Fenotipska obilježja žena oboljelih od opstrukcijske apneje tijekom spavanja

Vučković, Anđelika

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:501772

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-19**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Anđelika Vučković

FENOTIPSKA OBILJEŽJA ŽENA OBOLJELIH OD OPSTRUKCIJSKE APNEJE TIJEKOM SPAVANJA

Diplomski rad

Akademska godina:
2021./2022.

Mentor:
Izv. prof. dr. sc. Renata Pecotić, dr. med.

Split, srpanj 2022.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Anđelika Vučković

FENOTIPSKA OBILJEŽJA ŽENA OBOLJELIH OD OPSTRUKCIJSKE APNEJE TIJEKOM SPAVANJA

Diplomski rad

Akademska godina:
2021./2022.

Mentor:
Izv. prof. dr. sc. Renata Pecotić, dr. med.

Split, srpanj 2022.

ZAHVALA

Zahvaljujem se svojoj dragoj mentorici izv. prof. dr. sc. Renati Pecotić na nesebičnoj pomoći, susretljivost i savjetima pri pisanju ovog rada.

Najveća zahvala ide mojoj obitelji, mami Anki, tati Natku, braći Dariu i Franu i sestri Viti što su omogućili da dospijem do svog cilja te velikoj podršci tijekom ovog putovanja. Bez njih ne bih bila tu gdje sam sada.

Zahvaljujem se prijateljima i kolegama uz koje su godine studiranja bile lakše. Hvala Bruni i Marku na razumijevanju i podršci te prijateljskim savjetima.

Zahvaljujem se mome didi Ivanu i mojoj Dadi, koji su uvijek vjerovali u mene. Vjerujem da bi sada bili veoma ponosni.

SADRŽAJ

1. UVOD 1

1.1. Neurofiziologija spavanja 2

1.2. Poremećaji spavanja 4

1.2.1. Opstrukcijska apneja tijekom spavanja 5

1.2.1.1. Epidemiologija OSA 5

1.2.1.2. Etiologija OSA 6

1.2.1.3. Patofiziologija OSA u žena 6

1.2.1.4. Klinička slika i dijagnosticiranje OSA 7

1.2.1.5. Liječenje OSA 9

1.3. Žene i OSA 10

1.4. Povezanost dentalne medicinske struke i medicine spavanja 11

2. CILJ ISTRAŽIVANJA 14

3. ISPITANICI I POSTUPCI 16

3.1. Organizacija i opis istraživanja 17

3.2. Ispitanici 17

4. REZULTATI 19

5. RASPRAVA 27

6. ZAKLJUČCI 31

7. POPIS CITIRANE LITERATURE 33

8. SAŽETAK 37

9. SUMMARY 39

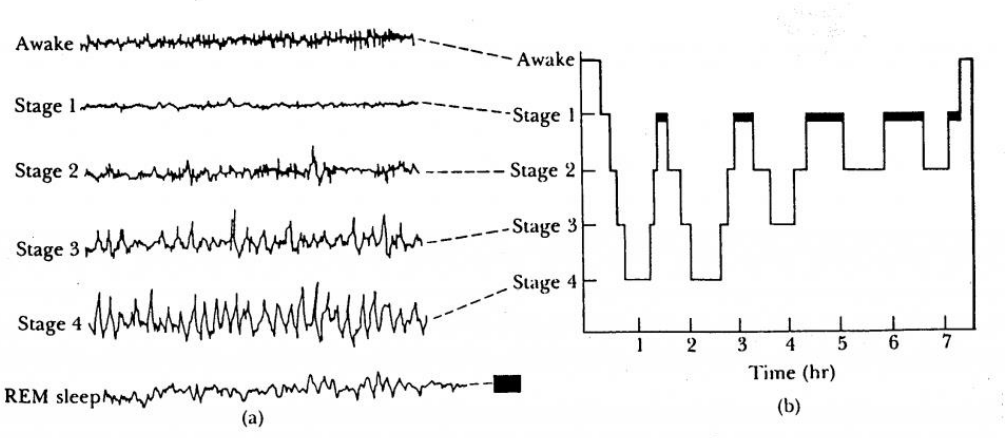
10. ŽIVOTOPIS 41

1. UVOD

1.1. Neurofiziologija spavanja

Spavanje se definira kao privremeni prekid svjesnih reakcija na vanjske podražaje, dok se elektrofiziološki stanje spavanja opisuje pojavom specifičnih moždanih valova. Spavanje nije rezultat smanjene moždane aktivnosti već je mozak za vrijeme spavanja aktivan onoliko koliko je aktivan kada su ljudi budni (1). Sa stajališta liječnika spavanje se smatra temeljem promjena ponašanja praćenih fiziološkim promjenama kao i promjenama moždane električne aktivnosti, a čovjek gotovo trećinu svog života provede spavajući (2). Spavanje je besvjesno stanje iz kojeg se moguće probuditi na vanjske podražaje (3).

Snimka električnih zapisa s površine mozga ili vanjske površine glave naziva se elektroencefalogram (EEG), a promjene koje se zabilježe snimanjem odraza postsinaptičkih potencijala kortikalnih neurona jesu moždani valovi. Za vrijeme budnosti s usmjerenom pozornosti pojavljuju se visokofrekventni beta-valovi, dok mirno stanje opuštene budnosti označavaju alfa-valovi. Tijekom različitih stadija spavanja pojavljuju se specifični valovi poput dominantne aktivnosti tijekom spavanja kao što su theta valovi ali i vretena spavanja (odnosno vretenasto oblikovani alfa-valovi) te delta-valovi, kada frekvencija EEG dosegne frekvenciju od jednog do tri vala u sekundi. U REM stadiju spavanja pojavljuju se visokofrekventni, nepravilni valovi, koji upućuju na živčanu aktivnost slično izgledu zapisa u budnom stanju (3).



Slika 1. EEG prikaz stanja budnosti te stadija spavanja (a). Prikaz arhitekture spavanja (b). Preuzeto sa interneta: Spavanje i snovi, Istraži me. Dostupno na: https://www.istrazime.com/kognitivna-psihologija/spavanje-i-snovi/.

Čovjek svake noći prolazi kroz dva glavna stadija spavanja koje se naizmjenice ponavljaju kako slijedi (3):

1) stadij spavanja sa brzim pokretima očiju (engl. Rapid Eye Movement, REM)
2) stadij spavanja bez brzih pokreta očiju (engl. Non-rapid Eye Movement, non-REM).

Non-REM spavanje uključuje tri stadija: N1, N2, N3 prema najnovijoj klasifikaciji Američkog udruženja za medicinu spavanja (engl. American Academy for Sleep Medicine, AASM) (4). Stadiji od N1 do N3 smatraju se spavanjem bez brzih pokreta očiju (non-REM), pri čemu je svaki stadij karakteriziran specifičnim elektroencefalografskim (EEG) obilježjima kao i dubinom spavanja, počevši od plićeg stadija spavanja (N1) preko dubljeg stadija spavanja (N2) do najdubljeg stadija spavanja (N3). Većina non-REM stadija provodi se u N2 stadiju spavanja, te iznosi više od 50% vremena spavanja u ukupnoj duljini spavanja tijekom noći (4).

Najveći dio sporovalnog non-REM spavanja (N3) odvija se tijekom prve trećine noći, a to je duboko, mirno spavanje tijekom početnih sati spavanja koje je povezano sa smanjenjem perifernog vaskularnog tonusa i mnogih drugih vegetativnih funkcija tijela. Tijekom sporovalnog stadija spavanja dolazi do smanjenja sistemskog arterijskog tlaka, frekvencije i amplitude disanja i intenziteta bazalnog metabolizma za 10 do 30 %. REM spavanje se za razliku od non-REM spavanja pojavljuje periodično i čini približno 20 do 25% vremena spavanja odraslih osoba. Pojedina razdoblja REM spavanja traju od 5 do 30 minuta, a pojavljuju se približno svakih 90 minuta te je njihova zastupljenost najveća u posljednjoj trećini noći. REM spavanje je aktivan oblik spavanja, povezan sa sanjanjem i aktivnim tjelesnim mišićnim pokretima, iz kojeg je teže probuditi čovjeka osjetnim podražajima. Tijekom te faze spavanja mozak je veoma aktivan, gotovo kao u budnosti, te se pomoću EEG-a bilježe moždani valovi slični onima koji se pojavljuju u budnom stanju. Stoga taj oblik spavanja još nazivamo i paradoksalno spavanje (2, 3).

