

AZ OBSTRUKTÍV ALVÁSI APNOE KIALAKULÁSÁBAN
SZEREPET JÁTSZÓ ÖRÖKLETES TÉNYEZŐK VALAMINT
AZ OSA ÉS A LUMBÁLIS DEGENERÁCIÓ KAPCSOLATÁNAK
VIZSGÁLATA

Doktori tézis

Dr. Szily Marcell

Elméleti és Transzlációs Orvostudományok Doktori Iskola

Semmelweis Egyetem



Témavezető: Dr. med. habil. Tárnoki Dávid László Ph.D., egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Dános Kornél Ph.D., egyetemi tanársegéd

Dr. Gáti Georgina Ph.D., szakorvos

Komplex bizottság elnöke:

Dr. Karádi István D.Sc., egyetemi tanár

Komplex vizsga bizottság tagjai:

Dr. Farkas Henriette D.Sc., egyetemi tanár

Dr. Charaf Hassan D.Sc., egyetemi tanár

Dr. Kellermayer Miklós D.Sc., egyetemi tanár

Budapest, 2023

Bevezetés

Az egészségünk megőrzése és mindennapi működésünk szempontjából, a megfelelő mennyiségű és minőségű alvás kiemelten fontos. Az obstruktív alvási apnoe (OSA) egy, az alvással összefüggő légzészavar, melyet a felső légutak részleges vagy teljes kollapszusa jellemez és időszakos oxigénhiányhoz, valamint gyakori ébredéshez vezet. A betegség előfordulási gyakorisága 3% és 7% között van, így az egyik leggyakoribb alvászavarnak tekinthetjük. A betegségre számos tünet jellemző, köztük a nappali álmoság, hangos horkolás, alvás közben megfigyelhető apnoes epizódok, reggeli fejfájás, napközbeni koncentrációs nehézségek, hangulatzavarok (depresszió, ingerlékenység stb.). Az eltérés nagy mértékben rontja az életminőséget, nappali fáradtsághoz és álmosághoz vezet, növeli a szív- és érrendszeri problémák, valamint a gyógyszeres és műtéti komplikációk számát. A betegség kialakulását legjobban leíró elmélet a „two hit” hipotézis, amely szerint anatómiai tényezők (mandula hipertrófia, retrognathia vagy craniofacialis rendellenességek stb.) és nem anatómiai tényezők (neurológiai és légzőrendszeri kontroll instabilitása, az izomtónus csökkenése, a garatreflex károsodása stb.) együttesen járulnak hozzá a betegség kialakulásához.

Korábbi családvizsgálatok bebizonyították, hogy az anatómiai faktorok, mint a szájgarat átmérője és a mágneses rezonancia (MR) cephalometriás paraméterek örökletességet mutatnak. Azonban az örökletesség vizsgálatára a családvizsgálatok csak korlátozottan használhatók, az ikervizsgálatok jobb módszernek tekinthetők, mivel az örökletes és környezeti tényezőket jobban el tudják különíteni. Az OSA tekintetében is

történtek ikervizsgálatok, melyek ugyancsak az OSA örökletességét mutatták ki, azonban ezen vizsgálatok kérdőíves módszerrel történtek, így értékük limitált. Tudomásunk szerint eszközös módszerrel az OSA örökletességét még nem vizsgálták.

Az OSA-ban szenvedőknek gyakran vannak krónikus fájdalmai és a krónikus fájdalomban szenvedőknél gyakoriak az alvási rendellenességek. A krónikus derékfájdalom az egyik leggyakoribb krónikus fájdalom szindróma, melynek hátterében leggyakrabban a lumbális degeneráció áll, így felmerül a lumbális degeneráció és az OSA kapcsolata. A feltételezett kapcsolatot alátámasztja, hogy az OSA és a nyaki gerinc degenerációs paraméterei összefüggést mutatnak, illetve, hogy az OSA-ban bekövetkező intermittáló hypoxiás epizódok osteoclast aktivációt és osteoblast gátlást okoznak, fokozzák a reaktív oxigén gyökök (ROS) keletkezését és krónikus gyulladást indukálnak, mely eltérések mind elősegítik a lumbális gerinc degenerációját. További mechanizmus lehet, hogy az OSA csökkenti a D-vitamin szintet és emeli a parathormon szintet, mely az oszteoporózison keresztül ugyancsak a degeneráció irányába hat. Érdekes módon az OSA és a lumbális gerinc degenerációjának a kapcsolatát korábban még nem vizsgálták.

