

Utjecaj metaboličkog sindroma na nalaz cjelonoćne polisomnografije/poligrafije u oboljelih od opstruktivske apneje tijekom spavanja

Bojčić, Barbara

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:479198>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-22**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

Barbara Bojčić

**UTJECAJ METABOLIČKOG SINDROMA NA NALAZ CJELONOĆNE
POLISOMNOGRAFIJE/POLIGRAFIJE U OBOLJELIH OD OPSTRUKCIJSKE
APNEJE TIJEKOM SPAVANJA**

Diplomski rad

Akadska godina: 2022./2023.

Mentor:

Izv. prof. dr. sc. Ivana Pavlinac Dodig, dr. med.

Split, srpanj 2023.

Zahvaljujem se svojoj mentorici izv. prof. dr. sc. Ivani Pavlinac Dodig na pristupačnosti, utrošenom vremenu i velikodušnoj pomoći prilikom pisanja ovog rada.

Mojim roditeljima, hvala na beskrajnoj ljubavi, strpljenju i podršci tijekom svih godina školovanja. Hvala vam prvenstveno na tome što ste me naučili kako biti dobra, suosjećajna i pažljiva osoba. Nadam se da ću vas učiniti ponosnima.

Mojoj sestri, cimerici i najboljoj prijateljici Zrinki, hvala što si mi učinila svaki dan posebnim. Hvala ti što uvijek nađeš vremena za mene i znaj bezgranično cijenim sve što si učinila za mene.

Mojoj sestri Katji, hvala što si uvijek vjerovala u mene, ne znam tko bi bila bez tebe.

I za kraj, mojim dragim prijateljicama Ani, Emi, Magdaleni i Anamariji, hvala što ste mi uljepšale ove godine studiranja i što ste ih učinile najzabavnijim i neponovljivim periodom mog života.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Fiziologija spavanja.....	2
1.2. Cirkadijani ritam i biološki sat.....	3
1.3. Arhitektura spavanja	4
1.4. Dijagnostičke metode u medicini spavanja.....	8
1.5. Poremećaji spavanja.....	10
1.5.1. Opstruktivska apneja tijekom spavanja	13
1.5.1.1. Epidemiologija i čimbenici rizika.....	13
1.5.1.2. Patofiziologija OSA-e.....	15
1.5.1.3. Klinička slika OSA-e	16
1.5.1.4. Dijagnoza OSA-e.....	16
1.5.1.5. Liječenje OSA-e.....	18
1.5.1.6. OSA i komorbiditeti.....	19
1.6. Metabolički sindrom	20
1.6.1. Metabolički sindrom i OSA.....	23
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	25
3. PACIJENTI I POSTUPCI	27
4. REZULTATI.....	31
5. RASPRAVA.....	37
6. ZAKLJUČCI.....	41
7. LITERATURA	43
8. SAŽETAK	51
9. SUMMARY	53
10. ŽIVOTOPIS.....	55

1. UVOD

1.1. Fiziologija spavanja

Spavanje je neophodan fiziološki proces definiran prirodnim privremenim stanjem promijenjene svijesti, a elektrofiziološki pojavom specifičnih moždanih valova (1). Razumijevanje mehanizama i prirode spavanja prijeko je potrebno zbog ključne uloge koju spavanje ima u mnogim fiziološkim procesima kao što su formiranje pamćenja te postizanje optimalne kognitivne sposobnosti, imunološke i endokrine funkcije, kao i održavanje zdravlja kardiovaskularnog sustava te samog raspoloženja (2).

Spavanje se sve više prepoznaje kao kritična komponenta zdravog razvoja i cjelokupnog zdravlja. Zdravo spavanje ima mnoge dimenzije, uključujući odgovarajuće trajanje, dobru kvalitetu, prikladno vrijeme spavanja i odsutnost poremećaja spavanja. Neadekvatno spavanje noću općenito se povezuje s dnevnom pospanošću, dnevnim umorom, depresivnim raspoloženjem, lošim dnevnim funkcioniranjem i mnogim drugim zdravstvenim i sigurnosnim problemima (3). U skladu sa smjernicama, optimalno trajanje spavanja je sljedeće: 14-17 sati za novorođenčad, 12-15 sati za dojenčad, 11-14 sati za malu djecu, 10-13 sati za predškolsku djecu, 9-11 sati za djecu školske dobi i 8-10 sati za adolescente. Mlađim i odraslim osobama preporučuje se 7-9 sati spavanja, dok se starijim osobama preporučuje 7-8 sati spavanja, uz veliku individualnu varijabilnost (4).

Kroničan nedostatak spavanja postao je problem u mnogim zemljama, s obzirom na njegovu povezanost s morbiditetom i mortalitetom. Postavljanje pravovremene dijagnoze poremećaja spavanja igra vrlo bitnu ulogu u svakodnevnoj praksi jer poremećaji spavanja imaju izravan utjecaj na funkcioniranje tijekom dana, kao i na tjelesno i duševno zdravlje čime izravno negativno utječu na kvalitetu života pacijenata (5). Danas razlikujemo oko 90 različitih poremećaja spavanja. Većina ih je obilježena jednim od sljedećih simptoma: pretjerana dnevna pospanost, poteškoće u započinjanju ili održavanju spavanja i abnormalni događaji koji se javljaju tijekom spavanja. Kumulativni dugoročni učinci neadekvatne kvantitete i kvalitete spavanja povezani su sa širokim rasponom štetnih zdravstvenih posljedica koje uključuju povećan rizik od arterijske hipertenzije, šećerne bolesti, pretilosti, depresije te srčanog i moždanog udara (6).

1.2. Cirkadijani ritam i biološki sat

Kako bi se prilagodile svakodnevnim promjenama okoliša, životinje, uključujući insekte i ljude, ali i biljke, gljive i bakterije pokazuju usklađenost fizioloških procesa s 24-satnim ciklusom dan-noć koju reguliraju cirkadijani satovi (7). Cirkadijani ritam predstavlja unutarnji biološki sat koji regulira i koordinira širok raspon endogenih oscilacija koje se javljaju na molekularnoj, fiziološkoj i bihevioralnoj razini. To podrazumijeva procese uključene u ekspresiju gena, regulaciju ciklusa spavanja/budnosti, hormonsku i metaboličku regulaciju, termoregulaciju i niz drugih procesa (8). Ovi genetički kodirani biološki satovi evolucijski su se razvili kako bi se održali prikladni periodi spavanja i budnosti usprkos varijabilnim količinama dnevnog svjetla prouzrokovanih Zemljinom rotacijom. Dakle, svjetlost djeluje kao vanjski čimbenik (tzv. zeitgeber) prema kojem se cirkadijani ritam usklađuje s vanjskim svijetom (9). Dok je svjetlost najistaknutiji vanjski čimbenik, drugi zeitgeberi iz okoliša poput unosa hrane i tjelesne aktivnosti, također mogu utjecati na cirkadijani ritam (9,10).

Kako bi sinkronizacija ili foto-usklađivanje uopće bila moguća, biološki sat treba utvrditi smanjenje dnevne količine svjetla približavanjem noći. U ljudi, kao i u drugih sisavaca, to je moguće zbog male skupine stanica koje se nalaze u ganglijskom sloju stanica mrežnice (8). Te fotosenzitivne ganglijske stanice sadržavaju pigment poznat kao melanopsin. Svjetlost uzrokuje depolarizaciju ovih fotosenzitivnih ganglijskih stanica te akcijski potencijal putuje njihovim aksonima koji se konačno projiciraju u suprahijazmatsku jezgru (lat. *nucleus suprachiasmaticus*, SCN) (8,11). Ova jezgra, smještena u području prednjeg hipotalamusa, ključna je u kontroli biološkog sata. SCN se sastoji od oko samo 10 000 neurona, smještenih točno iznad optičke hijazme odakle se projicira već opisani retinohipotalamički trakt (12). Neuroni SCN-a projiciraju se u hipotalamus, preoptičko područje, prednji mozak i talamus. U kontekstu kontrole ciklusa spavanje-budnost najbitnija je projekcija SCN neurona u paraventrikularnu jezgru hipotalamusa. Simpatička vlakna paraventrikularne jezgre projiciraju se u leđnu moždinu te zatim kroz gornji cervikalni ganglij konačno dolaze do epifize (pinealne žlijezde). Ovaj ganglij oslobađa norepinefrin, koji stupa u interakciju s β_1 -receptorima na membranama pinealocita, pokrećući unutarstaničnu kaskadu koja povećava aktivnost enzima arilalkilamin N-acetiltransferaze, neophodnog za sintezu melatonina iz triptofana (13).

Melatonin djeluje kao hormon mraka i potiče spavanje tako da modulira aktivnost neurona SCN jezgre. Sintezu melatonina potiče tama, odnosno obrnuto je proporcionalna osvjetljenju okoline jer je inhibiraju signali iz retinohipotalamičkog trakta. Tijekom noći razina

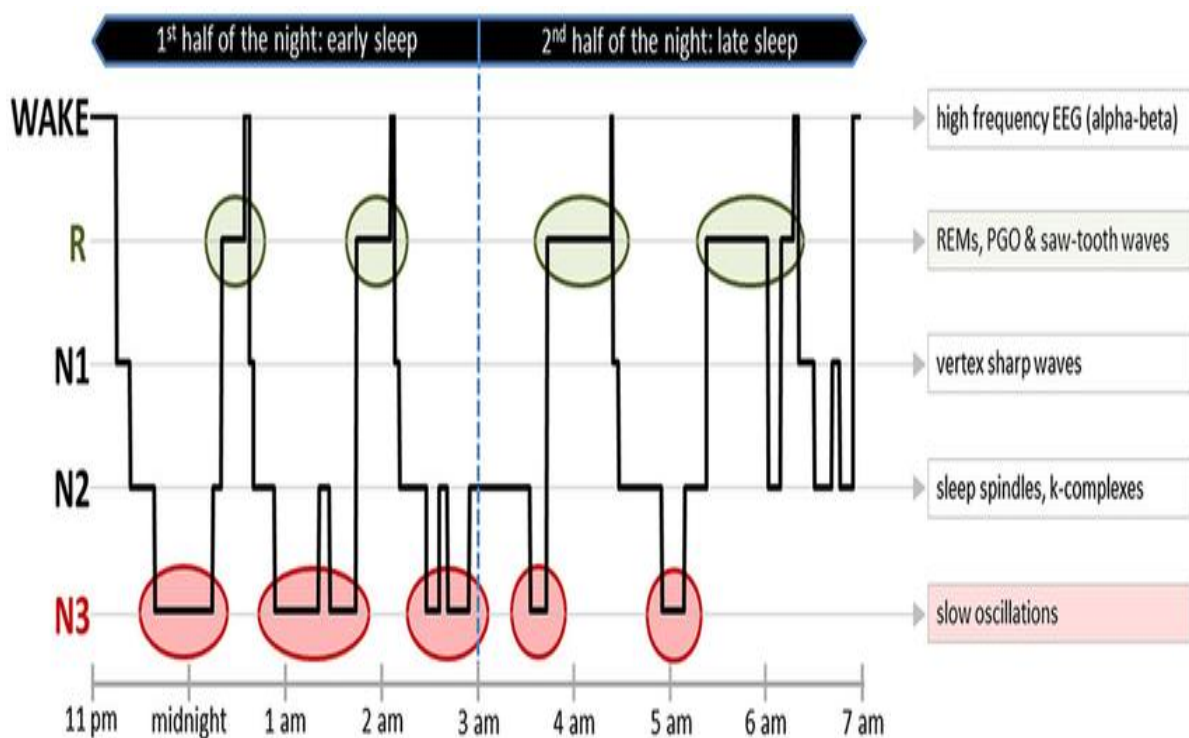
melatonina u plazmi raste do postizanja maksimalne koncentracije, obično između 02:00 i 04:00 sata (14). Osim o količini svjetla, proizvodnja melatonina ovisi i o životnoj dobi. Razine melatonina najviše su u dječjoj dobi između četvrte i sedme godine života. U starijoj dobi sinteza melatonina se smanjuje, što pojašnjava povećanje učestalosti poremećaja spavanja s godinama. Osim smanjenja količine melatonina u starijoj dobi, mijenja se i vrijeme lučenja te se melatonin luči ranije. Stoga se s godinama ciklus spavanja i budnosti pomiče ranije pa stariji ljudi ranije usnivaju, ranije se i bude te generalno spavaju kraće (14,15). Iz tih su razloga pripravci melatonina danas jedni od najčešće korištenih lako dostupnih lijekova za poremećaje spavanja u starijih osoba, posebice nesanicu (16).

Danas, razvoj moderne tehnologije čini društvene i radne aktivnosti neovisnima o trajanju ciklusa dan-noć. Stoga dugi letovi kroz vremenske zone (tzv. *jet-lag*), smjenski ili noćni rad kao navike suvremenog života mogu utjecati na funkcioniranje cirkadijanog ritma. Izloženost umjetnom svjetlu tijekom noći uzrokuje značajan pomak u cirkadijanim ritmovima, što dovodi do razdražljivosti, anksioznosti i depresivnog ponašanja, također smanjujući učinkovitost učenja i pamćenja u životinjskim modelima (17).

1.3. Arhitektura spavanja

Spavanje veoma utječe na sve naše tjelesne i mentalne funkcije, od regulacije hormonalnih razina, tonusa mišića, do regulacije brzine disanja i sadržaja naših misaonih procesa, stoga nije iznenađujuće da se cjelokupna električna aktivnost mozga značajno mijenja spavanjem. Arhitektura spavanja odnosi se na osnovnu strukturnu organizaciju normalnog spavanja. Spavanje se sastoji od različitih stadija koji se pojavljuju u karakterističnom slijedu (6). Možemo ih podijeliti u pet stadija: budnost, N1, N2, N3 i REM stadij (18). Stadiji N1 do N3 smatraju se spavanje bez brzih pokreta očiju (NREM, engl. *non-rapid eye movement*) te sa svakim sljedećim stadijem predstavljaju postupno dublje spavanje (6,18). Svaki stadij ima jedinstvena obilježja uključujući varijacije u uzorcima moždanih valova, pokretima očiju i tonusu mišića (18). Otprilike 75% spavanja provodi se u stadijima NREM, a većina se provodi u stadiju N2 (6,18). Tipično noćno spavanje sastoji se od 4 do 5 ciklusa spavanja, s napredovanjem stadija spavanja sljedećim redoslijedom: N1, N2, N3, N2, REM (18). Potpuni ciklus spavanja traje otprilike 90 do 110 minuta. Prvo REM razdoblje je kratko, a kako noć odmiče, pojavljuju se duža REM razdoblja i smanjeno vrijeme dubokog spavanja (N3) (6,18).

