;20:260-261

383. Coelho FM, Georgsson H, Narayansingh M, Swartz RH, Murray BJ. Higher prevalence of periodic limb movements of sleep in patients with history of stroke. *J Clin Sleep Med*.6:428-430

384. Benz RL, Pressman MR, Hovick ET, Peterson DD. Potential novel predictors of mortality in end-stage renal disease patients with sleep disorders. *Am J Kidney Dis*. 2000;35:1052-1060

385. Walsh JK. Clinical and socioeconomic correlates of insomnia. *J Clin Psychiatry*. 2004;65 Suppl 8:13-19

386. Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: What we know and what we still need to learn. *Sleep medicine reviews*. 2002;6:97-111

387. Chesson A, Jr., Hartse K, Anderson WM, Davila D, Johnson S, Littner M, Wise M, Rafecas J. Practice parameters for the evaluation of chronic insomnia. An

american academy of sleep medicine report. Standards of practice committee of the american academy of sleep medicine. *Sleep*. 2000;23:237-241

388. Nih state-of-the-science conference statement on manifestations and management of chronic insomnia in adults. *NIH Consens State Sci Statements*. 2005;22:1-30
389. Ohayon M. Epidemiological study on insomnia in the general population. *Sleep*. 1996;19:S7-15
390. Ohayon MM, Roberts RE. Comparability of sleep disorders diagnoses using dsm-iv and icsd classifications with adolescents. *Sleep*. 2001;24:920-925
391. Ohayon MM, Roth T. What are the contributing factors for insomnia in the general population? *J Psychosom Res*. 2001;51:745-755
392. Ohayon MM, Guilleminault C, Paiva T, Priest RG, Rapoport DM, Sagales T, Smirne S, Zulley J. An international study on sleep disorders in the general population: Methodological aspects of the use of the sleep-eval system. *Sleep*. 1997;20:1086-1092
393. Soldatos CR, Dikeos DG, Paparrigopoulos TJ. The diagnostic validity of the athens insomnia scale. *J Psychosom Res*. 2003;55:263-267
394. Soldatos CR, Dikeos DG, Paparrigopoulos TJ. Athens insomnia scale: Validation of an instrument based on icd-10 criteria. *J Psychosom Res*. 2000;48:555-560
395. Chevalier H, Los F, Boichut D, Bianchi M, Nutt DJ, Hajak G, Hetta J, Hoffmann G, Crowe C. Evaluation of severe insomnia in the general population: Results of a european multinational survey. *J Psychopharmacol*. 1999;13:S21-24
396. Leger D, Guilleminault C, Dreyfus JP, Delahaye C, Paillard M. Prevalence of insomnia in a survey of 12,778 adults in france. *Journal of sleep research*. 2000;9:35-42
397. Novak M, Mucsi I, Shapiro CM, Rethelyi J, Kopp MS. Increased utilization of health services by insomniacs--an epidemiological perspective. *Journal of psychosomatic research*. 2004;56:527-536

398. Szentkiralyi A, Madarasz CZ, Novak M. Sleep disorders: Impact on daytime functioning and quality of life. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2009;9:49-64

399. Fulda S, Schulz H. Cognitive dysfunction in sleep disorders. *Sleep medicine reviews*. 2001;5:423-445

400. Ancoli-Israel S, Cooke JR. Prevalence and comorbidity of insomnia and effect on functioning in elderly populations. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005;53:S264-271

401. Avidan AY. Sleep disorders in the older patient. *Prim Care*. 2005;32:563-586

402. Mahowald ML, Mahowald MW. Nighttime sleep and daytime functioning (sleepiness and fatigue) in well-defined chronic rheumatic diseases. *Sleep medicine*. 2000;1:179-193

403. Mendelson WB, Garnett D, Gillin JC, Weingartner H. The experience of insomnia and daytime and nighttime functioning. *Psychiatry Res*. 1984;12:235-250

404. Lichstein KL, Wilson NM, Noe SL, Aguillard RN, Bellur SN. Daytime sleepiness in insomnia: Behavioral, biological and subjective indices. *Sleep*. 1994;17:693-702

405. Edinger JD, Fins AI, Sullivan RJ, Jr., Marsh GR, Dailey DS, Hope TV, Young M, Shaw E, Carlson D, Vasilas D. Do our methods lead to insomniacs' madness?: Daytime testing after laboratory and home-based polysomnographic studies. *Sleep*. 1997;20:1127-1134

406. Sateia MJ, Nowell PD. Insomnia. *Lancet*. 2004;364:1959-1973

407. Riedel BW, Lichstein KL. Insomnia and daytime functioning. *Sleep medicine reviews*. 2000;4:277-298

408. Breslau N, Roth T, Rosenthal L, Andreski P. Sleep disturbance and psychiatric disorders: A longitudinal epidemiological study of young adults. *Biol Psychiatry*. 1996;39:411-418

409. Weissman MM, Greenwald S, Nino-Murcia G, Dement WC. The morbidity of insomnia uncomplicated by psychiatric disorders. *General Hospital Psychiatry*. 1997;19:245-250

410. Baglioni C, Battagliese G, Feige B, Spiegelhalder K, Nissen C, Voderholzer U, Lombardo C, Riemann D. Insomnia as a predictor of depression: A meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *J Affect Disord*. 2011;135:10-19

