

Procjena rizika za opstruktivnu apneju tijekom spavanja i samoprocjena kvalitete života u bolesnika s dijabetesom tipa 2

Gabrić, Krešimir

Master's thesis / Diplomski rad

2017

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:171:793011>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-26**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Krešimir Gabrić

**PROCJENA RIZIKA ZA OPSTRUKCIJSKU APNEJU TIJEKOM SPAVANJA I
SAMOPROCJENA KVALITETE ŽIVOTA U BOLESNIKA S DIJABETESOM TIPA 2**

Diplomski rad

Akadska godina:

2016./2017.

Mentor:

Doc. dr. sc. Joško Božić

Split, rujan 2017.

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Krešimir Gabrić

**PROCJENA RIZIKA ZA OPSTRUKCIJSKU APNEJU TIJEKOM SPAVANJA I
SAMOPROCJENA KVALITETE ŽIVOTA U BOLESNIKA S DIJABETESOM TIPA 2**

Diplomski rad

Akadska godina:

2016./2017.

Mentor:

Doc. dr. sc. Joško Božić

Split, rujan 2017.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Dijabetes (DM)	2
1.1.1. Epidemiologija	4
1.1.2. Dijagnoza i klinička slika.....	5
1.1.3. Dijabetes tipa 1	8
1.1.4. Dijabetes tipa 2	10
1.1.5. Komplikacije DM-a	11
1.1.6. Liječenje dijabetesa.....	13
1.2. Opstruktivna apneja tijekom spavanja (OSA)	16
1.3. Interakcija dijabetesa i OSA-e	20
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	23
3. ISPITANICI I METODE	25
3.1. Ispitanici i opis istraživanja	26
3.2. Anketni upitnici.....	26
3.2.1. STOP-upitnik	26
3.2.2. Epworthova ljestvica pospanosti.....	26
3.2.3. Upitnik o kvaliteti života – SF-36.....	27
3.3. Statistički postupci	28
4. REZULTATI.....	29
5. RASPRAVA	37
6. ZAKLJUČCI.....	42
7. SAŽETAK.....	44
8. SUMMARY	46
9. POPIS CITIRANE LITERATURE.....	48
10. ŽIVOTOPIS.....	59

„Učenje je svjetlost“

Narodna mudrost

Zahvaljujem svom dragom prijatelju i mentoru doc. dr. sc. Jošku Božiću na podršci, poticaju kroz moje školovanje na Medicinskom fakultetu u Splitu i na velikoj pomoći u izradi ovoga diplomskog rada.

Isto tako se zahvaljujem svojoj obitelji, ponajviše roditeljima Kseniji i Nikici te bratu Ivanu i sestri Ani na potpori i razumijevanju tijekom cjeloživotnog školovanja.

Na kraju se želim zahvaliti svojoj djevojci Ivani na strpljenju i podršci kroz cijelo akademsko obrazovanje.

Hvala svim mojim prijateljima koji su uljepšali moj studentski život.

1. UVOD

1.1. Dijabetes (DM)

Dijabetes (DM) je skupina metaboličkih poremećaja karakteriziranih hiperglikemijom nastalom zbog poremećaja u izlučivanju inzulina i/ili djelovanju inzulina (1). Uzrokovana je kako naslijeđem tako i čimbenicima okoliša i načinom života pojedinca. Hiperglikemija nastaje smanjenjem lučenja inzulina iz β -stanica gušterače, porastom proizvodnje glukoze u jetri (pojačana glikogenoliza i glukoneogeneza) i smanjenom utilizacijom glukoze (2,3). Klasifikacija i dijagnoza dijabetesa u Hrvatskoj i svijetu temelje se na prvoj, općeprihvaćenoj, sustavnoj klasifikaciji sastavljenoj i objavljenoj 1979. godine od strane udruženja National Diabetes Data Group (NDDG) te potvrđene od Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organization*, WHO) 1980. godine uz reviziju 1999. godine (4,5). Prema procjenama Međunarodnog dijabetičkog udruženja (engl. *International Diabetic Federation*, IDF), učestalost je dijabetesa u svijetu 2011. godine iznosila 8,3%, a u Europi 8,1% u dobnoj skupini 20-79 godina (6). Klinički se dijabetes pojavljuje u 4 osnovna oblika koji se razlikuju prema svojoj etiologiji, terapijskom pristupu i prognozi (Tablica 1).

Svi tipovi dijabetesa prolaze kroz period poremećaja tolerancije glukoze i/ili poremećaja glukoze natašte - stanje predijabetesa. Predijabetes ili intermedijarna hiperglikemija stanje je visokog rizika za razvoj dijabetesa, a karakterizirano je vrijednostima glukoze koje su više od normalnih, ali se još uvijek nalaze ispod laboratorijski definiranih vrijednosti za dijabetes. Otprilike 5-10% osoba sa predijabetesom dalje progrediraju u dijabetes, dok se isti postotak uspije povratiti na normoglikemijske razine (9). Blagi poremećaji glikemije mogu se očitovati samo smanjenom tolerancijom glukoze u testu opterećenja, dok pri težim oblicima vidimo hiperglikemiju natašte.

Tablica 1. Klasifikacija dijabetesa

Tip bolesti	Obilježja bolesti
1. TIP 1	Uzrokovan razaranjem β -stanica gušterače i apsolutnim nedostatkom inzulina
2. TIP 2	Uzrokovan inzulinskom rezistencijom i/ili nedostatnom proizvodnjom inzulina
3. SPECIFIČNI TIPOVI	Monogeniski tipovi dijabetesa uzrokovani genetičkim faktorima – čine oko 1-5% uzroka dijabetesa kod mladih ljudi, najvažniji predstavnici: neonatalni dijabetes (NDM) i adultni dijabetes u mladih (MODY) (7); (<i>NDM- Neonatal diabetes mellitus; MODY-Maturity onset diabetes of the young</i>)
4. GESTACIJSKI	Reverzibilni oblik dijabetesa koji se ispoljava ili javlja prvi put u trudnoći, najčešće u zadnjem trimestru (8).

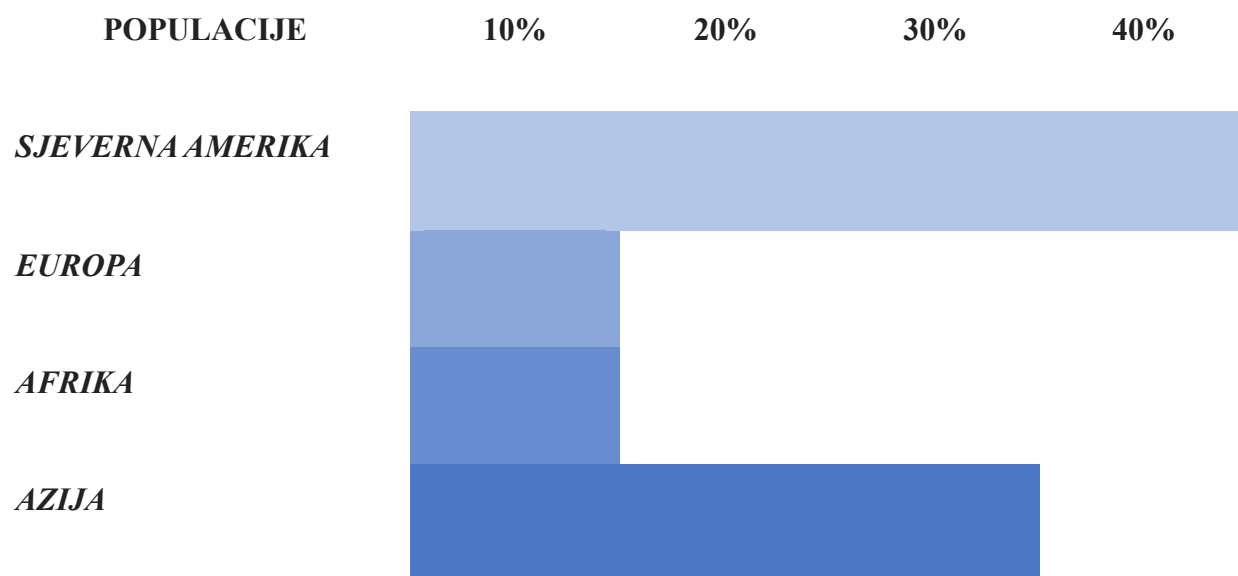
Preuzeto iz: Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;94(3):311-21.

1.1.1. Epidemiologija

Učestalost dijabetesa je u porastu prema istraživanjima WHO (10). Postoje izrazite varijacije između i unutar pojedinih zemalja i svjetskih populacija. Međutim, ne zabrinjava samo trenutna visoka učestalost i broj osoba s dijagnosticiranim dijabetesom, nego trend širenja. Nekada se dijabetes smatrao bolešću visoko razvijenih područja, no danas se trend promijenio. Značajan javnozdravstveni problem predstavlja činjenica da 2/3 osoba s dijabetesom živi u zemljama u razvoju (uglavnom Indijski potkontinent i Kina) i upravo se najveći porast broja oboljelih očekuje u tim slabije razvijenim i siromašnijim dijelovima svijeta (10). Ovaj trend kojeg mnogi stručnjaci nazivaju „nadolazećom pandemijom“ se pripisuje povećanoj očekivanoj životnoj dobi na globalnoj razini, povećanju prevalencije pretilosti, sedentarnog načina života i tjelesnoj neaktivnosti uz sveprisutan čimbenik starenja stanovništva, posebno u Zapadnim zemljama (11). Procjene su da će do 2025. godine biti 380 milijuna sa DM tipa 2 i 418 milijuna ljudi sa poremećenom tolerancijom glukoze (11). Ne treba zaboraviti da je dijabetes višezročna bolest koja se pod utjecajem okolišnih čimbenika razvija u genetski osjetljivih pojedinaca. Rizikni čimbenici vezani za pojedinca su dob, spol i genetska predispozicija, ali i određeni okolišni utjecaji (12,13).

U Republici Hrvatskoj (RH), prevalencija dijabetesa u dobnoj skupini od 20 do 79 godina iznosila je 6,97% što odgovara broju od gotovo 260000 odraslih osoba prema podacima CroDiab registra iz 2014. godine (14). Kada toj broju pridodamo udio nedijagnosticiranih bolesnika, smatra se da je ukupan broj oboljelih od dijabetesa u RH veći od 400000 dok je DM tipa 2 dominantan oblik bolesti sa učestalošću od 90-92% od ukupnog broja oboljelih (14). Također, podatci iz CroDiab registra i ostalih registara Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo govore da je dijabetes sa svojim komplikacijama bio u 2014. godini na 7. mjestu vodećih uzroka smrti, s udjelom od 2,62% u ukupnoj smrtnosti stanovništva.

Tablica 2. Prevalencija dijabetesa u općoj populaciji u pojedinim regijama i dijelovima svijeta tijekom 2007. godine



Preuzeto iz: World Health Organization. Global report on diabetes: World Health Organization; 2016.

1.1.2. Dijagnoza i klinička slika

Dijagnoza dijabetesa se postavlja na temelju detaljne anamneze. Poliurija, polidipsija i polifagija (potonja zbog manjka inzulina, koji potiskuje želju za hranom) klasični su trijas DM-a (15). Nadalje, zbog poliurije i polidipsije često dolazi do razvoja ortostatske hipotenzije i dehidracije. Sve te komponente klasičnog trijasa, dominantno dehidracija, dovode do slabosti ili malaksalosti. Kronična hiperglikemija može dovesti do učestalih bakterijskih ili gljivičnih infekcija (16-18). Također, neki od kliničkih znakova mogu biti gubitak tjelesne mase, замуćenje vida, mučnina i povraćanje. Jedan od mjernih instrumenta za otkrivanje rizičnih osoba je Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC), a prikazan je u Tablici 3 (19). Bodovi se temelje na dobi, indeksu tjelesne mase (ITM), opsegu struka mjerenog u centimetrima (cm), dosadašnjoj antihipertenzivnoj terapiji, DM u anamnezi, dnevnom uzimanju voća i povrća, tjelesnoj aktivnosti i prisutnosti dijabetesa u obiteljskoj anamnezi. Svakom od navedenih entiteta pridružujemo bodove koji ulaze u tablicu i konačni izračun.

Tablica 3. *FINDRISC* upitnik za probir nedijagnosticiranog DM tipa 2, disglukemije i metaboličkog sindroma

Broj postignutih bodova	Rizik od DM-a	Broj oboljelih	Postotak oboljelih
< 7	Nizak	U 1 od 100	1,00%
Od 7 do 11	Blago povišen	U 1 od 25	4,00%
Od 12 do 14	Umjeren	U 1 od 6	17,00%
>20	Vrlo visok	U 1 od 2	50,00%

Preuzeto iz: Makrilakis K, Liatis S, Grammatikou S, Perrea D, Stathi C, Tsiligros P, i sur. Validation of the Finnish diabetes risk score (FINDRISC) questionnaire for screening for undiagnosed type 2 diabetes, dysglycaemia and the metabolic syndrome in Greece. *Diabetes Metab.* 2011;37(2):144-51.

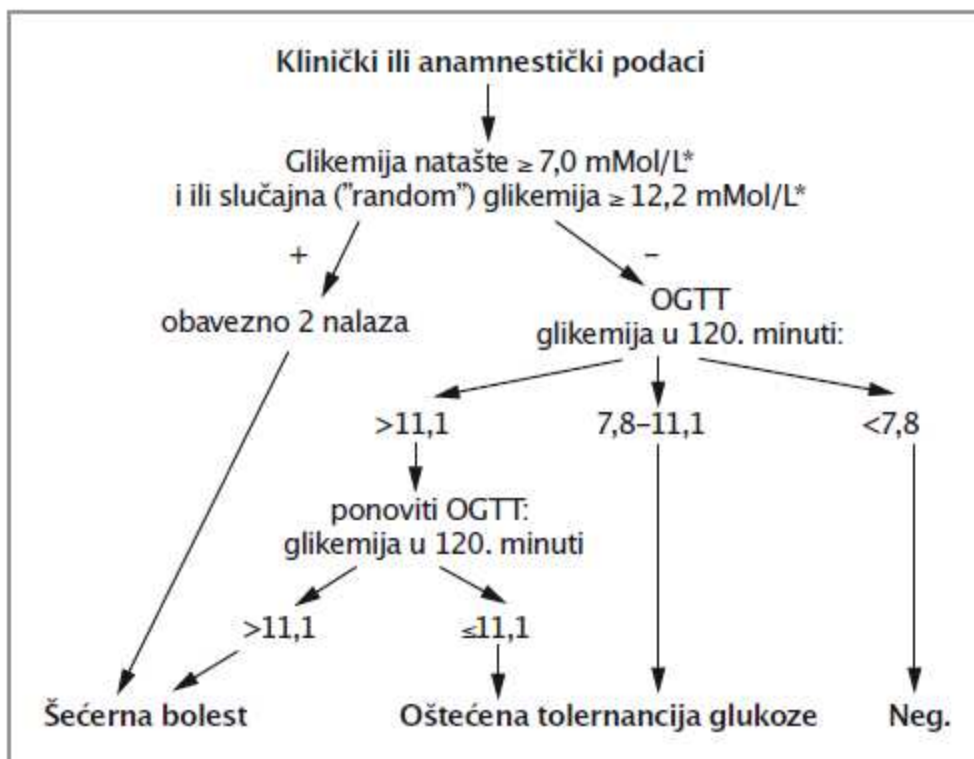
Temeljem izmjerenih vrijednosti glukoze u krvi nakon gladovanja (natašte), tijekom oralnog opterećenja glukozom – OGTT testa (engl. *Oral Glucose Tolerance Test*, OGTT) ili slučajnim uzimanjem uzorka krvi, uz nazočnost kliničkih znakova bolesti ili njihovo odsustvo, možemo potvrditi dijagnozu DM-a, prema kriterijima navedenim u Tablici 4 iz 2015. godine (20).