A két betegség összefüggésében a közös molekuláris kapcsolatot a klotho fehérje jelentheti. A klotho fehérje egy öregedést gátló fehérje, melynek gyulladási- és oxidatív stressz csökkentő, illetve eNOS serkentő hatása van. Az OSA-ban kialakuló hypoxiás epizódok, illetve az alacsonyabb D vitamin szint csökkenti a klotho fehérje szintet, melynek így a gyulladást és ROS-t gátló hatása kevésbé érvényesül, így

hozzájárulhat a lumbális gerinc degenerációjához. Korábbi vizsgálatok kimutatták, hogy a degenerált discusban alacsonyabb a klotho szint, illetve, hogy az alacsonyabb klotho szint összefüggést mutat különböző gerincbetegségekkel és alacsonyabb csont ásványi anyag szinttel.

A krónikus derékfájdalom előfordulása 15% és 45% közé tehető, továbbá az emberek 70-80% -a él át élete során derékfájdalmat, így egy a társadalom széles rétegeit érintő népbetegségről van szó. A derékfájdalom háttérében legtöbbször a lumbális gerinc degeneratív folyamatai állnak. A lumbális degenerációt egy komplex, az összes struktúrát érintő molekuláris, sejt és szöveti szinten eltéréseket okozó komplex folyamatként írhatjuk le. A porckorongok degenerációjában a környezeti faktorok, mint a súlyemelő edzés, az életkor és a traumatikus eltérések, valamint a krónikus gyulladás és a reaktív oxigén gyökök ugyancsak szerepet játszanak. A csontok oszteoporózisa, myopathiák és a szalagok gyengesége ugyancsak hozzájárul a lumbális gerinc degenerációjához, melynek következtében a gerinc instabillá válik, amely tovább fokozza a patológias folyamatokat.

Célkitűzések

Mind az OSA, mind a lumbális degeneráció a társadalom széles rétegét érintő eltérés, melyekről elmondható, hogy nagy mértékben negatív irányba befolyásolják a betegek életminőségét. Számos esetben a OSA későn kerül felfedezésre, így fontos a háttérben álló faktorok kutatása. Korábban történtek már család és ikervizsgálatok, melyek az OSA örökletességét vizsgálták, azonban eszközös vizsgálat ezen a

téren még nem történt. Kutatásunk célja az OSA-t befolyásoló tényezők vizsgálata volt poliszomnográf segítségével, ikrek bevonásával. Célunk volt továbbá, a korábbi vizsgálatok által feltételezett örökletesség bizonyítása, valamint a befolyásoló környezeti faktorok, mint testsúly, magas vérnyomás stb. hatásának felmérése. Az OSA genetikai meghatározottsága felhívja a figyelmet az OSA-ban szenvedő családtagok szűrésére, valamint ezen betegek esetén a befolyásolható környezeti faktorok csökkentésével elérhető klinikai javulás lehetőségére.

Az OSA-ban szenvedők nagy része küzd valamilyen krónikus fájdalommal. A derékfájdalom az egyik leggyakoribb krónikus fájdalom és hátterében leggyakrabban a lumbális gerinc degeneratív eltérései állnak. Korábbi vizsgálatok kapcsolatot találtak a nyaki gerinc degeneratív eltérései, valamint az OSA között, azonban érdekes módon a lumbális gerinc régiója tekintetében ilyen vizsgálatokat még nem végeztek. Feltételezésünk szerint az OSA a hypoxiás epizódok és a D vitamin eltéréseken keresztül fokozza a degenerációs folyamatokat. A klotho protein lehet a közös molekuláris faktor, hiszen az OSA a fent említett mechanizmusokkal csökkenti ezen fehérje szintjét, mely alacsonyabb klotho fehérje szintet korábbi vizsgálatok már lumbális degenerációban kimutattak. Kutatásunk célja a két betegség kapcsolatának és a klotho fehérje szerepének vizsgálata volt. A két betegség között fennálló kapcsolat felhívja a figyelmet az OSA-ban szenvedők derékfájdalmának alaposabb kivizsgálására.