411. Neckelmann D, Mykletun A, Dahl AA. Chronic insomnia as a risk factor for developing anxiety and depression. *Sleep*. 2007;30:873-880

412. Gregory AM, Caspi A, Eley TC, Moffitt TE, Oconnor TG, Poulton R. Prospective longitudinal associations between persistent sleep problems in childhood and anxiety and depression disorders in adulthood. *J Abnorm Child Psychol*. 2005;33:157-163

413. Morin CM, Benca R. Chronic insomnia. *Lancet*. 2012

414. Hatoum HT, Kong SX, Kania CM, Wong JM, Mendelson WB. Insomnia, health-related quality of life and healthcare resource consumption. A study of managed-care organisation enrollees. *Pharmacoeconomics*. 1998;14:629-637

415. Chevalier H, Los F, Boichut D, Bianchi M, Nutt DJ, Hajak G, Hetta J, Hoffmann G, Crowe C. Evaluation of severe insomnia in the general population: Results of a european multinational survey. *J Psychopharmacol*. 1999;13:S21-24

416. Iliescu EA, Coo H, McMurray MH, Meers CL, Quinn MM, Singer MA, Hopman WM. Quality of sleep and health-related quality of life in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18:126-132

417. Mallon L, Broman JE, Hetta J. Relationship between insomnia, depression, and mortality: A 12-year follow-up of older adults in the community. *Int Psychogeriatr*. 2000;12:295-306

418. Mallon L, Broman JE, Hetta J. Sleep complaints predict coronary artery disease mortality in males: A 12-year follow-up study of a middle-aged swedish population. *J Intern Med*. 2002;251:207-216

419. Wong MM, Brower KJ, Fitzgerald HE, Zucker RA. Sleep problems in early childhood and early onset of alcohol and other drug use in adolescence. *Alcohol Clin Exp Res*. 2004;28:578-587

420. Vgontzas AN, Liao D, Bixler EO, Chrousos GP, Vela-Bueno A. Insomnia with objective short sleep duration is associated with a high risk for hypertension. *Sleep*. 2009;32:491-497

421. Foley D, Ancoli-Israel S, Britz P, Walsh J. Sleep disturbances and chronic disease in older adults: Results of the 2003 national sleep foundation sleep in america survey. *Journal of psychosomatic research*. 2004;56:497-502

422. Opp MR. Cytokines and sleep. *Sleep medicine reviews*. 2005;9:355-364

423. Morrow JD, Opp MR. Sleep-wake behavior and responses of interleukin-6-deficient mice to sleep deprivation. *Brain Behav Immun*. 2005;19:28-39

424. Opp MR, Kapas L, Toth LA. Cytokine involvement in the regulation of sleep. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1992;201:16-27

425. Krueger JM, Walter J, Dinarello CA, Wolff SM, Chedid L. Sleep-promoting effects of endogenous pyrogen (interleukin-1). *Am J Physiol*. 1984;246:R994-999

426. Moldofsky H, Lue FA, Eisen J, Keystone E, Gorczynski RM. The relationship of interleukin-1 and immune functions to sleep in humans. *Psychosomatic medicine*. 1986;48:309-318

427. Manfridi A, Brambilla D, Bianchi S, Mariotti M, Opp MR, Imeri L. Interleukin-1beta enhances non-rapid eye movement sleep when microinjected into the dorsal raphe nucleus and inhibits serotonergic neurons in vitro. *Eur J Neurosci*. 2003;18:1041-1049

428. Fang J, Wang Y, Krueger JM. Mice lacking the tnf 55 kda receptor fail to sleep more after tnfalpha treatment. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 1997;17:5949-5955

429. Yoshida H, Peterfi Z, Garcia-Garcia F, Kirkpatrick R, Yasuda T, Krueger JM. State-specific asymmetries in eeg slow wave activity induced by local application of tnfalpha. *Brain Res*. 2004;1009:129-136

430. Kapsimalis F, Basta M, Varouchakis G, Gourgoulianis K, Vgontzas A, Kryger M. Cytokines and pathological sleep. *Sleep medicine*. 2008;9:603-614

431. Chen Z, Gardi J, Kushikata T, Fang J, Krueger JM. Nuclear factor-kappab-like activity increases in murine cerebral cortex after sleep deprivation. *Am J Physiol*. 1999;276:R1812-1818

432. Williams JA, Sathyanarayanan S, Hendricks JC, Sehgal A. Interaction between sleep and the immune response in drosophila: A role for the nfkappab relish. *Sleep*. 2007;30:389-400

433. Ziemssen T, Kern S. Psychoneuroimmunology--cross-talk between the immune and nervous systems. *Journal of neurology*. 2007;254 Suppl 2:II8-11

434. Dinges DF, Douglas SD, Zaugg L, Campbell DE, McMann JM, Whitehouse WG, Orne EC, Kapoor SC, Icaza E, Orne MT. Leukocytosis and natural killer cell function parallel neurobehavioral fatigue induced by 64 hours of sleep deprivation. *J Clin Invest*. 1994;93:1930-1939

