

# Utjecaj dobi i spola na pojavu komorbiditeta u pacijenata s opstrukcijskom apnejom tijekom spavanja

---

**Krolo, Andrea**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

*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:171:946319>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-08-03**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Andrea Krolo**

**UTJECAJ DOBI I SPOLA NA POJAVU KOMORBIDITETA U PACIJENATA S  
OPSTRUKCIJSKOM APNEJOM TIJEKOM SPAVANJA**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2019./2020.**

**Mentor:**

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

**Split, srpanj 2020.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Andrea Krolo**

**UTJECAJ DOBI I SPOLA NA POJAVU KOMORBIDITETA U PACIJENATA S  
OPSTRUKCIJSKOM APNEJOM TIJEKOM SPAVANJA**

**Diplomski rad**

**Akademska godina:**

**2019./2020.**

**Mentor:**

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

**Split, srpanj 2020.**

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Fiziologija spavanja .....	2
1.1.1. Spavanje i starenje .....	5
1.2. Poremećaji spavanja povezani s dobi .....	6
1.2.1. Opstruktivska apneja tijekom spavanja .....	7
1.2.1.1. Definicija .....	7
1.2.1.2. Klinička slika .....	8
1.2.1.3. Dijagnostika .....	8
1.2.1.4. Liječenje .....	11
1.2.1.5. Komorbiditeti .....	13
1.2.1.5.1. Arterijska hipertenzija .....	14
1.2.1.5.2. Šećerna bolest tipa 2 .....	15
1.2.1.5.3. Depresija .....	16
1.2.1.5.4. Astma .....	17
1.2.1.5.5. Gastroezofagealna refluksna bolest .....	18
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	19
3. ISPITANICI I METODE .....	21
4. REZULTATI .....	24
5. RASPRAVA .....	38
6. ZAKLJUČCI .....	42
7. POPIS CITIRANE LITERATURE .....	44
8. SAŽETAK .....	52
9. SUMMARY .....	54
10. ŽIVOTOPIS .....	56

## ZAHVALA

*Veliko hvala mojoj mentorici prof. dr. sc. Maji Valić na strpljenju i pomoći pri izradi ovog diplomskog rada. Znala sam da bolju mentoricu nisam mogla poželjeti.*

*Hvala mojim roditeljima i bratu- sve ovo bi bio samo san da nije bilo vas. Hvala i mojim ujacima koji su bili tu kad god sam ih trebala. Nadam se da ću ja za vas moći napraviti bar upola od onoga što ste vi za mene.*

*Mojim kumama Ani i(li) Josipi- hvala što me trpate ovih 20 godina i što imamo nešto što rijetko tko ima. Sretna sam što vas imam.*

*Hvala Dinu i Duji na svakom izletiću i svakoj večeri, smijanju mojim lošim forama i pravom prijateljstvu.*

*Naizgled težak period fakultetskog života je bio puno lakši uz kolege s fakulteta, posebno uz moje cure i najbolju vježbovnu grupicu. Hvala vam što se zbog vas nikad nisam prestajala smijati i što smo zajedno koračali kroz ovih šest godina. Radujem se reći da sam vaša kolegica. Hvala i Milki K.- glavnom kritičaru mog života i recenzentu ovog rada.*

*Hvala i svim ostalim prijateljima i rodbini koji su me podupirali i bili uz mene.*

## POPIS OZNAKA I KRATICA

EEG - elektroencefalografija

MRI - magnetna rezonanca (engl. *Magnetic Resonance Imaging*)

TST - ukupno vrijeme spavanja (engl. *Total Sleep Time*)

ITM - indeks tjelesne mase

AHI - apneja-hipopneja indeks

LOM - liječnik obiteljske medicine

STOP-BANG – Hrkanje, Umor, Zamijećeni prestanci disanja, Arterijski tlak- ITM, Godine, Opseg vrata, Spol (engl. *Snoring, Tiredness, Observed apnea, Pressure- BMI, Age, Neck size, Gender*)

GERB - gastroezofagealna refluksna bolest

ACE – angiotenzin konvertirajući enzim (engl. *Angiotensin-converting Enzyme*)

GUK – glukoza u krvi

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

OGTT – oralni test tolerancije glukoze (engl. *Oral Glucose Tolerance Test*)

HbA1C – hemoglobin A1c

SSRI – selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina (engl. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*)

AASM - Američka akademija za medicinu spavanja (engl. *American Academy of Sleep Medicine*)

ESRS - Europsko društvo za istraživanje spavanja (engl. *European Sleep Research Society*)

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organization*)

CT - kompjuterizirana tomografija (engl. *Computerized Tomography*)

MR – magnetna rezonanca

KBC – klinički bolnički centar

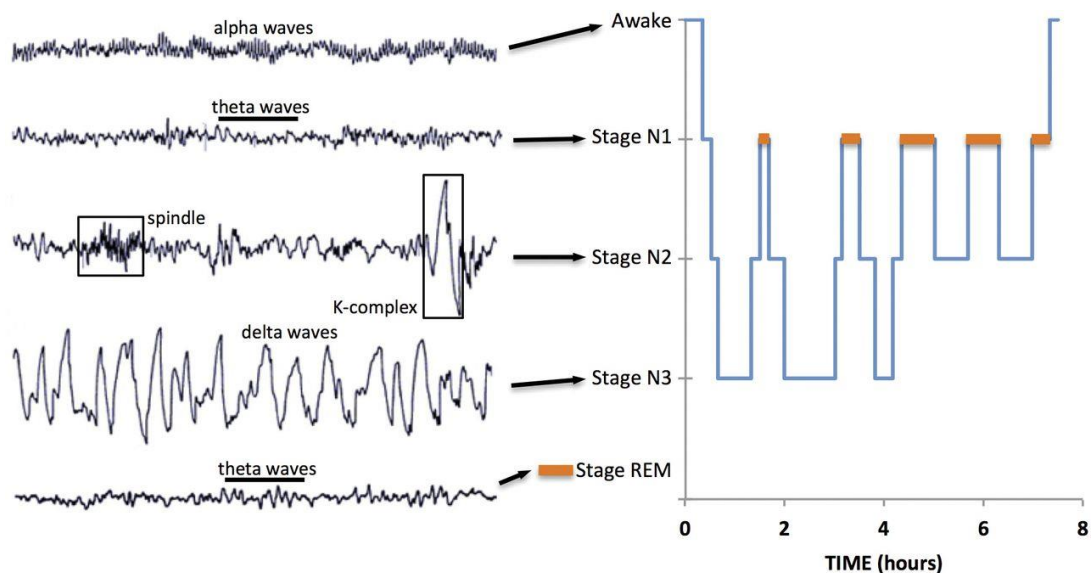
## **1. UVOD**

## 1.1. Fiziologija spavanja

Poznato je kako su i budnost i spavanje aktivni procesi uzrokovani toničkom i izmjeničnom aktivnošću različitih skupina neurona (1). Spavanje se definira kao reverzibilno fiziološko stanje smanjene svijesti, smanjenog odgovora na vanjske podražaje te relativne neaktivnosti (2). Rostralna retikularna formacija sadrži populacije neurona koje su bitne za održavanje budnosti, a kaudalna sadrži neurone čija je aktivnost bitna za spavanje (1).

Spavanje ima svoje stadije, a svaki stadij odgovara jednom stanju svijesti (1). Promjene stanja svijesti se očituju kao promjene električne aktivnosti moždane kore, što se može vidjeti i zabilježiti na EEG-u.

Dvije osnovne faze spavanja su non-REM i REM (engl. *Rapid eye movement, REM*) faza (3). Non-REM faza se dijeli na N1, N2 i N3 stadij (4). Polisomnografijom se lako utvrđuju razlike među njima (Slika 1). Spavanje napreduje od N1 do N3 stadija, nakon čega slijedi REM faza. Nakon njenog završetka, započinje novi ciklus spavanja istim slijedom (od N1 do REM faze). Kompletan ciklus prosječno traje oko 90-110 minuta i, ovisno o trajanju spavanja, se ponavlja 4-6 puta tijekom noći (3,4).



**Slika 1.** EEG karakteristike budnosti i pojedinih stadija spavanja (lijevo) te normalni hipnogram odraslog čovjeka (desno). Preuzeto iz (5).



N1 stadij je razdoblje plitkog spavanja iz kojeg se lako budi i ponovno usniva. Čini 2-5% jednog ciklusa (6). Karakteriziran je polaganim pokretima očnih jabučica te smanjenjem tonusa mišića. Karakteristično je da se u ovoj fazi pojavljuje hipnički mioklonus, tj. trzanje udova ili tijela pri usnivanju (3).

N2 stadij karakterizira prestanak kretnji očnih jabučica te usporenje aktivnosti na EEG-u, uz povremena izbijanja vretena spavanja (3). Ovaj stadij zauzima najveći dio spavanja, 45-55% jednog ciklusa (6).

N3 je stadij dubokog spavanja karakteriziran sporim delta valovima te interponiranim brzim beta valovima (3). Čini 15-25% jednog ciklusa (6). Za ovaj stadij je karakteristično mjesečarenje, noćne more i noćna enureza. Čovjeka se teško može probuditi te pri buđenju bude smušen i dezorijentiran.

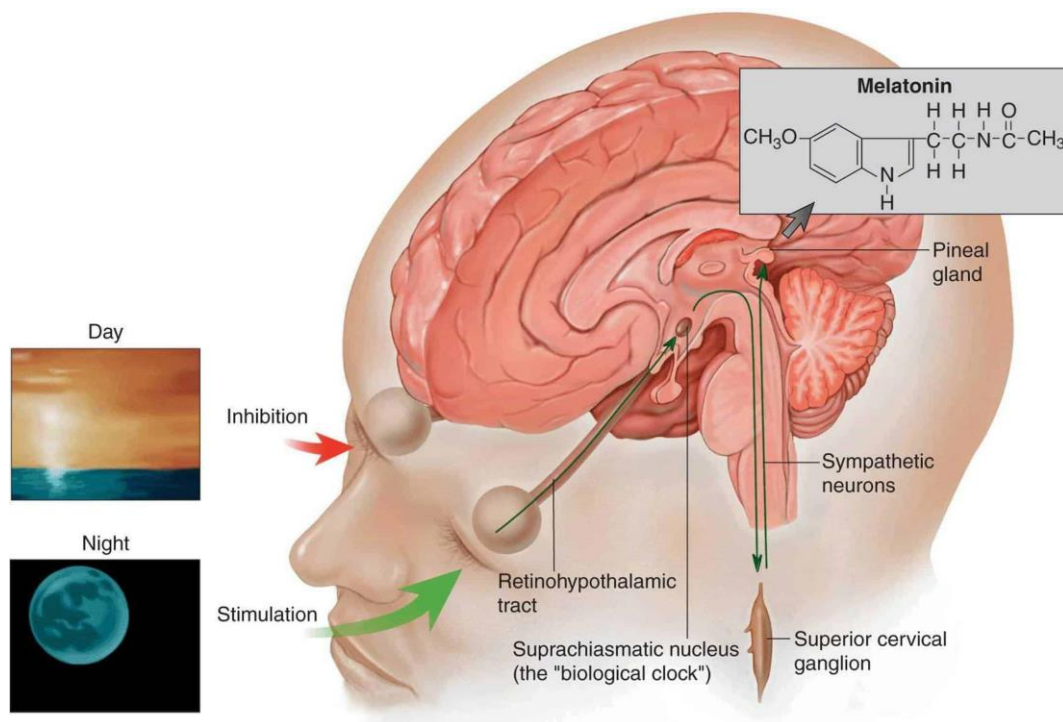
REM faza čini 20-25% jednog ciklusa spavanja (6). Očituje se brzim kretanjem očnih jabučica u različitim smjerovima, povećanjem tlaka, ubrzanjem i nepravilnošću disanja, smanjenjem tonusa skeletnih mišića, arefleksijom te, gotovo uvijek, erekcijom u muškaraca (3). EEG pokazuje veliku aktivnost mozga koja, paradoksalno, odgovara budnom stanju (7). Ipak, od budnog stanja se razlikuje po prisutnosti hipotonije skeletne muskulature, arefleksiji te promijenjenoj mentalnoj aktivnosti (1). Za tu fazu je karakteristično sanjanje bizarnijih, duljih i vizualnijih snova nego u N3 stadiju.

S napredovanjem spavanja, REM faza se produljuje, a periodi dubokog spavanja se skraćuju (3). Također, ne moraju u svakom ciklusu spavanja biti prisutni svi stadiji. Ako je čovjek vrlo pospan, REM spavanje je vrlo kratko, a može i izostati (8). Nasuprot tome, kako čovjek tijekom noći postaje odmoreniji, trajanje REM faze se produljuje (8).

Većina ljudi u prosjeku spava 6-9 sati pa se zbog toga često navodi da čovjek jednu trećinu života provede spavajući (9). Uloga spavanja, do danas, nije u potpunosti otkrivena, ali se zna da ima svrhu obnove i očuvanja energije, termoregulacije, regulacije hormona, metabolizma i tjelesnog rasta, sazrijevanja živčanog sustava i očuvanja memorije (10).

Funkcioniranje organizma tijekom spavanja se ponešto razlikuje od budnosti, većinom zbog jačeg utjecaja parasimpatikusa noću. Kako prevladava tonus parasimpatikusa kontraktilnost, srčana frekvencija i sistolički tlak se smanjuju (10). Zbog relaksacije gornjih dišnih mišića i smanjene osjetljivosti inspiracijskih neurona dolazi do blage hipoventilacije. Bubrezi proizvode manje količine i koncentracije urina, a bazalni metabolizam i motilitet probavnog sustava se usporavaju (10). Zjenice se sužavaju, a skeletni mišići postaju atonični.

Spavanje je regulirano homeostatskim i cirkadijanim mehanizmima, ali na njega utječe i ponašanje čovjeka te autonomni živčani sustav (10). Homeostaza čini da se s povećanjem vremena koje provedemo u budnom stanju, povećava i želja za spavanjem (10). To područje nije do kraja istraženo, ali se zna da ima veze s nakupljanjem adenzina u bazalnim dijelovima prednjeg mozga (11). Glavnu ulogu u cirkadijanoj regulaciji ima suprahijazmatska jezgra hipotalamusa (engl. *Suprachiasmatic nucleus, SCN*), tzv. *pacemaker* cirkadijanog ritma. Nalazi se u malom području mozga koje se sastoji od otprilike 25 000 neurona (11). Primajući svjetlosne podražaje iz mrežnice, SCN regulira otpuštanje melatonina iz epifize te nastup i završetak spavanja (Slika 2).



**Slika 2.** Prikaz suprahijazmatske jezgre hipotalamusa i njene uloge u regulaciji spavanja.

Preuzeto s <https://www.lullysleep.com/suprachiasmatic-nucleus-scn/>.

### 1.1.1. Spavanje i starenje

Starenje je prirodan i ireverzibilan fiziološki proces fizičkih, psihičkih i socijalnih promjena (12). Kako čovjek stari, mijenja se arhitektura spavanja.

