

# Kvaliteta spavanja i nalaz cjelonoćne polisomnografije u pacijenata s opstrukcijskom apnejom tijekom spavanja i dijabetes melitusom tipa 2

---

Glavić, Ines

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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:171:085575>

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

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



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Ines Glavić**

**KVALITETA SPAVANJA I NALAZ CJELONOĆNE POLISOMNOGRAFIJE U  
PACIJENATA S OPSTRUKCIJSKOM APNEJOM TIJEKOM SPAVANJA I  
DIJABETES MELITUSOM TIPA 2**

**Diplomski rad**

**Akademska godina:**

**2023./2024.**

**Mentor:**

**Prof. dr. sc. Maja Valić, dr. med.**

**Split, srpanj 2024.**

## SADRŽAJ

|  |    |
|--|----|
| 1. UVOD .....  | 1  |
| 1.1. Fiziologija spavanja .....                                  | 2  |
| 1.2. Cirkadijani ciklus spavanja i budnosti .....                | 2  |
| 1.3. Stadiji spavanja .....                                      | 5  |
| 1.3.1. Non-REM spavanje .....                                    | 6  |
| 1.3.2. REM spavanje .....  | 8  |
| 1.4. Neuronski krugovi koji reguliraju spavanje i budnost .....  | 9  |
| 1.5. Poremećaji spavanja .....                                   | 11 |
| 1.5.1. Insomnija .....   | 11 |
| 1.5.2. Poremećaji cirkadijanog ciklusa budnosti i spavanja ..... | 12 |
| 1.5.3. Centralni poremećaji hipersomnolencije .....              | 13 |
| 1.5.4. Parasomnije .....   | 14 |
| 1.5.5. Poremećaji pokreta tijekom spavanja .....                 | 15 |
| 1.5.6. Poremećaji disanja tijekom spavanja .....                 | 16 |
| 1.6. Opstruktivska apneja tijekom spavanja .....                 | 17 |
| 1.6.1. Definicija i epidemiologija .....                         | 17 |
| 1.6.2. Rizični čimbenici .....                                   | 17 |
| 1.6.3. Simptomi i klinička slika .....                           | 17 |
| 1.6.4. Dijagnoza .....   | 18 |
| 1.6.5. Liječenje .....   | 19 |
| 1.7. Komorbiditeti povezani s OSA-om .....                       | 20 |
| 1.7.1. OSA i kardiovaskularne bolesti .....                      | 20 |
| 1.7.2. OSA i astma .....   | 21 |
| 1.7.3. OSA i gastroezofagealna refluksna bolest .....            | 22 |
| 1.7.4. OSA i metabolički sindrom .....                           | 23 |

|   |    |
|---|----|
| 1.8. Dijabetes melitus .....              | 23 |
| 1.8.1. OSA i dijabetes melitus .....      | 25 |
| 2.    CILJEVI I HIPOTEZE.....             | 26 |
| 3.    ISPITANICI I METODE .....           | 28 |
| 3.1. Etička načela.....                   | 29 |
| 3.2. Ustroj i protokol istraživanja ..... | 29 |
| 3.3. Postupci .....                       | 29 |
| 3.4. Statistička analiza .....            | 30 |
| 4.    REZULTATI.....                      | 31 |
| 5.    RASPRAVA.....                       | 38 |
| 6.    ZAKLJUČCI .....                     | 42 |
| 7.    POPIS CITIRANE LITERATURE.....      | 44 |
| 8.    SAŽETAK.....                        | 53 |
| 9.    SUMMARY .....                       | 55 |

*Od srca se zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Maji Valić na nesebičnoj pomoći i podršci pri izradi ovog diplomskog rada od prvog trena. Hvala na svakom savjetu, razumijevanju i susretljivosti. Hvala Vam što ste učinili da pisanje ovog diplomskog rada bude jedno ugodno iskustvo. Hvala i doc. dr. sc. Lindi Lušić Kalcini na pomoći.*

*Zahvaljujem se i svojoj obitelji bez koje ovo ništa ne bi bilo moguće.*

*Hvala mojoj mami, mojoj sestri, i jedno posebno hvala mojoj babi Vojni. Hvala što ste vjerovali u mene, imali razumijevanja, bodrili me i motivirali. Stoput HVALA!*

*I za kraj, hvala mome Luki, mom posebnom biću, koji je, iako iz skroz drugog svijeta, bio uza me od prvog dana kao najveća potpora. Hvala ti što si bio moj vjetar u leđa u najtežim trenucima. Uz tebe i s tobom sve ima smisla.*

## POPIS OZNAKA I KRATICA

ADA – Američko društvo za dijabetes melitus (engl. *American Diabetes Association*)

AHI – apneja-hipopneja indeks (engl. *apnea hypopnea index*)

CPAP – kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putevima (engl. *continuous positive airway pressure*)

CRDS – poremećaji cirkadijanog ritma spavanja (engl. *circadian rhythm sleep disorders*)

DM – dijabetes melitus

EEG – elektroencefalogram

EMG – elektromiogram

EOG – elektrookulogram

ESS – Epworthova ljestvica pospanosti (engl. *Epworth Sleepiness Scale*)

GABA – gama-amino-maslačna kiselina (engl. *gamma aminobutyric acid*)

GERB – gastroezofagealna refluksna bolest

ICSD-3 – Treće izdanje međunarodne klasifikacije poremećaja spavanja (engl. *International classification of sleep disorders-third edition*)

IML – intermediolateralna jezgra (engl. *intermediolateral nucleus*)

OSA – opstruktivna apneja tijekom spavanja (engl. *obstructive sleep apnea*)

PSQI – Pittsburgh upitnik kvalitete spavanja (engl. *Pittsburgh sleep quality index*)

REM – spavanje s brzim pokretima očiju (engl. *rapid eye movement*)

RLS – sindrom nemirnih nogu (engl. *restless legs syndrom*)

SCN – suprahijazmatska jezgra (engl. *suprachiasmatic nucleus*)

STOP-BANG – (engl. *Snoring, Tiredness, Observed apneas, high blood Pressure, Body mass index (BMI), Age, Neck circumference, and Gender*)

SWS – sporovalno spavanje (engl. *slow-wave sleep*)

TMN – tuberomamilarna jezgra (engl. *tuberomammillary nucleus*)

TST – ukupno vrijeme provedeno u spavanju (engl. *total sleep time*)

VLPO – ventrolateralna preoptička jezgra (engl. *ventrolateral preoptic nucleus*)

## **1. UVOD**

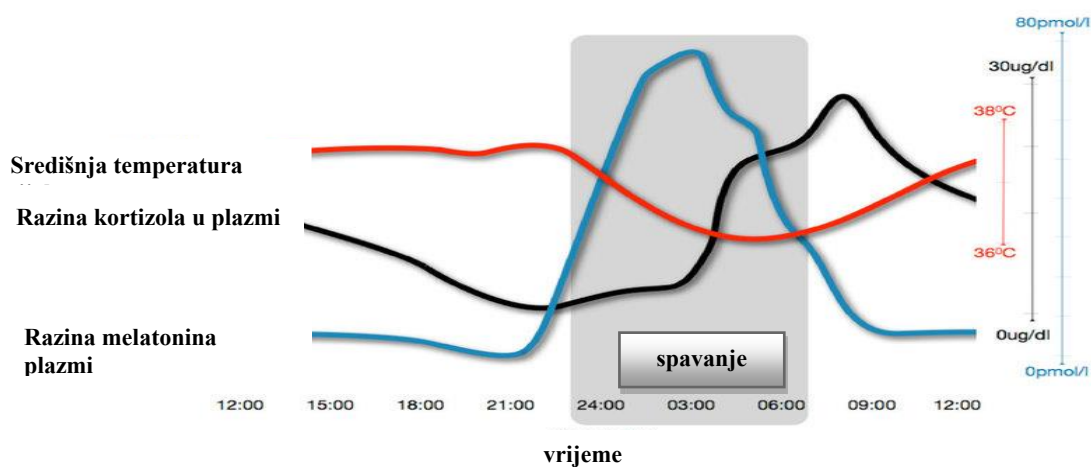


## 1.1. Fiziologija spavanja

Spavanje je vrlo važan fiziološki proces koji ima značajan utjecaj na zdravlje. Jedan je od nekoliko aktivnih cikličkih procesa koji se zbiva u ljudskom organizmu (1). Postoje različite definicije spavanja međutim, temeljni koncepti ostaju isti. Spavanje se definira kao reverzibilni prekid svjesnosti koje traje određeno vrijeme, dok se elektrofiziološki objašnjava pojavom određenih moždanih valova koji su specifični za spavanje (2). Spavanje je neophodno za emocionalno, fizičko i kognitivno blagostanje i zauzima otprilike jednu trećinu čovjekova života (3). Za većinu odraslih potrebno je prosječno 8 sati spavanja kako bi se osjećali odmornima i zadržali zdravlje, međutim, važno je za napomenuti da je vrlo bitna i kvaliteta spavanja pa tako isprekidano spavanje koje je trajalo više od 10 sati može biti znatno manje kvalitetno od 6 sati čvrstog i mirnog spavanja (4). Adolescentima je potrebno oko 9 sati spavanja za održavanje normalne kognicije i emocionalne regulacije, dok taj broj raste na 17 i više sati u novorođene djece (2, 5).

## 1.2. Cirkadijani ciklus spavanja i budnosti

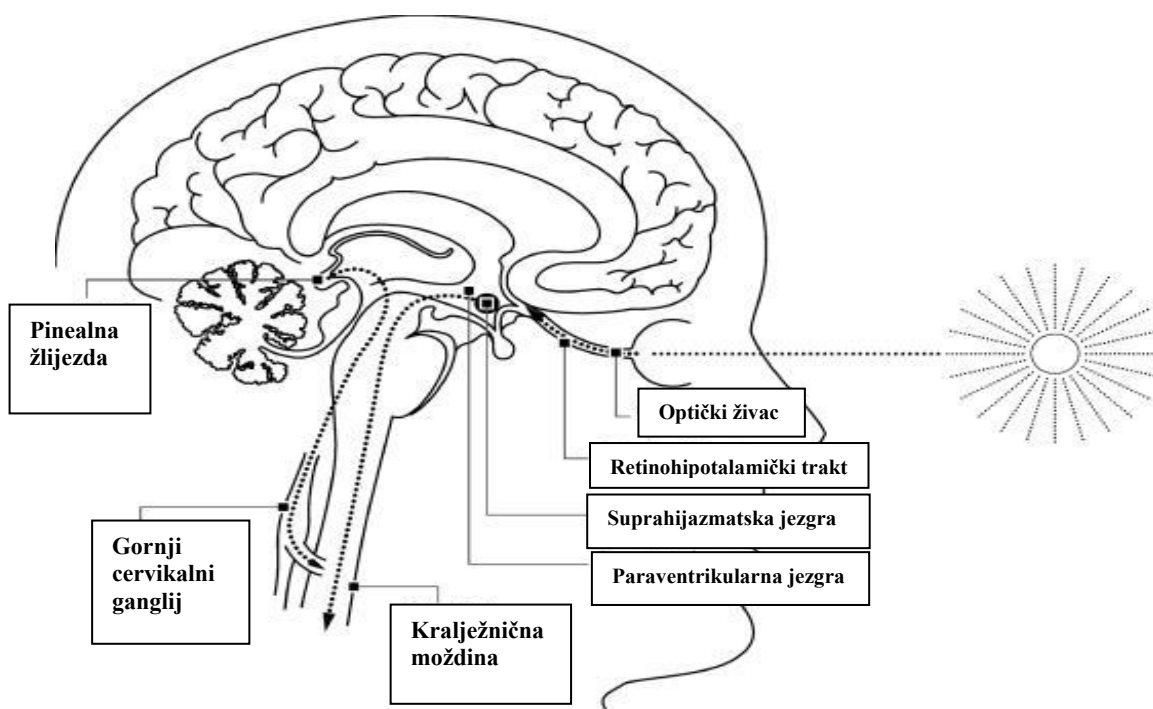
U čovjeka se, kao i u većini drugih organizama, spavanje zbiva u jasno, homeostatski reguliranim dnevnim ili cirkadijanim razdobljima (6). Uspostava ovog unutarnjeg 24-satnog ciklusa odvija se u prva 4 mjeseca života (7). Cirkadijani sustav osim što ima centralnu ulogu u normalnoj regulaciji ciklusa spavanja i budnosti utječe i na tjelesnu temperaturu, lučenje različitih hormona, apetit i prehranu, krvni tlak, stvaranje urina (Slika 1) (2,8,9)...



**Slika 1.** Utjecaj cirkadijanog ritma na promjene tjelesne temperature te lučenje kortizola i

melatonina (izvor: Hickie IB, Naismith SL, Robillard R, Scott EM, Hermens DF. Manipulating the sleep-wake cycle and circadian rhythms to improve clinical management of major depression. BMC Med. 2013;11:79)

Dakle, kad čovjek ne bi posjedovao ovaj endogeni cirkadijani sat značajno bi mu bila narušena optimizacija potrošnje energije te različiti cirkadijani ritmovi u ponašanju i fiziologiji (7). Na sve te funkcije sat utječe zbog mogućnosti detekcije pada razine svjetlosti omogućavajući na taj način „foto-usklađivanje“ bioloških ritmova u tijelu sa izmjenom dana i noći putem retinohipotalamičkog trakta (2,10). Receptori koji imaju ključnu ulogu u prepoznavanju promjene svjetlosti smješteni su u mrežnici te sadržavaju fotopigment melanopsin, a svjetlost ih depolarizira (2). Nadalje, aksoni se iz tih retinalnih ganglijskih stanica projiciraju u suprahijazmatsku jezgru (SCN), bilateralnu strukturu smještenu u prednjem dijelu hipotalamusa koja je središnji pacemaker u cirkadijanoj kontroli (11). Nakon aktivacije, SCN putem gama-amino-maslačne kiseline (GABA) inhibira paraventricularnu jezgru (7). Potom, aksoni šalju impulse i pobuđuju odgovor preganglijskih neurona smještenih u intermediolateralnoj (IML) zoni lateralnih rogova torakalne kralježnične moždine (2). U konačnici, preganglijski neuroni inhibiraju gornji cervikalni ganglij rezultirajući inhibicijom otpuštanja melatonina u cirkulaciju iz pinealne žlijezde. Obrnuto se događa približavanjem noći. Pad svjetlosti inhibira SCN, shodno tome dolazi do aktivacije paraventricularne jezgre koja šalje aksone kroz IML jezgru kako bi aktivirali neurone gornjeg cervikalnog ganglija dovodeći do stimulacije simpatičkog živčanog sustava i posljedičnog otpuštanja melatonina (Slika 2) (7,12).



**Slika 2.** Fiziologija melatonina. Preuzeto i prilagođeno iz: Doghranji K. Melatonin and its receptors: a new class of sleep-promoting agents. JCSM. 2007;3:17-23.

