

SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET

**TEA GALIĆ, dr. med. dent.**

**ISHODI LIJEČENJA BOLESNIKA S OPSTRUKCIJSKOM  
APNEJOM TIJEKOM SPAVANJA INTRAORALNOM  
UDLAGOM**

DOKTORSKA DISERTACIJA

SPLIT, 2015.

Ovaj rad izrađen je na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu u sklopu znanstveno-istraživačkih projekata, Ministarstva obrazovanja znanosti i sporta Republike Hrvatske „Neurotransmiteri u budnosti i spavanju“, broj 216-2163166-0513 (voditelj prof. dr. sc. Zoran Đogaš) i Hrvatske zaklade za znanost „Translacijsko istraživanje neuroplastičnosti disanja i učinka intermitentne hipoksije u anesteziji i spavanju“, broj 216-2163166-5935 (voditelj prof. dr. sc. Zoran Đogaš).

**Voditelj rada:** Prof. dr. sc. Zoran Đogaš, dr. med.

*“It should be the goal of our educators to enable dentists to make an enormous impact on their patients and save more than a tooth... perhaps a marriage... and perhaps even a life.”*

*Michael Simmons, DMD*

*Ovu doktorsku disertaciju posvećujem mojoj mami koja čitav moj život svijetli kao svjetionik u moru znanstvenih otkrića.*

*Od srca zahvaljujem mome mentoru prof. dr. sc. Zoranu Đogašu koji mi je nesebično otvorio vrata medicine spavanja i poklonio zavidnu količinu vremena, truda i znanja.*

*Hvala svim kolegama koji su sudjelovali u ovom istraživanju.*

*Hvala Frani i Jošku na prijateljstvu i motivaciji.*

*Hvala cijeloj mojoj obitelji, hvala mami i tati, na podršci, razumijevanju i strpljenju.*

*Hvala mome Ivanu koji je s ljubavlju podnosio moju posvećenost znanosti i odsutnost iz obiteljskog života...hvala Marku, Andri i Petri koji su moja potpora i nadahnuće..., bez njih ne bi bilo ni ove doktorske disertacije.*

**SADRŽAJ**

1.	UVOD .....	6
1.1.	Medicina spavanja .....	6
1.2.	Poremećaji disanja tijekom spavanja .....	6
1.3.	Opstruktivska apneja tijekom spavanja.....	7
1.3.1.	Definicija OSA-e.....	7
1.3.2.	Prevalencija OSA-e .....	10
1.3.3.	Klinička slika OSA-e .....	10
1.3.4.	Dijagnostika i metode probira bolesnika s OSA-om.....	11
1.3.5.	OSA i popratne bolesti .....	14
1.3.6.	Liječenje OSA-e.....	18
2.	CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA .....	28
3.	ISPITANICI I POSTUPCI.....	30
3.1.	Ispitanici.....	30
3.2.	Postupci.....	31
3.2.1.	Intraoralna udlaga – MAD .....	31
3.2.2.	Antropometrijska mjerenja i fizikalni pregled .....	34
3.2.3.	Dijagnostički algoritam za utvrđivanje postojanja OSA-e – cjelonoćno snimanje u Centru za medicinu spavanja Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu i KBC Split .....	35
3.2.4.	Laboratorijska analiza .....	36
3.2.5.	Određivanje elastičnosti arterijske stijenke.....	37
3.2.6.	Testiranje kognitivnih i psihomotoričkih funkcija .....	38
3.2.7.	Upitnici za subjektivnu procjenu.....	41
3.3.	Statistički postupci .....	43
4.	REZULTATI.....	44
4.1.	ISTRAŽIVANJE 1 - Utjecaj liječenja intraoralnom udlagom na elastičnost arterijske stijenke i metabolizam glukoze u bolesnika s blagom i umjerenom opstruktivskom apnejom tijekom spavanja .....	46
4.2.	ISTRAŽIVANJE 2 - Utjecaj liječenja intraoralnom udlagom na kognitivne i psihomotoričke funkcije, kvalitetu života i prekomjernu dnevnu pospanost u bolesnika s blagom i umjerenom opstruktivskom apnejom tijekom spavanja.....	52
5.	RASPRAVA .....	62

---

5.1. ISTRAŽIVANJE 1 - Utjecaj liječenja intraoralnom udlagom na elastičnost arterijske stijenke i metabolizam glukoze u bolesnika s blagom i umjerenom opstruktivnom apnejom tijekom spavanja.....	62
Ograničenja i nedostaci studije .....	64
5.2. ISTRAŽIVANJE 2 - Utjecaj liječenja intraoralnom udlagom na kognitivne i psihomotoričke funkcije, kvalitetu života i prekomjernu dnevnu pospanost u bolesnika s blagom i umjerenom opstruktivnom apnejom tijekom spavanja.....	65
Ograničenja i nedostaci studije .....	68
6. ZAKLJUČCI.....	69
7. SAŽETAK .....	70
8. SUMMARY .....	72
9. LITERATURA.....	74
10. ŽIVOTOPIS .....	86
11. PRIVITCI.....	90

**POPIS OZNAKA I KRATICA**

AADSM – Američka akademija za dentalnu medicinu spavanja (engl. *American Academy of Dental Sleep Medicine*)

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

AHI – apneja/hipopneja indeks

AIx – augmentacijski indeks (engl. *Augmentation Index*)

cAIx – centralni augmentacijski indeks (engl. *Central Augmentation Index*)

CPAP – uređaj za potpomognuto disanje kontinuiranim pozitivnim tlakom u gornjim dišnim putovima (engl. *Continuous Positive Airway Pressure*)

CRD – engl. *Complex-Reactionmeter Drenovac*

CRP – C-reaktivni plazma protein

CSA – centralna apneja tijekom spavanja (engl. *Central Sleep Apnea*)

cSBP – centralni sistolički arterijski krvni tlak (engl. *Central Systolic Blood Pressure*)

DBP – dijastolički arterijski krvni tlak (engl. *Diastolic Blood Pressure*)

ECLIA – metoda elektrokemiluminiscencije

ESADA – Europska kohortna skupina za apneju tijekom spavanja (engl. *European Sleep Apnea Cohort*)

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

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

HbA1c – glikozilirani hemoglobin A1c

HDL – lipoprotein visoke gustoće (engl. *High Density Lipoprotein*)

HOMA-IR – model procjene inzulinske rezistencije (engl. *Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance*)

---

HPA – hipotalamo-hipofizno-adrenalna os (engl. *Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis*)

ITM – indeks tjelesne mase (engl. *Body Mass Index*)

KOPB – kronična opstruktivska plućna bolest

LDL – lipoprotein niske gustoće (engl. *Low Density Lipoprotein*)

MAD – udloga koje pomiče donju čeljust u prednji položaj (engl. *Mandibular Advancement Device*)

MCS – zajedničke mjere psihičkog zdravlja (engl. *Mental Component Score*)

MinT – najkraće vrijeme potrebno za rješavanje jednog zadatka u pojedinom testu (engl. *Minimum Single Task Solving Time*)

ODI – desaturacijski indeks (engl. *Oxygen Desaturation Index*)

OGTT – oralni test opterećenja glukozom (engl. *Oral Glucose Tolerance Test*)

OSA – opstruktivska apneja tijekom spavanja (engl. *Obstructive Sleep Apnea*)

pAIx – periferni augmentacijski indeks (engl. *Peripheral Augmentation Index*)

PCS – zajedničke mjere tjelesnog zdravlja (engl. *Physical Component Score*)

PG – poligrafija

PSG – polisomnografija

PWV – brzina pulsno vala (engl. *Pulse Wave Velocity*)

REM – stadij brzih pokreta očiju (engl. *Rapid Eye Movement*)

SBP – sistolički arterijski krvni tlak (engl. *Systolic Blood Pressure*)

SF-36 – upitnik SF-36 (engl. *Short-form 36*)

SpO<sub>2</sub> – zasićenje hemoglobina kisikom

STOP – Hrkanje, Umor, Zamijećeni prestanci disanja, Povišeni arterijski tlak (engl. *Snoring, Tiredness, Observed apnea, Pressure*)



TE – broj pogrešaka tijekom rješavanja pojedinog testa (engl. *Total Number of Errors*)

TMZ – temporomandibularni zglob

TRD – podizač jezika (engl. *Tongue Retaining Device*)

TTST – ukupno vrijeme rješavanja pojedinog testa (engl. *Total Test Solving Time*)

UARS – sindrom povećanog otpora gornjeg dišnog puta (engl. *Upper Airway Resistance Syndrome*)

## 1. UVOD

### 1.1. Medicina spavanja

U posljednjih 30-ak godina medicina spavanja razvila se od uskog polja koje se bavilo „rijetkim“ slučajevima sve do velikog znanstvenog područja i ravnopravne kliničke grane (1). Medicina spavanja je subspecijalistička grana koja zahtijeva multidisciplinarni pristup u dijagnostičkim i terapijskim postupcima (2, 3). Stoga je potrebna odgovarajuća izobrazba liječnika medicine na temeljnoj razini iz područja medicine spavanja. S obzirom kako u multidisciplinarnom timu sudjeluje i doktor dentalne medicine, u studijske programe dentalne medicine trebalo bi uključiti izobrazbu iz medicine spavanja s posebnim naglaskom na poremećaje disanja tijekom spavanja (4). Doktor dentalne medicine trebao bi za vrijeme svog školovanja steći kompetencije za probir bolesnika s povećanim rizikom za poremećaje disanja tijekom spavanja, biti sposoban surađivati s liječnicima drugih specijalnosti iz tima, te liječiti bolesnika s poremećajem disanja tijekom spavanja ukoliko za to postoji indikacija (4). Nažalost, za sada se izobrazba doktora dentalne medicine iz područja medicine spavanja temelji na vrlo rijetko organiziranim specijalističkim poslijediplomskim studijima i individualnim mogućnostima sudjelovanja na različitim vrstama tečajeva (4, 5).

### 1.2. Poremećaji disanja tijekom spavanja

Poremećaji disanja tijekom spavanja skupni je naziv za različite poremećaje koji su karakterizirani patološkim obrascima disanja tijekom spavanja (1, 6, 7). Klasificirani su u tri kategorije prikazane u tbl. 1. Poremećaji iz pojedinih kategorija ponekad se preklapaju, i to najčešće opstruktivska apneja tijekom spavanja (engl. *Obstructive Sleep Apnea*, OSA) i centralna apneja tijekom spavanja (engl. *Central Sleep Apnea*, CSA), kao i OSA i CSA s hipoventilacijskim sindromima tijekom spavanja (7). Primarno hrkanje je zaseban poremećaj disanja tijekom spavanja. Iako primarno hrkanje bez zastoja disanja predstavlja samo socijalnu smetnju, postoje dokazi da može biti povezano i s prekomjernom dnevnom pospanošću (8, 9). Young i sur. pokazali su da bolesnici s primarnim hrkanjem bez dokazanih zastoja disanja imaju prekomjernu dnevnu pospanost češće nego kontrolni ispitanici koji nisu hrkali (9). Mehanizam koji uzrokuje prekomjernu dnevnu pospanost u osoba s primarnim hrkanjem nije u potpunosti razjašnjen, ali ga je moguće povezati sa sindromom povećanog otpora gornjeg dišnog puta (engl. *Upper Airway Resistance*

*Syndrome*, UARS). UARS je karakteriziran učestalim epizodama pojačanih respiracijskih napora praćenih buđenjem, te je definiran progresivnim povećanjem ezofagealnog tlaka i paralelnim smanjenjem protoka zraka kroz gornji dišni put praćenim buđenjem, a da nisu zadovoljeni kriteriji za apneju, hipopneju i ne postoji značajno smanjenje zasićenosti hemoglobina kisikom (1, 8, 10). CSA je karakterizirana prestankom protoka zraka kroz gornji dišni put i nedostatkom respiracijskih napora grudne i trbušne muskulature što je ujedno glavna razlika tog poremećaja i OSA-e (1, 8).

**Tablica 1.** Klasifikacija poremećaja disanja tijekom spavanja

---

SINDROM APNEJE TIJEKOM SPAVANJA

Opstruktivska apneja tijekom spavanja  
Centralna apneja tijekom spavanja  
Periodično (Cheyne-Stokesovo) disanje  
Apneja izazvana lijekovima (tzv. jatrogena apneja)

SINDROM HIPOVENTILACIJE TIJEKOM SPAVANJA

Hipoventilacija izazvana pretilošću  
Hipoventilacija povezana s neuromišićnim bolestima

SEKUNDARNI POREMEĆAJI DISANJA TIJEKOM SPAVANJA

Kronična opstruktivska plućna bolest (KOPB)  
Astma  
Idiopatska plućna fibroza  
Deformacije kralježnice

---

Prema: McNicholas WT. Sleep-related breathing disorders: 1. Nosological classification, definitions, epidemiology. U: Bassetti C, Dogas Z, Peigneux P, ur. Sleep Medicine Textbook. Regensburg: European Sleep Research Society; 2014:215-20. Preuzeto i prilagođeno iz (8).

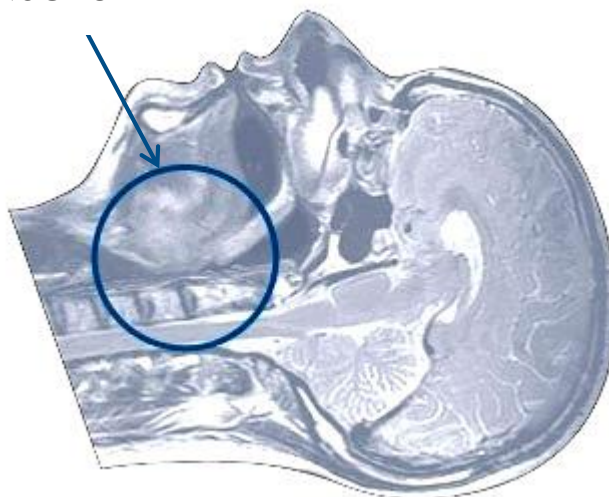
## 1.3. Opstruktivska apneja tijekom spavanja

### 1.3.1. Definicija OSA-e

OSA je poremećaj disanja tijekom spavanja karakteriziran smanjenim tonusom mišića gornjeg dišnog puta što uzrokuje učestale kratkotrajne epizode opstrukcije gornjeg dišnog puta. Opstrukcija može biti potpuna (apneja) ili djelomična (hipopneja). Apneja se definira kao potpuni prestanak protoka zraka kroz gornji dišni put u trajanju od najmanje 10 sekundi. Hipopneja se definira kao smanjenje protoka zraka kroz gornji dišni put za više od 50% u trajanju od najmanje 10 sekundi. Te epizode obično su praćene smanjenjem

zasićenosti hemoglobina kisikom za najmanje 3% i najčešće završavaju kratkim mikrobuđenjima koja uzrokuju isprekidano spavanje (1, 6, 8, 9). Opstrukcija može nastati u bilo kojem dijelu gornjeg dišnog puta, no većina bolesnika s OSA-om ima opstrukciju na razini mekog nepca (sl. 1) (11-14).

#### OPSTRUKCIJA GORNJEG DIŠNOG PUTA



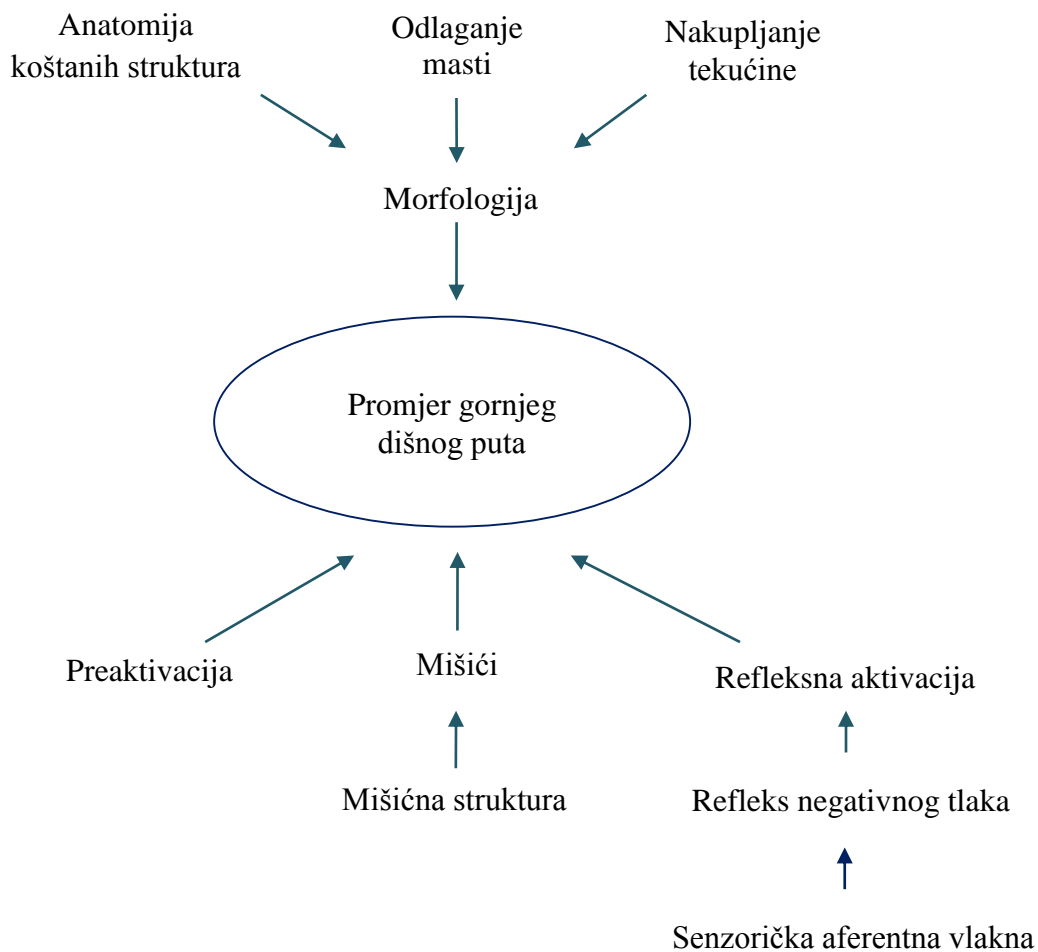
**Slika 1.** Shematski prikaz dišnog puta i mjesta opstrukcije u bolesnika s OSA-om.

Prema: Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, Mackley A, Hachadoorian R, Arens R, i sur.

Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:522-30. Preuzeto i prilagođeno iz (14).

Uzrok opstrukcije je složen i nedovoljno poznat. Anatomska ravnoteža često je narušena neproporcionalnim odnosima koštanih i mekih struktura. Koštane nepravilnosti, smanjene dimenzije koštanih struktura i povećanje mekih tkiva uzrok su smanjenoj prohodnosti gornjeg dišnog puta. Uobičajeno, OSA bolesnici imaju prevelik jezik u odnosu na veličinu usne šupljine što smanjuje prohodnost pa je potreban veći tlak zraka kako bi se omogućilo normalno disanje (13). Zastoji disanja dovode do pojačanih napora respiracijske muskulature sa ciljem svladavanja opstrukcije. Epizoda opstrukcije završava kratkim buđenjem tijekom kojeg povećani tonus mišića gornjeg dišnog puta osigurava prohodnost i normalno disanje (11). Pretilost dodatno pogoršava prohodnost gornjeg dišnog puta zbog nakupljanja masnog tkiva u okolini gornjeg dišnog puta, primjerice ispod donje čeljusti, u jeziku, mekom nepcu i uvuli (14). Mišići tog područja svojom aktivnošću održavaju ravnotežu između opstrukcijskih i dilatacijskih sila te stabiliziraju disanje. Njihova funkcija

ovisi o pravovremenoj neuralnoj aktivaciji koja je u tih bolesnika ponekad oštećena. Bolesnici s OSA-om pojačanom aktivnošću mišića gornjeg dišnog puta kompenziraju suženje u tom području kako bi omogućili normalno disanje, ali tijekom spavanja gubi se taj zaštitni mehanizam (14). Rizični čimbenici za OSA-u su starija životna dob, muški spol, prekomjerna tjelesna masa, genetska predispozicija, kraniofacijalne nepravilnosti, pušenje i prekomjerno konzumiranje alkohola (8, 15, 16). Višečimbenična povezanost patofizioloških mehanizama ukazuje na brojne uzročne čimbenike za nastanak OSA-e (sl. 2) (16, 17).



**Slika 2.** Čimbenici koji utječu na opstrukciju gornjeg dišnog puta.

Prema: Paulsen FP, Steven P, Tsokos M, Jungmann K, Muller A, Verse T i sur. Upper airway epithelial structural changes in obstructive sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:501-9. Preuzeto i prilagođeno iz (17).

### 1.3.2. Prevalencija OSA-e

*Wisconsin Sleep Cohort Study*, jedna od prvih velikih populacijskih studija o prevalenciji OSA-e, pokazala je kako 4% muškaraca i 2% žena u dobi od 30 do 60 godina boluje od te bolesti (9). Današnje populacijske studije pokazuju povećanje prevalencije OSA-e do čak 14% muškaraca i 5% žena odrasle dobi (18, 19). U populacijskoj studiji *HypnoLaus* u Švicarskoj, Heinzer i sur. dijagnosticirali su OSA-u u čak 23,4% žena i 49% muškaraca među 3043 ispitanika na kojima je provedena polisomnografija (20). Povećanje prevalencije OSA-e u općoj populaciji objašnjava se globalnim povećanjem prevalencije pretilosti u općoj populaciji i većom osjetljivošću tehničke opreme za dijagnosticiranje poremećaja disanja tijekom spavanja (18, 19, 21).

### 1.3.3. Klinička slika OSA-e

OSA se klinički manifestira širokim spektrom noćnih i dnevnih simptoma (22). Simptomi se postupno razvijaju tijekom godina, a najčešće je napredak razvoja bolesti povezan s povećanjem tjelesne mase, dobi i početkom menopauze u žena. Najčešći noćni simptomi su hrkanje i zamijećeni prestanci disanja tijekom spavanja, koje obično zamjećuju bračni partneri, članovi obitelji bolesnika ili osobe koje žive u istom kućanstvu. Hrkanje se javlja u 95% bolesnika s OSA-om, najčešće dok bolesnik spava na leđima. Ponekad hrkanje uzrokuje suhoću usta i *globus pharyngeus*, osjećaj zaostalog zalogaja u grlu (15, 22). Zamijećene prestanke disanja ili apneje obilježava smanjena prohodnost zraka kroz gornji dišni put za  $\geq 90\%$  u trajanju od najmanje 10 sekundi. Apneja je obično praćena buđenjem, pomicanjem tijela, znojenjem, gušenjem, hiperventilacijom i glasnim hrkanjem. Bolesnici često imaju nikturiju ili učestalo noćno mokrenje, koje je izraženije u muškaraca srednje životne dobi (15, 22, 23). Također, noću se javljaju simptomi gastro-ezofagusnog refluksa češće nego u općoj populaciji, što se može objasniti pojačanim intratorakalnim tlakom koji nastaje zbog pojačanih napora respiracijske muskulature kako bi prevladali opstrukciju u gornjem dišnom putu (1, 22).