Starenjem se smanjuju i kvaliteta i kvantiteta spavanja, a čak 50% starijih ljudi navodi da ima problema sa spavanjem (10,12). S povećanjem dobi, ljudi sve ranije liježu i ranije ustaju te im je potrebno više vremena dok zaspu (12). Spavanje je kraće i isprekidnije uz povremena kratka buđenja (12). Jedan od uzroka tome je smanjenje volumena i broja neurona u SCN (13).

S povećanjem dobi, stadiji N1 i N2 su sve dulji pa stariji ljudi više vremena provedu u plitkim fazama spavanja, što doprinosi osjećaju neodmorenosti i nenaspavanosti ujutro (14). Vidljiva je i manja pojavnost K-kompleksa i vretena spavanja te se smatra kako je ona odraz smanjenja aktivnosti talamokortikalnih neurona u starenju (12). Također, N3 stadij i REM faza traju kraće (14). Usporedba MRI snimki s EEG zapisima starijih ljudi tijekom spavanja su pokazala korelaciju opsega atrofije sive tvari prefrontalnog korteksa sa smanjenom sporovalnom aktivnošću koja je karakteristična za N3 stadij (15).

U starijih ljudi slabi i cirkadijana regulacija, moguće zbog smanjenog lučenja melatonina i degeneracije SCN koja se primjećuje prilikom obdukcije starijih ljudi (13). Cirkadijana regulacija bi mogla slabjeti u starijih ljudi i zbog manje aktivnog stila života, koji ih ne prisiljava da imaju striktnu dnevnu rutinu ustajanja i odlaska na počinak, te zbog učestalijih drijemanja tijekom dana (12). S godinama dolazi do zamućenja očne leće te smanjenja kvalitete vida te, iz tog razloga, vanjski davatelji vremena (germ. *zeitgeberi*) u starosti manje utječu na cirkadijani ritam nego što su utjecali u mladosti. Tome u prilog govori činjenica da se većini ljudi nakon operacije katarakte, osim vida, poboljša i spavanje (16).

Gore navedene promjene arhitekture spavanja su vidljive u oba spola, međutim u žena je dulji TST, latencija spavanja te razdoblja dubokog spavanja, a N2 stadij je kraći (14).

## 1.2. Poremećaji spavanja povezani s dobi

Velik broj ljudi pati od kroničnih poremećaja spavanja, a jednako tako i veliki broj osoba ima povremene tegobe (3). Pojedini izvori navode da 10% populacije ima barem jedan poremećaj spavanja (17). Takve deprivacije spavanja ometaju radnu aktivnost, upravljanje automobilom i socijalne aktivnosti (3). Najučestaliji su poremećaji disanja tijekom spavanja, sindrom nemirnih nogu i nesanica (17).

Američka akademija medicine spavanja (engl. *American Academy of Sleep Medicine, AASM*) je 2014. godine objavila 3. izdanje Međunarodne klasifikacije poremećaja spavanja (engl. *International classification of sleep disorders, ICSD*), po kojem se poremećaji spavanja dijele u sedam kategorija:

1. insomnije;
2. poremećaji disanja tijekom spavanja;
3. centralni poremećaji hipersomnolencije;
4. poremećaji cirkadijanog ritma ciklusa budnost/spavanje;
5. poremećaji kretanja u spavanju;
6. parasomnije;
7. ostali poremećaji spavanja (18).

Poremećaji disanja tijekom spavanja su skupni naziv za različite sindrome s patološkim obrascima disanja tijekom spavanja (19). Podijeljeni su u četiri kategorije, a nerijetko se u istog pacijenta nađe i više od jednog poremećaja. Te četiri kategorije su:

1. opstruktivska apneja tijekom spavanja (engl. *Obstructive Sleep Apnea, OSA*);
2. centralna apneja tijekom spavanja (engl. *Central Sleep Apnea, CSA*);
3. hipoventilacijski poremećaji tijekom spavanja;
4. hipoksemijski poremećaji tijekom spavanja (18).

## 1.2.1. Opstrukijska apneja tijekom spavanja

### 1.2.1.1. Definicija

Opstrukijska apneja tijekom spavanja (OSA) je poremećaj spavanja koji karakteriziraju ponavljajuće epizode potpunog zastoja disanja (apneje) u trajanju od 10 sekundi i duže te djelomične smetnje disanja (hipopneje) koje karakterizira smanjenje protoka zraka od minimalno 30% i desaturacija od barem 3% ili buđenje (20).

Zastoj disanja u prosjeku traje 10 do 30 sekundi, a ponekad i duže (21). Navedene smetnje su najizraženije u REM fazi pa N2 te N1 stadiju (tim redom) te najmanje izražene u N3 stadiju spavanja (22).

Tijekom spavanja dolazi do prekomjerne relaksacije mišića koji inače aktivno sudjeluju u održavanju prohodnosti tih puteva, čemu doprinosi i postojanje moguće mehaničke opstrukcije. Do kolapsa dišnih puteva najčešće dolazi na razini mekog nepca te na bazi jezika, lateralnim stranama ždrijela i epiglotisu. U fazi apneje se razvija hipoksemija i hiperkapnija koje preko perifernih i središnjih kemoreceptora podražuju središte za disanje u produljenoj moždini te šalju mišićima dišnih puteva signal da se otvore. Rezultat toga je hrkanje, snažni udah te buđenje koje normalizira saturaciju (24).

S povećanjem dobi, raste i prevalencija OSA-e sve do 70-tih godina života kada doseže plato (17). *Senaratna et al.* su utvrdili da je globalna prevalencija OSA-e između 9% i 38% (23). U populaciji pacijenata koji imaju OSA-u omjer muškaraca naspram žena je 8:1, što govori da su žene izrazito poddijagnosticirane (24). Je li tome uzrok nenavodjenje simptoma hrkanja zbog srama, liječnici obiteljske medicine koji smatraju OSA-u isključivo muškom bolešću ili jednostavno oskudnija simptomatologija u žena, ostaje za vidjeti.

Pronađena je povezanost OSA-e i pretilosti, pogotovo one centralnog tipa, te gubitka mišićnog tonusa tijekom starenja (3). Najvažniji rizični faktori su muški spol, dob >50 godina, ITM >35, hipertenzija i opseg vrata >40 cm za muškarce te >38 cm za žene. Hipotireoza, pušenje, spavanje na leđima, povećane tonzile i adenoidi, devijacija nosnog septuma, nosni polipi, makroglosija, retrognatija i druge malformacije lica su također rizični faktori. U žena sa sindromom policističnih jajnika i onih u menopauzi je primijećena veća prevalencija OSA-e, vjerojatno zbog pretilosti i većeg utjecaja androgena u tim stanjima (25). Unatoč tome što je medicina spavanja poprilično napredovala u zadnjih 20 godina, ta povezanost još nije u cijelosti objašnjena.

### **1.2.1.2. Klinička slika**

Klinička slika opstruktivske apneje tijekom spavanja se može podijeliti u dnevne i noćne simptome. Tijekom dana se očituje umorom, pospanošću, jutarnjom tupom frontalnom glavoboljom, smanjenom koncentracijom, promjenama osobnosti, erektilnom disfunkcijom te usporenijom psihomotorikom (26). Od noćnih simptoma su najčešći hrkanje, gušenje, nemirno spavanje, znojenje, nikturija, suha usta i žgaravica. Najmanje jedna trećina srednjovječnih muškaraca hrče tijekom spavanja, ali samo hrkanje ne znači da netko ima OSA-u (11).

Danas se zna da je OSA bolest koja zahvaća i muškarce i žene, ali do 90-tih godina prošlog stoljeća je smatrana isključivo muškom bolešću. Ženama se simptomi javljaju već pri blažoj bolesti te generalno imaju lošiju prognozu (11,27). U njih dominiraju simptomi depresije, anksioznosti i jutarnje glavobolje. Muškarci pak imaju teže stupnjeve OSA-e koji se najčešće manifestiraju hrkanjem i hvatanjem zraka (11).

### **1.2.1.3. Dijagnostika**

U većini slučajeva na opstruktivsku apneju tijekom spavanja posumnja LOM. On bi trebao uzeti detaljnu anamnezu i/ili heteroanamnezu spavanja, napraviti detaljan fizikalni pregled te, ako nakon provedenih postupaka i dalje sumnja na dijagnozu OSA-e, trebao bi pacijenta uputiti u Centar za medicinu spavanja uz moguću dodatnu otorinolaringološku, pulmološku, neurološku, kardiološku ili endokrinološku obradu.

Liječnik bi trebao pitati pacijenta kada liježe na počinak, kada se budi te koliko vremena mu treba dok zaspe, kao i koliko se puta budi tijekom noći i je li odmoran po buđenju. Važni su podaci o uzimanju lijekova i stimulansa poput kofeina, nikotina, alkohola i droga. Preporuka je ispitati i povijest bolesti jer se neka stanja poput hipertenzije, šećerne bolesti tipa 2, depresije, astme i gastroezofagealne refluksne bolesti često javljaju s OSA-om.

Fizikalni pregled obuhvaća ispitivanje prohodnosti nosa i gornjih dišnih puteva, pregled nosnog septuma, veličine jezika i tonzila, određivanje Friedman i Mallampati klasifikacije, opsega vrata i ITM-a. Preporuča se palpirati i štitnjaču pošto i ona može biti uzrok opstrukcije.

Dodatan alat i LOM-u i somnologu mogu biti neki od probirnih testova za određivanje rizika obolijevanja od OSA-e. Najčešće se koriste Berlinski upitnik, Epworthova ljestvica pospanosti i STOP-BANG upitnik (28). *Chiu et al.* u svojoj metaanalizi preporučuju da se u kliničkoj praksi koristi STOP-BANG upitnik (28).

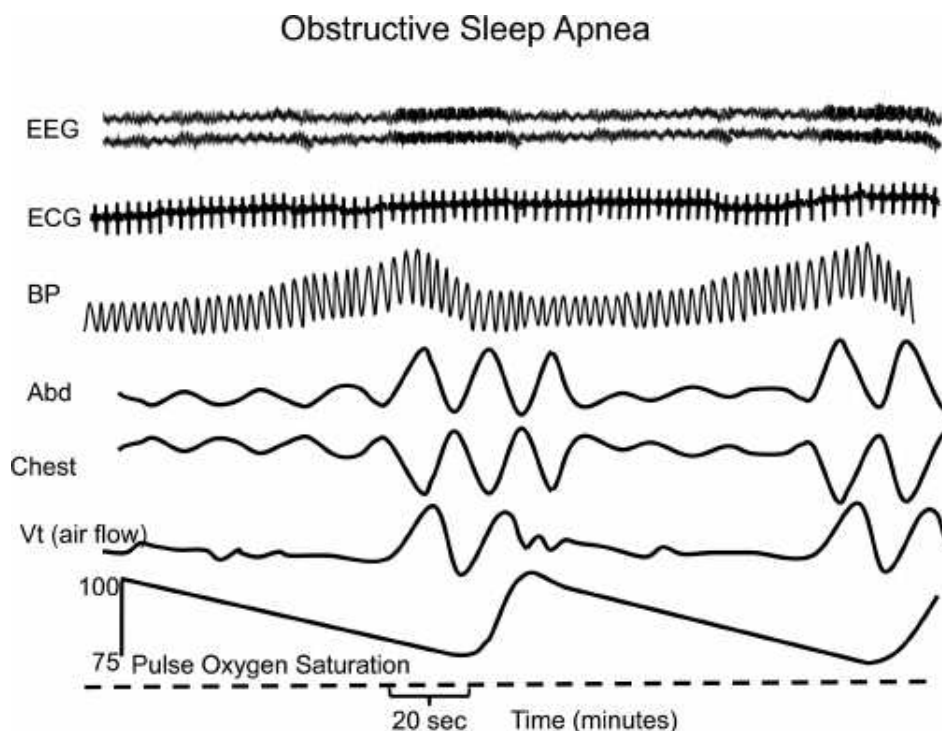
Diferencijalno-dijagnostički treba isključiti astmu, napadaje panike, paroksizimalne noćne dispneje, GERB i ostale poremećaje spavanja.

"Zlatni standard" u dijagnostici OSA-e je cjelonoćna polisomnografija u specijaliziranim centrima za poremećaje spavanja ili cjelonoćna poligrafija koja se može provesti i kod kuće. Cjelonoćna polisomnografija obuhvaća elektrookulogram oba oka (EOG), elektroencefalografiju (EEG), elektromiografiju (EMG), elektrokardiografiju (EKG), snimke zvukova iz dušnika, protoka zraka kroz nos i usta, napora prsnih i trbušnih mišića pri disanju te pulsnu oksimetriju (Slika 3). Nakon završetka snimanja, zapis se digitalno obrađuje u računalnom sustavu i kvantificira od strane akreditiranih stručnjaka za medicinu spavanja (29).



**Slika 3.** Prikaz polisomnografskog testiranja na pacijentu s pripadajućom dijagnostičkom opremom. Preuzeto s <https://www.medicaexpo.com/prod/medicom-mtd/product-69285-770720.html>.

Apneja se detektira ukoliko postoji  $\geq 90\%$ -tno smanjenje protoka zraka u trajanju  $\geq 10$  sekundi uz desaturaciju od  $\geq 3\%$  (20). Hipopneja, s druge pak strane, se detektira ukoliko je protok zraka smanjen za  $\geq 30\%$  u trajanju  $\geq 10$  sekundi i praćena je ili desaturacijom od  $\geq 3\%$  ili buđenjem (20). Navedeni događaji služe u određivanju apneja-hipopneja indeksa (AHI) koji je ključan za dijagnostiku OSA-e. AHI predstavlja prosječan broj svih vrsta apneja i hipopneja u jednom satu spavanja (20). U simptomatskih bolesnika na postojanje OSA-e ukazuje AHI  $\geq 5$  uz prisutne subjektivne simptome ili komorbiditete koje vežemo uz OSA-u. U asimptomatskih bolesnika AHI  $\geq 15$  je ključan za dijagnozu (30). Prema AHI-ju, OSA-u dijelimo na blagu (AHI 5-14,9), umjerenu (15-29,9) i tešku (AHI iznad 30). Važno je naglasiti da negativan nalaz polisomnografije u pacijenata s visokom kliničkom sumnjom na OSA-u ne isključuje bolest već je potrebno ponoviti testiranje (31). Nedostatci polisomnografije su visoka cijena, zahtjevan rad te mogućnost odstupanja u kvaliteti spavanja zbog spavanja izvan kuće, u bolničkim uvjetima (32). Izuzetno je bitno isključiti mogućnost centralne apneje tijekom spavanja (CSA), rijetkog stanja koje prepoznajemo po tome što u epizodama apneje i/ili hipopneje nema pomaka respiratorne muskulature, dok u OSA-i aparat bilježi pomake (Slika 4).