1.2. Poremećaji spavanja

Međunarodna klasifikacija poremećaja spavanja 3 (engl. International Classification of Sleep Disorders, ICSD-3) definira kriterije za dijagnozu više od 80 različitih poremećaja spavanja koji se mogu svrstati u sedam glavnih kategorija :

- Nesanica
- Poremećaji disanja vezani uz spavanje
- Poremećaji hipersomnolencije
- Cirkadijani poremećaji ritma spavanja i budnosti
- Parasomnija
- Poremećaji pokreta povezani sa spavanjem
- Ostali poremećaji spavanja (5)

Poremećaji disanja tijekom spavanja predstavljaju važnu skupinu poremećaja spavanja poglavito s obzirom na učestalost u populaciji te se prema ICSD-3 dijele se na slijedeće skupine :

- Opstrukcijska apneja tijekom spavanja (engl. Obstructive Sleep Apnea, OSA)
- Sindrom centralne apneje tijekom spavanja (engl. *Central Sleep Apnea Syndrom*, CSA)
- Poremećaj hipoventilacije tijekom spavanja
- Poremećaj hipoksemije tijekom spavanja (5)

Među četiri skupine poremećaja disanja tijekom spavanja opstrukcijska apneja tijekom spavanja (engl. Obstructive sleep apnea, OSA) najvažniji je poremećaj disanja tijekom spavanja. Pa ipak, unatoč velikoj učestalosti često se ne dijagnosticira i ne liječi što može dovesti do ozbiljnih zdravstvenih posljedica poput arterijske hipertenzije, zatajivanja srca, srčanog i moždanog udara, metaboličkog sindroma i šećerne bolesti tipa 2 (6). Posebnu zabrinutost izaziva činjenica da je rizik za prometne nesreće u ljudi s opstrukcijskom apnejom tijekom spavanja čak sedam puta veći zbog pospanosti tijekom vožnje (7). Glavno patofiziološko obilježje OSA su ponavljane epizode djelomičnog i/ili potpunog zatvaranja gornjih dišnih putova tijekom spavanja, što posljedično dovodi do prestanka disanja koje traje i više od 10 sekundi te je praćen desaturacijom od 3% i više (8, 9). Upravo djelomična ili potpuna opstrukcija gornjeg dišnog puta u kombinaciji sa značajnim desaturacijama predstavlja glavni patofiziološki okidač za brojne neželjene ishode i dugoročne posljedice posebno onda kada OSA nije pravovremeno dijagnosticirana i liječena.

1.2.1. Opstrukcijska apneja tijekom spavanja

OSA spada u poremećaje disanja tijekom spavanja kod kojeg se javlja djelomični ili potpuni zastoj disanja za vrijeme spavanja, smanjenje prosječne zasićenosti hemoglobina kisikom u krvi praćene kratkotrajnim budnostima i/ili mikrobuđenjima tijekom noći koje narušava cjelovitost ciklusa spavanja. Osim zastoja disanja tijekom spavanja kojih pacijent najčešće nije svjestan pa stoga i najčešće taj simptom doznamo iz heteroanamneze partnera koji dijeli sobu tijekom spavanja s pacijentom, od ostalih simptoma se još pojavljuje hrkanje tijekom noći te prekomjerna dnevna pospanost tijekom dana praćena jutarnjom glavoboljom (10).

Pojam apneja tijekom spavanja označava potpuni gubitak zraka za vrijeme spavanja, dok je hipopneja definirana smanjenjem protoka zraka u gornjem dišnom putu tijekom spavanja ≥ 30 %, a oba događaja bivaju praćena smanjenom zasićenošću krvi kisikom od 3% i više te posljedičnog nakupljanja ugljikovog dioksida u sistemskoj cirkulaciji (11, 12).

Težina OSA izračunava se temeljem prosječnog broja apneja i hipopneja tijekom spavanja po satu spavanja, što se naziva apneja-hipopneja indeks (engl. Apnea-Hypopnea Index, AHI), a određuje se dijagnostičkom pretragom koja predstavlja zlatni standard u dijagnostici poremećaja disanja tijekom spavanja, a naziva se cjelonoćna polisomnografija. Temeljem AHI vrijednosti OSA je klasificirana kao blaga OSA (AHI = 5-14), umjerena OSA (AH I= 15-30) i teška OSA (AHI > 30) (13).

1.2.1.1. Epidemiologija OSA

Prema istraživanjima, OSA je u brojnim zemljama svijeta ozbiljan javnozdravstveni problem (14). Procjenjuje se da primjerice 24% odraslih muškaraca i 9% žena ima neki oblik poremećaja disanja tijekom spavanja. Od toga se za 4% muškaraca i 2% žena vjeruje da imaju OSA povezanu sa prekomjernom dnevnom pospanošću (13). U nedavno objavljenom sustavnom preglednom radu Senaratna CV i sur. u slučaju da je AHI>5 ukupna populacijska prevalencija kretala se od 9% do 38% i bila je viša u muškaraca (15). Istraživanje je ukazalo na podatak da se vrijednost AHI povećavao s dobi te je u nekim starijim skupinama vrijednost AHI≥5 pronašla u čak 90% muškaraca i 78% u žena. Daljnjim povećanjem stupnja AHI na vrijednosti ≥15, prevalencija se u općoj odrasloj populaciji kretala se od 6% do 17%, čak 49% u starijoj dobi. Prevalencija OSA također je bila veća u pretilih muškaraca i žena te je zaključeno da starija dob, muški spol i viši indeks tjelesne mase povećavaju prevalenciju OSA (15).

1.2.1.2. Etiologija OSA

Pretilost je najvažniji čimbenik rizika za OSA u odraslih osoba (13). Masno tkivo na jeziku povećano je u pretilih osoba stoga je povećana vjerojatnost nastanka OSA, dok gubitak tjelesne mase poboljšava simptome OSA, iako je mehanizam poboljšanja još uvijek nepoznat (16). Osim pretilosti, kraniofacijalne abnormalnosti te promjene u strukturi gornjih dišnih puteva imaju važnu ulogu u nastanku OSA. Rizik za OSA povećavaju i endokrini poremećaji, pa se OSA češće pojavljuje u pacijenata sa hipotireozom i akromegalijom (13).

Istraživanja pokazuju da se OSA češće pojavljuje u muškaraca, nego u žena, dijelom zbog razlika u anatomiji i respiracijskim funkcionalnim komponentama. Postoje spolne razlike u prijavljenim simptomima, što može dovesti do podatka da se zbog manje specifičnih simptoma OSA bolesti u žena ona manje i rjeđe dijagnosticira (17). Manje je vjerojatno da će žene prijaviti hrkanje (za usporedbu, muškarci imaju veći intenzitet hrkanja pa će u žena zbog manjeg intenziteta hrkanja izostati heteroanamnestički podatak o zamijećenim zastojima disanja tijekom spavanja) (17). Skup simptoma koje žene primjerice češće prijavljuju su prekomjerni dnevni umor, nedostatak energije, nesanica, jutarnje glavobolje, poremećaja raspoloženja i noćne more u usporedbi s muškarcima (17). Ulaskom u razdoblje menopauze, spolna razlika ima tendenciju smanjivanja, što nam pokazuje ulogu fiziološkog razdoblja menopauze u žena u fenotipskim obilježjima OSA-e (18). Uz pojavu menopauze u žena, kao čimbenik rizika koji može utjecati na nastanak i razvoj OSA je i genetska predispozicija (19). Spolni hormoni mogu dovesti do razlika u funkciji gornjih dišnih putova i respiracijskoj stabilnosti. Ograničeni dostupni podaci upućuju na to da, iako je učestalost i težina OSA blaža u žena, posljedice mogu biti slične ili gore, osobito u žena koje imaju veći rizik od hipertenzije, anksioznosti i depresije (17, 20). Istraživanja pokazuju da na pojavu OSA u žena utjecaj može imati i trudnoća te policistični jajnici (21).

1.2.1.3. Patofiziologija OSA u žena

Smatra se da je opstrukcijska apneja tijekom spavanja prvenstveno problem anatomskih promjena gornjih dišnih puteva. Različite kraniofacijalne abnormalnosti te taloženje masnog tkiva u gornjem dišnom putu sužavaju promjer lumena gornjih dišnih puteva što za posljedicu ima povećan rizik od kolapsa gornjih dišnih puteva poglavito tijekom spavanja kada se tonus mišića fiziološki smanjuje (22). Osim anatomskih promjena u gornjem dišnom putu istraživanja ukazuju i na moguće promjene u neuronskim mrežama koje kontroliraju disanje tijekom budnosti i spavanja, a nalaze se u produljenoj moždini (23).

Većina ljudi nakon mikrobuđenja hiperventilira, što dovodi do promjena u razini kisika i ugljikova dioksida u arterijskoj krvi što može potaknuti negativne posljedice (22).

Zadnjih godina, unatoč sve većoj sklonosti žena ka pretilosti, veliku važnost u učestalijem nastanku OSA u muškaraca ima razlika preraspodjele masti među spolovima. Distribucija masti u stražnjim dijelovima gornjih dišnih puteva u žena nije izražena kao i u muškaraca, što dovodi do manje učestalosti OSA u žena. Istraživanja pokazuju da žene koje boluju od poremećaja disanja tijekom spavanja imaju smanjene razine estrogena i/ili progesterona (20). Također prevalencija OSA u žena u postmenopauzi koje ne primaju hormonsku nadomjesnu terapiju značajno je veća u usporedbi s onima koje su na nadomjesnoj hormonskoj terapiji (20). Rowley i sur. potvrđuju da estrogen/progesteron smanjuju prag za apneju te osjetljivost na hipoksiju i hiperkapniju, što dovodi do smanjenja nestabilnosti disanja, što nam objašnjava činjenicu da je OSA manje zastupljena u žena prije ulaska u menopauzu (20).