Dnevni simptomi najizraženiji su u obliku prekomjerne dnevne pospanosti koja nastaje kao posljedica ponavljanih buđenja i promjena u strukturi spavanja, osobito značajno manjeg udjela stadija brzih pokreta očiju (engl. *Rapid Eye Movement*, REM) i sporovalnog stadija spavanja. Smanjeni udio REM stadija i sporovalnog stadija spavanja smanjuje

moгуćnost odmora tijekom spavanja što dovodi do prekomjerne pospanosti i manjka pozornosti tijekom dana, usporenih kognitivnih funkcija i produljenog vremena reakcije (16, 22). Posljedično, bolesnici s OSA-om imaju povećani rizik za nastanak prometnih nesreća i profesionalnih nesreća na radnom mjestu (24, 25). Bolesnici često pokazuju neurokognitivni deficit, osobito oslabljene intelektualne sposobnosti, pamćenje, poremećaje pozornosti, budnosti, izvršne funkcije i ponekad ukupne kognitivne sposobnosti (22, 26-29). Također, često pokazuju promjene raspoloženja, razdražljivost i simptome depresije (10, 22, 30). Smanjeni libido i erektilna disfunkcija simptomi su koje ima čak jedna trećina bolesnika s OSA-om muškog spola, a mogući mehanizmi koji do toga dovode su pojačana simpatička aktivnost, oslabljena funkcija krvnih žila i emocionalna neravnoteža (22, 23). Postoje značajne razlike u kliničkoj slici između bolesnika muškog i ženskog spola. Muškarci češće pate od glasnog hrkanja i zamijećenih apneja tijekom spavanja, te kardiovaskularnih popratnih poremećaja dok žene češće pate od umora, učestalih glavobolja i popratne depresije (22).

#### **1.3.4. Dijagnostika i metode probira bolesnika s OSA-om**

Dijagnostički postupci u bolesnika s poremećajima disanja tijekom spavanja podijeljeni su u tri razine.

##### **1.3.4.1. Anamneza i heteroanamneza**

Anamneza obuhvaća detaljan razgovor o simptomima, obiteljsku anamnezu, pojavu poremećaja disanja tijekom spavanja u pojedinim članova obitelji, podatke o nedavnom povećanju tjelesne mase, moguće kronične bolesti i popis korištenih lijekova. Ukoliko su simptomi vezani uz apneju počeli usporedno s povećanjem tjelesne mase, taj podatak može pomoći liječniku u odluci o načinu liječenja tog bolesnika (npr. smanjenje tjelesne mase i higijensko-dijetetske mjere). Heteroanamneza i razgovor s bračnim partnerom ili članom kućanstva korisna je za prikupljanje podataka o bolesnikovim simptomima tijekom spavanja. Podaci o navikama spavanja mogu ukazati na bolesnikove poteškoće, ali i mogućnosti u liječenju (npr. položajna terapija) (22, 31). Tijekom razgovora s bolesnikom uobičajeno se koriste i upitnici za probir osoba s povećanim rizikom za OSA-u. Najčešće se koriste Epworthova ljestvica pospanosti (engl. *Epworth Sleepiness Scale*, ESS) za procjenu

prekomjerne dnevne pospanosti i STOP-upitnik (engl. *Snoring, Tiredness. Observed apnea, Pressure, STOP*) za procjenu rizika za OSA-u (22, 31, 32).

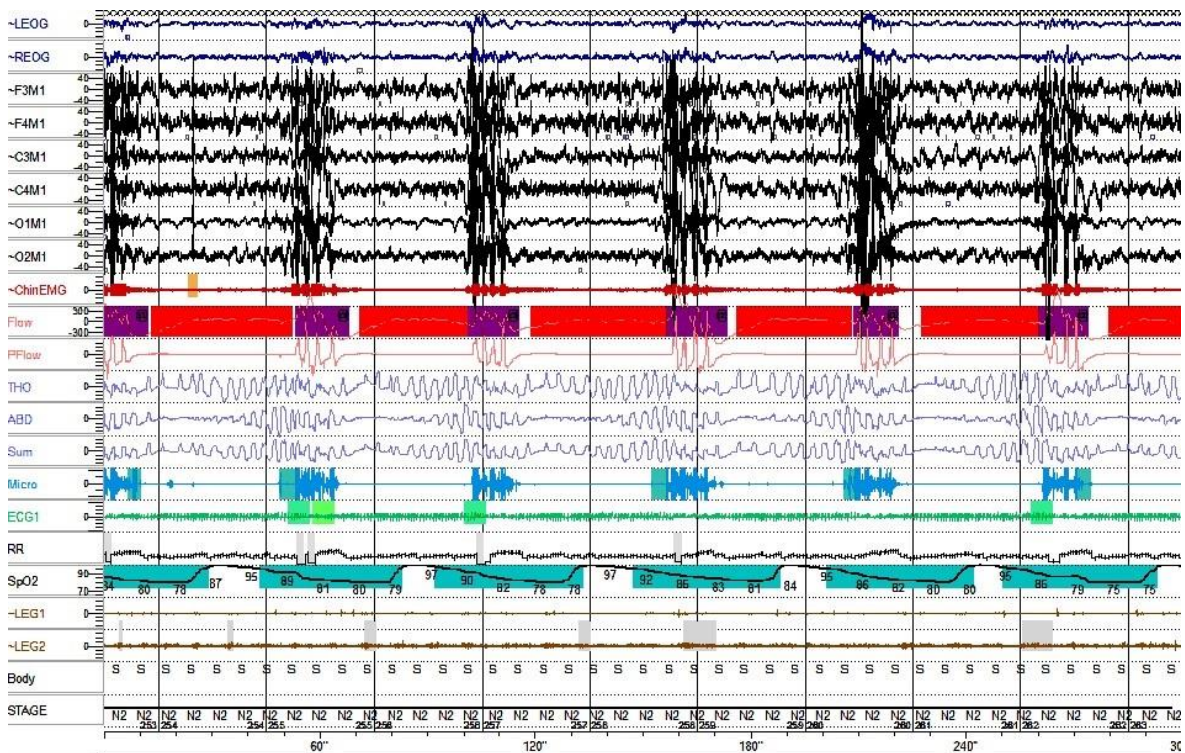
#### ***1.3.4.2. Klinički pregled***

Klinički pregled obuhvaća podatke o tjelesnoj masi i visini, opseg vrata, struka i bokova, mjerenje arterijskog tlaka te detaljan pregled specijaliste otorinolaringologa. Najčešći fizikalni nalaz u bolesnika s OSA-om je nespecifično suženje orofarinksa s povećanim mekim strukturama. Ponekad procjena stanja nosa, usta i grla pokazuje specifične anatomske nepravilnosti kao što su mikrognatija, retrognatija, devijacija nosne pregrade, makroglosija, hipertofija tonzila i povećana uvula, te tvorbe kao što su nosni polipi i povećane adenoidne vegetacije što može zahtijevati kirurško liječenje tih bolesnika (15, 22, 31, 33).

#### ***1.3.4.3. Cjelonoćno snimanje i analiza spavanja – polisomnografija i poligrafija***

Dijagnostička pretraga potrebna za detaljnu procjenu stadija spavanja i poremećaja disanja tijekom spavanja je cjelonoćno snimanje u centru za medicinu spavanja. Postoji nekoliko vrsta uređaja ovisno o načinu snimanja i broju snimanih kanala. „Zlatni standard“ u dijagnostici poremećaja disanja tijekom spavanja je cjelonoćna polisomnografija (PSG). Taj postupak osigurava istovremeno snimanje neurofizioloških, kardiorespiracijskih i drugih biosignala uz video nadzor tijekom cjelonoćnog spavanja. Snima se položaj tijela tijekom spavanja, frekvencija i ritam srčanih otkucaja, napetost i pokreti mišića te zasićenje hemoglobina kisikom (2, 3, 6). Analizom cjelonoćnog snimanja određuje se broj apneja i hipopneja tijekom spavanja, mjeri se njihovo trajanje te se procjenjuju različiti pokazatelji disanja značajni za dijagnozu i procjenu težine bolesti (2, 3, 34, 35). Temeljni čimbenik za procjenu postojanja i težine OSA-e je apneja/hipopneja indeks (AHI), zbroj apneja i hipopneja tijekom jednog sata spavanja (3, 6, 8, 31, 34).





**Slika 3.** Zapis s cjelonoćne polisomnografije. Izvor: Centar za medicinu spavanja Medicinskog fakulteta u Splitu i KBC-a Split.

Nešto jednostavnija dijagnostička metoda je cjelonoćna poligrafija (PG) koja predstavlja snimanje ograničenih kardiorespiracijskih pokazatelja bez elektroencefalograma. Dostatna je za dijagnostiku OSA-e u bolesnika bez popratnih kroničnih bolesti (36). Za poligrafiju se koriste prijenosni uređaji, ali kako bi bila valjana, snimanje treba nadzirati stručna osoba – tehničar somnolog, te nalaze treba osobno analizirati u skladu sa 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) (3, 31, 34). Razlika u broju snimanih kanala između polisomnografije i poligrafije prikazana je u tbl. 2.

**Tablica 2.** Prikaz odvoda tijekom polisomnografije i poligrafije

POLISOMNOGRAFIJA	POLIGRAFIJA
Elektroencefalogram	Elektrokardiogram
Elektrookulogram – oba oka	Pulsna oksimetrija – zasićenje hemoglobina kisikom
Elektromiogram – donja čeljust i oba prednja tibijalna mišića	Protok zraka kroz nos i usta
Elektrokardiogram	Respiracijski naponi grudne i trbušne muskulature
Pulsna oksimetrija – zasićenje hemoglobina kisikom	Položaj tijela
Protok zraka kroz nos i usta	
Respiracijski naponi grudne i trbušne muskulature	
Jačina zvuka hrkanja	
Položaj tijela	
Video nadzor	

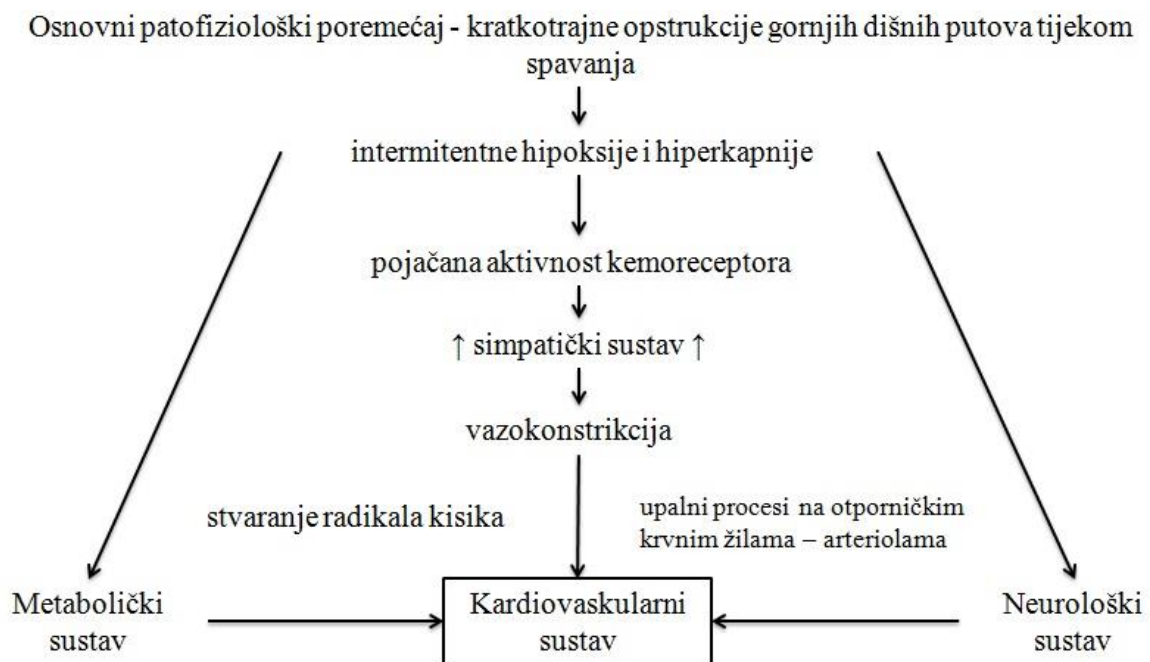
Prema: Fischer J, Dogas Z, Bassetti CL, Berg S, Grote L, Jennum P i sur. Standard procedures for adults in accredited sleep medicine centres in Europe. *J Sleep Res* 2012;21:357-68. Preuzeto i prilagođeno iz (34).

### 1.3.5. OSA i popratne bolesti

#### 1.3.5.1. Kardiovaskularni poremećaji

Dosadašnja istraživanja pokazuju da je OSA često udružena s povećanim rizikom za nastanak kardiovaskularnih bolesti pri čemu se posebno ističu arterijska hipertenzija, ishemijska bolest srca, infarkt miokarda i moždani udar (15, 37, 38, 39). OSA je također povezana s endotelnom disfunkcijom i povećanim kardiovaskularnim morbiditetom i mortalitetom (38-42). Nekoliko autora pokazalo je povezanost OSA-e i nekih pokazatelja metaboličkog sindroma kao što su centralna debljina, hipertenzija, inzulinska rezistencija i dislipidemija (38, 43-45). OSA je povezana i s promjenama metabolizma glukoze te povećanim rizikom za nastanak šećerne bolesti tipa 2 (38, 43, 46, 47). Novija istraživanja pokazuju kako više od 50% bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 ima i OSA-u (47, 48).

Precizni patofiziološki mehanizmi koji stoje u pozadini povezanosti OSA-e i popratnih bolesti još uvijek nisu u potpunosti razjašnjeni i ne moraju nužno biti uzročno-posljedično povezani. Međutim, poznato je kako isprekidano spavanje i intermitentna hipoksija potiču aktivaciju patofizioloških mehanizama kao što su povećana aktivnost simpatičkog živčanog sustava, oksidacijski stres i sistemska upala, koji su odgovorni za nastanak nepovoljnih kardiovaskularnih događaja (37, 49). Učestale epizode hipoksije i hiperkapnije stimuliraju karotidne kemoreceptore i mišićnu simpatičku živčanu aktivnost, učinak baroreceptora se smanjuje te posljedično nastaje periferna vazokonstrikcija i povišenje arterijskog tlaka (38, 49). Dodatno, pojačana simpatička aktivnost aktivira reninsko-angiotenzinski sustav što također doprinosi povišenju arterijskog tlaka (50). Osim refleksne simpatičke aktivacije, brojni drugi čimbenici mogu doprinijeti oštećenju arterijske stijenke krvnih žila i ubrzati stvaranje aterosklerotskih plakova, prije svega uzastopna povišenja arterijskog tlaka, endotelna disfunkcija, sistemska upala i povećana koncentracija reaktivnih spojeva kisika (sl. 4) (15, 51, 52).



**Slika 4.** Patofiziološki mehanizmi popratnih poremećaja pri opstrukcijskoj apneji tijekom spavanja s posljedičnim negativnim utjecajem na kardiovaskularni sustav.

Prema: Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet*. 2014;383:736-47. Preuzeto i prilagođeno iz (15).

Jedan od nezavisnih čimbenika rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti, elastičnost arterijske stijenke, izravno je povezana s OSA-om (15, 37, 38, 39, 41, 42, 53, 54). Smanjena elastičnost arterijske stijenke uzrokovana je strukturnim i dinamičkim promjenama, odnosno poremećajima u funkciji endotela i tonusu glatkih mišića u stijenkama velikih krvnih žila (38, 51-53). Poznato je kako intermitentna hipoksija potiče stvaranje reaktivnih spojeva kisika što uzrokuje oksidacijski stres, endotelnu disfunkciju i sistemsku upalu. Oksidacijski stres utječe na smanjeno stvaranje dušikova monoksida (NO) što posljedično smanjuje elastičnost krvnih žila (38, 42, 53, 55).

Najnovije smjernice za kliničko ispitivanje smanjene elastičnosti arterijske stijenke preporučuju procjenu karotidno-femoralne brzine pulsog vala, mjerene aplanacijskom tonometrijom, kao najpouzdaniju neinvazivnu tehniku mjerenja, dok se analiza valne refleksije preporuča kao komplementarna metoda pri interpretaciji elastičnosti arterijske stijenke (55). Najpouzdaniji pokazatelji elastičnosti arterijske stijenke su brzina pulsog vala (engl. *Pulse Wave Velocity*, PWV), augmentacijski indeks (engl. *Augmentation Index*, AIx) i centralni sistolički arterijski krvni tlak (engl. *Central Systolic Blood Pressure*, cSBP) (39, 53, 55, 56).

#### ***1.3.5.2. Poremećaji metabolizma glukoze***

Brojna dosadašnja istraživanja pokazuju 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 (57-59). Intermitentna hipoksija i isprekidano spavanje također utječu na hipotalamo-hipofizno-adrenalnu os (engl. *Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis*, HPA) što povećava lučenje upalnih citokina i aktivira adipokine, primjerice leptin, koji povećava inzulinsku osjetljivost perifernih tkiva (38, 46, 47, 60). Povećana aktivnost HPA utječe i na povećano lučenje kortizola koji također može uzrokovati promjene metabolizma glukoze (38, 46, 61). Kent i sur. u svojoj multinacionalnoj populacijskoj studiji (engl. *European Sleep Apnea Cohort*, ESADA) pokazali su da je težina OSA-e izravno povezana s regulacijom metabolizma glukoze, pri čemu je glikozilirani hemoglobin A1c (HbA1c), jedan od važnih pokazatelja metabolizma glukoze, izravno povezan s težinom OSA-e (45, 60).



**Slika 5.** „Začarani krug“ prikazuje povezanost između poremećaja disanja tijekom spavanja i kroničnih popratnih bolesti.

Prema: Đogaš Z, Pecotić R. Metabolički i endokrinološki poremećaji u sindromu opstruktivske apneje tijekom spavanja. U: Tičinović Kurir T i sur. Patofiziologija endokrinopatija. Redak, Split, Hrvatska, 2013:147-58. Preuzeto i prilagođeno iz (62).

### 1.3.5.3. Poremećaji neurokognitivnih funkcija

Bolesnici s OSA-om pokazuju oslabljene neurokognitivne funkcije, psihomotorički deficit, poremećaje pozornosti i pamćenja, te smanjenje budnosti i opreznosti (27, 63-65). Neurokognitivni deficit može utjecati na smanjene funkcijske sposobnosti bolesnika koje uzrokuju smanjenu sposobnost upravljanja motornim vozilima, povećani rizik za sudjelovanje u prometnim nesrećama i smanjenu kvalitetu života. 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 smanjena zasićenost hemoglobina kisikom povezana s prestancima disanja tijekom spavanja glavni uzrok neurokognitivnog deficita, dok drugi veću važnost daju isprekidanom spavanju, deprivaciji spavanja, te posljedičnoj prekomjernoj dnevnoj pospanosti (28, 63, 64). Uz prekomjernu dnevnu pospanost i povećana simpatička aktivnost, te posljedično povećano lučenje kortizola u krvi, može utjecati na oslabljene neurokognitivne funkcije u bolesnika s OSA-om, osobito na pamćenje, učenje, pozornost i izvršnu funkciju (28, 29, 64). S obzirom na utjecaj različitih mehanizama bolesti na neurokognitivne funkcije i na pojavnost



prekomjerne dnevne pospanosti te ostalih popratnih poremećaja, subjektivni osjećaj zdravlja i kvaliteta života u bolesnika s OSA-om značajno su smanjeni (15, 24, 37, 40).

### **1.3.6. Liječenje OSA-e**

U liječenju bolesnika s OSA-om sudjeluje multidisciplinarni tim stručnjaka. Razvijeno je nekoliko razina liječenja s obzirom na težinu bolesti, rizične čimbenike i popratne poremećaje.

#### ***1.3.6.1. Higijensko-dijetetske mjere***

Prvi korak u liječenju bolesnika s OSA-om su higijensko-dijetetske mjere koje se odnose prije svega na smanjenje tjelesne mase s obzirom da čak 70% bolesnika s OSA-om ima i prekomjernu tjelesnu masu (66). Nadalje, bolesnicima se preporučuje smanjiti konzumiranje alkohola prije spavanja jer alkohol potiče hrkanje i zastoje disanja te učestala buđenja tijekom spavanja (67). Preporuča se izbjegavanje lijekova kao što su benzodiazepini koji imaju miorelaksirajući učinak pa dodatno opuštaju mišiće gornjeg dišnog puta što može pogoršati simptome OSA-e (67). Potrebno je obratiti pozornost na higijenu spavanja koja uključuje navike redovitog i dostatnog spavanja.

#### ***1.3.6.2. Položajna terapija***

Jedna od metoda koja se koristi u početnim stadijima bolesti je položajna terapija. To je metoda koja se preporučuje bolesnicima u kojih se većina prekida disanja javlja za vrijeme spavanja na leđima, tzv. položajna OSA. Postoje različita pomagala i jastuci koji bolesniku osiguravaju položaj s uzdignutim uzglavljem za vrijeme spavanja što smanjuje mogućnost kolapsa mekih struktura i opstrukciju u gornjem dišnom putu. Moguće je ušivanje loptice u pidžamu bolesnika ili korištenje različitih vrsta zvučnih alarma koji upozoravaju bolesnika prilikom okretanja na leđa za vrijeme spavanja. Te metode koriste se u bolesnika s blagom položajnom OSA-om ili kao pomoćno sredstvo u bolesnika koji koriste neku drugu vrstu liječenja (1, 15, 31, 67).

### *1.3.6.3. Kirurške metode*

Različite kirurške metode dostupne u liječenju bolesnika s OSA-om obuhvaćaju korekciju i rekonstrukciju gornjeg dišnog puta ili postupke za premoštenje gornjeg dišnog puta (31, 33). Nakon cjelonoćnog snimanja i analize spavanja potrebno je napraviti detaljnu procjenu anatomskih struktura gornjeg dišnog puta, te medicinskih, psiholoških i drugih komorbiditeta koji bi mogli utjecati na uspjeh kirurškog zahvata (31).