**Slika 4.** Polisomnografski prikaz opstruktivske apneje tijekom spavanja.

Preuzeto s [https://www.researchgate.net/figure/Representation-of-a-polysomnogram-from-a-person-with-OSA-Shown-are-two-sleep-apnea\\_fig2\\_23258077](https://www.researchgate.net/figure/Representation-of-a-polysomnogram-from-a-person-with-OSA-Shown-are-two-sleep-apnea_fig2_23258077).



Ako je iz nekog razloga polisomnografsko snimanje nemoguće, poligrafija je alternativna zamjena za pacijenate bez značajnih komorbiditeta, a s visokom vjerojatnošću OSA-e. Poligrafija promatra manje parametara, a oprema koju pacijent mora nositi na spavanju se sastoji od aparata i pojasa postavljenog na prsni koš, pulsno oksimetra te nosnog mjerača protoka zraka.

#### 1.2.1.4. Liječenje

Liječenje je uglavnom dugotrajno i multidisciplinarno. Cilj liječenja je smanjenje AHI-ja, ublažavanje simptoma, poboljšanje saturacije te kvalitete života i spavanja. Postoje četiri pristupa liječenju: konzervativni, mehanički, farmakološki i operacijski.

Blage apneje se često liječe smanjenjem prekomjerne tjelesne težine i izbjegavanjem spavanja na leđima (3). O značaju smanjenja tjelesne težine pretilih OSA pacijenata dovoljno govori činjenica da gubitak tjelesne težine od 10% smanjuje AHI za 25% (11). Spavanje na povišenom uzglavlju ili spavanje na boku su optimalne alternative spavanju na leđima. Preporuča se prekid konzumacije alkohola i duhana, izbjegavanje deprivacije spavanja te velikih obroka prije spavanja. U osoba s OSA-om lijekovi za spavanje su kontraindicirani jer oni onemogućuju buđenje u epizodama apneje (3).

Ukoliko konzervativne mjere nisu dovele do poboljšanja ili je riječ o težem stupnju OSA-e, započinje se s korištenjem uređaja za kontinuirano pozitivan tlak u dišnim putovima (engl. *Continuous Positive Airway Pressure- CPAP*). Preporučen je kao prva linija liječenja u pacijenata s umjerenom i teškom OSA-om (35,36). CPAP djeluje poput pneumatske udlage, sprječava kolaps dišnih putova održavajući ih otvorenim tijekom udaha i izdaha. Za svakog pacijenta pojedinačno se titrira tlak koji je dovoljno visok kako bi održavao dišne puteve otvorenima, a dovoljno nizak kako ne bi iritirao dišne puteve. CPAP smanjuje broj epizoda apneje/hipopneje, buđenja tijekom noći i hrkanja, postiže normoksiju te normalizira arhitekturu spavanja i srčanu frekvenciju (33). U Hrvatskoj je indiciran u svih pacijenata kojima je AHI  $\geq 30$ , bez obzira na prisutnost komorbiditeta i/ili simptoma (34). Ukoliko je AHI vrijednost između 15 i 30, CPAP je indiciran uz prisutnost simptoma ili komorbiditeta ili pozitivne osobne anamneze na CVI ili KVI (34). Optimalno vrijeme korištenja je barem 6 sati svake noći, a minimalno 4 sata kako bi se vidjele pozitivne posljedice te vrste liječenja (34).

Sastoji se od aparata koji proizvodi pozitivan tlak, cijevi koja povezuje aparat s maskom te od silikonske maske koja može prekrivati cijelo lice, samo nos i usta ili samo nos (Slika 5). U praksi se najčešće koristi maska koja prekriva samo nos jer je ugodnija za upotrebu. Nažalost, suradljivost korištenja CPAP-a uglavnom nije veća od 50%, a razlozi rijetke upotrebe su pojava kožnih ulceracija, aerofagija i buka (11). Bolja edukacija pacijenata o prednostima korištenja maske i značaju za njihovo zdravlje pridonosi boljoj suradljivosti (11). Pokazalo se da pacijenti s težim stupnjem OSA-e imaju bolju suradljivost (11).



**Slika 5.** Različiti oblici CPAP maski. Preuzeto s <https://www.cpap.com/blog/different-types-cpap-masks/>.

Liječenje blage do umjerene OSA-e se može provoditi i s posebnim oralnim udlagama koje izrađuju stomatolozi (Slika 6). Udlage drže donju čeljust u protruziji, sprječavaju kolaps mekih struktura ždrijela te povećavaju poprečni presjek ždrijela.



**Slika 6.** Primjer intraoralne udlage.

Preuzeto s <https://www.uniontech.it/en/somnodent-coat/>.

Triciklični antidepresivi, teofilin i acetazolamid služe kao stimulatori centra za disanje, ali se ne preporučuju za stalnu upotrebu zbog ograničene djelotvornosti i niskog terapijskog indeksa (35). Liječenje kisikom može izazvati respiratornu acidozu i jutarnju glavobolju u pojedinaca, a nemoguće je predvidjeti tko će povoljno reagirati (35).

Iako na prvi pogled operacija izgleda kao najučinkovitija terapijska opcija, u stvarnosti je to rijetko korištena metoda, osim ako pacijent nema vidljive anatomske abnormalnosti dišnog puta. Operacijski pristup je individualiziran ovisno o uzroku OSA-e. Najčešće se izvodi uvulopalatofaringoplastika (UPPP) (36). Uspjeh takvih operacija varira, a istraživanja su pokazala veću terapijsku uspješnost rekonstrukcijskog zahvata maksile i mandibule od mekog tkiva ždrijela (37).

#### **1.2.1.5. Komorbiditeti**

Određeni komorbiditeti se vežu uz OSA-u i OSA uz njih. Postoje zajednički čimbenici rizika zbog čega je teško pronaći primarni uzrok poremećaja već se sve doima kao *circulus vitiosus* u organizmu. *Pinto et al.* su pokazali da je 56,2% pacijenata s blagom, 67,6% s umjerenom i 70% pacijenata s teškom OSA-om imalo značajne i klinički verificirane komorbiditete (38). Najčešći su kardiovaskularni, metabolički i respiratorni komorbiditeti. Dok su ishemijska bolest srca i šećerna bolest tipa 2 češći u muškaraca, u žena su zastupljeniji hipertenzija i depresija (39).

### 1.2.1.5.1. Arterijska hipertenzija

Arterijskom hipertenzijom nazivamo tlak veći ili jednak 140/90 mmHg (40). Četiri od deset odraslih osoba iznad 25 godina u svijetu ima povišeni krvni tlak (41). Primarna ili esencijalna hipertenzija obuhvaća više od 90% slučajeva povišenog arterijskog tlaka (40). Često se naziva nijemim stanjem zbog oskudne simptomatologije koja je prati, rijetko se javljaju glavobolja, vrtoglavica, palpitacije, zaduha i pritisak u prsima (40). Dijagnoza se postavlja ako se u 3 mjerenja unutar dva tjedna, mjereći tlak po 3 puta, dobiju povišene vrijednosti (42). Cilj liječenja je postići normalne vrijednosti arterijskog tlaka u mlađih, srednjovječnih i dijabetičara te barem vrijednosti visokonormalnog tlaka u starijih (42). Nefarmakološko liječenje obuhvaća smanjenje tjelesne težine, povećanje tjelesne aktivnosti i smanjenje unosa masti, alkohola i duhana. Ako navedenim mjerama nije postignuta normotenzija, uvodi se farmakoterapija ACE-inhibitorima, beta blokatorima, kalcijским blokatorima ili diureticima. Praksa pokazuje da se monoterapijom uspješno liječi samo jedna trećina hipertoničara (42).

OSA i hipertenzija se obično zajedno pojavljuju u pacijenta. Polovica bolesnika s OSA-om ima arterijsku hipertenziju, a 30% hipertoničara ima uglavnom neprepoznatu OSA-u (43). Manje je poznata činjenica da je OSA najčešći uzrok sekundarne hipertenzije rezistentne na farmakološku terapiju (44). Mehanizam te povezanosti je višestruk i nedovoljno dobro razjašnjen. Hipoksemija podražujući središnje i periferne kemoreceptore dovodi do porasta simpatičke aktivnosti. Rezultat toga je povećanje udarnog volumena, ubrzanje srčane frekvencije, povećanje žilnog otpora i arterijskog tlaka. Simpatikus dalje aktivira renin-angiotenzin II-aldosteron osovinu te se zadržava sol i voda. Nedavna klinička studija je dokazala da koncentracije aldosterona u plazmi i 24-satnom urinu značajno koreliraju s AHI vrijednostima (45). Jedan od mogućih mehanizama koji dovode do hipertenzije je i ponavljana hipoksija koja uzrokuje endotelnu disfunkciju, ranu aterosklerozu i zadebljanje slojeva intime i medije te rigidnost arterijske stijenke. Prvotno samo noću bude povećan krvni tlak, i to dijastolički. Napredovanjem bolesti tonus simpatikusa se povećava i tijekom dana te se očituje povećanjem sistoličkog tlaka. Arterijska hipertenzija je učestalija u muškaraca s OSA-om, vjerojatno zbog toga što je u njih učestalija pretilost (46). Metaanaliza randomiziranih kontroliranih kliničkih pokusa je pokazala da CPAP terapija smanjuje arterijski tlak za prosječno 2 mmHg što bi moglo smanjiti rizik za buduće kardiovaskularne događaje (47).

### 1.2.1.5.2. Šećerna bolest tipa 2

Šećerna bolest je stanje kronične hiperglikemije obilježeno poremećenim metabolizmom ugljikohidrata, proteina i masti (48). Prema podacima CroDiab Registra osoba sa šećernom bolešću, u Hrvatskoj je u 2019. bilo 315 298 osoba sa šećernom bolesti (49). Oko 90% bolesnika ima tip 2 (48). Inzulinska rezistencija je osnovni patofiziološki mehanizam ove bolesti. U većini slučajeva se dijagnosticira slučajno nalazom povišenog GUK-a. Karakterističan trijas simptoma čine poliurija, polidipsija i polifagija uz slabost, umor i gubitak tjelesne težine (40). Prema ADA smjernicama za 2020. godinu, dijagnoza šećerne bolesti se postavlja ako je ispunjen bar jedan od četiri kriterija:

1. GUK natašte  $\geq 7,0$  mmol/L;
2. GUK u 120. minuti OGTT testa  $\geq 11,1$  mmol/L;
3. HbA1c  $\geq 6,5\%$ ;
4. simptomi hiperglikemije ili hiperglikemijske krize praćeni s GUK nasumično uzetim  $\geq 11,1$  mmol/L (50).

Ako je pacijent bez simptoma, ali GUK prelazi gore spomenute vrijednosti, potrebno je dodatno mjerenje kako bismo potvrdili dijagnozu (50). Polovica oboljelih se uspješno liječi samo regulacijom prehrane, smanjenjem tjelesne težine i svakodnevnom tjelovježbom (48). Peroralni hipoglikemici se uvode ako nefarmakološke mjere nisu dovele do kontrole glikemije. Ako ni hipoglikemici ne dovedu do poboljšanja, uvodi se inzulin.

OSA uzrokuje metaboličku disfunkciju, pogotovo poremećaj metabolizma glukoze. Patogeneza navedenog poremećaja je kompleksna, a jedan od mogućih mehanizama je hipoksijom inducirana aktivacija simpatikusa (51). To rezultira povećavanjem lučenja kortizola, adrenalina i noradrenalina koji potiču jetru na glukoneogenezu, a mišiće na smanjenu utilizaciju glukoze. Prevalencija u OSA pacijenata iznosi 15-30% te raste sa stupnjem bolesti (52). Još značajniji je podatak o tome da 54,50% dijabetičara ima OSA-u (53). Kako progredira težina apneje, tako raste i inzulinska rezistencija i pogoršava se kontrola glikemije (54). Iz svega iznesenog, vidljivo je da između disfunkcije metabolizma glukoze i OSA-e postoji čvrsta patofiziološka veza pa bi se pri obradi dijabetičara uvijek trebalo isključiti OSA-u i obrnuto.

### 1.2.1.5.3. Depresija

Depresija je jedan od najčešćih psihičkih poremećaja. Ubrajamo je u skupinu poremećaja raspoloženja. Depresivni se poremećaji pojavljuju u bilo kojoj životnoj dobi, ali tipično tijekom srednje tinejdžerske dobi, u 20-tim i 30-tim godinama (55). Depresija je učestalija u žena, a jedan od razloga je izloženost fluktuirajućim hormonalnim promjenama koje čine žene ranjivijima na stresore iz okoliša te samim time podložnijima depresiji. Točan uzrok nije poznat (55). Zajedničko svim bolesnicima je opće sniženo raspoloženje. Prevladava osjećaj beznada, anksioznosti, patnje, krivice, osjećaj manje vrijednosti te misli o samoozljeđivanju. Nerijetko ih prati nesanica, opstipacija, usporenost, gubitak libida, mršavljenje te umor za koji je karakteristično da je jednakog intenziteta prije i poslije spavanja (42). Procjenjuje se da oko 10% ljudi koji dolaze svojim liječnicima zbog nečega što oni smatraju fizičkim problemom, zapravo ima depresiju (56). Za postavljanje dijagnoze depresije je ključna anamneza te je potrebno da simptomi traju najmanje dva tjedna, s najmanje dva tipična i dva druga simptoma (42). Liječenje se temelji na farmakoterapiji, psihoterapiji i psihosocijalnim metodama (42). Raspoloživo je nekoliko vrsta lijekova—SSRI, triciklički antidepressivi, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina, inhibitori monoamino oksidaze i psihostimulansi.

Depresija može biti posljedica apneje u spavanju. S druge strane, psihijatrijski poremećaji mogu doprinijeti i potencirati poremećaje spavanja. Činjenica da i depresija i OSA imaju slične, ako ne i poneke iste simptome, nimalo ne olakšava dijagnozu. Liječnici koji prate OSA pacijente bi trebali preko probirnih upitnika provjeriti pate li njihovi pacijenti i od depresije. Polisomnografija može pomoći u dijagnozi depresije, iako se to rijetko kad primjenjuje. Skraćeno vrijeme od početka sna do REM faze može poslužiti kao odličan biološki marker depresije, i to samo ako se, u međuvremenu, nije započelo s farmakološkom terapijom (57). Pregledom literature vidljivo je da incidencija depresije u OSA pacijenata iznosi 5-63%, ovisno o vrsti stupnjevanja simptoma depresije i dijagnostičkim kriterijima (58). Rezultati korelacije težine apneje s kliničkom slikom depresije se razlikuju od studije do studije te su potrebne dodatne studije na većem uzorku ispitanika i s točno određenim dijagnostičkim kriterijima za depresiju.