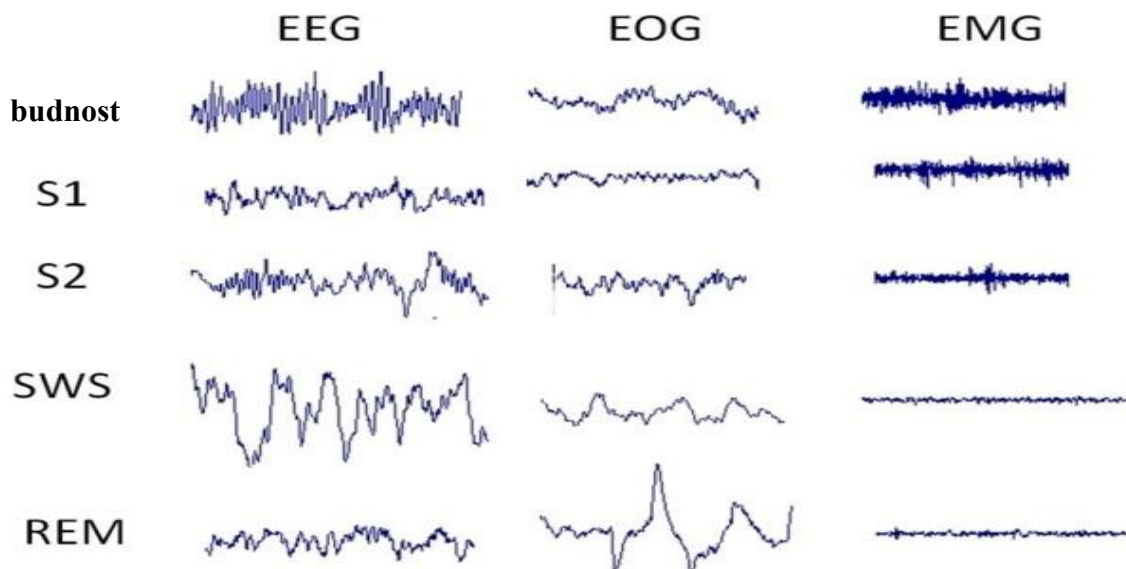
Melatonin (N-acetil-5-metoksitriptamin), koji se sintetizira iz triptofana u epifizi putem hidroksilacije, dekarboksilacije i uz pomoć N-acetiltransferaze, svojim kronobiotskim učinkom na SCN potiče pospanost. Kao što je već rečeno, svjetlost inhibira, a tama potiče sintezu istog (13). Maksimalne vrijednosti melatonin doseže između 2:00 i 4:00 sata. Starenjem, epifiza sintetizira manje melatonina što dovodi do kraćeg i plićeg spavanja tokom noći. Stoga, kako ne bi nastao „dug spavanja“ stariji su skloni popodnevnom „drijemanju“. Suplementi melatonina mogu se koristiti za liječenje nesanica, poremećaja cirkadijanog ritma zbog putovanja (engl. *jet lag*) (2).

Uz intrinzični cirkadijani proces regulacije spavanja (proces C), koji je pod kontrolom melatonina i svjetla, vrlo je važno spomenuti i homeostatski proces (proces S). Proces S predstavlja nagon za spavanjem čiji se intenzitet pojačava s trajanjem budnosti. Naime, tijekom budnosti u mozgu se akumuliraju tvari koje potiču pospanost. Glavni marker procesa S jest dinamika sporovalnog spavanja (SWS, od engl. *Slow-wave sleep*) odnosno spavanja bez brzih pokreta očiju (non-REM, od engl. *non-rapid eye movement*). Spavanje s brzim pokretima očiju (REM, od engl. *rapid eye movement*) je pod kontrolom procesa C (14). Interakcija procesa C s

procesom S određuje kvalitetu spavanja stoga vrlo je važna njihova sinkronizacija kako bismo dobili savršenu ravnotežu koja rezultira najboljim spavanjem.

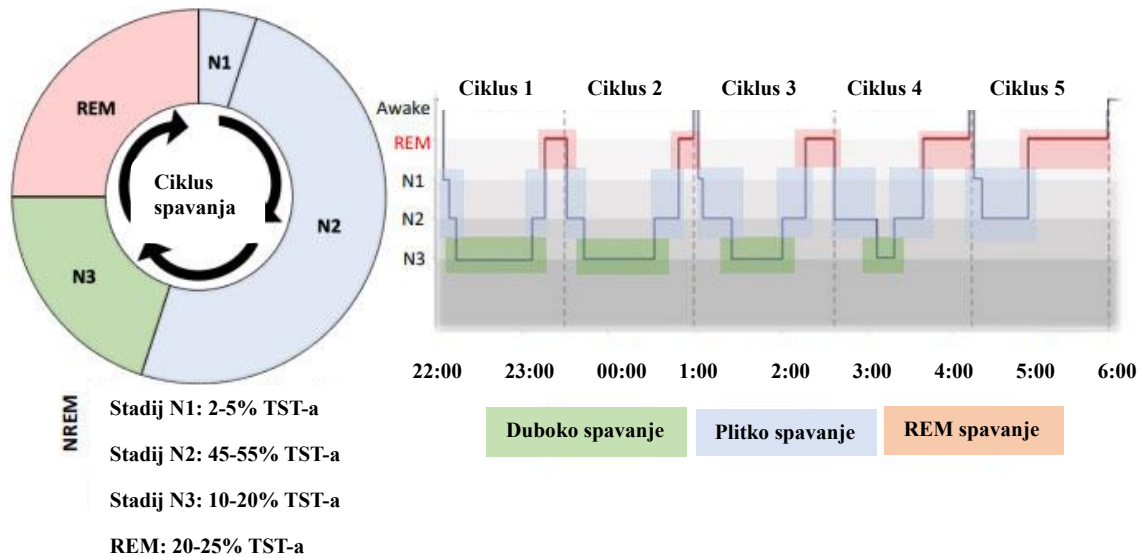
### 1.3. Stadiji spavanja

Tijekom spavanja ljudsko tijelo prolazi kroz dvije osnovne faze spavanja, a to su REM i non-REM spavanje koje se dalje dijeli još u 3 faze, N1-N3. Svaku fazu karakteriziraju različiti stupanj promjene tonusa muskulature, pokreti očiju te specifični obrasci moždanih valova, a to potvrđujemo snimanjem elektroencefalograma (EEG), elektrookulograma (EOG) te elektromiograma (EMG) (15). Slika 3 prikazuje EEG, EOG i EMG promjene dobivene u različitim stadijima spavanja (16).



**Slika 3.** Reprezentativni prikaz EEG-a, EOG-a i EMG-a tijekom budnosti i spavanja. Pri prijelazu iz budnog stanja u stanje spavanja dolazi do postepenog porasta amplituda i pada frekvencija valova u EEG-u, uz iznimku REM faze gdje EEG paradoksalno poprima sličnost sa EEG-om u budnom stanju. U EOG-u vidimo smanjenje pokreta očiju osim u REM-u kada poprimaju brzu komponentu. EMG pokazuje postupno smanjenje tonusa mišića s vrhuncem u REM fazi. Preuzeto i prilagođeno iz: Shing Tai Pan, Kuo C, Jian Hong Zeng, Liang S. A transition-constrained discrete hidden Markov model for automatic sleep staging. Biomed. Eng. Online. 2012;11.

Smatra se da tijelo kroz sve ove faze prođe 4-5 puta tijekom noći što odgovara otprilike 90 minuta po ciklusu (15). Na non-REM spavanje, odnosno N2 fazu spavanja opada najveći udio pojedinog ciklusa. (Slika 4) (17).



**Slika 4.** Arhitektura spavanja. Udio REM stadija spavanja iznosi oko 25%, dok udio non-REM stadija iznosi oko 75% od ukupnog vremena provedenog u spavanju (TST, od engl. *total sleep time*). Preuzeto i prilagođeno iz: Driller MW, Dunican IC, Omond SET, Boukhris O, Stevenson S, Lambing K, i sur. Pyjamas, Polysomnography and Professional Athletes: The role of sleep tracking technology in sport. *Sports*. 2023;11:14.

### 1.3.1. Non-REM spavanje

Spavanje započinje kratkim non-REM stadijem I, koje, nastavljajući se kroz stadij II, dolazi do stadija III čime završava non-REM spavanje i prelazi u REM. Kao što je već rečeno, non-REM spavanje čini najveći udio ukupnog vremena provedenog u spavanju (15). Podjela non-REM spavanja utemeljeno je na karakterističnim EEG promjenama svake faze. Alfa valovi su prisutni u budnom, mirnom i opuštenom stanju, zatvorenih očiju, a prethode N1 stadiju. Njihova frekvencija iznosi 8-13 Hz, a amplituda 10-50  $\mu$ V. Dominiraju u okcipitalnom režnju. Ukoliko se neposredno pred usnuće pojavi neki mentalni napor, alfa aktivnost zamjenjuje beta ritam, frekvencije 14-60 Hz. Naposljetku, delta i theta ritam, pripadaju frekvencijama nižeg raspona, niže od 4 Hz za delta te 4-7 Hz za theta valove te su upravo oni specifični za non-REM spavanje. Vrijeme potrebno da mozak prođe kroz ove 3 faze uglavnom iznosi 60 minuta (2).

Također, karakteristično je to da kako spavanje napreduje tako se smanjuje udio non-REM spavanja na račun REM povećanja (15).

#### 1.3.1.1. N1 stadij non-REM spavanja

Proces usnivanja započinje dakle ulaskom u stadij I koji ima prijelaznu ulogu. Okidač za tu fazu je zamjena više od 50% alfa valova EEG-a s nižim frekvencijskim rasponima odnosno theta valovima čija amplituda polagano raste (2,15). U ovoj fazi započinje niz fizioloških promjena koje postaju izraženije kako non-REM spavanje napreduje. Dolazi do usporavanja brzine disanja, frekvencije pulsa, smanjenja krvnog tlaka i tjelesne temperature te promjena u metabolizmu (2). Iako je za non-REM spavanje karakteristično smanjenje tonusa i relaksacija mišića, za ovaj stadij uobičajeni su hipnički mioklizmi, odnosno iznenadne kontrakcije mišića koje se mogu intenzivirati stresom ili kofeinom (18). Ova faza uobičajeno traje od 60 sekundi do 5 minuta čineći 5% TST-a (15).

#### 1.3.1.2. N2 stadij non-REM spavanja

Daljnijm smanjenjem frekvencije i povećanjem amplitude moždanih valova prelazi se u stadij II. Stadij II predstavlja dublje spavanje budući da je potreban intenzivniji podražaj kako bi se osoba probudila te je dominantnije usporenje frekvencije srca i smanjenje tjelesne temperature negoli u stadiju I. EEG pokazuje akitvnost mješovite niske frekvencije te, specifično za ovaj stadij, vretena spavanja, K-komplekse ili kombinaciju istih. Vretena spavanja su snažni naleti iznenadne moždane aktivnosti u gornjim vijugama temporalnog režnja, talamusu, inzularnom korteksu te prednjem cingulumu koji utječu na sinaptičku plastičnost putem kalcija i njegovog priljeva u piramidalne stanice korteksa. Igraju važnu ulogu u konsolidaciji pamćenja te traju do 2 sekunde (2,15). K-kompleksi se javljaju svakih 60 do 130 sekundi te štite san sprečavajući buđenje na način da potiskuju vanjske podražaje koje mozak ne procjenjuje kao potencijalnu opasnost. Sudjeluju i u konsolidaciji pamćenja također (19).



**Slika 5.** Prikaz K-kompleksa i vretena spavanja na EEG-u (izvor: Dumitrescu C, Costea IM, Cormos AC, Semenescu A. Automatic Detection of K-Complexes Using the Cohen Class

Recursiveness and Reallocation Method and Deep Neural Networks with EEG Signals. Sensors. 2021 Oct 30;21.

U ovom se stadiju spavanja može pojaviti bruksizam. Stadij II se produljuje napredujući kroz cikluse, pa tako s početnih 25 minuta trajanja završava na 45% TST-a što ga ujedno čini i najdužim stadijem spavanja (15).

### **1.3.1.3. N3 stadij non-REM spavanja**

Stadij III je zadnji stadij non-REM spavanja. Nastavlja se smanjenje frekvencije i povećanje amplitude što u konačnici rezultira pojavom snažnih delta valova koji su odraz sinkronizacije moždanih valova, te je zbog toga ovaj stadij poznat i kao SWS. Budući da je ovo najdublji stadij spavanja, može biti vrlo teško probuditi pojedinca iz spavanja. Ukoliko i dođe do buđenja, osoba može imati fazu prolazne zamagljenosti mentalnih funkcija što se još naziva i inercijom spavanja. Inercija spavanja traje obično od 30 do 60 minuta, a za nju su karakteristična umjerena oštećenja kognitivnih funkcija koja se oporavljaju s nestankom iste. Starenjem se skraćuje vrijeme provedeno u SWS-u na račun povećanja stadija II non-REM spavanja. Ova faza spavanja vrlo je važna budući da se tijekom nje odvija jačanje imunološkog sustava, reparacija različitih tkiva, izgradnja mišića i kostiju. Nadalje, mogu se pojaviti neke noćne smetnje poput mokrenja u krevet, parasomnija te somnambulizama. SWS čini oko 25% TST-a (15).

### **1.3.2. REM spavanje**

REM spavanje, koje je poznato još kao i „paradoksalno spavanje“, karakterizira prisustvo visokofrekventnih valova, to jest EEG ritam koji je karakteristična za stanje budnosti i izrazite mentalne aktivnost – beta valovi (2,15). Kao što je već rečeno, REM spavanje se produljuje svakim narednim ciklusom. Započinje ciklusom od 10ak minuta, dok posljednji iznosi 60 minuta, odnosno 25% TST-a. Iako je EEG sličan budnoj osobi, prisutna je potpuna mišićna atonija, osim očnih mišića koji rade brze balističke pokrete i respiracijskih zaduženih za disanje. Nadalje, disanje postaje nepravilnije, frekvencija pulsa i krvni tlak su u porastu, povećava se količina acetilkolina u krvi i aktivnost mozga s povećanjem metabolizma do 22%. U ovom stadiju dolazi i do penilne odnosno klitoralne erekcije te živopisnih snova punih emocija za razliku od neemotivnih, apstraktnih snova koja se pojavljuju u non-REM spavanju. Gubitak mišićnog tonusa te smanjenje odgovora na somatske podražaje nastaje okidanjem

GABA-ergičkih impulsa iz ponsa koji završavaju na ventralnim rogovima kralježničke moždine odnosno dorzalnim kolumnama. Otpuštanje inhibicijskih neurotransmitera, GABA-e i glicina, odgovorni su za relativnu paralizu te pojačanje neosjetljivosti na različite somatske podražaje (2).

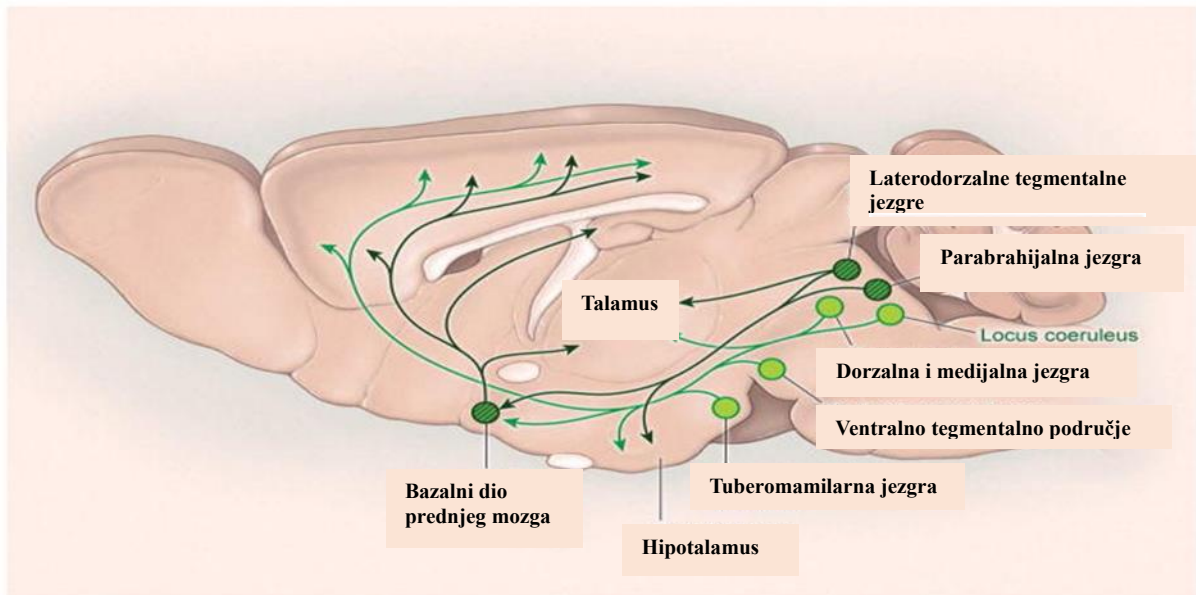
Zaključno, za razliku od non-REM spavanja čija bi se uloga mogla očitovati u parcijalnim procesima regeneracije i reparacije različitih tkiva i organa te sinaptičkoj plastičnosti koja pridonosi učenju i pamćenju, funkcija REM spavanja još je uvijek upitna (2,15). Naime, uskraćivanje samo REM stadija spavanja pokazalo je vrlo malen učinak na promjene u bihevioralnom aspektu. Za ljudsku egzistenciju nužno je non-REM spavanje dok bismo vrlo vjerojatno nastavili normalno funkcionirati deprivacijom REM-spavanja (2).