Tablica 4. Kriteriji za dijagnozu dijabetesa (*American Diabetes Association, ADA*)

Hemoglobin A1c veći ili jednak 6,5%
ili
Koncentracija glukoze u plazmi natašte veća ili jednaka od 126 mg/dL (7,0 mmol/L) <i>Osoba se smatra natašte ukoliko nije imala bilo kakav kalorijski unos unutar najmanje 8 h prije mjerenja</i>
ili
Izmjerena glukoza u plazmi 2 sata nakon izvođenja OGTT testa, a koja veća ili jednaka od 200 mg/dL (11,1 mmol/L) <i>Test bi trebao biti izveden prema uputama WHO-a, koristeći 75 g glukoze otopljene u vodi</i>
ili
Pacijent sa klasičnim simptomima hiperglikemije ili hiperglikemijske krize, nasumična vrijednost glukoze u plazmi koja je jednaka ili veća od 200 mg/dL (11,1 mmol/L)

Preuzeto iz: Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract.* 2014;2014:943162.

Jedino uzorak uzet nakon noćnog gladovanja od najmanje 8 sati može se smatrati uzorkom natašte, a ukoliko se provodi test oralnog opterećenja glukozom, uzorak je potrebno uzeti natašte i zatim 2 sata nakon oralnog opterećenja 75 g suhe glukoze otopljene u vodi. Hemoglobin A1c (HbA1c) prikazuje održavanje razine glukoze zadnja 2-3 mjeseca. Vrijednosti više od 6,5% ukazuju na abnormalno visoke vrijednosti glukoze, ali HbA1c nije pouzdan parametar za postavljanje dijagnoze. Praksa i algoritam dijagnoze dijabetesa u Hrvatskoj je prikazan na Slici 1 (21).



* venska plazma - za kapilarnu isto; za vensku krv 6,1 i 10,0; za kapilarnu krv 6,1 i 11,1

** venska plazma - za kapilarnu 8,9 i 12,2; za vensku punu krv 6,7 i 10,0; za kapilarnu punu krv 7,8 i 11,1

Slika 1. Algoritam dijagnoze dijabetesa u Hrvatskoj

(Slika preuzeta iz: Poljičanin T, Metelko Ž. Epidemiologija šećerne bolesti u Hrvatskoj i svijetu. Medix. 2009;15:82-8.)

1.1.3. Dijabetes tipa 1

Oštećenje β -stanica gušterače ili bolesti koje ometaju proizvodnju inzulina mogu uzrokovati dijabetes tipa 1 (3). Virusne infekcije ili autoimunosne bolesti mogu pridonijeti oštećenju β -stanica gušterače. Obično se javlja u mlađoj životnoj dobi, što je glavna razlika od DM tipa 2. Razvija se vrlo naglo, od nekoliko dana do tjedana. Osnovne karakteristike su povećana koncentracija glukoze u krvi, povećano iskorištavanje masti, smanjenje tjelesnih bjelančevina. Zbog pomanjkanja inzulina smanjuje se periferno iskorištavanje glukoze i povećava se razina glukoze u krvi. Zbog visokih koncentracija u plazmi, glukoza dopijeva u bubrežne kanaliće u višim koncentracijama nego što se može resorbirati. Obično se to događa kada su koncentracije

više od 10 mmol/L. Ta je koncentracija prag pri kojem se glukoza pojavljuje u mokraći. Ujedno visoke, neregulirane koncentracije glukoze u krvi dovode do stanične dehidracije. Zbog nemogućnosti uporabe glukoze za dobivanje energije povećava se iskorištavanje masti i bjelančevina te se manjuju njihove zalihe. Stoga osobe s teškom, neliječenom bolesti gube tjelesnu masu te pate od astenije (22).

Sveukupna dobno standardizirana incidencija dijabetesa u dobi od 0 do 14 godina varira od 0,1/100000 u Kini i Venezueli do 37/100000 u Finskoj (23). Općenito se može reći da pripadnici bijele populacije imaju više stope incidencije, dok je bolest izrazito rijetka u Azijata. Jedan od mogućih razloga za diskrepanciju u incidenciji DM tipa 1 između stanovništva Azije u odnosu na bijelu rasu jest niža prevalencija specifičnih protutijela na otočiće gušterače kod pripadnika žute rase u odnosu na bijelu, iako se smatra da su uzroci takvom ispoljavanju DM tipa 1 brojni i nadilaze autoimunu etiologiju (24).

Iako je dijabetes tipa 1 genetski predodređena bolest, ona se svega u 12-15% slučajeva javlja kao obiteljska sklonost (23). To nije jednostavna bolest po tipu autosomno dominantnog i/ili recesivnog nasljeđivanja, već veliki broj gena sudjeluje u pojačanoj osjetljivosti međusobno aditivnim i interaktivnim učinkom (25). Mnogi okolišni čimbenici povezuju se s povećanim rizikom od razvoja dijabetesa tipa 1 (26,27). Liječenje i prognoza DM tipa 1 dramatično je uznapredovala otkada su Banting i Macleod uz pomoć studenta medicine Charlesa Besta otkrili i izolirali inzulin, za što su prva dvojica dobili Nobelovu nagradu 1923. godine (28). U Tablici 5 su navedene glavne i osnovne razlike u prezentaciji i kliničkoj slici DM tipa 1 u odnosu na DM tipa 2.

Tablica 5. Razlike u kliničkoj prezentaciji i karakteristikama DM tipa 1 i DM tipa 2

Obilježje	DM tipa 1	DM tipa 2
Vrijeme početka bolesti	Prije 30. godine, obično mladi ljudi	Poslije 50. godine
Ketoacidoza	Ketoacidoza česta	Ketoacidoza rijetka
Brzina nastanka bolesti	Akutan početak bolesti	Polagan početak i postepeni razvoj bolesti
Stanje endogenog inzulina	Izrazito nizak ili nepostojeći	Normalan, smanjen ili povećan
Tjelesni habitus	Vitka ili astenička konstitucija ili normalna konstitucija tijela	Često pretili i adipozni tjelesni habitus
Prisutnost u identičnih blizanaca	50%	90%
Protutijela	Obično prisutna	Odsutna
Prevalencija	Rjeđi (oko 5%)	Češći (primjerice 90 do 95% svih dijabetičara u SAD-u)

Preuzeto iz: Karamitsos DT. The story of insulin discovery. Diabetes Res Clin Pract. 2011;93:S2-8.

1.1.4. Dijabetes tipa 2

Dijabetes tipa 2 najučestaliji je oblik dijabetesa. Javlja se najčešće iza 30. godine, sa vrškom prevalencije između 50. i 60. godine (21). Bolest se razvija postupno. Kompenzacijski odgovor β -stanica gušterače na smanjenu osjetljivost ciljnih tkiva je hiperinzulinemija (29). Smanjena osjetljivost na inzulin smanjuje iskorištavanje i pohranu ugljikohidrata, što uzrokuje

porast koncentracija glukoze u krvi i potiče kompenzacijsko lučenje inzulina. Pretilost/prekomjerna tjelesna masa, suvišak glukokortikoida, suvišak hormona rasta, sindrom policističnih jajnika ili trudnoća dovode do inzulinske rezistencije (29). Inzulinska rezistencija dio je složenog skupa poremećaja koji se naziva „metabolički sindrom“ (30). Pri dugotrajnoj i teškoj inzulinskoj rezistenciji čak ni povećana razina inzulina nije dostatna za održavanje razine glukoze u krvi (31). U prvim fazama nakon obroka bogatog ugljikohidratima razvija se umjerena hiperglikemija, a zatim sve teža (32). Genetika je vrlo izražena, djeca roditelja s DM tipa 2 imaju 4 puta veći rizik za obolijevanje u odnosu na djecu čiji roditelji nemaju bolest (33).

Karakteristična klinička slika često izostaje. Klasičan trijas simptoma rijetko se javlja u pacijenata oboljelih u DM tipa 2 (34). Pacijenti su često asimptomatski i njihovo se stanje otkriva usput, pri rutinskom pregledu (35). Često se znaju javiti zbog asimptomatske hiperglikemije. U nekih su bolesnika početni simptomi odraz komplikacija, što ukazuje na duže trajanje bolesti, a neki se čak prezentiraju s hiperosmolarnom komom, posebno u razdoblju stresa (36,37).

1.1.5. Komplikacije DM-a

Komplikacije dijabetesa glavni su uzrok sve većeg opterećenja zdravstvenog proračuna troškovima dijabetesa. Dijabetes je 2010. godine bio na 9. mjestu kao globalni uzrok smrti, a oboljeli su u prosjeku živjeli 5-10 godina kraće nego osobe bez dijabetesa (38). Neregulirane, dugoročne hiperglikemije odgovorne su za komplikacije. Komplikacije zahvaćaju brojne organske sustave, a dijelimo ih na mikroangiopatije i makroangiopatije. Postoje tri teorije koje objašnjavaju nastanak komplikacije dijabetesa: povišena razina glukoze dovodi do stvaranja uznapredovalih konačnih produkata glikozilacije koji induciraju endotelnu disfunkciju i ubrzavaju aterosklerotski proces, povećano stvaranje sorbitola dovodi do stanične disfunkcije, povećano stvaranje diacilglicerola dovodi do aktivacije određenih protein-kinaza (PKC) (39).

Vaskularne komplikacije dijabetesa manifestiraju se u vidu disfunkcije i oštećenja malog i velikog krvožilja (40,41). Mikroangiopatije su promjene koje zahvaćaju krvne žile mrežnice, glomerula i živaca, a primjeri takvih oštećenja su dijabetička retinopatija, glomerulopatija i neuropatija (42). Dijabetička retinopatija karakterizirana je kapilarnim mikroaneurizmama mrežnice, kasnije edemom makule i neovaskularizacijom (43). Dijagnoza se postavlja pregledom očnog fundusa. Liječenje čini regulacija glikemije, fotokoagulacija ili operativno liječenje -

vitrektomija (uznapredovale promjene). Fotokoagulacija smanjuje incidenciju krvarenja i ožiljaka te je uvijek indicirano kod nastajanja novih krvnih žila (43,44).

Dijabetička nefropatija očituje se zadebljanjem bazalne membrane glomerula, ekspanzijom mezangija i sklerozom glomerula. Nastankom ovih promjena razvija se glomerularna hipertenzija. Dijabetička nefropatija je glavni uzrok završnog stadija bubrežnog zatajenja u svijetu (45). Nekoliko čimbenika je uključeno u patofiziologiju dijabetičke nefropatije, uključujući metaboličke i hemodinamske alteracije, oksidativni stres i aktivaciju renin angiotenzin aldosteron sustava (RAAS) (45). Uz dijabetičku nefropatiju postoji i upalni proces niskog intenziteta (chronic low-grade inflammation), hipercitokinemija koja je evidentna i u serumu i urinu, povećana koncentracija adhezijskih staničnih molekula i značajna korelacija istih sa albuminurijom (46).

Dijabetička neuropatija najčešća je kronična komplikacija dijabetesa, a u većine oboljelih manifestira se kao gubitak osjeta ili kao senzorne manifestacije (trnci u mirovanju) u stopalima. Najčešći oblik polineuropatije je distalna simetrična polineuropatija, ali različiti uzorci živčanog oštećenja mogu biti prisutni (47). Čak i ako nema simptoma, ona je važan rizični čimbenik za razvoj dijabetičkog stopala i posljedičnu amputaciju donjih ekstremiteta, dok se smatra da 10-18% svih dijagnosticiranih bolesnika sa dijabetesom ima i dijabetičku polineuropatiju u trenutku dijagnoze (48).

Makroangiopatije su promjene na velikim krvnim žilama koje se očituju djelovanjem hiperinzulinemije, hiperglikemije i dislipidemije što za posljedicu ima nastanak ateroskleroze koja je odgovorna za veću pojavnost infarkta miokarda, moždanog infarkta i periferne gangrene u bolesnika sa dijabetesom (49-51).

Dijabetičko stopalo je tipična višesustavna komplikacija dijabetesa koja je posljedica oštećenja živaca, malih i velikih žila te kože i vezivnog tkiva. Oko 25% pacijenata sa dijabetesom razvije neki oblik dijabetičkog stopala za vrijeme života (52). U 85% slučajeva se pokazalo da amputaciji donjeg uda prethodi dijabetička ulceracija i/ili gangrena stopala (53).

Bolesnici s dijabetesom su skloni bakterijskim i gljivičnim infekcijama zbog nepovoljnog učinka hiperglikemije na funkcije granulocita i T-limfocita (54). Najčešće su mukokutane infekcije gljivicama (npr. oralna ili vaginalna kandidijaza) i bakterijske infekcije stopala (uključujući osteomijelitis), koje se tipično pogoršavaju pri insuficijenciji krvotoka i dijabetičnoj neuropatiji donjih udova (55,56).

1.1.6. Liječenje dijabetesa

Liječenje dijabetesa tipa 2 zasniva se na nekoliko osnovnih principa u koje se ubrajaju: edukacija, dijeta, tjelovježba te lijekovi za kontrolu i liječenje dijabetesa. Edukacija se zasniva na osposobljavanju dijabetičara za provođenjem samopraćenja i samozbrinjavanja, a provodi se radi uklanjanja smetnji i sprječavanja razvoja kasnih komplikacija, što je moguće uspostavljanjem uredne metaboličke ravnoteže u organizmu te omogućavanjem „uvjetnog zdravlja”. Nadalje, bitno je uspostavljanje radne sposobnosti i uključivanja osobe u redoviti društveni život. Uz medicinski tim veliku ulogu ima sam bolesnik i njegova obitelj. Dijeta u osoba s dijabetesom mora biti pojedinačno određena s obzirom na prehrambene navike i druge čimbenike vezane za način života. Energetski sadržaj ovisi o potrebi održavanja dosadašnje tjelesne mase, njezina smanjivanja ili povećanja. Pacijenti trebaju ograničiti unos kalorija. Uzimati redovite te manje obroke.

Djelovanjem na metaboličke procese u jetri i mišićima, tjelesna aktivnost djeluje pozitivno i na metabolizam glukoze u organizmu pa je svakoj osobi sa dijabetesom potrebno savjetovati određeni oblik tjelovježbe, ovisno o težini, komplikacijama i aktivnostima tijekom dana. Na prvome se mjestu preporuča aerobna, izotonička aktivnost (plivanje, vožnja biciklom, trčanje, šetnje i sl.). Dijabetes se može pratiti putem razina glukoze u krvi te visine glikoziliranog hemoglobina HbA1c. Samokontrola se vrši u kućnim uvjetima, uzorkovanjem iz jagodice prsta pomoću glukometra. Prikladne razine glukoze u krvi i HbA1c-a smanjuju nastanak mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija te se smatra da treba težiti ciljnoj vrijednosti glikoziliranog hemoglobina nižoj od 7%, a u pojedinim skupinama opravdano je postaviti i niže ciljeve glikoziliranog hemoglobina, od 6,0 do 6,5% ako se to može postići bez hipoglikemijskih komplikacija i drugih nepoželjnih učinaka liječenja (57).