Pacijenti u kojih OSA prevladava u REM-stadiju spavanja su obično mlađe žene koje imaju skraćeno vrijeme spavanja, smanjenu učinkovitost spavanja te skraćeno trajanje REM-stadija (24). Smanjena aktivnost genioglosalnih mišića u REM-stadiju, smanjen nagon za disanje, teža hipoksija u kombinaciji s povećanom simpatičkom aktivnosti tijekom REM-stadija spavanja dovode do hipoteze da događaji tijekom ove faze imaju klinički značaj (24). Unatoč fiziološkim i polisomnografskim razlikama, brojna istraživanja o prevalenciji OSA u REM ili NREM stadijima spavanja nisu pokazale razlike u pospanosti, ishodima bolesti i kvaliteti života (24).

Zabilježeno je da se kao posljedica OSA mogu pojaviti popratne bolesti kao što su arterijska hipertenzija, cerebrovaskularni inzult, šećerna bolest tipa 2, depresija, astma, gastroezofagealna refluksna bolest (GERB), angina pectoris (25).

1.2.1.4. Klinička slika i dijagnosticiranje OSA

Pacijenti koji boluju od OSA često imaju isprekidano spavanje stoga pate od brojnih noćnih i dnevnih simptoma. Najčešći noćni simptom je hrkanje, a uz hrkanje se pojavljuju i iznenadna buđenja s osjećajem gušenja, nemirno spavanje, noćne more i nesanica (26). Dnevne simptome karakterizira pojačana dnevna pospanost, jutarnje glavobolje, kronični osjećaj umora, smanjena sposobnost koncentracije te promjene u ponašanju, koji nastaju kao posljedica poremećaja tijekom spavanja. Veliku ulogu u samom prijavljivanju simptoma i

postavljanju sumnje na prisutnost apneje ima partner s kojim pacijent spava u zajedničkom krevetu ili sobi (26).

Greenberg-Dotan i sur. otkrili su da žene koje boluju od OSA češće imaju komorbiditete poput kardiovaskularnih bolesti i dijabetesa (20). Istraživanja pokazuju da se u žena oboljelih od OSA češće pojavljuju i demencija te kognitivni poremećaji, a također je uočena korelacija između kognitivnih poremećaja i povećane desaturacije kisikom tijekom apneičnih i hipopneičnih događaja u žena (20).

Dijagnoza OSA temelji se na prisutnosti karakterističnih kliničkih simptoma i objektivnih dokaza OSA. Fizikalni nalazi su prilično nespecifični, a uključuju pretilost, sužene gornje dišne puteve, povećani opseg vrata, retrognatiu, pregriz, makroglosiju te indeks tjelesne mase (ITM) $\geq$ 30 kg/m^2. Za procjenu rizika za OSA osmišljeno je više različitih upitnika poput, Berlinskog upitnika, STOP i STOP-Bang upitnika koji s velikom specifičnošću i osjetljivošću mogu prepoznati pacijente s povećanim rizikom za OSA (13). Nadalje, prekomjerna dnevna pospanost vrlo je čest dnevni simptom u pacijenata s OSA, stoga se u procjeni učestalosti toga simptoma OSA koristi Epworthova ljestvica pospanosti koja je zajedno sa STOP upitnikom prevedena i validirana na hrvatskom jeziku (27).

Pospanost je kao simptom u žena oboljelih od OSA najviše izražen u trećem ili četvrtom desetljeću života. Što se tiče pospanosti za vrijeme vožnje, žene češće prijavljuju pospanost kao suvozačice u automobilu, dok je u muškaraca pospanost češće zabilježena za vrijeme samostalne vožnje (28). Istraživanja pokazuju da je među mlađim ženama izražena smanjena kvaliteta spavanja te da postoji visoka razina jutarnje pospanosti (29).
Nadalje, češće su prijavljivale prekomjernu dnevnu pospanost te očekivale da će biti pospanije od muškaraca tijekom dana (29). Ženama je obično potrebno više vremena da zaspu te provode više vremena u sporovalnom dubokom spavanju od muškaraca (30). Žene često imaju problema sa spavanjem tijekom trudnoće, osobito tijekom trećeg tromjesečja kada su simptomi OSA češći. Poremećaji spavanja nastavljaju se i nakon poroda, kada razina hormona padne. Ova nagla promjena hormona, zajedno s odgojem novorođenčeta, može pogoršati kvalitetu spavanja i pogoršati dnevnu pospanost (30).

Zlatni standard za postavljanje dijagnoze OSA je zapis cjelonoćne polisomnografije. Cjelonoćno polisomnografsko snimanje analizira razne parametre, uključujući

elektroencefalogram i elektrookulogram za određivanje stadija spavanja, elektromiogram, elektrokardiogram, protok zraka kroz dišne puteve, pulsnu oksimetriju, hrkanje, položaj tijela pri spavanju te pomake nogu te se provodi u ovlaštenim Centrima i Laboratorijima za poremećaje spavanja (26, 31).

Kriteriji koji se smatraju klinički značajnim jesu potpuni zastoji disanja tijekom spavanja (apneje) u trajanju od 10 sekundi i/ili djelomično smanjenje protoka zraka u gornjem dišnom putu od 50% (hipopneja) te da su oba događaja i apneje i hipopneje praćene smanjenjem zasićenosti krvi kisikom od najmanje 3%, koje u EEG zapisu mogu biti praćene mikrobuđenjima (32). Za sada je AHI glavna varijabla ishoda analize zapisa cjelonoćne polisomnografije s pomoću kojeg se postavlja dijagnoza bolesti (AHI>5) kao i stupanj bolesti (blaga, umjerena, teška OSA) koji određuje propisivanje primjerenog načina liječenja OSA.

1.2.1.5. Liječenje OSA

OSA je poremećaj kojeg je važno pravovremeno prepoznati te dijagnosticirati, kako bi se na vrijeme moglo započeti s liječenjem, jer sa sobom može donijeti brojne komplikacije i neželjene posljedice (33).

Liječenje OSA je multidisciplinarno, a u prvom redu se odnosi na promjene životnih navika te smanjenje tjelesne mase, jer je pojavnost OSA često povezana sa prekomjernom tjelesnom masom (33). Pacijentima se također savjetuje smanjiti konzumiranje alkohola, jer alkohol u pacijenata sa primarnim hrkanjem može dovesti do većeg broja ponavljanih apneja i/ili hipopneja zbog miorelaksirajućeg učinka na tonus mišića, a u pacijenata koji boluju od OSA može dovesti do pogoršanja simptoma bolesti (34).

Nadalje od suportivnih mjera pacijentima se savjetuje provođenje mjera za poboljšanje navika spavanja i što kvalitetnije spavanje s obzirom da kratko spavanje može pogoršati simptome OSA. Vrlo važan savjet je i izbjegavanje konzumiranja lijekova poput benzodijazepina koji djeluju opuštajuće na mišićni tonus, što može dovesti do povećanog rizika od kolapsa gornjih dišnih puteva tijekom spavanja (34). Važan je i položaj tijela tijekom spavanja, pa se pacijentima preporuča izbjegavanje spavanja na leđima, jer u tom položaju najčešće dolazi do zastoja disanja tijekom spavanja (34).

U svih pacijenata sa dijagnosticiranom blagom ili umjerenom OSA ($5 \geq AHI \leq 30$) i u pacijenata s primarnim hrkanjem u kojih nije dijagnosticirana OSA prva metoda izbora za liječenje jesu intraoralne udlage koje spadaju u domenu doktora dentalne medicine (35). Intraoralnim udlagama mijenja se struktura gornjih dišnih puteva te se sprječava zastoj disanja tijekom spavanja (35). Prema načinu djelovanja možemo ih podijeliti u dvije skupine - udlage koje

pomiču donju čeljust u prednji položaj (engl. Mandibular Advancement Device, MAD) i tzv. podizač jezika (engl. Tongue Retaining Device, TRD) (35).

Liječenje kontinuiranim pozitivnim tlakom u gornjim dišnim putevima pomoću uređaja za potpomognuto disanje (engl. continuous positive airway pressure, CPAP) metoda je izbora u pacijenata kojima je dijagnosticirana teška OSA (AHI>30). Uređaj za potpomognuto disanje pomoću kontinuiranog pozitivnog tlaka sprječava kolaps gornjih dišnih puteva održavajući ih prohodnima te osigurava neometano disanje tijekom spavanja (26).

Terapija CPAP-om dovodi do smanjenja povišenog arterijskog tlaka, smanjene pojave kardiovaskularnih događaja, smanjuje prekomjernu dnevnu pospanost i rizik od nastanka prometnih nesreća te povećava kvalitetu života (26, 35). Klinički je dokazana najbolja učinkovitost liječenja ako se uređaj koristi tijekom svake noći barem 4 sata (35).

Kirurško liječenje koristi se za ublažavanje simptoma te sprječavanje nastanka neželjenih komplikacija OSA (2). Kirurško liječenje prvenstveno je usmjereno korekciji anatomskih deformacija koje ometaju prohodnost gornjih dišnih puteva. Opisani su različiti kirurški zahvati, uključujući uvulopalatofaringoplastiku, maksilomandibularnu osteotomiju te traheotomiju kao krajnju metodu (13).