#### **1.4. Neuronski krugovi koji reguliraju spavanje i budnost**

Ciklusi budnosti i spavanja su pod kontrolom složenog neuronskog kompleksa, koji se sastoji od različitih neurotransmitera, neuronskih puteva i ogromnih neuronskih populacija, koji je široko raspoređen po neuronskoj osi (20). Krucijalnu ulogu u održavanju budnosti ima uzlazni retikularni aktivacijski sustav koji potječe iz moždanog debla, to jest djela koji se nalazi u neposrednoj blizini spoja ponsa i mezencefalona. Nastavlja se prema paramedijalnom području gdje se dijeli dalje u dva zasebna puta, dorzalni, koji završava u talamusu i aktivira jezgre koje su bitne za talamokortikalni prijenos, te ventralni put. Retikularni aktivacijski sustav zajedno sa bazalnim dijelom prednjeg mozga sadrži 2 kolinergičke strukture koje su ishodište svih projekcija koje završavaju na retikularnoj jezgri talamusa. Aktivnost neurona kolinergičkih jezgra odnosno retikularne jezgre talamusa najintenzivnija je tijekom budnosti i REM-spavanja. Dorzalni put inervira lateralni hipotalamus, bazalni prednji mozak te korteks. On sadrži *locus coeruleus*, *nucleus raphe* te tuberomamilarne jezgre (TMN od engl. *tuberomammillary nucleus*). Te jezgre, zajedno sa svojim noradrenergičkim, serotoninergičkim neuronima odnosno neuronima koji sadržavaju histamin, čine monoaminergički sustav čija se aktivnost smanjuje tijekom non-REM spavanja, a za vrijeme REM-a pokazuje minimalnu aktivnost (21). Noradrenalinski i serotoninski neuroni pod kontrolom su neurona koji sadržavaju histamin, odnosno TMN jezgre hipotalamusa. Sličan obrazac tijekom REM i non-REM spavanja pokazuju i neuroni lateralnog hipotalamusa koji izlučuju peptid oreksin, a djeluju aktivirajuće na neurone



TMN-a. Oreksin stimulira buđenje, dok će konzumiranje antihistaminika inhibirati neurone TMN-a što može dovesti do uspavlivanja (2).



**Slika 6.** Prikaz neurokemijskih sustava koji potiču razbuđivanje i kortikalnu aktivnost specifičnu za budnost. Monoaminski sustav, koji uključuje noradrenalinske neurone lokusa koeruleusa, serotoninske neurone dorzalne i srednje jezgre rafe, dopaminske neurone ventralnog tegmentalnog područja i histaminske neurone tuberomamilarne jezgre, zajedno sa acetilkolinskim jezgrama sinergističkim djelovanjem doprinosi budnosti. Preuzeto i prilagođeno iz: Scammell TE, Arrigoni E, Lipton JO. Neural Circuitry of Wakefulness and Sleep. *Neuron* 2017;93:747–65.

Navedene neuronske krugove, smještene u hipotalamusu i moždanom deblu koji sudjeluju u modulaciji kortikalnog uzbuđenja, svako toliko inhibira jedna skupina neurona što rezultira uspavlivanjem (2). Ti neuroni proizlaze iz ventrolateralne preoptičke jezgre (VLPO od engl. *ventrolateral preoptic nucleus*) te luče inhibicijske neurotransmitere poput GABA-e pomoću koje smiruju aktivirane neuronske krugove odgovorne za budnost (21). Ozljede tog područja rezultirati će nesanicom (2).

Ukratko rečeno, u budnom stanju prisutna je visoka aktivnost monoaminskog i acetilkolinskog sustava. Visoka acetilkolinska aktivnost, poput one u budnom stanju, te

minimalna aktivnost monoaminska neurona specifične su za REM spavanje. Naposljetku, smanjena, ali ipak prisutna aktivnost i jednog i drugog sustava rezultira non-REM spavanjem (2).

## **1.5. Poremećaji spavanja**

Poremećaji spavanja su skupina stanja koja narušavaju normalnu kvalitetu i količinu spavanja što može rezultirati značajnim oštećenjima na emocionalnom, socijalnom, psihičkom te fizičkom aspektu (23). Mogu biti izolirani poremećaj međutim, nije neuobičajeno da se pojave u osoba koja boluju od neke mentalne bolesti poput depresije i anksioznosti (24). Vrlo su čest klinički problem, prevalencija im raste sa životnom dobi te su češći u žena (2). Treće izdanje Međunarodne klasifikacije poremećaja spavanja (ICSD-3 od engl. *International classification of sleep disorders-third edition*) uključuje sljedeće poremećaje: nesanica, poremećaji cirkadijanog ciklusa, hipersomnolencija, parasomnije, poremećaji pokreta te poremećaji disanja tijekom spavanja (23).

### **1.5.1. Insomnija**

Insomnija (od lat. *insomnia*) ili nesanica obuhvaća smetnje povezane uz uspavljanje, održavanje spavanja ili prerano buđenje. Simptomi nesanice pogađaju trećinu odrasle populacije, dok prevalencija poremećaja nesanice iznosi 10% (23). Postoje više čimbenika rizika za nastanak ovog poremećaja od kojih su najvažniji, kao što je prethodno rečeno, starija životna dob i ženski spol. Isto tako, bilo kakvi okolinski faktori koji dovode do pretjeranog uzbuđenja, genetika, stres, psihijatrijski poremećaji, rad u noćnim smjenama svojim kumulativnim djelovanjem povećavaju rizik od nastanka iste. Čak 40% odraslih koji boluju od insomnije imaju kao komorbiditet neki psihijatrijskih poremećaj, najčešće depresiju. Naime, smatra se da u im u osnovi leži poremećaj lučenja kortikotropin-oslobađajućeg hormona koji ima vrlo važnu ulogu u patogenezi depresije i koji dovodi do hiperekscitacije u nesanici (25).

Insomniju dijelimo na akutnu i kroničnu. Akutna može trajati od par dana do par tjedana i najčešće je posljedica nekakvog trenutnog stresnog okidača, rada u noćnim smjenama ili promjena okruženja (26). Za postavljanje dijagnoze kronične insomnije treba zadovoljiti ICSD-3 kriterije koja uključuju sljedeća stanja: poteškoće u započinjanju i održavanju spavanja, adekvatnu priliku za spavanje te dnevne tegobe koje nastaju kao posljedica poteškoća vezanih uz spavanje. Navedena stanja moraju biti prisutna najmanje 3 mjeseca te se trebaju pojavljivati

barem 3 puta na tjednoj bazi (23). Kronična je insomnija rizična za razvoj kardiovaskularnih bolesti poput povišenog arterijskog tlaka te koronarne srčane bolesti, a može doprinjeti i razvoju šećerne bolesti (26).

Smatra se da je u podlozi nesanice prisutna hipereksitacija koja se objašnjava i kognitivnim i fiziološkim modelom. Prema kognitivnom modelu, preveliko opterećenje nekim životnim problemima može imati utjecaj na spavanje stvarajući akutnu nesanicu. Nadalje, kad čovjek osjeti posljedice nedostatnog spavanja, postane zabrinut svojim problemima vezanim uz spavanje te se stvara začarani krug. Fiziološki se model nastanka pretjeranog uzbuđenja odnosno nesanice temelji na fiziološkim odnosno neurofiziološkim parametrima. Naime, uočen je porast srčane frekvencije, ubrzanje metabolizma te razine kortizola i adrenokortikotropnog hormona u osoba koje boluju od insomnije. Konačno, pozitronska emisijska tomografija pokazala je značajno veći cerebralni metabolizam glukoze tijekom budnosti i non-REM-a što se uklapa u sliku hipereksitacije. Zaključno, nastanak insomnije vrlo je složen patofiziološki proces koji se temelji na interakciji neuronskih mreža retikularnog aktivacijskog sustava, sustava za regulaciju emocija i kognitivnog sustava koji dovode do nemogućnosti uspavlivanja (25).

Dijagnoza se postavlja uzimanjem temeljite anamneze kojom trebamo obuhvatiti navike i higijenu spavanja, ispunjavanjem upitnika o kvaliteti spavanja te fizikalnim pregledom. Ukoliko postoje indikacije predlaže se i obavljanje dodatnih mjera poput elektrokardiograma, EOG-a, laboratorijskih pretraga te polisomnografija. Prvu liniju liječenja kronične insomnije u odraslih čini kognitivno bihevioralna terapija koja se može nadopuniti farmakoterapijom ukoliko je ista nedovoljno učinkovita ili pak nedostupna. Za liječenje akutne insomnije pokazali su se vrlo učinkoviti benzodiazepini, neki antidepresivi te agonisti benzodiazepinskih receptora (27).

### **1.5.2. Poremećaji cirkadijanog ciklusa budnosti i spavanja**

Poremećaji cirkadijanog ritma spavanja (CRSD od engl. *circadian rhythm sleep disorders*) su poremećaji koji nastaju ili zbog poremećaja unutarnjeg sata ili zbog desinkronizacije endogenog cirkadijanog ritma s vanjskim okruženjem koje pomoću svjetlosti regulira lučenje melatonina te na taj način utječe na spavanje (7,28). Pojednostavljeno, dijelimo ih na intrinzične odnosno ekstrinzične CRSD-e (28). Prevalencija ovog poremećaja među odraslima se kreće između 0.13% i 0.17%, s tim da taj broj značajno raste u osoba koje kao

komorbiditet imaju neku psihijatrijsku bolest (23). U intrinzične CRSD-e spadaju poremećaj uranjenja ciklusa budnosti i spavanja, sindrom odgođene faze, iregularnog ritma i ne-24-satnog ritma spavanja i budnosti. Neki od njih su dobno specifični pa se tako u adolescenata uglavnom pojavljuje poremećaj odgođene faze, dok u starijih poremećaj uranjenja. Sindrom iregularnog ritma je specifičan za starije koji boluju od demencije te naposljetku, poremećaj ne-24-satnog spavanja uglavnom se pojavljuje u starijih sa vidnim oštećenjima (29). U ekstrinzične CRSD-e ubrajamo sindrom rada u noćnim smjenama, poremećaj *jet lag*-a te ostale nespecificirane CRSD-e (28). Kao i svaki drugi način deprivacije spavanja, može dovesti do značajnog narušavanja kvalitete života stoga je vrlo važno pravodobno dijagnosticiranje i liječenje. Za postavljanje dijagnoze potrebno je zadovoljiti sljedeća 3 kriterija: smetnje su kronične, osoba ima značajne poteškoće sa spavanjem ili ostajanjem budnim, te prisustvo posljedica poremećenog spavanja na barem jednom aspektu čovjekova života. Liječenje je usmjereno na resinkronizaciji endogenog sata. Bitno je odrediti vrijeme za odlazak na spavanje te ga se striktno pridržavati. Može se također pokušati sa svjetlosnom terapijom te melatoninom, a u nekim slučajevima i modafinilom za održavanje budnosti ili hipnoticima za stimuliranje pospanosti (29).

### **1.5.3. Centralni poremećaji hipersomnolencije**

Glavno obilježje centralnih poremećaja hipersomnolencije je patološka dnevna pospanost koja je prisutna unatoč dugotrajnim i kvalitetnim noćnim spavanjem (30). Prema ICSD-3-u, hipersomnolencija se dijeli u 9 poremećaja od kojih su simptomi u narkolepsiji tip 1, narkolepsiji tip 2, idiopatskoj hipersomniji te Kleine-Levinov sindromu posljedica samog poremećaja, a ne komorbiditeta, što nalazimo u hipersomniji povezanoj sa psihijatrijskim poremećajem ili poremećajem nekog drugog organskog sustava, zatim hipersomniji vezanoj uz konzumiranje nekog lijeka ili tvari, te u sindromu nedostatnog spavanja (31).

Glavna obilježja koja su specifična za narkolepsiju tip 1 je autoimuna destrukcija neuropeptida oreksina te katapleksija. Uz dnevnu pospanost prisutne su još halucinacije, isprekidano noćno spavanje te paraliza spavanja, odnosno kratkotrajna nemogućnost kretanja nakon buđenja. Katapleksija je iznenadni nastanak mišićne atonije koja može zahvatiti cijelo tijelo, međutim, češće se radi o djelomičnom, bilateralnom napadu uglavnom mišića glave, lica i vrata. Svijest je očuvana te napadi traju od nekoliko sekundi do nekoliko minuta (32). Smatra se da je zbog nedostatka oreksina poremećena regulacija REM-a te zbog toga atonija, koja je inače fiziološki prisutna u REM stadiju spavanja, iznenadno „upada“ u stanje budnosti, a kao

okidač djeluje neka snažna pozitivna emocija (31). U djece mogu biti prisutni i neki motorički fenomeni poput guranja jezika (32). Oboljeli uobičajeno spavaju manje od 10 sati u 24-satnom periodu te se učestalo bude tijekom noći. Kratkotrajna dnevna drijemanja imaju oporavljajuću funkciju. Ono što razlikuje idiopatsku hipersomniju od narkolepsije tip 1 dugo je noćno spavanje koje iznosi više od 11 sati te jako izražena inercija spavanja koja obuhvaća, neposredno nakon buđenja, jaku želju za povratkom spavanja, razdoblje pospanosti i kognitivne disfunkcije. Poznata je još pod nazivom pijanstvo u spavanju te može trajati i po nekoliko sati. Narkolepsija tipa 2 nema svojih specifičnosti. Kleine-Levinov sindrom se značajno razlikuje od prethodnih navedenih budući da je epizodičan, a ne perzistentan. Napadaji mogu trajati od par dana pa do 5 tjedana, a oboljeli spavaju po 18 sati dnevno. Još se javljaju apatija i derealizacija, dok hiperseksualnost i prekomjeran apetit znatno rjeđe, u oko 50% oboljelih. Za postavljanje dijagnoze Kleine-Levinov, uz minimalno 2 epizode dnevne pospanost mora biti prisutan barem još jedan simptom od sljedećih: poremećena kognicija i obrasci prehrane, promijenjena percepcija, te dezinhbirano ponašanje. Za dijagnozu preostala tri se služimo kliničkom procjenom te polisomnografijom. U terapiji se koristimo kombinacijom farmakoloških i nefarmakoloških mjera, budući da se monoterapija nefarmakološkim mjerama pokazala nedostatnom. Nefarmakološke mjere podrazumijevaju bolju higijenu sna te planski određena dnevna drijemanja uz kvalitetan noćni san. Od lijekova se koriste modafinil/armodafinil koji povećavaju dopaminergičku transmisiju, solriamfetol, pitolisant te natrijev oksibat. Može se pokušati i sa psihostimulansima. Za katapleksiju se koriste pitolisant, natrijev oksibat te antidepresivi (32).

#### **1.5.4. Parasomnije**

Parasomnije su poremećaji ponašanja ili doživljaja koji se javljaju pri usnivanju, tijekom spavanja ili pri buđenju iz spavanja. Prema ICSD klasifikaciji, parasomnije su podijeljene u 6 skupina: povezane s REM-fazom spavanja, povezane s non-REM fazom spavanja, nespecificirana parasomnija, parasomnija povezana s nekim medicinskim stanjem, s konzumiranjem droga ili drugih substanci, te druge parasomnije (33). Mogu biti potpuno bezopasne, međutim, u pojedinim slučajevima mogu dovesti do značajne ozljede. Imaju šaroliku kliničku sliku koja je uvjetovana periodom spavanja u kojem se pojavljuju (34).

Pod non-REM parasomnije spadaju mjesečarenja, strahovi spavanja te konfuzna uzbuđenja. Uglavnom se javljaju između 5. i 25. godine u osoba s pozitivnom obiteljskom anamnezom, premda prevalencija u odraslih iznosi između 1 i 4% (33, 35). Najčešće se

pojavljuju tijekom SWS-a, odnosno stadija 3. Epizode obično traju manje od 5 minuta, iako povremeno mogu potrajati čak 60 minuta. Osobe najčešće nisu opasne za okolinu (35). Nakon završetka, uobičajeno se vraćaju spavanju te su ujutro amnestični, stoga je okolina ta koja prijavljuje neuobičajeno ponašanje (33).