Lijekovi za kontrolu glikemije dijele se na neinzulinske (β -citotropni i ne β -citotropni) i inzulinske lijekove. U daljnjem tekstu su prikazani modaliteti liječenja dijabetesa, s naglaskom na DM tipa 2, prema preporukama i objavljenim smjernicama Hrvatskog društva za dijabetes i bolesti metabolizma Hrvatskog liječničkog zbora iz 2016. godine (57). Slika 2 prikazuje shematski prikaz patofizioloških poremećaja u dijabetesu tipa 2 i mjesto djelovanja pojedinih farmakoloških pripravaka.

Metformin

Preparat je iz skupine bigvanida, a djelovanje mu se temelji na smanjenju otpuštanja glukoze iz jetre (inhibicija glukoneogeneze i glikogenolize). Ne izaziva hipoglikemije. Učinkovitost u regulaciji glikemije je slična kao uz preparate sulfonilureje, bez sklonosti porasta tjelesne mase. U slučaju zatajenja jetre, bubrega ili hipoksičnih stanja je kontraindiciran. Mora se kombinirati uz redukciju tjelesne mase, dijabetičku prehranu i tjelovježbu. Do 20% bolesnika može imati gastrointestinalne neželjene nuspojave poput mekše i češće stolice sve do proljeva, nelagode ili grčeva.

Sulfonilureja

Preparati sulfonilureje najstariji su oralni lijekovi za regulaciju glikemije. Preparati sulfonilureje potiču β -stanice Langerhansovih otočića gušterače na izlučivanje inzulina pa su zajedno s glinidima svrstani u skupinu inzulinskih sekretagoga. Djeluju vezivanjem na receptor koji otvara ATP-ovisne kalijске kanale. Dvije su glavne nuspojave: hipoglikemija i porast tjelesne mase. Hipoglikemije uz terapiju preparatima sulfonilureje razvijaju se najviše zbog nekritičnog liječenja.

Repaglinidi

Repaglinidi derivati su aminokiselina. Djeluju kao i sulfonilureje, samo učinkovitije i kraće. Uzimaju se prije obroka pa ako pacijent želi izostaviti obrok, treba izostaviti i dozu lijeka. Manja je vjerojatnost pojave hipoglikemije.

Tiazolidindioni

Tiazolidindioni (glitazoni) očituju se kombiniranim mehanizmom djelovanja, agonisti nuklearnog peroksim proliferator-aktiviranog receptora gama (PPAR- γ), receptora u jezgri koji regulira transkripciju inzulini-odgovarajućih gena. Povećavaju osjetljivost na inzulini u masnom tkivu, mišićima i jetri te smanjuju proizvodnju glukoze u jetri. Imaju snažan hipoglikemijski učinak, a da ne povećavaju rizik razvoja hipoglikemije.

SGLT-2 inhibitori

Inhibitori suprijenosnika natrija i glukoze 2 (engl. Sodium/glucose cotransporter 2, SGLT2) u proksimalnim tubulima, djeluju tako da smanjuju resorpciju filtrirane glukoze i bubrežni prag za glukožu. Tako povećavaju lučenje glukoze urinom. Smanjuju povišene koncentracije glukoze u plazmi.

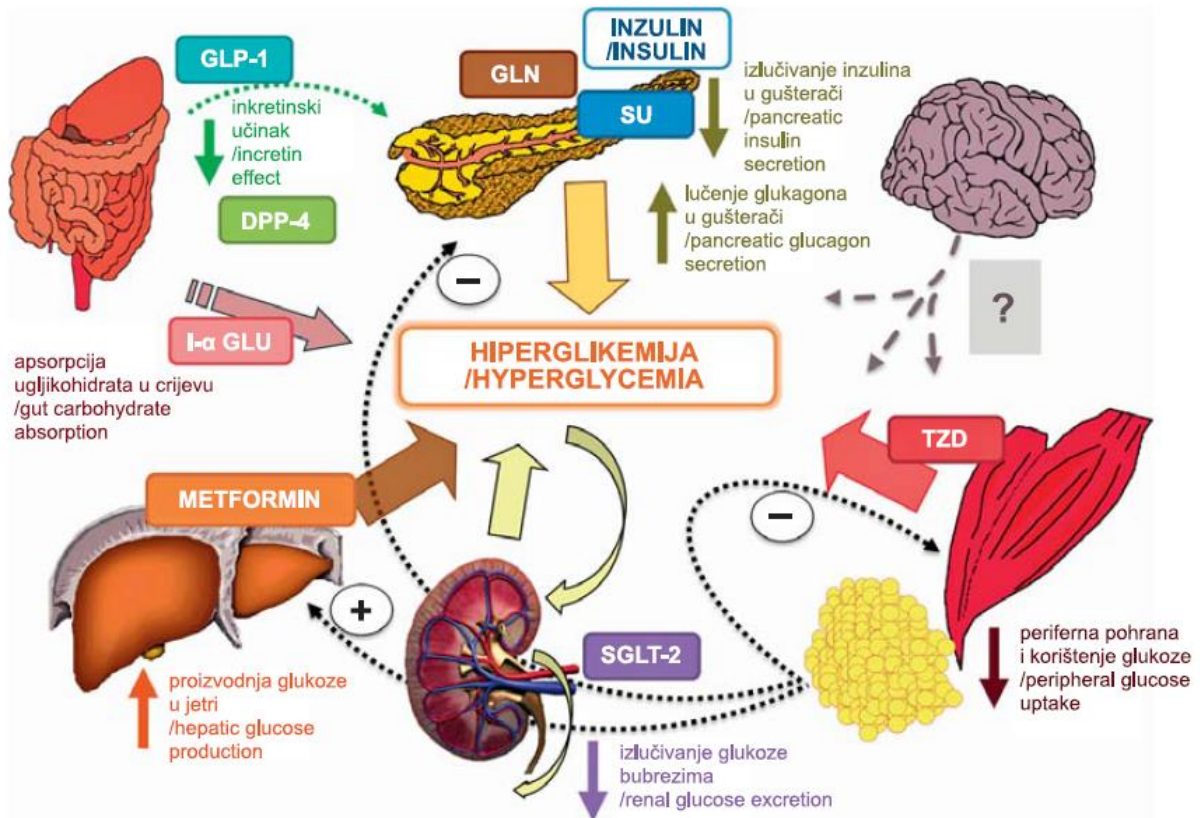
Agonisti GLP-1 receptora

Peptid sličan glukagonu (GLP-1) je inkretin - hormon probavnog trakta koji moderira za izlučivanje inzulina i glukagona, ovisno o glikemiji. Time pomažu regulaciju glukoze bez rizika hipoglikemije. Kratkog je djelovanja, brzo ga razlaže enzim dipeptidilpeptidaza 4 (DPP-4) pa nije za kliničku primjenu.

Inzulin

Inzulinska terapija koristi se u oba tipa dijabetesa. Kod DM tipa 1 započinjemo u startu s inzulinskom terapijom, dok kod DM tipa 2 uvodi se kada je maksimalno podnošljiva kombinacija oralnih i ostalih neinzulinskih hipoglikemika iskorištena (ne postiže se zadovoljavajuća glikemija). Preparati se inzulina razlikuju po duljini djelovanja: inzulini kratkog djelovanja, inzulini produljenog djelovanja i predmiješani inzulini. Inzulini kratkog djelovanja počinju djelovati 30-60 minuta nakon supkutanog injiciranja, maksimum djelovanja je 2-4 sata, a učinak traje 8 sati. Osnovna zadaća kratkodjelujućeg inzulina kontrola porasta glikemije nakon obroka. Primjena je prije obroka. Nazivaju se i prandijalni inzulini.

Inzulini produljenog djelovanja pripravci su netopljive suspenzije inzulina u kombinaciji s proteinom protaminom i cinkovim ionima. Djeluju u roku 1,5 sati od primjene, maksimalni učinak postiže se 4-12 sati, dok ukupno traje 18-20 sati. Inzulini dugog djelovanja primjenjuju se jednom dnevno. Bazalni inzulinski pripravci, primjer su inzulina dugog djelovanja. Hipoglikemija, alergije na inzulin ili lipohipertrofija glavne su nuspojave inzulinske primjene.



Slika 2. Shematski prikaz patofizioloških promjena u dijabetesu tipa 2 i mjesto djelovanja pojedinih skupina farmakoloških pripravaka u liječenju bolesti

(Slika preuzeta iz: Rahelić D, Altabas V, Bakula M, Balić S, Balint I, Bergman Marković B, i sur. Hrvatske smjernice za farmakološko liječenje šećerne bolesti tipa 2. Lijec Vjesn. 2016;138:1-21.)

1.2. Opstrukijska apneja tijekom spavanja (OSA)

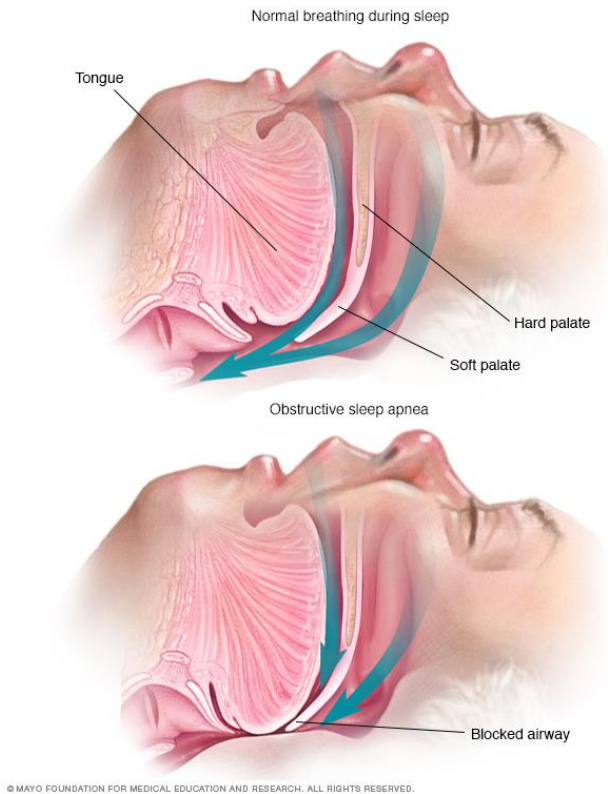
Opstrukijska apneja tijekom spavanja (engl. *Obstructive sleep apnea*, OSA) klinički je sindrom kojeg karakteriziraju poremećaji disanja tijekom spavanja, apneje i hipopneje koje dovode do povremene hipoksije, isprekidanog sna te prekomjerne dnevne pospanosti. Smatra se da je prevalencija OSA-e u globalnom stanovništvu između 5-15%, sa trendom linearnog povećanja sa starenjem, barem do dobi od 60-65 godina (58,59). Važno i veliko kohortno istraživanje u ovom području, Wisconsin istraživanje, pokazalo je da u populaciji muškaraca i žena između 30 i 40 godina života čak 24% muškaraca i 9% žena imalo AHI vrijednost od najmanje 5

što je otvorilo vrata i uvid u nezanemarivu prisutnost ovog kliničkog sindroma u općoj populaciji (59).

Patofiziološki, OSA nastaje kao rezultat multifaktorijalne etiologije koja uključuje anatomske i maksilofacijalne strukturalne promjene, prvenstveno u vidu povećanog faringealnog kolapsa i reducirane neuromuskularne kompenzacije, zapadanja baze jezika te nedostatka faringealnog protektivnog refleksa za vrijeme spavanja (60-62). To dovodi do poremećaja izmjene plinova u krvi – hipoksemije i hiperkapnije te isprekidanog neokrepljujućeg spavanja poslije kojeg se bolesnik redovito osjeća umornije nego prije odlaska na počinak (63). Usporedba normalnog disanja i disanja u OSA-i je prikazana na Slici 3. Kolaps gornjeg dišnog trakta može biti kompletan ili inkompletan. Parcijalna opstrukcija dovodi do hipopneja, epizoda koje su definirane kao redukcija u ventilaciji za više od 30% od normalne razine (engl. baseline) i desaturacije kisika za više od 3% od normale (64). Te epizode su obično kratkog trajanja (3-15 s) te obično nisu primijećene od strane pacijenta no dovode do fragmentacije obrasca spavanja i posljedičnog dnevnog umora i pospanosti.

Apneja-hipopneja indeks (AHI) je osnovna mjera i polisomnografski kriterij koja nam govori o težini OSA-e, a predstavlja broj događaja apneje i hipopneje za vrijeme jednog sata spavanja (65). Apneje i hipopneje kao pauze u disanju moraju trajati najmanje 10 sekundi i biti povezane sa desaturacijom oksihemoglobina, pojačanim radom dišne muskulature ili buđenjem. Prema AHI stratifikaciji težine OSA-e možemo razlikovati 3 stupnja – blagi (AHI 5-14), umjereni (AHI 15-29) te teški stupanj OSA-e (AHI jednako ili više od 30) uz kliničko prisustvo simptoma kao što su isprekidana hrkanja, apneje, iznenadna buđenja sa osjećajem gušenja i nelagode, prekomjerna dnevna pospanost, itd. (66). Primjer patološkog polisomnografskog zapisa u OSA-i je prikazan na slici broj 4.

Intermitentna hipoksija je važan patofiziološki supstrat apneje i hipopneje, odnosno OSA-e općenito te se smatra da upravo mehanizam hipoksije dovodi do pretjerane dnevne pospanosti (engl. *excessive daytime sleepiness*, EDS), kardiovaskularnih komorbiditeta i povećanog rizika za smrt od bilo kojeg uzroka (all-cause death) (58, 68-72). U svjetlu kardiovaskularnih komorbiditeta, danas je poznato da pacijenti čija je anamneza opterećena OSA-om, imaju povećan rizik od kardiovaskularnih bolesti, kao što su arterijska hipertenzija (AH), koronarna arterijska bolest (CAD), zatajenje srca ili moždani udar (CVI) (73).