Definiranje stadija spavanja predstavlja temelj za razumijevanje na koji način procijeniti kvalitetu spavanja. Kako bi kvantitativno opisali spavanje i razlikovali njegove stadije, istraživači rutinski koriste pretragu polisomnografiju (PSG) koja bilježi moždanu aktivnost mjerenu elektroencefalogramom (EEG), pokrete očiju zabilježene elektrookulogramom (EOG) i mišićni tonus donje čeljusti mjeran elektromiogramom (EMG). Ciklusi i stadiji spavanja otkriveni su uporabom EEG snimaka koji prate električne obrasce moždane aktivnosti (2,19). Uporabom EEG-a dobivamo uvid u eklektičnu aktivnost mozga što nam omogućuje razlikovanje stadija spavanja, kao i razlikovanje spavanja i budnosti (2).



Slika 1. Obrazac spavanja zdravog čovjeka. Ogladni hipnogram koji prikazuje arhitekturu spavanja zdravog čovjeka odnosno različite stadije spavanja tijekom 8 sati noćnog spavanja. Na desnoj strani slike navedeni su tipični EEG grafoelementi svakog stadija spavanja. **Kratice:** EEG - elektroencefalografija; R - spavanje s brzim pokretima očiju; REM-ovi - brzi pokreti očiju; PGO - ponto-geniculo-okcipitalni valovi (20).

U budnom stanju EEG pokazuje relativno nisku amplitudu, visoku frekvenciju, brzu aktivnost, što odražava aktivan cerebralni korteks zauzet percepcijom i kognicijom (21). Za budnost su karakteristični pretežno alfa (8 do 13 Hz) i beta (13 do 20 Hz) valovi, a beta

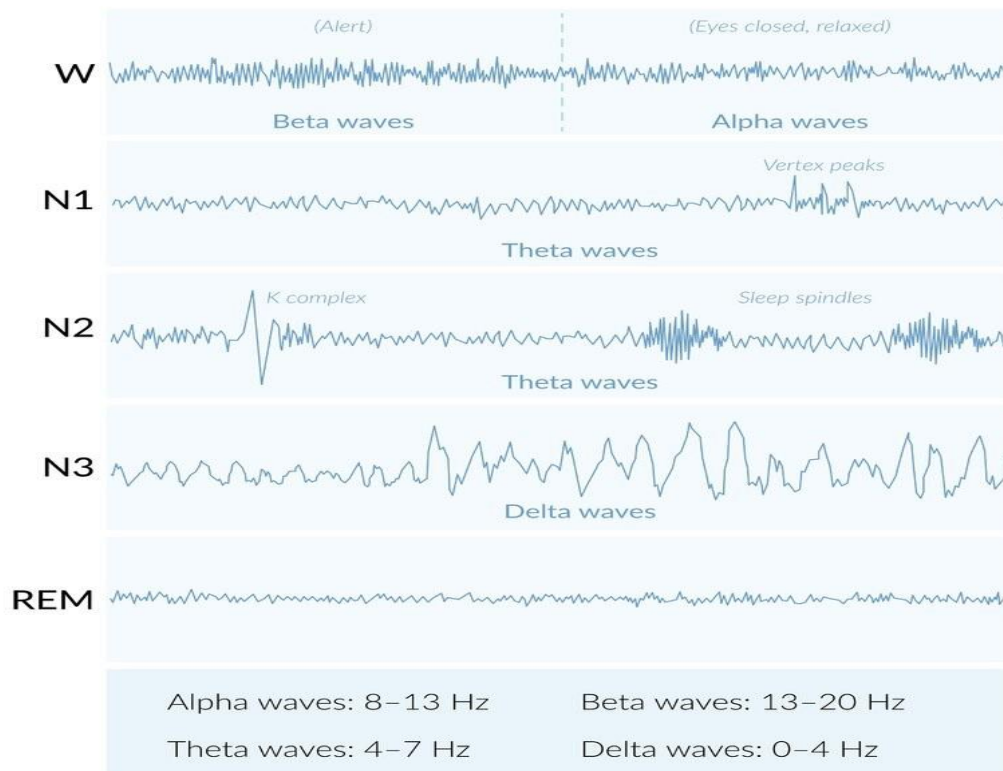
aktivnost češće se pojavljuje uz povišenu svjesnost, koncentraciju i usredotočenost (2). Na temelju ovih informacija, EEG značajke alfa i beta aktivnosti ovise o tome jesu li oči zatvorene ili otvorene. Tijekom budnosti s otvorenim očima prevladavaju beta valovi. Kako pojedinci postaju pospani i zatvaraju oči, alfa valovi postaju dominantan uzorak (18).

N1 je prvi stadij NREM spavanja, a predstavlja razdoblje usnivanja i ima najniži prag za buđenje. Ovaj stadij traje oko 1 do 5 minuta, odnosno najviše do 5% ukupnog vremena spavanja (2,18). EEG zapis karakteristično pokazuje smanjenje frekvencije, odnosno nestanak alfa aktivnosti, pojavu theta aktivnosti (4 do 7 Hz) i niskonaponskih valova mješovite frekvencije (2). Mišićni tonus prisutan je u skeletnim mišićima, a disanje se odvija pravilnom brzinom (18).

U N2 stadiju spavanje postaje sve dublje kako se usporavaju otkucaji srca i snižava tjelesna temperatura (2,18). Traje približno 10 do 25 minuta u prvom ciklusu te se produljuje sa svakim sljedećim uspješnim ciklusom, na kraju čineći između 45 do 55% ukupnog vremena spavanja. Za buđenje potrebni su intenzivniji podražaji u odnosu na N1. Moždana aktivnost na EEG-u pokazuje dodatno sniženje frekvencije moždanih valova, povećanje njihove amplitude te prisutnost vretena spavanja i K-kompleksa (6). Brojne studije ukazuju na važnu ulogu vretena spavanja u konsolidaciji pamćenja, osobito deklarativnog i proceduralnog pamćenja (22). Znanstvenici su također primijetili da studenti koji dulje uče ili uče nešto novo imaju povećanu učestalost vretena spavanja i smatraju da to pomaže u jačanju sinaptičkih veza između neurona (23). Također, nedavna istraživanja sugeriraju da su određene vrste shizofrenije pokazale smanjenje aktivnosti vretena spavanja. Stoga bi jedan od mogućih terapijskih djelovanja u tim vrstama shizofrenije bilo djelovanje na obrazac moždane aktivnosti tijekom spavanja. K-kompleksi su spori valovi velike amplitude koji traju otprilike jednu sekundu i poznati su kao najduži i najizrazitiji od svih moždanih valova te predstavljaju pomak u dublje spavanje (6,18).

N3 stadij također je poznat kao sporovalno spavanje (engl. *slow wave sleep*, SWS) (18). Smatra se najdubljim stadijem spavanja kojeg karakteriziraju valovi mnogo nižih frekvencija i većih amplituda, poznati kao delta valovi (2 do 4 Hz), a također se mogu pojaviti i K-kompleksi i vretena spavanja (2,18). Iz ovog stadija teško se probuditi, a neke ljude neće probuditi ni glasni zvukovi (>100 decibela). Kako ljudi stare, manje vremena provode u ovom stadiju s delta valovima, a više vremena u stadiju N2 (18). Iako stadij N3 ima najviši prag za buđenje, ako se netko probudi tijekom ovog stadija, imat će privremeni osjećaj smanjene mentalne

spособnosti, poznatu kao inercija spavanja (2,18). Kognitivno testiranje pokazuje da osobe probuđene tijekom ovog stadija imaju narušene složene kognitivne sposobnosti poput analitičkog razmišljanja, donošenja odluka, kreativnosti i korištenja pravila u prosjeku od 30 minuta do sat vremena od buđenja (24). Ovo je stadij spavanja u kojem tijelo obnavlja tkiva, gradi kosti i mišiće i jača imunološki sustav (18). U djece, ovo je također stadij tijekom kojeg se mogu pojaviti somnambulizam, noćni strahovi i mokrenje u krevet (25).



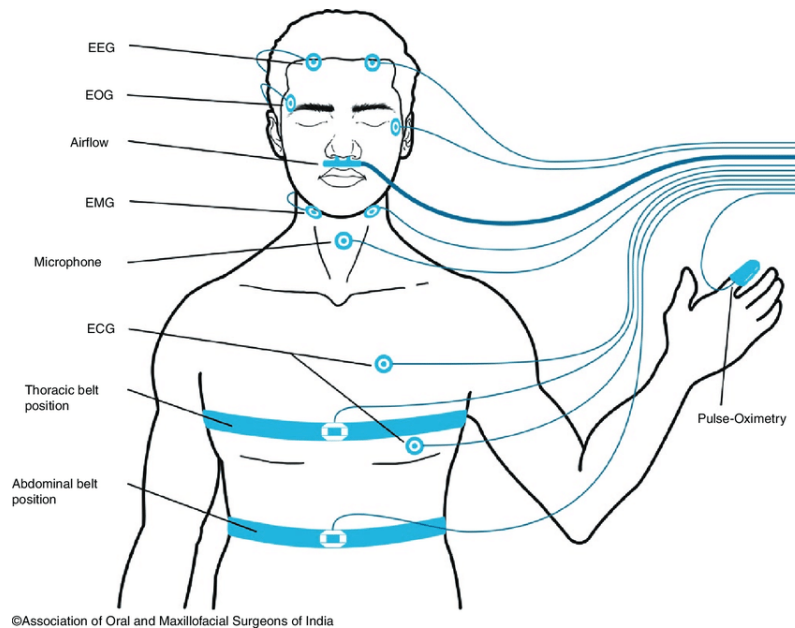
Slika 2. Karakteristike EEG zapisa u različitim stadijima spavanja. Za budnost su karakteristični alfa i beta valovi. Kako pojedinci postaju pospani i zatvaraju oči, alfa valovi postaju dominantan uzorak. U N1 stadiju, u EEG zapisu nestaje alfa aktivnosti, te se pojavljuje theta aktivnost i niskonaponski valovi mješovite frekvencije. Moždana aktivnost u N2 stadiju pokazuje dodatno smanjenje frekvencije i povećanje amplitude moždanih valova, te prisutnost vretena spavanja i K-kompleksa. N3 stadij karakteriziraju valovi mnogo nižih frekvencija i većih amplituda, poznati kao delta valovi. U REM stadiju, EEG zapis je mješovit, ali uglavnom prevladava desinkronizirana niskovoltažna aktivnost visoke frekvencije nalik na budno stanje.
Kratice: W-budnost (engl. *wake*); REM-spavanje s brzim pokretima očiju; Hz–herc (26).

REM stadij je završni stadij ciklusa spavanja, povezan sa sanjanjem i ne smatra se mirnim spavanjem. Dok je EEG sličan onom budne osobe, skeletni mišići su atonični i bez pokreta, osim mišića očiju i dijafragme, koji ostaju aktivni (2,18). Međutim, brzina disanja postaje nestalnija i nepravilnija (18). Ovaj stadij obično počinje 90 minuta nakon što zaspimo. U prvom ciklusu obično traje 10 minuta, a u posljednjem traje i do sat vremena (2). EEG zapis je mješovit, ali uglavnom prevladava desinkronizirana niskovoltazna aktivnost visoke frekvencije nalik na budno stanje (6). Zbog navedene kombinacije aktivnog korteksa i paraliziranog tijela REM stadij se često naziva i paradoksalnim spavanjem (27). REM stadij se dalje može podijeliti na toničku i fazičnu komponentu. Fazična REM aktivnost definirana je kombinacijom sinkroniziranih niskofrekventnih oscilacija koje nalikuju stadiju dubljeg spavanja i visokofrekventnih oscilacija nalik na kortikalnu aktivnost sličnu budnom stanju s prisutnošću brzih pokreta očiju i promjenama u obrascima disanja. Nasuprot tome, tonička REM aktivnost obično je definirana niskovoltaznim EEG zapisom sa značajno smanjenim tonusom skeletnih mišića (2,27).

1.4. Dijagnostičke metode u medicini spavanja

Tijekom 1970.-ih godina medicina spavanja počela se integrirati u medicinsku praksu, ne samo kao znanstveno-istraživačko područje medicine, već kao nova disciplina u zdravstvu. Medicina spavanja vrlo je kompleksna i multidisciplinarna grana medicine koja se bavi nizom poremećaja povezanih sa spavanjem te kvalitetom spavanja općenito (28). Na području južne Hrvatske postoji samo jedan aktivno djelujući centar, onaj Medicinskog fakulteta u Splitu i Kliničkog bolničkog centra Split. U splitskom Centru redovno se obavljaju cjelonoćna PSG i poligrafiska (PG) snimanja pacijenata, u svrhu dijagnosticiranja nekih od najčešćih poremećaja spavanja, poput nesаницe (insomnije), poremećaja disanja tijekom spavanja, centralnih poremećaja hipersomnolencije (najčešće narkolepsije), poremećaja cirkadijanog ritma, parasomnije, poremećaja pokreta povezanih sa spavanjem. Također se provodi i edukacija i nadzor pacijenata koji koriste uređaje za liječenje opstruktivne apneje tijekom spavanja (29).

Cjelonoćna PSG neinvazivna je metoda ispitivanja spavanja kojom se mogu dijagnosticirati ili isključiti brojni poremećaji spavanja. Tijekom testiranja, bilježi se nekoliko fizioloških parametara prikazanih na Slici 3.



Slika 3. Parametri cjelonoćne polisomnografije. **Kratice:** EEG-elektroencefalogram; EOG-elektrookulogram; EMG-elektromiogram. (30)

EEG se snima u frontalnoj, centralnoj i okcipitalnoj regiji mozga i koristi se za definiranje stadija spavanja. EOG i EMG brade pomažu također u procjeni stadija spavanja, osobito tijekom REM stadija. Promjene u EMG-u tonusa brade, odnosno nastup mišićne hipotonije, pomaže u prepoznavanju REM spavanja. Pretibijalni EMG odvodi mogu otkriti periodične pokrete udova tijekom spavanja, odnosno korisni su u dijagnostici poremećaja pokreta povezanih sa spavanjem. Senzori nazalnog tlaka i oronazalnih toplinskih protoka detektiraju djelomično ograničenje protoka zraka ili hipopneju te potpunu opstrukciju protoka zraka ili apneju. Pulsna oksimetrija služi za procjenu zasićenosti arterijske krvi kisikom postavljanjem uređaja na prst ili ušnu resicu, a EKG prati brzinu i ritam rada srca. Respiracijski napori grudne i trbušne muskulature registriraju se putem torakalnog (gornjeg) i abdominalnog (donjeg) pojasa. Hrkanje i položaj tijela prate se audio i video zapisom (31-33). Iako je PSG zlatni standard za dijagnozu OSA-e, ima mnoga ograničenja uključujući visoku cijenu, ograničenu dostupnost i potencijalni problem noćenja u Centru za spavanje. Stoga, PG predstavlja alternativnu metodu ispitivanja spavanja uz pomoć prijenosnog uređaja priključenog na pacijenta tijekom spavanja u kućnim uvjetima (5). Prati protok zraka, pokrete disanja, položaj tijela, zasićenosti arterijske krvi kisikom, rad srca. Dostatna je za dijagnozu OSA-e u bolesnika bez popratnih poremećaja spavanja (34,35).