Módszerek

Hetvenegy magyar ikerpár [48 monozigóta (MZ) és 23 dizigóta (DZ)] vett részt az alvásvizsgálatban, akiket a Magyar Ikerregiszter segítségével választottunk ki. Kizártuk a terhes alanyokat, a nem kontrollált krónikus kardiorespiratorikus betegségben (asztma exacerbációban vagy akut szívelégtelenségben) szenvedő betegeket és azokat, akiknek a mérést megelőző 4 héten belül akut légúti fertőzésük volt. A résztvevők közül senkinél sem diagnosztizáltak korábban OSA-t, és egyikük sem részesült semmilyen OSA kezelésben, beleértve a pozitív nyomásos légúti terápiát (CPAP), a sebészeti kezelést vagy az állcsont előrehúzására szolgáló készülék alkalmazását. Valamennyi jelentkező kaukázusi etnikumú volt, a zigozitást pedig egy standardizált kérdőívvel mértük fel. Felvettük a dohányzási szokásaikat, kórtörténetüket, súlyukat és kiszámítottuk a BMI értékeket, valamint felvettünk egy Epworth álmosági kérdőívet. A vizsgálatokat a Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinikáján poliszomnográf (PSG) [Somnoscreen Plus Tele PSG (Somnomedics GmbH, Germany)] és kardiorespiratórikus poligráf [Somnoscreen RC devices (Somnomedics GmbH)] segítségével végeztük el. A vizsgálandó paramétereket az American Academy of Sleep Medicine (AASM) ajánlásai alapján választottuk ki. Kiszámítottuk a teljes alvási időt (TST), a 90% alatti oxigéntelítettséggel töltött alvási idő százalékos arányát (TST 90%), a minimális oxigéntelítettséget (MinSatO₂), az arousal indexet (AI), a légzési arousal indexet (RespAI), az alvási periódus idejét (SPT) és az alvás hatékonyságot, melyet a TST/SPT képlet alapján számítottuk ki. Az apnoet az orrlégzés 90%-os, 10 másodpercnél hosszabb ideig tartó csökkenéseként, a hypopnoet pedig legalább 30%-os, legalább 10 másodpercig

tartó légzéscsökkenéssel és egy $\geq 3\%$ -os oxigén szaturáció csökkenéssel vagy ébredéssel járó eseményként definiáltuk. Az OSA jelenlétét és súlyosságát az apnoe-hypopnoe index (AHI), a légzéspatológiai esemény index [Respiratory Disturbance Index (RDI)] és az oxigén deszaturációs index (ODI) kiszámításával határoztuk meg. A PSG, illetve a reggeli kardiorespiratorikus poligráfiát követően a vérnyomást és a pulzusszámot regisztráltuk.

Minden alvásvizsgálaton átesett résztvevőnek felajánlottuk a lumbális gerinc MR vizsgálatban való részvételt, melyet a Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórházban (Siemens Magnetom Verio 3T scanner) illetve a Semmelweis Egyetem Orvosi Képző és Kutató Intézetében (Philips Ingenia 1.5T) végeztünk el. Összesen 56 alany vett részt a vizsgálatban, melyből 39 alany polyszomnográfian, 17 alany kardiorespiratorikus poligráfian vett részt korábban. A kizárási kritériumok közé tartozott az akut szívelégtelenség, a terhesség, a szoptatás, az elmúlt 30 napon végzett immunszuppresszív /immunmoduláns kezelés, beleértve a szisztémás szteroidtartalmú gyógyszereket, az elmúlt egy évben végzett kemoterápia, az elmúlt 2 hónapban végzett nagyobb műtét, transzfúzió vagy egyéb vérkészítménnyel végzett kezelés, pacemaker, beültethető kardioverter-defibrillátor (ICD), egyéb beültetett eszköz, mágnesezhető fémtárgy a testben, klausztrofóbia és az afázia. A társbetegségeket a vizsgálati alanyok kórtörténetéből és a szedett gyógyszerek alapján határoztuk meg. A vizsgálat előtt az alanyok kitöltötték egy saját hátfájdalom, valamint egy 24 elemből álló Roland-Morris kérdőívet.