1.3. Žene i OSA

Neprepoznavanje jasne kliničke slike i specifičnosti u razlikama simptoma između spolova, može dovesti do neprepoznate dijagnoze OSA u žena (17). Žene rjeđe prijavljuju hrkanje kao simptom poremećaja disanja tijekom spavanja, dok se češće žale na dnevni umor, nedostatak energije, nesanicu, jutarnje glavobolje, poremećaje raspoloženja i prisutnost noćnih mora tijekom spavanja, što dovodi do pretpostavke da je u žena oboljelih od OSA više narušena kvaliteta života u usporedbi s muškarcima. Također, žene koje boluju od OSA češće prijavljuju bolovanje i otežano obavljanje poslova u odnosu na žene koje ne boluju od poremećaja disanja tijekom spavanja. Nadalje, rizik za OSA povećan je u žena koje boluju od endokrinoloških poremećaja, uključujući i hipertireozu koja se češće javlja u žena. U žena koje boluju od OSA povećan je rizik od nastanka koronarne bolesti srce te šećerne bolesti tipa 2, koje nastaju kao posljedica poremećaja disanja tijekom spavanja (17).

Razlike u manifestaciji simptoma osobito su izražene tijekom trudnoće, dojenja i menopauze (17). OSA u trudnica može povećati rizik od hipertenzije tijekom trudnoće što udvostručuje rizik od preeklampsije i prijevremenog poroda u trudnica (36). Učestalost OSA u žena se udvostručuje nakon menopauze, jer prijelazom u menopauzu se smanjuje aktivnost mišića gornjih dišnih puteva te dolazi do povećanog nakupljanja masnog tkiva u području vrata, što

pridonosi smanjenoj prohodnosti gornjih dišnih puteva (17). Također, žene u menopauzi koje primaju nadomjesnu hormonsku terapiju rjeđe obolijevaju od OSA u odnosu na žene u menopauzi koje nisu na nadomjesnoj hormonskoj terapiji zbog zaštitnog utjecaja estrogena i/ili progesterona koji smanjuju prag za apneju (17).
Istraživanja pokazuju da pretilost u žena u menopauzi ima veći utjecaj na stupanj OSA u odnosu na muškarce, što ukazuje i na važnost gubitka tjelesne mase u terapiji OSA kako bi se spriječio nastanak metaboličkih poremećaja koji mogu biti povezani uz OSA (37).

1.4. Povezanost dentalne medicinske struke i medicine spavanja

Medicina spavanja predstavlja relativno novo područje u kliničkoj medicini koje se unatrag dvadesetak godina intenzivno razvija. Riječ je o multidisciplinarnom području kliničke medicine koje okuplja stručnjake različitih grana biomedicinskih ali i prirodnih i tehničkih znanosti koji zajedno razvijaju nove dijagnostičke i terapijske modalitete za ljude koji pate od različitih poremećaja spavanja. Važnu ulogu u timu ima i doktor dentalne medicine s obzirom na činjenicu da u svakodnevnoj praksi doktori dentalne medicine rade pregled orofacijalnog područja čije promjene mogu povećati rizik za razvoj poremećaja disanja tijekom spavanja (38). Upravo rad Lobbezzo i sur. ukazuje da doktori dentalne medicine ne doprinose samo u ranom prepoznavanju i liječenju poremećaja disanja tijekom spavanja nego i drugih relativno čestih poremećaja spavanja koji se poput bruksizma, hipersalivacije, kserostomije i gastroezofagealne refluksne bolesti (38).
Područje dentalne medicine spavanja uključuje dijagnostiku i liječenje poremećaja spavanja u domeni doktora dentalne medicine. Tako je primjerice 2008. godine Američka akademija za dentalnu medicinu spavanja (engl. American Academy of Dental Sleep Medidine, AADSM) formulirala je sljedeću definiciju ove discipline (39): *"Dentalna medicina spavanja je područje dentalne prakse koje se fokusira na upotrebu terapije oralnim pomagalima za liječenje poremećaja disanja tijekom spavanja, uključujući hrkanje i OSA."*

Međutim, budući da dentalna medicina spavanja uključuje više od poremećaja disanja povezanih sa spavanjem, 2016. godine predložena je sljedeća alternativna definicija (40): *"Dentalna medicina spavanja je disciplina koja se bavi proučavanjem oralnih i maksilofacijalnih uzroka i posljedica problema povezanih sa spavanjem."*
Doktori dentalne medicine imaju važnu ulogu u liječenju pacijenata koji boluju od OSA intraoralnim udlagama, koje se koriste u pacijenata sa blagom i umjerenom OSA. Intraoralne udlage koje koriste doktori dentalne medicine jesu – udlage koje pomiču donju čeljust u

prednji položaj (engl. Mandibular Advancement Device, MAD) i tzv. podizač jezika (engl. Tongue Retaining Device, TRD). Podizač jezika nije se pokazao učinkovitim u liječenju pacijenata s opstrukcijom apnejom, dok su MAD udlage danas sve više korištene kao terapijsko sredstvo u liječenju OSA (35). MAD udlage uzrokuju protruziju i stabilizaciju donje čeljusti kako bi osigurali prohodnost gornjih dišnih puteva (41). Postoje konfekcijske tzv. „boil and bite“ udlage koje su poluprilagodljive i nisu udobne za korištenje te individualne, prilagodljive „custommade“ udlage koje se izrađuju na temelju individualnog otiska gornje i donje čeljusti za svakog bolesnika (35). Uz podjelu na individualne i konfekcijske, MAD udlage mogu se podijeliti i na titracijske, s mehanizmom koji omogućava minimalni pomak pri protruziji donje čeljusti, te na udlage bez mogućnosti titracije, kod kojih je donja čeljust uvijek u istom položaju, a kao najučinkovitije su se pokazale udlage koje omogućuju titraciju tijekom liječenja (35).

Slika 2. Silensor intraoralna udlaga za liječenje apneje. Preuzeto sa interneta: SleepPro. Dostupno na: https://www.sleeppro.eu/silensor-verstelbare-snurkbeugel.html.

Uloga doktora dentalne medicine nije ograničena samo na izradu pomagala MAD, nego i u preventivnom prepoznavanju simptoma i čimbenika rizika za OSA-u, poput vrlo glasnog

hrkanja, pretjeranog umora i prekomjerne dnevne pospanosti i jutarnjih glavobolja neposredno nakon buđenja. Osim toga, doktor dentalne medicine može procijeniti prohodnost intraoralnog dišnog puta identificirajući veliki jezik, povećane krajnike i retrognatičnu mandibulu. Nadalje, obraćanjem pozornosti na specifične kombinacije tegoba i simptoma, poput visokog arterijskog tlaka, pretilosti i prekomjernog nakupljanja masti u predjelu vrata, također može doprinijeti pravovremenom postavljanju dijagnoze OSA upućivanjem rizičnih pacijenata na pregled u ovlaštene centre i laboratorije (38).

Važno je napomenuti da unatoč činjenici da je u prijašnjim istraživanjima dokazana pouzdanost primjene visoko specifičnih upitnika probira za pacijente s povećanim rizikom za OSA poput Berlinskog upitnika i STOP-BANG upitnika još uvijek se traže novi instrumenti za probir rizičnih pacijenata u praksi oralne zdravstvene zaštite, stoga su potrebna dodatna istraživanja (38).

Doktori dentalne medicine u budućnosti će dati jedinstveni doprinos dijagnostici i liječenju poremećaja spavanja. U nedavno objavljenom znanstvenom radu Lobbezzo i sur. zaključeno je da će dentalna medicina spavanja u budućnosti postati sve važnija te da nije prolaznog karaktera nego neizmjerno važna disciplina koja će biti važan partner somnolozima u cilju bolje kvalitete zaštite zdravlja pacijenata s poremećajima spavanja (38).

Posebno valja istaknuti činjenicu da bi s obzirom na dokaze iz dosadašnjih istraživanja posebnu pozornost valjalo usmjeriti na rano prepoznavanje simptoma apneje u žena srednje i poglavito starije životne dobi s obzirom na činjenicu da se veća učestalost OSA može očekivati u žena starije životne dobi (17).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog istraživanja je ustanoviti povezanost antropometrijskih i demografskih obilježja žena sa stupnjem opstrukcijske apneje tijekom spavanja.

Hipoteza je da će žene koje imaju veći opseg vrata, struka i bokova ujedno imati veći stupanj opstrukcijske apneje tijekom spavanja mjeren s pomoću AHI, te veću razinu prekomjerne dnevne pospanosti procijenjenu prema Epworthovoj ljestvici pospanosti.

3. ISPITANICI I POSTUPCI

3.1. Organizacija i opis istraživanja

Provedeno je retrospektivno presječno kliničko istraživanje. Obrađeni su podatci prikupljeni iz digitalne arhive Centra za medicinu spavanja Kliničkog bolničkog centra Split i Medicinskog fakulteta u Splitu. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu (Klasa 003-08/22-03/0003, Ur. br. 2181-198-03-04-22-0028).