1.5. Poremećaji spavanja

Klasifikacija poremećaja spavanja nužna je za razlikovanje poremećaja te za lakše razumijevanje simptoma, etiologije i patofiziologije, što u konačnici omogućuje učinkovitije liječenje. Trenutno najkorištenija i najobuhvatnija je Međunarodna klasifikacija poremećaja spavanja (ICSD-3) Američkog udruženja za poremećaje spavanja (ASDA). Prema ICSD-3 klasifikaciji poremećaje spavanja dijelimo na sedam glavnih kategorija:

1. nesanica (insomnija)
2. poremećaji disanja tijekom spavanja
3. centralni poremećaji hipersomnolencije
4. poremećaji cirkadijanog ritma
5. parasomnija
6. poremećaji pokreta povezani sa spavanjem
7. ostali poremećaji spavanja

Najznačajniji poremećaji su nesanica, apneja tijekom spavanja, sindrom nemirnih nogu te narkolepsija (29).

Nesanica ili insomnija najčešći je oblik poremećaja spavanja. Može se manifestirati poteškoćama u započinjanju i/ili održavanju spavanja. Pacijenti navode da im je potrebno 30 ili više minuta da zaspu (za one s poteškoćama pri uspavlivanju) ili da provedu 30 minuta ili više budni tijekom noći (za one s poteškoćama održavanja spavanja) (36). Dijagnoza nesanice također zahtijeva prisutnost kompromitirane dnevne funkcije, što uključuje jedan ili više simptoma kao što su umor, dnevna pospanost, poteškoće s koncentracijom, povećan broj nezgoda, poremećaji raspoloženja, smanjena motivacija ili energija. Klasifikacija ICSD-3, opisuje kratkotrajne, kronične i druge vrste nesanice. Dijagnoza nesanice postavlja se kada tegobe traju najmanje tri noći u tjednu i najmanje tri mjeseca (36,37). Oko 1/3 odrasle populacije doživljava kratkoročne i prolazne nesanice barem jednom u životu, od toga njih 40% će prijeći u kronične bolesnike (37). Češće obolijevaju žene i starije osobe, a u žena učestalost raste početkom menstruacije i menopauze (38). Čimbenici koji pridonose razvoju nesanice uključuju bihevioralne, kognitivne, emocionalne ili genetske čimbenike. Pridruženi medicinski i psihijatrijski poremećaji, od kojih je depresija najčešća, značajno povećavaju rizik od razvoja nesanice. Čest je uzrok promijenjeni cirkadijani ritam zbog rada u noćnim smjenama ili jednostavno razvoj loših navika spavanja kao što su prekomjerna konzumacija kofeina, alkohola, hrane ili intenzivno vježbanje prije spavanja (37,38). Prva linija liječenja nesanice je

kognitivno-bihevioralna terapija (KBT). Ona se sastoji od psihoedukacije o higijeni spavanja, pogotovo o ograničavanju vremena provedenog u krevetu, uspostavljanju redovitog rasporeda spavanja i kontroliranju podražaja te podučavanje pacijenata tehnikama opuštanja. Obično se radi u 4 do 8 pojedinačnih ili grupnih sesija, ali se može obaviti na daljinu putem interneta ili telefonom. Ako je KBT nedostupna ili neučinkovita, u liječenju se mogu koristiti različite vrste farmakoterapije poput benzodiazepina, nebenzodiazepinskih hipnotika, antidepresiva ili pripravci melatonina (37,39).

Sindrom nemirnih nogu jedan je od najčešćih poremećaja pokreta povezanih sa spavanjem te se smatra da zahvaća oko 15% odrasle populacije. Općenito, više pogađa žene nego muškarce te prevalencija također raste s dobi (37). Karakteriziran je neugodnim osjećajem, koji dovodi do poriva za pomicanjem udova koji se javlja ili se pogoršava tijekom mirovanja, onda kada su pacijenti manje aktivni ili kada trebaju ići na spavanje. Poremećaj je karakteriziran parestezijama poput osjećaja peckanja, mravinjanja i trnaca (37,40). U pokušaju olakšanja simptoma bolesnici pokušavaju rastegnuti udove ili hodati. Rezultat je neprekidno pomicanje nogu tijekom dana te poteškoće s usnivanjem, učestala noćna buđenja i prekomjerna dnevna pospanost (37,40). Može se javiti bez poznatog uzroka, kao tzv. primarni poremećaj, ili može biti sekundaran, u sklopu neke druge bolesti i poremećaja te kao posljedica uzimanja lijekova. Primarni oblik sindroma nemirnih nogu obično se javlja prije 40.-te godine života i većina pacijenata će imati pozitivnu obiteljsku anamnezu. Sekundarni oblik najčešće se manifestira kasnije tijekom života, a povezan je s različitim neurološkim poremećajima (npr. multiplom sklerozom, Parkinsonovom bolešću), nedostatkom željeza (niska razina feritina) ili trudnoćom. Postavljanje ispravne dijagnoze temelji se na razgovoru s pacijentom i iscrpnoj osobnoj anamnezi te prepoznavanju simptoma bolesti, no unatoč tome bolest često ostaje neprepoznata ili pogrešno dijagnosticirana (37). PSG je potrebna da bi se potvrdila dijagnoza poremećaja pokreta povezanih sa spavanjem, što je uglavnom vidljivo kao ponavljajuća izbijanja EMG aktivnosti. Primarni oblici bolesti liječe se farmakološki dopaminergičnim lijekovima (levodopa, pramipeksol, ropinirol, rotigotin, kabergolin), antikonvulzivnim lijekovima (gabapentin, karbamazepin), benzodiazepinima i opioidima (tramadol, oksikodon). U sekundarnim oblicima bolesti osnovno je liječiti uzrok (37).

Narkolepsiju definira disregulacija REM stadija spavanja. Bolesnici imaju epizode REM spavanja tijekom dana, kada neplanirano ulaze iz stanja budnosti u REM spavanje bez prolaska kroz NREM spavanje. Stoga, bolesnici često imaju isprekidano noćno spavanje i nepravilan ritam spavanja tijekom dana, što se nerijetko pogrešno interpretira kao tegobe

povezane s nesanicom (41). Glavni simptomi su pretjerana dnevna pospanost, katapleksija, hipnagogne halucinacije, paraliza spavanja, poremećaj noćnog spavanja. Najčešći simptom je pretjerana dnevna pospanost i neodoljivi napadi spavanja tijekom budnih sati. Ovi napadi spavanja (obično kraći od 20 minuta) mogu se pojaviti u bilo kojem trenutku i ponekad su izvor neugodnosti ili mogu imati potencijalno katastrofalne posljedice. Drugi simptom, katapleksija, pojavljuje se u otprilike 70% narkoleptičnih pacijenata. Katapleksija je iznenadni bilateralni gubitak mišićnog tonusa, obično u koljenima, licu i vratu. Međutim, svijest je očuvana, a oboljeli je obično budan, ali se osjeća nesposobnim ili jedva sposobnim za kretanje. Sama epizoda traje nekoliko sekundi, a često je izazvana pozitivnim emocijama ili smijehom. Otprilike jedna trećina pacijenata prijavljuje pojavu hipnagognih halucinacija, koje se opisuju kao posebno živahne vidne ili slušne halucinacije koje se pojavljuju prilikom usnivanja, a ukoliko se pojave neposredno nakon buđenja nazivaju se hipnopomne halucinacije. Četvrti simptom, paraliza spavanja, također se tipično javlja u prijelazu između spavanja i buđenja. Za razliku od katapleksije, epizoda nije pokrenuta emocijama i traje dulje, ponekad i do 10 minuta. Budući da oboljeli ne mogu napraviti ni najmanji pokret, poput otvaranja vjeđa ili podizanja prsta, iskustvo je zastrašujuće i neugodno (37,41). Dijagnostičke metode sastoje se od PSG snimanja nakon čega slijedi test višestruke latencije spavanja (engl. *multiple sleep latency test*, MSLT). Pri MSLT-ju u oboljelih od narkolepsije primijećeno je brže usnivanje, raniji ulazak u REM stadij i učestalija buđenja tijekom noći. Pomoću PSG-a mogu se detektirati i ostali poremećaji spavanja koji dovode do pretjerane pospanosti. MSLT se izvodi dan nakon PSG-a, a utvrđuje brzinu usnivanja kroz 5 mogućnosti za usnivanje tijekom dana u razmaku od dva sata. Većina pacijenata s narkolepsijom zaspe u roku od nekoliko minuta nakon što im je pružena prilika i stoga je prosječna latencija spavanja, definirana kao vrijeme potrebno za usnivanje, ≤ 8 minuta (41,42). Bolesnike sa povremenim epizodama paralize spavanja ili hipnagognim halucinacijama, umjerenom dnevnom pospanošću i one s rijetkim ili parcijalnim katapleksijama ne treba liječiti. Liječenje pospanosti obično počinje modafinilom ili armodafinilom. Ako se oni ne toleriraju ili su neučinkoviti, mogu se koristiti metilfenidat ili derivati amfetamina. Katapleksija se često liječi tricikličkim antidepressivima ili natrijevim oksibatom (37).

Poremećaji disanja tijekom spavanja mogu se podijeliti u četiri glavne skupine: opstrukcija apneja tijekom spavanja (engl. *obstructive sleep apnea*, OSA), centralna apneja tijekom spavanja, sindrom hipoventilacije tijekom spavanja, sindrom hipoksemije tijekom spavanja (30).

1.5.1. Opstruktivska apneja tijekom spavanja

Opstruktivska apneja tijekom spavanja (OSA) karakterizirana je ponavljajućim epizodama djelomičnog ili potpunog kolapsa gornjih dišnih putova tijekom spavanja, koji dovode do djelomične (hipopneje) ili potpune (apneje) opstrukcije protoka zraka. Apneja se definira kao odsutnost protoka zraka ≥ 10 sekundi, a hipopneja kao smanjenje protoka zraka za najmanje 30% od bazalne vrijednosti trajanja 10 i više sekundi uz pad saturacije kisikom za najmanje 3% (43). Povećanje otpora u dišnim putovima i respiracijski napor u konačnici dovode do ponavljane hipoksemije, učestalih mikrobuđenja te fragmentacije spavanja tijekom noći. Ostali simptomi uključuju glasno, ometajuće hrkanje, uočljive apneje tijekom spavanja, jutarnju glavobolju i pretjeranu pospanost tijekom dana (44). Neliječena OSA povezana je s dugoročnim zdravstvenim posljedicama poput arterijske hipertenzije, srčanog udara i zatajenja, šećerne bolesti, depresije, metaboličkih poremećaja i moždanog udara. Osim toga, neliječena OSA povezana je i s narušenom kognitivnom sposobnosti, smanjenom produktivnosti na radnom mjestu i povećanim rizikom od prometnih nesreća koje mogu rezultirati ozljedama i smrtnim ishodom (45).

1.5.1.1. Epidemiologija i čimbenici rizika

Istraživanje novijeg datuma procjenjuje da gotovo 1 milijarda odraslih u dobi od 30 do 69 godina diljem svijeta ima OSA-u, s ili bez simptoma, na temelju granične vrijednosti indeksa apneje-hipopneje (AHI) od pet ili više epizoda po satu. Nadalje od tog broja, 425 milijuna (>45%) pojedinaca imaju AHI od 15 ili više epizoda po satu (definirano kao umjerena do teška OSA koja zahtijeva liječenje). Postoje velike geografske razlike u prevalenciji OSA-e, s prevalencijom koja u nekim zemljama poput Kine prelazi 50%. Isto istraživanje procjenjuje da od 2 312 850 ljudi u Hrvatskoj u dobi od 30 do 69, njih 12% (473 908) boluje od umjerene do teške OSA-e te 20,5% (276 871) od blažeg oblika OSA-e (46). Obzirom na visoku prevalenciju i dokazanu povezanost OSA-e i brojnih nepovoljnih kliničkih ishoda, uključujući morbiditet i smrtnost od kardiovaskularnih bolesti, zdravstveni sustavi diljem svijeta moraju razmotriti učinkovite strategije za podizanje svijesti o OSA-i te za kvalitetnije dijagnosticiranje i liječenje. Tako bi se negativni učinci OSA-e na zdravlje stanovništva i na izdatke zdravstvenih sustava mogli smanjiti na minimum. Čimbenici rizika za OSA-u uključuju pretilost, abnormalnosti gornjih dišnih putova, muški spol, nastup menopauze i dob.

U Tablici 1 navedeni su glavni čimbenici rizika za nastanak OSA-e (43,44,47).

Tablica 1. Rizični čimbenici za nastanak OSA-e

Čimbenik rizika
Nepromjenjivi čimbenici
Muški spol (rizik je jednak nakon nastupa menopauze)
Dob (prevalencija teškog oblika OSA-e doseže vrhunac u otprilike 55.-oj godini)
Rasa
Genetska predispozicija
Promjenjivi čimbenici rizika uz promjenu životnog stila
Pretilost (posebno visceralna (abdominalna) pretilost)
Pušenje
Konsumacija alkohola prije spavanja
Uporaba nekih lijekova (opioidi, benzodiazepini)
Anatomske karakteristike
Retrognatija, mikrognatija
Hipertrofija tonzila, adenoida, jezika
Nazalna opstrukcija (anatomske anomalije, sezonski alergijski rinitis, akutna infekcija)
Medicinska stanja i komorbiditeti
Endokrinopatije (hipotireoza, sindrom policističnih jajnika, akromegalija, šećerna bolest)
Moždani udar
Srčani udar
Hipertenzija
Hiperlipidemija
Šećerna bolest
Atrijska fibrilacija
Kongestivno srčano zatajenje
Depresija
Kronična opstruktivna plućna bolest

1.5.1.2. Patofiziologija OSA-e

OSA je karakterizirana ponavljajućim djelomičnim ili potpunim kolapsom gornjih dišnih putova tijekom spavanja, što rezultira epizodnim smanjenjem (hipopneja) ili prestankom (apneja) protoka zraka unatoč respiracijskom naporu. Kontrakcija mišića dilatatora gornjih dišnih putova neophodna je za održavanje prohodnosti dišnih putova tijekom udisaja (48). Većina ljudi s OSA-om imaju suženja u gornjim dišnim putovima, obično uzrokovana taloženjem masnih naslaga u parafaringealnim masnim jastučićima i faringealnim mišićima ili kraniofacijalne nepravilnosti (npr. mikrognatija i retrognatija). Tijekom spavanja smanjuje se tonus laringealne, supraglotične, orofaringealne, nazofaringealne i lingvalne muskulature. Smanjenje tonusa mišića gornjih dišnih putova rezultira smanjenjem prohodnosti gornjih dišnih putova i posljedično povećanjem otpora protoku zraka. Opstrukcija može varirati od blage bez značajnih promjena u disanju i bez učinka na oksigenaciju do potpune opstrukcije dišnih putova, smanjene oksigenacije i čestih mirkobuđenja tijekom spavanja (43). Hipoventilacija rezultira progresivnom asfiksijom, koja sve više stimulira napore disanja kako bi se nadvladale opstrukcije u dišnim putovima, obično dok se ne pojavi buđenje. S buđenjem se otvaraju gornji dišni putovi i uspostavlja se protok zraka te se javlja hiperventilacija kao odgovor na asfiksiju. Nakon ponovnog usnivanja, tonus faringealnih mišića se ponovno smanjuje, ždrijelo kolabira i ciklus počinje ispočetka. Ovaj niz događaja može se ponoviti na stotine puta svake noći (49). Dakle, patofiziološki mehanizmi nastanka OSA-e rezultiraju ponavljanom hipoksemijom, fragmentacijom spavanja i velikim promjenama u intratorakalnom tlaku.