Szagittális T1-súlyozott, T2-súlyozott, STIR és axiális T2-súlyozott képeket készítettünk a lumbális gerincről. A

felvételek kiértékelését két tapasztalt radiológus végezte el. Axiális metszeteket azokon a szinteken készítettünk, ahol a szagittális képeken porckorong prolapsusra utaló jel volt.

A porckorongok dehidratáltságát a szagittális T2 súlyozott felvételeken mértük. Ha a porckorong jelintenzitása a liquorhoz képest alacsonyabb volt, a porckorongot dehidráltnak tekintettük, de a dehidráció különböző fokozatait nem különböztettük meg. A porckorongot elkeskenyedettnek minősítettük, ha a porckorong magassága a szagittális T1 súlyozott felvételeken megegyezett vagy kisebb volt, mint a közvetlenül hozzá cranialisan elhelyezkedő. Az 5. ágyéki porckorong esetében az elkeskenyedést akkor állapítottuk meg, ha a magassága alacsonyabb volt, mint a 4. ágyéki porckorongé. A bulging-ot vagy sérvet az axiális T2 súlyozott felvételeken rögzítettük. Ha a porckorong túlnyúlt a csigolyatestek közötti téren, és ez meghaladta a porckorong kerületének 25%-át, akkor bulging-ot; ha a porckorong kerületének 25%-ánál kevesebbet, akkor sérvet regisztráltunk. Ezt a két rendellenességet a 12. mellkasi és az 1. keresztcsonti szegmens között összeszámoltuk és összesített értéként határoztuk meg. A zárólemez degenerációt a T1 súlyozott felvételeken mértük és a degenerációjuk súlyossága szerint hat típusba soroltuk (1-6. típus). A teljes zárólemez pontrendszer (TEPS) a porckorong cranialis és caudalis endplate defektusainak összegzésével számítottuk ki.

A T2 súlyozott felvételeken a porckorong degeneráció értékelésére Pfirrmann osztályozást (Pfirrmann-pontszám) alkalmaztuk. Ha a porckorongok I., II. vagy III. kategóriába kerültek akkor egészségesnek tekintettük; ha IV. vagy V. kategóriába soroltuk, akkor degeneráltnak minősítettük. A

teljes ágyéki gerinc pontszámát az egyes porckorongok Pfirrmann-pontszámának összeadásával számoltuk ki.

A porckorong- és kisízületi degeneráció során a csigolyák helyzete megváltozhat. A csigolya helyzetét az alatta lévőhöz képest állapítjuk meg, anterolisthesis esetében a csigolya előre, míg retrolisthesisben pedig hátrafelé csúszik.

A T1 súlyozott felvételeken megmértük a felső és alsó zárólemez eltéréseit és 4 kategóriába soroltuk: nincs rendellenesség (0 mm), enyhe (1-5 mm), közepes (5-10 mm) és súlyos (10 mm feletti) defektus, majd átlagos pontszámot számítottunk az egész ágyéki gerincre.

A Schmorl sérv jelenlétét a T1 vagy T2 súlyozott felvételeken rögzítettük, illetve vizsgáltuk az elülső és hátsó spondylophyták jelenlétét is. A T1-súlyozott felvételeken értékeltük a csigolyák zsíros degenerációját és a következő kategóriákba soroltuk: nincs (0), enyhe (1, legfeljebb 25%-os zsíros infiltráció), közepes (2, 25-50%-os zsíros infiltráció) vagy súlyos (3, 50-100%-os zsíros infiltráció), majd az ágyéki gerincre vonatkozó összesített pontszámot állapítottunk meg. A high intensity zone-t (HIZ) a T2-súlyozott szekvenciákon az anulus fibrosus hátsó részén megjelenő magas intenzitású pontszerű jelváltozásként határoztuk meg.