3.2. Ispitanici

U istraživanje je uključeno 205 ispitanica koji su u Centru za medicinu spavanja obavili cjelonoćnu polisomnografiju (uređajima Alice 5LE, Philips Respironics, Eindhoven, Nizozemska). Tijekom cjelonoćne polisomnografije ispitanicama se snimala elektroencefalografija (EEG), elektrookulografija (EOG), elektrokardiografija (EKG), elektromiografija (EMG) mišića brade i donjih ekstremiteta obostrano, mjerio se protok zraka kroz nos, pulsna oksimetrija, hrkanje, pokreti prsnog koša i abdomena, te elektromiografija (EMG) donjih ekstremiteta obostrano. Sve ispitanice koje su sudjelovale u istraživanju su bile starije od 18 godina, imale su dijagnosticiranu OSA (AHI>5), a cijeli uzorak ispitanica je s obzirom na dob bio podijeljen u dvije skupine mlađe od 55 godina (N=60, 30%) te starije od 55 godina (N=145, 70%). Sve ispitanice su prije snimanja cjelonoćne polisomnografije ispunile STOP upitnik za procjenu rizika za OSA (engl. Snoring, Tiredness, Observed apnea, high blood Pressure) i upitnik za procjenu prekomjerne dnevne pospanosti (Epworthova ljestvica pospanosti). STOP upitnik sastoji se od četiri pitanja koja se odnose na hrkanje, dnevni umor, prestanak disanja tijekom spavanja i povećani arterijski tlak na koje ispitanik odgovara sa DA ili NE. Ukoliko ispitanica na dva ili više pitanja odgovori potvrdnim odgovorom u STOP upitniku, smatra se da ima povećan rizika za OSA (33). Epworthova ljestvica pospanosti je upitnik koji služi za subjektivnu procjenu dnevne pospanosti u svakodnevnim uobičajenim situacijama (sjedenje i čitanje, gledanje televizije, sjedenje na sastanku na kojem osoba aktivno ne sudjeluje, vožnja u automobilu duže od jednog sata kao putnik, sjedenje nakon obroka bez pijenja alkoholnog pića, sjedenje i pričanje s nekim, sjedenje u automobilu u gužvi nekoliko minuta, ležanje i odmaranje u dnevnom boravku).
Ispitanica na pitanja odgovara s jednim od ponuđenih odgovora koji se boduju na Likertovoj ljestvici od 0 do 3, a odnose se na sljedeće odgovore: 0 – nemam potrebu za spavanjem, 1 – imam blagu potrebu za spavanjem, 2 – imam umjerenu potrebu za spavanjem, 3 – imam neodoljivu potrebu za spavanjem. Najmanja vrijednost iznosi 0, najveća vrijednost iznosi 24,

a ukupni rezultat se dobije zbrajanjem pojedinih odgovora. Ukupan zbroj veći od 9 označava visoku razinu dnevne pospanosti.

Statistička analiza

Vrijednosti kontinuiranih varijabli prikazane su kao srednja vrijednost ± standardna devijacija, dok su kategorijske varijable prikazane kao cijeli broj i postotak. Za statističku obradu korišten je računalni program Microsoft Excel. Za usporedbu kontinuiranih varijabli između ispitivane i kontrolne skupine korišten je t-test za neovisne uzorke, dok je za kategorijske varijable korišten hi-kvadrat test. Razina statističke značajnosti postavljena je na $P < 0,05$.

Odluka o korištenju parametrijske analize u metodama temeljila se na nekoliko parametara. Iako naši uzorci nisu prošli Shapiro-Wilko test normalnosti, naša odluka da koristimo parametrijsku analizu temeljila se na izvješćima koja pokazuju da bi se, s povećanim brojem ispitanika, mogla postići odgovarajuća kontrola pogreške tipa I čak i u izrazito iskrivljenim populacijama (Nguyen i sur., 2016.). Nakon pregleda dobne distribucije, odlučili smo provesti parametrijsku analizu s obzirom na to da je normalnost pretpostavke podataka narušena u našim uzorcima zbog pozitivne asimetrije podataka u desnom repu distribucija. Zbog homoskedastičnosti varijanci, kao i zbog male vjerojatnosti susreta sa stvarnim podacima koji su normalno raspoređeni i male vjerojatnosti za nepostojanje odstupanja te ukupne veličine uzorka blizu 200, odlučili smo se za parametrijsku analizu.

4. REZULTATI

U istraživanju je sudjelovalo ukupno 205 ispitanica oboljelih od OSA prosječne životne dobi 58,7±10,8 godina čije su osnovne demografske značajke prikazane u Tablici 1. Od ukupno 205 žena 145 (70%) žena je bilo starije dobne skupine ≥ 55 godina, dok je 60 (30%) žena bilo mlađe dobne skupine < 55 godina.

Žene starije dobne skupine bile su niže (164,1±10,9 vs. 169,9±7,3 cm, P<0,001), imale su manju masu (81,6±16,7 vs. 88,6±25,4 kg, P=0,022) i bile su manje pospane (6,6±4,9 vs. 8,2±5,6, P=0,049, Tablica 1.) u odnosu na žene mlađe dobne skupine.

Tablica 1. Demografske i antropometrijske značajke ispitanica s obzirom na dob

Varijable	**Ukupno N=205**	**Mlađi <55 godina N=60**	**Stariji ≥55 godina N=145**	***P****
Dob (godine)	58,7±10,8	45,67±8,4	64,09±5,9	<0,001
Visina (cm)	165,8±10,3	169,9±7,3	164,1±10,9	<0,001
Masa (kg)	83,6±19,9	88,6±25,4	81,6±16,7	0,022
ITM (kg/m²)[a]	30,6±9,7	30,2±9,2	30,9±9,9	0,643
Opseg vrata (cm)	37,2±3,8	37,3±4,4	37,2±3,6	0,965
Opseg struka (cm)	101,1±16,7	99,2±20,2	102,0±15,0	0,369
Opseg bokova (cm)	112,1±13,4	114,9±14,4	111,1±13,0	0,139
ESS zbroj[b]	7,1±5,2	8,2±5,6	6,6±4,9	0,049
STOP[c], N (%) Ima rizik Nema rizik	171 (83) 34 (17)	48 (80) 12 (20)	123 (85) 22 (15)	0,523[†]

Vrijednosti su prikazane kao srednja vrijednost ± standardna devijacija ili kao brojevi (postotci)

[*]Studentov t-test

[†]hi-kvadrat test

[a]ITM indeks tjelesne mase

[b]ESS Epworthova ljestvica pospanosti (engl. *Epworth Sleepiness Scale*)

[c]STOP upitnik za procjenu rizika za opstrukcijsku apneju tijekom spavanja (engl. ***S**noring, **T**iredness, **O**bserved apnea, high blood **P**ressure*)

Kada se analizirao udio pojedinih kroničnih bolesti u žena oboljelih od OSA rezultati istraživanja pokazuju da je statistički značajno veća bila učestalost arterijske hipertenzije u starijoj skupini ispitanica u odnosu na mlađu (61% vs. 39%, *P*=0,007, Tablica 2.). U ostalim kroničnim bolestima, poput šećerne bolesti tipa 2, depresije, astme i GERB-a nije pronađena značajna razlika u učestalosti tih bolesti s obzirom na dob, Tablica 2.

Tablica 2. Popratne bolesti u žena oboljelih od opstrukcijske apneje tijekom spavanja, N (%)

Kronične bolesti	**Mlađe <55 godina N=60 (30)**	**Starije ≥55 godina N=145 (70)**	***P****
Arterijska hipertenzija	22 (39)	86 (61)	0,007
Šećerna bolest tip 2	8 (14)	16 (11)	0,809
Depresija	10 (18)	17 (12)	0,419
Astma	8 (16)	14 (10)	0,577
GERB†	25 (44)	54 (39)	0,625

Vrijednosti su prikazane kao srednja vrijednost ± standardna devijacija ili kao brojevi (postotci)

*hi-kvadrat test

†Gastroezofagealna refluksna bolest

Podatci iz zapisa cjelonoćne polisomnografije u žena oboljelih od OSA s obzirom na dob pokazuju da iako postoji trend većeg stupnja apneje u starijoj dobnoj skupini u odnosu na mlađu, razlike u AHI vrijednosti u najnižoj desaturaciji između te dvije dobne skupine nisu pronađene. Isto tako nije pronađena ni značajna razlika u arhitekturi spavanja ili pak položaju tijela tijekom spavanja, Tablica 3.

Tablica 3. Podatci iz zapisa cjelonoćne polisomnografije u žena oboljelih od opstrukcijske apneje tijekom spavanja s obzirom na dob

Varijable	**Mlađe <55 godina N=60 (30%)**	**Starije ≥55 godina N=145 (70%)**	***P****
AHI	24,2±25,6	27,1±20,9	0,387
AHI REM	35,4±24,9	36,5±22,2	0,752
AHI NON-REM	21,7±26,3	25,1±21,6	0,347
MIN	81,4±15,6	78,6±13,9	0,219
DESAURACIJA (%)			
Stadij N1 (%)	3,1±3,3	4,0±5,2	0,203
Stadij N2 (%)	72,0±10,4	72,8±9,7	0,579
Stadij N3 (%)	9,6±7,7	9,1±7,7	0,650
REM (%)	15,3±7,0	14,1±6,2	0,219
Lijevi bok (min)	109,4±92,6	81,6±85,9	0,042
Desni bok (min)	47,8±60,5	42,3±71,0	0,606
Leđa (min)	214,3±105,6	220,6±120,3	0,738
Prsa (min)	13,6±32,0	13,0±35,7	0,905

Vrijednosti su prikazane kao srednja vrijednost ± standardna devijacija ili kao brojevi (postotci)

*Studentov t-test

Kada se analiziralo demografske i antropometrijske značajke žena oboljelih od OSA s obzirom na stupanj bolesti rezultati istraživanja pokazuju da su žene koje su imale teži stupanj OSA bile starije (61,7±9,0 vs. 54,8±11,6 godine , *P*<0,001), imale su veću masu (89,0±22,2 vs. 77,0±13,8 kg, *P*<0,001), veći ITM (32,1±7,4 vs. 28,8±11,7 kg/m², *P*=0,015) veći opseg vrata (38,6±4,0 vs. 35,7±2,9, *P*<0,001) i veći opseg struka (106,9±16,5 vs. 94,2±14,0, *P*<0,001, Tablica 4.) u odnosu na žene koje su imale blagi do umjereni stupanj OSA. Žene koje su oboljele od težeg stupnja OSA ujedno prema rezultatima STOP upitnika imale su značajno veći rizik procijenjen s pomoću STOP upitnika u odnosu na žene s blagom do umjerenom OSA (*P*=0,012, Tablica 4.).