Ponavljana hipoksemija, osobito kada je praćena i hiperkapnijom, izaziva aktivaciju simpatičkog živčanog sustava koja se nastavlja i nakon buđenja. Ponavljana hipoksemija i reoksidacija rezultiraju stvaranjem slobodnih kisikovih radikala. Simpatička aktivnost i oksidacijski stres doprinose akutnom i kroničnom povišenju arterijskog tlaka, metaboličkoj disregulaciji, sustavnoj upali i endotelnoj disfunkciji (43,50). Ove abnormalnosti su vjerojatni prethodnici kliničke arterijske hipertenzije, šećerne bolesti tipa 2 te koronarne i cerebrovaskularne bolesti. Značajno povećanje respiracijskih napora protiv kolabiranih gornjih dišnih putova rezultira velikim promjenama intratorakalnog tlaka, koje dovode do povećavanja srčanog predopterećenja (engl. *preload*) i naknadnog opterećenja (engl. *afterload*) koji, zajedno s učincima simpatičke aktivnosti, oksidacijskog stresa, upale i abnormalnosti u izmjeni plinova, mogu doprinijeti zatajenju srca i poremećajima srčanog ritma (43).

1.5.1.3. Klinička slika OSA-e

Simptomi obično počinju podmuklo i prisutni su godinama prije evaluacije pacijenta. Simptomi opstrukcije disanja uključuju veoma glasno hrkanje, dahtanje (hvatanje zraka) i gušenje. Pacijenti prijavljuju povremena buđenja i nesanicu, smanjenje ukupnog vremena spavanja, fragmentirano spavanje ili ranojutarnje buđenje. Nokturija se također često navodi, vjerojatno zbog povišenja razine atrijskog natriuretskog peptida u plazmi kao posljedica hipoksemije i/ili velikih promjena intratorakalnog tlaka. Pacijenti često podcjenjuju noćne simptome što dovodi do odgode dijagnoze i do pojave očitijih dnevnih simptoma. Kronični umor i pospanost tijekom dana najznačajniji su dnevni simptomi pacijenata koji boluju od OSA-e. U ranijim stadijima bolesti, pacijent može lako zaspati tijekom sjedilačkih aktivnosti, poput gledanja televizije. Stupanj dnevne pospanosti približno odgovara broju i trajanju buđenja tokom noći. Ozbiljnost simptoma obično napreduje tijekom godina te se pogoršava debljanjem, starenjem ili nastupom menopauze. Uobičajeni dnevni simptomi uključuju i kronične jutarnje glavobolje, suha usta i grlobolju u vrijeme buđenja. U žena klinička slika može biti prilično drugačija od one u muškaraca. Žene su manje vjerojatne prijaviti simptome opstrukcije i otežanog disanja te pospanosti tijekom dana, a češće prijavljuju nesanicu, palpitacije, sindrom kroničnog umora te migrenske glavobolje (43,51).

1.5.1.4. Dijagnoza OSA-e

Dijagnoza OSA-e započinje uzimanjem anamneze o kvaliteti spavanja obično tijekom sistematskih pregleda ili prilikom evaluacije pacijenata s kliničkim simptomima OSA-e ili prilikom detaljne evaluacije pacijenata s visokim rizikom za nastanak OSA-e. Visoko rizični pacijenti su pretili, zatim pacijenti s kongestivnim zatajenjem srca, fibrilacijom atrijske, arterijskom hipertenzijom otpornom na liječenje, šećernom bolesti tipa 2, moždanim udarom, aritmijama, plućnom hipertenzijom te visokorizična vozačka populacija (poput vozača kamiona) (52).

Pitanja koja se postavljaju tijekom sistematskog pregleda trebaju biti orijentirana na povijest hrkanja i pospanost tijekom dana te se treba provoditi procjena tjelesne težine, prisutnost retrognatije ili arterijske hipertenzije. Pozitivni nalazi ovog pregleda zahtijevaju uzimanje opsežnije anamneze o kvaliteti spavanja te ciljani fizikalni pregled.

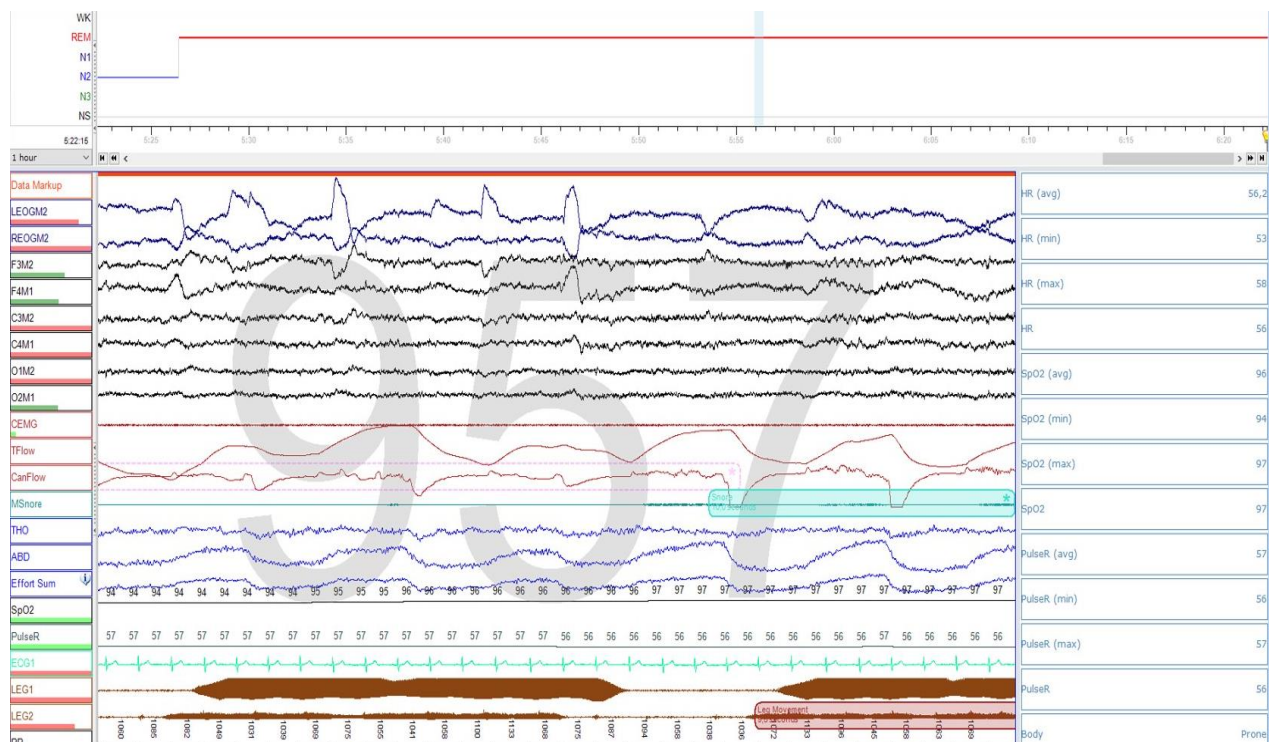
Detaljna anamneza spavanja u pacijenta za kojeg se sumnja na OSA-u trebala bi uključivati procjenu hrkanja, zamijećenih apneja prilikom spavanja, epizoda dahtanja ili gušenja, pretjerane pospanosti koja nije objašnjiva drugim čimbenicima, ukupnog vremena spavanja, nokturije, jutarnjih glavobolja, fragmentacije spavanja ili nesanice, nemogućnosti održavanja spavanja te smanjenja koncentracije i pamćenja.

Tijekom fizikalnog pregleda posebnu pozornost treba obratiti na prisutnost pretilosti, znakove suženja gornjih dišnih putova ili prisutnost drugih poremećaja koji mogu pridonijeti razvoju OSA-e ili dugoročnih posljedica OSA-e (53).

Upitnici za probir OSA-e razvijeni su kako bi se identificirali visokorizični pacijenti. Najčešće su korišteni STOP-BANG upitnik, Berlinski upitnik, Epworthova ljestvica pospanosti (57). Meta-analizom, u kojoj se usporedila dijagnostička točnost ovih probirnih upitnika, utvrđeno je da je STOP-BANG upitnik najbolji, s osjetljivošću od 93% kod umjerene i teške OSA, ali specifičnost je bila samo 35% kod teške OSA-e (54).

Nakon anamneze i fizikalnog pregleda, pacijenti se mogu stratificirati prema riziku od OSA-e. Onim pacijentima za koje se sumnja da su visokorizični treba potvrditi dijagnozu i odrediti ozbiljnost bolesti uz objektivno testiranje kako bi se započelo liječenje. Za ostale pacijente, daljnje testiranje je određeno rizikom od OSA-e. Kao dio početne evaluacije kvalitete spavanja, prije objektivnog testiranja, trebala bi se provesti edukacija pacijenata o mogućoj dijagnozi i daljnjim dijagnostičkim postupcima (53).

Zlatni standard za dijagnozu OSA-e je cjelonoćna PSG u Centru za medicinu spavanja. Za razumijevanje podataka dobivenih PSG-om i dijagnosticiranje OSA-e potrebno je razumijevanje ključnih pokazatelja poremećaja disanja tijekom spavanja (48). AHI, tj. ukupan broj epizoda apneje i hipopneje koje se javljaju za vrijeme spavanja podijeljen s brojem prospavanih sati, uobičajena je mjera koja se koristi kao jedna od važnih odrednica u dijagnozi i procjeni težine OSA-e. AHI mora biti >5 da bi se dijagnosticirala OSA. Vrijednost $>14,9$ ukazuje na umjereni, a $>29,9$ na teški oblik OSA-e (55). Drugi važan PSG parametar je indeks desaturacije (engl. *oxygen desaturation index*, ODI) koji predstavlja prosječan broj hemoglobinske desaturacije od najmanje 3% unutar jednog sata spavanja.



Slika 4. Primjer polisomnografskog zapisa. Izvor: Centar za medicinu spavanja Medicinskog fakulteta u Splitu i KBC-a Split.

1.5.1.5. Liječenje OSA-e

Načini liječenja OSA-e uključuju bihevioralne mjere, medicinske uređaje te kiruršku intervenciju. Važnost gubitka tjelesne mase treba naglasiti bolesnicima s prekomjernom tjelesnom masom i pretilošću (43). Iako gubitak na tjelesnoj masi može smanjiti ozbiljnost OSA-e, obično ne dovodi do potpunog izlječenja. Pacijente također treba educirati o utjecaju trajanja spavanja na njihovo zdravlje te o pravilnoj higijeni spavanja i optimalnom trajanju spavanja od minimalno 7 do 8 sati po noći. Pacijente treba savjetovati da izbjegavaju alkohol, benzodiazepine, opijate i neke antidepresive. Također se može pružiti savjetovanje u vezi preporuke promjene položaja spavanja ako je potrebno (55).

Uređaj za potpomognuto disanje koji isporučuje kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putevima (engl. *continuous positive airway pressure*, CPAP) predstavlja najučinkovitiju metodu liječenja teške OSA-e zbog njegove izvanredne učinkovitosti u smanjenju simptoma i mogućih posljedica OSA-e. Nekim pacijentima može biti prikladnija dvofazna ventilacija pozitivnim tlakom (engl. *biphasic positive airway pressure*, BiPAP) ili autotitrirajući uređaj s

pozitivnim tlakom (engl. *autotitrating positive airway pressure*, APAP) (48,55). Međutim, unatoč visokoj učinkovitosti pomagala CPAP-a u smanjenju učestalosti opstrukcija dišnih putova, njegova je učinkovitost oslabljena smanjenom upotrebom uređaja tijekom spavanja i slabom suradljivosti pacijenata. Pridržavanje terapije pozitivnim tlakom ostaje veliki izazov jer se gotovo polovica pacijenata ne pridržava adekvatnog liječenja nakon prvog mjeseca (56).

Oralna pomagala predstavljaju djelotvornu metodu liječenja u mlađih pacijenata s nižim indeksom tjelesne mase s blagom do umjerenom OSA-om koji ne podnose terapiju pozitivnim tlakom (57). Potencijalne nuspojave uključuju bol u zubima, bolest temporomandibularnog zgloba, suha usta, bruksizam i iritaciju gingive (48,55).

Kirurška intervencija općenito se ne smatra prvom linijom liječenja OSA-e te se razmatra kada je terapija pozitivnim tlakom i/ili terapija oralnim aparatom ili neučinkovita ili njihova djelotvornost s vremenom opada. Ovisno o mjestima opstrukcije, postoje brojne kirurške mogućnosti, uključujući tonzilektomiju, uvulopalatofaringoplastiku, adenoidektomiju, septoplastiku, nazalnu polipektomiju i brojne druge (48).

1.5.1.6. OSA i komorbiditeti

Mnoga istraživanja dokazala su visoku prevalenciju kardiovaskularnih bolesti (arterijska hipertenzija, koronarna arterijska bolest, aritmije, ishemijski moždani udar), bolesti dišnog sustava (KOPB, astma) i metaboličkih poremećaja (šećerna bolest tipa 2, dislipidemija, giht) u bolesnika s OSA-om. Također, identificirana je povezanost OSA-e s mnogim drugim poremećajima poput gastroezofagealnog refluksa, kronične bolesti jetre, anksioznosti, nesаницe i depresije (58).

Smatra se da su ponavljana hipoksemija, fragmentacija spavanja i velike promjene u intratorakalnom tlaku glavni pokretači patofizioloških procesa koji u konačnici dovode do razvoja i pogoršanja navedenih komorbiditeta. U određenim komorbiditetima mogu prevladavati različiti mehanizmi. Na primjer, čini se da je simpatička ekscitacija uzrokovana ponavljanom hipoksemijom, glavni mehanizam razvoja hipertenzije, dok su upala i oksidacijski stres važniji u razvoju ateroskleroze i bolesti koronarnih arterija. Moguće je da povećane razine katecholamina uslijed simpatičke ekscitacije smanjuju osjetljivost na inzulin i potiču apoptozu beta-stanica gušterače, što ukazuje na mogući mehanizam na kojem se temelji

povezanost OSA-e sa šećernom bolesti tipa 2 (59). Velike promjene intratorakalnog tlaka, povećavaju srčano preopterećenje (engl. *preload*) i naknadno opterećenje (engl. *afterload*) koje, zajedno s učincima simpatičke aktivnosti, oksidacijskog stresa, upale i abnormalnosti u izmjeni plinova, mogu doprinijeti zatajenju srca i poremećajima srčanog ritma (43). Postoje brojni dokazi da je OSA neovisni čimbenik rizika za mnoge od navedenih komorbiditeta, ali u novije vrijeme postoje dokazi da neki od ovih komorbiditeta, posebno srčano zatajenje, metabolički sindrom i ishemijski moždani udar, mogu predisponirati razvoj OSA-e. Stoga se u novije vrijeme pridaje sve više pozornosti dvosmjernom odnosu ovih poremećaja i mogućim implikacijama takvog odnosa na terapiju i OSA-e i navedenih komorbiditeta (60).