Az OSA és az ágyéki degeneráció közötti kapcsolat további tisztázása érdekében kizártuk a csontritkulásban szenvedő és a fájdalomcsillapító kezelés alatt álló betegeket. Összesen 13 résztvevő volt érintett a fent részletezett kritériumok alapján. A statisztikai elemzést a teljes mintán és a szűkített mintán is elvégeztük.

Eredmények

Ahogy az 1. táblázatban látható, összesen 48 MZ és 23 DZ ikerpár vett részt a vizsgálatban, a testsúly-testmagasság index (BMI) a normális tartományban volt és 13 alany szenvedett cukorbetegségben. Összesen 58 ikernél diagnosztizáltunk OSA-t, ebből 44 esetben enyhe (AHI 5-15/h), 12 esetben közepes (AHI 15-30/h) és 2 esetben súlyos (AHI > 30/h) betegséget állapítottunk meg.

Az OSA-val kapcsolatban álló légúti obstrukcióra utaló faktorok (logAHI, logRDI, logODI) közül szignifikáns kapcsolat volt a BMI és az RDI ($r^2=0,210$ $p=0,003$), valamint az ODI ($r^2=0,277$, $p=0,001$) között, a BMI és az AHI közötti szignifikáns kapcsolatra utaló tendencia ($p=0,07$) volt kimutatható. Az életkor közvetlen kapcsolatban állt az összes mutatóval (AHI $r^2=0,096$; RDI $r^2=0,070$; ODI $r^2=0,070$; mindegyik $p<0,01$). A férfi nemmel csak a magasabb ODI állt szignifikánsan kapcsolatban, míg az AHI vagy az RDI nem korrelált a nemmel. A dohányzási előzmények és az obstruktív légúti események között nem volt kapcsolat (mindegyik esetben $p>0,05$).

1. táblázat: OSA vizsgálatban résztvevők jellemzői

Jellemző	Átlag (SD)/N(%)
Vizsgált ikrek száma	
MZ iker	48 pár (67,6 %)
DZ iker	23 pár (32,4%)
Nem	
Férfi	40 (29,0%)
Nő	102 (71,8%)
Életkor [évek]	50,5 (15,5)
Testtömeg Index (BMI) [kg/m²]	24,1 (3,6)
Diabetes mellitus (DM)	16 (11,30%)
Magas vérnyomás	60 (42,3%)
Hypercholesterinaemia	55 (39,3%)
Epworth álmosági skála (ESS)	6,2 (3,6)
Apnoea hypopnoea index (AHI) (esemény/óra)	6,4 (7,0)
Ébredési Index /Arousal index (AI) (esemény/óra)	48,0 (21,3)
Légző rendszerrel összefüggő ébredési index / Respiratory Arousal Index RespAI (esemény/óra)	1,33 (1,77)
Minimális oxigén szaturáció (MinSatO₂)	88,5 (4,6)
Oxigén deszaturációs index (ODI) (esemény/óra)	5,0 (6,8)
Légzéspatológiai esemény index (RDI) (esemény/óra)	14,7 (8,7)
Teljes Alvási Idő (TST) (nap)	0,27 (0,03)
TST90% (%)	2,3 (6,1)
Obstruktív Alvási Apnoe (OSA) jelenléte AHI>5/h alapján	58 alany (41,4%)

A legtöbb paraméter esetében a legjobban illeszkedő modell az A (h^2 , öröklődési becslés) és az E (e^2 , nem közös környezeti hatások/ maradvány hatások) komponenseket tartalmazó modell volt, mivel a C (c^2 , a variancia közös környezeti tényezők által befolyásolt aránya) nem volt jelentős a variancia magyarázásában. Ez alól az Epworth álmosági skála volt kivétel, ahol így az ACE modellt használtuk.