Tablica 4. Demografske i antropometrijske značajke ispitanica s obzirom na stupanj OSA

Varijable	**Blaga do umjerena OSA N=90**	**Teška OSA N=115**	***P****
Dob (godine)	54,8±11,6	61,7±9,0	<0,001
Visina (cm)	165,3±13,5	166,3±6,7	0,516
Masa (kg)	77,0±13,8	89,0±22,2	<0,001
ITM (kg/m²)[a]	28,8±11,7	32,1±7,4	0,015
Opseg vrata	35,7±2,9	38,6±4,0	<0,001
Opseg struka	94,2±14,0	106,9±16,5	<0,001
Opseg bokova	109,7±10,6	114,1±15,1	0,057
STOP[b], N (%)			
Ima rizik	67 (75)	103 (90)	0,012[†]
Nema rizik	22 (25)	12 (10)	

Vrijednosti su prikazane kao srednja vrijednost ± standardna devijacija ili kao brojevi (postotci)

[*]Studentov t-test

[†]hi-kvadrat test

[a]ITM indeks tjelesne mase

[b]STOP upitnik za procjenu rizika za opstrukcijsku apneju tijekom spavanja (engl. ***S****noring,* ***T****iredness,* ***O****bserved apnea, high blood* ***P****ressure*)

Kada se analiziraju rezultati zapisa cjelonoćne polisomnografije u žena oboljelih od OSA s obzirom na stupanj OSA rezultati našeg istraživanja pokazuju da se u arhitekturi spavanja žene koje su oboljele od težeg stupnja OSA imale značajno veći udio stadij N1 spavanja (4,5±5,4 vs. 2,9±3,5 %, *P*=0,017), značajno veći udio stadij N2 spavanja (74,5±9,8 vs. 70,1±9,6 %, *P*=0,002), značajno manji udio stadij N3 spavanja (7,6±7,0 vs. 11,3±8,2 %, *P*<0,001) i značajno manji udio REM stadija spavanja (13,4±6,6 vs. 15,7±6,2 %, *P*=0,013, Tablica 5.) u odnosu na žene koje su imale blagu do umjerenu OSA. S obzirom na najnižu zabilježenu desaturaciju žene koje su imale veći stupanj OSA imale su zabilježenu značajno nižu desaturaciju (73,0±17,5 vs. 85,9±9,9 %, *P*<0,001, Tablica 5.) u odnosu na žene koje su imale blagu do umjerenu OSA. Žene koje su oboljele od teške OSA imale su značajno veći udio opstrukcijskih apneja (105,4±110,1 vs. 13,4±12,3, *P*<0,001), veći udio centralnih apneja

(7,5±14,4 vs. 2,2±3,7, *P*<0,001), veći udio mješovitih apneja (12,8±30,5 vs. 1,7±2,3, *P*<0,001) i veći udio hipopneja (133,5±81,0 vs. 42,1±18,5, *P*<0,001, Tablica 5.) u odnosu na žene koje su imale blagu do umjerenu OSA.

Što se tiče razlika u položaju tijela tijekom spavanja rezultati istraživanja pokazuju da ne postoji značajna razlika u trajanju spavanja u pojedinim položajima tijela između žena oboljelih od teške OSA i žena oboljelih od blage do umjerene OSA, Tablica 5. Žene koje su oboljele od teške OSA imale su značajno veću učestalost arterijske hipertenzije (*P*<0,001, Tablica 5.) i također značajno veću učestalost šećerne bolesti tip 2 (*P*=0,014, Tablica 5.) u odnosu na žene s blagom do umjerenom OSA. U ostalim kroničnim bolestima poput depresije, astme i GERB-a nisu pronađene značajne razlike između žena oboljelih od OSA s obzirom na stupanj bolesti (Tablica 5).

Tablica 5. Podatci iz zapisa cjelonoćne polisomnografije u žena oboljelih od opstrukcijske apneje tijekom spavanja s obzirom na stupanj OSA

	Blaga do umjerena OSA N=90	**Teška OSA N=115**	***P***
Cjelonoćna polisomnografija			
Stadij N1(%)	2,9±3,5	4,5±5,4	0,017
Stadij N2(%)	70,1±9,6	74,5±9,8	0,002
Stadij N3(%)	11,3±8,2	7,6±7,0	<0,001
REM	15,7±6,2	13,4±6,6	0,013
Min	85,9±9,9	73,0±17,5	<0,001
DESATURACIJA (%)			
Opstrukcijska apneja(N)	13,4±12,3	105,4±110,1	<0,001
Centralna apneja(N)	2,2±3,7	7,5±14,4	<0,001
Mješovita apneja(N)	1,7±2,3	12,8±30,5	<0,001
Hipopneja(N)	42,1±18,5	133,5±81,0	<0,001
Položaj tijela u spavanju			
Lijevi bok(min)	95,4±84,4	85,4±92,0	0,423
Desni bok(min)	44,1±58,3	43,8±74,9	0,970
Leđa(min)	205,3±104,6	229,1±123,3	0,174
Prsa(min)	17,8±42,7	9,6±26,1	0,094
Kronične bolesti			
Arterijska hipertenzija	33(39)	73 (66)	<0,001
Dijabetes tip 2	4 (5)	19 (17)	0,014
Depresija	9 (10)	17 (15)	0,384
Astma	6 (7)	16 (14)	0,148
GERB	30 (35)	48 (44)	0,206

5. RASPRAVA

Rezultati ovog istraživanja pokazuju da je među ispitanicama koje su bile na dijagnostičkoj cjelonoćnoj polisomnografiji te kojima je dijagnosticirana opstrukcijska apneja tijekom spavanja veći udio žena starije životne dobi. Ujedno, žene koje su oboljele od težeg stupnja OSA bile su starije, imale su veću tjelesnu masu, veći indeks tjelesne mase, veći opseg vrata i veći opseg struka u odnosu na ispitanice s blagim ili umjerenim stupnjem OSA. Nadalje, u žena oboljelih od težeg stupnja OSA bila je veća učestalost arterijske hipertenzije i šećerne bolesti tipa 2 u odnosu na ispitanice oboljele od blagog ili umjerenog stupnja OSA.

Opstrukcija apneja tijekom spavanja najvažniji je poremećaj disanja tijekom spavanja (6), a glavni predisponirajući čimbenici rizika za nastanak OSA su pretilost, starija životna dob, muški spol, veći indeks tjelesne mase, veći opseg vrata i menopauza u žena (42).

Istraživanja pokazuju da postoje razlike u prijavljenim simptomima između muškaraca i žena što vjerojatno ovisi o spolnim hormonima ali i nekim fiziološkim različitostima muškog i ženskog spola kako u anatomskoj građi tako i u parametrima respiracijske fiziologije (17,20). Žene češće prijavljuju nespecifične simptome za poremećaje disanja tijekom spavanja, uključujući glavobolju, umor, depresiju, anksioznost, nesanicu i isprekidano spavanje u odnosu na muškarce (20). Stoga, pacijentice koje prijave nespecifične simptome imaju veću predispoziciju za nastanak OSA što ukazuje na potrebu provođenja daljnjih specifičnih testova u Centrima i laboratorijima za medicinu spavanja kako bi što ranije ustanovili dijagnozu OSA.

Nadalje, rezultati ovog istraživanja pokazuju da ispitanice sa težim stupnjem OSA među antropometrijskim pokazateljima imaju veću masu, veći indeks tjelesne mase, veći opseg vrata i struka u odnosu na ispitanice sa blagim do umjerenim stupnjem OSA, što ukazuje na važnost fizikalnog pregleda s ciljem pravovremenog dijagnosticiranja OSA. Dosadašnja istraživanja pokazuju da distribucija masnog tkiva ima ulogu u stupnju težine OSA u ispitanica (24). Tako se u žena prije menopauze pojavljuje periferni obrazac distribucije masnog tkiva, dok se pojavom menopauze u žena distribucija masnog tkiva preraspodjeljuje u područje vrata, što smanjuje lumen gornjih dišnih puteva te otežava protok zraka tijekom spavanja kada je tonus mišića fiziološki smanjen. Stoga je za pacijentice u menopauzi češći nalaz većeg opsega vrata, struka te veći indeks tjelesne mase što ide u prilog težem stupnju OSA u žena (17, 24).