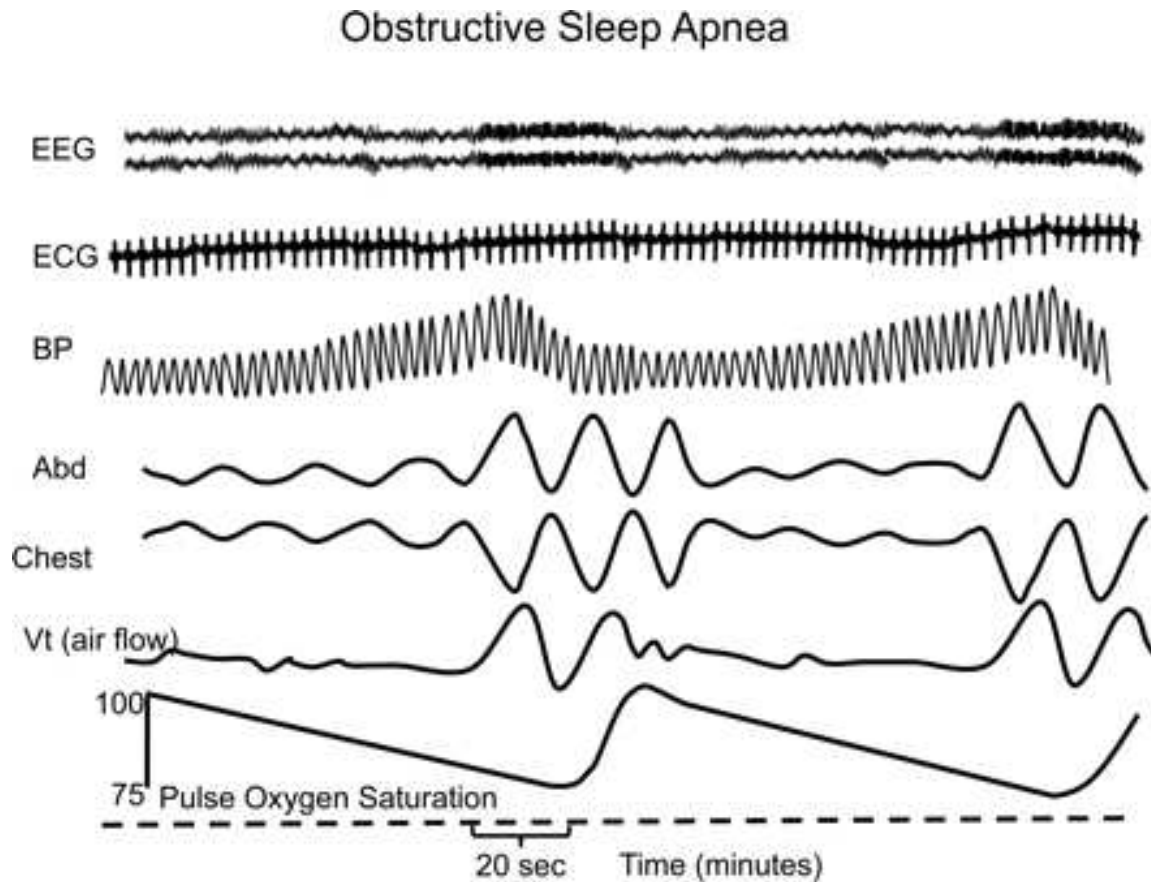


Slika 3. Prikaz gornjih dišnih puteva kod normalnog disanja za vrijeme spavanja (gore) i anatomske zapreke gornjeg dišnog puta koje rezultira OSA-om (dolje) (Slika preuzeta s http://www.mayoclinic.org/~/media/kcms/gbs/patient%20consumer/images/2013/08/26/10/40/sl_7_sleep_apnea-8col.jpg)

Dijagnostika OSA-e temelji se na kliničkoj slici, anamnezi te prvenstveno na snimanju arhitekture i obrasca spavanja posredstvom polisomnografije. Polisomnografija je današnji zlatni standard za dijagnostiku OSA-e te ona obuhvaća neurofiziološke, kardiovaskularne i respiratorne signale dok respiratorna poligrafija ne uključuje neurosenzornu obradu signala te pruža manje dijagnostičkih informacija u odnosu na standardnu cjelonoćnu polisomnografiju (74). Pacijenti dobiju dijagnozu OSA-e kada opstrukcija rezultira mjerljivim simptomima. Kod asimptomatskih bolesnika, OSA-om se smatra kada je apneja-hipopneja indeks (AHI) >15.

Metode probira bolesnika koji se žale na smetnje disanja i spavanja temelje se na upitnicima pospanosti od kojih se najčešće primjenjuju Epworthova ljestvica pospanosti (engl. *Epworth Sleepiness Scale*, ESS), Berlinski upitnik te STOP/STOP BANG upitnik (engl. *Snoring, Tiredness, Observed apnea, Pressure*) (75-77). Potonji je pokazao veću osjetljivost i specifičnost u odnosu na Epworthov i Berlinski upitnik (78). Ovim upitnicima moguće je odrediti svojevrstu

predikciju vjerojatnosti da određeni bolesnik zaista boluje od OSA-e, te se bolesnici sa vrijednostima skora koje su veće od određenih graničnih vrijednosti za pojedini upitnik, a posebice oni koji imaju visoke vrijednosti, upućuju na daljnju dijagnostičku obradu, najčešće cjelonoćnu polisomnografiju.



Slika 4. Prikaz dva događaja apneje tijekom kojih pada saturacija kisikom, povećava se arterijski krvni tlak i dolazi do pada srčanih otkucaja. Respiratorni napor se zadržava za vrijeme faze apneje no nema protoka zraka. Pomaci rebra i abdominalna nisu koordinirani. Nakon buđenja, protok kroz dišne puteve se ponovno uspostavlja, povećava se saturacija kisikom, dolazi do pada krvnog tlaka i povećava se srčana frekvencija.

(Preuzeto iz: Levitzky MG. Using the pathophysiology of obstructive sleep apnea to teach cardiopulmonary integration. *Adv Physiol Educ.* 2008;32(3):196-202.)

1.3. Interakcija dijabetesa i OSA-e

Kao što je već ranije elaborirano, OSA ima multisistemske učinke na organizam te osim metaboličke disfunkcije djeluje negativno i na kardiovaskularnu funkciju. Kardiovaskularni komorbiditeti su prije pravilo nego iznimka kod bolesnika sa OSA-om te se manifestiraju u obliku arterijske hipertenzije, poremećaja srčanog ritma, endotelne disfunkcije, koronarne bolesti, ateroskleroze i povećanog kardiovaskularnog mortaliteta (79,80). Nedavno istraživanje Javaherija i suradnika pokazalo da je OSA neovisni čimbenik za kardiovaskularnu disfunkciju te su visoke vrijednosti AHI indeksa bile značajno povezane sa povećanom masom lijevog ventrikula kod muškaraca i žena starijih od 65 godina (81). Negativno remodeliranje miokarda u smislu sniženja sistoličke funkcije lijevog ventrikula i smanjene funkcije desnog ventrikula je pokazalo snažnu statističku korelaciju sa OSA statusom, uz zadržavanje utjecaja pretilosti kao nezavisnog prediktora (82). Smatra se da bi hipoksija mogla biti stimulus za hipertrofiju srčanog mišića kod pacijenata sa OSA-om (82).

Nadalje, sve je više studija koje pokazuju kako postoji jak utjecaj OSA-e na metaboličku disfunkciju, a posebno na metabolizam glukoze. Patofiziološka osnova hiperglikemije u OSA-i počiva na dvostrukim temeljima – hipoksiji i fragmentaciji arhitekture spavanja (83,84). Hipoksija koja nastaje u OSA-i izaziva značajan porast u simpatomimetskim hormonima (epinefrin, norepinefrin i kortizol) što dovodi do porasta jetrene glukoneogeneze i smanjenja pohrane glukoze u skeletnom mišićju što rezultira perifernom hiperglikemijom. Treba naglasiti da čak i među zdravim ljudskim ispitanicima ili animalnim modelima intermitentna ili tprolazna hipoksija dovodi do porasta lučenja endogenih simpatomimetičkih hormona (85,86). Treba imati na umu da je patogeneza metaboličke disfunkcije u OSA-i kompleksna i multidimenzionalna, a uključuje aktivaciju simpatičkog živčanog sustava, porast oksidacijskog stresa, disregulaciju hipotalamičko-hipofizno-adrenalne (HPA) osi i sustavnu upalu niskog intenziteta (tzv. low-grade inflammation) (87). Ova upala se laboratorijski manifestira povećanjem sistemskih upalnih biomarkera u serumu kao što su faktor tumorske nekroze alfa (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), visoko osjetljivi C-reaktivni protein (hsCRP), fibrinogen i urična kiselina, a proizvodnja svih ovih markera je najvjerojatnije rezultat složene interakcije pretilosti, hiperglikemije i noćturnalne hipoksije (88), entiteta koji čine osnovu patofiziologije OSA-e. Povećanje ovih markera sistemske upale u serumu bolesnika sa

OSA-om značajno korelira sa inzulinskom rezistencijom i oštećenom utilizacijom glukoze na periferiji (89).

Istraživanje Fostera i suradnika je pokazalo da je kod pretilih bolesnika sa DM tipa 2 prevalencija umjerene OSA-e bila 30.5%, a teške OSA-e čak 22.6% (90). Kako progredira težina OSA-e, što se reflektira u povišenom skor na AHI indeksu, tako raste i inzulinska rezistencija i pogoršava se kontrola glikemije, neovisno o adipoznosti i drugim potencijalnim čimbenicima zabune (91). S druge strane, kod pacijenata sa OSA-om, prevalencija novodijagnosticiranog DM tipa 2 iznosila je čak 30.1% i bila je značajno povišena u odnosu na ispitanike koji nisu imali OSA-u (18.6%) (92). Studija Botrosa i suradnika utvrdila je neovisnu i statistički značajnu povezanost između OSA-e i novodijagnosticiranog DM tipa 2 sa omjerom rizika koji je rastao za 1.43 puta za svaku narednu kvartilu težine OSA-e izmjerene prema vrijednosti AHI indeksa (interval pouzdanosti 1.10-1.86) (93).

Bolesnici sa OSA-om pate značajno više od inzulinske rezistencije u odnosu na ispitanike bez OSA-e, što se laboratorijski i klinički manifestira povišenim razinama inzulina u serumu natašte i većim skorom na homeostatskom modelu procjene inzulinske rezistencije (engl. Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance, HOMA-IR), stariji su i imaju veću prevalenciju pretilosti u odnosu na bolesnike bez OSA-e (94). Nadalje, multipla linearna regresija je pokazala da je pretilost važna i neovisna determinanta inzulinske rezistencije, ali su i parametri poremećaja disanja (AHI i minimalna saturacija kisikom) također utvrđeni kao nezavisni prediktori inzulinske rezistencije. Svaka dodatna epizoda apneje ili hipopneje po satu spavanja je linearno povećala razinu inzulina natašte i HOMA-IR skor za 0.5% dok je također utvrđeno i da inzulinska rezistencija značajno predisponira na razvoj arterijske hipertenzije (94). Zaključno se može reći da je OSA neovisno povezana sa inzulinskom rezistencijom i isto tako ima značajnu povezanost sa kardiovaskularnom disfunkcijom koja se ogleda u povišenju arterijskog krvnog tlaka. Važna studija koja je istraživala utjecaj intervencije sa uređajem koji proizvodi kontinuirani pozitivni tlak (engl. *continuous positive airway pressure*, CPAP), a koji se koristi u liječenju OSA-e, pokazala je da je terapija CPAP-om smanjila inzulinsku rezistenciju kod pacijenata sa OSA-om no taj efekt je bio mnogo snažniji kod bolesnika sa niskim indeksom tjelesne mase (BMI, body mass index < 30 kg/m²) u odnosu na one koji su imali veći BMI što sugerira da je osjetljivost na inzulin bila dominantno određena pretilošću, a u manjoj mjeri prisutnošću OSA-e (95).

Iz svega iznesenog, razvidno je da između disfunkcije metabolizma glukoze i posljedičnog razvoja dijabetesa tipa 2 te opstruktivske apneje tijekom spavanja postoji čvrsta patofiziološka veza. Da li je ta veza uzrokovana pukom činjenicom da i jedan i drugi entitet dijele neke zajedničke rizične faktore i klinička obilježja koja se preklapaju ili se i jedan i drugi nalaze u neovisnom međusobnom odnosu ostaje i dalje predmetom suvremenih biomedicinskih istraživanja u tom području. Ovaj se diplomski rad fokusirao na problematiku procjene rizika za opstruktivsku apneju tijekom spavanja i kvalitetu života kod bolesnika sa dijagnosticiranIm dijabetesom tipa 2.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog istraživanja jest procijeniti rizik za razvoj opstruktivske apneje tijekom spavanja i ispitati kvalitetu života u bolesnika s dijabetesom tipa 2.

HIPOTEZE

- u pacijenata s dijabetesom tipa 2 bit će pronađena visoka prevalencija rizika za razvoj OSA-e
- u pacijenata s dijabetesom tipa 2 koji imaju povećan rizik za razvoj OSA-e, kvaliteta života bit će lošija u odnosu na pacijente bez rizika za razvoj OSA-e.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ispitanici i opis istraživanja

U ovoj presječnoj studiji je sudjelovalo ukupno 466 bolesnika (223 muškarca i 243 žene) koji boluju od dijabetesa tipa 2 najmanje dvije godine. Svi uključeni ispitanici su liječeni u Regionalnom centru za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma Kliničkog bolničkog centra Split, te su anketirani za vrijeme redovnih pregleda. Svrha istraživanja je objašnjena ispitanicima prije ispunjavanja ankete, te je potom informirani pristanak potpisan od strane svih uključenih ispitanika. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu. U istraživanje nisu uključeni bolesnici koji znaju da boluju od opstruktivske apneje tijekom spavanja, bolesnici mlađi od 18 godina, kao i bolesnici koji su odbili ispuniti anketne upitnike.

Ispitanici su ispunjavali 3 upitnika (upitnik za procjenu rizika za razvoj OSA-e, upitnik za procjenu dnevne pospanosti i opći zdravstveni upitnik o kvaliteti života). Nadalje, iz medicinske dokumentacije uzeti su podatci o trajanju bolesti i vrijednostima HbA1c (%).

3.2. Anketni upitnici

3.2.1. STOP-upitnik

U procjeni rizika za opstruktivsku apneju tijekom spavanja korišten je STOP-upitnik (engl. *Snoring, Tirredness, Observed, Pressure – STOP*) validiran na hrvatskom jeziku (96). Sastoji se od tri dijela koja ispitanik osobno ispunjava. Prvi se odnosi na osnovne podatke o ispitaniku (ime i prezime, dob, spol, visina, masa i opseg vrata). Drugi dio se sastoji od četiri pitanja na koja ispitanik mora odgovoriti s DA ili NE, a odnose se na hrkanje, dnevni umor, zamijećenost zastoja disanja tijekom spavanja i prisutnost arterijske hipertenzije. Svaki potvrdni odgovor je nosio 1 bod, a ukoliko ispitanik ima 2 ili više potvrdnih odgovora smatra se da ima povišen rizik za OSA-u. Zadnji dio upitnika se sastoji od nekoliko pitanja koja ispituju prateće bolesti ispitanika (depresija, astma, GERB), te ne ulaze u vrednovanje procjene rizika za OSA-u.

3.2.2. Epworthova ljestvica pospanosti

Za subjektivnu procjenu razine pospanosti tijekom uobičajenih dnevnih aktivnosti se

koristila Epworthova ljestvica pospanosti, također validirana na hrvatskom jeziku (96). Upitnik se sastoji od 8 pitanja koja predstavljaju određene situacije svakodnevnog života (sjedenje i čitanje, gledanje televizije, sjedenje na sastanku na kojem se aktivno ne sudjeluje, vožnja u automobilu sat vremena kao putnik, ležanje i odmaranje u dnevnom boravku, sjedenje i razgovaranje, sjedenje nakon obroka bez pijenja alkoholnog pića, sjedenje u automobilu u gužvi nekoliko minuta). Na svako ponuđeno pitanje ispitanik je mogao odgovoriti s jednim od 4 ponuđena odgovora koji se boduju na Likertovoj ljestvici od 0 do 3 (0 – nemam potrebu za spavanjem, 1 – imam blagu potrebu za spavanjem, 2 – imam umjerenu potrebu za spavanjem, 3 – imam neodoljivu potrebu za spavanjem). Ukupni broj bodova može biti od 0 do 24, te zbroj 0-6 predstavlja normalne vrijednosti, 7-8 je rezultat koji označava umjerenu razinu dnevne pospanosti, a zbroj 9-24 označava visoku razinu dnevne pospanosti, te je preporučljivo ispitanika uputiti na daljnju obradu (96).