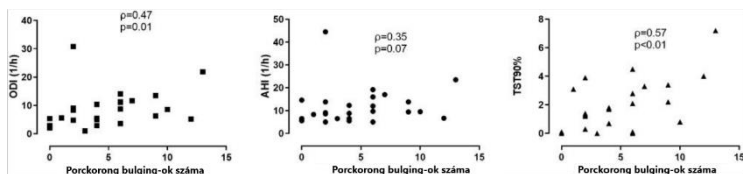
A TST esetében nem volt kimutatható öröklődés, így a CE modell jobban illeszkedett (2. táblázat). Az AHI örökletessége 73%, az ODI-é 83%, az RDI-é 69% volt, ami azt mutatja, hogy az örökletesség 69% és 83% közötti tartományban található, ami egy erős örökletességnek felel meg. Összesítve tehát az OSA 73%-ban volt additív genetikai tényezők által meghatározott. Közös környezeti hatásokat nem észleltünk ezen paraméterek esetében, így a nem közös környezeti komponens a variancia fennmaradó részét 17% és 31% között magyarázta. Az Epworth álmosági skálát ezzel szemben leginkább a környezet tényezők befolyásolták, de additív genetikai tényezők is megfigyelhetők voltak, melyek a variancia 34%-át határozták meg. A 2. modellben a nem és az életkoron felül a BMI-re is történt korrigáció, azonban ez nem befolyásolta az eredményeket (2.táblázat).

2.táblázat: A légzéssel összefüggő alvászavar paramétereinek örökletességi becslései

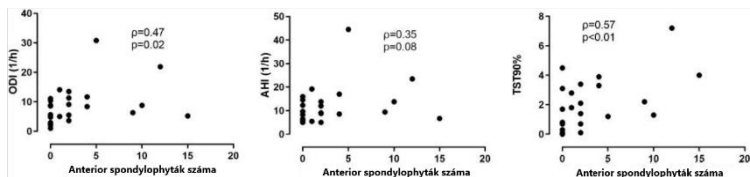
	h² (SE)	c² (SE)	e² (SE)
AHI	0,73 (0,08)***	0	0,27
AI	0,55 (0,13)***	0	0,45
ESS	0,34 (0,38)*	0,31 (0,36)	0,66
MinSatO₂	0,96 (0,01)***	0	0,04
ODI	0,83 (0,05)***	0	0,17
OSA	0,73 (0,15)***	0	0,27
RDI	0,69 (0,09)***	0	0,31
RespAI	0,75 (0,16)*	0	0,25
TST	0	0,25 (0,14)*	0,75
TST90	0,97 (0,008)***	0	0,03
*p<0,2, **p<0,05, ***p<0,001			
Model 1 : korra és nemre , Model 2: korra, nemre és BMI-re illesztett			
h ² : örökletességi becslés; c ² : közös környezeti tényezők által magyarázott variancia hányad; SE: standard error, e ² : az egyéni környezeti tényezők által magyarázott varianciához			
A 2-es modell eredményei nem tértek el az 1-es modellhez képest (BMI korrekció hozzáadása)			

Az ágyéki gerinc MR vizsgálaton résztvevők (56 eset) közül 27 esetben diagnosztizáltak OSA-t, melyből 21 esetben enyhe (AHI <15/h) betegséget állapítottak meg. Az aspirin szedés, az AHI, az ODI és a TST90% szignifikánsabban nagyobb volt a beteg, OSA-s csoportban mint az egészségesekben. A lumbális paraméterek közül a discus bulging, Pfirrmann-pontszám, a

csigolyák zsíros degenerációja és anterior spondylophyták száma volt szignifikánsabban magasabb a beteg csoportban a kontrollcsoporttal összehasonlítva. A hypoxiás paraméterek (AHI, ODI, TST90%) szignifikáns korrelációt mutattak a discus bulgingok számával (minden esetben $p < 0,01$), mely a fent említett kizárás után is szignifikáns maradt (1.ábra). Ezen hypoxiás paraméterek az anterior spondylophyták számával is szignifikánsan korreláltak (minden esetben $p < 0,01$), melyek közül kizárás után az AHI ($p = 0,07$) kivételével a többi paraméter szignifikáns maradt (2. ábra).