Naspram toga, REM parasomnije su praćene verbalizacijom i izvođenjem radnji koje su prisutne u spavanju što dovodi do buđenja osobe koji se stoga može i prisjetiti samog događaja. Uzrok tome leži u gubljenju fiziološke mišićne atonije tijekom REM spavanja koja inače sprječava izvođenje radnja u spavanju. Parasomnije povezane sa REM spavanjem su izolirana paraliza spavanja, poremećaji ponašanja u REM fazi spavanja te poremećaj noćnih mora. Poremećaj ponašanja u REM fazi spavanja značajan je čimbenik rizika za razvoj neurodegenerativnih bolesti u budućnosti. Smatra se da nastaje zbog redukcije transportera za dopamin u strijatumu te zbog smanjenja strijatalne dopaminergičke inervacije. Zbog izrazito pojačane elektromiografske aktivnosti u REM-u, jedina je parasomnija koja se može lako dokazati polisomnografskim snimanjem (33). Osim u starijih, može se pojaviti i u mlađih, osobito onih koji su na terapiji antidepresivima te onih koji boluju od narkolepsije (35). Ukratko, non-REM parasomnije prolazni su poremećaji koji se češće javljaju kod mlađih ljudi, dok se REM parasomnije pojavljuju u kasnoj odrasloj dobi i povezane su s degenerativnim bolestima mozga (33). Budući da su prognoza i liječenje različiti, vrlo je važno napraviti distinkciju između REM i non-REM parasomnija.

U liječenju svih vrsta parasomnija potrebno je za početak prepoznati komorbiditete te potencijalne uzročnike te ih pokušati otkloniti. Ukoliko su simptomi i dalje prisutni može se pokušati sa psihoterapijom, benzodiazepinima i tricikličkim antidepresivima kod non-REM parasomnija. Kod REM parasomnije savjetuje se također psihoterapija te primjena klonazepam te melatonina. Bitno je okruženje oboljelog učiniti sigurnim kako ne bi došlo do samoozljeđivanja u snu (35).

### **1.5.5. Poremećaji pokreta tijekom spavanja**

Poremećaji pokreta tijekom spavanja podrazumijevaju jednostavne, stereotipne, nesvrhovite pokrete koji mogu značajno narušiti kvalitetu sna ukoliko su učestali. Prema posljednjoj verziji ICSD-a, postoje pet skupina poremećaja od kojih su najpoznatiji sindrom nemirnih nogu te sindrom periodičkog pokretanja nogu tijekom spavanja (36). Sindrom nemirnih nogu (RLS od engl. *restless legs syndrom*), poznat i kao Willis-Ekbomova bolest, je

poremećaj za kojeg je specifična neugodan nagon za pomicanjem nogu te osjećaj nemira, odnosno parestezija pri mirovanju koji nestaje kretanjem. Prevalencija među odraslima iznosi između 7 i 10% te može biti idiopatski te sekundaran zbog raznih poremećaja (37). Osim genetike, smatra se da deficit željeza te dopaminergička disfunkcija imaju ulogu u patofiziologiji ovog sindroma. Važno je isključiti druga stanja koja mogu imati neugodne noćne senzacije poput fibromijalgije, noćnih grčeva te polineuropatije. Dijagnoza se postavlja polisomnografijom. Nefarmakološke mjere, kao prva linija liječenja, obuhvaćaju masaže, istezanja, šetnje, tople kupke. Od lijekova se koriste pregabalin, gabapentin, opiodi i dopaminergici (37). Sindrom periodičkog pokretanja nogu tijekom spavanja karakteriziraju nevoljni, stereotipni pokreti udova tijekom spavanja. Pojavljuje se u oko 4-11% odraslih. Češće su zahvaćeni donji udovi s tipičnom dorzifleksijom nožnih prstiju koju ponekad prati fleksija kuka i koljena. Prisutan je čak u 80% ljudi koji boluju od RLS-a te povećava rizik za razvoj demencije, kardiovaskularnih bolesti te anksioznosti i depresije. Dijagnoza se postavlja isključenjem drugih poremećaja spavanja (38).

#### **1.5.6. Poremećaji disanja tijekom spavanja**

Poremećaje disanje tijekom spavanja karakterizira pojava patološkog obrasca disanja tijekom spavanja u rasponu od hrkanja do apneje. U ovu skupinu poremećaja ubrajamo opstruktivsku apneju tijekom spavanja (OSA, engl. *obstructive sleep apnea*), hipoventilacijski i hipoksemijski sindrom povezan sa spavanjem, te središnju apneju tijekom spavanja (39). Apneja je naziv za privremeni prestanak disanja (2).

Centralna apneja tijekom spavanja je poremećaj koji nastaje zbog izostanka neuralnog impulsa iz pontomedularnog dijela mozga koji sudjeluje u stvaranju respiracijskog ritma. Karakterizira ju izmjena ciklusa apneje/hipopneje s hiperpnejom (40). Prevalencija raste sa dobi te u muškaraca starijih od 65 iznosi 2.7%. Može biti povezana s nekim kardiovaskularnim bolestima poput zatajenja srca i atrijske fibrilacije, bubrežnim zatajenjem, kroničnom uporabom opioida. Zlatni standard za postavljanje dijagnoze je polisomnografija (40). Za hipoventilacijski i hipoksemijski poremećaj je specifična niska razina kisika i visoka razina ugljičnog dioksida (41). Jedna od terapijskih mogućnosti ovih poremećaja, kao i centralne apneje, jest primjena neinvazivne ventilacije kontinuiranim pozitivnim tlakom zraka (CPAP, engl. *continuous positive airway pressure*) (40, 41).

## **1.6. Opstrukijska apneja tijekom spavanja**

### **1.6.1. Definicija i epidemiologija**

Opstrukijska apneja tijekom spavanja je klinički poremećaj karakteriziran ponavljajućim, djelomičnim ili potpunim kolapsom gornjih dišnih putova koji dovode do hipopneje (smanjenje protoka zraka) ili apneje (potpunim prekidom protoka zraka) tijekom spavanja (42). Vrlo je česta kronična bolest današnjice od koje boluje 2-4% odrasle populacije u svijetu te je jedan od najčešćih poremećaja spavanja općenito (43,44). Prevalencija je značajno veća u azijskoj, crnoj i hispanoameričkoj populaciji (42). Najčešće pogađa muškarce srednje životne dobi s određenim faktorima rizika, međutim nakon navršene 60. godine života pojavnost je jednaka i u žena i muškaraca (42, 43).

### **1.6.2. Rizični čimbenici**

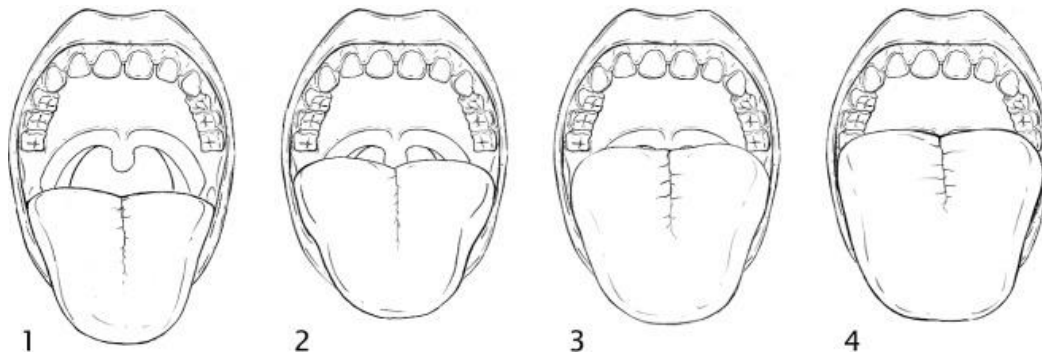
Etiologija je multifaktorna. U nepromjenjive čimbenike rizika spadaju muški spol, dob, rasa te genetika. Kao što je već rečeno, bolest je značajno češća u muškaraca, premda se nakon menopauze ta nejednakost izjednačava. Budući da žene koje su primale hormonsko nadomjesno liječenje u postmenopauzalnom razdoblju bilježe značajno manju pojavnost OSA-e, smatra se da ženski spolni hormoni imaju protektivno djelovanje. Prevalencija raste s dobi (45). Zabilježena je povećana pojavnost i u osoba s trisomijom 21 te Prader Willi sindromu (42). U čimbenike rizika koji se mogu promijeniti ubrajamo pretilost, pušenje, alkohol, lijekove koji relaksiraju dišnu muskulaturu (benzodiazepini, opiodi), hipotireozu, dijabetes melitus, fibrilaciju atrijske (42,45). Od svih navedenih, muški spol, pretilost i starija životna dob se smatraju najvažnijim čimbenicima rizika za nastanak OSA-e u odraslih (42).

### **1.6.3. Simptomi i klinička slika**

Oboljeli od OSA-e uglavnom se žale na pretjeranu dnevnu pospanost i umor zbog isprekidanog spavanja tijekom noći. Imaju snažnu tendenciju usnivanja tijekom dana unatoč pružanju otpora istome. Nadalje, karakteristično je još i hrkanje ili dahtanje (46). Od ostalih simptoma mogu još biti prisutne jutarnje glavobolje, žgaravica, erektilna disfunkcija, nokturija i noćno znojenje (47). Također, postaju somnolenti pri izvođenju neke monotone radnje, poput gledanja televizora ili duge vožnje što može biti izričito opasno. U kliničkom statusu dominiraju pretilost (indeks tjelesne mase (ITM) veći od 30 kg/m<sup>2</sup>) te znakovi suženja gornjih dišnih puteva (46). U statusu još možemo pronaći povećani opseg vrata (žene >37 cm, muškarci >43 cm), hipertenziju, smanjenu saturaciju kisikom, S3 srčani ton i edeme na nogama koji su znakovi kongestivnog srčanog zatajenja (47). Pregledom usne šupljine može se pronaći hipertrofija tonzila, makroglosija, mikrognatija, retrognatija, otisci zubiju na jeziku koji nastaju zbog



pomaka jezika prema naprijed kako bi se oslobodio dišni put, a nerijetko i stupanj 3 ili 4 prema Mallampati modificiranoj klasifikaciji (Slika 7) (45, 46, 48).



**Slika 8.** Stupnjevi opstrukcije orofarinksa prema Mallampati klasifikaciji. Stupanj I: vidljivo je meko nepce, nepčani lukovi, tonzile te uvula. Stupanj II: djelomična vidljivost mekog nepca, nepčanih lukova i uvule. Stupanj III: vidljiva samo baza mekog nepca i uvule. Stupanj IV: vidljivo samo tvrdo nepce. Preuzeto i prilagođeno iz: Kumar HV, Schroeder JW, Gang Z, Sheldon SH. Mallampati score and pediatric obstructive sleep apnea. JCSM. 2014;10:985-90.

#### 1.6.4. Dijagnoza

Postoje različiti standardizirani upitnici u ordinacijama liječnika obiteljske medicine koji, provođenjem tih upitnika, mogu vrlo jednostavno i brzo napraviti probir te, ukoliko postoji sumnja na OSA-u, uputiti na daljnju evaluaciju (46). Najčešće korišteni su Epworthova ljestvica pospanosti (ESS, engl. Epworth Sleepiness Scale), STOP-BANG upitnik te Berlinski upitnik. ESS je kvantitativan upitnik za procjenu prekomjerne dnevne pospanosti koji se može koristiti u svim dobnim skupinama (42,49). Sastoji se od 8 pitanja o uobičajenim dnevnim aktivnostima na koje se odgovara na ljestvici od 0 do 3, odnosno od nikakve potrebe za spavanjem do neodoljive potrebe za spavanjem pri obavljanju navedene aktivnosti. Dakle, ukupni se rezultat upitnika može kretati od 0 do 24, a dobivene vrijednosti veće od 10 ukazuju na pretjeranu dnevnu pospanost (49). STOP-BANG upitnik se također sastoji od 8 pitanja s odgovorima DA/NE, a pitanja se odnose na hrkanje, umor, uočen prestanak disanja, arterijsku hipertenziju, ITM-e (veći od 35 kg/m<sup>2</sup>), dob (veća od 50), opseg vrata (veći od 40 cm), te spol (muško). Ukoliko su 3 ili više pozitivna odgovora, osoba ima visok rizik za razvoj OSA-e (42).

Berlinski se upitnik sastoji od pitanja raspoređenih u tri kategorije. Prva se kategorije odnosi na prisutnost i jačinu hrkanja te prestanke disanja, druga na umor i dnevnu pospanost te

posljednja, treća, na hipertenziju i pretilost. Prva i druga kategorija su pozitivne u slučaju 2 pozitivna odgovora, dok je za kategoriju 3 dovoljno prisustvo jednog od dva navedena komorbiditeta. Ukoliko su zaključno pozitivne barem 2 kategorije, osoba ima visok rizik za razvoj OSA-e (50).

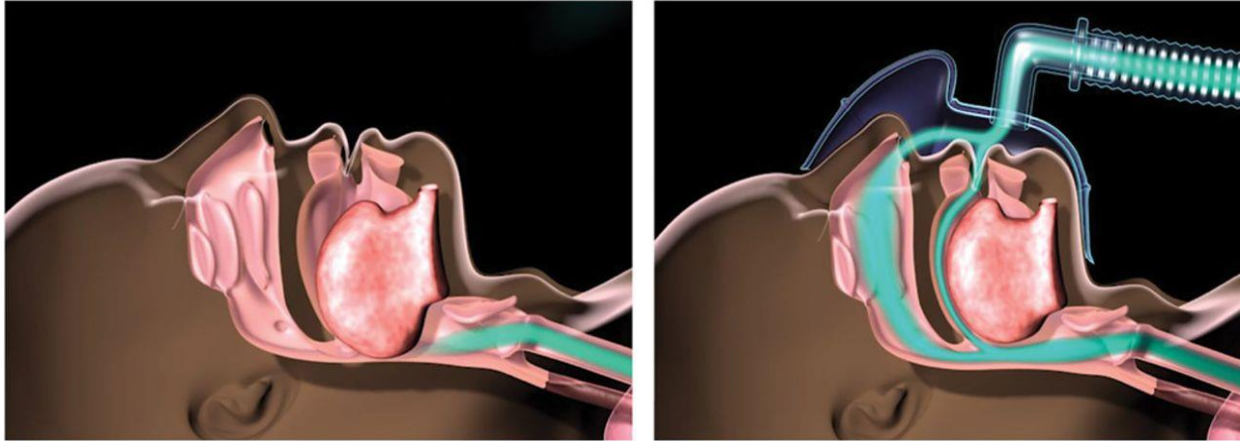
Zlatni standard za postavljanje dijagnoze OSA-e jest cjelonoćno polisomnografsko snimanje. Polisomnografijom se prikupljaju različiti fiziološki parametri tijekom spavanja koji su dobiveni snimanjem EEG-a, EOG-a, EMG-a, te elektrokardiograma. Mjeri se također protok zraka i respiracijski napor, saturacija arterijske krvi kisikom, jačina zvuka hrkanja, položaj tijela te ponašanje (42, 51). Nadalje, mjeri se apneja/hipopneja indeks (AHI), odnosno ukupni broj epizoda apneje i hipopneje unutar jednog sata sna prema kojem razlikujemo blagu (AHI 5-14,9), umjerenu (AHI 15-29,9) te tešku (AHI>30) apneju. U zdrave osobe se pojavljuje do 4,9 epizoda apneje ili hipopneje unutar 60 minuta (42).

Prema *American heart association* iz 2021. kriteriji za postavljanje dijagnoze OSA-e jesu: prekomjerna dnevna pospanost, umor te noćne smetnje disanja (hrkanje, osjećaj gušenja ili prestanci disanja) + AHI>4,9 ili AHI>15 (51).