Istraživanja pokazuju da se razlike između spolova u prevalenciji OSA smanjuju s povećanjem dobi, uglavnom kao rezultat izrazitog povećanja prevalencije i težine poremećaja disanja tijekom spavanja u žena nakon menopauze (17). Stoga se pretpostavlja da ženski spolni hormoni imaju zaštitni učinak na prohodnost gornjih dišnih puteva. Hormon

progesteron poznati je respiratorni stimulans koji povećava odgovore kemoreceptora na hiperkapniju i hipoksiju te se pokazalo da povećava tonus mišića gornjih dišnih putova (43). Razina progesterona se smanjuje nakon menopauze što dovodi do veće učestalosti OSA u žena starije životne dobi (43).

Prema Epworthovoj ljestvici pospanosti rezultati našeg istraživanja pokazuju da su žene starije životne dobi manje pospane u odnosu na žene mlađe životne dobi. Prethodna istraživanja dokazala su da je pospanost kao simptom OSA u žena najviše izražen u trećem ili četvrtom desetljeću života (28). Također među mlađim ženama izražena je smanjena kvaliteta spavanja i visoka razina jutarnje pospanosti (29). Moguće da i neki društveni i socijalni čimbenici poput bračnog statusa, zaposlenosti, broja djece (poglavito malih beba) može utjecati na navike spavanja i kvalitetu spavanja te i bez prisutnih kroničnih komorbiditeta može pogodovati razvoju prekomjerne dnevne pospanosti koja kao simptom zasigurno zaslužuje pozornost. Posebno u slučaju da uz navedene čimbenike žena boluje od kroničnih i metaboličkih bolesti ili je pak na hormonskoj nadomjesnoj terapiji tada je teško razlučiti što više ili manje utječe na simptom prekomjerne dnevne pospanosti koju je tada teže selektivno povezati s poremećajima disanja tijekom spavanja (17, 18, 37).

Glavni ograničavajući čimbenik za naše istraživanje bio je relativno mali broj pacijentica podvrgnutih dijagnostičkom postupku cjelonoćne polisomnografije u Centru za medicinu spavanja Split. Od ukupno 205 ispitanica, 60 ispitanica je bilo mlađe < 55 godina stoga je kao ograničavajući čimbenik bio je i manji udio žena mlađe životne dobi. Nadalje nismo imali podatke o potencijalnom korištenju hormonske nadomjesne terapije, zaposlenosti i broju djece što su prepoznati čimbenici koji mogu utjecati na kvalitetu spavanja, razinu dnevne pospanosti kao i pojavnost poremećaja disanja tijekom spavanja.

Zaključno je važno još jednom istaknuti da pojavnost OSA u žena karakteriziraju nespecifični simptomi u odnosu na muškarce zbog čega je važno osvijestiti navedeni problem među različitim liječnicima i stručnjacima koji skrbe o zdravlju žena pa tako i među doktorima dentalne medicine čija je uloga u medicini spavanja važna kao dio multidisciplinarnog pristupa poremećajima spavanja.

Uloga doktora dentalne medicine dolazi do izražaja posebno zbog dugoročnog odnosa pacijenta i doktora dentalne medicine te redovitog dugogodišnjeg praćenja pacijenta (44). Odgovarajućom suradnjom između doktora dentalne medicine i specijalista medicine spavanja, somnologa, teži se detaljnom anamnezom i fizikalnim pregledima pacijenta što ranije uspostaviti dijagnoza OSA kako bi se na vrijeme moglo započeti s terapijom i time

spriječiti nastanak komplikacija i neželjenih posljedica koje mogu narušiti kvalitetu života pacijenta.

6. ZAKLJUČCI

Rezultati istraživanja pokazali su kako:

1. Među ispitanicama kojima je dijagnosticirana OSA veći je udio žena starije životne dobi.
2. Ispitanice koje su oboljele od težeg stupnja OSA bile su starije, imale veću tjelesnu masu, veći indeks tjelesne mase, veći opseg vrata i veći opseg struka.
3. Ispitanice starije životne dobi bile su manje pospane od ispitanica mlađe životne dobi.
4. Ispitanice oboljele od težeg stupnja OSA imale su veću učestalost arterijske hipertenzije i šećerne bolesti tipa 2 od ispitanica oboljelih od blagog ili umjerenog stupnja OSA.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, Lamantia A-S, Mooney RD i sur. Neuroscience. 6. izdanje. New York Oxford University Press; 2019.
2. Davorin Đanić, Pavo Filaković, Drago Prgomet. Opstruktivna apneja tijekom spavanja. Zagreb: Medicinska Naklada; 2021.
3. Guyton AC, Hall JE, ur. Medicinska fiziologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2017.
4. Patel AK, Reddy V, Araujo JF. Physiology, Sleep Stages. StatPearls Publishing; 2022.
5. Sateia MJ. International Classification of Sleep Disorders-third edition: highlights and modifications. Chest. 2014;146:1387–94.
6. Gottlieb DJ, Punjabi NM. Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea: A Review. JAMA. 2020;323:1389–400.
7. McCall CA, Watson NF. Sleepiness and Driving. Sleep Med Clin. 2019;14:469–78.
8. Patel SR. Obstructive Sleep Apnea. Annals of Internal Medicine. 2019;171:ITC81–96.
9. Opstruktivna apneja [Internet]. Split: Placebo; 2010 [citirano 25. svibnja 2022.]. Dostupno na: http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/pulmologija/apneja-usnu/opstruktivna-apneja.
10. Đogaš Z, Valić M, Pecotić R i sur. Poremećaji disanja tijekom spavanja. Liječ Vjesn. 2008;130:69-77.
11. Spooner A. Obstructive Sleep Apnea: A Hidden Health Crisis. DLS, LLC. 2020;4:172.
12. Zhang Z, Qi M, Hügli G, Khatami R. The Challenges and Pitfalls of Detecting Sleep Hypopnea Using a Wearable Optical Sensor: Comparative Study. JMIR. 2021;23:24171.
13. Kabir A, Ifteqar S, Bhat A. Obstructive Sleep Apnea in Adults. Hosp Pract. 2013;41:57–65.
14. Rundo JV. Obstructive sleep apnea basics. Cleve Clin J Med. 2019;86:2–9.
15. Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC i sur. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. Sleep Med Rev. 2017;34:70–81.
16. Wang SH, Keenan BT, Wiemken A, Zang Y, Staley B, Sarwer DB i sur. Effect of Weight Loss on Upper Airway Anatomy and the Apnea-Hypopnea Index. The Importance of Tongue Fat. Am J Respir Crit Care Med. 2020;201:718–27.
17. Bonsignore MR, Saaresranta T, Riha RL. Sex differences in obstructive sleep apnoea. Eur Respir Rev. 2019;28:190030.
18. Perger E, Mattaliano P, Lombardi C. Menopause and Sleep Apnea. Maturitas. 2019;124:35-38.
19. Redline S, Tishler PV. The genetics of sleep apnea. Sleep Med Rev. 2000;4:583-602.

20. Ayub S, Won CH. Obstructive Sleep Apnea in Women. J Sleep Med. 2019;16:75–80.
21. Martínez-García MÁ, Labarca G. Obstructive sleep apnea in women: scientific evidence is urgently needed. J Clin Sleep Med. 2022;18:1-2.
22. Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. Lancet. 2014;383:736-47.
23. Kubin L. Neural Control of the Upper Airway: Respiratory and State-Dependent Mechanisms. Compr Physiol. 2016;6:1801-50.
24. Zinchuk AV, Gentry MJ, Concato J, Yaggi HK. Phenotypes in obstructive sleep apnea: A definition, examples and evolution of approaches. Sleep Med Rev. 2017;35:113-23.
25. Kryger MH, Roth T, Dement WC. Principles and Practice of Sleep Medicine. 6. izdanje. Oxford: Elsevier Health Sciences; 2015.
26. Pavliša G, Puretić H, Džubur F, Samaržija M. Opstruktivna apneja u spavanju i arterijska hipertenzija. Medix. 2018;09:198-203.
27. Pecotic R, Dodig IP, Valic M, Ivkovic N, Dogas Z. The evaluation of the Croatian version of the Epworth sleepiness scale and STOP questionnaire as screening tools for obstructive sleep apnea syndrome. Sleep Breath. 2012;16:793-802.
28. Drakatos P, Ghiassi R, Jarrold I, Harris J, Abidi A, Douiri A i sur. The use of an online pictorial Epworth Sleepiness Scale in the assessment of age and gender specific differences in excessive daytime sleepiness. J Thorac Dis. 2015;7:897-902.
29. Putilov AA, Sveshnikov DS, Bakaeva ZB, Yakunina EB, Starshinov YP, Torshin VI i sur. Differences between male and female university students in sleepiness, weekday sleep loss, and weekend sleep duration. J Adolesc. 2021;88:84-96.
30. Pacheco D, Callendar E. Women and Sleep [Internet]. Sleep Foundation. 2021 [citirano 4.srpnja 2022.]. Dostupno na: https://www.sleepfoundation.org/women-sleep.
31. Laratta CR, Ayas NT, Povitz M, Pendharkar SR. Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea in adults. CMAJ. 2017;189:E1481-E1488.
32. Malhotra RK, Kirsch DB, Kristo DA, Olson EJ, Aurora RN, Carden KA i sur.; American Academy of Sleep Medicine Board of Directors. Polysomnography for Obstructive Sleep Apnea Should Include Arousal-Based Scoring: An American Academy of Sleep Medicine Position Statement. J Clin Sleep Med. 2018;14:1245-7.
33. Chung F, Elsaid H. Screening for obstructive sleep apnea before surgery: why is it important? Curr Opin Anaesthesiol. 2009;22:405-11.
34. Bassetti CL, Dogas Z, Peigneux P. Sleep Medicine Textbook. Regensburg: European Sleep Research Society; 2014.