1.6. Metabolički sindrom

Metabolički sindrom (MetS) definiran je skupinom međusobno povezanih metaboličkih poremećaja koji izravno povećavaju rizik za kardiovaskularne bolesti i šećernu bolest tipa 2. Njegove glavne komponente su dislipidemija, hipertenzija, središnja (abdominalna) pretilost i inzulinska rezistencija. Nedavno su entitetu sindroma dodane druge abnormalnosti kao što su kronična proupalna i protrombotička stanja, nealkoholna masna bolest jetre i OSA, čineći definiciju ovog sindroma još složenijom (61). Osim mnogih komponenti i kliničkih implikacija MetS-a, još uvijek ne postoji univerzalno prihvaćen patofiziološki mehanizam nastanka sindroma niti jasno definirani dijagnostički kriteriji (62). Jedne od najčešće korištenih dijagnostičkih kriterija definirala je Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) 1998. godine, prema kojima za dijagnozu MetS-a obavezno mora postojati inzulinska rezistencija te barem dva od sljedećih poremećaja:

1. Krvni tlak $\geq 140/90$ mmHg ili uporaba antihipertenzivnih lijekova
2. Trigliceridi ≥ 150 mg/dL (1,7 mmol/L) ili uzimanje lijekova za trigliceridemiju
3. HDL kolesterol < 35 mg/dL (0,9 mmol/L) za muškarce i < 39 mg/dL (1,0 mmol/L) za žene ili uzimanje lijekova za smanjeni HDL
4. Omjer opsega struka i bokova $> 0,9$ za muškarce i $> 0,85$ za žene ili ITM > 30 kg/m²
5. Mikroalbuminurija (≥ 20 μ g/min) ili omjer uriniranog albumina i kreatinina ≥ 30 mg/g (63).

Patofiziologija MetS-a obuhvaća nekoliko složenih mehanizama koji još nisu u potpunosti razjašnjeni. Još uvijek se raspravlja o tome predstavljaju li pojedinačne komponente MetS-a različite patologije ili spadaju pod zajednički, širi patofiziološki proces.

Uz genetske i epigenetske čimbenike, životni stil i okolišni čimbenici poput prekomjernog unosa kalorija koji nadmašuje metaboličke zahtjeve i nedostatak tjelesne aktivnosti, identificirani su kao glavni čimbenici koji doprinose razvoju MetS-a (64). Posebno se naglašava uloga visokog kalorijskog unosa budući da se pokazalo da je visceralna pretilost važan okidač koji aktivira većinu patofizioloških putova koji dovode do nastanka MetS. Među predloženim mehanizmima, čini se da su inzulinska rezistencija, kronična upala i neurohormonalna aktivacija ključni čimbenici u napredovanju MetS-a i kasnijoj progresiji prema kardiovaskularnim bolestima i šećernoj bolesti tipa 2 (65).

Anamneza i fizikalni pregled ključni su u prepoznavanju, a posljedično i liječenju i prevenciji bolesti. Susret s pacijentom započinje evaluacijom općeg izgleda i vitalnih funkcija, koji kliničara mogu uputiti na potencijalne poremećaje kao što su hipertenzija, dislipidemija ili znakovi inzulinske rezistencije. Pojedinci sa pozitivnom obiteljskom anamnezom imaju predispoziciju za razvoj metaboličkog sindroma i inzulinske rezistencije. Također je potrebno ispitati pacijenta o navikama i životnom stilu, budući da postoje promjenjivi rizični čimbenici koji mogu značajno utjecati na razvoj MetS-a (66). Fizikalni pregled ključan je za dijagnozu metaboličkog sindroma jer je jedan od dijagnostičkih kriterija omjer opsega struka i bokova (67). Nadalje, treba obratiti pažnju na znakove inzulinske rezistencije kao što su periferna neuropatija, retinopatija, *acanthosis nigricans*. Auskultacijom dostupnih arterija možemo otkriti vaskularne šumove strujanja krvi na mjestima stenozе arterija kao posljedica aterosklerotske bolesti. Bolesnici s dislipidemijom mogu imati ksantome. Stoga je temeljit fizikalni pregled ključan za dijagnozu metaboličkog sindroma (66).

Nakon detaljne anamneze i fizikalnog pregleda, procjenu je potrebno nadopuniti laboratorijskom analizom. Analiza krvi trebala bi uključivati glikozilirani hemoglobin (HbA1c) za probir na inzulinsku rezistenciju i šećernu bolest tipa 2. Također, lipidogram je potreban za procjenu abnormalno povišenih razina triglicerida, niskih razina HDL-a i povišene razine lipoproteina niske gustoće (LDL). Daljnji laboratorijski nalazi C-reaktivnog proteina, jetrenih proba, hormona štitnjače i mokraćne kiseline mogu se analizirati kako bi se dalje istražilo postojanje i poduprla dijagnoza MetS-a (66,68). Ako se sumnja na bolest koronarnih arterija, trebalo bi napraviti elektrokardiogram za procjenu znakova srčane ishemije, infarkta,

aritmija, kao i za procjenu hipertenzije praćene hipertrofijom lijevog ventrikula. Ako je potrebno, pacijente treba dodatno procijeniti ergometrijom (test opterećenja), stres ehokardiografijom ili perfuzijskom scintigrafijom miokarda (66).

Promjena stila života temeljna je intervencija u liječenju MetS-a. Stoga bi u pacijenata s MetS-om trebalo naglasiti promjenjive čimbenike poput prehrane i tjelovježbe. Za one pacijente u kojih promjena stila života nije dovoljna za liječenje MetS-a, dostupna je farmakoterapija za liječenje mnogih komponenti MetS-a (69).

Prema najnovijim smjernicama, ciljni krvni tlak u općoj populaciji trebao bi biti <140/90 mmHg, u pacijenata sa šećernom bolešću <130/80 mmHg, a u bolesnika u dobi od 60 ili više godina <150/90 mmHg. Lijekovi prve linije uključuju tiazidne diuretike u nekompliranih pojedinaца, inhibitore angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE) ili blokatore angiotenzinskih receptora (ARB) u pacijenata s a šećernom bolešću, kongestivnim zatajenjem srca te kroničnim bubrežnim zatajenjem te beta blokatore u pojedinaца s anginom (70).

Bolesnike s hipertrigliceridemijom (≥ 150 mg/dL (1,7 mmol/L)) treba prvo savjetovati o promjeni životnog stila, što uključuje apstinenciju od pušenja, gubitak tjelesne težine, promjenu prehrane te tjelovježbu. Medikamentoznoj terapiji dislipidemije općenito se pristupa primjenom inhibitora HMG Co-A reduktaze (statina). Primarni cilj u smanjenju rizika od kardiovaskularnih bolesti je snižavanje vrijednosti LDL kolesterola, a lijek izbora za tu svrhu su statini, za koje se pokazalo ne samo da snižavaju LDL, već i umjereno podižu HDL kolesterol i snižavaju trigliceride. Ostale terapijske opcije uključuju fibrate, niacin i omega masne kiseline (71).

Ne postoji farmakoterapija odobrena za predijabetes ili prevenciju šećerne bolesti tipa 2. Međutim, istraživanja su pokazala da metformin smanjuje incidenciju šećerne bolesti tipa 2 za 31% u usporedbi s pacijentima koji su primali placebo (72).

Nadalje, osobe s morbidnom pretilošću (ITM >40 kg/m² ili >35 kg/m² s komorbiditetima) mogu biti kandidati za barijatrijsku kirurgiju. Barijatrijska kirurgija pokazala se najučinkovitijom pojedinačnom terapijom u liječenju pretilosti s poboljšanjima u tjelesnoj masi, šećernoj bolesti tipa 2, hipertenziji, hiperlipidemiji i OSA-i (73,74).

1.6.1. Metabolički sindrom i OSA

Kombinacija MetS-a i OSA-e nazvana je sindrom Z. S obzirom na mnoge paralele između MetS-a i OSA-e, teško je definirati uzročno-posljedičnu vezu između ova dva poremećaja. S jedne strane, mnogi smatraju da OSA-a povećava rizik za razvoj glavnih obilježja MetS-a. Mnoga istraživanja potvrdila su povezanost OSA-e s hipertenzijom, dislipidemijom, inzulinskom rezistencijom i hiperglikemijom natašte, kao i višim omjerom visceralnog i potkožnog masnog tkiva, što sugerira da sama OSA može biti predispozicija za razvoj različitih vrsta metaboličke disfunkcije, a time i MetS-a, bez prisustva prekomjerne visceralne adipoznosti (75). S druge strane, mnogi smatraju da je OSA-a zapravo manifestacija MetS-a, uzrokovana prvenstveno visceralnom pretilosti (76).

Središnja (abdominalna) pretilost, kao jedna od glavnih odrednica MetS-a, usko je povezana s nastankom masnih naslaga na vratu, za razliku od periferne pretilosti. To dovodi do izraženijeg suženja gornjih dišnih putova tijekom spavanja. Povećani opseg struka također korelira s povećanom incidencijom OSA-e (77). Međutim, OSA je povezana s inzulinskom rezistencijom neovisno o prisutnosti pretilosti. Bolesnici s OSA-om imaju višu razinu glukoze u krvi natašte i višu razinu inzulina u plazmi. Povećana simpatička aktivacija, disregulacija osovine hipotalamus-hipofiza, stvaranje slobodnih kisikovih radikala te aktivacija proupalnih citokina predloženi su kao posredni mehanizmi koji bi mogli dovesti do promjena u metabolizmu glukoze u pacijenata s OSA-om (78).

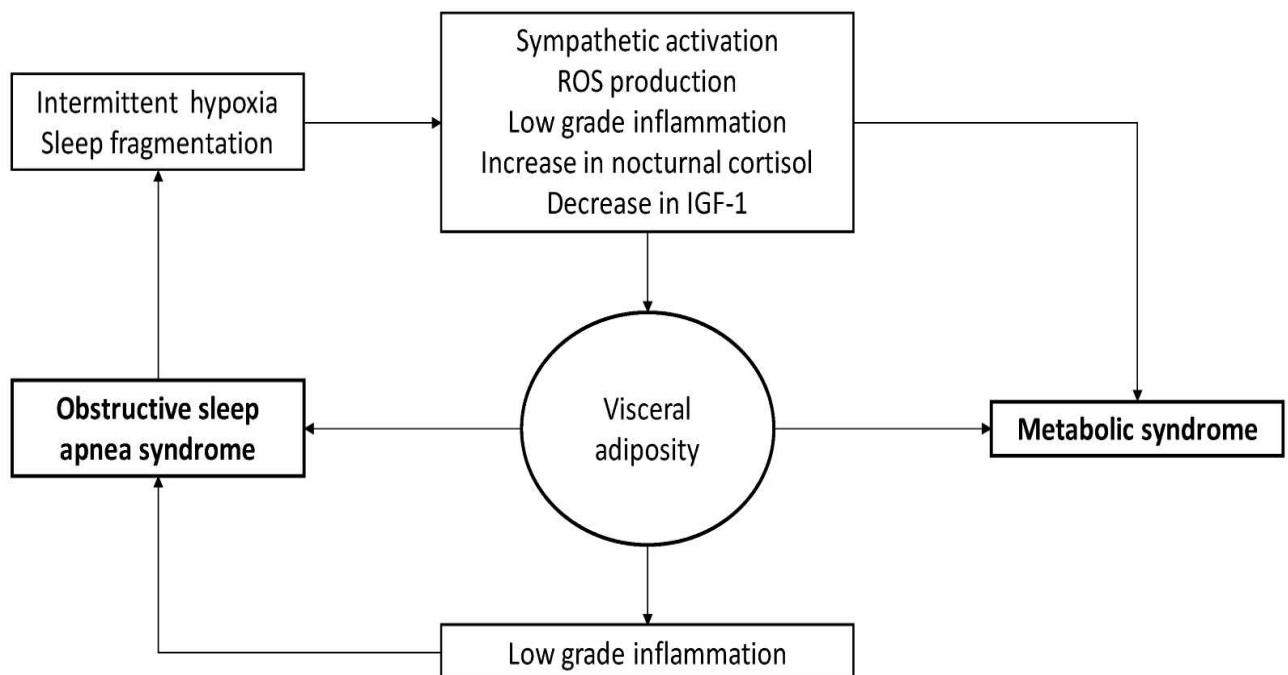
Hipotalamusno-hipofizno-nadbubrežna osovina (HPA os) igra važnu ulogu u regulaciji budnosti i spavanja i vjerojatno igra ključnu ulogu u energetskej ravnoteži, distribuciji visceralne masti i patogenezi pretilosti. Ponavljane hipoksemije, učestala mikrobuđenja te fragmentacija spavanja tijekom noći mijenjaju normalnu funkciju HPA osi i dovode aktivacije simpatičkog živčanog sustava, povećanja koncentracije adrenalina, noradrenalina i kortizola što dovodi do povećanja glukoneogeneze i smanjenog iskorištavanja glukoze u skeletnim mišićima (79). Nadalje, kronična ponavljajuća hipoksemija također inducira inzulinsku rezistenciju na način da uzrokuje smanjenje razine inzulinu sličnog čimbenika rasta (engl. *insulin-like growth factor 1*, IGF-1) koji dovodi do smanjenja koncentracije glukoze u krvi te poboljšava osjetljivost receptora na inzulin (80).

Ponavljajuća hipoksija i reoksigenacija dovode do oksidacijskog stresa i stvaranja slobodnih kisikovih radikala, koji aktiviraju NF- κ B signalni put sa posljedičnom proizvodnjom proupalnih citokina kao što su TNF- α i IL-6 (81). Dokazano je da TNF- α i IL-6 mogu inducirati

inzulinsku rezistenciju, a IL-6 je uključen i u stvaranju aterosklerotskih plakova u stijenci arterija (78,79). Visceralno masno tkivo vrlo je metabolički aktivno, pri čemu adipociti i makrofagi u masnom tkivu također proizvode navedene proupalne citokine (76).

Razvoj hipertenzije uglavnom se opisuje kao rezultat međudjelovanja simpatičke predominacije, inzulinske rezistencije te hipoksemije koji uzrokuju endotelnu disfunkciju, vaskularno remodeliranje i povećanu vazokonstrikciju (83).

