

1) IME I PREZIME PRISTUPNIKA:

Tea Galić, dr. med. dent.

2) NADNEVAK PRIJAVE:

25. travnja 2015.

3) NASLOV TEME:

„ISHODI LIJEČENJA OPSTRUKCIJSKE APNEJE TIJEKOM SPAVANJA INTRAORALNOM UDLAGOM“

4) UVOD

Poremećaji disanja tijekom spavanja skupni je naziv za različite poremećaje koji su karakterizirani patološkim obrascima disanja tijekom spavanja (1). Ta stanja uključuju hrkanje, opstruktivsku apneju tijekom spavanja (engl. *obstructive sleep apnea*, OSA), centralnu apneju tijekom spavanja (engl. *central sleep apnea*, CSA), sindrom povećanog otpora gornjih dišnih putova (engl. *upper airway resistance syndrome*, UARS), sindrom centralne alveolarne hipoventilacije i druge (2). Opstruktivska apneja tijekom spavanja najčešći je poremećaj disanja tijekom spavanja i ozbiljan javnozdravstveni problem koji zahvaća 4% muškaraca i 2% žena u odrasloj populaciji (od 30-60 godina) (3, 4). Novija istraživanja pokazuju da je prevalencija OSA-e u stalnom povećanju čak do 10% u žena i 20% u muškaraca, osobito u bogatim zemljama, što se može objasniti povećanom učestalošću debljine (pretilosti) i napretkom u tehnološkim dostignućima (4). Poremećaj je karakteriziran učestalim kratkotrajnim epizodama djelomične (hipopneja) ili potpune (apneja) opstrukcije gornjih dišnih putova tijekom spavanja koji traju najmanje 10 sekunda i dovode do sniženja saturacije hemoglobina kisikom, isprekidanosti spavanja i mikrobuđenja (1, 2, 4, 5). Posljedično, bolesnici često pate od prekomjerne dnevne pospanosti koja povećava rizik za nastanak prometnih nesreća čak više od sedam puta (3, 5, 6), nesreća na poslu, te smanjuje kvalitetu života bolesnika (1-7). Nепреpoznata i neliječena OSA također povećava rizik za nastanak kardiovaskularnih bolesti, uključujući arterijsku hipertenziju, ishemijsku bolest srca, infarkt miokarda i moždani udar (4, 5, 7, 8). Elastičnost arterijske stijenke, nezavisni pokazatelj rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti, moguće je procijeniti neinvazivnim metodama koje pomoću nekoliko pokazatelja (brzina pulsog vala, augmentacijski indeks, centralni sistolički tlak) omogućuju uvid u stanje elastičnosti arterijske stijenke pojedinca te vjerojatnost nastanka budućih kardiovaskularnih incidenata (9-11).

Također, intermitentna hipoksija i isprekidano spavanje izravno utječu na autonomni živčani sustav, hipotalamo-hipofizno-adrenalnu os što utječe na povećano izlučivanje glukokortikoida, prije svega kortizola, koji utječe na metabolizam glukoze (12). Postoje brojna istraživanja koja su pokazala povezanost OSA-e i nastanka šećerne bolesti tipa 2, inzulinske rezistencije i intolerancije glukoze, kao i mnogih drugih poremećaja metabolizma, primjerice dislipidemije, povećane razine serumskog C-reaktivnog proteina, fibrinogena te drugih upalnih čimbenika (8, 12, 13).

Brojna dosadašnja istraživanja također su pokazala da bolesnici s OSA-om imaju oslabljene kognitivne funkcije, opisujući psihomotorički deficit, poremećaje pažnje i pamćenja, te smanjenje budnosti i opreznosti (14-18). Precizni mehanizmi koji stoje u pozadini povezanosti nepoželjnih učinaka OSA-e i neurokognitivnog deficita još uvijek nisu u potpunosti razjašnjeni. Neki autori smatraju kako je intermitentna hipoksija i desaturacija hemoglobina kisikom povezana s prestancima disanja tijekom noći glavni uzrok neurokognitivnog deficita, dok drugi veću važnost daju isprekidanom spavanju, deprivaciji spavanja, te posljedičnoj prekomjernoj dnevnoj pospanosti (14-15).

„Zlatni standard“ u liječenju OSA-e je primjena kontinuiranog pozitivnog tlaka u dišnim putovima u svrhu sprječavanja kolapsa gornjih dišnih putova pomoću uređaja za potpomognuto disanje (engl. *continuous positive airway pressure*, CPAP) (1-5, 19). Također, postoje i druge vrste liječenja koje podrazumijevaju promjenu ponašanja i životnih navika, položajnu terapiju, povećanje mišićnog tonusa, kirurške metode, te intraoralne udlage (1, 2, 5, 19, 20). Prema najnovijim smjernicama Američkog društva za medicinu spavanja (engl. *American Academy of Sleep Medicine*, AASM) i Europskog društva za istraživanje spavanja (engl. *European Sleep Research Society*, ESRS) intraoralne udlage indicirane su u bolesnika s blagom i umjerenom apnejom tijekom spavanja te u onih bolesnika koji ne mogu ili ne žele koristiti CPAP (2, 5, 25, 20-23). Najčešće se upotrebljava intraoralna udlaga koja pomiče donju čeljust u prednji položaj i tako sprječava kolaps gornjih dišnih putova tijekom spavanja (engl. *mandibular advancement device*, MAD) (20-23). Takva udlaga sastoji se od dviju prozirnih nagriznih ploča (gornje i donje) i dviju lateralnih spojnice koje ih međusobno povezuju. Spojnice se postavljaju tako da drže donju čeljust u prednjem položaju, te se na taj način proširuje faringealni prostor i omogućuje bolje strujanje zraka (24). Dosadašnja istraživanja pokazala su kako liječenje MAD-om u bolesnika s blagom i umjerenom apnejom tijekom spavanja poboljšava subjektivne simptome, smanjuje prekomjernu dnevnu pospanost i poboljšava objektivne parametre izmjerene tijekom cjelonoćnog polisomnografijskog snimanja (20-23). No, učinci liječenja MAD-om na čimbenike rizika za nastanak

kardiovaskularnih bolesti i metaboličkih poremećaja, te kognitivne i psihomotoričke funkcije, još uvijek su nedovoljno istraženi.