435. Born J, Lange T, Hansen K, Molle M, Fehm HL. Effects of sleep and circadian rhythm on human circulating immune cells. *J Immunol*. 1997;158:4454-4464

436. Spath-Schwalbe E, Hansen K, Schmidt F, Schrezenmeier H, Marshall L, Burger K, Fehm HL, Born J. Acute effects of recombinant human interleukin-6 on endocrine and central nervous sleep functions in healthy men. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1998;83:1573-1579

437. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Lotsikas A, Lin HM, Kales A, Chrousos GP. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: Relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000;85:1151-1158

438. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Kales A, Tyson K, Chrousos GP. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: Role of sleep disturbance and obesity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1997;82:1313-1316

439. Shearer WT, Reuben JM, Mullington JM, Price NJ, Lee BN, Smith EO, Szuba MP, Van Dongen HP, Dinges DF. Soluble tnf-alpha receptor 1 and il-6 plasma levels in humans subjected to the sleep deprivation model of spaceflight. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2001;107:165-170

440. Irwin MR, Wang M, Ribeiro D, Cho HJ, Olmstead R, Breen EC, Martinez-Maza O, Cole S. Sleep loss activates cellular inflammatory signaling. *Biol Psychiatry*. 2008;64:538-540

441. Ursavas A, Karadag M, Rodoplu E, Yilmaztepe A, Oral HB, Gozu RO. Circulating icam-1 and vcam-1 levels in patients with obstructive sleep apnea

syndrome. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2007;74:525-532

442. von Kanel R, Loredo JS, Ancoli-Israel S, Mills PJ, Natarajan L, Dimsdale JE. Association between polysomnographic measures of disrupted sleep and prothrombotic factors. *Chest*. 2007;131:733-739
443. Punjabi NM, Beamer BA. C-reactive protein is associated with sleep disordered breathing independent of adiposity. *Sleep*. 2007;30:29-34
444. Bravo Mde L, Serpero LD, Barcelo A, Barbe F, Agusti A, Gozal D. Inflammatory proteins in patients with obstructive sleep apnea with and without daytime sleepiness. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*. 2007;11:177-185
445. Minoguchi K, Tazaki T, Yokoe T, Minoguchi H, Watanabe Y, Yamamoto M, Adachi M. Elevated production of tumor necrosis factor-alpha by monocytes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 2004;126:1473-1479
446. Ciftci TU, Kokturk O, Bukan N, Bilgihan A. The relationship between serum cytokine levels with obesity and obstructive sleep apnea syndrome. *Cytokine*. 2004;28:87-91
447. Schafer H, Pauleit D, Sudhop T, Gouni-Berthold I, Ewig S, Berthold HK. Body fat distribution, serum leptin, and cardiovascular risk factors in men with obstructive sleep apnea. *Chest*. 2002;122:829-839
448. Williams A, Scharf SM. Obstructive sleep apnea, cardiovascular disease, and inflammation--is nf-kappab the key? *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*. 2007;11:69-76
449. Toffoli S, Feron O, Raes M, Michiels C. Intermittent hypoxia changes hif-1alpha phosphorylation pattern in endothelial cells: Unravelling of a new pka-dependent regulation of hif-1alpha. *Biochim Biophys Acta*. 2007;1773:1558-1571
450. Li J, Bosch-Marce M, Nanayakkara A, Savransky V, Fried SK, Semenza GL, Polotsky VY. Altered metabolic responses to intermittent hypoxia in mice with partial deficiency of hypoxia-inducible factor-1alpha. *Physiol Genomics*. 2006;25:450-457

451. Yuan G, Nanduri J, Bhasker CR, Semenza GL, Prabhakar NR. Ca2+/calmodulin kinase-dependent activation of hypoxia inducible factor 1 transcriptional activity in cells subjected to intermittent hypoxia. *J Biol Chem*. 2005;280:4321-4328

452. Peng YJ, Yuan G, Ramakrishnan D, Sharma SD, Bosch-Marce M, Kumar GK, Semenza GL, Prabhakar NR. Heterozygous hif-1alpha deficiency impairs carotid body-mediated systemic responses and reactive oxygen species generation in mice exposed to intermittent hypoxia. *J Physiol*. 2006;577:705-716

453. Belaidi E, Beguin PC, Levy P, Ribuot C, Godin-Ribuot D. Prevention of hif-1 activation and inos gene targeting by low-dose cadmium results in loss of myocardial hypoxic preconditioning in the rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;294:H901-908

454. Rius J, Guma M, Schachtrup C, Akassoglou K, Zinkernagel AS, Nizet V, Johnson RS, Haddad GG, Karin M. Nf-kappab links innate immunity to the hypoxic response through transcriptional regulation of hif-1alpha. *Nature*. 2008;453:807-811

455. Lavie L. Sleep-disordered breathing and cerebrovascular disease: A mechanistic approach. *Neurol Clin*. 2005;23:1059-1075

456. Babior BM. Phagocytes and oxidative stress. *The American journal of medicine*. 2000;109:33-44

457. Prabhakar NR. Sleep apneas: An oxidative stress? *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;165:859-860

458. Suzuki YJ, Jain V, Park AM, Day RM. Oxidative stress and oxidant signaling in obstructive sleep apnea and associated cardiovascular diseases. *Free Radic Biol Med*. 2006;40:1683-1692