Kirurški zahvati indicirani su većinom u bolesnika s blagom OSA-om koji imaju anatomske nepravilnosti mekog ili koštanog tkiva u području gornjeg dišnog puta. Mogu se primijeniti u bolesnika u kojih nije postignuto učinkovito liječenje konzervativnim metodama. Najčešće se kirurške metode koriste kao pripremni postupak uklanjanja anatomskih nepravilnosti kako bi se omogućila učinkovita upotreba drugih metoda liječenja (31, 33, 67). U tbl. 3 prikazane su neke kirurške metode koje se koriste u liječenju bolesnika s OSA-om.

**Tablica 3.** Kirurške metode koje se koriste u liječenju bolesnika s OSA-om

NOSNA KIRURGIJA	Septoplastika
	Rinoplastika
	Operacija nosnih polipa
	Operacija nosnih školjki
ORALNA, OROFARINGEALNA I NAZOFARINGEALNA KIRURGIJA	Uvulopalatofaringoplastika
	Tonzilektomija, tonzilotomija
	Operacija adenoidnih vegetacija
	Ugradnja nepčanih implantata
HIPOFARINGEALNA KIRURGIJA	Suspenzija baze jezika
	Suspenzija os hyoideum
	Ablacija jezika
	Parcijalna glosektomija
	Mandibularna osteotomija
ZAHVATI ČITAVOG DIŠNOG PUTA	Maksilomandibularna osteotomija
	„Multilevel“ kirurgija
PREMOŠTENJE GORNJEG DIŠNOG PUTA	Traheotomija

Prema: Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, Friedman N, Malhotra A, Patil SP i sur. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Medicine* 2009;5:263-76. Preuzeto i prilagođeno iz (31).

#### 1.3.6.4. Uređaj za potpomognuto disanje

„Zlatni standard“ u liječenju OSA-e je primjena kontinuiranog pozitivnog tlaka u dišnim putovima u svrhu sprječavanja kolapsa gornjeg dišnog puta s pomoću uređaja za potpomognuto disanje (engl. *Continuous Positive Airway Pressure*, CPAP). Colin Sullivan je 1981. godine prvi opisao upotrebu CPAP-a u bolesnika s teškom OSA-om i njegov učinak na opstrukciju gornjeg dišnog puta tijekom spavanja (sl. 6) (6, 31, 34, 68). To istraživanje



pokazalo je da primjena zraka kroz nos pod tlakom od 4,5 do 10 cm H<sub>2</sub>O tijekom spavanja sprječava kolaps i opstrukciju gornjeg dišnog puta u 5 bolesnika s teškom OSA-om (68).



**Slika 6.** CPAP uređaj u medicinu spavanja uveo je Colin Sullivan 1980.

Preuzeto iz članka: Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981;1:862-5. (68)

Današnji CPAP uređaji omogućavaju različite načine prilagodbe tlaka zraka za vrijeme udisaja i izdisaja, te primjenu različitih vrsta maski – nazalne, intranazalne, oronazalne i maske preko cijelog lica (sl. 7) (67).



**Slika 7.** Različite vrste maski koje se koriste za CPAP i bolesnici ih odabiru po udobnosti za korištenje.

Preuzeto iz članka: Pevernagie D, Sastry M, Vanderveken O. Sleep-related breathing disorders: 5. Treatment of respiratory sleep disorders. U: Bassetti C, Dogas Z, Peigneux P, ur. Regensburg: Sleep Medicine Textbook. European Sleep Research Society; 2014:259-74. (67)

U bolesnika koji dobro podnose CPAP i koriste ga dovoljno dugo tijekom noći, poboljšanje objektivnih i subjektivnih kliničkih simptoma uočljivo je vrlo brzo nakon početka liječenja, ponekad već nakon prve noći korištenja uređaja (31, 67). Osim smanjenja simptoma OSA-e brojne studije pokazale su učinkovitost liječenja CPAP-om u poboljšanju kardiovaskularnih pokazatelja kao što su endotelna funkcija, elastičnost arterijske stijenke, oksidacijski stres i razina upalnih čimbenika u krvi, te poboljšanje u regulaciji metabolizma glukoze (39-42, 44, 46, 53, 69-74). Dodatno, liječenje CPAP-om smanjuje prekomjernu dnevnu pospanost i rizik za prometne nesreće (40, 65, 75, 76), a osim toga poboljšava neurokognitivne funkcije i kvalitetu života (27, 40, 65, 76). Glavno ograničenje u korištenju CPAP-a je intolerancija i suradljivost bolesnika. Odgovarajuću suradljivost u korištenju CPAP-a teško je definirati s obzirom da značajno ovisi o individualnim karakteristikama svakog pojedinog bolesnika. Uvriježeno je mišljenje da je zadovoljavajuća suradljivost korištenje CPAP-a najmanje 4 sata tijekom svake noći, u 70% noći tijekom tjedna (77, 78, 79, 80), iako je dokazano da je učinkovitost liječenja puno bolja ukoliko se uređaj koristi 6 sati tijekom svake noći (81).

### 1.3.6.5. Intraoralne udlage

Intraoralne udlage su naprave koje mijenjaju konfiguraciju gornjeg dišnog puta i sprječavaju kolaps mekih struktura tijekom spavanja. S obzirom na mehanizam njihova djelovanja mogu se podijeliti u dvije skupine – udlage koje pomiču donju čeljust u prednji položaj (engl. *Mandibular Advancement Device*, MAD) i tzv. podizač jezika (engl. *Tongue Retaining Device*, TRD) (sl. 8). TRD koristi negativni tlak i pomiče jezik prema naprijed tijekom spavanja. Takva udlaga može se koristiti i u bezubih bolesnika, ali je učinkovitost slaba, bolesnici je teže podnose i suradljivost nije zadovoljavajuća (12, 82-85).



**Slika 8.** Konfekcijski podizač jezika.

Preuzeto iz članka: Sutherland K, Deane SA, Chan ASL, Schwab RJ, Ng AT, Darendeliler MA i sur. Comparative effects of two oral appliances on upper airway structure in obstructive sleep apnea. *Sleep* 2011;34:469-77. (12)

MAD udlaga danas se sve više koristi i zauzima značajno mjesto u liječenju bolesnika s OSA-om. Postoje brojne razlike među MAD udlagama koje su danas komercijalno dostupne, s obzirom na način izrade, vrstu materijala, način povezivanja gornje i donje udlage, mogućnost titracije, mogućnost vertikalnog i lateralnog pomicanja donje čeljusti tijekom korištenja i slično (83-87). Konfekcijske tzv. „boil and bite“ udlage su poluprilagodljive i nisu udobne za korištenje pa je njihova učinkovitost kompromitirana slabom suradljivošću. Danas se gotovo isključivo koriste individualne, prilagodljive „*custom-made*“ udlage koje se izrađuju na temelju individualnog otiska gornje i donje čeljusti za svakog bolesnika (sl. 9). Dentalni kriteriji za korištenje takve udlage su: najmanje 6 do 8

saniranih zubi u svakoj čeljusti, mogućnost neprisilnog pomicanja donje čeljusti prema naprijed za najmanje 5 mm, odsustvo akutne parodontne bolesti i poremećaja temporomandibularnog zgloba (TMZ). U dosadašnjim istraživanjima najučinkovitije su se pokazale udlage koje omogućuju titraciju tijekom liječenja. Takve udlage imaju ugrađen mehanizam koji dozvoljava prilagođavanje u količini protruzije donje čeljusti, za razliku od onih udlaga koje nemaju tu mogućnost i donja čeljust je uvijek u istom položaju (85, 87).



**Slika 9.** Individualna, prilagodljiva „*custom-made*“ udlaga za pomicanje donje čeljusti u prednji položaj *Silensor-sl* (ERKODENT Erich Kopp GmbH, Pfalzgrafeweiler, Njemačka).

### **Kliničke smjernice za liječenje OSA-e i primarnog hrkanja intraoralnim udlagama**

Prema najnovijim smjericama Američkog društva za medicinu spavanja (engl. *American Academy of Sleep Medicine, AASM*) i Američkog društva za dentalnu medicinu spavanja (engl. *American Academy of Dental Sleep Medicine, AADSM*) intraoralne udlage indicirane su u bolesnika s blagom i umjerenom OSA-om ( $10 \leq \text{AHI} \leq 30$ ) i u bolesnika s primarnim hrkanjem kojima nije dijagnosticirana OSA. Nadalje, preporučuje se korištenje individualnih prilagodljivih udlaga s mogućnošću titracije. Udlage se mogu koristiti u liječenju bolesnika koji ne podnose ili ne žele liječenje CPAP-om. Doktor dentalne medicine treba pratiti bolesnika koji koristi udlagu kako bi na vrijeme uočio moguće neželjene učinke liječenja i smanjio njihovo napredovanje. Somnolog bi trebao kontrolirati bolesnike nakon perioda navikavanja na udlagu u centru za medicinu spavanja kako bi procijenio i poboljšao

učinkovitost liječenja MAD-om. Preporučuje se da liječnički tim savjetuje bolesnike na redovite kontrolne preglede, nakon 6 mjeseci od početka liječenja, a zatim jednom godišnje (31, 85).

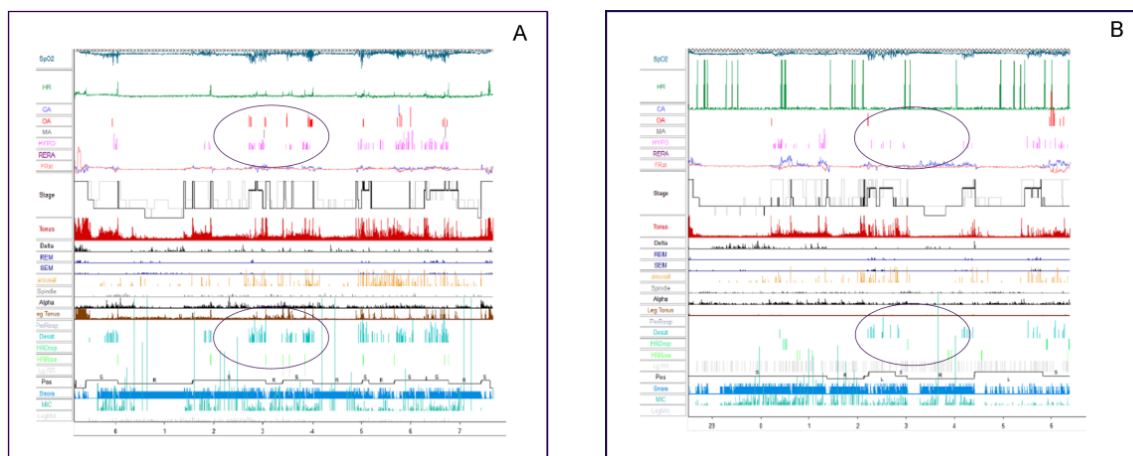
Dosadašnja znanstvena istraživanja pokazala su učinkovitost liječenja bolesnika s OSA-om MAD-om, iako kriteriji za procjenu učinkovitosti liječenja MAD-om još uvijek nisu ujednačeni. Uobičajeno je da se uspješno liječenje MAD-om smatra smanjenje apneja/hipopneja indeksa (AHI) za  $\geq 50\%$ , ili  $AHI < 10$ , dok je najstroži kriterij  $AHI < 5$  što je uvriježeno za liječenje CPAP-om (tbl. 4) (78, 83, 88).

**Tablica 4.** Kategorije uspješnosti liječenja bolesnika s OSA-om

Učinkovitost liječenja		
AHI < 5	Smanjenje AHI $\geq 50\%$	Smanjenje AHI < 50%
Potpuno uspješno liječenje	Djelomično uspješno liječenje	Neuspješno liječenje

Prema: Sutherland K, Vanderveken OM, Tsuda H, Marklund M, Gagnadoux F, Kushida CA i sur. Oral appliance treatment for obstructive sleep apnea: an update. *J Clin Sleep Med* 2014;10:215-27. Preuzeto i prilagođeno iz (83).

Ukoliko se u procjeni uspješnosti liječenja MAD-om koristi najstroži kriterij smanjenja  $AHI < 5$ , 35-40% bolesnika liječi se učinkovito dok dodatnih 25% bolesnika pokazuje značajno smanjenje AHI za 50% i više. Ostalih 35-40% bolesnika ne reagira uspješno na liječenje MAD-om i njihov AHI smanjuje se za manje od 50%. Ukupno oko 2/3 bolesnika liječenih MAD-om pokazuje kliničko poboljšanje simptoma tijekom korištenja MAD-a (80, 81, 84). Rezultati nekih znanstvenih istraživanja prikazani su u tbl. 5 (65, 90-96). Osim smanjenja AHI, liječenje MAD-om poboljšava i ostale polisomnografske pokazatelje, zasićenost hemoglobina kisikom, desaturacijski indeks (engl. *Oxygen Desaturation Index*, ODI), vrijeme hrkanja i indeks buđenja (sl. 10) (12, 78, 82- 85, 88, 89).



**Slika 10.** Zapis s cjelonoćne polisomnografije (Alice 5 LE, Philips, Respironics, Eindhoven, Nizozemska): A-bolesnik snimljen prije početka liječenja; B-bolesnik snimljen tijekom uporabe udloge *Silensor-sl*, nakon 3 mjeseca liječenja. Uočava se značajno smanjenje broja apneja i hipopneja tijekom noći i povećanje zasićenosti hemoglobina kisikom. Izvor: Centar za medicinu spavanja Medicinskog fakulteta u Splitu i KBC-a Split.

**Tablica 5.** Uspješnost liječenja bolesnika s OSA-om MAD-om koristeći različite kriterije uspješnosti liječenja u nekim dosadašnjim istraživanjima

Rad	Smanjenje AHI $\geq$ 50%	AHI < 10	AHI < 5
Barnes i sur., 2004.	55,2%	49,1%	
Naismith i sur., 2005.		55%	36%
Holley i sur., 2011.		73,6%	51,6%
Tegelberg i sur., 2012.	67%	60%	
Lettieri i sur., 2013.		74,3%	57,2%
Dieltjens i sur., 2013.	68,8%	63,9%	42,6%
Vanderveken i sur., 2013.	62%		50%
Nizankowska-Jedrzejczyk i sur., 2014.	68,2%		

Rezultati nekoliko kontroliranih studija pokazali su smanjenje prekomjerne dnevne pospanosti u bolesnika s OSA-om koji su koristili MAD za liječenje (40, 65, 90, 97). Phillips i sur. uspoređivali su učinkovitost MAD-a i CPAP-a u nekoliko ishoda liječenja i pokazali su smanjenje prekomjerne dnevne pospanosti, poboljšanje sposobnosti upravljanja motornim vozilima i kvalitete života s oba modaliteta liječenja (40). Iako je CPAP učinkovitiji u smanjenju simptoma OSA-e suradljivost je bila manja nego s MAD-om pa je konačan rezultat liječenja tih bolesnika bio podjednak sa CPAP-om i MAD-om (40). Nekoliko novijih istraživanja pokazalo je kako liječenje MAD-om smanjuje kardiovaskularni rizik i poboljšava metaboličke pokazatelje, no potrebna su dodatna istraživanja kako bi se potvrdila učinkovitost MAD-a na čimbenike rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti i metaboličkih poremećaja, te kognitivne i psihomotoričke funkcije.



## 2. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

Ciljevi ovog istraživanja sukladni su problematici istraživanja:

1. Praćenje utjecaja liječenja MAD-om u bolesnika s blagom i umjerenom OSA-om na polisomnografske parametre, pokazatelje disanja i zasićenosti hemoglobina kisikom tijekom godine dana. Kontrolno polisomnografsko snimanje provest će se nakon tri mjeseca i godine dana od početka korištenja MAD-a, i to s udlagom u ustima tijekom snimanja.
2. Praćenje pokazatelja elastičnosti arterijske stijenke u bolesnika s blagom i umjerenom OSA-om koji su koristili MAD prije početka liječenja, nakon tri mjeseca i godine dana.
3. Praćenje brojnih metaboličkih parametara u bolesnika s blagom i umjerenom OSA-om koji su koristili MAD prije početka liječenja, nakon tri mjeseca i godine dana od početka liječenja MAD-om.
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.

Hipoteze ovog istraživanja su sljedeće:

1. Liječenje bolesnika s blagom i umjerenom OSA-om intraoralnom udlagom značajno utječe na poboljšanje pokazatelja disanja tijekom cjelonoćnog polisomnografskog snimanja.
2. Liječenje bolesnika s blagom i umjerenom OSA-om intraoralnom udlagom utječe na značajno poboljšanje pokazatelja elastičnosti arterijske stijenke, nezavisnog čimbenika rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti.
3. Liječenje bolesnika s blagom i umjerenom OSA-om intraoralnom 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.



Očekuje se da će rezultati ovog istraživanja doprinijeti novim spoznajama o učinkovitosti liječenja bolesnika s blagom i umjerenom opstruktivskom apnejom tijekom spavanja intraoralnom udlagom te prikazati dinamiku ishoda liječenja MAD-om na kardiovaskularne čimbenike rizika, regulaciju metabolizma glukoze, kao i utjecaj na kognitivne i psihomotoričke funkcije koji je nedovoljno istražen, a može značajno utjecati na bolesnikovu radnu sposobnost i kvalitetu života.

### 3. ISPITANICI I POSTUPCI

#### 3.1. Ispitanici

Ovo istraživanje osmišljeno je i provedeno na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu u sklopu dva znanstveno-istraživačka projekta, Ministarstva obrazovanja znanosti i sporta Republike Hrvatske „Neurotransmiteri u budnosti i spavanju“, broj 216-2163166-0513 i Hrvatske zaklade za znanost „Translacijsko istraživanje neuroplastičnosti disanja i učinka intermitentne hipoksije u anesteziji i spavanju“, broj 216-2163166-5935.

Svi postupci u provođenju ovog istraživanja prethodno su odobreni od strane Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta u Splitu i provedeni su u skladu s načelima Helsinške deklaracije. Svaki pojedinačni postupak i mogući rizik detaljno je pojašnjen ispitanicima. Svaki ispitanik potpisao je obrazac pristanka informirane osobe za sudjelovanje u istraživanju prije početka istraživanja.

Ispitanici (18 ispitanika, 6%) odabrani su iz populacije bolesnika (278 bolesnika) koji su se javili u Centar za medicinu spavanja Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu i KBC Split zbog poremećaja disanja tijekom spavanja u vremenskom razdoblju od lipnja 2012. do siječnja 2013. i kojima je napravljeno cjelonoćno snimanje. Ispitanici su uključeni u istraživanje po prethodno definiranim kriterijima uključivanja i neuključivanja.

Kriteriji uključivanja bili su:

- Blaga i umjerena OSA ( $5 \leq \text{AHI} \leq 30$ )
- Najmanje 6 do 8 saniranih zubi u svakoj čeljusti
- Mogućnost neprisilnog pomicanja donje čeljusti prema naprijed za najmanje 5 mm

Kriteriji neuključivanja bili su:

- Akutna parodontna bolest
- Poremećaji temporomandibularnog zgloba
- Kronične kardiovaskularne bolesti
- Kronične bolesti dišnog sustava
- Šećerna bolest tipa 2
- Neurološke bolesti
- Psihičke bolesti
- Korištenje lijekova koji djeluju na kardiovaskularni sustav

- Korištenje lijekova koji mogu utjecati na metabolizam glukoze i lipida, sedativa, narkotika i psihoaktivnih lijekova
- Alkohol i narkotici

Ispitanici koji nisu mogli razumjeti svrhu istraživanja također nisu uključeni.

Ukupno 33 ispitanika s dijagnosticiranom blagom i umjerenom OSA-om pregledani su u ordinaciji dentalne medicine, ali 11 od njih nisu imali dovoljan broj saniranih zubi. Jedan ispitanik imao je reumatoidni artritis sa zahvaćenošću temporomandibularnog zgloba, a 3 ispitanika odbila su sudjelovati u istraživanju. Ukupno 18 ispitanika uključeno je u istraživanje u vremenskom razdoblju od lipnja 2012. do siječnja 2013. Svi ispitanici tijekom prvog posjeta Centru za medicinu spavanja Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu i KBC Split detaljno su informirani o učincima OSA-e na ukupno zdravlje i o mogućnostima liječenja.

U istraživanje je uključena i skupina zdravih ispitanika ranije testiranih na Zavodu za neuroznanost Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu koji su poslužili kao povijesna referentna skupina za kognitivna i psihomotorička testiranja s obzirom da ne postoje normativne vrijednosti za testiranja koja su provedena. Antropometrijske mjere i podaci tih ispitanika dobiveni su istim mjerenjima, po istom protokolu kao i u ispitnoj skupini bolesnika s OSA-om. Ispitanici iz povijesne referentne skupine združeni su s bolesnicima s OSA-om po dobi, spolu i indeksu tjelesne mase (ITM). Ispitanici koji su imali ESS zbroj veći od 10 i STOP zbroj  $\geq 2$  nisu uključeni u istraživanje zbog postojanja povećanog rizika za OSA-u i prekomjerne dnevne pospanosti.

## 3.2. Postupci

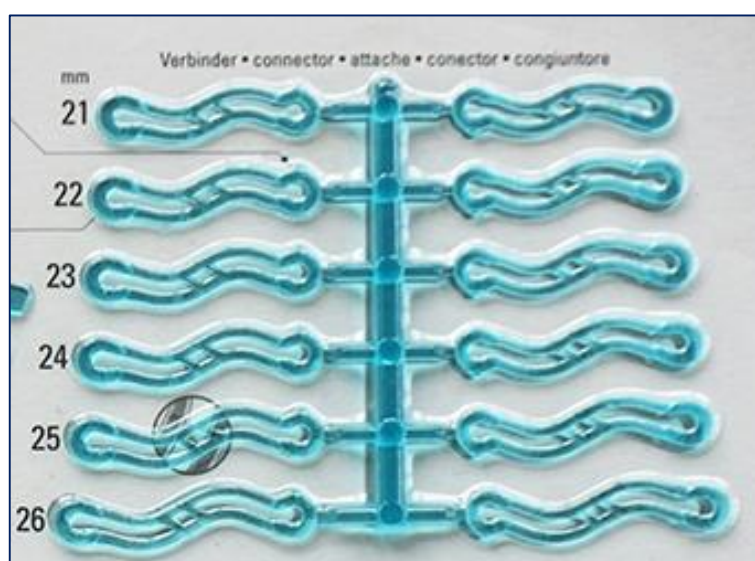
### 3.2.1. Intraoralna udlaga – MAD

Na početku istraživanja za sve bolesnike s OSA-om izrađena je intraoralna udlaga *Silensor-sl* (Erkodent, Pfalzgrafeweiler, Njemačka) koja pomiče donju čeljusti u prednji položaj (sl.11).