3.2.3. Upitnik o kvaliteti života – SF-36

Široko primjenjivan i validiran SF-36 upitnik (engl. *36-Item Short Form Health Survey, SF-36*) korišten je za procjenu kvalitete života i subjektivnog osjećaja zdravlja u ispitanika (97). Upitnik se sastoji od 36 pitanja višestrukog izbora kojima se mjeri subjektivni osjećaj zdravlja podijeljen u 8 različitih domena:

1. tjelesno funkcioniranje (10 pitanja)
2. ograničenja u obavljanju životnih aktivnosti zbog tjelesnih poteškoća (4 pitanja)
3. ograničenja u obavljanju životnih aktivnosti zbog emocionalnih problema (3 pitanja)
4. društveno funkcioniranje (2 pitanja)
5. psihičko zdravlje (5 pitanja)
6. vitalnost (4 pitanja)
7. tjelesni bolovi (2 pitanja)
8. percepcija općeg zdravlja (5 pitanja)

Pojedini odgovori na svaku od čestica različito se boduju (diferencijalno ponderiraju) prema unaprijed utvrđenim normama, a s obzirom na dijagnostičku vrijednost određenog odgovora ispitanika. Odgovori se za svaku kategoriju kodiraju na ljestvici od 0 do 100, pri čemu 0 predstavlja najlošiju, a 100 najbolju vrijednost u procjeni vlastitog zdravlja. Upitnik ima još jednu dodatnu

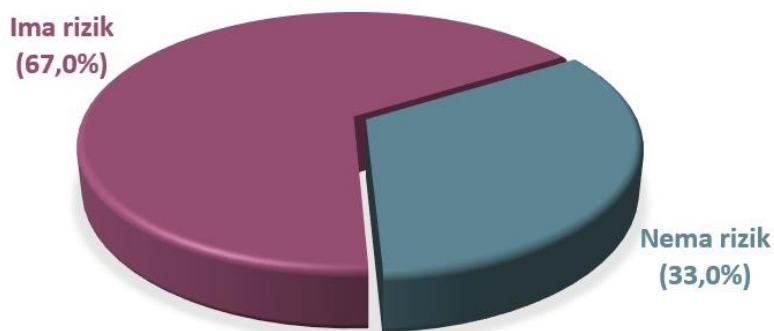
kategoriju, koja procjenjuje zdravstvene promjene tijekom vremenskog perioda liječenja, ali se ta kategorija za ovo presječno istraživanje nije mogla koristiti.

3.3. Statistički postupci

Za statističku analizu podataka je korišten statistički program MedCalc za Windows, verzija 11.5.1.0 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgija). Kvantitativne varijable su prikazane kao srednja vrijednost i standardna devijacija, dok su kategorijske varijable prikazane kao cijeli brojevi i postotak. Normalnost raspodjele podataka ispitana je Kolmogorov-Smirnov testom. Za usporedbu i procjenu značajnosti kvantitativnih varijabli korišten je t-test za nezavisne uzorke, dok je za usporedbu kategorijskih varijabli korišten hi-kvadrat test. Nadalje, Spearmanov koeficijent korelacije korišten je za procjenu povezanosti između pojedinih domena SF-36 upitnika s vrijednostima STOP i ESS zbira. Razina statističke značajnosti postavljena je na $P < 0,05$.

4. REZULTATI

U istraživanje je uključeno ukupno 466 ispitanika s dijabetesom tipa 2 (223 muškaraca i 243 žene). Prema analizi rezultata STOP upitnika, 312 (67%) ispitanika imalo je pozitivan odgovor na 2 ili više stavki, te time povećan rizik za razvoj OSA-e (Slika 5).



Slika 5. Distribucija ispitanika prema riziku za OSA-u (N=466)

Osnovne antropometrijske mjere i karakteristike ispitanika s obzirom na rizik za razvoj OSA-u su prikazane u Tablici 6. Pacijenti s povećanim rizikom za OSA-u imali su značajno veći indeks tjelesne mase, kao i opseg vrata i opseg struka u odnosu na ispitanike bez rizika za razvoj OSA-e. Nadalje, pacijenti s povećanim rizikom za OSA-u imali su statistički značajno dulje trajanje bolesti u odnosu na ispitanika bez rizika ($14,3 \pm 9,2$ u odnosu na $11,0 \pm 9,4$ god., $P < 0,001$). Nije pronađena statistički značajna razlika u prosječnoj dobi ispitanika između skupina.

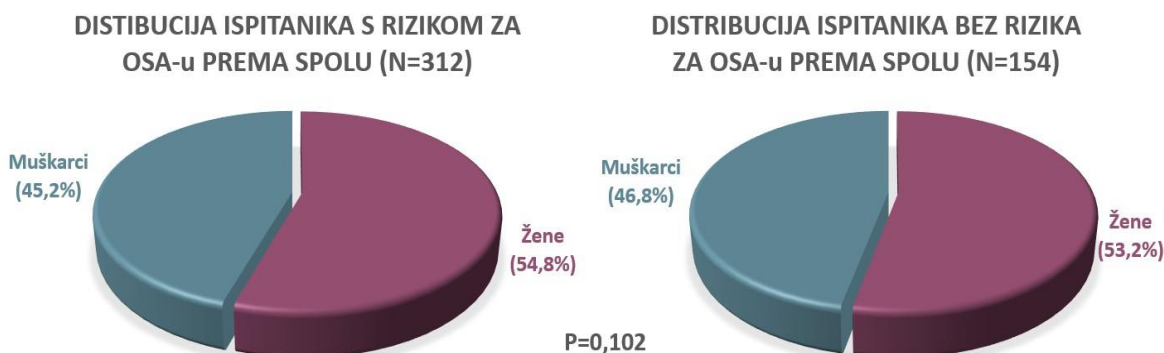
Tablica 6. Osnovne karakteristike ispitanika s obzirom na rizik za OSA-u

Varijabla	Povećan rizik za OSA-u (N=312)	Bez rizika za OSA-u (N=154)	Ukupno (N=466)	P*
Dob (god.)	$66,6 \pm 10,3$	$65,6 \pm 11,5$	$66,3 \pm 10,7$	0,403
Trajanje bolesti (god.)	$14,3 \pm 9,2$	$11,0 \pm 9,4$	$13,2 \pm 9,4$	$< 0,001$
Visina (cm)	$171,6 \pm 9,7$	$172,0 \pm 10,1$	$171,7 \pm 9,9$	0,683
Masa (kg)	$87,4 \pm 17,8$	$80,1 \pm 15,4$	$85,0 \pm 17,4$	$< 0,001$
ITM (kg/m^2)	$29,6 \pm 5,1$	$27,0 \pm 4,4$	$28,8 \pm 5,0$	$< 0,001$
Opseg vrata (cm)	$38,3 \pm 5,1$	$37,1 \pm 3,7$	$37,9 \pm 4,7$	0,003
Opseg struka (cm)	$103,7 \pm 13,8$	$98,1 \pm 12,1$	$101,8 \pm 13,5$	$< 0,001$

* t-test za nezavisne uzorke

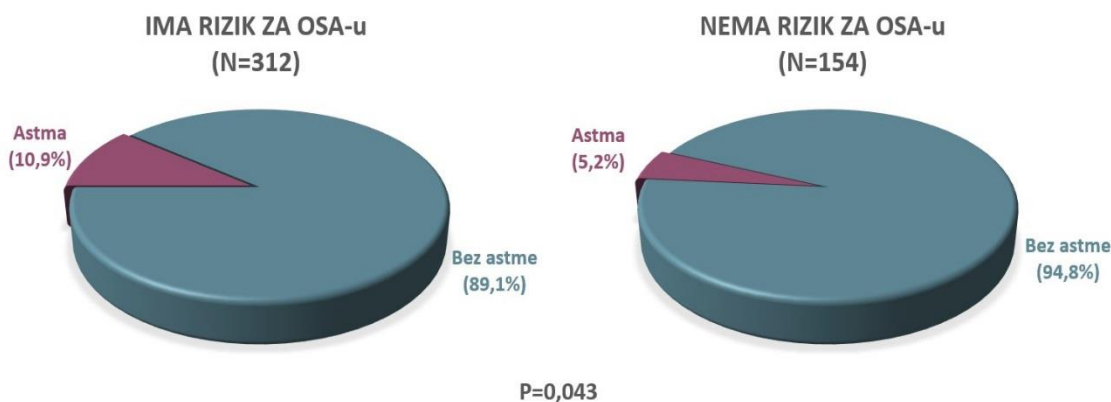
Podaci su prikazani kao srednja vrijednost \pm standardna devijacija

Nije pronađena statistički značajna razlika između raspodjele ispitanika prema riziku za OSA-u s obzirom na spol, te su muškarci i žene podjednako zastupljeni u skupini s povećanim rizikom (141 muškarac i 171 žena) i skupini bez rizika za OSA-u (72 muškarca i 84 žene) (P=0,102) (Slika 6).

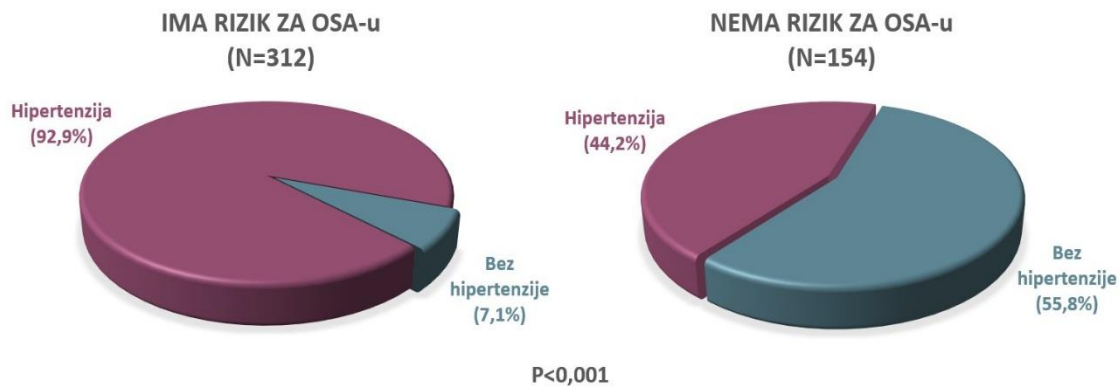


Slika 6. Podjela ispitanika prema riziku za OSA-u s obzirom na spol

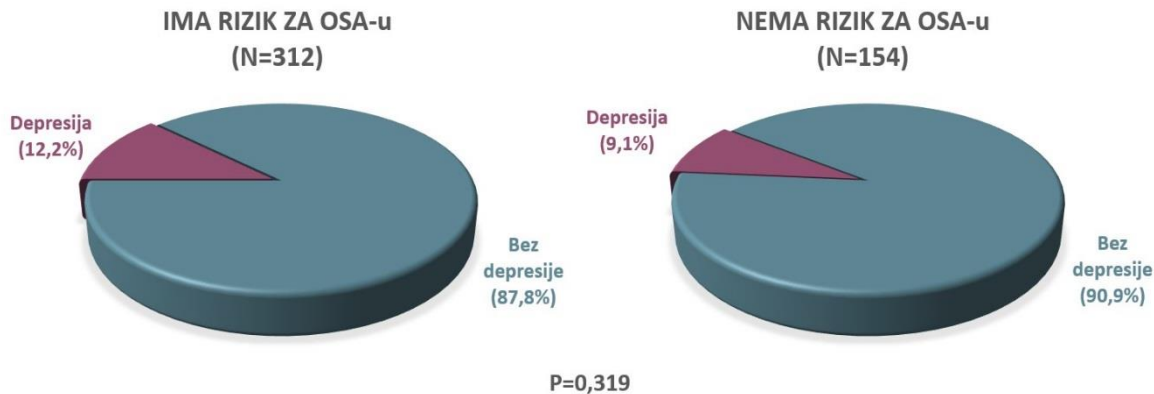
Nadalje, ispitanici s povećanim rizikom za nastanak OSA-e imali su veću zastupljenost pratećih bolesti u odnosu na one bez rizika. Tako je u toj skupini statistički značajno više pacijenata koji boluju od astme (N=34; 10,4% naprema N=8; 5,2 %; P=0,043) (Slika 7) i hipertenzije (N=290; 92,9% naprema N=68; 44,2%; P<0,001) (Slika 8). Prevalencija GERB-a i depresije je također veća u pacijenata s rizikom za OSA-u, ali nije pokazala statističku značajnost (Slika 9 i Slika 10).



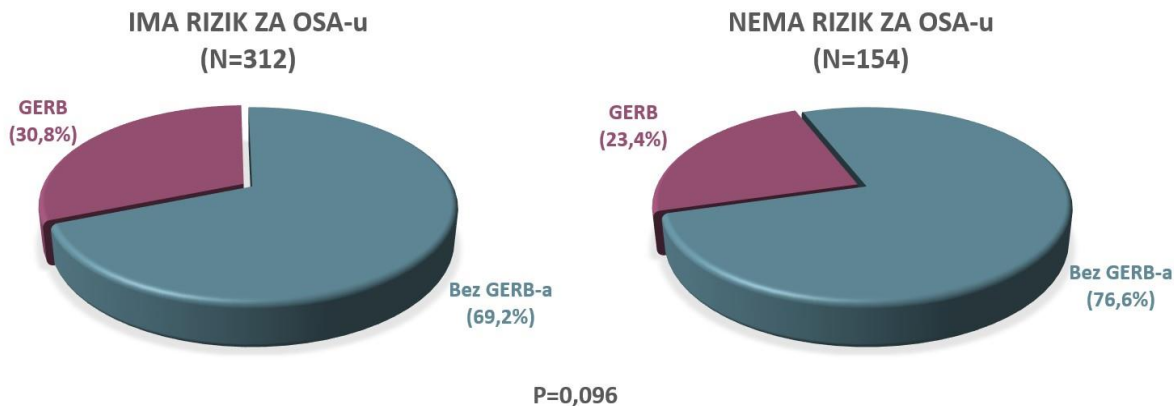
Slika 7. Podjela ispitanika prema riziku za OSA-u s obzirom na prevalenciju astme



Slika 8. Podjela ispitanika prema riziku za OSA-u s obzirom na prevalenciju hipertenzije