Strategija pretraživanja literatura

Prikaz strukture pretraživanja

Tijekom pripreme za izradu doktorske disertacije svakodnevno sam pretraživala baze podataka PubMed i EMBASE, posljednji put 21.04.2015. godine. Nisam koristila ograničenja vrste ili jezika publikacije. Tražila sam publikacije koje bilo gdje u tekstu sadrže neki od pojmova (ili njihov Mesh ekvivalent) 'obstructive sleep apnea', 'mandibular advancement device', 'oral appliance', 'arterial stiffness', 'augmentation index', 'pulse wave velocity', 'glucose metabolism', 'HOMA-IR', 'cardiovascular risk', 'cognitive', 'quality of life', 'CRD', 'SF-36', 'sleepiness', 'Epworth Sleepiness Scale', a zatim u kombinaciji koristeći operator AND. Taj se način pokazao nespecifičnim, samo za pojam 'obstructive sleep apnea' u PubMed-u je bilo ukupno 21 441 reference. Zato sam pretraživački algoritam ograničila na 'obstructive sleep apnea', 'mandibular advancement device', 'cardiometabolic risk', 'neurocognitive' i 'arterial stiffness'. Takvih je referencija u PubMed-u bilo 678. Proučavanjem naslova ili sažetka izbacila sam 435 studija koje se ne odnose na moju temu. Naknadnim proučavanjem izostavila sam još 45 radova zbog korištenja drugih vrsta intraoralnih udlaga (n=27), korištenja drugih kriterija za procjenu uspjeha liječenja (n=10) ili drugačijih kardiovaskularnih i metaboličkih parametara (n=8). Na osnovi pročitanih izvornih istraživanja i preglednih radova, izabrala sam literaturu (n=153) koju sam koristila u prijavi teme doktorske disertacije. Navedenu literaturu također sam koristila u objavljenom radu vezanom za doktorsku disertaciju.

5) PROBLEMATIKA ISTRAŽIVANJA

Problematika predložene disertacije podijeljena je u dva dijela:

1. Utjecaj liječenja intraoralnom udlagom na elastičnost arterijske stijenke i metabolizam glukoze u bolesnika s blagom i umjerenom opstrukcijskom apnejom tijekom spavanja

Poznato je kako je učestalost opstrukcijske apneje tijekom spavanja u stalnom povećanju u modernom društvu i predstavlja ozbiljan javno-zdravstveni problem (1). OSA predstavlja predisponirajući rizični čimbenik za razvoj arterijske hipertenzije, dislipidemije, šećerne bolesti tipa 2, metaboličkog sindroma, te mnogih drugih

kroničnih bolesti (4, 5, 7, 8). Brojne studije pokazale su utjecaj liječenja CPAP-om na kardiovaskularne rizične čimbenike kao što je elastičnost arterijske stijenke (7, 10, 11, 22). Međutim, učinci liječenja MAD-a na metabolizam glukoze, elastičnost arterijske stijenke i druge rizične čimbenike koji se dovode u vezu s kardiometaboličkim poremećajima nisu dovoljno istraženi. Iako je dosada dokazano kako liječenje MAD-om utječe na respiracijske parametre OSA-e (5, 7, 20-23), te prekomjernu dnevnu pospanost (5, 7, 10, 21, 23), postoji samo nekoliko studija u kojima se pratio učinak takvog liječenja na elastičnost arterijske stijenke, važan predisponirajući čimbenik za nastanak ateroskleroze, ili metabolizam glukoze, čija je regulacija od iznimne važnosti za razvoj šećerne bolesti tipa 2 (7, 13, 11, 22).

2. Utjecaj liječenja intraoralnom udlagom na kognitivne i psihomotoričke funkcije, prekomjernu dnevnu pospanost i kvalitetu života u bolesnika s blagom i umjerenom opstruktivnom apnejom tijekom spavanja

OSA prema nekim studijama negativno utječe na kognitivne i psihomotoričke funkcije bolesnika (14, 15). Nekoliko istraživanja pokazalo je kako liječenje CPAP-om poboljšava te funkcije (16-18), unatoč tome što su u različitim studijama korišteni različiti testovi za procjenu neurokognitivne sposobnosti. Međutim, učinak liječenja MAD-om na kognitivne i psihomotoričke funkcije u bolesnika s OSA-om još uvijek je nedovoljno istražen (17, 18).