**Slika 11.** Bolesnik bez udlage i s udlagom *Silensor-sl* u ustima.

To je individualna, prilagodljiva „custom-made“ intraoralna naprava koja se sastoji od dviju folija (gornja i donja) i dviju lateralnih spojnice koje ih povezuju. Spojnice su tvornički izrađene u 6 različitih duljina (od 21 do 26 mm) (sl. 12) i postavljaju se na udlagu 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 kroz gornji dišni put.



**Slika 12.** Spojnice u 6 različitih veličina pomoću kojih udlaga drži donju čeljust u prednjem položaju.

U ordinaciji dentalne medicine, nakon detaljnog pregleda zubi i orofacijalnih struktura, svakom bolesniku uzet je individualni anatomski otisak gornje i donje čeljusti alginatom (Phase Plus, Zhermack GmbH, Marl, Njemačka) u konfekcijskoj žlici za otiske.

Nakon toga svaki bolesnik dobio je detaljne upute kako pomaknuti donju čeljust u položaj maksimalne protruzije. Posebno konstruiranom mjerkom (sl.13) izmjeren je i zabilježen položaj zubi u normookluziji te u maksimalnoj protruziji donje čeljusti.



**Slika 13.** Mjerka za određivanje protruzije donje čeljusti. Nakon postavljanja mjerke na gornji zubni luk osoba zagrije i zabilježi se položaj zubi u okluziji. S pomoću označene milimetarske mjerke može se bilježiti položaj zubi u različitim položajima okluzije.

Potom je izmjerena odgovarajuća protruzija koja je za početak liječenja iznosila 50% od individualne maksimalne protruzije i registrirana je silikonskom masom za registraciju zagriža (Elite H-D+Super Light Body, Zhermack GmbH, Marl, Njemačka). Nakon postupka u ordinaciji dentalne medicine, izrada udlage nastavljena je u zubotehničkom laboratoriju. Iz alginatnih otisaka izljeveni su sadreni modeli (Zhermach Elite Rock, Zhermack GmbH, Marl, Njemačka) na kojima je završena izrada udlaga koristeći uređaj za termo-oblikovanje folija s integriranim vakuumom (Erkoform-3D Occluform, Erkodent, Pfalzgrafeweiler, Njemačka) (sl. 14).



**Slika 14.** Uređaj za termo-oblikovanje folija s integriranim vakuumom (*Erkoform-3D Occluform, Erkodent, Pfalzgrafeweiler, Njemačka*).

Bolesnicima je dozvoljeno razdoblje od mjesec dana za prilagodbu na korištenje udlage. Tijekom tog razdoblja mijenjali smo spojnice svaka 3 dana kako bi se protruzija povećala do postizanja 75% maksimalne protruzije i poboljšanja subjektivnih simptoma OSA-e. Ukoliko je povećanje protruzije rezultiralo nelagodnom ili bolovima, za tog bolesnika protruzija je namještena u položaju koji mu je bio ugodan za korištenje udlage. Nakon razdoblja od 4 tjedna nisu bile dozvoljene daljnje izmjene na udlagama. Bolesnicima je savjetovano da koriste udlagu što duže tijekom svake noći.

### 3.2.2. Antropometrijska mjerenja i fizikalni pregled

Sva antropometrijska mjerenja izvodila je ista osoba, za tu svrhu posebno educirana magistra sestrinstva iz Centra za medicinu spavanja Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu i KBC Split. Tjelesna masa i visina mjerene su digitalnim mjeracom (SECA, Birmingham, UK) s preciznoću od 0,1 cm i 0,1 kg. Kalibracija mjerača tjelesne mase izvedena je prema preporukama proizvođača svaki dan prije početka mjerenja. Indeks tjelesne mase (ITM) izračunavao se dijeljenjem tjelesne mase (kg) kvadratom tjelesne visine ( $m^2$ ). Opseg struka mjereno je na sredini udaljenosti između donjeg ruba rebara i gornjeg ruba ilijačnog grebena, u uspravnom položaju ispitanika sa skupljenim petama i za vrijeme minimalnog udisaja. Opseg vrata mjereno je na sredini vrata, u najširem dijelu, neposredno



preko laringealne prominencije, u uspravnom položaju ispitanika. Za ta mjerenja korištena je centimetarska vrpca s preciznošću od 0,5 cm.

Sva mjerenja provedena su na početku istraživanja, te nakon tri mjeseca i godine dana od početka liječenja MAD-om.

### 3.2.3. Dijagnostički algoritam za utvrđivanje postojanja OSA-e – cjelonoćno snimanje u Centru za medicinu spavanja Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu i KBC Split

Dijagnostički algoritam za utvrđivanje postojanja OSA-e uključuje cjelonoćnu polisomnografiju ili poligrafiju u Centru za medicinu spavanja Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu i KBC Split pod nadzorom osposobljene i educirane magistre sestrinstva. Cjelonoćna polisomnografija provedena je na uređajima Alice 5LE i Alice PDX (Philips Respironics, Eindhoven, Nizozemska) i snimani su sljedeći kanali: elektroencefalogram, elektrookulogram oba oka, elektrokardiogram, elektromiogram brade i oba prednja tibijalna mišića, respiracijski napori grudnih i trbušnih mišića, položaj tijela, protok zraka kroz nos i usta, jačina hrkanja te pulsna oksimetrija koja mjeri zasićenost hemoglobina kisikom (sl.15).



**Slika 15.** Pripremljena bolesnica za polisomnografiju u Centru za medicinu spavanja u Splitu.

Cjelonoćna poligrafija provedena je na uređaju PolyMesam (MAP, Martinsried, Njemačka) snimajući sljedeće kanale: elektrokardiogram, respiracijski napori grudnih i trbušnih mišića, protok zraka kroz nos i usta, jačina hrkanja te pulsna oksimetrija koja mjeri zasićenost hemoglobina kisikom. Svi podaci pohranjeni su na računalo i osobno analizirani u skladu sa smjernicama AASM i ESRS. Sve nalaze analizirala je ista osoba, certificirani somnolog. Zapisi spavanja koji su trajali kraće od 4 sata smatrali su se nedostatnima pa je u takvih ispitanika snimanje ponovljeno sljedeći dan. Dijagnoza OSA-e postavljena je u skladu sa smjernicama AASM i ESRS (3, 6, 34). Prema navedenim smjernicama bolesnicima je postavljena dijagnoza OSA ukoliko je njihov AHI bio veći od 5, te su svrstani u podskupine blage ( $5 < \text{AHI} < 15$ ), umjerene ( $15 \leq \text{AHI} \leq 30$ ) i teške ( $\text{AHI} > 30$ ) OSA-e (3, 6, 31, 34).

Cjelonoćna snimanja provedena su prije početka istraživanja te nakon tri mjeseca i godine dana od početka korištenja MAD-a, i to s udlagom u ustima tijekom snimanja, za svakog ispitanika uvijek na istom uređaju.

#### 3.2.4. Laboratorijska analiza

Svakom bolesniku uzet je uzorak krvi iz antekubitalne vene u ranim jutarnjim satima (7:00-8:00 h) natašte, nakon 12-satnog posta. Svi uzorci krvi analizirani su u istom biokemijskom laboratoriju na Zavodu za medicinsko-laboratorijsku dijagnostiku KBC-a Split, od strane istog inženjera biokemije, te su korišteni standardni laboratorijski protokoli za svaku pojedinu tvar. C-reaktivni plazma protein (CRP) mjereno je imunoturbidimetrijskom metodom (Abbott, Chicago, SAD). Fibrinogen je mjereno von Claussom metodom u citriranoj plazmi. Za određivanje razine kortizola i inzulina u plazmi korištena je metoda elektrokemiluminiscencije (ECLIA) (Roche, Diagnostics GmbH, Mannheim, Njemačka). Za mjerenje razine glukoze u plazmi natašte korištena je metoda fotometrije s heksokinazom (Abbott, Chicago, SAD), a za HbA1c inhibicijska imunoturbidimetrijska metoda (Roche, Diagnostics GmbH, Mannheim, Njemačka). Standardni test oralnog opterećenja glukozom (engl. *Oral Glucose Tolerance Test*, OGTT) korišten je za procjenu tolerancije glukoze. Nakon uzimanja uzorka krvi natašte bolesnici su popili vodenu otopinu 75 g glukoze tijekom 5 min. Nakon 2 sata mirovanja ponovno im je uzet uzorak krvi po istom protokolu, za mjerenje razine glukoze i inzulina u plazmi nakon opterećenja glukozom. Za procjenu inzulinske rezistencije korišten je model inzulinske rezistencije (engl. *Homeostasis Model Assessment*, HOMA-IR) izveden iz koncentracija inzulina i glukoze u plazmi natašte.



HOMA-indeks je umnožak bazalnih vrijednosti glukoze (mmol/l) i inzulina ( $\mu$ j/ml) u plazmi podijeljen s 22,5 (98). Isti protokol uzimanja uzorka krvi i sve laboratorijske analize provedeni su prije početka istraživanja te nakon tri mjeseca i godine dana od početka korištenja MAD-a.

### 3.2.5. Određivanje elastičnosti arterijske stijenke

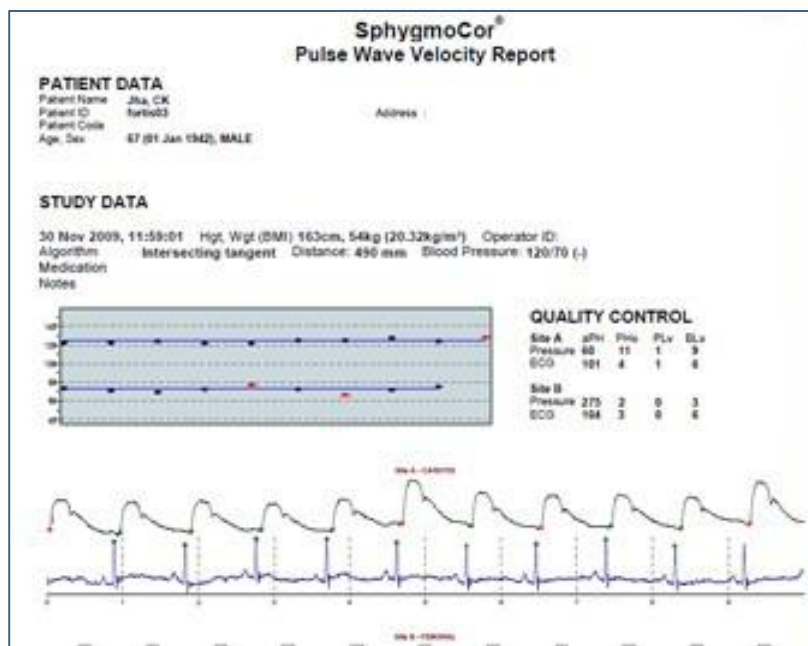
Mjerenja elastičnosti arterijske stijenke i arterijskog tlaka izvodio je liječnik posebno obučan za rukovanje uređajem SphygmoCor (Version 8.1, AtCor Medical, Sydney, Australia) u kasnim jutarnjim satima (10:00-12:00 h), u tihoj prostoriji i pri ugodnoj sobnoj temperaturi, na Zavodu za temeljnu i kliničku farmakologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu. Arterijski tlak koji je neophodan ulazni parametar za kalibraciju uređaja SphygmoCor, mjerili smo zračnim sfigmomanometrom (Accoson model AC0332, Harlow, UK) na standardnom mjestu za mjerenje perifernog arterijskog tlaka na brahijalnoj arteriji, u ležećem položaju nakon najmanje 10 min odmora. U svakog bolesnika napravila su se dva odvojena mjerenja sistoličkog i dijastoličkog tlaka u razmaku od 5 min te se njihova srednja vrijednost koristila za kalibriranje uređaja SphygmoCor.

Mjerenja elastičnosti arterijske stijenke vršila su se snimanjem pulsno vala uređajem SphygmoCor izravno na radijalnoj arteriji na zapešću ruke bolesnika s pomoću visokopreciznog senzora (tonometra) dok nisu napravljene barem dvije snimke pulsni valova u trajanju od 10 sekundi koji zadovoljavaju ugrađenu kontrolu kvalitete (sl. 16).



**Slika 16.** Uređaj za mjerenje elastičnosti arterijske stijenke neinvazivnom metodom aplanacijske tonometrije - SphygmoCor (AtCore™, Sydney, Australija). Izvor: Zavod za farmakologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu.

Uređaj analizom uprosječenog pulsog vala određuje centralne i periferne vrijednosti pokazatelja elastičnosti arterijske stijenke. U analizi su korištene srednje vrijednosti dvaju mjerenja. Od pokazatelja elastičnosti arterijske stijenke korišteni su centralni i periferni augmentacijski indeks (%), centralni sistolički tlak (mm Hg) i brzina pulsog vala (m/s) (99, 100) (sl. 17).



**Slika 17.** Zapis mjerenja brzine pulsog vala (PWV) pomoću uređaja SphygmoCor (AtCore™, Sydney, Australija). Izvor: Zavod za farmakologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu.

Sva mjerenja, elastičnosti arterijske stijenke i arterijskog tlaka, napravljena su po istom protokolu prije početka istraživanja te nakon tri mjeseca i godine dana od početka korištenja MAD-a.

### 3.2.6. Testiranje kognitivnih i psihomotoričkih funkcija

Za procjenu kognitivnih i psihomotoričkih funkcija bolesnika s blagom i umjerenom OSA-om liječenih MAD-om u ovom istraživanju korištena je psiho-dijagnostička serija 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 funkcija kao

što su: brzina, stabilnost, snaga (izdržljivost) i pouzdanost odvijanja kognitivnih funkcija te funkcionalne smetnje u mentalnoj obradi podataka. Testovi CRD serije namijenjeni su utvrđivanju vremena i točnosti ostvarivanja različitih mentalnih i psihomotornih funkcija, te dimenzija sposobnosti i funkcionalnih osobitosti aktualizacije individualnog mentalnog potencijala. Teorijski i sadržajni okvir konstrukcije zadataka testova CRD serije temelji se na kronometrijskom pristupu istraživanju strukture i djelovanja pojedinih mehanizama sustava informacijske obrade podražajnog sadržaja i vođenja psihomotoričke aktivnosti, odnosno dinamičkih svojstava i funkcionalnih osobitosti djelovanja središnjeg živčanog sustava (101-106).

CRD serija prisutna je u psihodijagnostičkim istraživanjima već 40 godina što je rezultiralo brojnim znanstvenim istraživanjima koja su pokazala prognostičku vrijednost rezultata dobivenih rješavanjem tih testova (103-106). Standardni testovi CRD serije primjenjivi su na ispitanike svih dobnih kategorija, od najmlađe dobi do duboke starosti. Testovi se ne oslanjaju na poznavanje jezika ili neka druga specifična znanja. Testovi CRD serije iskazuju dinamičke osobine kognitivnih funkcija pa je tako već nakon jednog testa vidljivo kako je ispitanik rješavao test; brzo ili sporo, precizno ili s pogreškama, što se događalo kad su nastupile pogreške, je li ispitanik bio izdržljiv (što znači da su mu pojedinačni rezultati pri kraju testa bili jednako dobri kao pri početku testa) ili lako zamorljiv ako su mu pojedinačni rezultati bivali slabiji što je test odmicao (101, 102).

Oprema za testiranje CRD serijom sastoji se od četiri elektronička instrumenta-reakciometra s ukupno 55 signalno-nadzornih sklopova i pripadajućom opremom za zadavanje originalnih psihodijagnostičkih testova CRD serije, te programske podrške za izvođenje mjernog procesa, kreiranje vlastitih normi i profila, izvještavanje i generiranje novih testova (sl. 18) (101).



**Slika 18.** Oprema za testiranje CRD serijom. Izvor: Zavod za neuroznanost Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu.

Upravo zbog mogućnosti generiranja novih testova CRD seriju moguće je koristiti više puta za istog ispitanika bez mogućnosti memoriranja zadataka, što CRD seriju razlikuje od većine drugih psihodijagnostičkih testova. Testovi korišteni u ovom istraživanju bili su:

- CRD 311 – razlikovanje položaja svjetlosnih signala – pokazuje brzinu reakcije pri uočavanju pojave i trenutka promjene položaja svjetlosnog signala,
- CRD 11 – konvergentno mišljenje – pokazuje brzinu sposobnosti rješavanja problema u datom vremenskom okviru,
- CRD 411 – operativno mišljenje – složena psihomotorička reakcija na različito složene podražajne sklopove svjetlosnih signala različitim kombinacijama ekstremiteta; vođenje koordiniranog djelovanja ruku i nogu prema obrascima svjetlosnih podražaja.

Testiranja su bila provedena u tihoj, prozračnoj prostoriji u jutarnjim satima na Zavodu za neuroznanost Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu (8:00-10:00 h) počevši s najjednostavnijim k najkompleksnijem testu. Ispitanici su dobili upute za rješavanje testova kako bi ih riješili što točnije i što je brže moguće. Testiranje je provedeno pod nadzorom suradnika-istraživača, posebno educirane i osposobljene za provođenje takvih testiranja. Prije službenog testiranja, ispitanici su vježbali na CRD seriji kako bi se upoznali s načinom

testiranja. Kako bi se izbjegao učinak učenja tzv. *learning effect*, ispitanici su vježbali sve dok nisu postigli stabilne rezultate koje više nisu mogli poboljšati i tek nakon toga provedeno je službeno testiranje za pojedinu vremensku točku tog istraživanja.

Analizirana su tri pokazatelja dostatna za procjenu kognitivnih i psihomotoričkih funkcija, i to: ukupno vrijeme rješavanja pojedinog testa (engl. *Total Test Solving Time*, TTST), najkraće vrijeme potrebno za rješavanje jednog zadatka u pojedinom testu (engl. *Minimum Single Task Solving Time*, MinT) i broj pogrešaka tijekom rješavanja pojedinog testa (engl. *Total Number of Errors*, TE). Testiranja CRD serijom provedena su na početku istraživanja te su ponovljena nakon tri mjeseca i godine dana liječenja MAD-om.

U tom dijelu istraživanja uključena je i povijesna referentna skupina ispitanika kako bismo mogli usporediti rezultate bolesnika s OSA-om s rezultatima zdrave populacije. Ispitanici povijesne referentne skupine testirani su samo jednom, na početku istraživanja, po istom protokolu kao i skupina bolesnika s OSA-om.

### 3.2.7. Upitnici za subjektivnu procjenu

U ovom istraživanju korišteno je nekoliko upitnika za subjektivnu procjenu koje su ispitanici rješavali na početku istraživanja te nakon tri mjeseca i godine dana liječenja MAD-om.

#### STOP-upitnik

STOP-upitnik validiran na hrvatskom jeziku (32) korišten je za procjenu rizika za OSA-u u ispitanika iz povijesne referentne skupine. STOP-upitnik sastoji se od četiri pitanja koja se odnose na hrkanje, umor tijekom dana, zamijećene zastoje disanja tijekom spavanja i povišen arterijski tlak (Privitak 1) (107). Rješava ga ispitanik osobno, koristeći olovku i papir, zaokružujući odgovor DA ili NE. Za rješavanje upitnika potrebno je vrijeme od oko 1 minute. Ukoliko ispitanik odgovori pozitivno na dva ili više pitanja smatra se da ima povećan rizik za OSA-u i potrebno ga je uputiti na daljnju dijagnostičku obradu (32, 107).

#### Epworthova ljestvica pospanosti

Epworthova ljestvica pospanosti validirana na hrvatskom jeziku (32) koristi se za procjenu pospanosti tijekom dana u određenim situacijama svakodnevnog života (dok ispitanik sjedi i čita, gleda TV, sjedi na sastanku na kojemu aktivno ne sudjeluje, vozi se u

automobilu kao putnik sat vremena neprekidne vožnje, leži i odmara se u dnevnom boravku, sjedi i razgovara s nekim, sjedi nakon obroka bez da je popio alkoholno piće, nalazi se u automobilu i čeka u gužvi nekoliko min) (Privitak 2). Ponuđeni odgovori na Likertovoj ljestvici boduju se od 0 do 3, pri čemu 0 - nema nikakavu potrebu za spavanjem, 1 - osjeća laganu potrebu za spavanjem, 2 - osjeća veću potrebu za spavanjem, 3 - osjeća neodoljivu potrebu za spavanjem. Ukupni zbroj može biti od 0 do 24, a zbroj 0-6 predstavlja normalne vrijednosti, 7-8 je rezultat koji zahtijeva oprez te ako je zbroj 9-24 preporučljivo je ispitanika uputiti na daljnju dijagnostičku obradu (32, 108-111).

#### Upitnik o kvaliteti života – SF-36

Za procjenu kvalitete života i subjektivnog osjećaja zdravlja u ovom istraživanju korišten je upitnik SF-36 (engl. *36-Item Short Form Health Survey*, SF-36) koji se sastoji od 36 pitanja višestrukog izbora (Privitak 3). SF-36 mjeri subjektivni osjećaj zdravlja kroz osam različitih domena/kategorija zdravlja:

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

Za svaku kategoriju zbroj se kodira i prenosi na ljestvicu od 0 do 100, pri čemu 0 predstavlja najlošiji a 100 najbolji rezultat u subjektivnoj procjeni zdravlja.

Osim navedenih osam mjera zdravlja postoji i dodatna kategorija koja procjenjuje zdravstvene promjene tijekom određenog vremenskog perioda liječenja. Također, moguće je izračunati zajedničke mjere tjelesnog zdravlja (engl. *Physical Component Score*, PCS) i psihičkog zdravlja (engl. *Mental Component Score*, MCS). Te mjere su standardizirane tako da srednja vrijednost od 50 uz standardnu devijaciju 10, predstavlja srednju vrijednost određene populacije (112-115).

#### „Dnevnik spavanja“ – dnevnik za procjenu suradljivosti

„Dnevnik spavanja“ osmišljen je za ovo istraživanje kako bi se mogla procijeniti suradljivost bolesnika s OSA-om koji su koristili MAD za liječenje i sastojao se od točnog broja dana predviđenih za trajanje istraživanja (365 dana) (Privitak 4). Svi ispitanici dobili su na početku istraživanja dnevnik kako bi u njega mogli upisivati broj sati korištenja udlage tijekom svake noći za vrijeme trajanja istraživanja. Objasnjeno im je da dnevnik ispunjavaju osobno i da svaki dan tijekom godine dana koliko je trajalo istraživanje upisuju datum, vrijeme stavljanja udlage i vrijeme skidanja udlage.