1.ábra: A porckorong bulgingok száma és hypoxiás alvási paraméterek közötti összefüggés



2.ábra: Az anterior spondylophyták száma és a hypoxiás alvási paraméterek közötti összefüggés

A hátsó spondylophyták száma csak az ODI-val korrelált ($\rho = 0,32$, $p = 0,01$, kizárás után $\rho = 0,38$, $p = 0,01$). A Pfirrmann-

pontszám szignifikánsan összefüggött az AHI-val ($\rho=0,40$, $p<0,01$, kizárás után $\rho=0,34$, $p=0,03$), az ODI-val ($\rho=0,56$, $p<0,01$, kizárás után $\rho=0,49$, $p<0,01$) és a TST90%-kal ($\rho=0,61$, $p<0,01$, kizárás után $\rho=0,59$, $p<0,01$). Szignifikáns kapcsolat volt a porckorongmagasság-csökkenés és az ODI között ($\rho=0,28$, $p<0,05$), azonban kizárás után ez már nem volt szignifikáns ($\rho=0,21$, $p=0,18$). A porckorongmagasság csökkenés szignifikánsan korrelált a TST90%-kal ($\rho=0,29$, $p<0,05$, kizárás után $\rho=0,31$, $p=0,05$). A többi alvási paraméter vagy Epworth álmosági skála nem korrelált az ágyéki lumbális degeneráció bármely jellemzőjével (mindegyik $p>0,05$).

A derékfájdalom, illetve a RMDQ kérdőívben nem volt szignifikáns különbség az OSA és kontroll csoport között. Egyik kérdőív sem mutatott szignifikáns kapcsolatot az alvási paraméterekkel, valamint a BMI-vel. Az RMDQ és az Epworth álmosági skála közötti kapcsolatra utaló tendencia volt kimutatható ($\rho=0,27$, $p=0,07$), mely a korábban említett kizárás után szignifikánssá vált ($\rho=0,38$, $p=0,03$). Szignifikáns kapcsolat volt az RMDQ pontszám és a felső és alsó zárólemez betegség előfordulása, valamint az elülső spondylophyták száma között is (mind $p<0,05$). A kizárás után csak az RMDQ és az elülső spondylophyták száma közötti kapcsolat maradt szignifikáns ($\rho=0,46$, $p<0,01$). A spondylosis vagy a discopathia egyéb jellemzői közül egyik sem állt kapcsolatban a krónikus fájdalom mérésével.

A plazma klotho szintje és a porckorong bulging-ok száma fordított korrelációt mutatott ($\rho=-0,47$, $p<0,01$, kizárás után $\rho=-0,49$, $p<0,01$) és korrelációs tendencia látható a teljes endplate pontszámmal ($\rho=-0,26$, $p=0,07$), valamint a HIZ-el kapcsolatban ($\rho=-0,27$, $p=0,06$) is. A plazma klotho szintje és a

BMI ($p=0,33$) vagy az életkor ($p=0,09$) között nem volt szignifikáns kapcsolat, míg az AHI ($\rho=-0,33$, $p=0,03$), az ODI ($\rho=-0,33$, $p=0,02$) és a TST90% ($\rho=-0,44$, $p<0,01$) között szignifikáns összefüggés volt kimutatható. A klotho-szintek nem különböztek az OSA és a kontrollcsoportok között ($p=0,15$), illetve nem volt különbség a legalább egy porckorong bulging-ot tartalmazó és egészséges csoport között sem.

Diskusszió

Az OSA az egyik leggyakoribb légzéssel összefüggő alvási rendellenesség, melynek komoly, életminőséget negatív irányba befolyásoló tünetei vannak. Szakirodalmi adatok alapján korábban az OSA örökletességét eszközös módszerrel nem vizsgálták. Vizsgálatunk során kimutattuk, hogy az OSA nagyfokú örökletességet mutat, melynek háttérében az örökölhető anatómiai faktorok és az elhízás állhat. Ezzel szemben, a nappali álmoság inkább környezeti tényezők által befolyásolt. Az OSA nehezen diagnosztizálható eltérés, így örökletessége felhívja a figyelmet a betegségben szenvedő egyének közeli rokonainak szűrésére, illetve a befolyásolható faktorok (elhízás, dohányzás, magasvérnyomás és cukorbetegség) csökkentésére. Az OSA megfelelő kezelése képes mérsékelni az elhízást és az elhízott OSA-s betegek esetén a kezelés javítja a kardiometabolikus állapotot, így korai felismerése és kezelése kulcsfontosságú.