6) HIPOTEZE

1. Liječenje bolesnika s blagom i umjerenom OSA-om intraoralnom udlagom značajno utječe na poboljšanje parametara disanja tijekom cjelonoćnog polisomnografskog snimanja
2. Liječenje bolesnika s blagom i umjerenom OSA-om intraoralnom udlagom utječe na značajno poboljšanje niza parametara elastičnosti arterijske stijenke, nezavisnog pokazatelja rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti
3. Liječenje bolesnika s blagom i umjerenom OSA-om bimaksilarnom protruzijskom udlagom utječe na značajno poboljšanje regulacije metabolizma glukoze
4. Liječenje bolesnika s blagom i umjerenom OSA-om intraoralnom udlagom značajno poboljšava kognitivne i psihomotoričke sposobnosti, te podiže razinu kvalitete života u tih bolesnika

7) CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi istraživanja su dvojaki, sukladno problematici i hipotezama istraživanja:

1. Praćenje utjecaja liječenja MAD-om u odabranoj skupini bolesnika na polisomnografske parametre, pokazatelje respiracije i zasićenosti hemoglobina kisikom tijekom godine dana. Kontrolno polisomnografsko snimanje provest će se nakon tri mjeseca i jedne godine od početka korištenja MAD-a, i to s udlagom u ustima tijekom snimanja.
2. Praćenje pokazatelja elastičnosti arterijske stijenke u odabranoj skupini bolesnika koji su koristili MAD za liječenje OSA-e prije početka liječenja, nakon tri mjeseca i godine dana.
3. Praćenje brojnih metaboličkih parametara iz krvi u odabranoj skupini bolesnika koji su koristili MAD za liječenje OSA-e prije početka liječenja, nakon tri mjeseca i godine dana.
4. Testiranje i praćenje kognitivnih i psihomotoričkih funkcija bolesnika s blagom i umjerenom OSA-om liječenih MAD-om tijekom godine dana. Kao i sva mjerenja, ta testiranja ponovit će se nakon tri mjeseca i godine dana liječenja.

8) USTROJ ISTRAŽIVANJA

Predloženo istraživanje je kohortno prospektivno longitudinalno istraživanje na odabranoj skupini bolesnika s blagom i umjerenom OSA-om tijekom godine dana. Također, to je opservacijsko istraživanje a obzirom na namjenu primijenjeno. Izvori podataka su primarni, a način prikupljanja je intervencijski.

Pristup – opservacijsko istraživanje.

Razina i namjena – primijenjeno istraživanje.

Način dobivanja podataka – primarno; prikupljanje vlastitih podataka, kliničkim pregledom i mjerenjem na promatranim ispitanicima.

9) ISHODI ISTRAŽIVANJA

U istraživanju se procjenjuje učinkovitost liječenja bolesnika s blagom i umjerenom opstruktivskom apnejom tijekom spavanja MAD-om s obzirom na nekoliko glavnih ishoda tijekom godine dana. Glavni ishodi istraživanja su:

1. Promjene polisomnografskih parametara: indeks apneja/hipopneja (engl. *apnea-hypopnea index*, AHI), indeks zasićenja hemoglobina kisikom (engl. *oxygen desaturation index*, ODI) te vrijeme hrkanja tijekom spavanja
2. Promjene razine metaboličkih parametara koji sudjeluju u regulaciji metabolizma glukoze u krvi: glukoza i inzulin, glikozilirani hemoglobin A1c (HbA1c) i model procjene inzulinske rezistencije (engl. *homeostasis model assessment insulin resistance*, HOMA-IR)
3. Promjene parametara elastičnosti arterijske stijenke (brzina pulsno vala, augmentacijski indeks, centralni sistolički tlak) dobiveni pomoću uređaja SphygmoCor
4. Promjene kognitivnih i psihomotoričkih funkcija, kvalitete života i prekomjerne dnevne pospanosti

10) METODE ISTRAŽIVANJA

a) Ispitanici i dizajn studije

Navedeno istraživanje provodi se na skupini bolesnika odabranih slučajnim odabirom iz populacije bolesnika koji su se javili u Centar za medicinu spavanja Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu i KBC Split zbog poremećaja disanja tijekom spavanja. Očekujemo uključiti 18 punoljetnih ispitanika s blagom i umjerenom OSA-om ($5 \leq \text{AHI} \leq 30$) koji zadovoljavaju sve kriterije uključenja u istraživanje. Isključit ćemo bolesnike s poznatim popratnim kroničnim kardiovaskularnim bolestima te diabetes mellitusom, neurološkim, psihičkim i respiracijskim kroničnim bolestima, te one koji koriste lijekove koji mogu utjecati na metabolizam glukoze i lipida, sedative, narkotike i psihoaktivne lijekove. Bolesnici koji koriste prekomjernu količinu alkohola te oni koji nisu u stanju razumjeti svrhu istraživanja, također će biti isključeni. Dentalni kriteriji uključenja bolesnika u istraživanje su dovoljan broj saniranih zubi (6 do 8 u svakoj čeljusti), mogućnost bolesnika da pomakne donju čeljust prema naprijed za najmanje 5 mm, odsustvo akutne parodontne bolesti i poremećaja temporomandibularnog zgloba.

Procjenu veličine uzorka izračunali smo s pomoću statističkog programa Statistica 7.0 (StatSoft, Inc., Tulsa, USA), koristeći test usporedbe dviju srednjih vrijednosti za zavisne uzorke. Za izračun veličine uzorka koristili smo podatke dobivene pilot istraživanjem koje je prezentirano kao poster prezentacija na 2. međunarodnoj konferenciji *Sleep and Breathing* u Berlinu, Njemačka, 11.-13. travnja 2013. i objavljeno u knjizi sažetaka (Book of Abstracts, P52).

Za izračun je korištena vrijednost AHI, temeljni čimbenik za procjenu težine bolesti i uspjeha liječenja (5). Srednja vrijednost AHI prije početka istraživanja bila je $21,8 \pm 5,8$, a nakon tri mjeseca liječenja udlagom AHI je bio $10,8 \pm 3,9$. Uz α 0,05 te snagu istraživanja od 90% potrebna veličina uzorka iznosi 7 ispitanika.