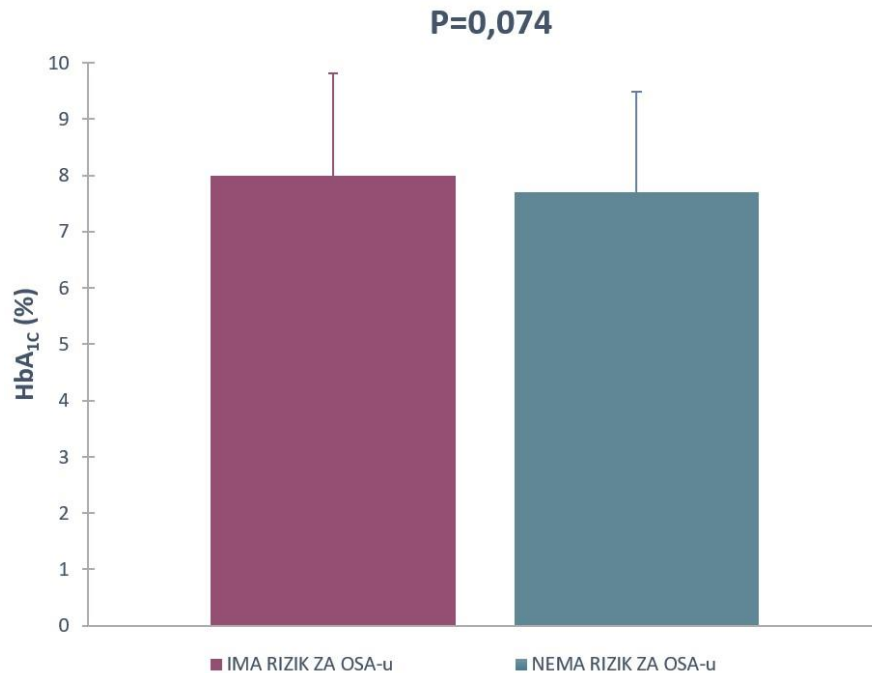


Slika 9. Podjela ispitanika prema riziku za OSA-u s obzirom na prevalenciju depresije



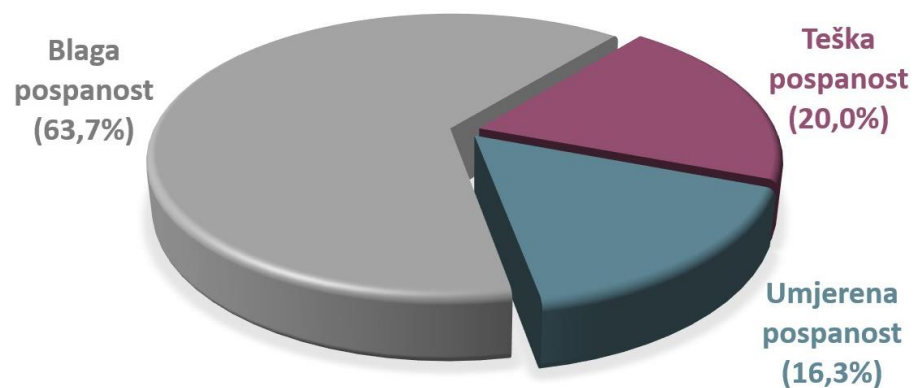
Slika 10. Podjela ispitanika prema riziku za OSA-u s obzirom na prevalenciju GERB-a

Nije pronađena statistički značajna razlika u vrijednostima HbA_{1c} između pacijenata s rizikom za OSA-u i pacijenata bez rizika ($8,05 \pm 1,81$ naprema $7,73 \pm 1,79\%$; $P=0,074$) (Slika 11).



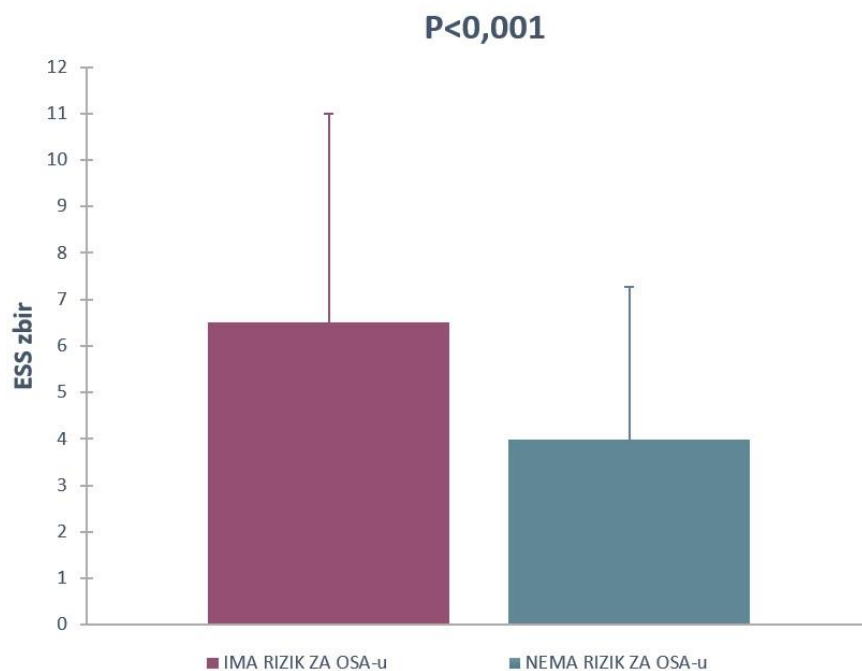
Slika 11. HbA_{1c} vrijednosti u ispitanika s rizikom i bez rizika za OSA-u

Nadalje, analizom ESS upitnika utvrđeno je da najveći udio ispitanika pati od blage dnevne pospanosti ($N=297$, 63,7%), dok je podjednak broj onih koji pate od umjerene pospanosti ($N=76$, 16,3%) i teške dnevne pospanosti ($N=93$, 20%) (Slika 12).



Slika 12. Podjela ispitanika prema dnevnoj pospanosti s obzirom na ESS zbir

Također, utvrđeno je da ispitanici koje imaju povećan rizik za OSA-u imaju statistički značajno više vrijednosti ESS zbira u odnosu na one bez rizika ($6,5 \pm 4,5$ naprema $4,0 \pm 3,3$; $P < 0,001$) (Slika 13).



Slika 13. ESS zbir u ispitanika s obzirom na rizik za OSA-u

Bolesnici s povećanim rizikom za razvoj OSA-e imali su statistički značajno niže vrijednosti u svim domenama upitnika o kvaliteti života (SF-36) u odnosu na one bez rizika ($P < 0,001$) (Tablica 7).

Tablica 7. Rezultati SF-36 upitnika prema riziku za OSA-u

Varijabla	Povećan rizik za OSA-u (N=312)	Bez rizika za OSA-u (N=154)	Ukupno (N=466)	P*
Fizičko funkcioniranje	55,8±40,3	73,6±37,0	61,7±40,1	<0,001
Tjelesna ograničenja	41,1±49,2	58,4±49,3	46,8±49,9	<0,001
Emocionalna ograničenja	47,9±49,9	61,6±48,6	52,5±50,0	<0,001
Tjelesni bolovi	60,7±33,6	75,8±28,4	51,6±27,6	<0,001
Vitalnost	46,3±27,0	62,1±25,5	59,2±24,0	<0,001
Duševno zdravlje	56,2±24,0	65,2±22,8	66,7±28,1	<0,001
Socijalno funkcioniranje	62,5±27,9	75,2±26,4	65,7±32,8	<0,001
Opće zdravlje	38,8±29,7	45,9±28,0	41,2±27,4	<0,001

* t-test za nezavisne uzorke

Podaci su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija

Pronađena je statistički značajna negativna korelacija između vrijednosti STOP upitnika i svake od 8 domena SF-36 upitnika ($P < 0,001$) (Tablica 8). Nadalje, statistički značajna negativna korelacija je također utvrđena između ESS zbira i 3 domene SF-36 upitnika: vitalnosti ispitanika ($r = -0,128$, $P = 0,005$), tjelesnih bolova ($r = -0,095$, $P = 0,040$) i percepcije općeg zdravlja ($r = -0,171$, $P < 0,001$) (Tablica 9).

Tablica 8. Korelacija vrijednosti STOP upitnika i svih domena SF-36 upitnika (N=466)

Varijabla	Koeficijent	P*
Fizičko funkcioniranje	-0,295	<0,001
Tjelesna ograničenja	-0,254	<0,001
Emocionalna ograničenja	-0,175	<0,001
Vitalnost	-0,343	<0,001
Duševno zdravlje	-0,290	<0,001
Socijalno funkcioniranje	-0,300	<0,001
Tjelesni bolovi	-0,276	<0,001
Opće zdravlje	-0,261	<0,001

*Spearmanov test korelacije

Tablica 9. Korelacija vrijednosti ESS zbira i svih domena SF-36 upitnika (N=466)

Varijabla	Koeficijent	P*
Fizičko funkcioniranje	-0,008	0,855
Tjelesna ograničenja	-0,038	0,412
Emocionalna ograničenja	0,034	0,468
Vitalnost	-0,128	0,005
Duševno zdravlje	-0,053	0,255
Socijalno funkcioniranje	-0,082	0,078
Tjelesni bolovi	-0,095	0,040
Opće zdravlje	-0,171	<0,001

*Spearmanov test korelacije

5. RASPRAVA

U cjelovito obrađenom uzorku našeg istraživanja (N=466) utvrđeno je da 2/3 bolesnika sa DM tipa 2 ima povećan rizik za razvoj OSA-e, dok je jedna trećina bolesnika bila bez rizika za razvoj OSA-e. Između navedenih dviju skupina stratificiranih po riziku za OSA-u, nisu zabilježene značajne razlike u distribuciji spolova. Ovi rezultati su komparabilni sa istraživanjem koje je provedeno 2005. godine u SAD-u, a koje je pokazalo da jedna od četiri odrasle osobe i 57% pretilih osoba imaju visok rizik za razvoj OSA-e što zapravo govori o tome koliko je OSA kao bolest nedovoljno dijagnosticirana (98). Nadalje, izvještaj Westa i sur. pokazao je da je ukupna prevalencija OSA-e u muških dijabetičara bila 23%, a iznosila je 6% u uzorku opće populacije iz lokalne zajednice (84). Isto istraživanje zaključilo je da je prevalencija OSA-e među muškarcima s DM tipa 2 visoka te da većina bolesnika nije dijagnosticirana uz napomenu da je dijabetes značajan nezavisni čimbenik za razvoj OSA-e. Sličan problem nedovoljnog dijagnosticiranja OSA-e među bolesnicima s DM tipa 2 potvrđen je i u studijama Lecomtea i sur. te Fuhrmana i sur., provedenima na ispitanicima u Francuskoj (99,100). Studija provedena u Iranu je pokazala da je 50,5% bolesnika koji boluju od dijabetesa imalo visok rizik za razvoj OSA-e, prema kriterijima Berlinskog upitnika (101).

Svi ovi podatci sumarno ukazuju da je prevalencija OSA-e i poremećaja spavanja unutar populacije bolesnika s DM tipa 2 visoka na globalnoj razini te da se trebaju uložiti veći i kvalitetniji naponi u dijagnosticiranju OSA-e kod ove populacije bolesnika, posebice ukoliko se u anamnezi žale na umor, nekvalitetan san, pretjeranu dnevnu pospanost i slično. Ovo vrijedi posebno istaknuti zbog dokazano negativnog učinka OSA-e na čitav niz kardiometaboličkih parametara i funkcija te povećanja ukupnog morbiditeta i mortaliteta, o čemu je ranije pisano u ovom radu. Treba biti jasno da adekvatno prepoznavanje i liječenje OSA-e poboljšava čitav niz hemodinamskih i metaboličkih parametara te da nepravovremeno dijagnosticiranje ili neprepoznavanje ovog entiteta u dijabetičara, a posebice onih s visokim rizikom, predstavlja svojevrsni „*vitium artis*“.

Što se tiče osnovnih antropometrijskih i kliničkih parametara, vrijedi istaknuti da su dijabetičari s povećanim rizikom za OSA-u u obrađenom uzorku ovog istraživanja imali značajno dulje trajanje bolesti, veću tjelesnu masu, veći opseg vrata i struka te veći indeks tjelesne mase (ITM) u odnosu na ispitanike bez rizika za razvoj OSA-e. Što se tiče prosječne vrijednosti glikiranog hemoglobina (HbA1c), nisu pronađene značajne razlike između skupina (P=0,074) iako je skupina s rizikom za OSA-u imala prosječno veću vrijednost HbA1c u odnosu na skupinu bez rizika. U kontekstu ovih rezultata treba reći da su prekomjerna tjelesna masa, povišeni ITM, te

povećani opseg vrata i struka te starija životna dob etablirani rizični faktori za razvoj OSA-e, tako da činjenica da su upravo bolesnici tih karakteristika i takvog fenotipa u prosjeku imali veći zbir na STOP upitniku nije iznenađujuća (102,103). Upravo takvi parametri, a posebice starija životna dob te visceralna i abdominalna pretilost su ujedno i značajni rizični i neovisni faktori za razvoj inzulinske rezistencije i poremećaja metabolizma glukoze (104-106). Time se još jednom potvrđuje kompleksna i bidirekionalna priroda odnosa između OSA-e i dijabetesa, jer i jedan i drugi entitet imaju rizične faktore koji se preklapaju te su zajednički što dovodi do toga da se OSA može promatrati kao rizični faktor za razvoj dijabetesa, ali se i na dijabetes, s druge strane, može gledati kao na patološko metaboličko stanje koje ima nezavisan prediktorni utjecaj na razvoj OSA-e (107,108).

Prema ESS zbiru, gotovo 2/3 (63,7%) bolesnika u ispitanom uzroku se prezentiralo sa blagom pospanosti, 16,3% je imalo umjerenu pospanost, a teška pospanost je zabilježena čak kod jedne petine ispitanika. Također, prema prosječnom rezultatu ESS zbira, dijabetičari s rizikom za OSA-u su imali značajno veće vrijednosti nego dijabetičari bez povećanog rizika za OSA-u. Prekomjerna dnevna pospanost je u studiji Barcela i sur. bila je značajno povezana s hiperglikemijom, hiperinzulinemijom i inzulinskom rezistencijom u odnosu na OSA pacijente bez prekomjerne dnevne pospanosti ili zdrave kontrole i to neovisno o utjecaju varijable pretilosti (109). S druge strane, loša kvaliteta spavanja i fragmentiranost arhitekture spavanja dokazano remete adekvatnu kontrolu glikemije i koreliraju s razvojem inzulinske rezistencije u pretilih bolesnika (110,111). Na osnovi ovih rezultata nije moguće nedvosmisleno utvrditi koliko je pretjerana dnevna pospanost mjerena ESS upitnikom posljedica dijabetesa tipa 2, a koliko posljedica OSA-e, no vrijedi istaknuti da je ESS zbir kao mjera pretjerane dnevne pospanosti bio značajno veći u rizične skupine bolesnika što je zapravo također logičan rezultat.

Od značajnih komorbiditeta, vrijedi istaknuti izrazitu predominaciju pojavnosti hipertenzije u skupini bolesnika s rizikom za OSA-u, u odnosu na skupinu bez rizika za OSA-u (92,9% naprema 44,2%, $P < 0.001$). Poznato je da je OSA danas prepoznata kao uzrok sekundarne arterijske hipertenzije budući da OSA proizvodi intermitentne noćne skokove u sistoličkom i dijastoličkom arterijskom tlaku koji perpetuiraju povišeni tlak tijekom noći (112). Po nekim istraživanjima smatra se da je arterijska hipertenzija prisutna u najmanje 50% pacijenata s OSA-om dok neki istraživači smatraju da OSA predstavlja najvažniji sekundarni entitet koji doprinosi povišenom arterijskom tlaku u pacijenata s rezistentnom hipertenzijom (113,114). Dob iznad 50

godina, veliki opseg vrata i hrkanje su se pokazali kao kvalitetni prediktori OSA-e u populaciji sa rezistentnom hipertenzijom (114). Nadalje, u obrađenom uzorku bolesnika s dijabetesom tipa 2, skupina bolesnika s utvrđenim rizikom za OSA-u imala je značajno veću prevalenciju astme u odnosu na skupinu bolesnika bez utvrđenog rizika za OSA-u (10,9% naprema 5,2%, $P=0,043$) dok prevalencije depresije i gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB) nisu bile značajno različite između istraživanih skupina. Noviji podatci ukazuju na to da je OSA nezavisni rizični čimbenik za egzacerbaciju astme, a mehanizmi koji su implicirani u toj patogenezi su neuromehanička refleksna bronhokonstrikcija, GERB, upala (lokalna i sistemska) te indirektni učinak dispneje na srčanu disfunkciju koja je inducirana od strane OSA-e (115). Također, dokazano je da su OSA i astma često konkomitantni komorbiditeti dok su rizični faktori koje ove dvije bolesti dijele pretilost, rinitis i GERB (116).