### 3.3. Statistički postupci

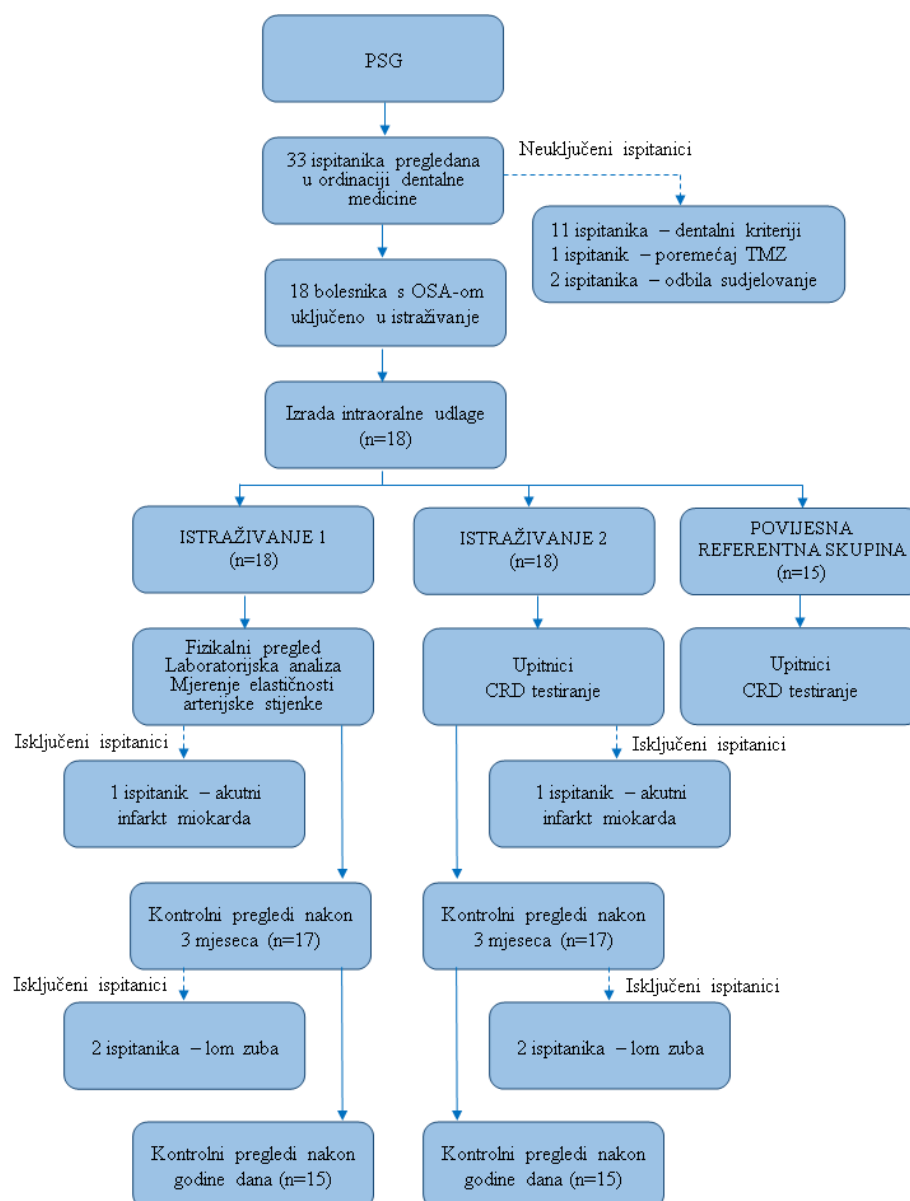
Procjenu veličine uzorka izračunali smo s pomoću statističkog programa Statistica 7.0 (StatSoft Inc., Tulsa, USA), koristeći test usporedbe dviju srednjih vrijednosti za zavisne uzorke. Za izračun veličine uzorka korišteni su podaci dobiveni pilot istraživanjem na 7 ispitanika odabranih slučajnim odabirom 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. Za izračun je korištena vrijednost AHI indeksa, temeljnog dijagnostičkog čimbenika za procjenu težine bolesti i uspjeha liječenja OSA-e (3, 6, 8, 31, 34). Srednja vrijednost AHI prije početka istraživanja bila je 21,8 uz standardnu devijaciju 5,8, a nakon tri mjeseca liječenja udlagom AHI je bio 10,8 uz standardnu devijaciju 3,9. Uz  $\alpha$  0,05 te snagu istraživanja od 90% potrebna veličina uzorka iznosila je 7 ispitanika. Obrada podataka napravljena je per protocol, za ispitanike koji su izvršili protokol istraživanja u trajanju od godine dana.

U statističkoj analizi korištene su deskriptivne i analitičke metode. Od deskriptivnih metoda korišten je prikaz apsolutnog i relativnog broja za kategorijske varijable, dok su kontinuirane numeričke varijable bile prikazane srednjom vrijednošću i standardnom devijacijom ili medijanom i interkvartilnim rasponom, ovisno o razdiobi podataka. Glavnina analize temeljila se na analizi varijance za ponavljana mjerenja u različitim vremenskim periodima (ANOVA) (prije početka liječenja te nakon 3 mjeseca i godine dana), uz Bonferroni post-hoc korekciju, a korišteni su još i Friedmanov test, te Pearsonov koeficijent korelacije. Svi podaci obrađeni su u statističkom paketu MedCalc 11.5.1.0 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgija) uz razinu statističke značajnosti postavljenu na 95% ( $P < 0,05$ ).



## 4. REZULTATI

U istraživanje je bilo uključeno 18 ispitanika s blagom i umjerenom OSA-om koji su zadovoljili kriteriji uključenja te su za njih bile izrađene udlage. Jedan ispitanik odustao je od sudjelovanja neposredno nakon početka istraživanja zbog doživljenog akutnog infarkta miokarda i potrebe za daljnjim liječenjem. Naknadno je još dvoje ispitanika odustalo od sudjelovanja zbog bolesti zuba i potrebe za zahvatima doktora dentalne medicine, što ih je onemogućilo u daljnjem korištenju udlage. Bolesti zuba nisu bile povezane s korištenjem MAD-a. Ukupno 15 ispitanika, od čega 1 žena i 14 muškaraca, završilo je protokol istraživanja koji je trajao jednu godinu (sl. 17).



Slika 17. Dijagram tijeka istraživanja.



U studiji 1 pratili smo utjecaj liječenja intraoralnom udlagom na elastičnost arterijske stijenke i metabolizam glukoze u bolesnika s blagom i umjerenom OSA-om nakon 3 mjeseca i godine dana liječenja. U studiji 2 pratili smo utjecaj liječenja intraoralnom udlagom na kognitivne i psihomotoričke funkcije u bolesnika s blagom i umjerenom OSA-om te kvalitetu života nakon 3 mjeseca i godine dana liječenja.

Prosječna dob ispitanika bila je 55 (32-65) godina. Prosječni indeks tjelesne mase bio je  $28,1 \pm 2,7 \text{ kg/m}^2$  i nije se značajno mijenjao tijekom istraživanja. Prosječna protruzija donje čeljusti iznosila je  $7,0 \pm 1,6 \text{ mm}$  što je približno 70% maksimalne moguće protruzije (tbl. 5). Tijekom trajanja istraživanja nije bilo značajnih promjena u prehrani, načinu života te korištenju lijekova koji bi mogli utjecati na rezultate.

**Tablica 5.** Osnovna obilježja bolesnika s OSA-om (n=15)

Obilježje	Početak istraživanja
Dob (godine)	55 (32-65)
Visina (cm)	$180,0 \pm 7,2$
Masa (kg)	$90,9 \pm 8,3$
ITM ( $\text{kg/m}^2$ )	$28,1 \pm 2,7$
Opseg vrata (cm)	$42,4 \pm 1,9$
Opseg struka (cm)	$100,7 \pm 7,0$
ESS zbroj	$9,9 \pm 3,8$
AHI (epizoda/h)	$22,9 \pm 5,9$
Protruzija donje čeljusti (mm)	$7,0 \pm 1,6$
Protruzija donje čeljusti (%)	$68,8 \pm 5,1$

Podaci su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija osim dobi (medijan i raspon). ITM (indeks tjelesne mase), ESS (Epworthova ljestvica pospanosti), AHI (indeks apneja/hipopneja).

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

Glavni ishodi liječenja bolesnika s blagom i umjerenom opstrukcijskom apnejom tijekom spavanja MAD-om tijekom godine dana u ovom dijelu istraživanja bili su:

1. Promjene polisomnografskih parametara: indeks apneja/hipopneja (engl. *Apnea-Hypopnea Index*, AHI), indeks zasićenja hemoglobina kisikom (engl. *Oxygen Desaturation Index*, ODI) koji je definiran kao broj epizoda značajnih smanjenja saturacije hemoglobina kisikom tijekom jednog sata spavanja, te ukupno trajanje 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 pokazatelja elastičnosti arterijske stijenke (brzina pulsog vala, augmentacijski indeks, centralni sistolički tlak) dobiveni pomoću uređaja SphygmoCor.

Potpuno uspješno liječenje MAD-om bilo je definirano kao postignuta vrijednost  $AHI < 5$  dok je smanjenje  $AHI \geq 50\%$  u odnosu na početnu vrijednost smatrano djelomično uspješnim liječenjem. Klinički značajnim smatralo se potpuno i djelomično uspješno liječenje. U bolesnika u kojih se AHI nije smanjio za više od 50% liječenje MAD-om nije bilo uspješno (tbl. 6).

**Tablica 6.** Uspješnost liječenja MAD-om u bolesnika s OSA-om nakon godine dana

AHI na početku liječenja	Uspješnost liječenja N (%)		
	AHI < 5 Potpuno uspješno liječenje	Smanjenje AHI $\geq 50\%$ Djelomično uspješno liječenje	Smanjenje AHI < 50% Neuspješno liječenje
22,9±5,9 (epizoda/h)	4 (27)	11 (73)	4 (27)

Vrijednosti su izražene kao srednja vrijednost ± standardna devijacija ili kao cijeli broj i postotak. AHI (indeks apneja/hipopneja).

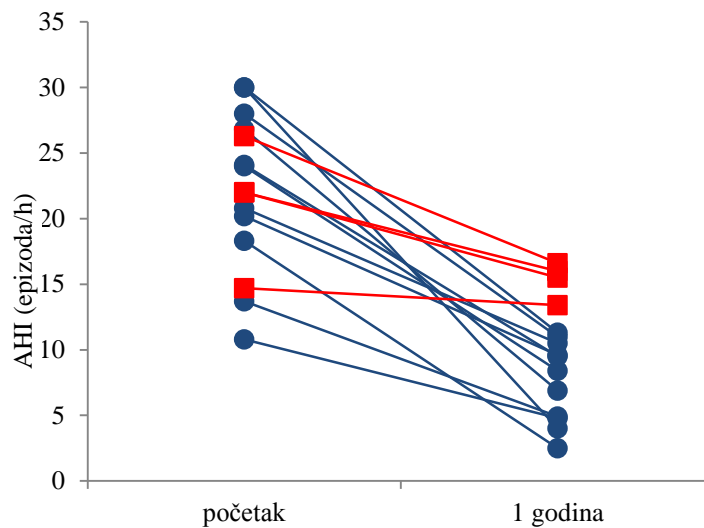
Nakon 3 mjeseca i godine dana istraživanja provedeni su kontrolni pregledi. Bolesnicima je napravljeno cjelonoćno snimanje u Centru za medicinu spavanja Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu s udlagom u ustima na istom uređaju na kojem su bili snimljeni na početku istraživanja. Gotovo svi respiracijski pokazatelji OSA-e značajno su se poboljšali nakon 3 mjeseca i nakon godine dana liječenja MAD-om. AHI se smanjio od  $22,9 \pm 5,9$  (95% CI, 18,87–25,36) na  $11,2 \pm 4,9$  (95% CI, 9,25–14,33) epizoda/h nakon 3 mjeseca, te  $9,7 \pm 4,5$  (95% CI, 7,18–12,14) epizoda/h nakon godine dana korištenja MAD-a (tbl. 7). Individualne promjene AHI u svakog pojedinog bolesnika prije i nakon godine dana uporabe MAD-a prikazane su na Slici 18. U 73% bolesnika AHI se smanjio  $\geq 50\%$ , dok je AHI  $< 10$  postiglo 53% bolesnika, a AHI  $< 5$  27% bolesnika. Učinkovitost spavanja procijenjena tijekom polisomnografskog snimanja poboljšala se sa  $78,5 \pm 17,3\%$  na početku istraživanja na  $85,9 \pm 10,5\%$  nakon godine dana liječenja MAD-om ( $P=0,437$ ). Podaci o učinkovitosti spavanja bili su dostupni za 9 bolesnika (60%).

**Tablica 7.** Osnovna obilježja i pokazatelji cjelonoćnog snimanja bolesnika s OSA-om na početku istraživanja, nakon 3 mjeseca i godine dana liječenja MAD-om (Vrijednosti su prikazane kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija)

Odrednica	Početak liječenja (n=15)	Nakon 3 mjeseca (n=15)	Nakon godine dana (n=15)	P*
ITM (kg/m <sup>2</sup> )	28,1 $\pm$ 2,7	28,0 $\pm$ 2,7	27,9 $\pm$ 2,7	0,242
Opseg struka (cm)	100,7 $\pm$ 7,0	100,4 $\pm$ 7,7	100,3 $\pm$ 7,1	0,566
Opseg vrata (cm)	42,4 $\pm$ 1,9	42,4 $\pm$ 1,9	42,2 $\pm$ 1,8	0,433
AHI (epizoda/h)	22,9 $\pm$ 5,9	11,2 $\pm$ 4,9	9,7 $\pm$ 4,5	<0,001
Prosječna SpO <sub>2</sub> (%)	95,0 $\pm$ 1,7	95,0 $\pm$ 1,1	95,0 $\pm$ 1,1	0,550
Najniža SpO <sub>2</sub> (%)	83,6 $\pm$ 5,5	86,0 $\pm$ 6,0	87,6 $\pm$ 6,2	0,047
ODI (epizoda/h)	13,9 $\pm$ 6,8	6,3 $\pm$ 3,9	7,8 $\pm$ 6,2	0,009
Vrijeme hrkanja (min)	225,8 $\pm$ 172,5	143,0 $\pm$ 168,5	132,4 $\pm$ 139,4	0,007

\*ANOVA za ponavljana mjerenja uz Bonferroni post-hoc korekciju.

ITM (indeks tjelesne mase), AHI (indeks apneja/hipopneja), SpO<sub>2</sub> (zasićenost krvi kisikom), ODI (desaturacijski indeks).



**Slika 18.** Individualne promjene AHI u bolesnika s OSA-om nakon godine dana liječenja MAD-om. Bolesnici koji su uspješno liječeni po ranije navedenim kriterijima (AHI < 5 i smanjenje AHI  $\geq$  50%) prikazani su plavim krugom (●), a oni koji nisu uspješno liječeni (smanjenje AHI < 50%) prikazani su crvenim kvadratićem (■).

Svi bolesnici donijeli su uredno ispunjeni „Dnevnik spavanja“ nakog godine dana uporabe MAD-a. Subjektivna suradljivost bila je  $6,3 \pm 1,5$  h/noć u  $81,3 \pm 10,7\%$  dana tijekom godine dana. Bolesnici koji su koristili MAD najmanje 4 sata tijekom najmanje 70% noći smatrali su se redovitim korisnicima (78, 94, 95, 116). Redovitih korisnika bilo je 13 (87%) dok su 2 bolesnika (13%) bili neredoviti korisnici.

Razina glukoze u plazmi natašte značajno se smanjila u bolesnika s OSA-om nakon godine dana liječenja MAD-om (od  $5,3 \pm 0,5$  mmol/l, 95% CI, 4,9–5,6, na  $4,9 \pm 0,5$  mmol/l, 95% CI, 4,6–5,2,  $P < 0,001$ ), kao i razina inzulina u plazmi natašte (od  $14,1 \pm 7,8$   $\mu$ j/ml, 95% CI, 9,8–18,4, na  $10,9 \pm 6,4$   $\mu$ j/ml, 95% CI, 7,3–14,4,  $P < 0,05$ ). HOMA-IR, korišten za procjenu inzulinske rezistencije, također se značajno smanjio nakon godine dana liječenja MAD-om. Vrijednosti OGTT testa nisu se značajno mijenjale tijekom istraživanja (tbl. 8). Vrijednosti upalnih čimbenika u krvi smanjile su se nakon godine dana liječenja MAD-om, ali samo su vrijednosti fibrinogena bile statistički značajno niže nakon godine dana liječenja MAD-om (tbl. 8).

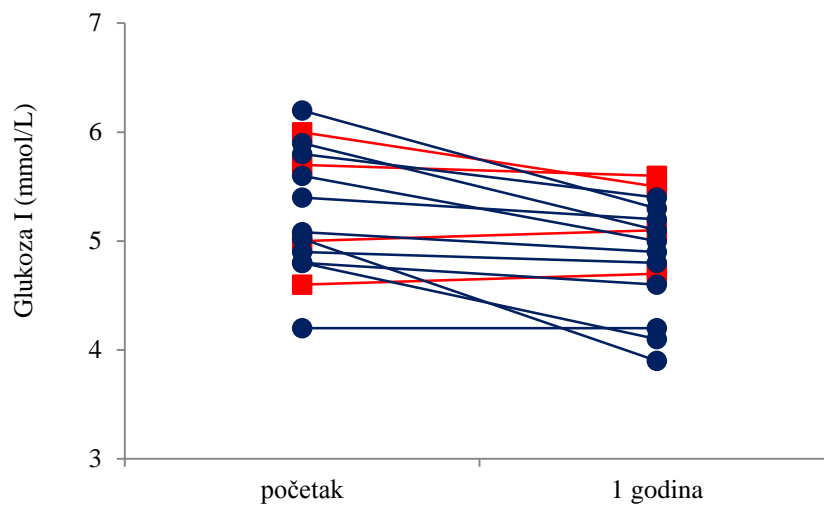
**Tablica 8.** Metabolički pokazatelji u bolesnika s OSA-om na početku istraživanja, nakon 3 mjeseca i godine dana liječenja MAD-om (Vrijednosti su prikazane kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija.)

Odrednica	Početak liječenja (n=15)	Nakon 3 mjeseca (n=15)	Nakon godine dana (n=15)	P*
CRP, mg/l	2,4 $\pm$ 2,1	2,2 $\pm$ 1,9	2,1 $\pm$ 1,8	0,675
Fibrinogen, g/l	3,4 $\pm$ 0,7	3,2 $\pm$ 0,4	3,0 $\pm$ 0,9	0,016
Trigliceridi, mmol/l	1,4 $\pm$ 0,8	1,9 $\pm$ 1,9	1,4 $\pm$ 0,8	0,355
Kolesterol, mmol/l	5,7 $\pm$ 1,2	5,8 $\pm$ 1,2	5,5 $\pm$ 1,0	0,659
HDL kolesterol, mmol/l	1,3 $\pm$ 0,3	1,3 $\pm$ 0,3	1,4 $\pm$ 0,3	0,953
LDL kolesterol, mmol/l	3,6 $\pm$ 1,1	3,8 $\pm$ 1,0	3,3 $\pm$ 0,8	0,345
Kortizol, nmol/l	386,8 $\pm$ 165,6	381,9 $\pm$ 162,0	376,3 $\pm$ 123,6	0,525
Inzulin I, $\mu$ j/ml	14,1 $\pm$ 7,8	11,2 $\pm$ 7,1	10,9 $\pm$ 6,4	<0,001
Inzulin II, $\mu$ j/ml	71,1 $\pm$ 55,5	79,8 $\pm$ 72,9	66,0 $\pm$ 74,4	0,690
HbA1c, %	5,5 $\pm$ 0,3	5,4 $\pm$ 0,3	5,4 $\pm$ 0,4	0,589
Glukoza I, mmol/l	5,3 $\pm$ 0,6	5,0 $\pm$ 0,4	4,9 $\pm$ 0,5	0,002
Glukoza II, mmol/l	5,9 $\pm$ 1,5	6,2 $\pm$ 2,2	5,9 $\pm$ 2,3	0,765
HOMA-IR	3,3 $\pm$ 1,8	2,5 $\pm$ 1,6	2,4 $\pm$ 1,4	<0,001

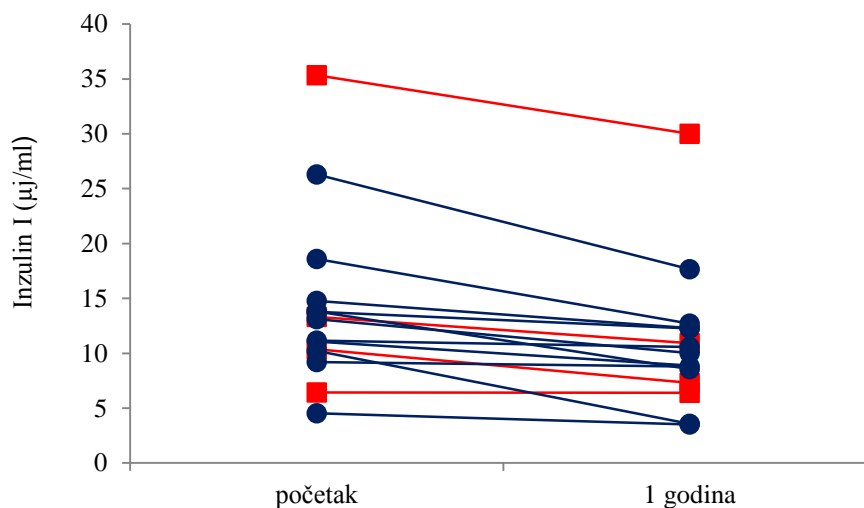
\*ANOVA za ponavljana mjerenja uz Bonferroni post-hoc korekciju.

CRP (C-reaktivni plazma protein), HDL (lipoprotein visoke gustoće), LDL (lipoprotein niske gustoće), HbA1c (glikozilirani hemoglobin A1c), HOMA-IR (procjena modela homeostaze). Glukoza I i inzulin I mjereni su natašte, a glukoza II i inzulin II 120 min nakon oralnog opterećenja glukozom.