#### 1.2.1.5.4. Astma

Astma je kronična upalna bolest dišnih putova obilježena ekspiracijskom dispnejom i ponavljajućim bronhoopstruktivnim napadima (42). Otprilike 5% populacije ima astmu (59). Temeljni poremećaj u većine bolesnika je imunosna preosjetljivost tipa 1 (60). Karakterističan patofiziološki trijas su hiperreaktivnost bronha, reverzibilnost procesa te prisutnost pretežito eozinofilne upale (42). Simptomi astme su vrlo promjenjivi i ovise o stupnju bronhalne opstrukcije (59). Klinička slika obuhvaća tahipneju, napetost u prsnom kožu, zaduhu praćenu suhim kašljem te piskanje u prsima, pogotovo noću ili u ranojutarnjim satima (42). Napadaj traje nekoliko sati i obično završava obilnim iskašljavanjem žilava sekreta (59). "Zlatni standard" za dijagnozu je spirometrija, pretraga kojom procjenjujemo plućnu funkciju. Znakovi opstrukcije dišnih putova prije inhalacije su: smanjen forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi (FEV1) ispod 80% od očekivane vrijednosti i smanjen omjer FEV1 prema forsiranom vitalnom kapacitetu (FEV1/FVC) (61). Poboľšanje FEV1 >12% ili >0,2 L nakon primjene bronhodilatatora, potvrđuje reverzibilnu bronhoopstrukciju (61). Osnova liječenja su inhalacijski kortikosteroidi uz koje se po potrebi primjenjuju bronhodilatatori iz skupine agonista beta-2 receptora (42). Osim njih, u upotrebi su i antikolinergici, kromoni, teofilin i aminofilin.

Astmatičari su pod povećanim rizikom od obolijevanja od OSA-e, a ako pacijent boluje od obje bolesti, kontrola bolesti je kompliciranija. Stoga, ako liječenje astme ne dovodi do olakšanja simptoma, treba se razmotriti mogućnost da pacijent boluje od OSA-e. Prevalencija OSA-e u astmatičara je vrlo visokih 50%, a prevalencija astme u OSA pacijenata 35,1% (67,68). OSA i astma imaju mnogo dodirnih točaka, primjerice slična klinička slika koja se očituje uglavnom u noćnim satima, isti rizični faktori te ista patogeneza sistemske upalne reakcije i opstrukcija disanja. Rizični faktori za obje bolesti su pretilost, GERB i rinitis (63). Dugotrajna terapija CPAP-om značajno smanjuje pojavu i ozbiljnost astmatskih napadaja (64). Ipak, neka istraživanja su pokazala da terapija CPAP-om dovodi i do bronhalne hiperreaktivnosti, ali su potrebna dodatna istraživanja na tom području (65).

### 1.2.1.5.5. Gastroezofagealna refluksna bolest

Gastroezofagealna refluksna bolest (GERB) se definira kao patološko stanje uzrokovano povratom gastrointestinalnog sadržaja u jednjak i dišne puteve (66). Čak 20-40% svjetske populacije ima GERB (67). Poremećaj u jednom od sljedećih fizioloških procesa dovodi do GERB-a: motilitet jednjaka, funkcija donjeg ezofagealnog sfinktera te motilitet i pražnjenje želuca (68). Žgaravica i regurgitacija su specifični simptomi koji se javljaju osobito nakon obilnog masnog obroka. Manje specifični su hipersalivacija, kašalj, promuklost i dispneja (74,75). Najčešće komplikacije bolesti su krvarenja, ulceracije, nastanak striktura, Barrettov jednjak i adenokarcinom jednjaka (59). Uobičajeni dijagnostički testovi kao što su ezofagogastroskopija i 24-satni pH monitoring imaju manju osjetljivost i specifičnost za dokazivanje GERB-a, dok se pouzdanijom pokazala empirijska primjena inhibitora protonske pumpe (68). Liječenje GERB-a započinje nefarmakološkim mjerama koje uključuju smanjenje tjelesne težine, uzimanje manjih obroka s manje masti, spavanje na povišenom uzglavlju, izbjegavanje obroka 2-3 sata prije spavanja te prestanak konzumacije alkohola, kofeina, gaziranih pića i cigareta (68). Farmakološko liječenje se temelji na suzbijanju lučenja želučane kiseline inhibitorima protonske pumpe i antagonistima H<sub>2</sub>-receptora. Prokinetici i antirefluksni kirurški zahvat se rjeđe koriste.

U pacijenata s GERB-om je povećan broj buđenja tijekom noći te se manje vremena provede u dubokim stadijima spavanja (10). Mnoga istraživanja govore kako GERB i OSA dijele zajedničke rizične čimbenike, ali kako nisu povezani uzročno-posljedično (69). Navode stariju životnu dob, ženski spol, debljinu i konzumaciju alkohola kao rizične čimbenike za oba stanja (70). *Magliulo et al.* u svojoj metaanalizi navode da GERB zbilja jest učestaliji u OSA pacijenata, ali učestalost ne raste s porastom AHI-ja (71). Zanimljivo je da CPAP smanjuje učestalost simptoma GERB-a i u pacijenata s OSA-om, ali i u pacijenata bez OSA-e, što nam sugerira da uzročno-posljedična veza, ako i postoji, nije snažna (10). Moguće da je uzrok olakšanja simptoma GERB-a povećanje intraezofagealnog tlaka i kontrakcija donjeg ezofagealnog sfinktera do kojih dolazi za vrijeme nošenja CPAP maske (10). *Gislason et al.* su usporedili mlade ispitanike s GERB-om s mladim ispitanicima bez GERB-a te su pokazali da je apneja učestalija u onih s GERB-om (72). Vjerojatno su zajednički rizični faktori, a ne snažna uzročno-posljedična veza, uzrok tome.



## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj ovog istraživanja je utvrditi učestalost komorbiditeta koje povezujemo s OSA-om po dobi, spolu i AHI vrijednosti te učestalost kardiovaskularnih i metaboličkih komorbiditeta po indeksu tjelesne mase.

## **HIPOTEZE**

1. S porastom dobi će doći do porasta AHI-ja u OSA pacijenata.
2. Učestalost arterijske hipertenzije, šećerne bolesti tipa 2, depresije, astme i GERB-a bit će veća u OSA pacijenata starije životne dobi.
3. Učestalost komorbiditeta povezanih s OSA-om će se povećavati sukladno povećanju stupnja OSA-e mjenog pomoću AHI vrijednosti nakon cjelonoćne polisomnografije i/ili poligrafije.
4. U osoba s većim indeksom tjelesne mase će biti veća prevalencija arterijske hipertenzije i šećerne bolesti tipa 2.

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

### **3.1. Ustroj i protokol istraživanja**

Provedeno istraživanje je, po svom ustroju, kliničko presječno istraživanje u koje su uključeni pacijenti obrađeni u Centru za medicinu spavanja KBC-a Split i Medicinskog fakulteta u Splitu od listopada 2009. godine do srpnja 2018. godine. Od 2997 pacijenata čiji su podatci evidentirani, nakon isključivanja pacijenata s nedostatnim podacima, mlađih od 18 godina te onih s AHI-jem <5, u istraživanje je uključeno 2506 pacijenata.

Svim pacijentima je u skladu s dijagnostičkim protokolom izvršena kontinuirana cjelonoćna laboratorijska polisomnografija (Alice 5LE, Philips Respironics, Eindhoven, Nizozemska) ili cjelonoćna poligrafija (PolyMesam, MAP, Martinsried, Njemačka; SOMNOcheck2, Weinmann, Njemačka; EmbletaGOLD, ON, Kanada; PDx, Philips Respironics, Eindhoven, Nizozemska ili Alice ONE, Philips Respironics, Eindhoven, Nizozemska). Cjelonoćna polisomnografija je uključivala EKG, EOG, EEG, mjerenje jačine hrkanja, EMG *m. mentalis* i *m. tibialis anterior*, mjerenje nosnog protoka, pulsnu oksimetriju te praćenje pokreta prsišta i abdomena. Sve podatke, prikupljene računalno, obradio je licencirani somnolog u skladu s AASM i ESRS smjernicama za dijagnozu OSA-e (29,73).

### **3.2. Subjekti istraživanja**

Od uključenih 2506 ispitanika, 1841 su muškarci, a 665 žene. Ispitanici su u dobi od 18 do 98 godina.

### **3.3. Intervencije, mjerenja i druga opažanja**

Svi pacijenti Centra za medicinu spavanja Medicinskog fakulteta u Sveučilišta u Splitu i Kliničkog bolničkog centra Split u sklopu dijagnostičke obrade ispunjavali su nekoliko validiranih probirnih upitnika. Za procjenu rizika za OSA-u korišten je STOP upitnik, koji ima visoku osjetljivost i specifičnost u prepoznavanju visokorizičnih pacijenata (74). Također, za analizu postojanja komorbiditeta korištena su pitanja iz posljednjeg dijela STOP upitnika.

U općem dijelu STOP-upitnika ispitanici su odgovarali na pitanja o dobi, spolu, tjelesnoj težini, visini te opsegu vrata. Specifični dio STOP upitnika služi za procjenu rizika od OSA-e te se sastoji od pitanja: S1- Hrčete li glasno?, S2- Jeste li umorni i pospani tijekom dana?, S3- Je li netko primijetio da prestajete disati tijekom spavanja?, S4- Imate li hipertenziju? Odgovara se s DA ili NE, a svaki DA nosi po jedan bod. Ako je ukupni rezultat tog dijela STOP upitnika 2 ili veći, pacijent je visokorizičan za OSA-u (74).

Posljednji dio STOP upitnika se odnosio na postojanje komorbiditeta koje povezujemo s OSA-om: astme, GERB-a, depresije i šećerne bolesti tipa 2.

Tjelesna masa i visina su mjerene na kalibriranoj vagi s ugrađenim visinomjerom (Seca, Birmingham, UK). ITM se izračunao po formuli  $m \text{ (kg)}/\text{visina}^2 \text{ (m)}$ .

Opseg vrata ispitanika se mjerio u stojećem stavu ispitanika, na ogoljenom vratu savitljivom neelastičnom mjernom trakom s podjelom na milimetre, u liniji koja spaja sredinu vratne kralježnice i sredinu prednje strane vrata, tik ispod laringealne prominencije štitne hrskavice.

Apneju smo definirali potpunim prestankom disanja u trajanju od najmanje 10 sekundi, dok je hipopneja definirana padom saturacije od 3% i više, padom protoka zraka od 30% i više ili buđenjem (20). AHI (apneja-hipopneja indeks) je prosječan broj apneja i hipopneja po satu spavanja (20).

### **3.4. Statistička analiza**

Za statističku analizu korišten je statistički program SigmaPlot 12.5 software (Systat Software, San Jose, CA, USA). Kvantitativne varijable prikazane su kao srednje vrijednosti i standardne devijacije te kao medijani i pripadajući rasponi. Kvalitativne varijable prikazane su kao cijeli brojevi i postotak. Za usporedbu i procjenu značajnosti kvantitativnih varijabli korišten je t-test za nezavisne uzorke ili One Way Analysis of Variance (ANOVA). Hi-kvadrat test korišten je za usporedbu kategorijskih varijabli. Za analizu distribucije korišten je Shapiro-Wilk Normality Test. Razina statističke značajnosti postavljena je na  $P < 0,05$ .

## **4. REZULTATI**

U istraživanje je uključeno ukupno 2506 ispitanika, od čega 1841 (73,46%) muškarac i 665 (26,54%) žena. Njihove antropometrijske značajke, koje uključuju dob, tjelesnu visinu, tjelesnu masu, ITM te opseg vrata, su prikazane u Tablici 1. Medijan dobi žena je iznosio 59 godina (20-85), a muškaraca 56 godina (18-98). Muškarci su, naspram žena, imali značajno veću tjelesnu masu i opseg vrata.

**Tablica 1.** Prikaz antropometrijskih značajki ispitanika s obzirom na spol

<b>Antropometrijska značajka ispitanika</b>	<b>Ukupno (N=2506)</b>	<b>Muškarci (N=1841)</b>	<b>Žene (N=665)</b>	<b>P*</b>
Dob (godina)	57 (18-98)	56 (18-98)	59 (20-85)	<0,001
Visina (m)	1,78±0,10	1,82±0,07	1,67±0,06	<0,001
Masa (kg)	96,85±20,58	101,13±19,15	84,99±19,74	<0,001
ITM <sup>a</sup> (kg/m <sup>2</sup> )	30,6±5,80	30,60±5,39	30,5±6,81	0,091
Opseg vrata (cm)	42,30±4,99	43,82±4,37	38,13±4,14	<0,001

Dob je prikazana kao medijan (najmanja-najveća vrijednost), a ostale varijable kao srednja vrijednost±standardna devijacija

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

Za 33 ispitanika nisu bili dostupni podatci o tjelesnoj visini, za 40 ispitanika o tjelesnoj masi, za 44 ispitanika o ITM-u, za 179 ispitanika o opsegu vrata

<sup>a</sup> Indeks tjelesne mase

Najveći broj pacijenata je imao teški stupanj OSA-e, točnije njih 44,33% (N=1111). Umjereni stupanj opstrukcije je imalo 22,07% ispitanika (N=553), a blagi stupanj 33,60% (N=842) ispitanika. Dok je većini muškaraca (50,30%; N=926) dijagnosticiran teški stupanj OSA-e, većina žena je imala blagi stupanj opstrukcije (48,87%; N=325).

Rezultati ovog istraživanja su pokazali da se stupanj OSA-e, mjeren pomoću AHI vrijednosti, značajno povećava s porastom dobi (Tablica 2). Prosječan AHI je iznosio 29,79±22,07, a najveći je zabilježen u dobnoj skupini 51-60 godina. ITM i opseg vrata također značajno rastu s porastom dobi, s najvećim ITM-om u dobi 51-60 godina te najvećim opsegom vrata u dobnoj skupini 41-50 godina. Srednja vrijednost ITM-e je iznosila 29,3±4,6, a opseg vrata je bio 42,30±4,99.

**Tablica 2.** Prikaz vrijednosti AHI-ja, ITM-a i opsega vrata u ispitanika po dobnim skupinama

Dobna skupina (godina)	Ukupno N (%)	AHI <sup>a*</sup>	ITM <sup>b*</sup>	Opseg vrata <sup>†</sup> (cm)
<21	7 (0,28)	11,81 ±12,93	25,8 ±2,9	37,5 ±5,09
21-30	78 (3,11)	24,36 ±26,57	27,7 ±7,56	40,6 ±4,61
31-40	241 (9,62)	27,87 ±26,14	30,3 ±6,8	42,46 ±4,42
41-50	462 (18,44)	29,35 ±23,07	30,9 ±5,84	42,65 ±4,48
51-60	749 (29,89)	31,15 ±21,94	31,3 ±6,1	42,43 ±4,99
61-70	698 (27,85)	30,48 ±20,72	30,5 ±5,1	42,15 ±5,17
>70	271 (10,81)	28,72 ±18,09	29,3 ±4,6	42,09 ±5,74
Ukupno	2506 (100)	29,79 ±22,07	29,3 ±4,6	42,30 ±4,99

AHI, ITM i opseg vrata prikazani su kao srednja vrijednost±standardna devijacija

\* ANOVA (Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks)  $P<0,001$

† ANOVA (Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks)  $P=0,008$

Za 44 ispitanika nisu bili dostupni podatci o ITM-u, za 179 ispitanika o opsegu vrata

<sup>a</sup> Apneja-hipopneja indeks

<sup>b</sup> Indeks tjelesne mase



Učestalost arterijske hipertenzije ukupno i po dobnim skupinama prikazana je u Tablici 3. Arterijsku hipertenziju ima 48,2% (N=1208) ispitanika. Udio pacijenata s hipertenzijom značajno raste s povećanjem dobi, s najvećom prevalencijom u dobnoj skupini 61-70 godina (Slika 7). Žene su imale značajno veću prevalenciju arterijske hipertenzije od muškaraca (55,34% (N=368) vs. 45,63% (N=840),  $P<0,001$ ).