### **1.6.5. Liječenje**

Liječenje zahtjeva multidisciplinarni pristup, a može biti konzervativno i kirurški. Vrlo je važno individualno pristupiti svakom oboljelom i otkriti etiologiju same bolesti. U konzervativne mjere ubrajamo bihevioralne mjere, CPAP, pozicijsku terapiju te udloge za mandibulu. Bihevioralne intervencije su temelj liječenja OSA-e, a usmjerene su na promjenu dotadašnjeg životnog stila. Podrazumijevaju higijenu spavanja, redukciju tjelesne mase, prestanak pušenja i konzumacije alkohola, redovitu tjelovježbu, izbjegavanje benzodiazepina i opioida prije spavanja. U osoba u kojih je OSA izraženija u ležećem položaju savjetuje se spavanje na boku (42). CPAP je zlatni standard u liječenju OSA-e, a namijenjen je za liječenje umjerenog do teškog oblika. Zrak se pod tlakom preko maske upuhuje u gornje dišne puteve djelujući kao pneumatički stent koji sprječava kolaps ždrijela (43). Snižava AHI te dnevnu pospanost, povećava saturaciju hemoglobina kisikom te smanjuje rizik od kardiovaskularnih incidenata (52, 53). Važno je za napomenuti da učinkovitost strogo ovisi o kontinuiranoj primjeni te treba iznositi barem 4 sata tijekom spavanja (43,52). Simptomi recidiviraju unutar 3 dana od prestanka primjene CPAP uređaja stoga je ovaj oblik terapije doživotan (43). Nažalost, čak 20-40% oboljelih odustaje od ovog načina liječenja zbog smetnji poput buke uređaja, disfunkcije Eustahijeve tube, suhoće sluznica (53). Kirurški se modaliteti liječenja koriste najčešće u slučaju postojanja patoloških promjena ili prirođenih kraniofacijalnih

malformacija koje uzrokuju opstrukciju (53). Uvulopalatofaringoplastika je jedan od njih kojom se uklanja uvula i tkivo s mekog nepca. Ponekad se radi zajedno sa tonzilektomijom i adenoidektomijom (43).



**Slika 9.** CPAP. Zatvorene dišne puteve (lijevo) otvara zrak pod tlakom (desno). Preuzeto i prilagođeno iz: Lance CG. Positive airway pressure: Making an impact on sleep apnea. Cleve Clin J Med. 2019 ;86:26-33.

## 1.7. Komorbiditeti povezani s OSA-om

OSA je povezana s brojnim komorbidnim stanjima, od kardiovaskularnih bolesti, metaboličkih sindroma pa sve do razvoja dijabetesa tipa 2, čije je prepoznavanje i liječenje vrlo važno budući da značajno povećavaju mortalitet oboljelih od OSA-e (51). Isprekidano spavanje te kronične intermitente hipoksije dovode do aktivacije simpatičkog živčanog sustava, oksidacijskog stresa i sustavne upale koji dovode do razvoja kardiometaboličkih bolesti (55).

### 1.7.1. OSA i kardiovaskularne bolesti

Kardiovaskularne bolesti povezane s OSA-om su arterijska hipertenzija, ishemijska bolest srca, srčano popuštanje, poremećaji srčanog ritma te cerebrovaskularni inzult (56).

Arterijska hipertenzija je prisutna u više od polovine oboljelih od OSA-e, dok s druge strane, 30% hipertoničara prijavljuje simptome koji se uklapaju u sliku nedijagnosticirane OSA-e. U osnovi patofiziologije leži otežan protok zraka kroz pluća što rezultira intermitentnom hipoksemijom i hiperkapnijom. Hipoksemija, preko kemoreceptora, dovodi do

aktivacije simpatikusa što rezultira perifernom vazokonstrikcijom, aktivacijom osi renin-angiotenzin-aldosteron, te lučenjem raznih endotelnih vazokonstriktora, koji svojim sinergističkim djelovanjem dovode do porasta arterijskog tlaka i ubrzanog rada srca. Fiziološki pad arterijskog tlaka tijekom non-REM faze, zbog fragmentacije spavanja i hipoksemije, vrlo često izostaje. Otežani protok zraka također dovodi do porasta negativnog intratorakalnog tlaka kako bi se nastojalo spriječiti kolaps dišnih puteva. Porast intratorakalnog tlaka značajno utječe i na hemodinamiku srca budući da povećava venski priljev u desni ventrikul i time naknadno opterećenje lijevog ventrikla. Nadalje, povišeni sistemski tlak uzrokuje tlačno opterećenje lijevog ventrikula što dovodi do smanjenja udarnog volumena i dodatne aktivacije simpatikusa (56). Navedene hemodinamske promjene mogu dovesti do ishemije srca, srčanog popuštanja, a remodeliranje srca i dilatacija srčanih šupljina mogu pogodovati nastanku srčanih aritmija (56, 57).

Na prevalenciju moždanog udara značajno utječe stupanj OSA-e. Porast AHI za više od 10 jedinica povećava rizik od cerebrovaskularnog incidenta za 36%. Hipertenzija, endotelna upala, oksidativni stres, atrijska fibrilacija sa stvaranjem mikrotrombova, hiperkoagulabilnost, cerebralna autoregulacija te promijenjena cerebralna perfuzija u oboljelih od OSA-e pridonose razvoju moždanog udara (58).

Terapija CPAP-om, osim što smanjuje tegobe povezane uz OSA-u, snižava krvni tlak i progresiju atrijske fibrilacije. Smanjuje debljinu intime karotide, razinu C-reaktivnog proteina te razinu katekolamina nakon 4 mjeseca, a prekid terapije CPAP-om pogoršava endotelnu disfunkciju u osoba sa blagom OSA-om. Uspješnost CPAP terapije u prevenciji moždanog udara još je uvijek nepoznata. Zaključno, unatoč pozitivnim rezultatima, potrebno je provesti još studija o učinkovitosti CPAP terapije u prevenciji i sprječavanju daljnje progresije kardiovaskularnih bolesti u oboljelih od OSA-e (59).

### **1.7.2. OSA i astma**

Astma je kronična upalna bolest dišnih puteva obilježena kašljem, stezanjem u prsima i otežanim disanjem. Prevalencija OSA-e u oboljelih od astme iznosi 19-60%. Istodobna prisutnost OSA-e i astme povezana je s dvostrukom većom učestalošću simptoma astme tijekom dana i značajnijim pogoršanjem simptoma noću (60). Odnos između astme i OSA-e je dvosmjernan, dakle pogoršanje jedne bolesti dovodi do akutizacije druge. Kao što je već rečeno, privremene epizode apneje s posljedičnom intermitentnom hipoksijom uzrokuju oksidativni

stres. Važno je za napomenuti da je stupanj intermitente hipoksije uzrokovan apnejom najveći upravo u dišnim putevima, a novonastala hipoksemija pogoršava reaktivnost bronha. Nastali oksidativni stres u interakciji sa već prisutnim upalnim promjenama dišnih puteva u sklopu astme rezultira većim oštećenjima. Nadalje, tijekom apneje dolazi do porasta kolinergičkog tonusa koji, stimulirajući muskarinske receptore u dišnim putevima, dovodi do bronhokonstrikcije (61). Već spomenuto povećanje negativnog intratorakalnog tlaka tijekom apneje dovodi do povećanog nakupljanja tekućine u plućima i edema sluznice dišnih puteva što sužava male dišne puteve i otežava protok zraka (60). OSA može utjecati i na imunitet dišnog sustava s posljedičnim značajno većim brojem egzacerbacija astme uslijed infekcije. Konačno, OSA povećava umor te smanjuje toleranciju napora i kvalitetu života koja je već ionako narušena astmom (61).

Liječenje CPAP-om OSA-e može olakšati kontrolu nad astmom, a postoji i mogućnost da bi provođenje drugih mjera u svrhu smanjenja nakupljanje tekućine u plućima (nošenje kompresivnih čarapa, tjeleježba, diuretici, spavanje s uzdignutim poglavljem) olakšalo simptome noćne astme (60,61).

### **1.7.3. OSA i gastroezofagealna refluksna bolest**

Gastroezofagealna refluksna bolest (GERB) je stanje koje nastaje zbog opetovanog refleksa želučanog sadržaja u jednjak te se manifestira osjećajem žarenja ispod prsne kosti. Prevalencija GERB-a u oboljelih od OSA-e je 40-60% (62). Točan mehanizam za sad još nije jasan, ali se pretpostavlja da OSA može potaknuti distenziju želuca, usporiti prolazak želučanog sadržaja i uzrokovati prolaznu relaksaciju glatkih mišića donjeg ezofagealnog sfinktera što sve zajedno pogoduje povratku želučanog sadržaja u jednjak. Nadalje, OSA može uzrokovati povećanje transdijafragmalnog tlaka i smanjenje intratorakalnog što također olakšava refleks kiseline. Dodatno, respiracijske promjene koje nastaju za vrijeme apneje povećavaju gradijent tlaka donjeg ezofagealnog sfinktera. Prolazni GERB uzrokovan relaksacijom donjeg ezofagealnog sfinktera uglavnom je blag i neerozivan u 80% slučajeva. Terapija CPAP-om smanjuje simptome GERB-a u oboljelih od OSA-e na način da povećava ezofagealni tlak na kraju izdisaja te tonus donjeg ezofagealnog sfinktera i želučani tlak tijekom tihog disanja. Također smanjuje trajanje prolazne relaksacije glatkih mišića donjeg ezofagealnog sfinktera za vrijeme gutanja (63).

#### **1.7.4. OSA i metabolički sindrom**

Metabolički sindrom ili „sindrom X“ je skupina metaboličkih poremećaja koji uključuju arterijsku hipertenziju, abdominalnu pretilost, dislipidemiju i povišenu razinu glukoze u krvi. Značajno povećava rizik od aterosklerotskih kardiovaskularnih bolesti i šećerne bolesti tipa 2. Procjenjuje se da 50-60% pretilih osoba i oboljelih od metaboličkog sindroma imaju OSA-u. „Sindrom Z“ je predložen naziv za kombinaciju metaboličkog sindroma i OSA-e. OSA uzrokuje ili pogoršava nekoliko metaboličkih poremećaja dok s druge strane neki metabolički poremećaji stvaraju predispoziciju za razvoj OSA-e (64). Intermitentna hipoksija se smatra ključnim čimbenikom za razvoj dislipidemije i ateroskleroze budući da je povezana sa stvaranjem proteina-1 koji veže regulatorni element sterola, koji potiče sintezu triglicerida, i stearoil koenzima A desaturaze-1, peroksidacijom lipida, povećanom razinom kolesterola te simpatičkom disfunkcijom. Povećana aktivnost simpatikusa povišuje razine noradrenalina i kortizola u krvi koji modificiraju sintezu lipoproteina velike gustoće i reguliraju lipoproteine osjetljive na lipazu (65). Pretilost je vrlo važan čimbenik rizika za razvoj OSA-e budući da povećana količina masnog tkiva u orofarinku, mekom nepcu, uvuli te jeziku pridonosi opstrukciji gornjeg dišnog puta. Masno tkivo oko prsišta smanjuje popustljivost prsnog koša te funkcionalni rezidualni kapacitet što može rezultirati povećanom potrebom za kisikom (66). S druge strane, OSA je povezana sa razvojem pretilosti. Naime, nedostatak sna rezultira kratkotrajnom smanjenom proizvodnjom leptina, hormona koji vezanjem na jezgru u hipotalamusu stvara osjećaj sitosti (67). Paradoksalno, leptin je povišen u pretilih osoba vjerojatno zbog hipertrofiranih masnih stanica te u oboljelih od OSA-e, čija vrijednost korelira sa samom težinom OSA-e (66,67). Nadalje, nedostatak sna povećava razinu grelina, hormona koji ima oprečno djelovanje leptinu, koji stimulira apetit što dovodi do pretilosti koja pogoršava OSA-u i stvara se začarani krug (67). Povezanost arterijske hipertenzije i šećerne bolesti s OSA-om opisano je u zasebnim odjeljcima.

#### **1.8. Dijabetes melitus**

Dijabetes melitus (DM) je kronični metabolički poremećaj kojeg karakterizira povišena razina glukoze u krvi. Glavni su oblici dijabetes melitus tip 1 i dijabetes melitus tip 2. U ostale rijeđe tipove ubrajamo: gestacijski dijabetes, adultni oblik šećerne bolesti u mladima, lijekovima induciran dijabetes te neonatalni dijabetes melitus (68). DM tip 1 nastaje zbog autoimune destrukcije beta stanica u gušterači i posljedičnog apsolutnog manjka inzulina (69). Prezentira

se u dječjoj ili adolescentskoj dobi. DM tip 2 nastaje zbog funkcionalnog manjka inzulina koji je posljedica neravnoteže između razine inzulina u krvi i osjetljivosti tkiva na inzulin. Oboljeli su uglavnom osobe odrasle dobi koje razvijaju DM tip 2 zbog kumulativnog djelovanja genetike, loših prehrambenih navika, pretilosti i starenja (68). Globalna prevalencija DM-a u 2019. je iznosila 9.3% te je peti vodeći uzrok smrti u svijetu (70, 71).

Bolest u samom početku može biti asimptomatska, a kako bolest napreduje javljaju se tipični simptomi: poliurija, polidipsija te gubitak na tjelesnoj masi (68). Oboljeli se također mogu žaliti na umor, malaksalost, smetnje vida, sporije cijeljenje površinskih rana, gljivične infekcije, utrnulost (68, 71). U fizikalnom statusu se može pronaći oslabljeni turgor kože kao odraz dehidracije, a u oboljeli od DM-a tipa 2 i pretilost te znakove inzulinske rezistencije kao što je crna akantoza (hiperpigmentirane, baršunaste promjene na koži najčešće u aksilarnim i ingvinalnim pregibima) (68). Važno je napraviti funduskopski pregled makule i pregled stopala budući da su neke od komplikacija DM-a dijabetička retinopatija i dijabetičko stopalo, palpirati perifene pulsacije te izmjeriti ortostatski tlak krvi (68,71). Novootkriveni DM tip 1 se ponekad može prezentirati i dijabetičkom ketoacidozom, po život opasnom komplikacijom (68). Bolesnici se žale na mučninu, povraćanje te bolove u trbuhu, a u statusu se pronalazi voćni zadah iz usta te Kussmaulovo disanje (68,71). Akutna komplikacija DM-a tipa 2 je hiperosmolarna koma (71).

Kriteriji prema *American Diabetes Association* (ADA) za postavljanje dijagnoze su:

1. glukoza u plazmi natašte veća od 7,0 mmol/L (bez unosa kalorija barem 8 sati) ili
2. slučajan nalaz glukoze u plazmi  $\geq 11,1$  mmol/L u pacijenata sa simptomima hiperglikemije ili
3. glukoza u plazmi  $\geq 11,1$  mmol/L 2 sata nakon testa opterećenja sa 75 g glukoze ili
4. HbA1c  $\geq 6.5\%$ .

ADA preporučuje probir na dijabetes melitus od 45. godine života bez obzira na rizik (68).

Važno je da oboljeli reguliraju prehranu, prate svakodnevni unos kalorija, redovito vježbaju i održavaju euglikemiju kako bi se spriječile neželjene komplikacije dijabetesa (68). Optimalne vrijednosti glikemije prije obroka se kreću između 3,9 do 7,2 mmol/L, a postprandijalno do 10,0 mmol/L. Ciljana vrijednost HbA1c je  $<7.0\%$ . (71). ADA preporučuje održavanje arterijskog tlaka na vrijednostima  $\leq 130/85$  mmHg i održavanje lipoproteinskog kolesterola niske gustoće manjeg od 100 mg/dL ukoliko ne postoji kardiovaskularni rizik, odnosno 70 mg/dL ukoliko postoji (68).

Temelj liječenja DM-a tipa 1 je primjena inzulina. U DM-u tipu 2, dijeta i tjelovježba mogu biti dovoljne u početku za održavanje optimalnih vrijednosti glukoze u krvi. Kad postanu insuficijentne, uvode se peroralni hipoglikemici te prema potrebi inzulin (68).