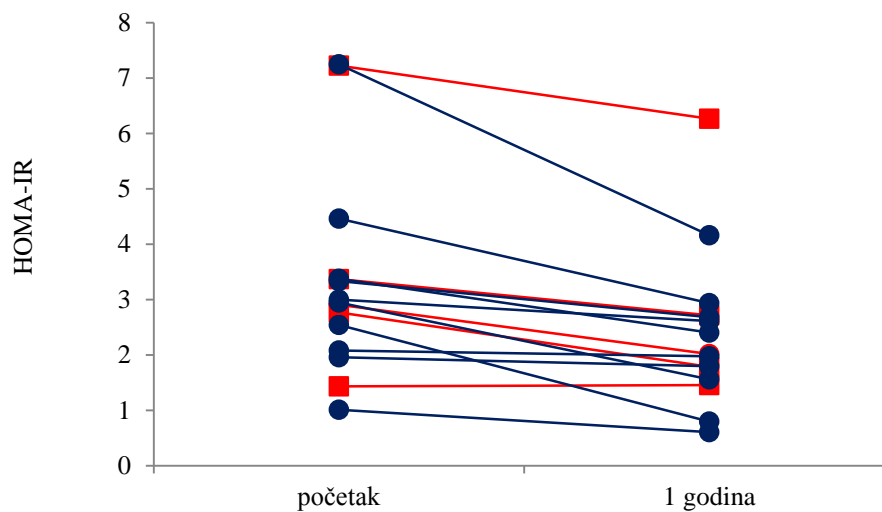
Individualne promjene u metabolizmu glukoze u bolesnika s OSA-om nakon godine dana liječenja MAD-om prikazane su na sl. 19a, 19b i 19c.



**Slika 19a.** Utjecaj liječenja MAD-om na individualne vrijednosti glukoze u plazmi natašte prije početka liječenja i nakon godine dana liječenja MAD-om. Bolesnici koji su uspješno liječeni po ranije navedenim kriterijima ( $AHI < 5$  i smanjenje  $AHI \geq 50\%$ ) prikazani su plavim krugom (●), a oni koji nisu uspješno liječeni (smanjenje  $AHI < 50\%$ ) prikazani su crvenim kvadratićem (■). Glukoza I (glukoza u plazmi natašte).



**Slika 19b.** Utjecaj liječenja MAD-om na individualne vrijednosti inzulina u plazmi natašte prije početka liječenja i nakon godine dana liječenja MAD-om. Bolesnici koji su uspješno liječeni po ranije navedenim kriterijima ( $AHI < 5$  i smanjenje  $AHI \geq 50\%$ ) prikazani su plavim krugom (●), a oni koji nisu uspješno liječeni (smanjenje  $AHI < 50\%$ ) prikazani su crvenim kvadratićem (■). Inzulin I (inzulin u plazmi natašte).



**Slika 19c.** Utjecaj liječenja MAD-om na individualne vrijednosti HOMA-IR prije početka liječenja i nakon godine dana liječenja MAD-om. Bolesnici koji su uspješno liječeni po ranije navedenim kriterijima (AHI < 5 i smanjenje AHI  $\geq$  50%) prikazani su plavim krugom (●), a oni koji nisu uspješno liječeni (smanjenje AHI < 50%) prikazani su crvenim kvadratićem (■). HOMA-IR (model procjene inzulinske rezistencije).

Utjecaj liječenja MAD-om na pokazatelje elastičnosti arterijske stijenke, nezavisni pokazatelj rizika za kardiovaskularne bolesti, i arterijski tlak u bolesnika s OSA-om tijekom godine dana prikazan je u tbl. 9. Sistolički i dijastolički arterijski tlak nisu se značajno smanjili dok se centralni sistolički arterijski tlak, jedan od nezavisnih pokazatelja kardiovaskularnog rizika (40, 55, 57, 122) smanjio gotovo do razine statističke značajnosti (od  $123,7 \pm 14,4$  mm Hg, 95% CI, 115,7–131,7, na  $117,7 \pm 18,9$  mm Hg, 95% CI, 107,3–128,2,  $P=0,07$ ). Brzina pulsog vala, pokazatelj elastičnosti arterijske stijenke, značajno se smanjila nakon godine dana liječenja MAD-om (od  $9,3 \pm 1,9$  m/s, 95% CI, 8,2–10,4, na  $8,1 \pm 1,7$  m/s, 95% CI, 7,2–9,1,  $P<0,05$ ).

**Tablica 9.** Promjene pokazatelja elastičnosti arterijske stijenke i arterijskog tlaka u bolesnika s OSA-om na početku, te nakon 3 mjeseca i godine dana liječenja MAD-om (Sve vrijednosti prikazane su kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija.)

Odrednica	Početak liječenja (n=15)	Nakon 3 mjeseca (n=15)	Nakon godine dana (n=15)	<i>P</i> *
SBP, mm Hg	129,2 $\pm$ 13,3	127,3 $\pm$ 11,9	124,5 $\pm$ 17,1	0,143
DBP, mm Hg	77,9 $\pm$ 8,2	76,4 $\pm$ 7,5	75,2 $\pm$ 9,2	0,195
cSBP, mm Hg	123,7 $\pm$ 14,4	121,1 $\pm$ 13,3	117,7 $\pm$ 18,9	0,07
Frekvencija srca, otkucaja/min	68,9 $\pm$ 14,5	69,67 $\pm$ 13,2	70,6 $\pm$ 12,7	0,396
pAIx, %	-18,9 $\pm$ 22,0	-20,0 $\pm$ 23,9	-24,6 $\pm$ 25,4	0,303
cAIx, %	24,3 $\pm$ 9,6	23,4 $\pm$ 9,9	22,6 $\pm$ 9,6	0,474
PWV, m/s	9,3 $\pm$ 1,9	9,0 $\pm$ 1,8	8,1 $\pm$ 1,7	0,004

\*ANOVA za ponavljana mjerenja uz Bonferroni post-hoc korekciju  
SBP (sistolčki arterijski tlak), DBP (dijastolički arterijski tlak), cSBP (centralni sistolički arterijski tlak), pAIx (periferni augmentacijski indeks), cAIx (centralni augmentacijski indeks), PWV (brzina pulsno vala).

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

Glavni ishodi liječenja bolesnika s blagom i umjerenom opstrukcijskom apnejom tijekom spavanja MAD-om tijekom godine dana u ovom dijelu istraživanja bili su:

1. Promjene odrednica CRD serije za procjenu kognitivnih i psihomotoričkih funkcija
2. Utjecaj liječenja na kvalitetu života procijenjen korištenjem upitnika SF-36
3. Utjecaj liječenja na prekomjernu dnevnu pospanost procijenjen Epworthovom ljestvicom pospanosti

U ovom dijelu istraživanja uključeni su i zdravi ispitanici koji su činili povijesnu referentnu skupinu. Njihova osnovna obilježja nisu se značajno razlikovala od bolesnika s OSA-om, osim u procjeni rizika za OSA-u i prekomjernoj dnevnoj pospanosti (tbl. 10).



**Tablica 10.** Demografske značajke bolesnika s OSA-om (n=15) i zdravih ispitanika iz povijesne referentne skupine (n=15)

Obilježje*	Bolesnici s OSA (n=15)	Povijesna referentna skupina (n=15)	P†
Dob (godine)	55 (32-65)	53 (31-65)	0,917
Visina (cm)	180,0±7,2	182,0±8,0	0,648
Masa (kg)	90,9±8,3	93,7±10,6	0,561
ITM (kg/m <sup>2</sup> )	28,1±2,7	28,4±2,9	0,967
ESS zbroj	9,9±3,8	6,7±2,9	0,099

\*Vrijednosti su prikazane kao srednja vrijednost ± standardna devijacija osim dobi (medijan i raspon).

†Mann-Whitney *U* test; ITM (indeks tjelesne mase) ESS (Epworthova ljestvica pospanosti).

Rezultati ove studije pokazali su razlike među pojedinim pokazateljima kognitivnih i psihomotoričkih funkcija tijekom rješavanja testova CRD serije između bolesnika s OSA-om i ispitanika iz povijesne referentne skupine. TTST i MinT trajali su dulje u bolesnika s OSA-om, za jednostavne (CRD 311) i složene (CRD 11 i CRD 411) testove. Broj pogrešaka tijekom rješavanja složenih testova bio je sličan u obje skupine ispitanika. Usporedba pokazatelja rješavanja testova CRD serije između bolesnika s OSA-om i ispitanika iz povijesne referentne skupine prikazana je u tbl. 11.

**Tablica 11.** Pokazatelji kognitivnih i psihomotoričkih funkcija tijekom rješavanja CRD testova u bolesnika s OSA-om na početku istraživanja i ispitanika povijesne referentne skupine (Vrijednosti su prikazane kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija.)

Test	Pokazatelj	Bolesnici s OSA (n=15)	Povijesna referentna skupina (n=15)	P*
Razlikovanje položaja svjetlosnih signala (CRD 311)	MinT (s)	0,43 $\pm$ 0,06	0,40 $\pm$ 0,06	0,309
	TTST (s)	36,72 $\pm$ 5,34	33,65 $\pm$ 5,35	0,126
	TE	0	0	0,999
Jednostavni matematički zadatci (CRD 11)	MinT (s)	2,64 $\pm$ 0,74	2,29 $\pm$ 0,58	<0,001
	TTST (s)	155,36 $\pm$ 60,82	132,83 $\pm$ 32,94	<0,001
	TE	3 (0-7)	3 (1-6)	0,755
Složena psihomotorička reakcija (CRD 411)	MinT (s)	0,59 $\pm$ 0,18	0,56 $\pm$ 0,13	0,756
	TTST (s)	47,87 $\pm$ 14,94	45,95 $\pm$ 13,91	0,902
	TE	12 (0-34)	11 (1-29)	0,319

\*Mann-Whitney *U* test.

TTST (ukupno vrijeme rješavanja pojedinog testa), MinT (najkraće vrijeme potrebno za rješavanje jednog zadatka u pojedinom testu), TE (broj pogrešaka tijekom rješavanja pojedinog testa).

Rezultati rješavanja pojedinog testa CRD serije pokazali su poboljšanje kognitivnih i psihomotoričkih funkcija u bolesnika s OSA-om nakon liječenja MAD-om u usporedbi s početnim vrijednostima (tbl. 12). Ukupno vrijeme rješavanja testa i najkraće vrijeme potrebno za rješavanje jednog zadatka u testovima CRD 311 i CRD 11 značajno se smanjilo nakon godine dana liječenja MAD-om, dok se u testu CRD 411 MinT smanjilo značajno ( $P=0,014$ ), a TTST se smanjilo ali nije doseglo statističku značajnost ( $P=0,078$ ). Broj pogrešaka tijekom rješavanja testova nije se značajno mijenjao tijekom trajanja istraživanja. Nije bilo značajne razlike između početnih vrijednosti i onih nakon 3 mjeseca liječenja MAD-om.

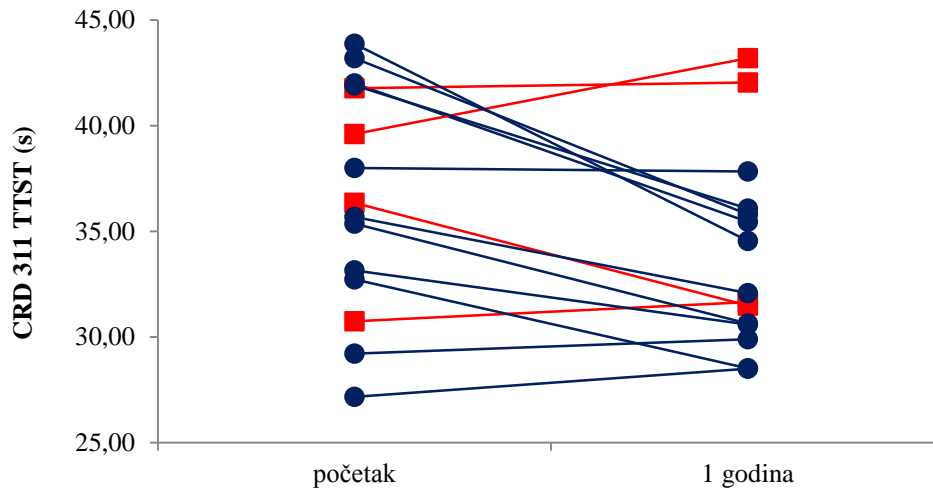
**Tablica 12.** Pokazatelji kognitivnih i psihomotoričkih funkcija tijekom rješavanja CRD testova u bolesnika s OSA-om na početku istraživanja, nakon 3 mjeseca i godine dana liječenja MAD-om (Vrijednosti su prikazane kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija.)

Test	Pokazatelj	Početak liječenja (n=15)	Nakon 3 mjeseca (n=15)	Nakon godine dana (n=15)	<i>P</i> *
Razlikovanje položaja svjetlosnih signala (CRD 311)	MinT (s)	0,43 $\pm$ 0,06	0,42 $\pm$ 0,06	0,41 $\pm$ 0,05	0,039
	TTST(s)	36,72 $\pm$ 5,34	35,52 $\pm$ 4,25	33,89 $\pm$ 4,55	0,011
	TE	0	0	0	0,999
Jednostavni matematički zadatci (CRD 11)	MinT (s)	2,64 $\pm$ 0,74	2,46 $\pm$ 0,65	2,31 $\pm$ 0,48	0,01
	TTST (s)	155,36 $\pm$ 60,82	148,98 $\pm$ 60,82	137,09 $\pm$ 43,16	0,026
	TE	3 (0-7)	2 (0-14)	2 (0-7)	0,473
Složena psihomotorička reakcija (CRD 411)	MinT (s)	0,59 $\pm$ 0,18	0,55 $\pm$ 0,11	0,51 $\pm$ 0,13	0,014
	TTST (s)	47,87 $\pm$ 14,94	47,43 $\pm$ 19,42	41,74 $\pm$ 19,57	0,078
	TE	12 (0-34)	11 (3-59)	12 (3-41)	0,935

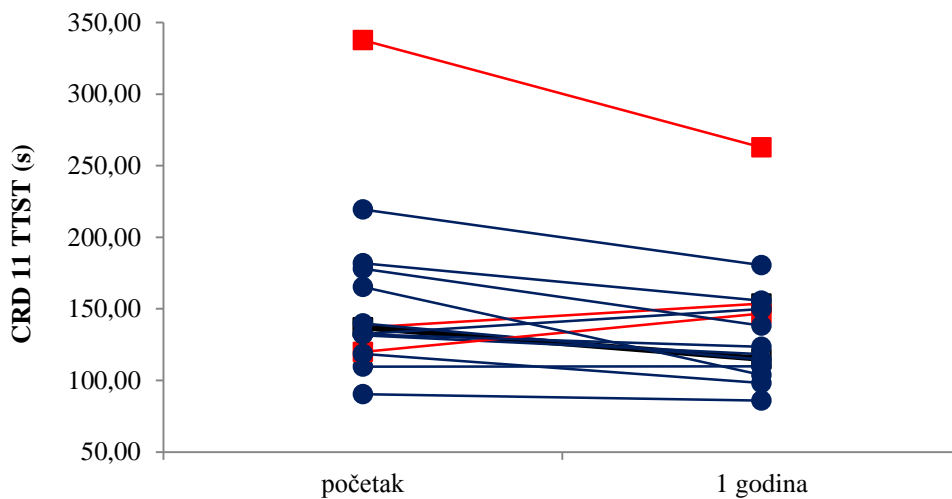
\*ANOVA za ponavljana mjerenja uz Bonferroni post-hoc korekciju.

TTST (ukupno vrijeme rješavanja pojedinog testa), MinT (najkraće vrijeme potrebno za rješavanje jednog zadatka u pojedinom testu), TE (broj pogrešaka tijekom rješavanja pojedinog testa).

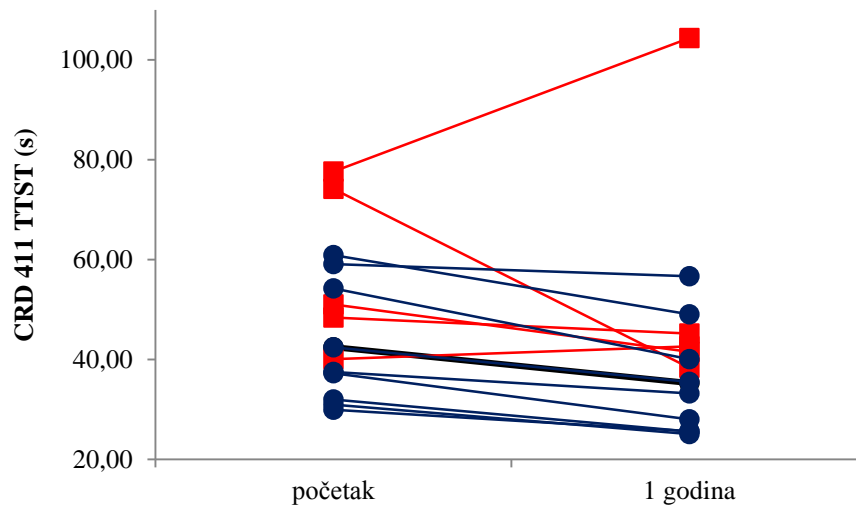
Individualne vrijednosti ukupnog vremena rješavanja pojedinog testa na početku istraživanja i nakon godine dana liječenja MAD-om prikazane su na sl. 20a, 20b i 20c, a vrijednosti najkraćeg vremena potrebnog za rješavanje jednog zadatka u pojedinom testu na sl. 21a, 21b i 21c.



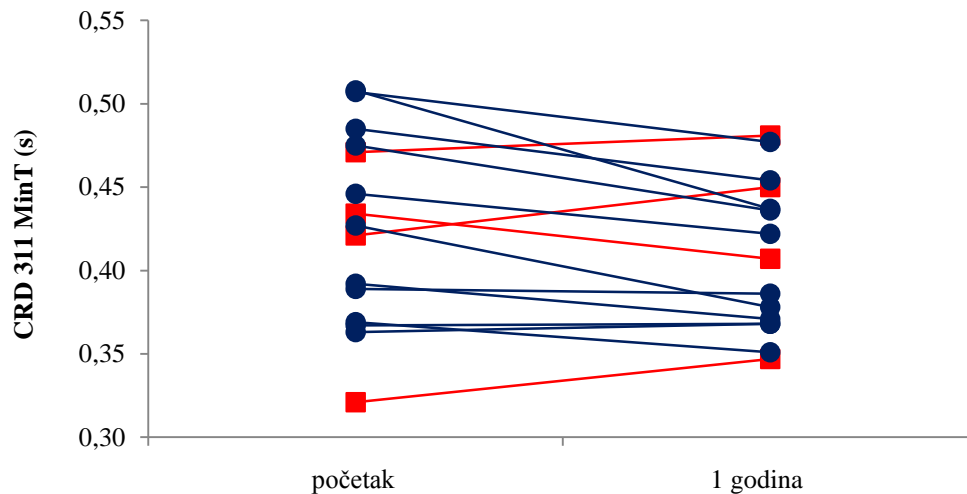
**Slika 20a.** Utjecaj liječenja MAD-om na individualne vrijednosti TTST na CRD 311 testu prije početka liječenja i nakon godine dana liječenja MAD-om. Bolesnici koji su uspješno liječeni po ranije navedenim kriterijima ( $AHI < 5$  i smanjenje  $AHI \geq 50\%$ ) prikazani su plavim krugom (●), a oni koji nisu uspješno liječeni (smanjenje  $AHI < 50\%$ ) prikazani su crvenim kvadratićem (■).



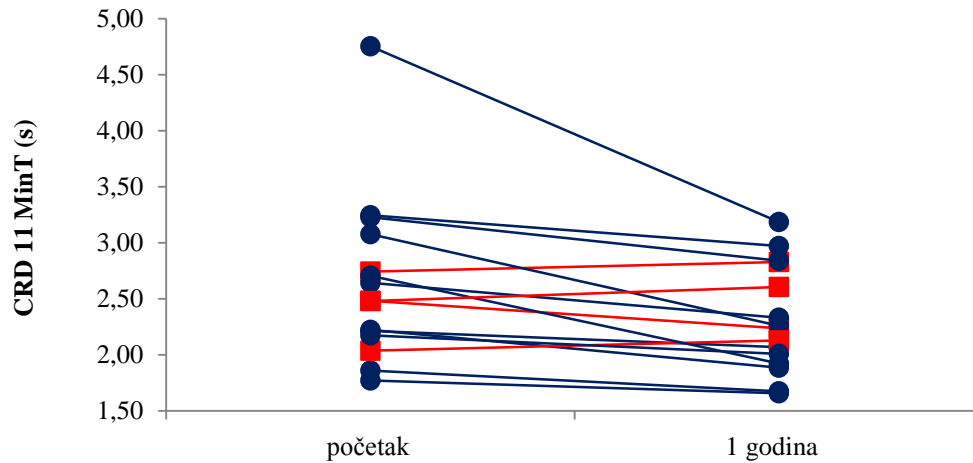
**Slika 20b.** Utjecaj liječenja MAD-om na individualne vrijednosti TTST na CRD 11 testu prije početka liječenja i nakon godine dana liječenja MAD-om. Bolesnici koji su uspješno liječeni po ranije navedenim kriterijima ( $AHI < 5$  i smanjenje  $AHI \geq 50\%$ ) prikazani su plavim krugom (●), a oni koji nisu uspješno liječeni (smanjenje  $AHI < 50\%$ ) prikazani su crvenim kvadratićem (■).



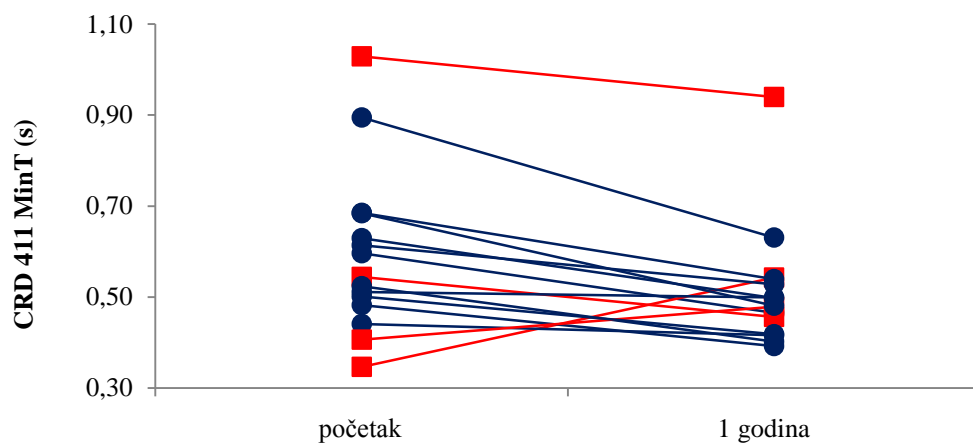
**Slika 20c.** Utjecaj liječenja MAD-om na individualne vrijednosti TTST na CRD 411 testu prije početka liječenja i nakon godine dana liječenja MAD-om. Bolesnici koji su uspješno liječeni po ranije navedenim kriterijima ( $AHI < 5$  i smanjenje  $AHI \geq 50\%$ ) prikazani su plavim krugom (●), a oni koji nisu uspješno liječeni (smanjenje  $AHI < 50\%$ ) prikazani su crvenim kvadratićem (■).