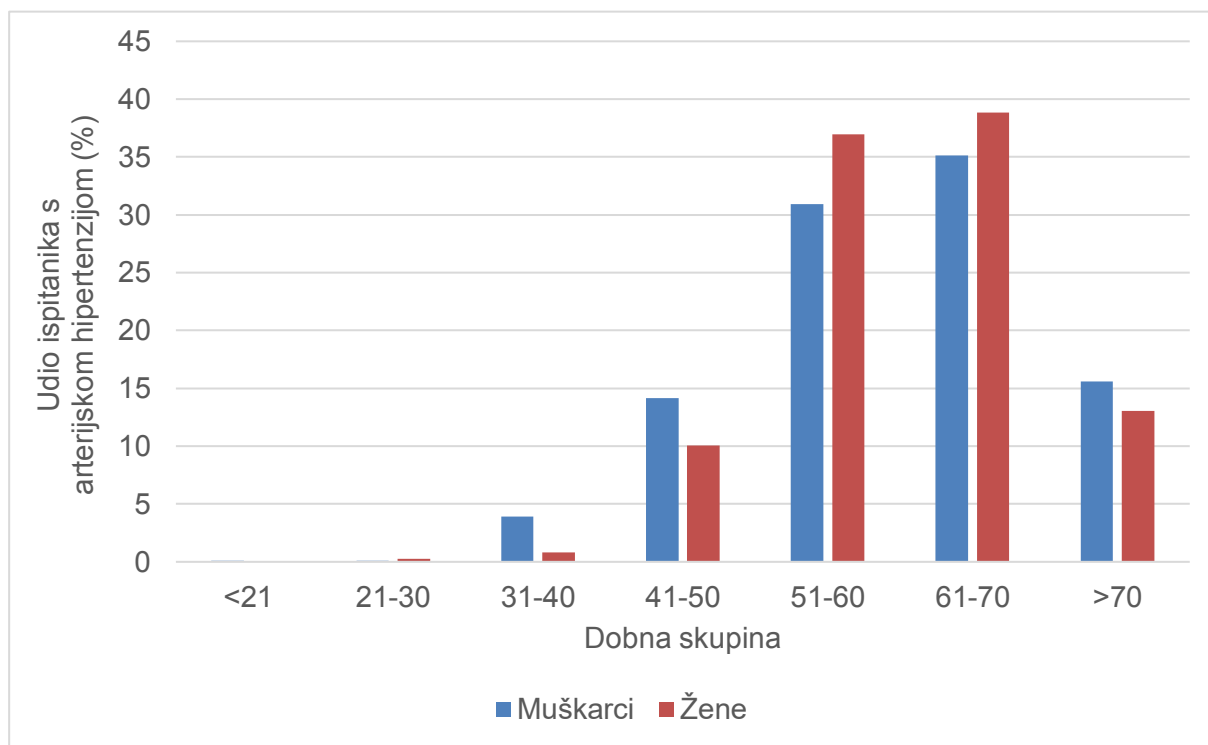
**Tablica 3.** Prevalencija arterijske hipertenzije u ispitanika po dobnim skupinama

Dobna skupina (godina)	Ukupno N (%)	Ispitanici s arterijskom hipertenzijom N (%)	Ispitanici bez arterijske hipertenzije N (%)	$\chi^2$	$P^*$
<21	7 (0,28)	1 (14,29)	6 (85,71)		
21-30	78 (3,11)	2 (2,56)	76 (97,44)		
31-40	241 (9,62)	36 (14,94)	205 (85,06)		
41-50	462 (18,44)	156 (33,77)	306 (66,23)	31,952	<0,001
51-60	749 (29,89)	396 (52,87)	353 (47,13)		
61-70	698 (27,85)	438 (62,75)	260 (37,25)		
>70	271 (10,81)	179 (66,05)	92 (33,95)		
Ukupno	2506 (100)	1208 (48,2)	1298 (51,80)		

Prikazan je broj (N) i udio (%) ispitanika s i bez arterijske hipertenzije u pojedinoj dobnoj skupini

\*  $\chi^2$  test

Za 117 ispitanika nisu bili dostupni podaci o tome boluju li ili ne od arterijske hipertenzije



**Slika 7.** Udio ispitanika (%) s arterijskom hipertenzijom po dobnim skupinama

\*  $\chi^2$  test,  $P < 0,001$

Za 117 ispitanika nisu bili dostupni podaci o tome boluju li ili ne arterijske hipertenzije

S povećanjem stupnja OSA-e, mjereno pomoću AHI vrijednosti, značajno raste udio pacijenata s arterijskom hipertenzijom, o čemu nam govori podatak da je u blagom stupnju OSA-e prevalencija hipertenzije 38,60% (N=325), u umjerenom 46,47% (N=257), a u teškom stupnju opstrukcije 51,82% (N=626); ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ).

Učestalost šećerne bolesti tipa 2 ukupno i po dobnim skupinama je prikazana u Tablici 4. Šećernu bolest ima 15,64% (N=392) ispitanika. Udio pacijenata značajno raste s povećanjem dobi, s najvećom prevalencijom u dobnoj skupini 61-70 godina (Slika 8). Šećernu bolest tipa 2 ima 15,54% (N=286) muškaraca te 15,94% (N=106) žena te nije pronađena statistički značajna razlika među spolovima ( $P=0,805$ ), osim u dobnoj skupini 41-50 godina gdje je značajno više oboljelih žena ( $P=0,011$ ) te u dobnoj skupini 61-70 godina gdje je značajno više oboljelih muškaraca ( $P<0,001$ ).

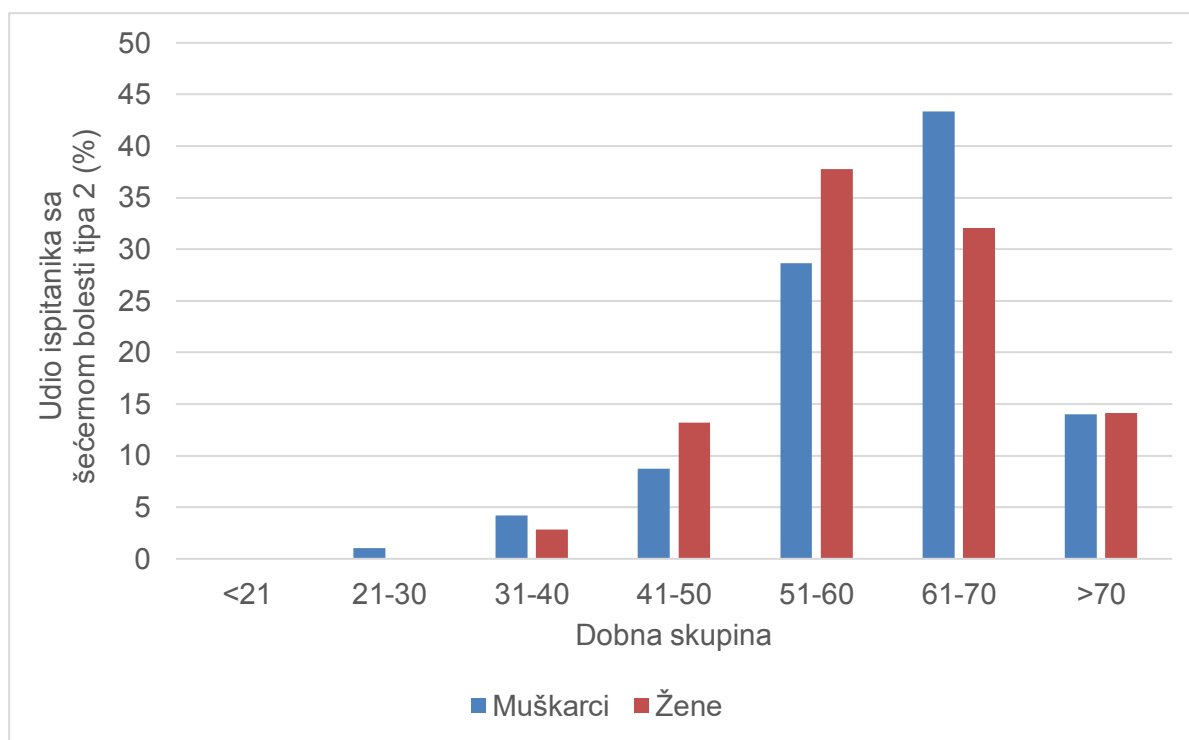
**Tablica 4.** Prevalencija šećerne bolesti tipa 2 u ispitanika po dobnim skupinama

Dobna skupina (godina)	Ukupno N (%)	Ispitanici sa šećernom bolesti tipa 2 N (%)	Ispitanici bez šećerne bolesti tipa 2 N (%)	$\chi^2$	$P^*$
<21	7 (0,28)	0 (0)	7 (100)		
21-30	78 (3,11)	3 (3,85)	75 (96,15)		
31-40	241 (9,62)	15 (6,22)	226 (93,78)		
41-50	462 (18,44)	39 (8,44)	423 (91,56)	74,434	<0,001
51-60	749 (29,89)	122 (16,29)	627 (83,71)		
61-70	698 (27,85)	158 (22,64)	540 (77,36)		
>70	271 (10,81)	55 (20,30)	216 (79,7)		
Ukupno	2506 (100)	392 (15,64)	2114 (84,36)		

Prikazan je broj (N) i udio (%) ispitanika s i bez šećerne bolesti tipa 2 u pojedinoj dobnoj skupini

\*  $\chi^2$  test

Za 111 ispitanika nisu bili dostupni podatci o tome boluju li ili ne od šećerne bolesti tipa 2



**Slika 8.** Udio ispitanika (%) sa šećernom bolesti tipa 2 po dobnim skupinama

\*  $\chi^2$  test,  $P < 0,001$

Za 111 ispitanika nisu bili dostupni podatci o tome boluju li ili ne od šećerne bolesti tipa 2

S povećanjem stupnja OSA-e, mjenog pomoću AHI vrijednosti, značajno raste i udio pacijenata oboljelih od šećerne bolesti tipa 2, što nam dokazuje i podatak da u blagoj OSA-i 10,57% (N=89) ispitanika ima šećernu bolest, u umjerenoj 13,74% (N=76), a u teškoj 20,43% (N=227) ispitanika ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ).

Učestalost depresije ukupno i po dobnim skupinama je prikazana u Tablici 5. Od svih ispitanika, 11,21% (N=281) ima depresiju. S povećanjem dobi se vidi značajno povećanje prevalencije depresije (Slika 9). Najveća je u dobnj skupini 51-60 godina, u oba spola. Depresiju ima 9,94% muškaraca s OSA-om te 14,74% žena te je ta razlika statistički značajna ( $P<0,001$ ).

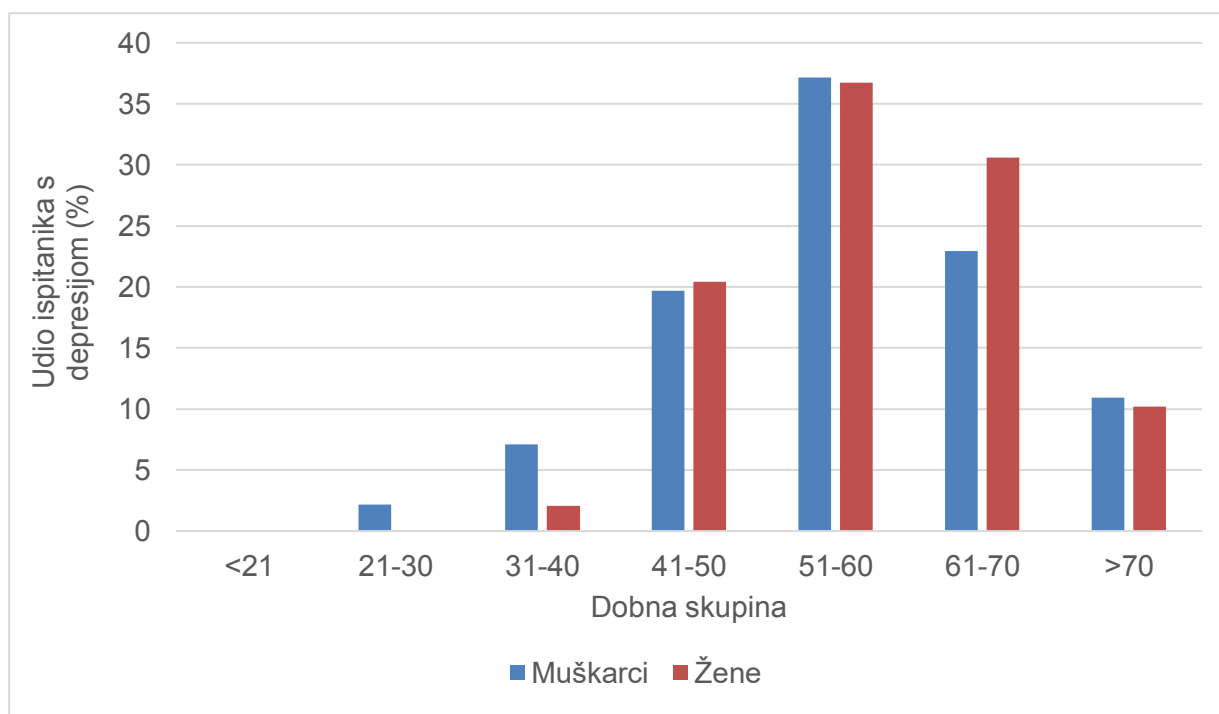
**Tablica 5.** Prevalencija depresije u ispitanika po dobnim skupinama

Dobna skupina (godina)	Ukupno N (%)	Ispitanici s depresijom N (%)	Ispitanici bez depresije N (%)	$\chi^2$	$P^*$
<21	7 (0,28)	0 (0)	7 (100)		
21-30	78 (3,11)	4 (5,13)	74 (94,87)		
31-40	241 (9,62)	15 (6,22)	226 (93,78)		
41-50	462 (18,44)	56 (12,12)	406 (87,88)	16,135	0,013
51-60	749 (29,89)	104 (13,89)	645 (86,11)		
61-70	698 (27,85)	72 (10,32)	626 (89,68)		
>70	271 (10,81)	30 (11,07)	241 (88,93)		
Ukupno	2506 (100)	281 (11,21)	2225 (88,79)		

Prikazan je broj (N) i udio (%) ispitanika s i bez depresije u pojedinoj dobnj skupini

\*  $\chi^2$  test

Za 124 ispitanika nisu bili dostupni podatci o tome boluju li ili ne od depresije



**Slika 9.** Udio ispitanika (%) s depresijom po dobnim skupinama

\*  $\chi^2$  test,  $P=0,013$

Za 124 ispitanika nisu bili dostupni podatci o tome boluju li ili ne od depresije

Prevalencija depresije ne raste značajno s povećanjem stupnja OSA-e, mjereno pomoću AHI-ja. U blagom stupnju OSA-e prevalencija iznosi 12,59% (N=106), u umjerenom 11,39% (N=63), a u teškom stupnju 10,08% (N=112); ( $\chi^2$  test,  $P=0,218$ ).