Iako izravna uzročno-posljedična veza između OSA-e i dislipidemije tek treba biti uspostavljena, postoji značajan i sve veći broj dokaza da kronična povremena hipoksija promovira transkripciju gena odgovornih za biosintezu lipida u jetri (84). Slika 4 prikazuje dvosmjerni odnos OSA-e i MetS-a.



Slika 4. Začarani krug međuodnosa MetS-a i OSA-e. **Kratice:** ROS - reaktivni metaboliti kisika (engl. *reactive oxygen species*); IGF-1- inzulinu sličan čimbenik rasta (85).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj istraživanja

Glavni cilj ovog istraživanja je istražiti povezanost metaboličkog sindroma s nalazom cjelonoćne PSG/PG u oboljelih od OSA-e.

Specifični ciljevi ovog istraživanja su istražiti parametre zasićenosti krvi kisikom (ODI, najnižu i srednju zasićenost, vrijeme provedeno sa zasićenošću manjom od 90%) tijekom cjelonoćne PSG/PG u pacijenata koji osim OSA-e imaju i MetS. Nadalje, cilj je ispitati učinkovitost spavanja i zastupljenost pojedinih stadija spavanja u pacijenata s metaboličkim sindromom i OSA-om te nalaze usporediti s nalazima pacijenata koji imaju samo OSA-u.

Hipoteza:

Pacijenti koji osim OSA-e imaju i metabolički sindrom, imat će lošije nalaze cjelonoćne PSG/PG nego pacijenti koji imaju samo OSA-u: imat će veći AHI i ODI te nižu srednju i najnižu zasićenost kisikom.

3. PACIJENTI I POSTUPCI

Etička načela

Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu rješenjem br. 2181-198-03-04-22-0075. Ovo istraživanje provedeno je i obavljeno u skladu sa smjernicama, čiji je cilj osigurati pravilno provođenje i sigurnost osoba koje sudjeluju u ovom znanstvenom istraživanju, uključujući Kodeks medicinske etike i deontologije (NN 55/08 i 139/15), Helsinšku deklaraciju, Pravilnik o kliničkim ispitivanjima lijekova i dobroj kliničkoj praksi (NN 14/10, 127/10, 25/15 i 124/15), Zakon o zdravstvenoj zaštiti Republike Hrvatske (NN 100/18) i Zakon o pravima pacijenata Republike Hrvatske (NN 169/04, 37/08). Prikupljanje podataka i zaštita privatnosti ispitanika provelo se prema Općoj uredbi o zaštiti podataka (GDPR, General Data Protection Regulation 2016/679).

Ustroj i organizacija istraživanja

Provedeno je presječno retrospektivno istraživanje u Centru za medicinu spavanja Medicinskog fakulteta i KBC-a Split u vremenskom razdoblju od studenog 2022. godine do srpnja 2023. godine. Svaki pacijent prilikom dolaska na snimanje cjelonoćne PSG/PG potpisuje suglasnost za dijagnostičku pretragu, a svi podatci o pacijentu korišteni u ovom istraživanju arhivirani su u digitalnoj bazi podataka Centra za medicinu spavanja pod šifrom u cilju zaštite identiteta pacijenta.

Pacijenti

U ovom istraživanju sudjelovalo je ukupno 2219 pacijenata (1506 muškaraca i 713 žene) koji su u vremenskom razdoblju od 2011. do 2022. godine bili upućeni na dijagnostičku pretragu cjelonoćne PSG/PG u Centar za medicinu spavanja zbog sumnje na OSA-u. Od 2219 pacijenata, njih 198 je bolovalo od metaboličkog sindroma. Metabolički sindrom definiran je dijagnostičkim kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) koji uz obaveznu prisutnost inzulinske rezistencije zahtijevaju prisutnost i barem dva od sljedećih poremećaja:

1. Krvni tlak $\geq 140/90$ mmHg ili uporaba antihipertenzivne terapija
2. Trigliceridi ≥ 150 mg/dL (1,7 mmol/L) ili uzimanje lijekova za trigliceridemiju
3. HDL kolesterol < 35 mg/dL (0,9 mmol/L) za muškarace ili < 39 mg/dL (1,0 mmol/L) za žene ili uzimanje lijekova za smanjeni HDL

4. Omjer struka i bokova $> 0,9$ za muškarce i $> 0,85$ za žene ili ITM $> 30\text{kg/m}^2$
5. Mikroalbuminurija ($\geq 20 \mu\text{g/min}$) ili omjer urinaranog albumina i kreatinina $\geq 30\text{mg/g}$

U istraživanje su bili uključeni pacijenti stariji od 18 godina upućeni na dijagnostičku pretragu cjelonoćne PSG/PG u Centar za medicinu spavanja zbog sumnje na OSA-u. Kontrolna skupina sastojala se od pacijenata koji nisu imali metabolički sindrom u trenutku provođenja dijagnostičke obrade cjelonoćne PSG/PG.

Postupci

Svima pacijentima je obavljena dijagnostička pretraga cjelonoćne PSG/PG u Centru za medicinu spavanja. Pretraga je zlatni standard za dijagnostiku poremećaja disanja tijekom spavanja (uključuje EEG, EKG, EMG, pulsnu oksimetriju, mikrofonski snimanje hrkanja, te termistor za mjerenje protoka zraka kroz nos u slučaju PSG-a te pulsnu oksimetriju, mikrofonski snimanje hrkanja, te termistor za mjerenje protoka zraka kroz nos u slučaju PG-a). Za snimanje cjelonoćne PSG korišteni su uređaji Alice 5LE ili Alice 6 (Philips Respironics, Eindhoven, Nizozemska). PG je snimana pomoću uređaja Embleta GOLD (ON, Kanada), PolyMesam (MAP, Martinsried, Njemačka), Alice1Night (Philips Respironics, Eindhoven, Nizozemska) ili SOMNOcheck2, (Weinmann, Njemačka). U skladu s uvriježenim dijagnostičkim algoritmom Centra za medicinu spavanja svim ispitanicima se u večeri prije snimanja prikupljaju i demografski, antropometrijski podatci, neinvazivno mjeri arterijski tlak i uzimaju anamnestički podatci o dosadašnjim bolestima i lijekovima. PG predstavlja alternativnu metodu ispitivanja spavanja uz pomoć prijenosnog uređaja priključenog na pacijenta tijekom spavanja u kućnim uvjetima. Prati protok zraka, pokrete disanja, položaj tijela, zasićenosti arterijske krvi kisikom, rad srca. Dostatna je za dijagnozu OSA-e u bolesnika bez popratnih poremećaja spavanja.

Statistička obrada

Za statističku obradu korišteni su programi Microsoft Excel for Windows, verzija 11.0 (Microsoft Corporation, Washington, SAD) i MedCalc for Windows, verzija 19.1.2 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgija). Za prikaz kategorijskih varijabli korištene su apsolutne i

relativne učestalosti, a za kontinuirane aritmetičke sredine \pm standardne devijacije. Pri statističkoj analizi korišteni su χ^2 test i Fisherov egzaktni test u slučaju malih učestalosti te studentov t-test. U slučaju vrijednost $P < 0,05$ rezultat je bio statistički značajan.

4. REZULTATI

U istraživanje je uključeno ukupno 1506 (67,87%) muškaraca i 713 (32,13%) žena, srednje životne dobi 54,26±13,15 godine. Od ukupno 2219 pacijenata, 198 imalo je ispunjene dijagnostičke kriterije metaboličkog sindroma. Demografske i antropometrijske karakteristike pacijenata po skupinama prikazane su u Tablici 2.

Tablica 2. Demografske i antropometrijske karakteristike pacijenata po skupinama

	Ukupno pacijenata N=2219	Pacijenti s metaboličkim sindromom N=198	Kontrolna skupina N=1964	<i>P</i>
Spol				
Muškarci	1506 (67,87%)	134 (67,68%)	1338 (68,13%)	0,897*
Žene	713 (32,13%)	64 (32,32%)	626 (31,87%)	
Dob (godine)	54,26±13,15	61,26±9,03	53,79±13,15	<0,001 [†]
Visina (cm)	177,10±10,54	175,55±9,99	177,26±10,66	0,024 [†]
Masa (kg)	94,22±20,65	106,88±18,19	93,11±20,48	<0,001 [†]
ITM (kg/m ²)	29,90±5,84	34,70±5,62	29,47±5,65	<0,001 [†]
Opseg vrata (cm)	41,40±4,88	44,10±4,30	41,19±4,87	<0,001 [†]
Opseg struka (cm)	105,99±16,23	118,96±13,98	105,03±15,86	<0,001 [†]
Opseg bokova (cm)	110,15±11,83	116,31±12,44	109,63±11,65	<0,001 [†]
Omjer struka i bokova	0,96±0,10	1,02±0,09	0,95±0,10	<0,001 [†]

ITM – indeks tjelesne mase. Podaci o spolu prikazani su kao apsolutne i relativne učestalosti, a ostali podaci su prikazani kao srednje vrijednosti ± standardne devijacije.

*hi kvadrat test, [†]t-test

U odnosu na kontrolnu skupinu, pacijenti s metaboličkim sindromom bili su stariji (61,26±9,03 vs. 53,79±13,15, $P<0,001$) te su imali statistički značajno veći ITM, opseg vrata, opseg struka i bokova te omjer struka i bokova (svi $P<0,001$).

Pacijenti s metaboličkim sindromom imali su više vrijednosti sistoličkog tlaka (141,13±20,15 mmHg) u odnosu na kontrolnu skupinu (134,30±36,61 mmHg, $P=0,001$). Nije bilo statistički značajne razlike u vrijednosti dijastoličkog tlaka te u srčanoj frekvenciji (Tablica 3).

Tablica 3. Prikaz sistoličkih i dijastoličkih tlakova te frekvencije rada srca po skupinama

	Ukupno pacijenata N=2219	Pacijenti s metaboličkim sindromom N=198	Kontrolna skupina N=1964	P*
Sistolički tlak (mmHg)	134,73±35,14	141,13±20,15	134,30±36,61	0,001
Dijastolički tlak (mmHg)	84,31±12,40	85,98±12,49	84,20±12,42	0,118
Puls (otkucaji/min)	74,83±11,90	74,99±11,22	74,66±11,91	0,758

Podaci o vrijednostima tlaka i frekvenciji prikazani su kao srednje vrijednosti ± standardne devijacije.
*t-test

Pacijenti s metaboličkim sindromom češće boluju od umjerenog i teškog oblika OSA-e u odnosu na kontrolnu skupinu ($P<0,001$) (Tablica 4).

Tablica 4. Učestalost blage, umjerene i teške OSA-e u pacijenata s i bez metaboličkog sindroma

	Ukupno pacijenata N=2219	Pacijenti s metaboličkim sindromom N=198	Kontrolna skupina N=1964	P*
Pacijenti bez OSA-e	273 (12,30%)	10 (5,05%)	247 (12,58%)	
Blaga OSA-a	659 (29,70%)	31 (15,66%)	604 (30,75%)	
Umjerena OSA-a	437 (19,69%)	41 (20,71%)	387 (19,71%)	<0,001
Teška OSA-a	850 (38,31%)	116 (58,59%)	726 (36,97%)	

OSA – opstruktivna apneja tijekom spavanja. Podaci su prikazani kao apsolutne i relativne učestalosti
* hi kvadrat test

Pacijenti s metaboličkim sindromom imali su statistički značajno veću učestalost arterijske hipertenzije (95,46% vs. 39,51%, $P<0,001$), hiperlipidemije (15,15% vs. 7,08%, $P<0,001$), hiperuricemije (8,59% vs. 2,29%, $P<0,001$) u odnosu na kontrolnu skupinu. Svi pacijenti s metaboličkim sindromom imali su šećernu bolest tipa 2 jer je prisutnost tog poremećaja jedna od glavnih odrednica dijagnoze metaboličkog sindroma. Pacijenti s metaboličkim sindromom nisu imali statistički značajno različite učestalosti psihijatrijskih bolesti, fibrilacije atrijske te astme u odnosu na kontrolnu skupinu (Tablica 5).

Tablica 5. Prikaz učestalosti komorbiditeta po skupinama

	Ukupno pacijenata N=2219	Pacijenti s metaboličkim sindromom N=198	Kontrolna skupina N=1964	P*
Arterijska hipertenzija	965 (43,49%)	189 (95,46%)	776 (39,51%)	<0,001*
Šećerna bolest tipa 2	280 (12,62%)	198 (100%)	82 (4,18%)	<0,001 [†]
Psihijatrijske bolesti	226 (10,19%)	24 (12,12%)	202 (10,29%)	0,421*
Fibrilacija atrijske	200 (9,01%)	16 (8,08%)	182 (9,27%)	0,581*
Hiperlipidemija	156 (7,03%)	30 (15,15%)	139 (7,08%)	<0,001*
Astma	97 (4,37%)	11 (5,56%)	86 (4,38%)	0,446*
Hiperuricemija	62 (2,79%)	17 (8,59%)	45 (2,29%)	<0,001*

Podaci su prikazani kao apsolutne i relativne učestalosti

* hi kvadrat test, [†] Fisherov egzaktni test

Pacijenti s metaboličkim sindromom imali su značajno više vrijednosti AHI-ja ($37,29\pm 26,13$ vs. $25,86\pm 22,98$, $P<0,001$) i ODI-ja ($35,86\pm 27,70$ vs. $23,08\pm 23,79$, $P<0,001$) u odnosu na kontrolnu skupinu. Također, zamijećene su i značajno lošije vrijednosti srednje i najniže zasićenosti kisikom ($P<0,001$) te dulje vrijeme zasićenosti ispod 90% ($80,66\pm 136,06$ min vs. $33,59\pm 73,64$ min, $P<0,001$) u odnosu na kontrolnu skupinu (Tablica 6).

Tablica 6. Parametri OSA-e na temelju PSG i PG nalaza u pacijenata s i bez metaboličkog sindroma

	Ukupno pacijenata N=2219	Pacijenti s metaboličkim sindromom N=198	Kontrolna skupina N=1964	P*
AHI	26,68±23,49	37,29±26,13	25,86±22,98	<0,001
ODI	24,10±24,56	35,86±27,70	23,08±23,79	<0,001
Srednja zasićenost kisikom (%)	93,89±3,30	92,69±3,62	94,00±3,22	<0,001
Najniža zasićenost kisikom (%)	80,41±11,23	75,58±12,24	80,78±11,01	<0,001
Vrijeme zasićenosti ispod 90% (min)	37,43±82,54	80,66±136,06	33,59±73,64	<0,001

AHI – apneja/hipopneja indeks, ODI – desaturacijski indeks. Podaci su prikazani kao srednje vrijednosti ± standardne devijacije.

*t-test

Pacijenti s metaboličkim sindromom spavaju kraće (380,74±76,40 min vs. 382,65±74,69 min, $P=0,026$) i imali su manju učinkovitost spavanja (72,60±17,33% vs. 77,08±13,27%, $P=0,025$) u odnosu na kontrolnu skupinu. Također pacijenti s metaboličkim sindromom proveli su statistički značajno manje vremena u REM stadiju spavanja (11,55±6,58 min vs. 14,85±8,45 min, $P<0,001$) u odnosu na kontrolnu skupinu (Tablica 7).