**Slika 21a.** Utjecaj liječenja MAD-om na individualne vrijednosti MinT na CRD 311 testu prije početka liječenja i nakon godine dana liječenja MAD-om. Bolesnici koji su uspješno liječeni po ranije navedenim kriterijima ( $AHI < 5$  i smanjenje  $AHI \geq 50\%$ ) prikazani su plavim krugom (●), a oni koji nisu uspješno liječeni (smanjenje  $AHI < 50\%$ ) prikazani su crvenim kvadratićem (■).



**Slika 21b.** Utjecaj liječenja MAD-om na individualne vrijednosti MinT na CRD 11 testu prije početka liječenja i nakon godine dana liječenja MAD-om. Bolesnici koji su uspješno liječeni po ranije navedenim kriterijima ( $AHI < 5$  i smanjenje  $AHI \geq 50\%$ ) prikazani su plavim krugom (●), a oni koji nisu uspješno liječeni (smanjenje  $AHI < 50\%$ ) prikazani su crvenim kvadratićem (■).



**Slika 21c.** Utjecaj liječenja MAD-om na individualne vrijednosti MinT na CRD 411 testu prije početka liječenja i nakon godine dana liječenja MAD-om. Bolesnici koji su uspješno liječeni po ranije navedenim kriterijima ( $AHI < 5$  i smanjenje  $AHI \geq 50\%$ ) prikazani su plavim krugom (●), a oni koji nisu uspješno liječeni (smanjenje  $AHI < 50\%$ ) prikazani su crvenim kvadratićem (■).

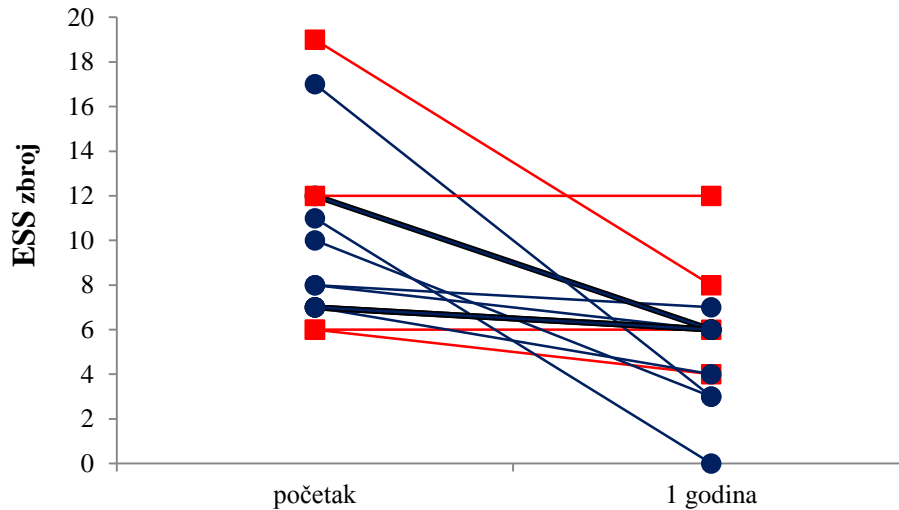
Nije pronađena značajna povezanost između poboljšanja pokazatelja kognitivnih i psihomotoričkih funkcija u bolesnika s OSA-om i promjena u AHI, ODI i ESS zbroju nakon liječenja MAD-om (tbl. 13).

**Tablica 13.** Pearsonov koeficijent korelacije između promjena u pokazateljima uspješnosti rješavanja CRD testova i promjena u AHI, ODI i ESS zbroju

		$\Delta$ AHI		$\Delta$ ODI		$\Delta$ ESS	
		r	P	r	P	r	P
<b>CRD 311</b>	$\Delta$ TTST (s)	0,219	0,431	-0,001	0,996	-0,139	0,621
	$\Delta$ MinT (s)	0,468	0,127	0,481	0,164	-0,119	0,671
<b>CRD 11</b>	$\Delta$ TTST (s)	-0,284	0,306	-0,311	0,258	0,159	0,569
	$\Delta$ MinT (s)	-0,248	0,374	-0,127	0,652	0,281	0,31
<b>CRD 411</b>	$\Delta$ TTST (s)	0,029	0,916	-0,130	0,644	-0,469	0,178
	$\Delta$ MinT (s)	-0,183	0,515	-0,364	0,182	-0,028	0,921

TTST (ukupno vrijeme rješavanja pojedinog testa), MinT (najkraće vrijeme potrebno za rješavanje jednog zadatka u pojedinom testu), TE (broj pogrešaka tijekom rješavanja pojedinog testa), AHI (indeks apneja/hipopneja), ODI (desaturacijski indeks), ESS (Epworthova ljestvica pospanosti).

Prekomjerna dnevna pospanost mjerena s pomoću Epworthove ljestvice pospanosti, značajno se smanjila već nakon 3 mjeseca liječenja MAD-om ( $9,9 \pm 3,8$ , 95% CI, 7,7–12,1, na  $6,0 \pm 3,2$ , 95% CI, 4,7–7,5,  $P < 0,05$ ), kao i nakon godine dana liječenja u usporedbi s početnom vrijednosti ( $9,9 \pm 3,8$  na  $6,0 \pm 2,8$ , 95% CI, 4,1–7,0,  $P < 0,05$ ). Od 15 uključenih ispitanika njih 7 (47%) imalo je prekomjernu dnevnu pospanost (ESS > 10) na početku istraživanja; u 86% tih ispitanika prekomjerna dnevna pospanost smanjila se nakon liječenja MAD-om (tbl. 14). Individualne vrijednosti ESS zbroja na početku istraživanja i nakon godine dana liječenja MAD-om prikazane su na Slici 22.



**Slika 22.** Utjecaj liječenja MAD-om na individualne vrijednosti ESS zbroja koji pokazuje prekomjernu pospanost prije početka liječenja i nakon godine dana liječenja MAD-om. Bolesnici koji su uspješno liječeni po ranije navedenim kriterijima ( $AHI < 5$  i smanjenje  $AHI \geq 50\%$ ) prikazani su plavim krugom (●), a oni koji nisu uspješno liječeni (smanjenje  $AHI < 50\%$ ) prikazani su crvenim kvadratićem (■).

Subjektivni osjećaj zdravlja, kako je pokazao upitnik o kvaliteti života SF-36, u bolesnika s OSA-om poboljšao se u 3 domene (društveno funkcioniranje, percepcija općeg zdravlja i kategorija koja procjenjuje zdravstvene promjene tijekom određenog vremenskog razdoblja liječenja) nakon godine dana liječenja MAD-om u usporedbi s početnim vrijednostima (tbl. 14).



**Tablica 14.** Prekomjerna dnevna pospanost i kvaliteta života/subjektivna procjena zdravlja u bolesnika s OSA-om na početku istraživanja te nakon 3 mjeseca i godine dana liječenja MAD-om (Vrijednosti su prikazane kao srednja vrijednost ± standardna devijacija.)

	Početak liječenja (n=15)	Nakon 3 mjeseca (n=15)	Nakon godine dana (n=15)	<i>P</i> *
<i>Prekomjerna dnevna pospanost</i>				
ESS zbroj	9,9 ± 3,8	6,0 ± 3,2	6,0 ± 2,8	0,002
<i>Upitnik o kvaliteti života SF-36 – kategorije</i>				
Tjelesno funkcioniranje	78,7±21,4	76,3±21,2	78,8±16,5	0,982
Tjelesna ograničenja	70,0±41,4	76,7±38,3	83,3±36,2	0,318
Emocionalna ograničenja	84,4±30,5	86,7±30,3	84,4±33,0	0,892
Vitalnost	61,7±16,2	62,0±19,5	65,3±15,2	0,289
Psihičko zdravlje	72,8±13,9	68,8±17,9	70,1±16,6	0,379
Društveno funkcioniranje	66,7±25,7	78,3±22,9	81,7±17,6	0,031
Tjelesni bolovi	68,7±25,7	75,0±28,2	75,2±23,3	0,34
Percepcija općeg zdravlja	57,3±16,8	61,3±17,3	64,7±17,8	0,018
Zdravstvene promjene nakon liječenja MAD-om	48,3±17,6	58,3±15,4	65,0±15,8	0,019
Zajedničke mjere tjelesnog zdravlja (PCS)	47,1±8,6	49,1±9,5	50,6±6,9	0,745
Zajedničke mjere psihičkog zdravlja (MCS)	48,9±7,2	48,8±8,2	49,6±9,4	0,153

\*ANOVA za ponavljana mjerenja uz Bonferroni post-hoc korekciju.

ESS (Epworthova ljestvica pospanosti), MCS (zajedničke mjere psihičkog zdravlja), PCS (zajedničke mjere tjelesnog zdravlja).

## 5. RASPRAVA

### 5.1. ISTRAŽIVANJE 1 - Utjecaj liječenja intraoralnom udlagom na elastičnost arterijske stijenke i metabolizam glukoze u bolesnika s blagom i umjerenom opstruktivskom apnejom tijekom spavanja

Ovo istraživanje dokazalo je učinkovitost liječenja MAD-om u bolesnika s blagom i umjerenom OSA-om. U ovom dijelu disertacije dokazali smo povoljan učinak liječenja MAD-om na elastičnost arterijske stijenke, nezavisnog čimbenika rizika za kardiovaskularne bolesti, u bolesnika s blagom i umjerenom OSA-om. Nadalje, razina glukoze i inzulina u plazmi natašte te HOMA-IR značajno su se smanjili nakon godine dana liječenja MAD-om u bolesnika s blagom i umjerenom OSA-om. Razina upalnog čimbenika fibrinogena u serumu također se smanjila nakon godine dana liječenja MAD-om. Takvi rezultati potvrdili su našu hipotezu kako će liječenje MAD-om smanjiti kardiovaskularne i metaboličke rizične čimbenike u bolesnika s blagom i umjerenom OSA-om.

Rezultati cjelonoćnog snimanja bolesnika s blagom i umjerenom OSA-om pokazali su da se tijekom liječenja MAD-om značajno smanjio AHI, ODI i vrijeme hrkanja, dok se povećala najniža zasićenost hemoglobina kisikom. U 11 od 15 bolesnika (73%) AHI se smanjio  $\geq 50\%$  nakon godine dana liječenja MAD-om. Navedeni rezultati u skladu su s dosadašnjim istraživanjima u kojima se navodi da se u 65% bolesnika AHI smanjio  $\geq 50\%$  nakon liječenja MAD-om (82, 83, 91, 93, 94, 95, 117, 118-124). Prema nešto strožem kriteriju, 53% bolesnika u našoj studiji imalo je AHI  $< 10$  epizoda/h nakon godine dana liječenja MAD-om, što je također u skladu s rezultatima ranijih istraživanja (80, 83, 94, 118, 116, 122-124), dok je samo 4 od 15 bolesnika (27%) postiglo smanjenje AHI  $< 5$  epizoda/h. Unatoč dobroj suradljivosti bolesnika (81%) u našoj studiji, postojala je i rezidualna apneja. U budućim istraživanjima trebalo bi pokušati dokazati koliko rezidualna apneja utječe na kardiovaskularne i metaboličke čimbenike. Phillips i sur. dokazali su da je suradljivost bolesnika koji se liječe MAD-om veća od onih koji koriste CPAP za liječenje OSA-e (40). Njihovi rezultati značajni su za procjenu učinkovitosti liječenja OSA-e. Iako je CPAP učinkovitiji u liječenju respiracijskih pokazatelja OSA-e, osobito u bolesnika s teškom OSA-om, oni su pokazali da je učinkovitost i utjecaj na brojne zdravstvene pokazatelje oba modaliteta liječenja podjednak zbog slabije suradljivosti bolesnika liječenih CPAP-om (40). Takvi rezultati dovode u pitanje današnje kliničke smjernice za liječenje bolesnika s OSA-om prema kojima se MAD preporuča samo bolesnicima s blagom i umjerenom OSA-om, ili

za one bolesnike koji ne žele ili ne mogu koristiti CPAP (31, 85). Rezultati našeg istraživanja koji su pokazali značajno poboljšanje elastičnosti arterijske stijenke i regulacije metabolizma glukoze unatoč rezidualnoj apneji također dovode u pitanje tradicionalne kriterije za procjenu učinkovitosti liječenja MAD-om.

Brzina pulsog vala, neinvazivni pokazatelj elastičnosti arterijske stijenke, značajno se smanjila nakon godine dana liječenja MAD-om u bolesnika s blagom i umjerenom OSA-om. U dosadašnjim istraživanjima dokazano je da je OSA nezavisni pokazatelj elastičnosti arterijske stijenke, čak i u bolesnika bez popratnih kardiovaskularnih bolesti, te da OSA preko brojnih patofizioloških mehanizama djelovanja može smanjiti elastičnost velikih krvnih žila (39, 40, 41, 42, 55). Phillips i sur. pokazali su podjednako poboljšanje elastičnosti arterijske stijenke u bolesnika s OSA-om liječenih CPAP-om i MAD-om (40). Slično su pokazali Trzepizur i sur. koji su dokazali da se nakon 2 mjeseca liječenja bolesnika s OSA-om MAD-om endotelna funkcija poboljšala na sličan način kao i u bolesnika liječenih CPAP-om, iako je liječenje MAD-om bilo manje uspješno u smanjenju AHI i ODI u usporedbi sa CPAP-om (41). Naši rezultati u promjenama elastičnosti arterijske stijenke u bolesnika s blagom i umjerenom OSA-om nakon godine dana liječenja MAD-om u skladu su s ranije objavljenim rezultatima koji značajno utječu na kardiovaskularni rizik i mortalitet (39, 40, 41, 42, 47, 53, 55, 70). Podjednaki učinak liječenja CPAP-om i MAD-om na elastičnost arterijske stijenke i endotelnu funkciju značajno je za kliničku praksu (40).

U našoj studiji razina upalnih pokazatelja u serumu, CRP i fibrinogena, u bolesnika s blagom i umjerenom OSA-om, nije bila povišena na početku istraživanja što bi se moglo objasniti blažim oblicima OSA-e u bolesnika uključenih u studiju. Bolesnici u našoj studiji imali su prekomjernu tjelesnu masu, njihov prosječni ITM bio je  $28,1 \pm 2,7 \text{ kg/m}^2$ . S obzirom da se ITM bolesnika nije mijenjao tijekom godine dana koliko je trajalo istraživanje, a bolesnici nisu provodili dodatne higijensko-dijetetske mjere, smatramo kako promjene tjelesne mase nisu imale učinka na metaboličke i upalne čimbenike. Unatoč tome, uočili smo smanjenje razine fibrinogena u serumu nakon 3 mjeseca i nakon godine dana liječenja MAD-om, što je u skladu s rezultatima China i sur. koji su opisali smanjenje razine fibrinogena u serumu u bolesnika s OSA-om nakon liječenja CPAP-om (69), te Nizankowske-Jedrzejczyk i sur. koji su imali slične rezultate nakon liječenja MAD-om (96). Smanjenje razine fibrinogena u plazmi može doprinijeti boljoj kontroli kardiovaskularnih rizičnih čimbenika u bolesnika s OSA-om (69, 96, 117). Naši rezultati svakako doprinose spoznajama kako

liječenje bolesnika s OSA-om MAD-om može značajno usporiti nastanak sistemske upale koja izravno utječe na nastanak endotelne disfunkcije i ateroskleroze.

Još jedan važan rezultat ove studije je utjecaj liječenja MAD-om na metabolizam glukoze u bolesnika s OSA-om. Dokazali smo kako liječenje MAD-om značajno smanjuje razinu glukoze i inzulina u plazmi natašte, kao i HOMA-IR, nakon godine dana liječenja. Iako bolesnici nisu imali povišenu razinu tih pokazatelja na početku istraživanja, 5 od 15 bolesnika (33%) pokazivali su znakove intolerancije glukoze nakon OGTT testa na početku istraživanja i u vrijeme kontrolnih pregleda, što je izravan pokazatelj pre-dijabetesa. Brojne presječne, kohortne i populacijske studije pokazale su povezanost OSA-e, inzulinske rezistencije i šećerne bolesti tipa 2 (38, 45, 46, 47). Nastanak inzulinske rezistencije i disfunkcija  $\beta$  stanica gušterače najčešće se povezuje s kroničnom intermitentnom hipoksijom koja je jedno od glavnih obilježja OSA-e (38, 45, 46). Kardiovaskularne i metaboličke popratne bolesti razvijaju se u neliječenih bolesnika s OSA-om čak i ukoliko OSA ne napreduje (125), stoga smatramo kako rezultati naše studije podupiru stajalište brojnih autora da se MAD može ponuditi bolesnicima s teškom OSA-om koji se ne mogu naviknuti na liječenje CPAP-om kao zamjensku vrstu liječenja. U bolesnika s OSA-om koji se ne liječe, osim pogoršanja simptoma OSA-e, razvijaju se inzulinska rezistencija i šećerna bolest tipa 2, dislipidemija i brojni drugi metabolički poremećaji koji prethode kardiovaskularnim bolestima, od kojih treba istaknuti akutni infarkt miokarda i moždani udar (38, 40, 45, 53, 55, 117).

### Ograničenja i nedostaci studije

Glavni nedostaci ove studije su relativno mali broj ispitanika i nedostatak kontrolne skupine, no smatrali smo kako bi bilo neetički koristiti bolesnike kao kontrolne ispitanike i ostaviti ih godinu dana bez liječenja, unatoč opisanim brojnim rizičnim čimbenicima OSA-e. To je i temeljni problem drugih istraživanja u kojima se provjerava učinkovitost terapije za OSA-u. Premda u istraživanjima poput ovog postoji opasnost zaključivanja „post hoc – ergo propter hoc“, važno je istaknuti da je dobro poznato kako neliječena OSA napreduje i uzrokuje brojne popratne bolesti i da ne postoje dokazi da se bolesnici s OSA-om mogu spontano izliječiti, bez smanjenja ITM, položajne terapije, korištenja mjera higijene spavanja i slično, što u naših bolesnika nije bio slučaj tijekom ovog istraživanja. Stoga, uz sve mjere opreza u tumačenju rezultata smatramo kako su uočene promjene i izmjereni rezultati studije posljedica liječenja MAD-om.

Kako bismo kompenzirali taj nedostatak naši ispitanici bili su sami sebi kontrola tijekom ove prospektivne kohortne studije s ponavljanim mjerenjima u 3 vremenske točke. Važno je istaknuti da je ovo prvo kohortno istraživanje koje je pratilo ispitanike u vremenskom razdoblju od godine dana. Dodatno ograničenje ove studije je nedostatak podataka o orofaringealnoj procjeni specijaliste otorinolaringologa u bolesnika uključenih u istraživanje. Prohodnost gornjeg dišnog puta može značajno utjecati na uspješnost liječenja MAD-om u bolesnika s OSA-om. Međutim, u naših pacijenata nije bilo značajnih subjektivnih simptoma glede prohodnosti gornjeg dišnog puta, pa smatramo da to ograničenje nije bitno utjecalo na rezultate mjerenja.

## **5.2. ISTRAŽIVANJE 2 - Utjecaj liječenja intraoralnom udlagom na kognitivne i psihomotoričke funkcije, kvalitetu života i prekomjernu dnevnu pospanost u bolesnika s blagom i umjerenom opstrukcijskom apnejom tijekom spavanja**

Rezultati ovog dijela disertacije pokazali su utjecaj liječenja MAD-om na poboljšanje objektivnih pokazatelja kognitivnih i psihomotoričkih funkcija u bolesnika s blagom i umjerenom OSA-om. Osim toga, liječenje MAD-om utjecalo je u tih bolesnika na značajno smanjenje prekomjerne dnevne pospanosti i poboljšanje kvalitete života nakon godine dana liječenja. Dosadašnja istraživanja pokazala su učinkovitost MAD-a na poboljšanje simptoma OSA-e, smanjenje AHI i prekomjerne dnevne pospanosti (82, 83, 91, 93-95, 117-121, 124). Međutim, veliki je znanstveno-istraživački izazov procjena učinkovitosti liječenja MAD-om na druge ishode, kao što su subjektivni osjećaj zdravlja i kvaliteta života.

U ovoj studiji poboljšanje nakon korištenja MAD-a za liječenje OSA-e bilo je vidljivo u brzini, preciznosti i psihičkoj izdržljivosti tijekom strategije rješavanja problema, što se pokazalo u domenama percepcije, konvergentnog mišljenja (konstrukcija i rješavanje jednostavnih matematičkih zadataka) i psihomotoričkih reakcija. Pozornost i opreznost koje su se procjenjivale brojem pogrešaka tijekom rješavanja nekog testa nisu bile promijenjene u usporedbi bolesnika s OSA-om s ispitanicima povijesne referentne skupine, ni nakon liječenja MAD-om, slično kao u studiji Karanovića i sur. (106). Test CRD 11 pokazuje sposobnost konvergentnog mišljenja i sposobnost rješavanja problema u datom vremenskom okviru, te je u korelaciji sa sposobnošću donošenja odluka i rješavanja problema u stresnim situacijama (101, 102). Rezultati rješavanja tog testa (CRD 11) bili su značajno lošiji u

skupini bolesnika s OSA-om u usporedbi s povijesnom referentnom skupinom, na početku ovog istraživanja. S obzirom da usporeno vrijeme reakcije, razmišljanja i odgovora na podražaj može biti povezano s povećanim rizikom za sudjelovanje u prometnim nesrećama i nesrećama na radnom mjestu, potrebno je istaknuti važnost ranog prepoznavanja i liječenja bolesnika s OSA-om (90). Na početku istraživanja nije bilo značajnih razlika između bolesnika s OSA-om i ispitanika iz povijesne referentne skupine prilikom rješavanja druga dva testa, razlikovanja položaja svjetlosnih signala (CRD 311) i složene psihomotoričke reakcije (CRD 411) koji pokazuju sposobnost uočavanja nekog kritičnog trenutka u profesionalnom okruženju (CRD 311) i vođenje složenog koordiniranog djelovanja ruku i nogu prema obrascima svjetlosnih podražaja (CRD 411) (98, 99, 103). Međutim, što se tiče učinkovitosti liječenja MAD-om na kognitivne i psihomotoričke funkcije u bolesnika s OSA-om, njihove su se funkcije poboljšale na oba testa (CRD 311 i CRD 411) nakon liječenja. Skraćivanje vremena potrebnog za rješavanje jednog zadatka, koje je pokazatelj brzine, točnosti i mentalne izdržljivosti može imati veliki značaj jer vrijeme reakcije i psihomotorička brzina imaju presudnu ulogu prilikom upravljanja motornim vozilima što značajno utječe na rizik za nastanak prometnih nezgoda (26-29, 40). Također, smanjena brzina razmišljanja i reakcije može značajno povećati rizik za nastanak profesionalnih nezgoda u radnom okruženju (26-29).