Učestalost astme ukupno i po dobnim skupinama je prikazana u Tablici 6. Od ukupnog broja ispitanika, astmu ima 6,26% (N=157). S povećanjem dobi se ne vidi značajno povećanje prevalencije astme (Slika 10). Astmu ima 5,76% (N=106) muškaraca i 7,67% (N=51) žena te nema statistički značajne razlike u prevalenciji astme među spolovima ( $P=0,081$ ).

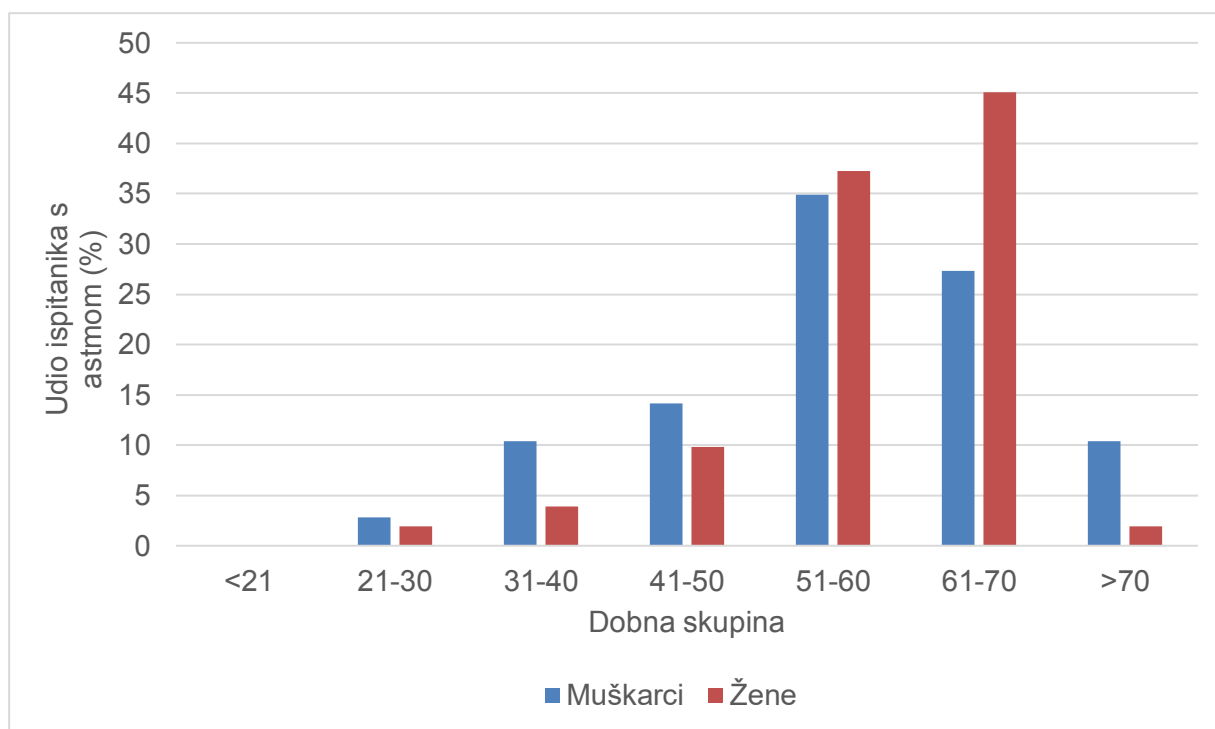
**Tablica 6.** Prevalencija astme u ispitanika po dobnim skupinama

Dobna skupina (godina)	Ukupno N (%)	Ispitanici s astmom N (%)	Ispitanici bez astme N (%)	$\chi^2$	$P^*$
<21	7 (0,28)	0 (0)	7 (100)		
21-30	78 (3,11)	4 (5,13)	74 (94,87)		
31-40	241 (9,62)	13 (5,39)	228 (94,61)		
41-50	462 (18,44)	20 (4,33)	442 (95,67)	8,998	0,17
51-60	749 (29,89)	56 (7,48)	693 (92,52)		
61-70	698 (27,85)	52 (7,45)	646 (92,55)		
>70	271 (10,81)	12 (4,43)	259 (95,57)		
Ukupno	2506 (100)	157 (6,26)	2349 (93,74)		

Prikazan je broj (N) i udio (%) ispitanika s i bez depresije u pojedinoj dobnoj skupini

\*  $\chi^2$  test

Za 126 ispitanika nisu bili dostupni podatci o tome boluju li ili ne od astme



**Slika 10.** Udio ispitanika (%) s astmom po dobnim skupinama

\*  $\chi^2$  test,  $P=0,17$

Za 126 ispitanika nisu bili dostupni podatci o tome boluju li ili ne od astme

S povećanjem stupnja OSA-e, mjenog pomoću AHI vrijednosti, značajno se ne povećava učestalost astme. U blagoj OSA-i je prevalencija astme 5,82% (N=49), u umjerenoj 7,23% (N=40), a u teškoj OSA-i 6,12% (N=68); ( $\chi^2$  test,  $P=0,547$ ).



Učestalost GERB-a ukupno i po dobnim skupinama je prikazana u Tablici 7. Od svih ispitanika, 28,01% (N=702) ima GERB. Udio pacijenata s GERB-om ne raste značajno s povećanjem dobi (Slika 11). Od svih muškaraca, GERB ima 25,58% (N=471), a žena 34,74% (N=231); ( $P < 0,001$ ).

**Tablica 7.** Prevalencija GERB-a u ispitanika po dobnim skupinama

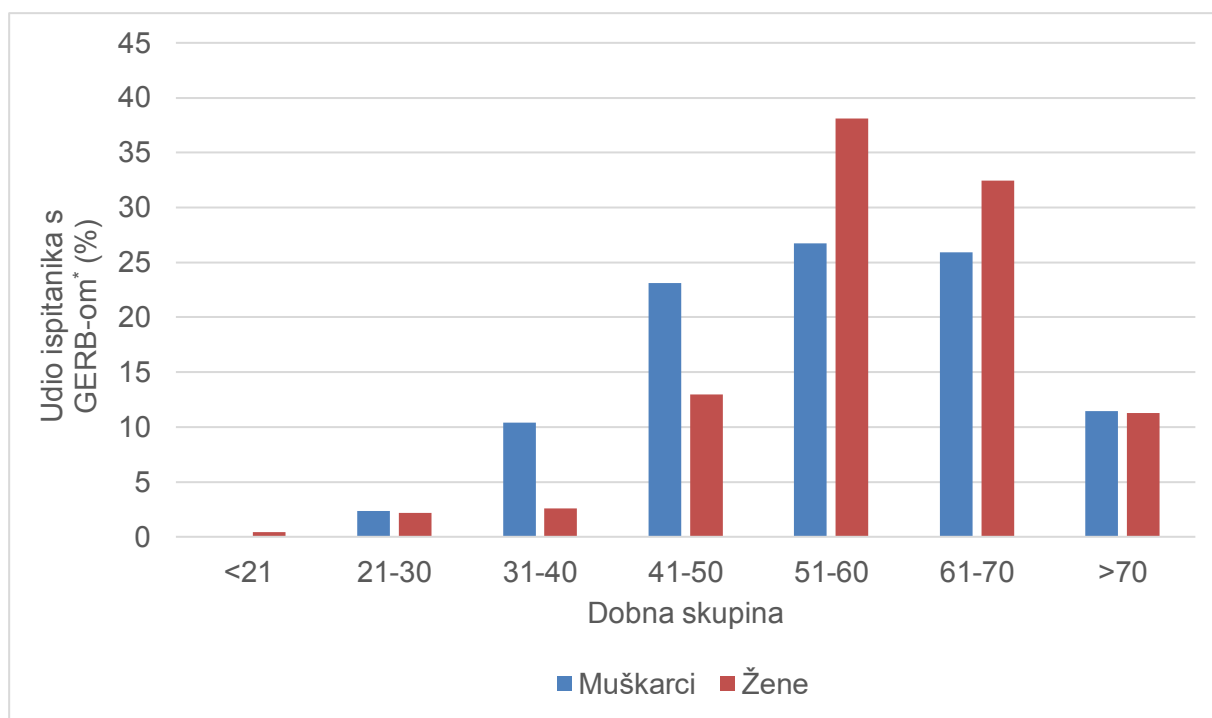
<b>Dobna skupina (godina)</b>	<b>Ukupno N (%)</b>	<b>Ispitanici s GERB -om *</b> N (%)	<b>Ispitanici bez GERB-a *</b> N (%)	$\chi^2$	$P^\dagger$
<21	7 (0,28)	1 (14,29)	6 (85,71)		
21-30	78 (3,11)	16 (20,5)	62 (79,49)		
31-40	241 (9,62)	55 (22,82)	186 (77,18)		
41-50	462 (18,44)	139 (30,09)	323 (69,91)	7,472	0,279
51-60	749 (29,89)	214 (28,57)	535 (71,43)		
61-70	698 (27,85)	197 (28,22)	501 (71,78)		
>70	271 (10,81)	80 (29,52)	191 (70,48)		
Ukupno	2506 (100)	702 (28,01)	1804 (71,99)		

Prikazan je broj (N) i udio (%) ispitanika s i bez GERB-a u pojedinoj dobnoj skupini

\* Gastroezofagealna refluksna bolest

†  $\chi^2$  test

Za 128 ispitanika nisu bili dostupni podatci o tome boluju li ili ne od GERB-a



**Slika 11.** Udio ispitanika (%) s GERB-om po dobnim skupinama

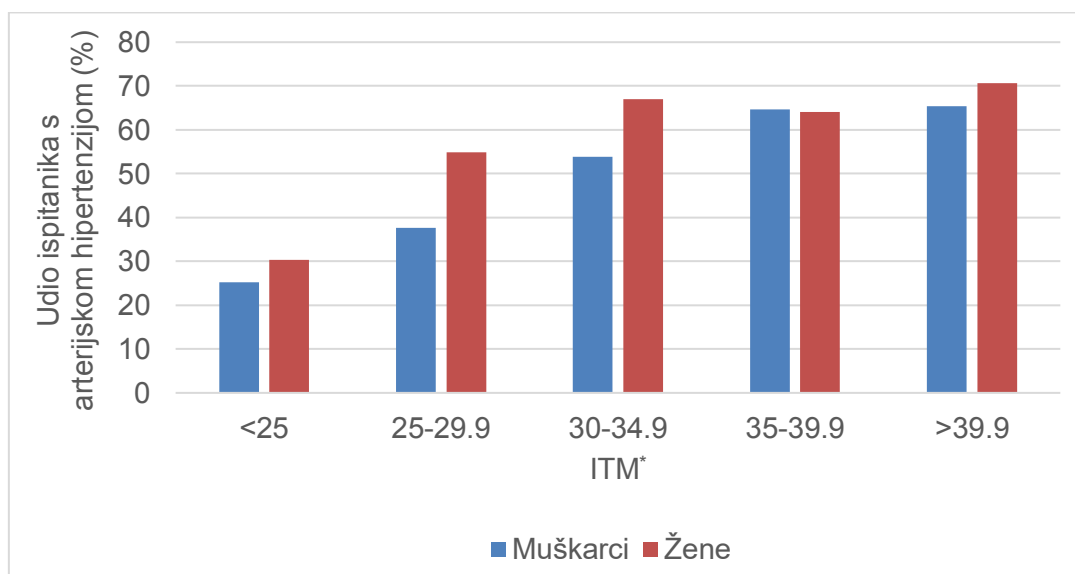
\* Gastroezofagealna refluksna bolest

† $\chi^2$  test,  $P=0,279$

Za 128 ispitanika nisu bili dostupni podatci o tome boluju li ili ne od GERB-a

S povećanjem stupnja OSA-e, mjenenog pomoću AHI vrijednosti, značajno ne raste udio pacijenata s GERB-om, što nam potvrđuje činjenica da je u blagom stupnju OSA-e prevalencija GERB-a 29,45% (N=248), a u umjerenom 27,67% (N=153) te u teškom stupnju OSA-e 27,09% (N=301); ( $\chi^2$  test,  $P=0,505$ ).

Primijećeno je da s porastom indeksa tjelesne mase značajno raste učestalost arterijske hipertenzije ( $\chi^2=151,264$ ;  $P<0,001$ ) i šećerne bolesti tipa 2 ( $\chi^2=164,14$ ;  $P<0,001$ ) (Slike 12 i 13).

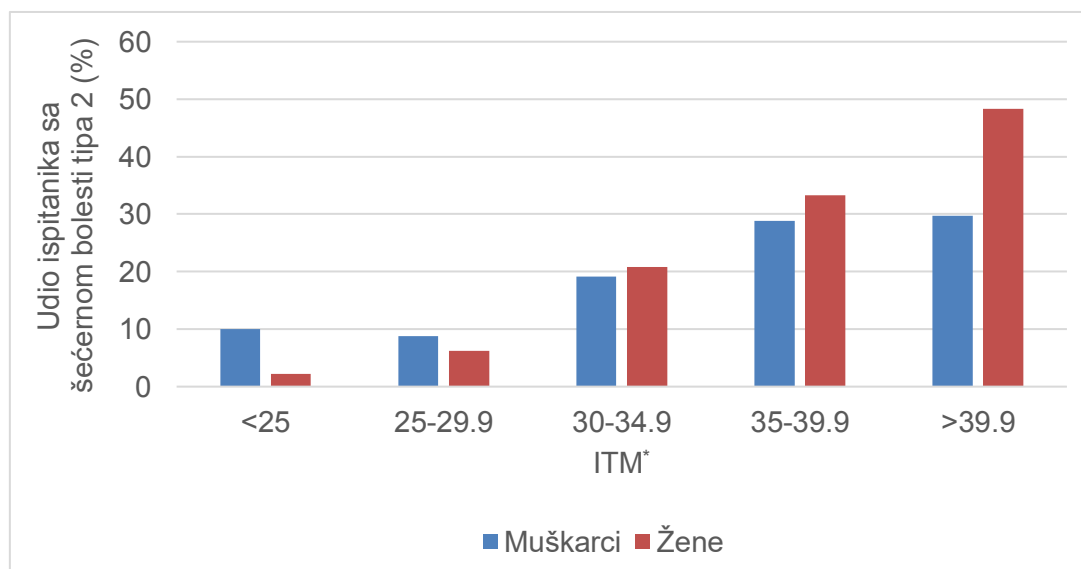


**Slika 12.** Udio ispitanika (%) s arterijskom hipertenzijom po indeksu tjelesne mase

\* Indeks tjelesne mase

†  $\chi^2$  test,  $P<0,001$

Za 117 ispitanika nisu bili dostupni podatci o tome boluju li ili ne od arterijske hipertenzije te za 44 ispitanika nisu bili dostupni podatci o ITM-u



**Slika 13.** Udio ispitanika (%) sa šećernom bolesti tipa 2 po indeksu tjelesne mase

\* Indeks tjelesne mase

†  $\chi^2$  test,  $P<0,001$

Za 111 ispitanika nisu bili dostupni podatci o tome boluju li ili ne od arterijske hipertenzije te za 44 ispitanika nisu bili dostupni podatci o ITM-u

## **5. RASPRAVA**

Rezultati ovog kliničkog presječnog istraživanja provedenog u Centru za medicinu spavanja u Splitu pokazuju kako se s povećanjem dobi povećava AHI te se povećava prevalencija arterijske hipertenzije, šećerne bolesti tipa 2 i depresije u OSA pacijenata. Učestalosti astme i GERB-a ne povećavaju se značajno s porastom dobi. Nadalje, rezultati ovog istraživanja pokazuju kako većina, čak 44,33% OSA pacijenata ima teški stupanj bolesti.