Tablica 7. Nalazi cjelonoćne PSG

	Ukupno pacijenata N=2219	Pacijenti s metaboličkim sindromom N=198	Kontrolna skupina N=1964	P*
Ukupno vrijeme spavanja (min)	380,74±76,40	359,20±90,78	382,65±74,69	0,026
Učinkovitost spavanja	76,70±13,70	72,60±17,33	77,08±13,27	0,025
Stadij (%)				
N1	4,53±6,08	6,00±9,19	4,40±5,72	0,123
N2	71,51±13,77	73,11±15,59	71,35±13,52	0,325
N3	9,06±8,19	8,11±7,80	9,20±8,27	0,235
REM (%)	14,54±8,33	11,55±6,58	14,85±8,45	<0,001

REM – stadij spavanja s brzim pokretima očiju. Podaci su prikazani kao srednje vrijednosti ± standardne devijacije.

*t-test

5. RASPRAVA

Cilj ovog istraživanja bio je istražiti povezanost MetS-a s nalazom cjelonoćne PSG/PG u oboljelih od OSA-e. Od ukupno 2219 pacijenata koji su u vremenskom razdoblju od 2011. do 2022. godine bili upućeni na dijagnostičku pretragu cjelonoćne PSG/PG u Centar za medicinu spavanja zbog sumnje na OSA-u, njih 198 (8,92%) je bolovalo od MetS-a. Rezultati našeg istraživanja pokazali su da pacijenti s MetS-om češće boluju težih stupnjeva OSA-e. U odnosu na pacijente koji boluju samo od OSA-e, dokazali smo da pacijenti s MetS-om imaju lošiju arhitekturu spavanja u smislu da spavaju kraće i manje učinkovito sa smanjenim udjelom REM stadija. Nadalje, dokazali smo veću prevalenciju arterijske hipertenzije, hiperlipidemije i hiperuricemije u pacijenata s MetS-om.

Nekoliko čimbenika rizika, uključujući pretilost, muški spol, dob i nasljedne čimbenike, povezano je s povećanom prevalencijom OSA-e u općoj populaciji. Središnja (abdominalna) pretilost, kao jedna od glavnih odrednica metaboličkog sindroma, usko je povezana s nastankom masnih naslaga na vratu koje dovode do izraženijeg suženja gornjih dišnih putova, stoga se smatra jednim od najznačajnijih čimbenika rizika za nastanak OSA-e (40). Antropometrijski parametri dobri su pokazatelji središnje (abdominalne) pretilosti. Kang i sur. su u svom istraživanju potvrdili da su pacijenti s OSA-om imali više vrijednosti ITM-a, opsega vrata, struka i bokova u usporedbi s pacijentima bez OSA-e te da su navedeni antropometrijski parametri značajno korelirali s težinom OSA-e (86). Evaluacijom antropometrijskih karakteristika pacijenata ovog istraživanja zamijećeno je da pacijenti s MetS-om imaju veći ITM, povećan opseg struka, vrata i bokova te povećan omjer struka i bokova u odnosu na pacijente koji imaju samo OSA-u. Sukladno antropometrijskim karakteristikama MetS-a, ovim istraživanjem smo utvrdili da pacijenti s MetS-om češće boluju od umjerenog i teškog oblika OSA-e iskazane indeksom AHI, prosječne vrijednosti $37,29 \pm 26,13$.

U ovom istraživanju također su istraženi parametri zasićenosti krvi kisikom tijekom cjelonoćne PSG/PG. Uz vrijednost AHI-ja, ozbiljnost OSA-e se može procijeniti putem vrijednosti ODI-ja, najniže i srednje zasićenosti kisikom te vremenom provedenim sa zasićenošću manjom od 90%. ODI predstavlja prosječan broj hemoglobinske desaturacije od najmanje 3% unutar jednog sata spavanja. Pacijenti s MetS-om imali su više vrijednosti ODI-ja kao i lošije vrijednosti srednje i najniže zasićenosti kisikom te dulje vrijeme zasićenosti ispod 90% u odnosu na pacijente koji su imali samo OSA-u. Ovi rezultati se podudaraju s rezultatima istraživanja kojeg su proveli Ozol i sur., gdje je dokazan negativan utjecaj MetS-a i inzulinske

rezistencije na sve parametre zasićenosti krvi kisikom te posljedično i na pogoršanje ozbiljnosti OSA-e (87).

Ovim istraživanjem utvrđeno je da pacijenti s MetS-om spavaju kraće i manje učinkovito u odnosu na pacijente koji imaju samo OSA-u. Vrijednosti AHI-ja bile su veće u bolesnika s MetS-om. Stoga, učestale epizode apneje i hipopneje dovode do češćih mikrobuđenja i povećane fragmentacije spavanja (55).

Ovim istraživanjem također smo ispitali zastupljenost pojedinih stadija spavanja tijekom cjelonoćne PSG/PG. U pacijenata s MetS-om u ovom istraživanju je dokazan smanjen udio REM stadija u odnosu na pacijente koji imaju samo OSA-u, dok utjecaj na ostale stadije spavanja nije zabilježen. Jedno od mogućih objašnjenja naših rezultata je da pacijenti s MetS-om zbog češćih mikrobuđenja uslijed učestalijih epizoda apneje i hipopneje rijetko ulaze u krajnji REM stadij spavanja.

Zaključno, ovim istraživanjem dokazana je povećana učestalost arterijske hipertenzije, hiperlipidemije i hiperuricemije u pacijenata s MetS-om. Svi pacijenti s MetS-om u našem istraživanju imali su šećernu bolest tipa 2 jer je prisutnost tog poremećaja jedna od glavnih odrednica dijagnoze tog poremećaja. Povećana učestalost navedenih poremećaja rezultat je kompleksne patofiziologije MetS-a koja obuhvaća nekoliko složenih mehanizama od kojih se posebno naglašava uloga visokog kalorijskog unosa budući da se pokazalo da je visceralna pretilost važan okidač koji aktivira većinu patofizioloških putova koji dovode do nastanka MetS-a (64,65). U ovom istraživanju također su zabilježene više vrijednosti sistoličkog tlaka u pacijenata s MetS-om, ali nije utvrđena razlika u vrijednostima dijastoličkog tlaka u odnosu na pacijente koji imaju samo OSA-u. Pogoršanje sistoličke hipertenzije u pacijenta s MetS-om usko je povezana s razvojem hipertrofije lijevog ventrikula. Hipertrofija lijevog ventrikula povećava rizik od fibrilacije atrijske, dijastoličkog i sistoličkog zatajenja srca te iznenadne smrti u bolesnika s hipertenzijom, stoga se smatra važnim prediktorom razvoja kardiovaskularnih bolesti u pacijenata s metaboličkim sindromom (88).

Jedno od ograničenja ovog istraživanja je nedostatak dugoročnog praćenja pacijenata, obzirom da je istraživanje retrospektivno. Stoga nemamo podatke o potencijalnom pozitivnom učinku terapije CPAP-om na nalaze cjelonoćne PSG/PG u pacijenata koji osim OSA-e imaju i MetS. Također, ne postoji univerzalno prihvaćeni i jasno definirani dijagnostički kriteriji MetS-a. U ovom istraživanju korišteni su isključivo kriteriji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) koji su restriktivniji u odnosu na ostale dijagnostičke kriterije prilikom probira pacijenata s

MetS-om, obzirom da zahtijevaju obaveznu prisutnost inzulinske rezistencije za konačnu dijagnozu MetS-a. Već postojeća dijagnoza šećerne bolesti tipa 2, arhivirana u digitalnoj bazi podataka Centra za medicinu spavanja, služila nam je kao temeljni pokazatelj prisutnosti inzulinske rezistencije prilikom probira pacijenata s MetS-om. No, točan broj pacijenata koji imaju samo inzulinsku rezistenciju bez dijagnosticirane šećerne bolesti tipa 2 nije poznat.

6. ZAKLJUČCI

1. Pacijenti s MetS-om i OSA-om imaju veći ITM, opseg vrata, opseg struka i bokova te omjer struka i bokova u odnosu na pacijente koji boluju samo od OSA-e.
2. Pacijenti s MetS-om češće boluju od umjerenog i teškog oblika OSA-e iskazane AHI-jem, nego pacijenti bez MetS-a.
3. Pacijenti s MetS-om i OSA-om imaju više vrijednosti AHI-ja i ODI-ja kao i lošije vrijednosti srednje i najniže zasićenosti kisikom te dulje vrijeme zasićenosti ispod 90% u odnosu na pacijente koji imaju samo OSA-u.
4. Pacijenti s MetS-om i OSA-om spavaju kraće i manje učinkovito sa smanjenim udjelom REM stadija u odnosu na pacijente koji imaju samo OSA-u.
5. Pacijenti s MetS-om imaju veću prevalenciju arterijske hipertenzije, hiperlipidemije, hiperuricemije od pacijenata koji imaju samo OSA-u.

7. LITERATURA

1. Neuroznanost, Purves, 5. izdanje - Spavanje i budnost. U: Pruves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia AS, White LE. Neuroznanost. 5. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2016. str. 625-45.
2. Jawabri KH, Raja A. Physiology, sleep patterns. Treasure Island (FL): StatPearls. 2023.
3. Chaput JP, Dutil C, Sampasa-Kanyinga H. Sleeping hours: what is the ideal number and how does age impact this? *Nat Sci Sleep*. 2018;10:421-30.
4. Hirshkowitz M, Whiton K, Albert SM, Alessi C, Bruni O, DonCarlos L. i sur. National Sleep Foundation's sleep time duration recommendations: Methodology and results summary. *Sleep Health*. 2015;1:40-3.
5. Zavidčić T, Bralić Lang V. Poremećaji spavanja - kako dijagnosticirati i liječiti nesanicu u obiteljskoj medicini?. *Medicina familiaris Croatica*. 2020;28:28-37.
6. Colten HR, Altevogt BM. Sleep disorders and sleep deprivation: an unmet public health problem. Washington (DC): National Academies Press; 2006.
7. Patke A, Young MW, Axelrod S. Molecular mechanisms and physiological importance of circadian rhythms. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2020;21:67-84.
8. Pandi-Perumal SR, Cardinali DP, Zaki NFW, Karthikeyan R, Spence DW, Reiter RJ i sur. Timing is everything: Circadian rhythms and their role in the control of sleep. *Front Neuroendocrinol*. 2022;66:100978.
9. Foster RG. Sleep, circadian rhythms and health. *Interface Focus*. 2020;10:20190098.
10. Quante M, Mariani S, Weng J, Marinac CR, Kaplan ER, Rueschman M i sur. Zeitgebers and their association with rest-activity patterns. *Chronobiol Int*. 2019;36:203-13.
11. Hannibal J, Fahrenkrug J. Melanopsin: a novel photopigment involved in the photoentrainment of the brain's biological clock? *Ann Med*. 2002;34:401-7.
12. Hastings MH, Maywood ES, Brancaccio M. Generation of circadian rhythms in the suprachiasmatic nucleus. *Nat Rev Neurosci*. 2018;19:453-69.
13. Moore RY. Suprachiasmatic nucleus in sleep-wake regulation. *Sleep Med*. 2007;8:27-33.
14. Tordjman S, Chokron S, Delorme R, Charrier A, Bellissant E, Jaafari N i sur. Melatonin: Pharmacology, functions and therapeutic benefits. *Curr Neuropharmacol*. 2017;15:434-43.
15. Li J, Vitiello MV, Gooneratne NS. Sleep in normal aging. *Sleep Med Clin*. 2018;13:1-11.

16. Tuft C, Matar E, Menczel Schrire Z, Grunstein RR, Yee BJ, Hoyos CM. Current insights into the risks of using melatonin as a treatment for sleep disorders in older adults. *Clin Interv Aging*. 2023;18:49-59.
17. Farhud D, Aryan Z. Circadian rhythm, lifestyle and health: A narrative review. *Iran J Public Health*. 2018;47:1068-76.
18. Patel AK, Reddy V, Shumway KR. Physiology, sleep stages. Treasure Island FL: StatPearls. 2023.
19. Miyazaki S, Liu C-Y, Hayashi Y. Sleep in vertebrate and invertebrate animals, and insights into the function and evolution of sleep. *Neurosci Res*. 2017;118:3-12.
20. Blume C, Del Giudice R, Wislowska M, Lechinger J, Schabus M. Across the consciousness continuum-from unresponsive wakefulness to sleep. *Front Hum Neurosci*. 2015;9:105.
21. Colombo MA, Ramautar JR, Wei Y, Gomez-Herrero G, Stoffers D, Wassing R i sur. Wake high-density electroencephalographic spatio-spectral signatures of insomnia. *Sleep*. 2016;39:1015-27.
22. Antony JW, Schönauer M, Staresina BP, Cairney SA. Sleep spindles and memory reprocessing. *Trends Neurosci*. 2019;42:1-3.
23. Manoach DS, Pan JQ, Purcell SM, Stickgold R. Reduced sleep spindles in schizophrenia: A treatable endophenotype that links risk genes to impaired cognition? *Biol Psychiatry*. 2016;80:599-608.
24. Hilditch CJ, McHill AW. Sleep inertia: current insights. *Nat Sci Sleep*. 2019;11:155-65.
25. El Shakankiry HM. Sleep physiology and sleep disorders in childhood. *Nat Sci Sleep*. 2011;3:101-14.
26. Simor P, van Der Wijk G, Gombos F, Kovács I. The paradox of rapid eye movement sleep in the light of oscillatory activity and cortical synchronization during phasic and tonic microstates. *Neuroimage*. 2019;202:116066.
27. Neurophysiological diagnostics - Knowledge @ AMBOSS [Internet]. [citirano 11. Srpanj 2023.]. Dostupno na: <https://www.amboss.com/us/knowledge/neurophysiological-diagnostics>
28. Bailey DR, Attanasio R. The history of sleep medicine. *Dent Clin North Am*. 2012;56:313-7.
29. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*. 2014;146:1387-94.