Nakon polisomnografskog snimanja i postavljanja dijagnoze OSA-e bolesnicima ($n=18$) će biti izrađena MAD koju će koristiti tijekom spavanja, a pratit ćemo ih kroz godinu dana, odnosno nakon kontrolnog mjerenja na početku studije dolazit će na još dva kontrolna mjerenja nakon 3 i 12 mjeseci liječenja. Prilikom svakog kontrolnog mjerenja napraviti će se set pokazatelja učinkovitosti liječenja na brojne parametre navedene u odjeljku b, pratiti njihove promjene, te na kraju napraviti analiza dobivenih rezultata i učinaka liječenja.

b) Postupci

Antropometrijska mjerenja

Sva antropometrijska mjerenja izvodit će ista osoba, za tu svrhu posebno educirana magistra sestrištva. Visinu i težinu mjerit ćemo digitalnim mjeračem (SECA, Birmingham, UK) s preciznošću od 0,1 cm i 0,1 kg. Indeks tjelesne mase (ITM) izračunat ćemo dijeljenjem tjelesne mase (kg) s kvadratom tjelesne visine (m^2).

Dijagnostički algoritam za utvrđivanje postojanja OSA-e – cjelonoćno polisomnografsko snimanje

Bolesnici uključeni u istraživanje odabrani su slučajnim odabirom iz populacije bolesnika koji su se javili u Centar zbog poremećaja disanja tijekom spavanja. Svi su bili podvrgnuti dijagnostičkom algoritmu za utvrđivanje postojanja OSA-e koji uključuje cjelonoćnu polisomnografiju ili poligrafiju. Tijekom snimanja bilježe se sljedeći parametri: elektroencefalografija, elektrookulografija, elektrokardiografija, elektromiografija na bradi i tibijalnoj strani potkoljenice, protok zraka kroz nos, pulsna oksimetrija, respiracijski naponi u vidu pokretanja grudnih i trbušnih mišića, te jačina zvuka i trajanje hrkanja. Podatci su pohranjeni na osobno računalo i ručno skorirani prema međunarodno prihvaćenim smjernicama ESRS i AASM. Prema navedenim smjernicama bolesnicima je postavljena dijagnoza OSA ukoliko je njihov AHI bio veći od 5, te su svrstani u podskupine blage ($AHI < 15$), umjerene ($15 < AHI < 30$) i teške ($AHI > 30$) OSA-e.

Intraoralna udlaga - MAD

U ovom će se istraživanju koristiti intraoralna udlaga *Silensor-sl* (Erkodent, Pfalzgrafenweiler, Njemačka). To je intraoralna naprava koja se sastoji od dviju folija (gornja i donja) i dviju lateralnih spojnice koje ih povezuju. Spojnice se postavljaju tako da drže donju čeljust u prednjem položaju, te se na taj način sprječava kolaps mekih struktura farinksa, povećava faringealni prostor i omogućava bolje strujanje zraka. Udlage će se izraditi individualno za svakog bolesnika. U ordinaciji dentalne medicine uzet će se alginatni otisci gornje i donje čeljusti te odrediti i zabilježiti odgovarajuća protruzija s pomoću posebno izrađene mjerke, a početna protruzija iznositi će 50% od individualne maksimalne protruzije. Nakon toga bolesnicima će biti dozvoljen period od mjesec dana za prilagodbu i titraciju udlage, za vrijeme kojega je dozvoljeno povećati protruziju do 75% maksimalne, kako bi se postiglo optimalno djelovanje udlage. Nakon postupka u ordinaciji dentalne medicine, izrada udlage nastaviti će se u zubotehničkom laboratoriju s pomoću uređaja za oblikovanje folija s integriranim vakuumom (Erkoform-3D Occluform, Erkodent, Pfalzgrafenweiler, Njemačka).

Laboratorijska analiza

Svakom bolesniku uzet će se uzorak krvi iz antekubitalne vene u ranim jutarnjim satima (7.00-8.00 h) natašte. Svi uzorci krvi analizirati će se u istom biokemijskom laboratoriju i od strane istog inženjera biokemije, te će se koristiti standardni laboratorijski protokoli za svaku pojedinu supstanciju. Za procjenu tolerancije glukoze u krvi koristit će se standardni test oralnog opterećenja glukozom. Za procjenu inzulinske rezistencije izračunat će se HOMA-IR izveden iz koncentracija inzulina i glukoze u plazmi natašte. Umnožak bazalne vrijednosti glikemije i inzulina/22,5 je tzv. HOMA-indeks.

Određivanje elastičnosti arterijske stijenke

Mjerenja elastičnosti arterijske stijenke te ostala klinička mjerenja izvodit će dvoje liječnika posebno obučeni za rukovanje uređajem SphygmoCor (Version 8.1, AtCor Medical, Sydney, Australia). Mjerenja će se vršiti snimanjem pulsno vala izravno na radijalnoj arteriji na zapešću ruke bolesnika s pomoću visokopreciznog senzora (tonometra) dok se ne napravi bar dvije snimke pulsno valova u trajanju od 10 sekundi koji zadovoljavaju ugrađenu kontrolu kvalitete. Uređaj analizom uprosječenog pulsno vala određuje centralne i periferne vrijednosti pokazatelja elastičnosti arterijske stijenke. U analizi ćemo koristiti srednje vrijednosti dvaju mjerenja. Od pokazatelja elastičnosti arterijske stijenke koristit ćemo centralni i periferni augmentacijski indeks (%), centralni sistolički tlak (mmHg) i brzinu

pulsnog vala (m/s). Arterijski tlak koji je neophodan ulazni parametar za kalibraciju uređaja SphygmoCor, mjerit ćemo zračnim sfigmomanometrom (Accoson model AC0332, Harlow, UK) na standardnom mjestu za mjerenje perifernog arterijskog tlaka na brahijalnoj arteriji, u ležećem položaju nakon najmanje 10 minuta odmora. U svakog bolesnika napraviti će se dva odvojena mjerenja sistoličkog i dijastoličkog tlaka u razmaku od 5 minuta te će se njihova srednja vrijednost koristiti za kalibriranje uređaja SphygmoCor.