Prevalencija depresije u bolesnika s OSA-om prema svjetskim statistikama je izrazito varijabilna i značajno ovisi o regiji svijeta gdje je istraživanje provedeno, a procjene variraju između 5 do 63% (117). U velikoj kohorti ispitanika iz američkog registra veterana (*Veterans Health Administration Data Bank*) koje je obuhvatilo 118,105 pacijenata s OSA-om, 21,8% pacijenata je imalo dijagnozu depresivnog poremećaja (118). Naši podatci pokazuju da je prevalencija depresije u bolesnika sa rizikom za OSA-u bila 12,2%, no treba uzeti u obzir činjenicu da se u našem istraživanju radi o mnogo manjem uzorku, a moguće su razlike u dijagnostičkim kriterijima i nedostatku pažnje pri procjeni kognitivno-bihevioralnog statusa bolesnika sa OSA-om, te se konačno u našem istraživanju radi o uzorku ambulantnih bolesnika, a ne podacima iz sveobuhvatnih nacionalnih registara.

S druge strane, prevalencija GERB-a se kreće od 58-62% u bolesnika s dijagnosticiranom OSA-om, no ovdje treba biti oprezan u interpretaciji budući da bi ti postotci mogli biti pod utjecajem zbunjujuće varijable i utjecaja pretilosti (119-121). Patofiziološki, apneja može povećati transdijafragmalni tlak i smanjiti intratorakalni tlak i na taj način predisponirati razvoj GERB-a (122). U našem uzorku bolesnici sa rizikom za OSA-u su imali GERB u 30,8% slučajeva što je komparabilno sa američkom studijom Fassa i sur. koja je pokazala da je prevalencija GERB-a među 15,314 pacijenata s dijagnosticiranim poremećajima spavanja iznosila 24,9% (123). Ista studija je pokazala da su povišeni ITM, konzumacija gaziranih pića, hrkanje, prekomjerna dnevna pospanost (mjerena ESS zbirom), nesanicnost, hipertenzija, astma i korištenje benzodiazepina bili snažni prediktori razvoja refluksne bolesti.

Obrađeni rezultati samoprocjene zdravlja i kvalitete života (SF-36) u ovom istraživanju pokazali su da je kvaliteta života značajno bolja u skupini bolesnika bez rizika za razvoj OSA-e u odnosu na skupinu koja ima povećani rizik (rezultat na STOP upitniku ≥ 2). Statistički značajne razlike zabilježene su u svih 8 kategorija od kojih se sastoji SF-36 upitnik, što nedvosmisleno i jasno ukazuje na evidentno narušenu kvalitetu života bolesnika s DM tipa 2 koji imaju rizik za nastanak OSA-e u odnosu na bolesnike bez rizika. Niža kvaliteta života u odnosu na zdrave ispitanike u bolesnika s OSA-om, pa i ona izmjerena preko instrumenta samoprocjene, je prethodno potvrđena u brojnim studijama što čini rezultat ove studije sukladnim globalnim trendovima (124-126).

Konačno, u našem istraživanju utvrđena je statistički značajna negativna korelacija između rezultata STOP upitnika i rezultata svih 8 kategorija upitnika za samoprocjenu kvalitete života. Iz svega navedenog, razvidno je da što je rizik za OSA-u veći, to je kvaliteta života po svim kategorijama SF-36 upitnika manja što opet upućuje na važnost pravovremenog dijagnosticiranja i liječenja poremećaja spavanja u bolesnika s dijabetesom.

6. ZAKLJUČCI

1. Pronađena je visoka prevalencija (67%) rizika za razvoj OSA-e u bolesnika s dijabetesom tipa 2.
2. U bolesnika s povećanim rizikom za razvoj OSA-e pronađene su veće vrijednosti indeksa tjelesne mase, opsega struka, opsega vrata i dulje trajanje bolesti u odnosu na one bez rizika.
3. Bolesnici s povećanim rizikom za razvoj OSA-e su imali su veću prevalenciju pratećih bolesti (arterijske hipertenzije, astme, GERB-a i depresije) u odnosu na one bez rizika.
4. Bolesnici s povećanim rizikom za razvoj OSA-e imali su statistički značajno više vrijednosti ESS zbira u odnosu na one bez rizika.
5. Bolesnici s povećanim rizikom za razvoj OSA-e imali su statistički značajno niže vrijednosti u svim domenama upitnika o kvaliteti života (SF-36) u odnosu na one bez rizika.
6. Pronađena je statistički značajna negativna korelacija između vrijednosti STOP upitnika i svih domena SF-36 upitnika.

7. SAŽETAK

Uvod: Brojne studije ukazale su na povezanosti među inzulinskom rezistencijom, dijabetesom tipa 2 i opstrukcijskom apnejom tijekom spavanja (engl. *Obstructive Sleep Apnea*, OSA). Inzulinska rezistencija i dijabetes tipa 2 su čimbenici rizika za razvoj OSA-e, dok je OSA jedan od čimbenika rizika za razvoj dijabetesa tipa 2. Cilj ovog istraživanja jest procijeniti rizik za razvoj opstrukcijske apneje tijekom spavanja i ispitati kvalitetu života u bolesnika s dijabetesom tipa 2.

Metode: Proveli smo presječno istraživanje koje je uključivalo ukupno 466 pacijenata (223 muškarca i 243 žene) s dijabetesom tipa 2 (prosječna starost 66,3±10,7 godina) u Regionalnom centru za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma Kliničkog bolničkog centra Split. Pacijenti su ispunili 3 upitnika. STOP upitnik (engl. *Snoring, Tiredness, Observed and Pressure*) korišten je za procjenu rizika za razvoj OSA-e, dok je prekomjerna dnevna pospanost procijenjena Epworthovom ljestvicom pospanosti (engl. *Epworth Sleepiness Scale*, ESS). Također, svi ispitanici su ispunili upitnik SF-36 (engl. *Short Form-36*) koji mjeri kvalitetu života povezanu sa zdravljem prema osam domena.

Rezultati: Statistička analiza pokazala je da 312 (67%) ispitanika ima povećani rizik za razvoj OSA-e (STOP zbir ≥ 2). Ovi ispitanici su imali i veći indeks tjelesne mase (ITM) (29,6±5,1 naprema 27,02±4,35 kg/m²; P<0,001), veći opseg vrata (38,2±5,0 naprema 37,07±3,7 cm; P=0,003), veći opseg struka (103,7±13,8 naprema 98,1±12,1 cm; P<0,001) te su imali veći ESS zbir (6,5±4,5 naprema 3,99±3,27; P<0,001) u usporedbi s pacijentima bez rizika za razvoj OSA-e. Vrijednosti glikiranog hemoglobina (HbA1c) u pacijenata s povećanim rizikom za razvoj OSA-e su bile 8,0±1,81%, dok su u pacijenata bez rizika za razvoj OSA-e ove vrijednosti iznosile 7,7±1,79% (P=0,074). Pacijenti s povećanim rizikom za razvoj OSA-e su imali značajno niži zbir u SF-36 upitniku (P<0,001 za svaku od 8 domena). Ukupni STOP zbir pokazao je negativnu korelaciju sa svakom domenom SF-36 upitnika (P<0,001).

Zaključak: Naše istraživanje pokazalo je da velik broj pacijenata s dijabetesom tipa 2 ima povećan rizik za razvoj OSA-e i da ovi pacijenti imaju značajno lošiju kvalitetu života povezanu sa zdravljem.

8. SUMMARY

ABSTRACT

The evaluation of risk for obstructive sleep apnea and self-reported quality of life in patients with diabetes type 2

Introduction: Numerous studies suggest a relationship among insulin resistance, diabetes type 2 and obstructive sleep apnea (OSA). Insulin resistance and diabetes type 2 are risk factors for developing OSA, while OSA is one of the risk factors for developing type 2 diabetes. The goal of this study was to assess overall health-related quality of life among enrolled patients and to identify patients with a high risk for developing OSA with reference to preexisting diabetes type 2 diagnosis.

Methods: We conducted a cross-sectional study which enrolled a total of 466 patients (223 men and 243 women) with type 2 diabetes (mean age 66.3 ± 10.7 years) at the Regional Centre for Diabetes, Endocrinology and Metabolic Diseases of University Hospital Split. Patients were enrolled consecutively during regular examination at the Center and were offered 3 questionnaires. STOP questionnaire (Snoring, Tiredness, Observed and Pressure) was used in the evaluation of the risk for OSA, while excessive daytime sleepiness was assessed with the Epworth Sleepiness Scale (ESS). Additionally, all participants completed widely used Short Form-36 (SF-36) questionnaire which measures health-related quality of life across eight physically and emotionally based domains.

Results: Statistical analysis showed that 312 (67%) participants had increased risk for OSA (STOP score ≥ 2), and they had higher body mass index (BMI) (29.6 ± 5.1 vs. 27.02 ± 4.35 kg/m², $P < 0.001$), higher neck circumference (38.2 ± 5.0 vs. 37.07 ± 3.7 cm, $P = 0.003$), higher waste circumference (103.7 ± 13.8 vs. 98.1 ± 12.1 cm, $P < 0.001$) and had higher ESS score (6.5 ± 4.5 vs. 3.99 ± 3.27 , $P < 0.001$) compared to the patients without risk for OSA. In addition, HbA1c values in patients with increased risk for OSA were 8.0 ± 1.81 %, while in patients without risk for OSA they were 7.7 ± 1.79 % ($P = 0.074$). Patients with increased risk for OSA had significantly lower SF-36 scores ($P < 0.001$ for each of 8 domains). Moreover, overall STOP score showed negative correlation with every domain of the SF-36 survey ($P < 0.001$).

Conclusion: Our study showed that high percentage of patients with type 2 diabetes have increased risk for development of OSA, and those patients have significantly decreased health-related quality of life.

9. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37:S81-90.
2. Giugliano D, Ceriello A, Esposito K. Glucose metabolism and hyperglycemia. *Am J Clin Nutr*. 2008;87:217S-22S.
3. Zaccardi F, Webb DR, Yates T, Davies MJ. Pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 90-year perspective. *Postgrad Med J*. 2016;92:63-9.
4. Group NDD. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes*. 1979;28(12):1039-57.
5. Gabir MM, Hanson RL, Dabelea D, Imperatore G, Roumain J, Bennett PH, et al. The 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for hyperglycemia in the diagnosis and prediction of diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23(8):1108-12.
6. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;94(3):311-21.
7. Antosik K, Borowiec M. Genetic factors of diabetes. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2016;64:157-60.
8. Kampmann U, Madsen LR, Skajaa GO, Iversen DS, Moeller N, Ovesen P. Gestational diabetes: A clinical update. *World J Diabetes*. 2015;6(8):1065-72.
9. Tabak AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimaki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet*. 2012;379(9833):2279-90.
10. World Health Organization. Global report on diabetes: World Health Organization; 2016.
11. van Dieren S, Beulens JW, van der Schouw YT, Grobbee DE, Neal B. The global burden of diabetes and its complications: an emerging pandemic. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17:S3-8.
12. Pociot F, Lernmark Å. Genetic risk factors for type 1 diabetes. *Lancet*. 2016;387:2331-9.
13. Rewers M, Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. *Lancet*. 2016;387:2340-8.
14. Ivanković D, Poljičanin T. Šećerna bolest u Republici Hrvatskoj—epidemiologija i trendovi. *HCJZ*. 2016;12(46):4-9.
15. Kerner W, Brückel J. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2014;122(7):384-6.

16. Shilling AM, Raphael J. Diabetes, hyperglycemia, and infections. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2008;22(3):519-35.
17. Gupta S, Koirala J, Khardori R, Khardori N. Infections in diabetes mellitus and hyperglycemia. *Infect Dis Clin North Am.* 2007;21(3):617-38.
18. Joshi N, Caputo GM, Weitekamp MR, Karchmer A. Infections in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1999;341(25):1906-12.
19. Makrilakis K, Liatis S, Grammatikou S, Perrea D, Stathi C, Tsiligros P, i sur. Validation of the Finnish diabetes risk score (FINDRISC) questionnaire for screening for undiagnosed type 2 diabetes, dysglycaemia and the metabolic syndrome in Greece. *Diabetes Metab.* 2011;37(2):144-51.
20. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38:S8-16.
21. Poljičanin T, Metelko Ž. Epidemiologija šećerne bolesti u Hrvatskoj i svijetu. *Medix.* 2009;15:82-8.
22. Atkinson MA. The Pathogenesis and natural history of type 1 diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(11):a007641.
23. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010;39(3):481-97.
24. Park Y. Why is type 1 diabetes uncommon in Asia? *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1079:31-40.
25. Bluestone JA, Herold K, Eisenbarth G. Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. *Nature.* 2010;464:1293.
26. Åkerblom HK, Vaarala O, Hyöty H, Ilonen J, Knip M. Environmental factors in the etiology of type 1 diabetes. *Am J Med Genet A.* 2002;115(1):18-29.
27. Åkerblom HK, Knip M. Putative environmental factors in type 1 diabetes. *Diabetes Metab Rev.* 1998;14(1):31-68.
28. Karamitsos DT. The story of insulin discovery. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;93:S2-8.
29. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet.* 2014;383(9922):1068-83.
30. Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract.* 2014;2014:943162.
31. Romeo GR, Lee J, Shoelson SE. Metabolic syndrome, insulin resistance, and roles of

- inflammation--mechanisms and therapeutic targets. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32(8):1771-6.
32. Sudhir R, Mohan V. Postprandial hyperglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Treat Endocrinol.* 2002;1(2):105-16.
 33. Das SK, Elbein SC. The genetic basis of type 2 diabetes. *Cell.* 2006;2(4):100-31.
 34. Selph S, Dana T, Blazina I, Bougatsos C, Patel H, Chou R. Screening for type 2 diabetes mellitus: a systematic review for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2015;162(11):765-76.
 35. Pan WH, Cedres LB, Liu K, Dyer A, Schoenberger JA, Shekelle RB, et al. Relationship of clinical diabetes and asymptomatic hyperglycemia to risk of coronary heart disease mortality in men and women. *Am J Epidemiol.* 1986;123(3):504-16.
 36. Wolfsdorf JI, Allgrove J, Craig ME, Edge J, Glaser N, Jain V, et al. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes.* 2014;15(S20):154-79.
 37. Pasquel FJ, Umpierrez GE. Hyperosmolar hyperglycemic state: a historic review of the clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Diabetes Care.* 2014;37(11):3124-31.
 38. Bhutani J, Bhutani S. Worldwide burden of diabetes. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014;18(6):868-70.
 39. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev.* 2013;93(1):137-88.
 40. Rask-Madsen C, King GL. Vascular complications of diabetes: mechanisms of injury and protective factors. *Cell Metab.* 2013;17(1):20-33.
 41. Gartner V, Eigentler TK. Pathogenesis of diabetic macro- and microangiopathy. *Clin Nephrol.* 2008;70(1):1-9.
 42. Domingueti CP, Dusse LMSA, das Graças Carvalho M, de Sousa LP, Gomes KB, Fernandes AP. Diabetes mellitus: The linkage between oxidative stress, inflammation, hypercoagulability and vascular complications. *J Diabetes Complications.* 2016;30(4):738-45.
 43. Nentwich MM, Ulbig MW. Diabetic retinopathy-ocular complications of diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2015;6(3):489.
 44. Evans JR, Michelessi M, Virgili G. Laser photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;11:CD011234.