30. Rundo JV, Downey R. Polysomnography. *Handb Clin Neurol*. 2019;160:381-92.
31. Gerstenslager B, Slowik JM. *Sleep Study*. StatPearls Publishing; 2022.
32. Menon S. Obstructive Sleep Apnea Syndrome. U: Bonanthaya K, Panneerselvam E, Manuel S, Kumar VV, Rai A i sur. *Oral and Maxillofacial Surgery for the Clinician* [Internet]. Singapore: Springer Nature; 2021 [citirano 11. srpanj 2023.]. str. 1577–89. Dostupno na: https://doi.org/10.1007/978-981-15-1346-6_71
33. Markun LC, Sampat A. Clinician-focused overview and developments in polysomnography. *Curr Sleep Med Rep*. 2020;6:309-21.
34. Kukwa W, Migacz E, Lis T, Ishman SL. The effect of in-lab polysomnography and home sleep polygraphy on sleep position. *Sleep Breath*. 2021;25:251-5.
35. Masa JF, Corral J, Pereira R, Duran-Cantolla J, Cabello M, Hernández-Blasco L i sur. Effectiveness of home respiratory polygraphy for the diagnosis of sleep apnoea and hypopnoea syndrome. *Thorax*. 2011;66:567-73.
36. Karna B, Sankari A, Tatikonda G. *Sleep disorder*. StatPearls Publishing; 2023.
37. K Pavlova M, Latreille V. *Sleep disorders*. *Am J Med*. 2019;132:292-9.
38. Roth T. Insomnia: definition, prevalence, etiology, and consequences. *J Clin Sleep Med*. 2007;3:S7-10.
39. Gao Y, Ge L, Liu M, Niu M, Chen Y, Sun Y i sur. Comparative efficacy and acceptability of cognitive behavioral therapy delivery formats for insomnia in adults: A systematic review and network meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2022;64:101648.
40. Thorpy MJ. Classification of sleep disorders. *Neurotherapeutics*. 2012;9:687–701.
41. Kornum BR, Knudsen S, Ollila HM, Pizza F, Jennum PJ, Dauvilliers Y i sur. Narcolepsy. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:16100.
42. Golden EC, Lipford MC. Narcolepsy: Diagnosis and management. *Cleve Clin J Med*. 2018;85:959-69.
43. Gottlieb DJ, Punjabi NM. Diagnosis and management of obstructive sleep apnea: A review: A review. *JAMA*. 2020;323:1389-400.
44. Lurie A. Obstructive sleep apnea in adults: epidemiology, clinical presentation, and treatment options. *Adv Cardiol*. 2011;46:1-42.
45. Morsy NE, Farrag NS, Zaki NFW, Badawy AY, Abdelhafez SA, El-Gilany A-H i sur. Obstructive sleep apnea: personal, societal, public health, and legal implications. *Rev Environ Health*. 2019;34:153-69.

46. Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ i sur. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med*. 2019;7:687-98.
47. Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA*. 2004;291:2013-6.
48. Cumpston E, Chen P. Sleep apnea syndrome. StatPearls Publishing; 2022.
49. Wiegand L, Zwillich CW. Obstructive sleep apnea. *Dis Mon*. 1994;40:197-252.
50. Arnaud C, Bochaton T, Pépin J-L, Belaidi E. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular consequences: Pathophysiological mechanisms. *Arch Cardiovasc Dis*. 2020;113:350–8.
51. Mannarino MR, Di Filippo F, Pirro M. Obstructive sleep apnea syndrome. *Eur J Intern Med*. 2012;23:586-93.
52. Lee JJ, Sundar KM. Evaluation and management of adults with obstructive sleep apnea syndrome. *Lung*. 2021;199:87-101.
53. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, Friedman N, Malhotra A, Patil SP i sur. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*. 2009;5:263-76.
54. Chiu H-Y, Chen P-Y, Chuang L-P, Chen N-H, Tu Y-K, Hsieh Y-J i sur. Diagnostic accuracy of the Berlin questionnaire, STOP-BANG, STOP, and Epworth sleepiness scale in detecting obstructive sleep apnea: A bivariate meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2017;36:57-70.
55. Slowik JM, Sankari A, Collen JF. Obstructive Sleep Apnea. StatPearls Publishing; 2022.
56. Xanthopoulos MS, Kim JY, Blechner M, Chang M-Y, Menello MK, Brown C i sur. Self-efficacy and short-term adherence to continuous positive airway pressure treatment in children. *Sleep*. 2017;40. doi: 10.1093/sleep/zsx096.
57. Chen H, Eckert DJ, van der Stelt PF, Guo J, Ge S, Emami E i sur. Phenotypes of responders to mandibular advancement device therapy in obstructive sleep apnea patients: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2020;49:101229.
58. Bonsignore MR, Baiamonte P, Mazzuca E, Castrogiovanni A, Marrone O. Obstructive sleep apnea and comorbidities: a dangerous liaison. *Multidiscip Respir Me*. 2019;14:8.
59. Briançon-Marjollet A, Weissenstein M, Henri M, Thomas A, Godin-Ribuot D, Polak J. The impact of sleep disorders on glucose metabolism: endocrine and molecular mechanisms. *Diabetol Metab Syndr*. 2015;7:25.

60. Gleeson M, McNicholas WT. Bidirectional relationships of comorbidity with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir Rev.* 2022;31:210256.
61. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet.* 2005;365:1415-28.
62. Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Med.* 2011;9:48.
63. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech.* 2009;2:231-7.
64. Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, Allam S, Bou Zerdan M, Bouferraa Y i sur. Metabolic syndrome: updates on pathophysiology and management in 2021. *Int J Mol Sci.* 2022;23:786.
65. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2017;11:215-25.
66. Swarup S, Goyal A, Grigorova Y, Zeltser R. Metabolic syndrome. *StatPearls Publishing;* 2022.
67. Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis: Waist-to-height ratio as a screening tool. *Obes Rev.* 2011;13:275-86.
68. Stavljenić-Rukavin A, Pašalić D. Evidence based laboratory medicine in the diagnosis of metabolic syndrome. 2007;18:47-54.
69. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA i sur. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American heart association/national heart, lung, and blood institute scientific statement. *Circulation.* 2005;112:2735-52.
70. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr i sur. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension.* 2003;42:1206-52.
71. Onat A. Metabolic syndrome: nature, therapeutic solutions and options. *Expert Opin Pharmacother.* 2011;12:1887-900.
72. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, Haffner S, Ratner R, Marcovina S i sur. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: The diabetes prevention program randomized trial. *Ann Intern Med.* 2005;142:611.

73. Shuai X, Tao K, Mori M, Kanda T. Bariatric surgery for metabolic syndrome in obesity. *Metab Syndr Relat Disord*. 2015;13:149-60.
74. O'Brien PE, Dixon JB, Laurie C, Skinner S, Proietto J, McNeil J i sur. Treatment of mild to moderate obesity with laparoscopic adjustable gastric banding or an intensive medical program: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006;144:625.
75. Svatikova A, Wolk R, Gami AS, Pohanka M, Somers VK. Interactions between obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep*. 2005;5:53-8.
76. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev*. 2005;9:211-24.
77. Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol*. 2005;99:1592-9.
78. Tasali E, Ip MSM. Obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: alterations in glucose metabolism and inflammation. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5:207-17.
79. Song SO, He K, Narla RR, Kang HG, Ryu HU, Boyko EJ. Metabolic consequences of obstructive sleep apnea especially pertaining to diabetes mellitus and insulin sensitivity. *Diabetes Metab J*. 2019;43:144.
80. Izumi S, Ribeiro-Filho FF, Carneiro G, Togeiro SM, Tufik S, Zanella MT. IGF-1 levels are inversely associated with metabolic syndrome in obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2016;12:487-93.
81. Castaneda A, Jauregui-Maldonado E, Ratnani I, Varon J, Surani S. Correlation between metabolic syndrome and sleep apnea. *World J Diabetes*. 2018;9:66-71.
82. Luc G, Bard J-M, Juhan-Vague I, Ferrieres J, Evans A, Amouyel P i sur. C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen as predictors of coronary heart disease: the PRIME Study: The PRIME study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:1255-61.
83. Bosc LVG, Resta T, Walker B, Kanagy NL. Mechanisms of intermittent hypoxia induced hypertension. *J Cell Mol Med*. 2010;14:3-17.
84. Adedayo AM, Olafiranye O, Smith D, Hill A, Zizi F, Brown C i sur. Obstructive sleep apnea and dyslipidemia: evidence and underlying mechanism. *Sleep Breath*. 2014;18:13-8.
85. Borel A-L. Sleep apnea and sleep habits: Relationships with metabolic syndrome. *Nutrients*. 2019;11:2628.
86. Kang HH, Kang JY, Ha JH, Lee J, Kim SK, Moon HS i sur. The associations between anthropometric indices and obstructive sleep apnea in a Korean population. *PLoS One*. 2014;9:e114463.

87. Ozol D, Turkay C, Kasapoglu B, Karamanlı H, Yıldırım Z. Relationship between components of metabolic syndrome and polysomnographic findings in obstructive sleep apnea. *Metab Syndr Relat Disord*. 2011;9:13-8.
88. de Simone G, Devereux RB, Chinali M, Roman MJ, Lee ET, Resnick HE i sur. Metabolic syndrome and left ventricular hypertrophy in the prediction of cardiovascular events: the Strong Heart Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009;19:98-104.

8. SAŽETAK

Ciljevi: Glavni cilj ovog istraživanja je istražiti povezanost metaboličkog sindroma (Mets) s nalazom cjelonoćne polisomnografije/poligrafije (PSG/PG) u oboljelih od opstruktivske apneje tijekom spavanja (OSA).

Pacijenti i postupci: U ovom presječnom retrospektivnom istraživanju sudjelovalo je ukupno 2219 pacijenata (1506 muškaraca i 713 žene) starijih od 18 godina koji su u vremenskom razdoblju od 2011. do 2022. godine bili upućeni na cjelonoćnu PSG/PG u Centar za medicinu spavanja zbog sumnje na OSA-u. Svi podaci o pacijentima korišteni u ovom istraživanju arhivirani su u digitalnoj bazi podataka Centra za medicinu spavanja pod šifrom u cilju zaštite identiteta pacijenta. Iz digitalnog arhiva su prikupljeni nalazi cjelonoćne PSG/PG kao i demografski, antropometrijski podaci te anamnestički podaci o dosadašnjim bolestima i lijekovima.

Rezultati: Od ukupnog broja pacijenata, njih 198 (8,92%) ima ispunjene dijagnostičke kriterije metaboličkog sindroma. Pacijenti s MetS-om imali su veći ITM-e, opseg vrata, opseg struka i bokova te omjer struka i bokova u odnosu na pacijente koji boluju samo od OSA-e (svi $P < 0,001$). Pacijenti s MetS-om imali su više vrijednosti AHI-ja ($37,29 \pm 26,13$ vs. $25,86 \pm 22,98$, $P < 0,001$) i ODI-ja ($35,86 \pm 27,70$ vs. $23,08 \pm 23,79$, $P < 0,001$) kao i lošije vrijednosti srednje i najniže zasićenosti kisikom ($P < 0,001$) te dulje vrijeme zasićenosti ispod 90% ($80,66 \pm 136,06$ min vs. $33,59 \pm 73,64$ min, $P < 0,001$) u odnosu na pacijente koji boluju samo od OSA-e. Pacijenti s MetS-om češće boluju od težih stupnjeva OSA-e te najveći udio pacijenata s MetS-om pripada kategoriji teškog stupnja OSA-e ($58,59\%$ vs. $36,97\%$, $P < 0,001$) u odnosu na pacijente koji boluju samo od OSA. Pacijenti s MetS-om spavaju kraće ($380,74 \pm 76,40$ min vs. $382,65 \pm 74,69$ min, $P = 0,026$) i imaju manju učinkovitost spavanja ($72,60 \pm 17,33$ vs. $77,08 \pm 13,27$, $P = 0,025$) s manjim udjelom REM stadija ($11,55 \pm 6,58\%$ vs. $14,85 \pm 8,45\%$, $P < 0,001$) u odnosu na pacijente koji boluju samo od OSA-e.

Zaključak: Pacijenti koji istovremeno imaju i MetS i OSA-u imaju lošije nalaze cjelonoćne PSG/PG koje upućuju na teži oblik OSA-e s jače izraženim desaturacijama. Nadalje, pacijenti s MetS-om i OSA-om također imaju i značajno narušenu arhitekturu i učinkovitost spavanja u odnosu na pacijente koji boluju samo od OSA-e.

9. SUMMARY

Diploma thesis title: The influence of the metabolic syndrome on the whole-night polysomnography/polygraphy findings in patients with obstructive sleep apnea

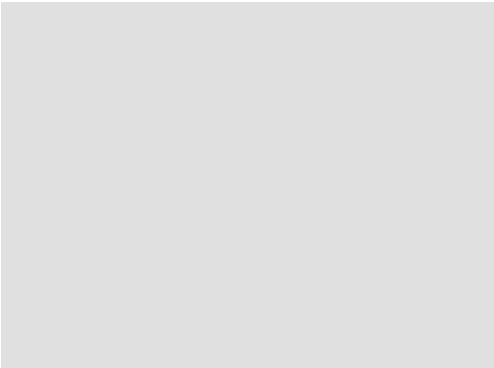
Objectives: To investigate the association between metabolic syndrome (MetS) and whole-night polysomnography/polygraphy (PSG/PG) results in patients with obstructive sleep apnea (OSA).

Patients and methods: A total of 2,219 patients (1,506 men and 713 women) over the age of 18 were included in this cross-sectional retrospective study who, in the period from 2011 to 2022, were referred for a whole-night PSG/PG at Split Sleep Medicine Centre, due to suspicion of OSA. All patient' data used in this research were archived in the digital database of the Split Sleep Medicine Centre under a code to protect the patient's identity. Whole-night PSG/PG results as well as demographic, anthropometric and anamnestic data regarding past illnesses and medications were collected from the digital archive.

Results: Out of the total number of patients, 198 (8.92%) meet the diagnostic criteria of metabolic syndrome. Patients with MetS have higher BMI, neck circumference, waist-hip circumference, and waist-hip ratio compared to a patient suffering only from OSA (all $P<0,001$). Patients with MetS have higher AHI ($37,29\pm 26,13$ vs. $25,86\pm 22,98$, $P<0,001$) and ODI ($35,86\pm 27,70$ vs. $23,08\pm 23,79$, $P<0,001$) as well as lower values of mean and lowest oxygen saturation ($P<0,001$) and a longer time spent below 90% oxygen saturation ($80,66\pm 136,06$ min vs. $33,59\pm 73,64$ min, $P<0,001$) compared to a patient suffering only from OSA. Patients with MetS more often suffer from severe degrees of OSA and the vast majority of patients with MetS have severe OSA ($58,59\%$ vs. $36,97\%$, $P<0,001$) compared to a patient suffering only from OSA. Patients with MetS sleep shorter ($380,74\pm 76,40$ min vs. $382,65\pm 74,69$ min, $P=0,026$), less efficiently ($72,60\pm 17,33$ vs. $77,08\pm 13,27$, $P=0,025$), and have less REM sleep ($11,55\pm 6,58\%$ vs. $14,85\pm 8,45\%$, $P<0,001$) compared to patients suffering only from OSA.

Conclusions: Patients who have both MetS and OSA at the same time have worse results of whole-night PSG/PG, which indicate a more severe form of OSA with more pronounced desaturations. Also, patients with MetS and OSA have significantly impaired sleep architecture and efficiency compared to patients with only OSA.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI:**OBRAZOVANJE:**

2013. - 2017. Srednja škola Lovre Montija Knin, opća gimnazija

2017. - 2023. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Medicina

MATERINSKI JEZIK:

Hrvatski jezik

OSTALI JEZICI:

Engleski jezik

Njemački jezik