459. Schulz R, Mahmoudi S, Hattar K, Sibelius U, Olschewski H, Mayer K, Seeger W, Grimminger F. Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea. Impact of continuous positive airway pressure therapy. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;162:566-570

460. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation*. 2005;112:2660-2667

461. Htoo AK, Greenberg H, Tongia S, Chen G, Henderson T, Wilson D, Liu SF. Activation of nuclear factor kappab in obstructive sleep apnea: A pathway leading to systemic inflammation. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*. 2006;10:43-50

462. Yamauchi M, Tamaki S, Tomoda K, Yoshikawa M, Fukuoka A, Makinodan K, Koyama N, Suzuki T, Kimura H. Evidence for activation of nuclear factor kappab in obstructive sleep apnea. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*. 2006;10:189-193

463. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome--an oxidative stress disorder. *Sleep medicine reviews*. 2003;7:35-51

464. Bergeron C, Kimoff J, Hamid Q. Obstructive sleep apnea syndrome and inflammation. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2005;116:1393-1396

465. Sekosan M, Zakkar M, Wenig BL, Olopade CO, Rubinstein I. Inflammation in the uvula mucosa of patients with obstructive sleep apnea. *Laryngoscope*. 1996;106:1018-1020

466. Sabato R, Guido P, Salerno FG, Resta O, Spanevello A, Barbaro MP. Airway inflammation in patients affected by obstructive sleep apnea. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2006;65:102-105

467. Friberg D. Heavy snorer's disease: A progressive local neuropathy. *Acta Otolaryngol*. 1999;119:925-933

468. Series F, Simoneau JA, St Pierre S. Muscle fiber area distribution of musculus uvulae in obstructive sleep apnea and non-apneic snorers. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24:410-415

469. Series FJ, Simoneau SA, St Pierre S, Marc I. Characteristics of the genioglossus and musculus uvulae in sleep apnea hypopnea syndrome and in snorers. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1996;153:1870-1874

470. Almendros I, Acerbi I, Puig F, Montserrat JM, Navajas D, Farre R. Upper-airway inflammation triggered by vibration in a rat model of snoring. *Sleep*. 2007;30:225-227

471. Almendros I, Carreras A, Ramirez J, Montserrat JM, Navajas D, Farre R. Upper airway collapse and reopening induce inflammation in a sleep apnoea model. *Eur Respir J*. 2008;32:399-404

472. Castell JV, Gomez-Lechon MJ, David M, Fabra R, Trullenque R, Heinrich PC. Acute-phase response of human hepatocytes: Regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6. *Hepatology*. 1990;12:1179-1186

473. Ridker PM, Cook N. Clinical usefulness of very high and very low levels of c-reactive protein across the full range of framingham risk scores. *Circulation*. 2004;109:1955-1959

474. Frohlich M, Imhof A, Berg G, Hutchinson WL, Pepys MB, Boeing H, Muche R, Brenner H, Koenig W. Association between c-reactive protein and features of the metabolic syndrome: A population-based study. *Diabetes Care*. 2000;23:1835-1839

475. Ford ES. The metabolic syndrome and c-reactive protein, fibrinogen, and leukocyte count: Findings from the third national health and nutrition examination survey. *Atherosclerosis*. 2003;168:351-358

476. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, Oda N, Minoguchi H, Yoshino G, Hirano T, Adachi M. Elevated levels of c-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation*. 2003;107:1129-1134

477. Can M, Acikgoz S, Mungan G, Bayraktaroglu T, Kocak E, Guven B, Demirtas S. Serum cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest*. 2006;129:233-237

478. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara T, Accurso V, Somers VK. Elevated c-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2002;105:2462-2464

479. Larkin EK, Rosen CL, Kirchner HL, Storfer-Isser A, Emancipator JL, Johnson NL, Zambito AM, Tracy RP, Jenny NS, Redline S. Variation of c-reactive

protein levels in adolescents: Association with sleep-disordered breathing and sleep duration. *Circulation*. 2005;111:1978-1984

480. Ryan S, Nolan GM, Hannigan E, Cunningham S, Taylor C, McNicholas WT. Cardiovascular risk markers in obstructive sleep apnoea syndrome and correlation with obesity. *Thorax*. 2007;62:509-514

481. Patruno V, Aiolfi S, Costantino G, Murgia R, Selmi C, Malliani A, Montano N. Fixed and autoadjusting continuous positive airway pressure treatments are not similar in reducing cardiovascular risk factors in patients with obstructive sleep apnea. *Chest*. 2007;131:1393-1399

482. Dorkova Z, Petrasova D, Molcanyiova A, Popovnakova M, Tkacova R. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular risk profile in patients with severe obstructive sleep apnea and metabolic syndrome. *Chest*. 2008;134:686-692

483. Alam I, Lewis K, Stephens JW, Baxter JN. Obesity, metabolic syndrome and sleep apnoea: All pro-inflammatory states. *Obes Rev*. 2007;8:119-127