Számos OSA-s beteg küzd krónikus fájdalommal, ennek ellenére a lumbális degenerációt, mint a krónikus derékfájdalom leggyakoribb okát nem vizsgálják. Kutatásunk során láthattuk, hogy az OSA hypoxiás paraméterei és a lumbális degeneráció egyes jellemzői kapcsolatot mutatnak.

Ennek hátterében a mindkét betegség kialakulásában szerepet játszó, kollagén szintézisért és gyulladásos folyamatokért felelős gének, a közös etiológiai faktorok (életkor, férfi nem és elhízás), az OSA-ban tapasztalható krónikus intermittáló hypoxiás epizódok által indukált reaktív oxigén gyök felszabadulás és krónikus gyulladás, illetve a D vitamin homeosztázis zavara is állhat. Molekuláris szinten a klotho fehérje is magyarázhatja ezt a kapcsolatot, vizsgálatunkban ennek értéke OSA-ban alacsony volt és asszociált az OSA hypoxiás paramétereivel. Feltételezésünk szerint, az alacsonyabb klotho szint miatt annak gyulladásgátló hatása kevésbé érvényesül, így hozzájárul a lumbális degenerációhoz. A gerincfájdalom tekintetében nem találtunk szignifikáns különbséget az OSA-s és az egészséges csoport között, azonban a gerincfájdalom és a nappali álmoság összefüggést mutatott. Fontos tehát, hogy az OSA-ban szenvedő betegek derékfájdalmának okát felkutassuk, illetve a rosszul alvó derékfájdalomban szenvedő betegeknél gondoljunk az OSA lehetőségére.

Saját publikációk jegyzéke

Disszertációhoz kapcsolódó publikációk

Szily M, Tarnoki AD, Tarnoki DL, Kovacs DT, Forgo B, Lee J, et al. Genetic influences on the onset of obstructive sleep apnoea and daytime sleepiness: A twin study. *Respiratory Research*. 2019 Jun 17;20(1):125. (IF: 3.924)

Tarnoki AD, Tarnoki DL, Oláh C, Szily M, Kovacs DT, Dienes A, et al. Lumbar spine abnormalities in patients with obstructive sleep apnoea. *Scientific Reports*. ug 10;11(1):16233.. (IF:4.997)

A disszertációhoz nem kapcsolódó publikációk

Fekete M, Piroska M, Szily M, Erdei M, Jokkel Z, Szabo H, et al. Heritability analysis of liver stiffness detected by ultrasound shear wave elastography: A twin study. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 021 Dec 1;33(1S Suppl 1):e766-e770. (IF:2.586)

Jokkel Z, Szily M, Sipos B, Oluk E, Piroska M, Kalina I, et al. The heritability of upper airway dimensions using MRI scans in twins. *Applied Sciences*. 2022 Jul 29;12(15):7646. (IF: 2,838)

Bikov A, Szabo H, Piroska M, Kunos L, Szily M, Ligeti B, et al. Gut microbiome in patients with obstructive sleep apnoea. *Applied Sciences*. 2022 Feb 15;12(4):2007. (IF: 2,838)

Hernyes A, Fejér B, Szabó H, Szalontai L, Persely A, Fekete M, **Szily M**, Jokkel Z, Debreceni R, Gyulai K et al. Az arteria carotis communis intima-media komplex sajátosságainak vizsgálata ultrahanggal - Technikai megfontolások és korrelációk egyéb atherosclerosisra utaló változókkal. *Magyar Radiológia Online*, 2019, 10, 3, 1–10.

Fekete M, Erdei M, Dienes A, Persely A, **Szily M**, Bitai Z, Hernyes A, Stazi MA, Medda E, Fagnani C et al. A pajzsmirigy ultrahang-elasztográfiás vizsgálata ikreken. *Magyar Radiológia Online* 2019; 10(1): 5/1-10