35. Galić T. Ishodi liječenja bolesnika s opstrukcijskom apnejom tijekom spavanja intraoralnom udlagom [doktorska disertacija]. Split: Sveučilište u Splitu Medicinski fakultet; 2015.
36. Pavlova M, Sheikh LS. Sleep in women. Semin Neurol. 2011;31:397-403.
37. Kritikou I, Basta M, Tappouni R, Pejovic S, Fernandez-Mendoza J, Nazir R, Shaffer ML, Liao D, Bixler EO, Chrousos GP, Vgontzas AN. Sleep apnoea and visceral adiposity in middle-aged male and female subjects. Eur Respir J. 2013;41:601-9.
38. Lobbezoo F, de Vries N, de Lange J, Aarab G. A Further Introduction to Dental Sleep Medicine. Nat Sci Sleep. 2020;12:1173-9.
39. About dental sleep medicine. [Internet]. Home - American Academy of Dental Sleep Medicine. 2008 [citirano 9. srpnja 2022]. Dostupno na: https://www.aadsm.org/.
40. Lobbezoo F, Aarab G, Wetselaar P, Hoekema A, de Lange J, de Vries N. A new definition of dental sleep medicine. J Oral Rehabil. 2016;43:786-90.
41. Ramar K, Dort LC, Katz SG, Lettieri CJ, Harrod CG, Thomas SM i sur. Clinical Practice Guideline for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Snoring with Oral Appliance Therapy: An Update for 2015. J Clin Sleep Med. 2015;11:773-827.
42. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. Proc Am Thorac Soc. 2008;5:136-43.
43. Wimms A, Woehrle H, Ketheeswaran S, Ramanan D, Armitstead J. Obstructive Sleep Apnea in Women: Specific Issues and Interventions. Biomed Res Int. 2016;2016:1764837.
44. Rogers RR, Remmers J, Lowe AA, Cistulli PA, Prinsell J, Pantino D. History of Dental Sleep Medicine. J Dental Sleep Med. 2014;1:67-74.

8. SAŽETAK

Cilj: Istražiti povezanost antropometrijskih i demografskih obilježja žena sa stupnjem opstrukcijske apneje tijekom spavanja, nakon cjelonoćne polisomnografije.

Materijali i metode: U istraživanju je sudjelovalo 205 ispitanica kojima je načinjena cjelonoćna polisomnografija u Centru za medicinu spavanja Split. Ispitivanu skupinu činile su pacijentice starije od 18 godine kojima je dijagnosticirana opstrukcijska apneja tijekom spavanja (AHI>5) koje su bile podijeljene u dvije skupine, mlađe od 55 godina (N=60, 30%), i starije od 55 godina (N=145, 70%). Ispitanice su subjektivno procijenile prekomjernu dnevnu pospanosti s pomoću Epworthove ljestvice pospanosti.

Rezultati: Žene starije životne dobi bile su značajno manje pospane od žena mlađe životne dobi (6,6±4,9 vs. 8,2±5,6, *P*=0,049). Također, značajno je veća bila učestalost arterijske hipertenzije u starijoj skupini ispitanica u odnosu na mlađu (61% vs. 39%, *P*=0,007). Ujedno, žene koje su oboljele od težeg stupnja OSA bile su starije (61,7±9,0 vs. 54,8±11,6 godine, *P* <0,001), imale su veću masu (89,0±22,2 vs. 77,0±13,8 kg, *P*<0,001), veći ITM (32,1±7,4 vs. 28,8±11,7 kg/m², *P*=0,015) veći opseg vrata (38,6±4,0 vs. 35,7±2,9, *P*<0,001) i veći opseg struka (106,9±16,5 vs. 94,2±14,0, *P*<0,001) u odnosu na ispitanice s blagim ili umjerenim stupnjem OSA. Nadalje, u žena oboljelih od težeg stupnja OSA bila je veća učestalost arterijske hipertenzije (66% vs. 39%, *P*<0,001) i šećerne bolesti tipa 2 (17% vs. 5%, *P*=0,014) u odnosu na ispitanice oboljele od blagog ili umjerenog stupnja OSA.

Zaključak: Žene koje su oboljele od težeg stupnja OSA bile su značajno starije, imale su veću tjelesnu masu, veći indeks tjelesne mase, veći opseg vrata i veći opseg struka u odnosu na žene s blagom do umjerenom OSA što ukazuje na važnost antropometrijskih čimbenika na stupanj OSA u žena. Isto tako žene starije životne dobi bile su manje pospane od žena mlađe životne dobi. Premda se OSA više povezuje uz muški spol što se smatra jednim od čimbenika rizika za OSA, rezultati ovog istraživanja ukazuju da i žene obolijevaju od OSA poglavito žene starije životne dobi zbog čega se u probiru i ranom prepoznavanju OSA ne smije zanemariti ženski spol.

9. SUMMARY

Diploma Thesis Title: Phenotypic characteristics of women suffering from obstructive sleep apnea.

Objectives: This study aimed to establish the connection between the anthropometric and demographic characteristics of women with the severity of obstructive sleep apnea combined with the findings of the whole night polysomnography.

Materials and methods: The study involved 205 subjects who performed full-length polysomnography at the Sleep Medicine Center Split. Patients diagnosed with obstructive sleep apnea (AHI>5), who were older than 18 years, were recruited in study group, who were divided into two groups, one group were women younger than 55 years (N=60, 30%), and the other group were women older than 55 years (N=145, 70%). Subjects subjectively assessed excessive daytime sleepiness using the Epworth sleepiness scale.

Results: Older women had significantly less excessive daytime sleepiness than younger women (6.6±4.9 vs 8.2±5.6, P=0.049). Also, the frequency of arterial hypertension was significantly higher in the older group of subjects compared to the younger group of subjects (61% vs 39%, P=0.007). Women who suffered from the severe stage of OSA were older (61.7±9.0 vs 54.8±11.6 years, P<0.001), had a higher mass (89.0±22.2 vs 77.0±13.8 kg, P<0.001), higher BMI (32.1±7.4 vs 28.8±11.7 kg/m², P=0.015), higher neck circumference (38.6± 4.0 vs 35.7±2.9, P<0.001) and greater waist circumference (106.9±16.5 vs 94.2±14.0, P<0.001) compared to subjects suffered from the mild or moderate OSA. Furthermore, in women suffering from a severe stage of OSA, there was a higher frequency of arterial hypertension (66% vs 39%, P<0.001) and type 2 diabetes (17% vs 5%, P=0.014) compared to subjects suffering from the mild or moderate OSA.

Conclusion: Women who suffered from severe OSA were significantly older, had higher body mass, higher body mass index, and higher neck circumference and waist circumference compared to women with mild or moderate OSA, which indicates the importance of anthropometric factors on the stage of OSA in the woman. Likewise, older women had less excessive daytime sleepiness than younger women. Although OSA is more associated with the male gender, which is considered one of the risk factors for OSA, the current study results indicate that women also suffer from OSA. In addition, the female gender should not be neglected in the screening and early recognition of OSA.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI:

Ime i prezime: Anđelika Vučković

Državljanstvo: hrvatsko

Datum i mjesto rođenja: 21. svibnja 1998. godine, Sinj

Elektronička pošta: andjelika.v@gmail.com

OBRAZOVANJE:

- 2004. – 2012. Osnovna škola fra Pavla Vučkovića, Sinj
- 2006. – 2015. Tečaj engleskog jezika, Škola stranih jezika, Sinj
- 2007. – 2013. Osnovna glazbena škola Jakova Gotovca, smjer flauta, Sinj
- 2012. – 2016. Opća gimnazija Dinka Šimunovića, Sinj
- 2016. – 2022. Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, Studij Dentalne medicine

MATERINSKI JEZIK:

- Hrvatski jezik

ZNANJA I VJEŠTINE:

- Engleski jezik – u govoru i pismu
- Francuski jezik – razina B2
- Poznavanje rada na računalu: Microsoft office aplikacije

AKTIVNOSTI:

- Curaprox iTOP radionica 2017.
- 4. Simpozij studenata dentalne medicine, Stomatološki fakultet Zagreb, 2019.
- ICDE Training, Latest trends in modern aesthetic and restorative dentistry, Schaan, Liechtenstein, voditelj tečaja dr. med. dent. Anton Lebedenko, 2022.
- Strojne tehnike obrade korijenskih kanala i termoplastične tehnike punjenja korijenskog kanala, Split, voditelj tečaja izv. prof. dr. sc. Ivana Medvedec Mikić, 2022.
- 5. Simpozij studenata dentalne medicine, Stomatološki fakultet Zagreb, 2022.
- Volontiranje u ordinaciji dentalne medicine u Domu Zdravlja, Sinj