45. Duran-Salgado MB, Rubio-Guerra AF. Diabetic nephropathy and inflammation. *World J Diabetes*. 2014;5(3):393.
46. Shikata K, Makino H. Microinflammation in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *J Diabetes Investig*. 2013;4(2):142-9.
47. Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol*. 2012;11(6):521-34.
48. Basic-Kes V, Zavoreo I, Rotim K, Bornstein N, Rundek T, Demarin V. Recommendations for diabetic polyneuropathy treatment. *Acta Clin Croat*. 2011;50(2):289-302.
49. Laight DW, Carrier MJ, Änggård EE. Endothelial cell dysfunction and the pathogenesis of diabetic macroangiopathy. *Diabetes Metab Res Rev*. 1999;15(4):274-82.
50. Chawla A, Chawla R, Jaggi S. Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: Distinct or continuum? *Indian J Endocrinol Metab*. 2016;20(4):546-51.
51. Fiorentino TV, Prioleta A, Zuo P, Folli F. Hyperglycemia-induced oxidative stress and its role in diabetes mellitus related cardiovascular diseases. *Curr Pharm Des*. 2013;19(32):5695-703.
52. Clayton W, Elasy TA. A review of the pathophysiology, classification, and treatment of foot ulcers in diabetic patients. *Clin Diabetes*. 2009;27(2):52-8.
53. Reiber GE, Vileikyte L, Boyko Ed, Del Aguila M, Smith DG, Lavery LA, i sur. Causal pathways for incident lower-extremity ulcers in patients with diabetes from two settings. *Diabetes Care*. 1999;22(1):157-62.
54. Casqueiro J, Casqueiro J, Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16:S27-36.
55. Lamster IB, Lalla E, Borgnakke WS, Taylor GW. The relationship between oral health and diabetes mellitus. *J Am Dent Assoc*. 2008;139:19S-24.
56. Knapp S. Diabetes and infection: is there a link? *Gerontology*. 2013;59(2):99-104.
57. Rahelić D, Altabas V, Bakula M, Balić S, Balint I, Bergman Marković B, i sur. Hrvatske smjernice za farmakološko liječenje šećerne bolesti tipa 2. *Lijec Vjesn*. 2016;138:1-21.
58. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(9):1217-39.
59. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993;328(17):1230-5.

60. Mayer P, Pepin J, Bettega G, Veale D, Ferretti G, Deschaux C, i sur. Relationship between body mass index, age and upper airway measurements in snorers and sleep apnoea patients. *Eur Respir J.* 1996;9(9):1801-9.
61. White DP. Pathogenesis of obstructive and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(11):1363-70.
62. Horner RL. Contributions of passive mechanical loads and active neuromuscular compensation to upper airway collapsibility during sleep. *J Appl Physiol.* 2007;102(2):510-2.
63. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev.* 2010;90(1):47-112.
64. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, i sur. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM manual for the scoring of sleep and associated events: deliberations of the sleep apnea definitions task force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med.* 2012;8(5):597-619.
65. Ruehland WR, Rochford PD, O'Donoghue FJ, Pierce RJ, Singh P, Thornton AT. The new AASM criteria for scoring hypopneas: impact on the apnea hypopnea index. *Sleep.* 2009;32(2):150-7.
66. American Academy of Sleep Medicine. Task force: Sleep-related breathing disorders in adults. Recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep.* 1999;22:667-89.
67. Levitzky MG. Using the pathophysiology of obstructive sleep apnea to teach cardiopulmonary integration. *Adv Physiol Educ.* 2008;32(3):196-202.
68. Levy P, Pépin J, Arnaud C, Tamisier R, Borel J, Dematteis M, i sur. Intermittent hypoxia and sleep-disordered breathing: current concepts and perspectives. *Eur Respir J.* 2008;32(4):1082-95.
69. Mazza S, Pepin J-L, Deschaux C, Naegele B, Levy P. Analysis of error profiles occurring during the OSLEP test: a sensitive mean of detecting fluctuations in vigilance in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(4):474-8.
70. Gottlieb DJ, Whitney CW, Bonekat WH, Iber C, James GD, Lebowitz M, i sur. Relation of sleepiness to respiratory disturbance index: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(2):502-7.

71. McNicholas W, Bonsignore M. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J*. 2007;29(1):156-78.
72. McNicholas W. Sleep-related breathing disorders: Nosological classification, definitions, epidemiology. U: Bassetti C, Dogas Z, Peigneux P, ur. *Sleep Medicine Textbook*. Regensburg: European Sleep Research Society; 2014:215-20.
73. Greenstone M, Hack M. Obstructive sleep apnoea. *BMJ*. 2014;348:3745.
74. Kuna ST, Badr MS, Kimoff RJ, Kushida C, Lee-Chiong T, Levy P, i sur. An official ATS/AASM/ACCP/ERS workshop report: research priorities in ambulatory management of adults with obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 2011;8(1):1-16.
75. Abrishami A, Khajehdehi A, Chung F. A systematic review of screening questionnaires for obstructive sleep apnea. *Can J Anaesth*. 2010;57(5):423-38.
76. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med*. 1999;131(7):485-91.
77. Johns MW. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea: the Epworth Sleepiness Scale. *Chest*. 1993;103(1):30-6.
78. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, Chung SA, Vairavanathan S, Islam S, i sur. Stop questionnaire tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*. 2008;108(5):812-21.
79. Lévy P, Kohler M, McNicholas WT, Barbé F, McEvoy RD, Somers VK, i sur. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15015.
80. Cosentino F, Lüscher T. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1998;32:S54-61.
81. Javaheri S, Sharma RK, Wang R, Weng J, Rosen BD, Bluemke DA, i sur. Association between obstructive sleep apnea and left ventricular structure by age and gender: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Sleep*. 2016;39(3):523-9.
82. Korcarz CE, Peppard PE, Young TB, Chapman CB, Hla KM, Barnett JH, i sur. Effects of obstructive sleep apnea and obesity on cardiac remodeling: The Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep*. 2016;39(6):1187-95.
83. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE. Sleep-disordered

- breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol.* 2004;160(6):521-30.
84. West SD, Nicoll DJ, Stradling JR. Prevalence of obstructive sleep apnoea in men with type 2 diabetes. *Thorax.* 2006;61(11):945-50.
 85. Pamidi S, Wroblewski K, Broussard J, Day A, Hanlon EC, Abraham V, et al. Obstructive sleep apnea in young lean men: impact on insulin sensitivity and secretion. *Diabetes Care.* 2012;35(11):2384-9.
 86. Iiyori N, Alonso LC, Li J, Sanders MH, Garcia-Ocana A, O'Doherty RM, et al. Intermittent hypoxia causes insulin resistance in lean mice independent of autonomic activity. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(8):851-7.
 87. Bozic J, Galic T, Supe-Domic D, Ivkovic N, Ticinovic Kurir T, Valic Z, et al. Morning cortisol levels and glucose metabolism parameters in moderate and severe obstructive sleep apnea patients. *Endocrine.* 2016 Sep;53(3):730-9.
 88. Ciftci TU, Kokturk O, Bukan N, Bilgihan A. The relationship between serum cytokine levels with obesity and obstructive sleep apnea syndrome. *Cytokine.* 2004;28(2):87-91.
 89. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue?. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19(4):972-8.
 90. Foster GD, Sanders MH, Millman R, Zammit G, Borradaile KE, Newman AB, et al. Obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(6):1017-9.
 91. Aronsohn RS, Whitmore H, Van Cauter E, Tasali E. Impact of untreated obstructive sleep apnea on glucose control in type 2 diabetes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(5):507-13.
 92. Mahmood K, Akhter N, Eldeirawi K, Önal E, Christman JW, Carley DW, et al. Prevalence of type 2 diabetes in patients with obstructive sleep apnea in a multi-ethnic sample. *J Clin Sleep Med.* 2009;5(3):215-21.
 93. Botros N, Concato J, Mohsenin V, Selim B, Doctor K, Yaggi HK. Obstructive sleep apnea as a risk factor for type 2 diabetes. *Am J Med.* 2009;122(12):1122-7.
 94. Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apnea is

- independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(5):670-6.
95. Harsch IA, Schahin SP, Radespiel-Tröger M, Weintz O, Jahreiß H, Fuchs FS, i sur. Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(2):156-62.
 96. 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(3):793-802.
 97. Jenkinson C, Wright L, Coulter A. Criterion validity and reliability of the SF-36 in a population sample. *Qual Life Res.* 1994;3(1):7-12.
 98. Hiestand DM, Britz P, Goldman M, Phillips B. Prevalence of symptoms and risk of sleep apnea in the US population: Results from the national sleep foundation sleep in America 2005 poll. *Chest.* 2006;130(3):780-6.
 99. Lecomte P, Criniere L, Fagot-Campagna A, Druet C, Fuhrman C. Underdiagnosis of obstructive sleep apnoea syndrome in patients with type 2 diabetes in France: ENTRED 2007. *Diabetes Metab.* 2013;39(2):139-47.
 100. Fuhrman C, Fleury B, Nguyen XL, Delmas MC. Symptoms of sleep apnea syndrome: high prevalence and underdiagnosis in the French population. *Sleep Med.* 2012;13(7):852-8.
 101. Amra B, Bahae FS, Amini M, Golshan M, Fietze I, Penzel T. Sleep apnea symptoms in diabetics and their first degree relatives. *Int J Prev Med.* 2012;3(2):95-101.
 102. Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA.* 2004;291(16):2013-6.
 103. Al Lawati NM, Patel SR, Ayas NT. Epidemiology, risk factors, and consequences of obstructive sleep apnea and short sleep duration. *Prog Cardiovasc Dis.* 2009;51(4):285-93.
 104. Carter R, Watenpaugh DE. Obesity and obstructive sleep apnea: Or is it OSA and obesity?. *Pathophysiology.* 2008;15(2):71-7.
 105. Pillar G, Shehadeh N. Abdominal fat and sleep apnea: the chicken or the egg?. *Diabetes Care.* 2008;31(7):e61.

106. Shinohara E, Kihara S, Yamashita S, Yamane M, Nishida M, Arai T, i sur. Visceral fat accumulation as an important risk factor for obstructive sleep apnoea syndrome in obese subjects. *J Intern Med.* 1997;241(1):11-8.
107. Clarenbach CF, West SD, Kohler M. Is obstructive sleep apnea a risk factor for diabetes? *Discov Med.* 2011;12(62):17-24.
108. Rajan P, Greenberg H. Obstructive sleep apnea as a risk factor for type 2 diabetes mellitus. *Nat Sci Sleep.* 2015;7:113-25.
109. Barceló A, Barbe F, de la Peña M, Martinez P, Soriano JB, Pierola J, i sur. Insulin resistance and daytime sleepiness in patients with sleep apnea. *Thorax.* 2008;63(11):946-50.
110. Cizza G, Piaggi P, Lucassen EA, de Jonge L, Walter M, Mattingly MS, i sur. Obstructive sleep apnea is a predictor of abnormal glucose metabolism in chronically sleep deprived obese adults. *PloS One.* 2013;8(5):e65400.
111. Surani S, Brito V, Surani A, Ghamande S. Effect of diabetes mellitus on sleep quality. *World J Diabetes.* 2015;6(6):868-73.
112. Dopp JM, Reichmuth KJ, Morgan BJ. Obstructive sleep apnea and hypertension: mechanisms, evaluation, and management. *Curr Hypertens Rep.* 2007;9(6):529-34.
113. Konecny T, Kara T, Somers VK. Obstructive Sleep Apnea and Hypertension – an Update. *Hypertension.* 2014;63(2):203-9.
114. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LK, Amaro AC, i sur. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension.* 2011;58(5):811-7.
115. Alkhalil M, Schulman E, Getsy J. Obstructive sleep apnea syndrome and asthma: what are the links? *J Clin Sleep Med.* 2009;5(1):71-8.
116. Prasad B, Nyenhuis SM, Weaver TE. Obstructive sleep apnea and asthma: associations and treatment implications. *Sleep Med Rev.* 2014;18(2):165-71.
117. Ejaz SM, Khawaja IS, Bhatia S, Hurwitz TD. Obstructive sleep apnea and depression: a review. *Innov Clin Neurosci.* 2011;8(8):17-25.
118. Sharafkhaneh A, Giray N, Richardson P, Young T, Hirshkowitz M. Association of psychiatric disorders and sleep apnea in a large cohort. *Sleep.* 2005;28(11):1405-11.
119. Green BT, Broughton WA, O'Connor JB. Marked improvement in nocturnal

- gastroesophageal reflux in a large cohort of patients with obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Arch Intern Med.* 2003;163(1):41-5.
120. Herr J. Chronic cough, sleep apnea, and gastroesophageal reflux disease. *Chest.* 2001;120(3):1036-7.
121. Jung HK, Choung RS, Talley NJ. Gastroesophageal reflux disease and sleep disorders: evidence for a causal link and therapeutic implications. *J Neurogastroenterol Motil.* 2010;16(1):22-9.
122. Ing AJ, Ngu MC, Breslin AB. Obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux. *Am J Med.* 2000;108:120s-5s.
123. Fass R, Quan SF, O'Connor GT, Ervin A, Iber C. Predictors of heartburn during sleep in a large prospective cohort study. *Chest.* 2005;127(5):1658-66.
124. Engleman HM, Douglas NJ. Sleep. 4: Sleepiness, cognitive function, and quality of life in obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax.* 2004;59(7):618-22.
125. Smith IE, Shneerson JM. Is the SF 36 sensitive to sleep disruption? A study in subjects with sleep apnoea. *J Sleep Res.* 1995;4(3):183-8.
126. Pichel F, Zamarron C, Magan F, del Campo F, Alvarez-Sala R, Suarez JR. Health-related quality of life in patients with obstructive sleep apnea: effects of long-term positive airway pressure treatment. *Resp Med.* 2004;98(10):968-76.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI

Ime i prezime: Krešimir Gabrić

Datum i mjesto rođenja: 21. rujna 1991. godine, Zagreb, Hrvatska

Državljanstvo: Hrvatsko

Adresa stanovanja: Ulica Ivana Banjavčića 18a, 10 000 Zagreb, Hrvatska

Telefon: +385915650056

E-adresa: kresimir.gabric@gmail.com

OBRAZOVANJE

1998. – 2006. Osnovna škola Antuna Gustava Matoša, Zagreb

2006. – 2010. XV. gimnazija, Zagreb

2010. – 2013. Medicinski fakultet Sveučilišta u Mostaru, smjer doktor medicine

2013. – 2017. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer doktor medicine

ZNANJA I VJEŠTINE

Aktivno služenje engleskim (C1) i njemačkim (A2) jezikom

Posjedovanje organizacijskih, administrativnih i socijalnih vještina

Vozač B kategorije