Testiranje kognitivnih i psihomotoričkih funkcija

Za procjenu kognitivnih i psihomotoričkih sposobnosti bolesnika s blagom i umjerenom OSA-om liječenih MAD-om koristit ćemo psiho-dijagnostičku seriju kognitivnih testova CRD (engl. *Complex-reactionmeter Drenovac*, CRD). CRD serija kognitivnih testova jedinstven je informatički sustav za kronometrijsko mjerenje niza kognitivnih funkcija koji daju informaciju o dinamičkim osobinama mjerenih kognitivnih funkcija kao što su: brzina, stabilnost, snaga (izdržljivost) i pouzdanost odvijanja kognitivnih funkcija te funkcionalne smetnje u mentalnom procesiranju. Kao i sva mjerenja, ta testiranja ponoviti će se nakon tri mjeseca i godine dana liječenja.

Prekomjerna dnevna pospanost – Epworthova ljestvica pospanosti

Za procjenu prekomjerne dnevne pospanosti koristit će se Epworthova ljestvica pospanosti (engl. *Epworth Sleepiness Scale*, ESS) koja je validirana na hrvatskom jeziku (25). ESS zbroj veći od 10 označava prekomjernu dnevnu pospanost.

Kvaliteta života – SF-36 upitnik

Svaki bolesnik uključen u istraživanje ispunit će upitnik o kvaliteti života (engl. *Short Form-36*, SF-36) koji se koristi za procjenu subjektivnog osjećaja zdravlja. Upitnikom se ispituju razne tjelesne, duševne ili društvene posljedice nastale zbog ograničenog zdravlja. Sastoji se od 36 pitanja koja se odnose na 8 domena zdravlja: fizičko funkcioniranje, ograničenja zbog fizičkog zdravlja, tjelesni bolovi, opće zdravlje, vitalnost, socijalno funkcioniranje, ograničenja zbog emocionalnih problema i duševno zdravlje.

Suradljivost – „compliance“

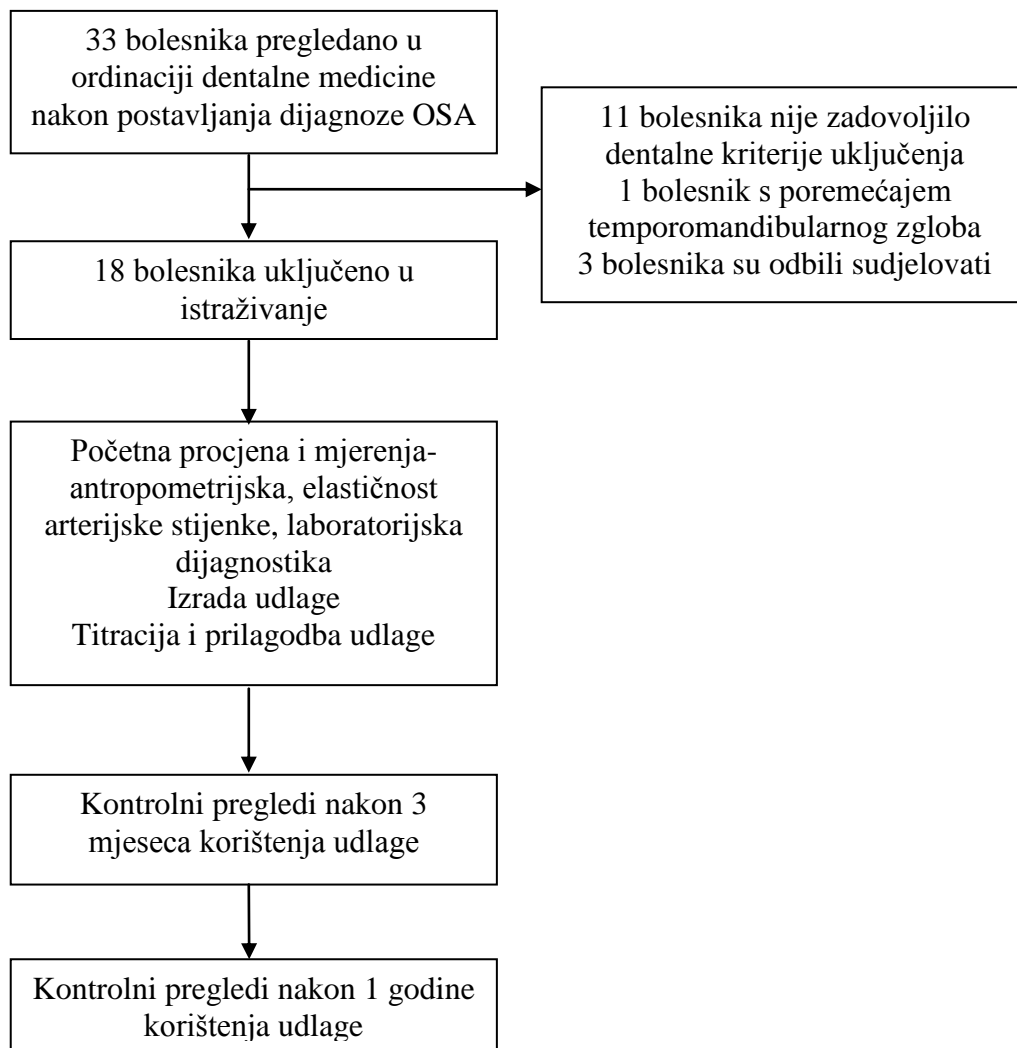
Svi bolesnici će na početku istraživanja dobiti *Dnevnik spavanja* osmišljen od strane pristupnice u koji će upisivati broj sati korištenja udloge tijekom svake noći za vrijeme trajanja istraživanja.