U velikom kohortnom istraživanju provedenom na preko tri milijuna pacijenata s OSA-om i njihovim kontrolama, pokazano je kako su gore navedeni komorbiditeti značajno učestaliji u populaciji OSA pacijenata u odnosu na opću populaciju te da se starenjem učestalost još više povećava (39).

U ovom istraživanju je pokazano kako se učestalost arterijske hipertenzije i šećerne bolesti tipa 2 u OSA pacijenata značajno povećava s povećanjem stupnja OSA-e, mjereno AHI vrijednošću, što je u skladu s metaanalizom *Xia et al* (75). S druge pak strane, prevalencije depresije, astme i GERB-a, u našem istraživanju, ne povećavaju se značajno s povećanjem stupnja OSA-e.

Istraživanja pokazuju da više od polovice osoba koje imaju esencijalnu arterijsku hipertenziju ima i smetnje disanja tijekom spavanja pa ipak OSA često ostaje neprepoznata i nedijagnosticirana (43). I obrnuto, pacijenti koji imaju dijagnosticiranu OSA-u vrlo često imaju i arterijsku hipertenziju što je pokazano i u našem istraživanju u kojem je prevalencija arterijske hipertenzije u OSA pacijenata iznosila 48,2% (46). Nadalje, prevalencija arterijske hipertenzije raste s dobi u općoj populaciji, a posebice je izražen združeni učinak dobi i OSA-e koji se manifestira u značajnom porastu prevalencije hipertenzije nakon 50. godine života (43). Također, zamijećen je i utjecaj spola na prevalenciju hipertenzije koja je u našem istraživanju učestalija u žena s OSA-om, što je u skladu s rezultatima *Mokhlesi et al.* (43).

Prevalencija šećerne bolesti tipa 2 u OSA pacijenata iznosi 15-30%, a u našem istraživanju 15,64% (52). Prevalencija također raste s dobi te nakon 50. godine života udio OSA pacijenata sa šećernom bolesti značajno raste. Iako se ukupan udio oboljelih među ženama i muškarcima ne razlikuje u našem istraživanju, ipak se bilježi više oboljelih žena u dobnoj skupini 41-50 godina, te više oboljelih muškaraca u dobnoj skupini 61-70 godina. *Mokhlesi et al.* u svom istraživanju navode veću prevalenciju šećerne bolesti, ali i ishemijske bolesti srca, u muškaraca (39).

U literaturi je navedeno kako prevalencija depresije u OSA pacijenata varira od 5 do 63% (58). U ovom istraživanju depresiju je imalo 11,21% ispitanika. Utjecaj dobi i spola na učestalost depresije značajno je izražena te se manifestira značajnim porastom prevalencije s dobi, najviše u dobnoj skupini 51-60, te većom prevalencijom u žena, što je u skladu s istraživanjem *Mokhlesi et al.* (39).

Astmu ima 6,26% ispitanika ovog istraživanja, dok druga istraživanja navode kako je prevalencija astme u OSA pacijenata veća te da iznosi 35,1% (62). Sa starenjem nismo primijetili vidljivo povećanje prevalencije astme u OSA pacijenata, niti razliku u prevalencijama između muškaraca i žena. Dok naše istraživanje nije pokazalo povećanje prevalencije astme s povećanjem AHI vrijednosti, *Davies et al.* su pokazali kako do toga ipak dolazi (76).

U pacijenata ovog istraživanja prevalencija GERB-a iznosi 28,01% te je uočeno da se sa starenjem ne povećava. Ipak, uočene su razlike među spolovima te je GERB značajno učestaliji u žena. Ni ovo istraživanje, a ni *Magliulo et al.* nisu pokazali povećanje prevalencije GERB-a sa stupnjem OSA-e (71).

Ovo istraživanje je pokazalo i da se s povećanjem ITM-a povećava učestalost arterijske hipertenzije i šećerne bolesti tipa 2 u OSA pacijenata. Nažalost, pretilost je u svijetu već poprimila pandemijske razmjere o čemu govori podatak WHO-a da 39% svjetske populacije ima prekomjernu tjelesnu težinu, a 13% je pretilo (77). Suprotno široko prihvaćenom mišljenju, pretilost nije samo prateći znak starenja, već bolest. Smanjenjem tjelesne težine se smanjuje AHI, a vrlo vjerojatno i rizici obolijevanja od hipertenzije i šećerne bolesti tipa 2 te iz tog razloga smatramo da bi se pretilost trebala ozbiljnije shvatiti i liječiti (78). Kako je pretilost rizični čimbenik i za OSA-u, arterijsku hipertenziju te šećernu bolest, smanjenjem tjelesne težine činimo mnogo više od pukog simptomatskog liječenja navedenih bolesti. Zanimljivo je spomenuti da sama tjelovježba, neovisno o tome vodi li k smanjenju tjelesne težine snižava AHI, tako da i sami aktivni stil života pozitivno utječe na OSA-u te ga treba globalno još i više poticati (79).

S obzirom da je ovo kliničko presječno istraživanje, ne može pokazati uzročno-posljedične veze OSA-e i popratnih komorbiditeta pa ostavlja otvorenim pitanje bi li ranija dijagnoza OSA-e utjecala na pojavu komorbiditeta (39). U ovom istraživanju nije rađena analiza vrsta i doza lijekova te stimulansa koje pacijenti uzimaju, a to potencijalno može utjecati na rezultate polisomnografije. Također, pacijenti su se sami izjašnjavali s DA/NE odgovorima boluju li od navedenih komorbiditeta, a njihovi odgovori ne moraju odgovarati stvarnoj

dijagnozi, pogotovo za depresiju i GERB, dva često neprepoznata stanja. Također, dio ispitanika se nije izjasnio za odgovor. Ograničavajući čimbenik bi moglo biti i korištenje ITM-a za određivanje pretilosti. Naime, visok ITM nije jednoznačno mjerilo pretilosti jer su njegova osjetljivost i specifičnost vrlo niske (80). Primjerice, u mišićavijih osoba ITM je visok, iako nisu pretili. Puno bolja za određivanje pretilosti bi bila dvoenergijska denzitometrija X-zrakama, CT, MR ili mjerenje električne impedancije, ali te se metode ne rabe u kliničkoj praksi, za razliku od ITM-a (81). U ovom istraživanju nije rađena analiza o istodobnom postojanju dvaju ili više popratnih komorbiditeta, što bi također mogao biti ograničavajući čimbenik. I naposljetku, ukupan broj muškaraca i žena u našem istraživanju nije bio isti, jer je primarni cilj ovog istraživanja bio dokazati povećanje učestalosti komorbiditeta s povećanjem dobi .

Čimbenici rizika za nastanak OSA-e su muški spol, srednja i starija životna dob, pretilost te povećan opseg vrata. Sukladno tome, tipični ispitanik u ovom istraživanju je bio pretili muškarac, u dobi od 57 godina, opsega vrata >40 cm. Treba naglasiti kako OSA nije isključivo "muška dijagnoza" nego se pojavljuje i u žena, ali je u žena češće neprepoznata, dijelom i zbog manje jasnih simptoma koji se manifestiraju kao nesаница ili depresija (82). Iako je najčešća u starijih pretilih osoba, ne treba je olako isključivati u onih koji ne pripadaju toj skupini.

Temeljem rezultata našeg istraživanja, možemo preporučiti aktivni probir OSA pacijenata u populacijama oboljelih od arterijske hipertenzije, šećerne bolesti tipa 2 ili depresije, najbolje preko specijaliziranih probirnih upitnika kako bi se na vrijeme liječili te kako bi se spriječile iznenadne smrti. To vrijedi i *vice versa*, LOM-ovi bi uvijek trebali imati na umu da se OSA češće javlja s određenim komorbiditetima i da se ta učestalost mnogostruko povećava sa starenjem pa u starijih osoba ne zaboravljati na jednostavne postupke mjerenja tlaka, GUK-a te razgovora s pacijentom. Također, s obzirom da AHI raste s dobi, izuzetno je važno pratiti mlade pacijente s već postavljenom dijagnozom OSA-e kako bi se pravovremeno prilagodila terapija stupnju OSA-e, odnosno AHI-ju.

Opstruktivna apneja tijekom spavanja je ozbiljna bolest koju karakteriziraju brojni komorbiditeti, među kojima arterijska hipertenzija, šećerna bolest tipa 2 i depresija imaju najveći značaj. Nadalje, učestalost tih komorbiditeta raste s dobi i stupnjem OSA-e. Također, povećani ITM predstavlja dodatni rizik za nastanak hipertenzije i šećerne bolesti u OSA pacijenata. Stoga je pravovremena dijagnostika i liječenje od neprocjenjive važnosti kako bi se izbjegli nepoželjni ishodi kao što su infarkt miokarda, moždani udar ili iznenadna smrt.

## **6. ZAKLJUČCI**



1. S povećanjem dobi značajno se povećava AHI u OSA pacijenata.
2. Učestalost arterijske hipertenzije, šećerne bolesti tipa 2 i depresije se značajno povećava sa starenjem, dok se prevalencija astme i GERB-a ne povećava značajno.
3. S povećanjem stupnja OSA-e, mjenog pomoću AHI-ja, značajno raste učestalost arterijske hipertenzije i šećerne bolesti tipa 2, ali ne i depresije, astme i GERB-a.
4. Prevalencije arterijske hipertenzije i šećerne bolesti tipa 2 rastu s povećanjem ITM-a.
5. Arterijska hipertenzija, depresija i GERB su učestaliji u žena s OSA-om, dok se razlike po spolu ne vide u šećernoj bolesti tipa 2 i astmi.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Judaš M, Kostović I. *Temelji neuroznanosti*. 1st ed. Zagreb: MD; 1997.
2. Rasch B, Born J. About Sleep's Role in Memory. *Physiol Rev*. 2013 Apr;93:681–766.
3. Brinar V, Hajnšek S, Malojčić B, Habek M, Klepac N, Lušić I, et al. *Neurologija za medicinare*. 1st ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2009.
4. Malik J, Lo YL, Wu HT. Sleep-wake classification via quantifying heart rate variability by convolutional neural network. *Physiol Meas*. 2018;39(8):085004.
5. Carley DW, Farabi SS. Physiology of sleep. *Diabetes Spectr*. 2016;29:5–9.
6. Basunia M, Fahmy SA, Schmidt F, Agu C, Bhattarai B, Oke V, et al. Relationship of symptoms with sleep-stage abnormalities in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2016;6:32170.
7. Brown RE, Basheer R, McKenna JT, Strecker RE, McCarley RW. Control of sleep and wakefulness. *Physiol Rev*. 2012;92:1087–187.
8. Guyton AC, Hall JE. *Medicinska fiziologija*. 12th ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
9. Chaput JP, Dutil C, Sampasa-Kanyinga H. Sleeping hours: what is the ideal number and how does age impact this?. *Nat Sci Sleep*. 2018;10:421-430.
10. Jr. Lee-Chiong T. *Sleep Medicine: Essentials and Review*. 1st ed. New York: Oxford University Press, Inc.; 2008.
11. Reading P. *ABC of Sleep Medicine*. 1st ed. West Sussex: John Wiley & Sons, Ltd; 2013.
12. Scullin MK, Bliwise DL. Sleep, cognition, and normal aging: integrating a half century of multidisciplinary research. *Perspect Psychol Sci*. 2015;10(1):97-137.
13. Hofman MA, Swaab DF. Living by the clock: The circadian pacemaker in older people. *Ageing Res Rev*. 2006;5:33–51.
14. Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello M V. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: Developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep*. 2004;27:1255–73.
15. Mander BA, Rao V, Lu B, Saletin JM, Lindquist JR, Ancoli-Israel S, et al. Prefrontal atrophy, disrupted NREM slow waves and impaired hippocampal-dependent memory in aging. *Nat Neurosci*. 2013;16:357–64.
16. Tanaka M, Hosoe K, Hamada T, Morita T. Change in sleep state of the elderly before

- and after cataract surgery. *J Physiol Anthropol*. 2010;29:219–24.
17. Pandi-Perumal SR, editor. *Synopsis of Sleep Medicine*. 1st ed. Oakville: Apple Academic Press, Inc.; 2016.
  18. Sateia MJ. *International Classification of Sleep Disorders-Third Edition*. Chest. 2014;146:1387–94.
  19. Dogaš Z, Valić M, Pecotić R, Pupiće MĆ, Carev M, Bojić L, et al. Poremećaji disanja tijekom spavanja. *Lijec Vjesn*. 2008;130:69–77.
  20. Pecotić R, Dodig IP, Valić M, Galić T, Kalcina LL, Ivković N, et al. Effects of CPAP therapy on cognitive and psychomotor performances in patients with severe obstructive sleep apnea: a prospective 1-year study. *Sleep Breath*. 2019;23:41–8.
  21. Bellack AS, Hersen M. *Comprehensive clinical psychology*. 1st. Elsevier; 1998.
  22. Kim SH, Yang CJ, Baek JT, Hyun SM, Kim CS, Lee S-A, et al. Does Rapid Eye Movement Sleep Aggravate Obstructive Sleep Apnea? *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2019;12:190–5.
  23. Senaratna C V., Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev*. 2017;34:70–81.
  24. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: A population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:1217–39.
  25. Fogel RB, Malhotra A, Pillar G, Pittman SD, Dunaif A, White DP. Increased prevalence of Obstructive Sleep Apnea syndrome in obese women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1175–80.
  26. Kolnik NEILSS, Ditor SEE, Erumal SRPA. *Primary Care Sleep Medicine*. 1st ed. Totowa: Humana Press Inc.; 2007.
  27. Young T, Hutton R, Finn L, Badr S, Palta M. The gender bias in sleep apnea diagnosis: Are women missed because they have different symptoms? *Arch Intern Med*. 1996;156:2445–51.
  28. Chiu HY, Chen PY, Chuang LP, Chen NH, Tu YK, Hsieh YJ, et al. Diagnostic accuracy of the Berlin questionnaire, STOP-BANG, STOP, and Epworth sleepiness scale in detecting obstructive sleep apnea: A bivariate meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2017;36:57–70.
  29. Fischer J, Dogaš Z, Bassetti CL, Berg S, Grote L, Jennum P, et al. Standard procedures