### **1.8.1. OSA i dijabetes melitus**

Oboljeli od OSA-e imaju značajno veći rizik za razvoj dijabetesa melitusa tipa 2 bez obzira na dob i ITM-e (72). Prevalencija DM-a tipa 2 u oboljelih od OSA-e iznosi 15-30%, dok s druge strane više od 50% dijabetičara kao komorbiditet ima OSA-u (72,73). Povećanjem ozbiljnosti OSA-e povećava se i prevalencija DM-a neovisno o ITM-e (72). Intermitentna hipoksemija i fragmentacija spavanja u OSA-i temelj su za razvoj metaboličkih disfunkcija budući da ograničeno i isprekidano spavanje uz epizode hipoksemije u zdravih pojedinaca može dovesti do disregulacije metabolizma glukoze. Izlučivanje hormona inzulina iz pankreasa, sinteza glukoze u jetri, regulacija energetske ravnoteže, izlučivanje inkretinskih hormona (peptid-1 sličan glukagonu te inzulinotropni polipeptid ovisan o glukozi) povezano je s aktivnošću autonomnog živčanog sustava (73). Hipoksemija dovodi do aktivacije simpatikusa i smanjenja parasimpatikusa što negativno utječe na izlučivanje navedenih hormona koji su zaduženi za regulaciju glukoze (56,73). Također, pod utjecajem simpatikusa dolazi do lučenja adrenalina koji je kontraregulacijski hormon inzulina i povišuje razinu glukoze u krvi (72). Nadalje, OSA koja se pojavljuje tijekom REM spavanja sprječava fiziološki pad glukoze koji nastaje zbog povećane cerebralne potrošnje glukoze za vrijeme REM-a. OSA tijekom non-REM spavanja nije imala utjecaj na razinu glukoze u plazmi. To je vrlo važno za znati glede primjene CPAP terapije koja će biti najučinkovitija ukoliko bude primjenjena za vrijeme REM spavanja (73).

Rezultati studija o učinku terapije CPAP-om na glikemijski indeks su proturječni (73). Neke studije smatraju da se terapija CPAP-om nije pokazala učinkovitom u smanjenju inzulinske rezistencije i u poboljšanju metabolizma glukoze (72). Nekoliko pak studija je zabilježilo blagi učinak na noćnu i postprandijalnu glikemiju te djelotvoran učinak na razine HbA1c ukoliko pravilno koriste terapiju CPAP-om (više od 4 sata tijekom noći) (72,73). Zbog sve većeg broja jako učinkovitih i dostupnih hipoglikemika, CPAP ostaje kao pomoćna mjera u regulaciji glikemije za ovu skupinu bolesnika. Redukcija tjelesne mase pokazala se učinkovitim u smanjenju ozbiljnosti OSA-e i u regulaciji glikemije (73).



## **2. CILJEVI I HIPOTEZE**

Glavni cilj ovog istraživanja bio je istražiti kvalitetu spavanja u oboljelih od opstruktivske apneje tijekom spavanja koji imaju dijabetes melitus tip 2 te analizirati nalaz cjelonoćne polisomnografije.

## **HIPOTEZE**

1. Oboljeli od dijabetes melitusa tipa 2 imat će veći rizik za razvoj OSA-e mjeren STOP upitnikom.
2. Subjektivna procjena kvalitete spavanja mjerena PSQI upitnikom bit će lošija u oboljelih od OSA-e i dijabetes melitusa tipa 2 u odnosu na OSA pacijente bez dijabetes melitusa tipa 2.
3. Pacijenti koji osim OSA-e boluju i od dijabetes melitusa tipa 2 imat će dužu latenciju, duže razdoblje budnosti nakon početka spavanja, te kraće trajanje spavanja nego oboljeli samo od OSA-e.
4. Arhitektura spavanja bit će lošija u OSA pacijenata s dijabetes melitusom tipa 2 na način da će imati veći udio stadija N2, a manji udio stadija N3 i REM stadija spavanja u odnosu na OSA pacijente bez dijabetes melitusa tipa 2.

### **3. ISPITANICI I METODE**

### **3.1. Etička načela**

Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu (klasa: 029-01/24-02/0001, uredski broj: 2181-198-03-04-24-0036). Ovo istraživanje je provedeno u skladu sa normama i smjernicama čiji je cilj osigurati pravilno provođenje i sigurnost sudionika uključenih u ovaj rad, uključujući Kodeks medicinske etike i deontologije (NN 55/08, 139/15) te pravila Helsinške deklaracije. Također, rad je usklađen s odredbama Zakona o zdravstvenoj zaštiti Republike Hrvatske (NN 100/18) te Zakona o pravima pacijenata Republike Hrvatske (NN 169/04, 37/08). Prikupljanje podataka i zaštita privatnosti sudionika ovog istraživanja je izvršeno u skladu s Općom uredbom o zaštiti podataka (GDPR, General Data Protection Regulation 2016/679).

### **3.2. Ustroj i protokol istraživanja**

Provedeno retrospektivno istraživanje je, po svom ustroju, kliničko presječno istraživanje u koje su uključeni pacijenti obrađeni u Centru za medicinu spavanja Kliničkog bolničkog centra Split i Medicinskog fakulteta u razdoblju od 2013. do 2021. godine. Od početnih 4239 pacijenata isključili smo one koji su snimani na uređajima za cjelonoćnu poligrafiju, mlađe od 18 godina ili one s nedostatnim podacima te je broj smanjen na 370. Od 370 ispitanika koji zadovoljavaju uvjete za istraživanje izabrali smo samo one koji imaju pozitivnu anamnezu na dijabetes melitus. Stoga, od početnih 4239 pacijenata, u istraživanje je uključeno 40 pacijenata kao istraživačka skupina. Kontrolna skupina je također formirana iz digitalne baze podataka Centra za medicinu spavanja, a sparena je sa istraživanom po stupnju OSA-e (AHI 5-14,9=blaga, 15-29,9=umjerena,  $\geq 30$ =teška), dobi, spolu te ITM-e. Dakle, u istraživanju je sudjelovalo 80 ispitanika, u dobi od 26 do 78 godina.

### **3.3. Postupci**

Svi su ispitanici ispunili PSQI, ESS i STOP upitnike te im je napravljeno cjelonoćno polisomnografsko snimanje na uređajima Alice 5LE i Alice 6LE (Philips Respironics, Eindhoven, Nizozemska). Ova pretraga uključuje praćenje spavanja tijekom cijele noći te snimanje EEG-a, EOG-a i EMG-a brade, koji je važan dijagnostički kriterij za analizu stadija spavanja, i nogu, za testiranje sindroma periodičnih pokreta udova. Također se mjeri vršni protok zraka, zasićenost krvi kisikom te respiratorni napor (74). Dobiveni polisomnogram se smatra zlatnim standardom za dijagnosticiranje OSA-e, centralne apneje te hipoventilacijskog sindroma povezanog uz spavanje (75). Pacijent dolazi navečer na snimanje te je potrebno da

odspava barem 2 sata tijekom snimanja kako bi se dobiveni rezultat smatrao valjanim (76). Također, poslijepodne i večer prije same pretrage ne smije se konzumirati alkohol i kofein te je potrebno doći istuširan i bez kozmetičkih preparata na tijelu kako ne bi došlo do interferencije sa elektrodama uređaja (77).

Nadalje, u našem istraživanju u procjeni kvalitete i u obradi rezultata koristili smo se i PSQI upitnikom. PSQI je upitnik za subjektivnu procjenu kvalitete spavanja koja se temelji na ispitanikovo retrospektivnoj procjeni kvalitete, latencije i trajanja spavanja, uobičajene učinkovitosti spavanja, korištenja farmakoterapije za spavanje, poremećaja spavanja i dnevnih disfunkcija. Svaka stavka se boduje od 0 (odsutnost simptoma) do 3 (simptomi prisutni 3 ili više puta tjedno) te se ukupni PSQI dobiva zbrajanjem istih te se kreće od 0 do maksimalnih 21. Kvaliteta spavanja pogoršava se proporcionalno s porastom ukupnog PSQI, a kao cut off vrijednost koja ukazuje na lošu kvalitetu spavanja uzima se  $PSQI \geq 5$  (78).

### **3.4. Statistička analiza**

Za sve statističke postupke korišten je program Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 14.0 Student Version for Windows). Kategorijske (nominalne) varijable izražene su u obliku frekvencija i pripadajućih postotaka. Za usporedbu kategorijskih varijabli korišten je Hi kvadrant test. Kontinuirane (numeričke) varijable prikazane su u obliku medijana i pripadajućih raspona te statistički analizirane uz pomoć Mann-Whitney U testa. Statistička značajnost postavljena je na  $P < 0,05$ .

## **4. REZULTATI**

Istraživanje je provedeno na ukupno 80 ispitanika, od čega 40 (50%), kao istraživana skupina, boluje od dijabetes melitusa tip 2, a preostalih 40 (50%), kao kontrolna skupina, nemaju dijabetes melitus tip 2 kao popratnu bolest. Istraživana i kontrolna skupina sparena je po dobi, spolu, ITM-e i stupnju OSA-e. Demografske osobine ispitanika prikazane su u Tablici 1. Procjena prekomjerne dnevne pospanosti mjerene ESS ljestvicom nije se značajno razlikovala između istraživane i kontrolne skupine (Tablica 1). Također, nije postojala statički značajna razlika u kvaliteti spavanja mjerena PSQI upitnikom ( $P=0,44$ ). Rizik za OSA-u mjeren STOP upitnikom ima značajno veći broj ispitanika u istraživanoj u odnosu na kontrolnu skupinu (38 (95%) u odnosu na 32 (80%),  $P=0,044$ , Tablica 1).

**Tablica 1.** Demografske osobine pacijenata s opstruktivskom apnejom tijekom spavanja koji imaju dijabetes melitus tip 2 kao popratnu bolest i pacijenata bez dijabetes melitusa tipa 2. Istraživana i kontrolna skupina sparena je po dobi, spolu, ITM-e i stupnju OSA-e.

| <b>Varijable</b>         | <b>Ukupno<br/>N=80</b> | <b>Dijabetes<br/>melitus DA<br/>N=40</b> | <b>Dijabetes melitus<br/>NE<br/>N=40</b> | <b>P*</b> |
|--------------------------|------------------------|--|--|-----------|
| Dob (godine)             | 60 (51,8-67)           | 59 (51,8-68)                             | 60,5 (51,8-67)                           | 0,962     |
| Visina (cm)              | 178 (170-184)          | 176 (171,5-180,5)                        | 178,5 (169,8-185)                        | 0,319     |
| Masa (kg)                | 106 (95-118)           | 105 (95-125,5)                           | 108 (91-116)                             | 0,897     |
| ITM (kg/m <sup>2</sup> ) | 33,5 (30,08-37,8)      | 33,8 (30,9-38,1)                         | 33 (30,04-36,8)                          | 0,334     |
| Opseg vrata (cm)         | 44 (40,8-46)           | 44 (41,8-46,3)                           | 44 (40-50)                               | 0,341     |
| Opseg struka (cm)        | 118 (109-126,3)        | 120 (108,8-130)                          | 117 (110,5-123,5)                        | 0,348     |
| Opseg bokova (cm)        | 113 (107-121,3)        | 113 (106-122,5)                          | 113,5 (107,8-120,3)                      | 0,962     |
| ESS zbroj                | 6 (4-11)               | 7 (4-11)                                 | 6 (4,8-10,5)                             | 0,885     |
| PSQI zbroj               | 8 (5,8-11)             | 9 (6-11,3)                               | 7 (5-10)                                 | 0,144     |
| STOP, N (%)              |                        |  |  |           |
| ima rizik                | 70 (88%)               | 38 (95%)                                 | 32 (80%)                                 | 0,044     |
| nema rizik               | 10 (12%)               | 2 (5%)                                   | 8 (20%)                                  |           |

Rezultati su prikazani kao medijani i pripadajući rasponi, dok je varijabla STOP prikazana kao broj (N) i udio (%)

\* t-test za nezavisne uzorke (Mann-Whitney U test)

† $\chi^2$  test

ITM – indeks tjelesne mase

ESS – Epworth sleepiness scale

PSQI – Pittsburgh sleep quality index



Odgovori ispitanika na 4 postavljena pitanja otvorena tipa (P1-P4), koji su sastavni dio Pittsburgh upitnika kvalitete spavanja, a odnose se na uobičajeno vrijeme odlaska u krevet, vrijeme potrebno za usnivanje izraženo u minutama, vrijeme ustajanja te broj sati provedenih u spavanju tijekom noći prikazani su u Tablici 2. Ispitivanoj skupini bio je potreban veći broj minuta za zaspati premda razlika nije statistički značajna. U preostalim parametrima također nije bilo statistički značajne razlike između ispitivane i kontrolne skupine (Tablica 2).

**Tablica 2.** Subjektivna procjena kvalitete spavanja i parametri higijene spavanja u OSA pacijenata sa i bez dijabetes melitus tip 2 bolesti prema Pittsburgh upitniku.

| Kvaliteta spavanja<br>PSQI               | Ukupno<br>N=80 (%) | Dijabetes<br>Melitus tip 2 DA<br>N=40<br>(%) | Dijabetes<br>melitus tip 2<br>NE<br>N=40<br>(%) | <i>P</i> * |
|--|--------------------|--|---|------------|
| P1 – vrijeme odlaska u krevet            | 22,5 (22-23)       | 22 (22-23)                                   | 23 (22-23)                                      | 0,394      |
| P2 – broj minuta potrebnih da<br>zaspete | 10 (5-21,3)        | 15 (5-30)                                    | 10 (7-16,3)                                     | 0,311      |
| P3 – vrijeme ustajanja                   | 6 (6-7)            | 6 (6-7)                                      | 6 (6-7)   | 0,976      |
| P4 – sati sna po noći                    | 6 (5-7)            | 6 (5-7,3)                                    | 7 (5-7)   | 0,434      |

Rezultati su prikazani u obliku medijana i pripadajućih raspona

\* t-test za nezavisne uzorke (Mann-Whitney U test)

PSQI – Pittsburgh sleep quality index

Subjektivna procjena kvalitete spavanja u istraživanoj i kontrolnoj skupini prema PSQI komponentama (C1-C7) prikazana je u Tablici 3. Ispitivana skupina ostvarila je veći ukupni PSQI te u svakoj pojedinačnoj komponenti upitnika također veći, odnosno lošiji rezultat, premda razlika u usporedbi s kontrolnom skupinom nije bila statistički značajna (Tablica 3).

**Tablica 3.** Subjektivna procjena kvalitete spavanja u OSA pacijenata sa i bez dijabetes melitus tip 2 bolesti prema PSQI komponentama

| <b>PSQI komponente</b>            | <b>Ukupno<br/>N=80</b> | <b>Dijabetes<br/>melitus tip<br/>2 DA<br/>N=40</b> | <b>Dijabetes<br/>melitus tip 2<br/>NE<br/>N=40</b> | <b>P*</b> |
|-----------------------------------|------------------------|--|--|-----------|
| PSQI ukupno                       | 8,24±3,46              | 8,8±3,51   | 7,68±3,35  | 0,147     |
| C1 – kvaliteta spavanja           | 1,47±0,5               | 1,5±0,51   | 1,45±0,5   | 0,656     |
| C2 – latencija spavanja           | 0,94±0,96              | 1,05±0,99  | 0,83±0,93  | 0,279     |
| C3 – trajanje spavanja            | 1,23±0,90              | 1,28±0,99  | 1,18±0,81  | 0,664     |
| C4 – učinkovitost spavanja        | 1,26±1,28              | 1,45±1,30  | 1,08±1,25  | 0,199     |
| C5 – smetnje spavanja             | 1,9±0,63               | 1,93±0,62  | 1,88±0,65  | 0,708     |
| C6 – uporaba lijekova za spavanje | 0,49±0,94              | 0,53±1,04  | 0,45±0,85  | 0,834     |
| C7 – dnevne smetnje               | 0,95±0,79              | 1,08±0,83  | 0,83±0,75  | 0,195     |

Rezultati su prikazani kao aritmetička sredina±standardna devijacija

\*t-test za nezavisne uzorke (Mann-Whitney U test)

PSQI – Pittsburgh sleep quality index

Rezultati objektivnih parametara kvalitete spavanja dobivenih polisomnografskim snimanjem u istraživanoj i kontrolnoj skupini prikazani su u Tablici 4. Vrijeme i trajanje spavanja mjereno u minutama veće je u ispitivanoj skupini premda razlika nije bila značajna (Tablica 4). Razdoblje budnosti nakon početka spavanja bilo je značajno veće u ispitivanoj skupini u usporedbi sa kontrolnom (79,6 (55,8-104) prema 62,7 (36-83,6),  $P=0,028$ , Tablica 4). Nije bilo značajne razlike u zastupljenosti N1, N2 te N3 stadija spavanja među ispitivanom i kontrolnom skupini (Tablica 4).