484. Kohler M, Ayers L, Pepperell JC, Packwood KL, Ferry B, Crosthwaite N, Craig S, Siccoli MM, Davies RJ, Stradling JR. Effects of continuous positive airway pressure on systemic inflammation in patients with moderate to severe obstructive sleep apnoea: A randomised controlled trial. *Thorax*. 2009;64:67-73

485. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005;365:1415-1428

486. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105:1135-1143

487. Luc G, Bard JM, Juhan-Vague I, Ferrieres J, Evans A, Amouyel P, Arveiler D, Fruchart JC, Ducimetiere P. C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen as predictors of coronary heart disease: The prime study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:1255-1261

488. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Predictors of elevated nuclear factor-kappab-dependent genes in obstructive sleep apnea syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006;174:824-830

489. Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Phenotypic and functional characterization of blood gammadelta t cells in sleep apnea. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003;168:242-249

490. Yue HJ, Mills PJ, Ancoli-Israel S, Loredo JS, Ziegler MG, Dimsdale JE. The roles of tnf-alpha and the soluble tnf receptor i on sleep architecture in osa. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*. 2009;13:263-269

491. Devins GM, Edworthy SM, Paul LC, Mandin H, Seland TP, Klein G, Costello CG, Shapiro CM. Restless sleep, illness intrusiveness, and depressive symptoms in three chronic illness conditions: Rheumatoid arthritis, end-stage renal disease, and multiple sclerosis. *Journal of psychosomatic research*. 1993;37:163-170

492. Taylor DJ, Lichstein KL, Durrence HH. Insomnia as a health risk factor. *Behav Sleep Med*. 2003;1:227-247

493. Phillips B, Mannino DM. Do insomnia complaints cause hypertension or cardiovascular disease? *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2007;3:489-494

494. Kiecolt-Glaser JK, Glaser R. Depression and immune function: Central pathways to morbidity and mortality. *Journal of psychosomatic research*. 2002;53:873-876

495. Pike JL, Irwin MR. Dissociation of inflammatory markers and natural killer cell activity in major depressive disorder. *Brain Behav Immun*. 2006;20:169-174

496. Mossner R, Mikova O, Koutsilieri E, Saoud M, Ehlis AC, Muller N, Fallgatter AJ, Riederer P. Consensus paper of the wfsbp task force on biological markers: Biological markers in depression. *World J Biol Psychiatry*. 2007;8:141-174

497. Irwin MR, Miller AH. Depressive disorders and immunity: 20 years of progress and discovery. *Brain Behav Immun*. 2007;21:374-383

498. Maes M. Major depression and activation of the inflammatory response system. *Adv Exp Med Biol*. 1999;461:25-46

499. Penninx BW, Kritchevsky SB, Yaffe K, Newman AB, Simonsick EM, Rubin S, Ferrucci L, Harris T, Pahor M. Inflammatory markers and depressed mood in older persons: Results from the health, aging and body composition study. *Biol Psychiatry*. 2003;54:566-572

500. Bremmer MA, Beekman AT, Deeg DJ, Penninx BW, Dik MG, Hack CE, Hoogendijk WJ. Inflammatory markers in late-life depression: Results from a population-based study. *J Affect Disord*. 2008;106:249-255

501. Zorrilla EP, Luborsky L, McKay JR, Rosenthal R, Houldin A, Tax A, McCorkle R, Seligman DA, Schmidt K. The relationship of depression and stressors to immunological assays: A meta-analytic review. *Brain Behav Immun*. 2001;15:199-226

502. Meyers CA, Albitar M, Estey E. Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *Cancer*. 2005;104:788-793

503. Motivala SJ, Sarfatti A, Olmos L, Irwin MR. Inflammatory markers and sleep disturbance in major depression. *Psychosomatic medicine*. 2005;67:187-194

504. Bower JE, Ganz PA, Aziz N, Fahey JL. Fatigue and proinflammatory cytokine activity in breast cancer survivors. *Psychosomatic medicine*. 2002;64:604-611

505. Tuglu C, Kara SH, Caliyurt O, Vardar E, Abay E. Increased serum tumor necrosis factor-alpha levels and treatment response in major depressive disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003;170:429-433

506. Kenis G, Maes M. Effects of antidepressants on the production of cytokines. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2002;5:401-412

507. Hestad KA, Tonseth S, Stoen CD, Ueland T, Aukrust P. Raised plasma levels of tumor necrosis factor alpha in patients with depression: Normalization during electroconvulsive therapy. *J Ect*. 2003;19:183-188

508. Okun ML, Reynolds CF, 3rd, Buysse DJ, Monk TH, Mazumdar S, Begley A, Hall M. Sleep variability, health-related practices, and inflammatory markers in a community dwelling sample of older adults. *Psychosomatic medicine*. 2011;73:142-150

509. Lui SL, Ng F, Lo WK. Factors associated with sleep disorders in chinese patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*. 2002;22:677-682