d) Materijali

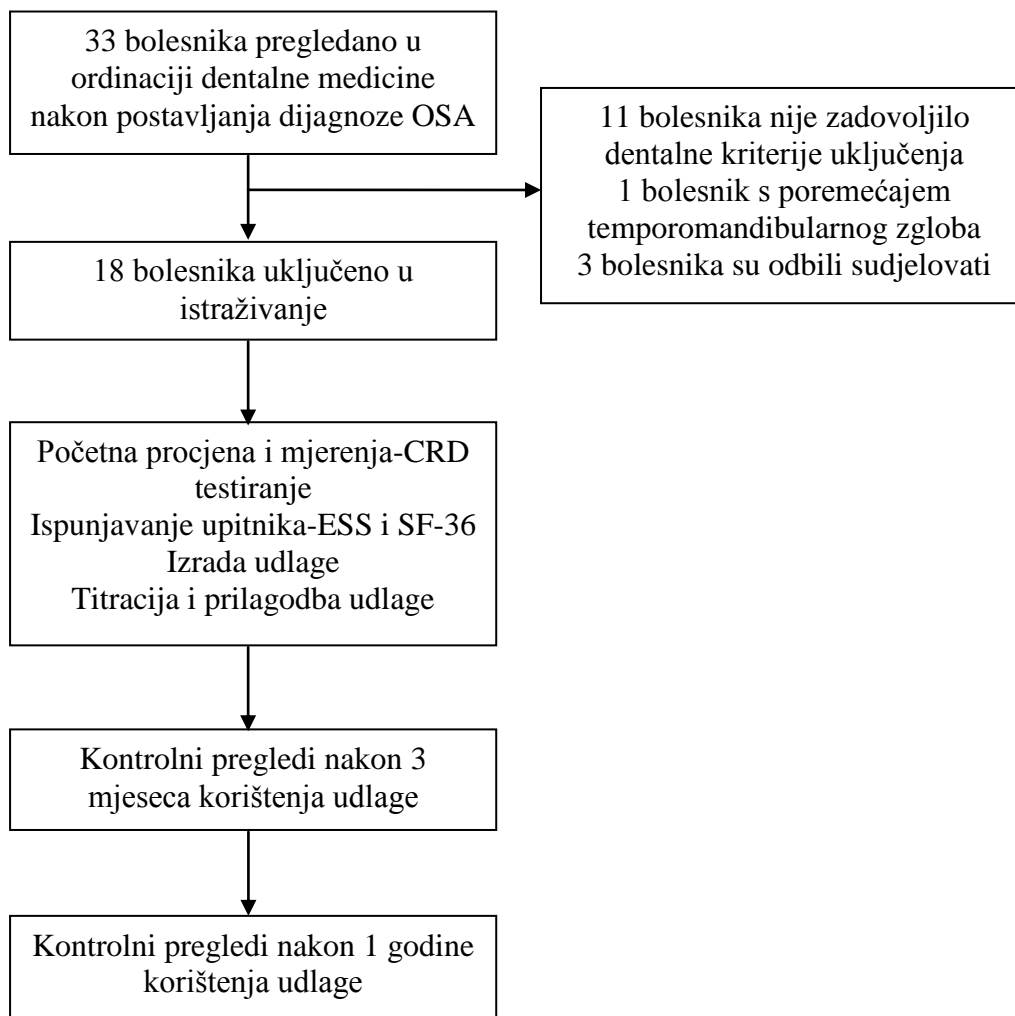
- digitalni mjerač za antropometrijske vrijednosti (SECA 789 Bionetics, Canada)
- uređaj za polisomnografiju (Alice 5LE or Alice PDX, Philips Respironics, Eindhoven, Nizozemska)
- uređaj za poligrafiju (PolyMesam, MAP, Martinsried, Njemačka)
- intraoralna udlaga *Silensor-sl* (Erkodent, Pfalzgrafeweiler, Njemačka)
- uređaj za oblikovanje folija s integriranim vakuumom Erkoform-3D Occluform (Erkodent, Pfalzgrafeweiler, Njemačka)
- neinvazivni tonometrijski uređaj za procjenu elastičnosti arterijske stijenke „SphygmoCor“ (Version 8.1; AtCor Meical Inc., Sydney, Australija)
- zračni sfigmomanometar (Accoson model AC0332, Harlow, UK)
- serija psiho-dijagnostičkih testova Complex-Reactionmeter Drenovac-CRD

e) Protokol / hodogram istraživanja (u prilogu)

Bolesnici uključeni u istraživanje bit će odabrani slučajnim odabirom iz populacije bolesnika koji su se javili u u Centar zbog poremećaja disanja tijekom spavanja te im je napravljeno cjelonoćno polisomnografsko snimanje. Nakon toga uputit će se na pregled doktora dentalne medicine te pristupiti protokolu izrade intraoralne udlage individualno za svakog bolesnika. Prije početka korištenja udlage bolesnici će u Centru za medicinu spavanja obaviti klinički pregled u svrhu antropometrijskih mjerenja i bit će im uzet uzorak krvi natašte za laboratorijsku analizu. Također će ispuniti upitnike koji će se koristiti u istraživanju. Sljedećeg dana bit će im izmjerena elastičnost arterijske stijenke na Zavodu za farmakologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu. Na Zavodu za neuroznanost provest će se testiranje kognitivnih i psihomotoričkih funkcija koristeći CRD seriju testova. Isti protokol ponovit će se nakon tri mjeseca od početka korištenja udlage, te nakon jedne godine (Slika 1 i 2).