**Tablica 4.** Polisomnografski pokazatelji težine OSA-e i kvalitete spavanja u ispitanika sa i bez dijabetes melitus tip 2 bolesti.

| <b>Ispitanici</b>           | <b>Ukupno<br/>80 (100%)</b> | <b>Dijabetes<br/>melitus tip 2<br/>DA<br/>N=40</b> | <b>Dijabetes<br/>melitus tip 2<br/>NE<br/>N=40</b> | <b>P*</b> |
|-----------------------------|-----------------------------|--|--|-----------|
| AHI                         | 45,8 (32,4-67,5)            | 46,5 (32-68,6)                                     | 45,8 (32,6-61,6)                                   | 0,707     |
| Trajanje<br>spavanja (min)  | 453,9 (415,8-<br>472,6)     | 453,9 (403,5-<br>471,1)                            | 456 (424,1-<br>476,6)                              | 0,067     |
| Latencija<br>spavanja (min) | 35,8 (22,4-55,1)            | 39,3 (22-61,5)                                     | 35,3 (22,8-50,6)                                   | 0,547     |
| Vrijeme<br>spavanja (min)   | 383,3 (345,9-<br>419,6)     | 366,4 (342,6-<br>404,1)                            | 399,9 (356,6-<br>433,3)                            | 0,067     |
| Razdoblje<br>budnosti (min) | 73,2 (44,8-92,7)            | 79,6 (55,8-104)                                    | 62,7 (36-83,6)                                     | 0,028     |
| N1 %                        | 3,9 (1,7-6,9)               | 3,6 (1,7-7)  | 4,2 (1,9-6,8)                                      | 0,942     |
| N2 %                        | 76,2 (67,6-82,1)            | 77,9 (69,6-82,8)                                   | 74,7 (67,6-81,6)                                   | 0,969     |
| N3 %                        | 4,6 (0,3-9)                 | 5,7 (1,6-9,2)                                      | 4,2 (0-9)  | 0,294     |
| REM %                       | 13,3 (8,9-17,6)             | 12,9 (8,8-17,4)                                    | 13,6 (9-18,6)                                      | 0,433     |

Rezultati su prikazani u obliku medijana i pripadajućih raspona

\*t-test za nezavisne uzorke (Mann-Whitney U test)

AHI – apneja-hipopneja indeks

REM – brzi pokreti očiju

N1-N3 – stadiji non REM spavanja

Nije bilo statistički značajne razlika između ispitivanih skupina u učestalosti buđenja i mikrobuđenja uzrokovanih hrkanjem te periodičnim pokretima nogu (Tablica 5).

**Tablica 5.** Razlozi buđenja i mikrobuđenja dobiveni polisomnografskim snimanjem u ispitanika sa i bez dijabetes melitus tip 2 bolesti.

| <b>Razlog buđenja</b>   | <b>Ukupno<br/>N=80<br/>(100%)</b> | <b>Dijabetes melitus<br/>tip 2 DA<br/>N=40<br/>(50%)</b> | <b>Dijabetes melitus<br/>tip 2 NE<br/>N=40<br/>(50%)</b> | <b>P*</b> |
|-------------------------|-----------------------------------|--|--|-----------|
| Hrkanje                 | 2,5 (0-9,3)                       | 3 (0-10,3)   | 1,5 (0-7,3)  | 0,553     |
| Periodični pokreti nogu | 61,8 (34-82,6)                    | 72,3 (44,4-83,1)   | 55 (29,8-79)   | 0,094     |
| Ukupan broj buđenja     | 110 (34,8-178,5)                  | 105,5 (44,3-175)   | 119 (23,3-181,3)   | 0,900     |

Rezultati su prikazani u obliku medijana i pripadajućih raspona

\*t-test za nezavisne uzorke (Mann-Whitney U test)

## **5. RASPRAVA**

Cilj ovog presječnog istraživanja koje je obuhvatilo 80 ispitanika bio je istražiti i usporediti arhitekturu i kvalitetu spavanja u osoba oboljelih od OSA-e koje imaju dijabetes melitus tipa 2 kao popratnu bolest (40 ispitanika) i osoba bez nje (40 ispitanika). Kako bismo što preciznije ispitali utjecaj dijabetes melitusa tipa 2 na učinkovitost spavanja, istraživana i kontrolna skupina je sparena po dobu, spolu, ITM-e i stupnju OSA-e.

Rezultati ovog kliničkog presječnog istraživanja provedenog u Centru za medicinu spavanja u Splitu pokazuju da istraživana skupina ima veći rizik za razvoj OSA-e prema STOP upitniku u odnosu na kontrolnu skupinu. To je u skladu s rezultatima u istraživanju Teng Y. i sur. čije je istraživanje također procijenilo valjanost STOP upitnika u probiru OSA-e u dijabetičara i pokazalo da je osjetljivost tog istog upitnika 85.6% - 90.5%, što je kasnije potvrđeno i polisomnografskim praćenjem (79). Istraživanje Patake A. i sur. također je potvrdilo najveću osjetljivost STOP upitnika zajedno s Berlinskim u obje ispitivane skupine, međutim rezultati STOP upitnika nisu se statistički značajno razlikovali između dijabetičara i kontrolne skupine što se ne podudara s našim istraživanjem (80).

Nadalje, subjektivna procjena kvalitete spavanja mjerena PSQI upitnikom se nije značajno razlikovala između ispitivane i kontrolne skupine. Naime, istraživanje je pokazalo da razlika, iako postojana, u kvaliteti, latenciji, trajanju spavanja i uporabi lijekova nije statistički značajna. Nadalje, parametri higijene spavanja poput vremena odlaska u krevet, broju minuta potrebnih za usnivanje, vremenu ustajanja i broju sati provedenih u spavanju također se nisu razlikovali. Međutim, u našem istraživanju oboljeli od dijabetes melitusa tipa 2 imali su statistički značajno veći ukupan broj minuta provedenih u budnom stanju nakon početka spavanja tijekom noći u usporedbi s kontrolnom skupinom.

U literaturi je navedeno kako oboljeli od šećerne bolesti ima značajno narušenu kvalitetu spavanja što je u skladu s rezultatima studije koje je proveo Mirghani (81, 82). Njegova studija pokazuje da je lošija kvaliteta spavanja, mjerena PSQI upitnikom, prevalentnija u osoba koje boluju od dijabetes melitusa u odnosu na kontrolu skupinu. Naime, istraživana skupina u njegovom istraživanju imala je značajno veće poteškoće u brojnim PSQI komponentama (kvaliteta spavanja, latencija spavanja, trajanje spavanja, smetnje spavanja, dnevne smetnje, uporaba lijekova za spavanje). Vrijeme odlaska u krevet i vrijeme buđenja nije se razlikovalo (82). Rezultati ovog istraživanja ne korespondiraju s našim istraživanjem, a razlog bi mogao biti u tome da su u navedenom istraživanju istraživana i kontrolna skupina sparena samo po dobi i spolu, pri čemu nije isključen utjecaj indeksa tjelesne mase, a pretilost je jedan od najvažnijih čimbenika za razvoj OSA-e i posljedično lošije kvalitete spavanja (42).

Nadalje, u našem istraživanju procjena prekomjerne dnevne pospanosti mjerena ESS nije se značajno razlikovala između OSA pacijenata sa i bez dijabetes melitusa tipa 2 što je proturječno retrospektivnoj studiji Kua CP i sur. koji navode da je prekomjerna dnevna pospanost češća u osoba oboljelih od dijabetes melitusa s prevalencijom od 24.1% (83). Slični rezultati su dobiveni i u studiji Lecube A. i sur. u kojoj su ispitivane skupine također sparene po dobi, spolu, ITM-e te AHI-u, međutim u ovoj studiji je sudjelovalo 826 ispitanika što bi moglo biti razlogom ne korespondiranja naših rezultata s navedenim studijama budući da je u naše istraživanje bilo uključeno 80 ispitanika (84).

U skladu s lošijom kvalitetom spavanja, za očekivati je da će i arhitektura spavanja biti narušenija u dijabetičara što je pokazano studijom od Chen DM i sur. u kojoj navode da oboljeli od dijabetes melitusa imaju kraći REM stadij, kraće ukupno vrijeme provedeno u spavanju, dulje trajanje sporovalnog spavanja (N3) te posljedično veći udio N3 stadija (85). Oprečni rezultati su dobiveni u studiji Johnsona JM i sur. u kojoj navode da nema značajnih razlika između trajanja REM stadija, sporovalnog spavanja te N1 stadija između dijabetičara i kontrolne skupine, dok je N2 stadij bio značajno dulji (86). Budući da se u našem istraživanju udio N1, N2 te N3 stadija nije značajno razlikovao između ispitivanih skupina kao ni udio REM-a, sve navedeno sugerira na potrebu daljnjeg istraživanja.

Učestalost mikrobuđenja, uzrokovanih hrkanjem i periodičnim pokretima nogu, dobivenih polisomnografskim snimanjem nisu se značajno razlikovali između istraživane i kontrolne skupine u našem istraživanju što je oprečno rezultatima studije Lecube A. i sur. u kojoj navode da oboljeli od dijabetes melitusa imaju učestalija mikrobuđenja tijekom spavanja (84). Pataka A i sur. također navode učestalije pokrete nogu u dijabetičara, a to potvrđuje i Plantinga L i sur. (80, 87). Rezultati ovih studija provedenih na oboljelima od OSA-e koji imaju dijabetes melitus kao popratnu bolest mogli bi se objasniti i prisutnošću drugih komorbidnih stanja vezanih uz dijabetes koja utječu na spavanje (nokturija, nokturalna hipoglikemija, depresija te kongestivno srčano popuštanje), a u literaturi je navedeno kako i visoki HbA1c značajno narušava kvalitetu spavanja (88, 89).

Jedno od glavnih ograničenja ovog retrospektivnog istraživanja je nemogućnost dugoročnog praćenja pacijenta. Također, budući da je istraživanje po ustroju presječno, nije moguće pokazati uzročno-posljedične veze između dijabetes melitusa, kao popratne bolesti u oboljelih od OSA-e, i kvalitete spavanja. Isto tako, nije isključeno da zbog relativnog malog broja ispitanika (80) nismo uočili statističku značajnu razliku u nekom nalazima. Naime, ispitanici koji imaju OSA-u i dijabetes melitus prijavljuju dužu latenciju spavanja i manje sati

sna tijekom noći, ali statistički nije značajna razlika. Nadalje, objektivni polisomnografski parametri pokazuju kraće trajanje spavanja i kraće vrijeme spavanja koje također statistički nije značajno. Oboljeli od OSA-e i šećerne bolesti imaju i nešto veći broj periodičnih pokreta nogu u odnosu na ispitanike koji nemaju šećernu bolest, ali također bez statističkog značaja. Zatim, budući da istraživana skupina nije razvrstana po vrijednostima HbA1c, nismo mogli ispitati postoji li utjecaj stupnja regulacije šećerne bolesti na arhitekturu i kvalitetu spavanja. Za kraj, pri tumačenju rezultata PSQI i ESS skale treba uzeti u obzir i subjektivnost tih istih upitnika. Budući da su neka pitanja otvorenog tipa i o svakodnevnim aktivnostima, ispitanici mogu nesvjesno dati netočne informacije pri čemu ukupni PSQI i ESS rezultat ne moraju nužno biti odraz stvarnog stanja bolesnika (49, 90).



## **6. ZAKLJUČCI**

1. Oboljeli od dijabetes melitusa tipa 2 imaju veći rizik za razvoj OSA-e mjeren STOP upitnikom.
2. Subjektivna procjena kvalitete spavanja i parametri higijene spavanja mjereni PSQI upitnikom u OSA pacijenata sa i bez dijabetes melitus tip 2 bolesti ne razlikuju se značajno.
3. Oboljeli od OSA-e i dijabetes melitus tip 2 bolesti imaju duže razdoblje budnosti nakon početka spavanja, dok se latencija, trajanje, i učinkovitost spavanja ne razlikuje značajno od pacijenata koji boluju samo od OSA-e.
4. OSA pacijenti sa i bez dijabetes melitus tip 2 bolesti nemaju različite polisomnografske parametre arhitekture spavanja kao ni ukupan broj buđenja i mikrobuđenja tijekom spavanja.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Rana M, Riffo Allende C, Mesa Latorre T, Rosso Astorga K, Torres AR. Sleep in children: physiology and update of a literature review. *Medicina*. 2019;79 Suppl 3:25–8.
2. Purves D. Spavanje i budnost. U: Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, La Mantia AS, White LE. *Neuroscience*. 5. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2016. str. 625-46.
3. Worley SL. The Extraordinary Importance of Sleep: The Detrimental Effects of Inadequate Sleep on Health and Public Safety Drive an Explosion of Sleep Research. *PT*. 2018;43:758–63.
4. Australian National University. Maintaining or restoring healthy sleep what is healthy sleep? [Internet]. 2023. [citirano 30. lipnja 2024]. Dostupno na: <https://www.anu.edu.au/files/guidance-child/documents/Information%2520Sheet%2520-%2520Healthy%2520Sleep.pdf>
5. Crowley SJ, Wolfson AR, Tarokh L, Carskadon MA. An update on adolescent sleep: New evidence informing the perfect storm model. 2018;67:55–65.
6. Kim MJ, Lee JH, Duffy JF. Circadian rhythm sleep disorders. *JCOM* 2013;20;513–28.
7. Reddy S, Reddy V, Sharma S. *Physiology, Circadian Rhythm*. StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing. 2023. [citirano 30. lipnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519507/>.
8. National Institute of General Medical Sciences. Circadian rhythms [Internet]. Bethesda, MD 20892-6200; 2020. [citirano 30. lipnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.nigms.nih.gov/education/Pages/Circadian-Rhythms.aspx>
9. Hickie IB, Naismith SL, Robillard R, Scott EM, Hermens DF. Manipulating the sleep-wake cycle and circadian rhythms to improve clinical management of major depression. *BMC Med*. 2013;11:79.
10. Hannibal J. Neurotransmitters of the retino-hypothalamic tract. *Cell and Tissue Research*. 2002;309:73–88.
11. Ma MA, Morrison EH. *Neuroanatomy, Nucleus Suprachiasmatic*. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. [citirano 30. lipnja 2024.]. Dostupno na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546664>.

12. Doghramji K. Melatonin and its receptors: a new class of sleep-promoting agents. *JCSM*. 2007;3:17-23.
13. Poza JJ, Pujol M, Ortega-Albás JJ, Romero O; Insomnia Study Group of the Spanish Sleep Society (SES). Melatonin in sleep disorders. *Neurologia* (engl. izdanje). 2022;3:575-85.
14. Borbély A. The two-process model of sleep regulation: Beginnings and outlook. *J Sleep Res*. 2022;31.
15. Patel AK, Reddy V, Shumway KR, Araujo JF. *Physiology, Sleep Stages*. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018. [citirano 30. lipnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526132/>.
16. Shing Tai Pan, Kuo C, Jian Hong Zeng, Liang S. A transition-constrained discrete hidden Markov model for automatic sleep staging. *Biomed. Eng. Online*. 2012;11.
17. Driller MW, Dunican IC, Omond SET, Boukhris O, Stevenson S, Lambing K, i sur. *Pyjamas, Polysomnography and Professional Athletes: The role of sleep tracking technology in sport*. *Sports*. 2023;11:14.
18. MacDowell R. *The 4 Stages Of Sleep — Cycles, phases, and improvement* [Internet]. Sleepopolis. Sleepopolis; 2019. [citirano 30. lipnja 2024.]. Dostupno na: <https://sleepopolis.com/education/stages-sleep-cycles/>.
19. Dumitrescu C, Costea IM, Cormos AC, Semenescu A. Automatic detection of K-complexes using the Cohen class recursiveness and reallocation method and deep neural networks with EEG signals. *Sensors*. 2021;21.
20. Gompf HS, Anaclet C. The neuroanatomy and neurochemistry of sleep-wake control. *Current Opinion in Physiology*. 2020;15:143–51.
21. Schwartz J, Roth T. Neurophysiology of sleep and wakefulness: Basic science and clinical implications. *Current Neuropharmacology*. 2008;6:367–78.
22. Scammell TE, Arrigoni E, Lipton JO. Neural circuitry of wakefulness and sleep. *Neuron* 2017;93:747–65.
23. Karna B, Gupta V. *Sleep Disorder* [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. [citirano 30. lipnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560720/>.