510. Memoli B, Marzano L, Bisesti V, Andreucci M, Guida B. Hemodialysis-related lymphomononuclear release of interleukin-12 in patients with end-stage renal

disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 1999;10:2171-2176

511. Memoli B. Cytokine production in haemodialysis. *Blood Purif*. 1999;17:149-158
512. Pertosa G, Grandaliano G, Gesualdo L, Schena FP. Clinical relevance of cytokine production in hemodialysis. *Kidney Int Suppl*. 2000;76:S104-111
513. Erten Y, Kokturk O, Yuksel A, Elbeg S, Ciftci TU, Pasaoglu H, Ozkan S, Bali M, Arinsoi T, Sindel S. Relationship between sleep complaints and proinflammatory cytokines in haemodialysis patients. *Nephrology*. 2005;10:330-335
514. Gangemi S, Mallamace A, Minciullo PL, Santoro D, Merendino RA, Savica V, Bellinghieri G. Involvement of interleukin-18 in patients on maintenance haemodialysis. *Am J Nephrol*. 2002;22:417-421
515. Chiang CK, Hsu SP, Pai MF, Peng YS, Ho TI, Liu SH, Hung KY, Tsai TJ. Interleukin-18 is a strong predictor of hospitalization in haemodialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2004;19:2810-2815
516. Yang JY, Huang JW, Chiang CK, Pan CC, Wu KD, Tsai TJ, Chen WY. Higher plasma interleukin-18 levels associated with poor quality of sleep in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:3606-3609
517. Chiu YL, Chuang YF, Fang KC, Liu SK, Chen HY, Yang JY, Pai MF, Peng YS, Wu KD, Tsai TJ. Higher systemic inflammation is associated with poorer sleep quality in stable haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:247-251
518. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Price N, Dinges DF, Mullington JM. Absence of diurnal variation of c-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem*. 2001;47:426-430
519. Tsirpanlis G, Bagos P, Ioannou D, Bleta A, Marinou I, Lagouranis A, Chatzipanagiotou S, Nicolaou C. The variability and accurate assessment of microinflammation in haemodialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2004;19:150-157

520. Molnar MZ, Lazar AS, Lindner A, Fornadi K, Czira ME, Dunai A, Zoller R, Szentkiralyi A, Rosivall L, Shapiro CM, Novak M, Mucsi I. Sleep apnea is associated with cardiovascular risk factors among kidney transplant patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:125-132

521. Merlino G, Piani A, Dolso P, Adorati M, Cancelli I, Valente M, Gigli GL. Sleep disorders in patients with end-stage renal disease undergoing dialysis therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:184-190

522. Jung HH, Lee JH, Baek HJ, Kim SJ, Lee JJ. Nocturnal hypoxemia and periodic limb movement predict mortality in patients on maintenance hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:1607-1613

523. Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, R. S, Hla KM. Sleep disordered breathing and mortality: Eighteen-year follow-up of the wisconsin sleep cohort. *Sleep*. 2008;31:1071-1078

524. Marshall NS, Wong KKH, Liu PY, Cullen SRJ, Knuiman MW, Grunstein RR. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: The busselton health study. *Sleep*. 2008;31:1079-1085

525. Kim HC, Young T, Matthews CG, Weber SM, Woodward AR, Palta M. Sleep-disordered breathing and neuropsychological deficits. A population-based study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156:1813-1819

526. Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, Young T. Association of sleep apnea and type ii diabetes: A population-based study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:1590-1595

527. Dunai A, Keszei AP, Kopp MS, Shapiro CM, Mucsi I, Novak M. Cardiovascular disease and health-care utilization in snorers: A population survey. *Sleep*. 2008;31:411-416

528. Kuhlmann U, Becker HF, Birkhahn M, Peter JH, von Wichert P, Schutterle S, Lange H. Sleep-apnea in patients with end-stage renal disease and objective results. *Clinical nephrology*. 2000;53:460-466

529. Jassal SV, Schaubel DE, Fenton SS. Baseline comorbidity in kidney transplant recipients: A comparison of comorbidity indices. *Am J Kidney Dis*. 2005;46:136-142

530. Levey A, Greene T, Kusek J, Beck G, Group MS. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine {abstract}. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11:155A

531. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *Journal of chronic diseases*. 1987;40:373-383

532. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standarized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. 1968

533. Sleep-related breathing disorders in adults: Recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The report of an american academy of sleep medicine task force. *Sleep*. 1999;22:667-689

534. Nakashima H, Katayama T, Takagi C, Amenomori K, Ishizaki M, Honda Y, Suzuki S. Obstructive sleep apnoea inhibits the recovery of left ventricular function in patients with acute myocardial infarction. *European heart journal*. 2006;27:2317-2322

535. American academy of sleep medicine. International classification of sleep disorders, 2nd ed.: Diagnostic and coding manual. *Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine*. 2005

536. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97:1837-1847

537. D'Agostino RB, Wolf PA, Belanger AJ, Kannel WB. Stroke risk profile: Adjustment for antihypertensive medication. The framingham study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1994;25:40-43

538. Hatipoglu U, Rubinstein I. Inflammation and obstructive sleep apnea syndrome pathogenesis: A working hypothesis. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2003;70:665-671

539. Yun AJ, Lee PY, Bazar KA. 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. *Medical hypotheses*. 2004;62:852-856

540. Harsch IA, Koebnick C, Wallaschofski H, Schahin SP, Hahn EG, Ficker JH, Lohmann T, Konturek PC. Resistin levels in patients with obstructive sleep apnoea syndrome--the link to subclinical inflammation? *Med Sci Monit*. 2004;10:CR510-515