Slika 1. Protokol prvog dijela istraživanja u kojem smo godinu dana pratili utjecaj liječenja intraoralnom udlagom na elastičnost arterijske stijenke i metabolizam glukoze u bolesnika s blagom i umjerenom opstruktivskom apnejom tijekom spavanja.



Slika 2. Protokol prvog dijela istraživanja u kojem smo godinu dana pratili utjecaj liječenja intraoralnom udlagom na kognitivne i psihomotoričke funkcije, prekomjernu dnevnu pospanost i kvalitetu života u bolesnika s blagom i umjerenom opstruktivskom apnejom tijekom spavanja.

f) Statistički postupci

Sve vrijednosti navest će se kao srednje vrijednosti \pm standardna devijacija ili kao medijan. Dobiveni rezultati obradit će se u statističkom paketu MedCalc 11.5.1.0 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgija). Od testova će se koristiti analiza varijance za ponavljana mjerenja ANOVA (za ponavljana mjerenja u različitim vremenskim periodima, prije početka liječenja te nakon 3 i 12 mjeseci), uz Bonferroni post-hoc korekciju. Statistički značajnom smatrat će se P vrijednost $<0,05$.

11) ORGANIZACIJA ISTRAŽIVANJA

Ovo istraživanje provodi se u sklopu projekta Hrvatske zaklade za znanost „Translacijsko istraživanje neuroplastičnosti disanja i učinka intermitentne hipoksije u anesteziji i spavanju“ #216-2163166-5935.

Bolesnici će, nakon potpisivanja informiranog pristanka za sudjelovanje u istraživanju u prostorima Centra za medicinu spavanja biti podvrgnuti cjelonoćnom polisomnografskom snimanju. Bolesnicima koji budu uključeni u studiju po već navedenim kriterijima uključena izradit će se intraoralna udlaga u ordinaciji dentalne medicine dr. Tee Galić. Prije početka korištenja udlage bolesnici će pristupiti kliničkom pregledu predviđenom u sklopu istraživanja tijekom kojega će im biti uzet uzorak jutarnje krvi i proveden test opterećenja glukozom. Također će biti testirani CRD-testovima i ispunit će navedene upitnike. Bolesnici će ponoviti ista testiranja nakon 3 mjeseca i jedne godine. Voditelj projekta i koordinator istraživanja je prof. dr. sc. Zoran Đogaš.

12) ULOGA PRISTUPNIKA U ISTRAŽIVANJU

Pristupnica je sudjelovala u planiranju istraživanja, te će predstaviti ciljeve i rizike istraživanja ispitanicima te od njih zatražiti informirani pristanak. Zatim će zajedno s timom kolega prikupiti anamnestičke podatke i izvršiti klinički pregled ispitanika, nakon čega će izabrati ispitanike koji zadovoljavaju kriterije ulaska u studiju. Osobno će im izraditi intraoralne udlage. Pristupnica će zajedno s kolegama izvršiti sva mjerenja, pripremiti podatke za statističku obradu, uz pomoć suradnika obraditi podatke, pripremiti tablične i slikovne prikaze rezultata, pretražiti postojeću literaturu i sudjelovati u pisanju znanstvenih radova koji će proizaći iz rezultata disertacije. Očekuju se dva znanstvena rada.

13) OČEKIVANI ZNANSTVENI DOPRINOS

Sve veća učestalost poremećaja disanja tijekom spavanja u modernom društvu uz brojne popratne poremećaje i kronične bolesti predstavlja javno-zdravstveni problem. Intraoralne udlage u novije vrijeme postaju važan modalitet liječenja bolesnika s blagom i umjerenom OSA-om, te onih bolesnika koji se ne mogu ili ne žele liječiti CPAP-om. No, još uvijek nisu dovoljno istraženi učinci takvog liječenja na brojne zdravstvene posljedice OSA-e. Danas je

poznato kako OSA utječe na razvoj kardiovaskularnih bolesti čak i u bolesnika s blažim oblikom bolesti stoga je od iznimne važnosti istražiti učinak MAD-a na pojedine kardiovaskularne rizične čimbenike. Također, OSA dokazano smanjuje kognitivne i psihomotoričke funkcije bolesnika što posljedično može dovesti do povećanog rizika za nastanak prometnih i profesionalnih nesreća na radnom mjestu. Stoga očekujemo kako će ovo istraživanje doprinijeti boljem razumijevanju učinkovitosti MAD-a u liječenju blage do umjerene OSA-e i njenog utjecaja na brojne popratne poremećaje. Nadalje, predložena disertacija upotpunit će dosadašnje znanstvene spoznaje o liječenju bolesnika s blagom i umjerenom OSA-om MAD-om što ujedno predstavlja izravan doprinos svakodnevnoj kliničkoj praksi i primjeni tog načina liječenja koji u Republici Hrvatskoj još ne postoji.