24. American Psychiatric Association. What are sleep disorders? [Internet]. Psychiatry.org. 2020. [citirano 20. siječnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.psychiatry.org/patients-families/sleep-disorders/what-are-sleep-disorders>.
25. Roth T. Insomnia: definition, prevalence, etiology, and Consequences. *JCSM*. 2007;3(5):S7-10.
26. National Heart, Lung, and Blood Institute. Insomnia - What Is Insomnia? | NHLBI, NIH [Internet]. [www.nhlbi.nih.gov](http://www.nhlbi.nih.gov). 2022. [citirano 30. lipnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.nhlbi.nih.gov/health/insomnia>.
27. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groselj L, Ellis JG i sur.. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res*. 2017;26:675–700.
28. Ruppert E, Kilic-Huck U; et le Groupe consensus chronobiologie et sommeil de la Société française de recherche et médecine du sommeil (SFRMS). [Diagnosis and comorbidities of Circadian Rhythm Sleep Disorders]. *Presse Med*. 2018;47:969-76.
29. Kim JH, Elkhadem AR, Duffy JF. Circadian Rhythm Sleep-Wake disorders in older adults. *Sleep Med Clin*. 2022;17:241-52.
30. Maski K, Trotti LM, Kotagal S, Robert Auger R, Swick TJ, Rowley JA, i sur. Treatment of central disorders of hypersomnolence: an American Academy of Sleep Medicine systematic review, meta-analysis, and GRADE assessment. *JCSM*. 2021;17:1895-945.
31. Khan Z, Trotti LM. Central disorders of hypersomnolence: Focus on the narcolepsies and idiopathic hypersomnia. *chest*. 2015;148:262-73.
32. Trotti LM. Central Disorders of Hypersomnolence. *Continuum (Minneapolis)*. 2020;26:890-907.
33. Fleetham JA, Fleming JA. Parasomnias. *CMAJ*. 2014;186:E273-80.
34. Zaiwalla Z. Parasomnias. *Clin Med (Lond)*. 2005;5:109-12.
35. Howell MJ. Parasomnias: An updated review. *Neurotherapeutics*. 2012;9:753–75.
36. Merlino G, Gigli GL. Sleep-related movement disorders. *Neurol Sci*. 2012;33:491-513.
37. Gossard TR, Trotti LM, Videnovic A, St Louis EK. Restless legs syndrome: Contemporary diagnosis and treatment. *Neurotherapeutics*. 2021;18:140–55.

38. Drakatos P, Olaithe M, Verma D, Ilic K, Cash D, Fatima Y, i sur. Periodic limb movements during sleep: a narrative review. *J Thorac Dis.* 2021;13:6476-94.
39. Burman D. Sleep Disorders: Sleep-related breathing disorders. *FP Essent.* 2017;460:11-21.
40. Rana AM, Sankari A. Central Sleep Apnea. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. [citirano 30. lipnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK578199/>.
41. Casey KR, Cantillo KO, Brown LK. Sleep-related hypoventilation/hypoxemic syndromes. *Chest.* 2007;131:1936-48.
42. Slowik JM, Collen JF. Obstructive Sleep Apnea [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. [citirano 30. lipnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459252/>.
43. Spicuzza L, Caruso D, Di Maria G. Obstructive sleep apnoea syndrome and its management. *Ther Adv Chronic Dis.* 2015;6:273-85.
44. Surani S, Taweeseedt P. Obstructive sleep apnea: New perspective. *Medicina (Kaunas).* 2022;59:75.
45. Rundo JV. Obstructive sleep apnea basics. *Cleve Clin J Med.* 2019;86:2-9.
46. Foroughi M, Razavi H, Malekmohammad M, Adimi Naghan P, Jamaati H. Diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome in adults: A brief review of existing data for practice in Iran. *Tanaffos.* 2016;15:70-4.
47. Stansbury RC, Strollo PJ. Clinical manifestations of sleep apnea. *J Thorac Dis.* 2015 ;7:E298-310.
48. Kumar HV, Schroeder JW, Gang Z, Sheldon SH. Mallampati score and pediatric obstructive sleep apnea. *JCSM.* 2014;10:985-90.
49. Pace A, Iannella G, Rossetti V, Visconti IC, Gulotta G, Cavaliere C, i sur. Diagnosis of obstructive sleep apnea in patients with allergic and non-allergic rhinitis. *Medicina (Kaunas).* 2020;56:454.
50. Tan A, Yin JD, Tan LW, van Dam RM, Cheung YY, Lee CH. Using the Berlin questionnaire to predict obstructive sleep apnea in the general population. *JCSM.* 2017;13:427-32.

51. Yeghiazarians Y, Jneid H, Tietjens JR, Redline S, Brown DL, El-Sherif N, i sur. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;144:e56-e67.
52. Laratta CR, Ayas NT, Povitz M, Pendharkar SR. Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea in adults. *CMAJ*. 2017;189:E1481-8.
53. Včeva A, Đanić D, Hadžibegović A, Šimunjak B, Filipović B, Mihalj H, i sur. Smjernice za opstruktivnu apneju u spavanju Guidelines for obstructive sleep apnea. 2020;50:249-56.
54. Lance CG. Positive airway pressure: Making an impact on sleep apnea. *Cleve Clin J Med*. 2019 ;86:26-33.
55. Brown J, Yazdi F, Jodari-Karimi M, Owen JG, Reisin E. Obstructive sleep apnea and hypertension: Updates to a critical relationship. *Curr Hypertens Rep*. 2022;24:173-84.
56. Šimurina T, Palić M, Mraović B. Opstruktivska apneja tijekom spavanja i anestezija - Vrijeme je za buđenje Obstructive sleep apnea and anesthesia -Time to wake up!. 2017;47:107-18.
57. Yacoub M, Youssef I, Salifu MO, McFarlane SI. Cardiovascular disease risk in obstructive sleep apnea: An update. *J Sleep Disord Ther*. 2017;7:283.
58. Li YE, Ren J. Association between obstructive sleep apnea and cardiovascular diseases. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2022;54:882-92.
59. Faria A, Macedo A, Castro C, Valle E, Lacerda R, Ayas N, i sur. Impact of sleep apnea and treatments on cardiovascular disease. *Sleep Sci*. 2022;15:250-8.
60. Cao X, de Oliveira Francisco C, Bradley TD, Montazeri Ghahjaverestan N, Tarlo SM, Stanbrook MB, i sur. Association of obstructive apnea with thoracic fluid shift and small airways narrowing in asthma during sleep. *Nat Sci Sleep*. 2022;14:891-9.
61. Locke BW, Lee JJ, Sundar KM. OSA and chronic respiratory disease: Mechanisms and epidemiology. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19:5473.
62. Mahfouz R, Barchuk A, Obeidat AE, Mansour MM, Hernandez D, Darweesh M, i sur. The relationship between obstructive sleep apnea (OSA) and gastroesophageal reflux disease (GERD) in inpatient settings: A nationwide study. *Cureus*. 2022;14:e22810.



63. Wang X, Wright Z, Wang J, Song G. Obstructive sleep apnea is associated with an increased risk of developing gastroesophageal reflux disease and its complications. *J. Respir.* 2023;3:75–85.
64. Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:569-76.
65. 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.
66. Jehan S, Zizi F, Pandi-Perumal SR, Wall S, Auguste E, Myers AK, i sur. Obstructive sleep apnea and obesity: Implications for public health. *Sleep Med Disord.* 2017;1:00019.
67. Romero-Corral A, Caples SM, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Interactions between obesity and obstructive sleep apnea: implications for treatment. *Chest.* 2010;137:711-9.
68. Sapra A, Bhandari P. Diabetes mellitus [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. [citirano 30. lipnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551501/>.
69. Schmidt AM. Highlighting diabetes mellitus: The epidemic continues. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38:e1-e8.
70. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, i sur. IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157:107843.
71. Powers AC, Fowler MJ, Rickles MR. Diabetes Mellitus: Management and therapies. U: Loscalzo J, Fauci AS, Kasper DL, Huaser SL, Longo DL, J Larry Jameson. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 21. izdanje. New York: Mcgraw Hill;2022.
72. Muraki I, Wada H, Tanigawa T. Sleep apnea and type 2 diabetes. *J Diabetes Investig.* 2018 ;9:991-7.
73. Reutrakul S, Mokhlesi B. Obstructive sleep apnea and diabetes: A State of the Art Review. *Chest.* 2017;152:1070-86.

74. Polysomnography - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com); 2012. [citirano 30. lipnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/topics/psychology/polysomnography>.
75. Rundo JV, Downey R 3rd. Polysomnography. *Handb Clin Neurol*. 2019;160:381-92.
76. Gerstenslager B, Slowik JM. Sleep Study. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citirano 30. lipnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563147/>.
77. Mayo Clinic. Polysomnography (sleep study) - Mayo Clinic [Internet]. [Mayoclinic.org](http://Mayoclinic.org). 2018. [citirano 30. lipnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/polysomnography/about/pac-20394877>.
78. Park BK. The Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI) and associated factors in middle-school students: A cross-sectional study. *Child Health Nurs Res*. 2020;26:55-63.
79. Teng Y, Wang S, Wang N, Muhuyati. STOP-Bang questionnaire screening for obstructive sleep apnea among chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Med Sci*. 2018;14:971-8.
80. Pataka A, Kalamaras G, Daskalopoulou E, Argyropoulou P. Sleep questionnaires for the screening of obstructive sleep apnea in patients with type 2 diabetes mellitus compared with non-diabetic patients. *J Diabetes*. 2019;11:214-22.
81. Birhanu TT, Hassen Salih M, Abate HK. Sleep quality and associated factors among diabetes mellitus patients in a follow-up clinic at the University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital in Gondar, Northwest Ethiopia: A cross-sectional study. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:4859-68.
82. Mirghani H. Sleep quality effects on glycemic control among Sudanese patients with type 2 diabetes . A case-control study. *JMCS*. 2015 27;258–61.
83. Kuo CP, Lu SH, Huang CN, Liao WC, Lee MC. Sleep quality and associated factors in adults with type 2 diabetes: A retrospective cohort study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:3025.
84. Lecube A, Sánchez E, Gómez-Peralta F, Abreu C, Valls J, Mestre O, i sur. Global assessment of the impact of type 2 diabetes on sleep through specific questionnaires. A case-control study. *PLoS One*. 2016;11:e0157579.

85. Chen DM, Taporoski TP, Alexandria SJ, Aaby DA, Bejjani F, Krieger JE, et al. Altered sleep architecture in diabetes and prediabetes: findings from the Baependi Heart Study. *Sleep*. 2024 ;47:zsad229.
86. Johnson JM, Curtis F, Durrant SJ. Characterising the relationship between sleep stages and associated spectral power in diabetes. *Sleep Epidemiol.*, 2. 2022. doi: 10.1016/j.sleepe.2022.100048
87. Plantinga L, Rao MN, Schillinger D. Prevalence of self-reported sleep problems among people with diabetes in the United States, 2005-2008. *Prev Chronic Dis*. 2012;9:E76.
88. Surani S, Brito V, Surani A, Ghamande S. Effect of diabetes mellitus on sleep quality. *World J Diabetes*. 2015;6:868-73.
89. Barakat S, Abujbara M, Banimustafa R, Batiha A, Ajlouni K. Sleep quality in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Med Res*. 2019;11:261-6.
90. Fabbri M, Beracci A, Martoni M, Meneo D, Tonetti L, Natale V. Measuring subjective sleep quality: A Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 ;18:1082.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj:** Glavni cilj ovog istraživanja bio je istražiti kvalitetu spavanja u oboljelih od opstruktivne apneje tijekom spavanja koji imaju dijabetes melitus tip 2 te analizirati nalaz cjelonoćne polisomnografije.

**Ispitanici i metode:** Provedeno je presječno retrospektivno istraživanje u kojem je sudjelovalo 80 ispitanika (40 istraživačke i 40 kontrolne skupine) u dobi od 26 do 78 godina. Svi su ispitanici uključeni u istraživanje obrađeni u Centru za medicinu spavanja Kliničkog bolničkog centra Split u vremenskom razdoblju od 2013. do 2021. godine. Pacijenti su ispunili PSQI, ESS i STOP upitnike te im je obavljena dijagnostička pretraga cjelonoćne polisomnografije. Iz istraživanja su isključene osobe snimane na uređaju za cjelonoćnu poligrafiju, mlađi od 18 godina te oni s nedostatnim podacima. Kontrolna skupina je također formirana iz digitalne baze podataka Centra za medicinu spavanja, a sparena je sa istraživanom po stupnju OSA-e (AHI 5-14,9=blaga, 15-29,9=umjerena,  $\geq 30$ =teška), dobi, spolu te ITM-e.

**Rezultati:** Rizik za razvoj OSA-e mjeren STOP upitnikom ima značajno veći broj ispitanika u istraživanjima u odnosu na kontrolnu skupinu (38 (95%) u odnosu na 32 (80%),  $P=0,044$ ). Procjena prekomjerne dnevne pospanosti mjerene ESS ljestvicom ( $P=0,885$ ) te subjektivna procjena kvalitete i parametri higijene spavanja mjereni PSQI upitnikom ( $P=0,147$ ) nisu se statistički značajno razlikovali između ispitivanih skupina. Razdoblje budnosti nakon početka spavanja dobiveno cjelonoćnom polisomnografijom značajno je veće u ispitivanoj skupini u usporedbi sa kontrolnom (79,6 (55,8-104) prema 62,7 (36-83,6),  $P=0,028$ ), dok se vrijeme, trajanje i latencija spavanja nije značajno razlikovalo. Također, nije bilo značajne razlike u arhitekturi spavanja i učestalosti mikrobuđenja.

**Zaključak:** Ovo je istraživanje pokazalo kako oboljeli od šećerne bolesti tipa 2 imaju veći rizik za razvoj OSA-e mjeren STOP upitnikom te dulje razdoblje budnosti nakon početka spavanja u odnosu na OSA oboljele bez šećerne bolesti. U istraživanju nije pronađena značajna razlika u subjektivnoj procjeni kvalitete spavanja mjerene PSQI upitnikom te polisomnografskim parametrima trajanja, latencije te arhitekture spavanja između istraživane i kontrolne skupine.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** Sleep quality and overnight polysomnography findings in patients with obstructive sleep apnea and type 2 diabetes mellitus

**Objective:** The main objective of this study was to investigate the quality of sleep in patients with obstructive sleep apnea who have type 2 diabetes mellitus and to analyze the findings of overnight polysomnography.

**Participants and Methods:** A cross-sectional retrospective study was conducted involving 80 participants (40 in the research group and 40 in the control group) aged 26 to 78 years. All participants included in the study were processed at the Center for Sleep Medicine of the Clinical Hospital Center Split during the period from 2013 to 2021. Patients completed the PSQI, ESS, and STOP questionnaires and underwent diagnostic overnight polysomnography. Individuals recorded on a device for overnight polygraphy, those younger than 18 years, and those with insufficient data were excluded from the study. The control group was also formed from the digital database of the Center for Sleep Medicine and was matched with the research group by the level of OSA (AHI 5-14,9=mild, 15-29,9=moderate,  $\geq 30$ =severe), age, gender, and BMI.

**Results:** The risk for developing OSA measured by the STOP questionnaire is significantly higher in the study group compared to the control group (38 (95%) vs. 32 (80%),  $P=0.044$ ). The assessment of excessive daytime sleepiness measured by the ESS scale ( $P=0.885$ ) and the subjective assessment of sleep quality and sleep hygiene parameters measured by the PSQI questionnaire ( $P=0.147$ ) did not significantly differ between the groups. The wakefulness period after sleep onset obtained by overnight polysomnography is significantly higher in the study group compared to the control group (79.6 (55.8-104) vs. 62.7 (36-83.6),  $P=0.028$ ), while sleep time, duration, and latency did not significantly differ. There was also no significant difference in sleep architecture and the frequency of microarousals.

**Conclusion:** This study showed that patients with type 2 diabetes have a higher risk of developing OSA as measured by the STOP questionnaire and a longer wakefulness period after sleep onset compared to those with OSA without diabetes. The study did not find a significant difference in the subjective assessment of sleep quality measured by the PSQI questionnaire and polysomnographic parameters of sleep duration, latency, and architecture between the study and control groups.