541. Bilgic A, Akgul A, Sezer S, Arat Z, Ozdemir FN, Haberal M. Nutritional status and depression, sleep disorder, and quality of life in hemodialysis patients. *J Ren Nutr*. 2007;17:381-388

542. Sothern RB, Roitman-Johnson B, Kanabrocki EL, Yager JG, Fuerstenberg RK, Weatherbee JA, Young MR, Nemchausky BM, Scheving LE. Circadian characteristics of interleukin-6 in blood and urine of clinically healthy men. *In vivo (Athens, Greece)*. 1995;9:331-339

543. Unruh ML, Sanders MH, Redline S, Piraino BM, Umans JG, Chami H, Budhiraja R, Punjabi NM, Buysse D, Newman AB. Subjective and objective sleep quality in patients on conventional thrice-weekly hemodialysis: Comparison with matched controls from the sleep heart health study. *Am J Kidney Dis*. 2008;52:305-313

544. Dolgos S, Hartmann A, Jenssen T, Isaksen GA, Pfeffer P, Bollerslev J. Determinants of short-term changes in body composition following renal transplantation. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 2009;43:76-83

545. Wong HS, Boey LM, Morad Z. Body composition by bioelectrical impedance analysis in renal transplant recipients. *Transplant Proc*. 2004;36:2186-2187

546. Coroas AS, Oliveira JG, Sampaio S, Borges C, Tavares I, Pestana M, Almeida MD. Body composition assessed by impedance changes very early with declining renal graft function. *Nephron Physiol*. 2006;104:p115-120

547. Tang SC, Lam B, Lai AS, Pang CB, Tso WK, Khong PL, Ip MS, Lai KN. Improvement in sleep apnea during nocturnal peritoneal dialysis is associated with reduced airway congestion and better uremic clearance. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:410-418

548. Baldwin CM, Griffith KA, Nieto FJ, O'Connor GT, Walsleben JA, Redline S. The association of sleep-disordered breathing and sleep symptoms with quality of life in the sleep heart health study. *Sleep*. 2001;24:96-105

549. Hoffstein V, Mateika S. Differences in abdominal and neck circumferences in patients with and without obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 1992;5:377-381

550. Lam JC, Lam B, Lam CL, Fong D, Wang JK, Tse HF, Lam KS, Ip MS. Obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome in community-based chinese adults in hong kong. *Respir Med*. 2006;100:980-987

551. Krieger J, Sforza E, Delanoe C, Petiau C. Decrease in haematocrit with continuous positive airway pressure treatment in obstructive sleep apnoea patients. *Eur Respir J*. 1992;5:228-233

552. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, Leung RS, Bradley TD. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens*. 2001;19:2271-2277

553. Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension*. 2007;50:417-423

554. Brooks D, Horner RL, Kozar LF, Render-Teixeira CL, Phillipson EA. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. *J Clin Invest*. 1997;99:106-109

doi:10.14753/SE.2013.1860

Saját publikációk jegyzéke

Összesített impakt faktor: 33.162

A disszertációhoz kapcsolódó közlemények

1. Fornadi K, Lindner A, Czira ME, Szentkiralyi A, Lazar AS, Zoller R, Turanyi CZ, Veber O, Novak M, Mucsi I, Molnar MZ.: Lack of association between objectively assessed sleep disorders and inflammatory markers among kidney transplant recipients. *Int Urol Nephrol. 2012 Apr;44(2):607-17.*
IF: 1.471

2. 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. Periodic limb movements in sleep are associated with stroke and cardiovascular risk factors in patients with renal failure. *J Sleep Res. 2012 Jun;21(3):297-307.*
IF: 3.157

3. Molnar MZ, Lazar AS, Lindner A, Fornadi K, Czira ME, Dunai A, Zoller R, Szentkiralyi A, Rosivall L, Shapiro CM, Novak M, Mucsi I. Sleep apnea is associated with cardiovascular risk factors among kidney transplant patients. *Clin J Am Soc Nephrol. 2010 Jan;5(1):125-32.*
IF: 4.763

A disszertációhoz nem kapcsolódó közlemények

1. Molnar MZ, Fornadi K, Shapiro CM. Ropinirole treatment for restless legs syndrome. *Drugs Today (Barc). 2006 Sep;42(9):587-98. Review.*
IF: 1.503

2. Molnar MZ, Szentkiralyi A, Lindner A, Czira ME, Szeifert L, Kovacs AZ, Fornadi K, Szabo A, Rosivall L, Mucsi I, Novak M. Restless legs syndrome and mortality in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis. 2007 Nov;50(5):813-20.*
IF: 3.981

3. Molnar MZ, Keszei A, Czira ME, Rudas A, Ujszaszi A, Haromszeki B, Kosa JP, Lakatos P, Sarvary E, Beko G, Fornadi K, Kiss I, Remport A, Novak M, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP, Mucsi I. Evaluation of the malnutrition-inflammation score in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis. 2010 Jul;56(1):102-11*.
IF: 5.242