- for adults in accredited sleep medicine centres in Europe. *J Sleep Res.* 2012;21:357–68.
30. Myers KA, Mrkobrada M, Simel DL. Does this patient have obstructive sleep apnea? The rational clinical examination systematic review. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2013;310:731–41.
  31. Iber C, O'Brien C, Schluter J, Davies S, Leatherman J, Mahowald M. Single Night Studies in Obstructive Sleep Apnea. *Sleep.* 1991;14:383–5.
  32. Bassetti CL, Dogas Z, Peigneux P. *Sleep Medicine Textbook.* 1st ed. Regensburg: European Sleep Research Society; 2014.
  33. McDaid C, Duree KH, Griffin SC, Weatherly HL, Stradling JR DR. A systematic review of continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome. *Sleep Med Rev.* 2009;13:427–36.
  34. Epstein L, Kristo D, Strollo PJ, Friedman N, Malhotra A, Patil SP. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med.* 2009;5:263–76.
  35. Msd.prirucnici.placeno.hr [Internet]. Opstruktivna apneja. [citirano 20 lip 2020]. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/pulmologija/apneja-u-snu/opstruktivna-apneja>
  36. Sundaram S, Bridgman SA, Lim J LT. Surgery for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;4:CD001004.
  37. Caples SM, Rowley JA, Prinsell JR, Pallanch JF, Elamin MB KS. Surgical modifications of the upper airway for obstructive sleep apnoea in adults: a systematic review and meta-analysis. *Sleep.* 2010;33:1396–407.
  38. Pinto JA, Ribeiro DK, Cavallini AFdS, Duarte C FG. Comorbidities Associated with Obstructive Sleep Apnea: a Retrospective Study. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2016;20:145–50.
  39. Mokhlesi B, Ham SA, Gozal D. The effect of sex and age on the comorbidity burden of OSA: An observational analysis from a large nationwide US health claims database. *Eur Respir J.* 2016;47:1162–9.
  40. Hozo I et al. *Internistička propedeutika s vještinama komuniciranja u kliničkoj medicini.* 1st ed. Split: Slobodna Dalmacija d.d.; 2013.
  41. Hzzj [Internet]. Svjetski dan hipertenzije 2018. 2018. [citirano 3 srp 2020]. Dostupno na: <https://www.hzzj.hr/aktualnosti/svjetski-dan-hipertenzije-2018/>

42. Rumboldt M, Petric D. *Obiteljska medicina*. 2nd ed. Split: Redak; 2015.
43. Williams AJ, Houston D, Finberg S, Lam C, Kinney JL SS. Sleep apnea syndrome and essential hypertension. *Am J Cardiol*. 1985;55:1019–22.
44. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LK AA. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension*. 2011;58:811–7.
45. Xiao K, Wenyu G, Hu P, Chengheng H, Henghong Z, Changnong P. Association of aldosterone excess and apnea-hypopnea index in patients with resistant hypertension. *Sci Rep*. 2017;7:45241.
46. Hou H, Zhao Y, Yu W, Dong H, Xue X. Association of obstructive sleep apnea with hypertension: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Heal*. 2018;8:010405.
47. Hu X, Fan J, Chen S, Yin Y ZB. The role of continuous positive airway pressure in blood pressure control for patients with obstructive sleep apnea and hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Hypertens*. 2015;17:215–22.
48. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. *Interna medicina*. 4th ed. Zagreb: Lijevak; 2008.
49. Hzzj [Internet]. Nacionalni registar osoba sa šećernom bolešću crodiab. [citirano 5 srp 2020]. Dostupno na: <https://www.hzzj.hr/wp-content/uploads/2020/03/Izvješće-za-2019.-godinu.pdf>
50. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43:S14-S31.
51. Sforza E, Roche F. Chronic intermittent hypoxia and obstructive sleep apnea: an experimental and clinical approach. *Hypoxia*. 2016;4:99–108.
52. Feng Y, Zhang Z, Dong Z. Effects of continuous positive airway pressure therapy on glycaemic control, insulin sensitivity and body mass index in patients with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *npj Prim Care Respir Med*. 2015;25:15005.
53. Fallahi A, Jamil DI, Karimi EB, Baghi V, Gheshlagh RG. Prevalence of obstructive sleep apnea in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2019;13:2463–8.
54. 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;181:507–13.
55. Msd.prirucnici.placeno.hr [Internet]. Depresivni poremećaji. [citirano 27 lip 2020]. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/psihijatrija/poremecaji-raspolozenja/depresivni-poremecaji>
  56. Msd.prirucnici.placeno.hr [Internet]. Depresija. [citirano 1 srp 2020]. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-za-pacijente/poremecaji-dusevnog-zdravlja/depresija-i-manija/depresija>
  57. Rao U, Hammen CL, Poland RE. Risk markers for depression in adolescents: Sleep and HPA measures. *Neuropsychopharmacology*. 2009;34:1936–45.
  58. Ejaz SM, Khawaja IS, Bhatia S, Hurwitz TD. Obstructive sleep apnea and depression: A review. *Innov Clin Neurosci*. 2011;8:17–25.
  59. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. *Patologija*. 4th ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
  60. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z. *Patofiziologija*. 1st ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
  61. Msd.prirucnici.placeno.hr [Internet]. Astma. [citirano 27 lip 2020]. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/pulmologija/astma>
  62. Alharbi M, Almutairi A, Alotaibi D, Alotaibi A, Shaikh S, BaHammam AS. The prevalence of asthma in patients with obstructive sleep apnoea. *Prim Care Respir J*. 2009;18:328–30.
  63. Prasad B, Nyenhuis SM, Weaver TE. Obstructive sleep apnea and asthma: Associations and treatment implications. *Sleep Med Rev*. 2014;18:165–71.
  64. Chirakalwasan N, Abdul Razak MR. Obstructive Sleep Apnea and Asthma. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2016;34:265–71.
  65. Korczynski P, Gorska K, Przybylowski T, Bielicki P, Zielinski J, Chazan R. Continuous Positive Airway Pressure Treatment Increases Bronchial Reactivity in Obstructive Sleep Apnea Patients. *Respiration*. 2009;78:404–10.
  66. Sawaya RA, Macgill A, Parkman HP, Friedenberk FK. Use of the Montreal global definition as an assessment of quality of life in reflux disease. *Dis Esophagus*. 2012;25:477–83.
  67. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: A systematic review. *Gut*. 2005;54:710–7.

68. Bašić Marković N, Marković R, Diminić-Lisica I, Radošević Quadranti N. Gastroezofagelna refluksna bolest - Bolest s mnogo lica. *Acta Medica Croat.* 2015;69:279–85.
69. Lim KG, Morgenthaler TI, Katzka DA. Sleep and Nocturnal Gastroesophageal Reflux: An Update. *Chest.* 2018;154:963–71.
70. Morse CA, Quan SF, Mays MZ, Green C, Stephen G, Fass R. Is there a relationship between obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux disease? *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2:761–8.
71. Magliulo G, Iannella G, Polimeni A, De Vincentiis M, Meccariello G, Gulotta G, et al. Laryngopharyngeal reflux in obstructive sleep apnoea patients: Literature review and meta-analysis. *Am J Otolaryngol - Head Neck Med Surg.* 2018;39:776–80.
72. Gislason T, Janson C, Vermeire P, Plaschke P, Björnsson E, Gislason D, et al. Respiratory symptoms and nocturnal gastroesophageal reflux: A population-based study of young adults in three european countries. *Chest.* 2002;121:158–63.
73. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, et al. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: An American academy of sleep medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med.* 2017;13:479–504.
74. 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.
75. Xia W, Huang Y, Peng B, Zhang X, Wu Q, Sang Y, et al. Relationship between obstructive sleep apnoea syndrome and essential hypertension: a dose–response meta-analysis. *Sleep Med.* 2018;47:11–8.
76. Davies SE, Bishopp A, Wharton S, Turner AM, Mansur AH. The association between asthma and obstructive sleep apnea (OSA): A systematic review. *J Asthma.* 2019;56:118–29.
77. Who.int [Internet]. Obesity and overweight [citirano 27 lip 2020]. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
78. Dobrosielski DA, Patil S, Schwartz AR, Bandeen-Roche K, Stewart KJ. Effects of exercise and weight loss in older adults with obstructive sleep apnea. *Med Sci Sports Exerc.* 2015;47:20–6.



79. Iftikhar IH, Kline CE, Youngstedt SD. Effects of exercise training on sleep apnea: A meta-analysis. *Lung*. 2014;192:175–84.
80. Rothman KJ. BMI-related errors in the measurement of obesity. *Int J Obes*. 2008;32:56–9.
81. Bredella MA, Ghomi RH, Thomas BJ, Torriani M, Brick DJ, Gerweck A V., et al. Comparison of DXA and CT in the assessment of body composition in premenopausal women with obesity and anorexia nervosa. *Obesity*. 2010;18:2227–33.
82. Valipour A, Lothaller H, Rauscher H, Zwick H, Burghuber OC, Lavie P. Gender-related differences in symptoms of patients with suspected breathing disorders in sleep: A clinical population study using the Sleep Disorders Questionnaire. *Sleep*. 2007;30:312–9.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj:** Utvrditi raste li sa starenjem prevalencija komorbiditeta koji se povezuju s opstruktivskom apnejom tijekom spavanja (OSA), konkretno arterijske hipertenzije, šećerne bolesti tipa 2, depresije, astme i gastroezofagealne refluksne bolesti.

**Ispitanici i metode:** Provedeno je presječno kliničko istraživanje koje je uključivalo 2506 ispitanika (1841 muškarca i 665 žena) čiji je medijan dobi bio 57 godina (18-98). Ispitanici su obrađivani u Centru za medicinu spavanja KBC-a Split i Medicinskog fakulteta u Splitu od listopada 2009. do srpnja 2018. godine. Svi pacijenti su podvrgnuti cjelonoćnoj polisomnografiji ili poligrafiji nakon kojih je pomoću AHI-ja procijenjena težina OSA-e u skladu sa smjernicama koje su propisane od strane Američke akademije za medicinu spavanja (engl. American Academy of Sleep Medicine, AASM) i Europskog društva za istraživanje spavanja (engl. European Sleep Research Society, ESRS). U istraživanje su uključeni samo pacijenti s AHI >5. STOP upitnik se koristio u svrhu prikupljanja podataka o komorbiditetima.

**Rezultati:** Učestalost arterijske hipertenzije, šećerne bolesti tipa 2 i depresije u OSA pacijenata se povećava sa starenjem ( $P < 0,001$ ), dok se prevalencije astme i GERB-a značajno ne mijenjaju. Starenjem se uočava i značajan porast AHI-ja, a proporcionalno AHI-ju rastu i učestalosti arterijske hipertenzije i šećerne bolesti tipa 2. Udio OSA pacijenata oboljelih od depresije, astme i GERB-a se značajno ne mijenja s porastom AHI-ja. U žena su znatno učestaliji arterijska hipertenzija, depresija i GERB ( $P < 0,001$ ). Udio bolesnika s arterijskom hipertenzijom i šećernom bolesti tipa 2 se značajno povećavao s porastom ITM-a ( $P < 0,001$ ).

**Zaključak:** Ovo istraživanje je pokazalo kako se sa starenjem povećava prevalencija arterijske hipertenzije, šećerne bolesti tipa 2 i depresije u OSA pacijenata. AHI također raste s povećanjem dobi. Arterijska hipertenzija, depresija i GERB su učestaliji u žena. Pretilost, odnosno povećanje ITM-a, sa sobom nosi veću učestalost arterijske hipertenzije i šećerne bolesti tipa 2 u OSA pacijenata.

## **9. SUMMARY**

**Aim:** To determine does the prevalence of comorbidities related to obstructive sleep apnea (OSA), specifically arterial hypertension, type 2 diabetes, depression, asthma and gastroesophageal reflux disease, increase with ageing.

**Subjects and methods:** Clinical cross-sectional population study was conducted involving overall 2506 subjects (1841 men and 665 women), with median age of 57 (18-98) years. Patients were processed at the Sleep medicine centre of KBC Split and Medical faculty in Split from October 2009. to July 2018. All patients were subjected to a full-night polysomnography or polygraphy after which, with the help of AHI, the severity of OSA was estimated in accordance with the OSA diagnosis guidelines prescribed by the American Academy of Sleep Medicine (AASM) and European Sleep Research Society (ESRS). Only patients with AHI >5 were included in the study. STOP questionnaire was used for collecting comorbidity data.

**Results:** Frequency of arterial hypertension, type 2 diabetes and depression increases with ageing in OSA patients ( $P<0.001$ ), while prevalences of asthma and GERD don't change significantly. With increasing age a significant rise of AHI was observed and also, proportional to the rise of AHI- prevalences of arterial hypertension and type 2 diabetes increase. Proportion of OSA patients with depression, asthma and GERD doesn't change significantly with increasing AHI. In female patients, arterial hypertension, depression and GERD are significantly more common ( $P<0.001$ ). Proportion of patients with arterial hypertension and type 2 diabetes significantly increased with BMI rise ( $P<0.001$ ).

**Conclusion:** This study showed that prevalence of arterial hypertension, type 2 diabetes and depression grows with ageing in OSA patients. AHI also grows with increasing age. Arterial hypertension, depression and GERD are more common in women. Obesity, or to be more precise increased BMI, carries higher frequency of arterial hypertension and type 2 diabetes.

## **10. ŽIVOTOPIS**

## **OSOBNI PODATCI**

**Ime i prezime:** Andrea Krolo

**Datum i mjesto rođenja:** 30. rujna 1994. godine, Split, Republika Hrvatska

**Državljanstvo:** hrvatsko

**Adresa stanovanja:** Šubićeva 5, 21210, Solin, Republika Hrvatska

**Telefon:** +385 99 598 3891

**E-adresa:** [andreakrolo017@hotmail.com](mailto:andreakrolo017@hotmail.com)

## **OBRAZOVANJE**

2001.-2009. Osnovna škola don Lovre Katića, Solin

2009.-2013. Nadbiskupijska klasična gimnazija don Frane Bulić, Split

2014.-2020. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, studij Medicina

## **MATERINSKI JEZIK**

Hrvatski jezik

## **OSTALI JEZICI**

Engleski jezik (aktivno)

Njemački jezik (osnove)

Španjolski jezik (osnove)

## **AKTIVNOSTI**

Volonter u Call centru KBC-a Split u vrijeme pandemije COVID-19