14) RAZLIKE PUBLICIRANOG RADA IZ DISERTACIJE I DISERTACIJE

Kao što je navedeno u odjeljku Problematika istraživanja predloženu disertaciju čine dva međusobno povezana istraživanja. Publicirani rad iz predložene disertacije ("Effects of mandibular advancement device treatment on arterial stiffness and glucose metabolism in patients with mild to moderate obstructive sleep apnea: a prospective 1 year study"; Sleep Breath DOI: 10.1007/s11325-015-1186-y) razlikuje se od same disertacije utoliko što obuhvaća samo dio istraživanja koje opisuje utjecaj liječenja intraoralnom udlagom na elastičnost arterijske stijenke i metabolizam glukoze u bolesnika s blagom i umjerenom opstruktivskom apnejom tijekom spavanja. Predložena disertacija obuhvatit će i drugo istraživanje u kojem će se pratiti utjecaj liječenja intraoralnom udlagom na kognitivne i psihomotoričke funkcije, prekomjernu dnevnu pospanost te kvalitetu života u bolesnika s blagom i umjerenom opstruktivskom apnejom tijekom spavanja. Taj rad prošao je prvu recenziju u *Journal of Clinical Sleep Medicine*.

15) ETIČKA NAČELA

Svi postupci u provođenju istraživanja ove disertacije prethodno su odobreni od strane Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta u Splitu. Svaki pojedinačni postupak i mogući rizik detaljno će biti pojašnjen ispitanicima. Svaki ispitanik potpisat će informirani pristanak

za sudjelovanje u istraživanju prije početka istraživanja. U prilogu dostavljam obrazac o informiranoj suglasnosti i odobrenje Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta u Splitu.

16) LITERATURA

1. Đogaš Z. Poremećaji disanja tijekom spavanja. *Liječ vjesn.* 2008;130:69-77.
2. The Report of an 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.
3. 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;328:1230-1235.
4. Jordan AS, McSharry DG, Malhorta A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet.* 2014;383:736-47.
5. Bassetti C, Dogas Z, Peigneux P, eds. *Sleep Medicine Textbook.* European Sleep Research Society, 2014.
6. Karimi M, Eder DN, Eskandari D, Zou D, Hedner JA, Grote L. Impaired vigilance and increased accident rate in public transport operators is associated with sleep disorders. *Accid Anal Prev* 2013;51:208-14.
7. Phillips CL, Grunstein RR, Darendeliler MA et al. Health outcomes of continuous positive airway pressure versus oral appliance treatment for obstructive sleep apnea. *Am J Resp Crit Care Med.* 2013;187:879-87.
8. Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: a cardiovascular risk in obesity and metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:569-576.
9. Gunjaca G, Jeroncic A, Budimir D et al. A complex pattern of agreement between oscillometric and tonometric measurement of arterial stiffness in a population-based sample. *J Hypertens.* 2012;30:1444-1452.
10. Buchner NJ, Quack I, Stegbauer J, Woznowski M, Kaufmann A, Rump LC. Treatment of obstructive sleep apnea reduces arterial stiffness. *Sleep Breath.* 2012;16:123-133.
11. Anandam A, Patil M, Akinnusi M, Jaoude P, El-Solh AA. Cardiovascular mortality in obstructive sleep apnoea treated with continuous positive airway pressure or oral appliance: An observational study. *Respirology.* 2013;18:1184-1190.
12. Tičinović Kurir T i sur. *Patofiziologija endokrinopatija.* Redak, Split, Hrvatska, 2013.

13. Nizankowska-Jedrzejczyk A, Almeida FR, Lowe AA et al. Modulation of inflammatory and hemostatic markers in obstructive sleep apnea patients treated with mandibular advancement splints: a parallel, controlled trial. *J Clin Sleep Med.* 2014;10:255-262.
14. Quan SF, Chan CS, Dement WC et al. The association between obstructive sleep apnea and neurocognitive performance-the Apnea Positive Pressure Long-term Efficacy Study (APPLES). *Sleep.* 2011;34:303-14.
15. Bucks RS, Olaithe M, Eastwood P. Neurocognitive function in obstructive sleep apnoea: A meta-review. *Respirology.* 2013;18:61-70.
16. Kushida CA, Nichols DA, Holmes TH et al. Effects of continuous positive airway pressure on neurocognitive function in obstructive sleep apnea patients: the Apnea Positive Pressure Long-term Efficacy Study (APPLES). *Sleep.* 2012;35:1593-1602.
17. Barnes M, McEvoy DR, Banks S et al. Efficacy of positive airway pressure and oral appliance in mild to moderate obstructive sleep apnea. *Am J Resp Crit Care Med.* 2004;170:656-64.
18. Naismith SL, Winter VR, Hickie IB, Cistulli PA. Effect of oral appliance therapy on neurobehavioral functioning in obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *J Clin Sleep Med.* 2005;1:374-80.
19. Fischer J, Dogas Z, Bassetti CL et al. Standard procedures for adults in accredited sleep medicine centres in Europe. *J Sleep Res.* 2012;21:357-368.
20. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T et al. Practice parameters for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea with oral appliances: an update for 2005. 2006;29:240-243.
21. Sutherland K, Vanderveken OM, Tsuda H et al. Oral appliance treatment for obstructive sleep apnea: an update. *J Clin Sleep Med.* 2014;10:215-227.
22. Itzhaki S, Dorchin H, Clark G, Lavie L, Lavie P, Pillar G. The effects of 1-year treatment with a Herbst mandibular advancement splint on obstructive sleep apnea, oxidative stress, and endothelial function. *Chest.* 2007;131:740-749.
23. Almeida FR, Lowe AA. Principles of oral appliance therapy for the management of snoring and sleep disordered breathing. *Oral Maxillofac Sur Clin North Am.* 2009;21:413-420.
24. Žarković D, Jerolimov V. Silensor-snoreguard – udlaga protiv hrkanja. *Medix* 2004;52:137-138.

25. 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.