4. Molnar MZ, Czira ME, Rudas A, Ujszaszi A, Haromszeki B, Kosa JP, Lakatos P, Beko G, Sarvary E, Varga M, Fornadi K, Novak M, Rosivall L, Kiss I, Remport A, Goldsmith DJ, Kovesdy CP, Mucsi I. Association between the malnutrition-inflammation score and post-transplant anaemia. *Nephrol Dial Transplant. 2010. Jun;26(6):2000-6.*
IF: 3.396

5. Czira ME, Lindner AV, Szeifert L, Molnar MZ, Fornadi K, Kelemen A, Laszlo G, Mucsi I, Keszei AP, Kennedy SH, Novak M. Association between the Malnutrition-Inflammation Score and depressive symptoms in kidney transplanted patients. *Gen Hosp Psychiatry. 2011 Mar-Apr;33(2):157-65*.
IF: 2.744

6. 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. Association of the Malnutrition-Inflammation Score With Clinical Outcomes in Kidney Transplant Recipients. *Am J Kidney Dis. 2011. Jul;58(1):101-8.*
IF: 5.434

7. Ujszaszi A, Czira ME, Fornadi K, Novak M, Mucsi I, Molnar MZ.: Quality of life and protein-energy wasting in kidney transplant recipients. *Int Urol Nephrol. 2012 Aug;44(4):1257-68.*
IF: 1.471

doi:10.14753/SE.2013.1860

Melléklet

A vesebetegek alvászavarait vizsgáló kérdőív

Beteg-kód □□□□□ Dátum □□□□.□□.□□

A beteg kitöltötte a kérdőívet □

A beteg visszautasította a kérdőív kitöltését □

A beteg nem képes a kérdőív kitöltésére □

Látásprobléma miatt □

Mozgáskorlátozottság miatt □

Dementia miatt □

Egyéb probléma miatt, úgymint: □

.....

doi:10.14753/SE.2013.1860

Athens Inszomnia Skála

Kitöltési útmutató:

Ez a skála esetleges alvással kapcsolatos problémáinak rögzítésére szolgál, az Ön saját értékelése alapján. Kérjük, jelezze a megfelelő válasz sorszámának bekarikázásával, hogy van-e olyan alvással kapcsolatos problémája, amely az elmúlt hónap során hetente legalább három alkalommal előfordult.

At/1. Elalvás (a lámpaoltástól az elalvásig eltelt idő):

0: nem okozott gondot
1: kissé tovább tartott
2: sokkal tovább tartott
3: nagyon sokáig tartott vagy egyáltalán nem aludt el

At/2. Éjszakai felébredés:

0: nem okoz problémát
1: enyhe problémát okozott
2: jelentős problémát okozott
3: súlyos problémát okozott vagy egyáltalán nem aludt

At/3. Korai ébredés (reggel a kívánatosnál korábban ébred fel):

0: nem okoz problémát
1: kicsivel korábban
2: jelentősen korábban
3: sokkal korábban vagy egyáltalán nem aludt

At/4. Az alvás teljes időtartama:

0: megfelelő
1: kissé elégtelen
2: kifejezetten elégtelen
3: nagyon elégtelen vagy egyáltalán nem aludt

At/5. Az alvás átlagos minősége (függetlenül attól, hogy mennyi ideig aludt):

0: megfelelő
1: kissé rosszabb
2: kifejezetten rossz
3: nagyon rossz vagy egyáltalán nem aludt

At/6. Nappali közérzet:

0: megfelelő
1: kissé rosszabb

doi:10.14753/SE.2013.1860

2: kifejezetten rossz
3: nagyon rossz

At/7. Nappali (testi és szellemi) teljesítmény:

0: megfelelő
1: kissé rosszabb
2: kifejezetten rossz
3: nagyon rossz

At/8. Nappali álmosság:

0: nincs
1: enyhe
2: kifejezett
3: nagyfokú

Epworth álmosság skála (Epwort sleepiness Scale)

Kérjük, hogy a kérdésekre adott válaszokat, a megadott pontozóskála segítségével, a megfelelő szám bekarikázásával adja meg! Ha egyik, vagy másik helyzet nem is fordult elő Önnel, próbálja meg elképzelni, milyen hatással lenne éberségére az adott szituáció!

Érez-e (és milyen mértékben) álmosságot, vagy alváskésztetést az alább felsorolt helyzetekben?

0=nem álmosodom el
1=kissé elálmosodom
2=kifejezetten elálmosodom
3=nagyon elálmosodom, majdnem elalszom

Ep/1.	Olvasás, pihenés közben	0	1	2	3
Ep/2.	TV nézés közben	0	1	2	3
Ep/3.	Színházban, moziban, társaságban találkozón passzív résztvevőként	0	1	2	3
Ep/4.	Autóban utasként, közel egy órás megszakítás nélküli út után	0	1	2	3
Ep/5.	Ha lefekszik délután pihenni megfelelő csendes környezetben	0	1	2	3
Ep/6.	Társalgás, csevegés közben	0	1	2	3
Ep/7.	Ebéd utáni pihenés közben, alkoholfogyasztás nélkül!	0	1	2	3
Ep/8.	Autóvezetés közben, ha meg kell állnia néhány percig forgalmi dugó miatt	0	1	2	3

doi:10.14753/SE.2013.1860