Brojne dosadašnje studije pokazale su bolju učinkovitost CPAP-a u odnosu na MAD, u bolesnika s OSA-om, što bi ujedno moglo biti objašnjenje zašto je duže vremensko razdoblje bilo potrebno za poboljšanje kognitivnih i psihomotoričkih funkcija nakon liječenja MAD-om u našoj studiji nego u dosadašnjim istraživanjima (27, 40, 65, 76, 90). Phillips i sur. pokazali su podjednaki učinak liječenja CPAP-om i MAD-om na neurokognitivne funkcije u bolesnika s OSA-om, unatoč boljoj učinkovitosti CPAP-a u liječenju simptoma OSA-e nakon mjesec dana liječenja (40). Stoga su autori predložili daljnja istraživanja u kojima bi se bolesnike pratilo tijekom dužeg vremenskog razdoblja uz objektivno praćenje suradljivosti tijekom liječenja kako bi se jasno moglo procijeniti koliko rezidualna apneja utječe na ostale zdravstvene pokazatelje (26, 40). Naismith i sur. pokazali su poboljšanje u vremenu reakcije nakon mjesec dana liječenja MAD-om, no nije bilo značajnih promjena u drugim neurokognitivnim funkcijama (26). Barnes i sur. pokazali su poboljšanje samo u brzini izvođenja neke funkcije nakon 3 mjeseca liječenja MAD-om (65). Većina dosadašnjih istraživanja o utjecaju liječenja MAD-om na neurokognitivne funkcije u bolesnika s OSA-om provedene su tijekom kraćeg vremenskog razdoblja. Budući je



veličina učinka u neurokognitivnim istraživanjima uobičajeno mala (26), u našoj studiji odlučili smo pratiti bolesnike kroz duže vremensko razdoblje kako bismo uočili moguća poboljšanja i u drugim domenama neurokognitivnih funkcija, te kako bismo pokušali objasniti kliničku važnost liječenja bolesnika s OSA-om MAD-om.

Prema našim saznanjima ovo je prvo istraživanje u kojem se koristilo CRD seriju za procjenu kognitivnih i psihomotoričkih funkcija u bolesnika s OSA-om pa je bilo teško usporediti naše rezultate s drugima. Unatoč tome, CRD serija koristi se već 40-ak godina što je rezultiralo s nekoliko značajnih znanstvenih istraživanja (102-106, 126-128). Postoji svega nekoliko psiholoških testova pogodnih za ponavljano testiranje istih ispitanika jer ih ispitanici pamte pa nakon više ponavljanja to postaju testovi znanja (101, 102).

Neki autori pokušali su objasniti patofiziološke mehanizme koji uzrokuju neurokognitivne poremećaje u bolesnika s OSA-om, koji mogu biti ireverzibilni i reverzibilni. Ireverzibilni mehanizmi koji uzrokuju neurokognitivni deficit događaju se zbog smanjene stanične neurogeneze i gustoće hipokampusa, frontalnog korteksa i sive tvari (28, 29, 63, 90). Suprotno tome, Edwards i sur. naglasili su značajnost razine kortizola u serumu tijekom noći kao važnog pokazatelja neurokognitivne funkcije u bolesnika s OSA-om (28). Reverzibilni patofiziološki mehanizmi odnose se na različiti učinak kvalitete spavanja, isprekidanog spavanja, intermitentne hipoksije i prekomjerne dnevne pospanosti (26, 28, 29, 62, 63, 90). U našoj studiji bolesnici s OSA-om imali su prekomjernu dnevnu pospanost, a u 86% tih bolesnika prekomjerna dnevna pospanost smanjila se nakon godine dana liječenja MAD-om. Slične rezultate pokazali su i drugi autori u dosadašnjim istraživanjima (26, 40, 64, 108). Prekomjerna dnevna pospanost u našoj studiji procijenjena je samo subjektivno koristeći ESS, dok su neki autori koristili i objektivne testove za procjenu prekomjerne dnevne pospanosti (engl. *Maintenance of Wakefulness Test*) koji se zbog složenosti i duljeg vremena potrebnog za provođenje testa obično ne koriste u svakodnevnoj praksi (26, 27, 65, 76). U našoj studiji nismo pronašli povezanost između promjena u pokazateljima uspješnosti rješavanja CRD testova i promjena u AHI, ODI i ESS zbroju; stoga možemo samo pretpostavljati je li prekomjerna dnevna pospanost ili neki drugi patofiziološki mehanizam odgovoran za nastanak neurokognitivnog deficita u bolesnika s OSA-om. S obzirom na brojne mehanizme koji bi mogli uzrokovati neurokognitivne poremećaje bilo bi iracionalno očekivati poboljšanje svih pokazatelja neurokognitivnih funkcija nakon liječenja MAD-om, što su naglasili i drugi autori (26, 27, 40, 65, 76, 92).

Autori upitnika SF-36 preporučuju usporedbu rezultata bolesnika s OSA-om s normativnim vrijednostima opće populacije što daje bolji uvid u štetan utjecaj OSA-e na subjektivni osjećaj zdravlja bolesnika (112). Početni rezultati PCS i MCS u našoj studiji umjereno odstupaju od prosječnih vrijednosti za opću populaciju što je u skladu s dosadašnjim istraživanjima (40, 65, 112). Međutim, za razliku od nekih drugih istraživanja, u našoj studiji PCS i MCS nisu se značajno poboljšali nakon godine dana liječenja MAD-om (40, 65, 112). Jenkinson i sur. pokazali su veća odstupanja u rezultatima bolesnika s OSA-om u odnosu na naše ispitanike, što bi se moglo objasniti uključivanjem bolesnika s teškom OSA-om u njihovoj studiji (112). Unatoč tome, naši bolesnici pokazali su značajno odstupanje u odnosu na opću populaciju u subjektivnoj procjeni zdravlja na početku istraživanja, te značajno poboljšanje u 3 domene, društveno funkcioniranje, percepcija općeg zdravlja i kategorija koja procjenjuje zdravstvene promjene tijekom godine dana liječenja MAD-om. Ti rezultati bili su slični rezultatima opće populacije. Dosadašnje studije pokazale su veliku varijabilnost u poboljšanju kvalitete života što upućuje na poteškoće koje ispitanici imaju u subjektivnoj procjeni zdravlja (112, 113). Potrebno je naglasiti da je SF-36 opći upitnik o kvaliteti života koji ima manju osjetljivost od upitnika specifičnih za određenu bolest (76, 112, 114). Kako bi upitnik o kvaliteti života bio što precizniji za bolesnike s OSA-om trebao bi imati mogućnost razlikovanja stupnjeva bolesti (112-114).

### **Ograničenja i nedostaci studije**

Kao i u prvoj studiji, ograničenje ovog dijela disertacije bio je relativno mali broj ispitanika, no s obzirom na složenost istraživanja i dugotrajno praćenje bolesnika smatramo kako smo nadoknadili taj nedostatak. Osim toga, nedostatak normativnih vrijednosti za primijenjene kognitivne i psihomotoričke testove (CRD serija) otežalo je usporedbu naših rezultata s drugima. Taj nedostatak pokušali smo kompenzirati uključivanjem zdravih ispitanika koji su činili povijesnu referentnu skupinu i testirani su po istom protokolu kao i bolesnici s OSA-om, ali nismo imali mogućnosti tu skupinu ispitanika pratiti tijekom istog vremenskog razdoblja kao i bolesnike s OSA-om.



## 6. ZAKLJUČCI

Ova doktorska disertacija upotpunila je dosadašnje znanstvene spoznaje o liječenju bolesnika s blagom i umjerenom OSA-om MAD-om što predstavlja izravan doprinos svakodnevnoj kliničkoj praksi, posebice u Republici Hrvatskoj gdje je takav način liječenja gotovo nepoznat.

Liječenje bolesnika s blagom i umjerenom OSA-om MAD-om tijekom godine dana dovelo je do značajnog poboljšanja subjektivnih i objektivnih simptoma OSA-e što se očitovalo značajnim smanjenjem AHI, ODI, najnižeg zasićenja hemoglobina kisikom i trajanja hrkanja. Nadalje, liječenje MAD-om poboljšalo je elastičnost arterijske stijenke i regulaciju metabolizma glukoze što izravno smanjuje rizik za nastanak kardiovaskularnih i metaboličkih poremećaja.

Liječenje bolesnika s blagom i umjerenom OSA-om MAD-om također je utjecalo na poboljšanje kognitivnih i psihomotoričkih funkcija što može značajno utjecati na bolesnikovu radnu sposobnost i kvalitetu života.

Rezultati ovog istraživanja doprinose najnovijim kliničkim smjericama prema kojima se MAD preporuča bolesnicima s blagom i umjerenom OSA-om, ali također su dobar odabir za liječenje onih bolesnika koji ne žele ili ne mogu koristiti CPAP. Intraoralne udlage su učinkovite u liječenju simptoma OSA-e, ali i popratnih kardiovaskularnih, metaboličkih i neurokognitivnih poremećaja stoga predstavljaju jedinstvenu metodu liječenja u kojoj stručnjaci iz medicine spavanja i doktori dentalne medicine kvalitetnom suradnjom mogu bolesnicima s OSA-om omogućiti uspješno liječenje.

## 7. SAŽETAK

OSA je poremećaj disanja tijekom spavanja karakteriziran smanjenim tonusom mišića gornjeg dišnog puta što uzrokuje učestale kratkotrajne epizode opstrukcije gornjeg dišnog puta. OSA je često udružena s povećanim rizikom za nastanak kardiovaskularnih bolesti, endotelnom disfunkcijom i povećanim kardiovaskularnim morbiditetom i mortalitetom. Poznato je i kako je OSA povezana s promjenama metabolizma glukoze kao i povećanim rizikom za nastanak šećerne bolesti tipa 2. Bolesnici s OSA-om pokazuju i oslabljene neurokognitivne funkcije, psihomotorički deficit, poremećaje pozornosti i pamćenja, te smanjenje budnosti i opreznosti što može utjecati na smanjene funkcijske sposobnosti bolesnika koje uzrokuju smanjenu sposobnost upravljanja motornim vozilima, povećani rizik za sudjelovanje u prometnim nesrećama i smanjenu kvaliteta života. U liječenju OSA-e danas se sve češće koriste intraoralne udlage, koje su indicirane u bolesnika s blagom i umjerenom OSA-om ( $10 \leq \text{AHI} \leq 30$ ), u onih bolesnika koji ne mogu ili ne žele koristiti CPAP te kao pomoćno sredstvo za bolesnike koji koriste neku drugu vrstu liječenja OSA-e.

Ciljevi ove disertaciji bili su praćenje utjecaja liječenja MAD-om u bolesnika s blagom i umjerenom OSA-om na polisomnografske pokazatelje, pokazatelje disanja i zasićenosti hemoglobina kisikom tijekom godine dana, zatim praćenje pokazatelja elastičnosti arterijske stijenke i brojnih metaboličkih pokazatelja tijekom godine dana liječenja MAD-om. U drugom dijelu disertacije cilj je bio testiranje i praćenje kognitivnih i psihomotoričkih funkcija bolesnika s blagom i umjerenom OSA-om liječenih MAD-om tijekom godine dana, te utjecaj liječenja na njihovu kvalitetu života.

Ukupno 15 bolesnika s blagom i umjerenom OSA-om završilo je protokol istraživanja. Bolesnicima su izrađene individualne, prilagodljive intraoralne udlage i provedena su različita mjerenja, pregledi i testiranja u 3 vremenske točke – na početku istraživanja, nakon 3 mjeseca i godine dana liječenja MAD-om. Mjerenja su se sastojala od: fizikalnog pregleda, cjelonoćnog snimanja u Centru za medicinu spavanja, laboratorijskih pretraga, mjerenja elastičnosti arterijske stijenke, rješavanja upitnika za subjektivnu procjenu (ESS, SF-36) i testiranja kognitivnih i psihomotoričkih funkcija (CRD serija).

U bolesnika s blagom i umjerenom OSA-om AHI se značajno smanjio od  $22,9 \pm 5,9$  epizoda/h na početku, na  $9,7 \pm 4,5$  epizoda /h nakon godine dana liječenja MAD-om ( $P < 0,001$ ). Nadalje, razina glukoze u plazmi natašte značajno se smanjila u bolesnika s OSA-om nakon godine dana liječenja MAD-om (od  $5,3 \pm 0,5$  mmol/l na  $4,9 \pm 0,5$  mmol/l,  $P < 0,001$ ),

kao i razina inzulina u plazmi natašte (od  $14,1 \pm 7,8$   $\mu\text{j/ml}$  na  $10,9 \pm 6,4$   $\mu\text{j/ml}$ ,  $P < 0,05$ ), te HOMA-IR (od  $3,3 \pm 1,8$  na  $2,4 \pm 1,4$ ,  $P < 0,001$ ). Brzina pulsog vala, pokazatelj elastičnosti arterijske stijenke, značajno se smanjila nakon godine dana liječenja MAD-om (od  $9,3 \pm 1,9$  m/s na  $8,1 \pm 1,7$  m/s,  $P < 0,05$ ).

U drugom dijelu disertacije opaženo je značajno poboljšanje u brzini rješavanja testova CRD serije nakon godine dana liječenja MAD-om, uključujući TTST i MinT, dok se broj pogrešaka za vrijeme rješavanja nekog testa nije mijenjao. Nakon godine dana liječenja MAD-om u bolesnika s OSA-om smanjila se prekomjerna dnevna pospanost (ESS zbroj od  $9,9 \pm 3,8$  na početku istraživanja na  $6,0 \pm 2,8$  nakon godine dana liječenja MAD-om,  $P < 0,05$ ) i poboljšala se kvaliteta života u tri domene SF-36 upitnika (društveno funkcioniranje, percepcija općeg zdravlja i kategorija koja procjenjuje zdravstvene promjene tijekom određenog vremenskog razdoblja liječenja).

Zaključno, liječenje bolesnika s blagom i umjerenom OSA-om MAD-om tijekom jedne godine dana pokazalo se učinkovito u liječenju simptoma OSA-e, ali i popratnih kardiovaskularnih, metaboličkih i neurokognitivnih poremećaja, stoga udloge predstavljaju jedinstvenu metodu liječenja u kojoj stručnjaci iz medicine spavanja i doktori dentalne medicine kvalitetnom suradnjom mogu bolesnicima s OSA-om omogućiti uspješno liječenje.

## 8. SUMMARY

OSA is a sleep-disordered breathing characterized by recurrent episodes of the upper airway collapse during sleep associated with repetitive partial or complete interruptions of breathing during sleep. There is an independent association between OSA and the risk for cardiovascular events. OSA is associated with impaired endothelial function and elevated risk of cardiovascular morbidity and mortality. Moreover, OSA may contribute to the development of insulin resistance and type 2 diabetes. OSA is also associated with the range of significant psychological and cognitive consequences, suboptimal speed of thinking and responding, which is crucial in driving performance and associated with the risk for motor vehicle accidents. More recently, oral appliances have been proven to be effective treatment for OSA. Oral appliances are indicated in patients with mild to moderate OSA ( $10 \leq \text{AHI} \leq 30$  events/h), as well as for those patients who do not tolerate or comply with CPAP.

The aim of this study was to investigate the potential benefits of MAD therapy in patients with mild to moderate OSA over the course of 1 year, specifically assessing its effects on polysomnographic data, respiratory parameters and oxygen blood saturation, arterial stiffness and the set of selected metabolic parameters. In the second study the aim was to investigate the potential benefits of MAD therapy in patients with mild to moderate OSA over the course of 1 year on long-term cognitive and psychomotor performance and quality of life.

A total of 15 patients with mild to moderate OSA were treated with MAD and were followed up after 3 months and 1 year of therapy. Physical examination, sleep studies in the sleep center, arterial stiffness assessment and laboratory analyses were obtained at the baseline and at the time of follow-up. The patients were tested on three different tests of cognitive and psychomotor performance (CRD-series) and questionnaires (ESS and SF-36) were used to assess their quality of life and excessive daytime sleepiness.

There was a significant decrease in AHI after 1 year of therapy when compared to baseline ( $22.2 \pm 5.9$  to  $9.7 \pm 4.5$ ,  $P < 0.001$ ). Furthermore, MAD therapy was associated with reduced levels of fasting plasma glucose values after 1 year of therapy ( $5.26 \pm 0.52$  to  $4.89 \pm 0.51$  mmol/L,  $P < 0.001$ ), as well as fasting plasma insulin values ( $14.1 \pm 7.8$  to  $10.9 \pm 6.4$   $\mu\text{U/ml}$ ,  $P < 0.05$ ) and HOMA-IR ( $3.3 \pm 1.8$  to  $2.4 \pm 1.4$ ,  $P < 0.001$ ). There was also significant

---

improvement in pulse wave velocity ( $9.3 \pm 1.9$  m/s at baseline to  $8.1 \pm 1.7$  m/s,  $P < 0.05$ ) after 1 year of MAD therapy.

In the second study there was significant improvement on all three CRD-series tests used after 1 year of MAD therapy, considering total test solving time (TTST) and minimal single task solving time (MinT), whereas total number of errors committed during the tests (TE) remained unchanged. Self-reported measures, excessive daytime sleepiness (ESS score from  $9.9 \pm 3.8$  at baseline to  $6.0 \pm 2.8$  after 1 year of MAD therapy,  $P < 0.05$ ), and three domains of quality of life (social functioning, general health perception and health change following MAD therapy) showed significant improvements after 1 year of MAD therapy.

In conclusion, the MAD therapy in mild to moderate OSA patients showed significant improvements after 1 year of therapy in subjective and objective OSA symptoms and cardiovascular, metabolic and neurocognitive parameters. Therefore, MAD could be offered as a distinct, efficacious modality of treatment for patients with OSA.

---

## 9. LITERATURA

1. Đogaš Z, Valić M, Pecotić R, Čavar Pupiće M, Carev M, Bojić L i sur. Poremećaji disanja tijekom spavanja. *Liječ Vjesn* 2008;130:69-77.
2. Penzel, Pevernagie D, Dogas Z, Grote L, de Lacy S, Rodenbeck A i sur. Catalogue of knowledge and skills for sleep medicine. *J Sleep Res* 2014;23:222-38.
3. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3. izd. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
4. Simmons MS, Pullinger A. Education in sleep disorders in US dental schools DDS programs. *Sleep Breath* 2012;16:383-92.
5. Ivanhoe JR, Frazier KB, Parr GR, Haywood VB. The teaching and treatment of upper airway sleep disorders in North American dental schools. *J Prosthet Dent* 2003;89:292-6.
6. 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.
7. Zucconi M, Ferri R. Assessment of sleep disorders and diagnostic procedures: 1. Classification of sleep disorders. U: Bassetti C, Dogas Z, Peigneux P, ur. *Sleep Medicine Textbook*. Regensburg: European Sleep Research Society; 2014:95-109.
8. McNicholas WT. Sleep-related breathing disorders: 1. Nosological classification, definitions, epidemiology. U: Bassetti C, Dogas Z, Peigneux P, ur. *Sleep Medicine Textbook*. Regensburg: European Sleep Research Society; 2014:215-20.
9. 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;328:1230-5.
10. Guilleminault C, Stoohs R, Clerk A, Cetel M, Maistros P. A cause of excessive daytime sleepiness. The upper airway resistance syndrome. *Chest* 1993;104:781-7.
11. Račić G, Bušić N, Bojić L, Pintarić I. Hrkanje i opstruktivna apneja za vrijeme spavanja. *Liječ Vjesn* 2001;123:88-92.
12. Sutherland K, Deane SA, Chan ASL, Schwab RJ, Ng AT, Darendeliler MA i sur. Comparative effects of two oral appliances on upper airway structure in obstructive sleep apnea. *Sleep* 2011;34:469-77.

13. Mostafiz W, Dalci O, Sutherland K, Malhorta A, Srinivasan V, Darendeliler MA i sur. Influence of oral and craniofacial dimensions on mandibular advancement splint treatment outcome in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 2011;139:1331-9.
14. Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, Mackley A, Hachadoorian R, Arens R i sur. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:522-30.
15. Jordan AS, McSharry DG, Malhorta A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet* 2014;383:736-47.
16. Randerath WJ. Sleep-related breathing disorders: 2. Pathophysiology. U: Bassetti C, Dogas Z, Peigneux P, ur. *Sleep Medicine Textbook*. Regensburg: European Sleep Research Society; 2014:221-32.
17. Paulsen FP, Steven P, Tsokos M, Jungmann K, Muller A, Verse T i sur. Upper airway epithelial structural changes in obstructive sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:501-9.
18. Lindberg E. Epidemiology of OSA. U: W. T. McNicholas and M. R. Bonsignore, ur. *Sleep Apnoea Book Series: European Respiratory Monograph, Vol 50*. Lausanne: European Respiratory Society; 2010:51-68.
19. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol* 2013;177:1006-14.
20. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N i sur. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med* 2015;3:310-8.
21. Garvey JF, Pengo MF, Drakatos P, Kent BD. Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea. *J Thoracic Dis* 2015;7:920-9.
22. Mihaicuta S, Grote L. Sleep-related breathing disorders: 3. Clinical picture and diagnosis. U: Bassetti C, Dogas Z, Peigneux P, ur. *Sleep Medicine Textbook*. Regensburg: European Sleep Research Society; 2014:233-50.
23. Umlauf MG, Chasens ER. Sleep disordered breathing and nocturnal polyuria: nocturia and enuresis. *Sleep Med Rev* 2003;7:403-11.
24. 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.

25. Rodenstein D. Sleep apnoea: traffic and occupational accidents – individual risks, socioeconomic and legal implications. *Respiration* 2009;78:241-8.
26. 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.
27. Kushida CA, Nichols DA, Holmes TH, Quan SF, Walsh JK, Gottlieb DJ i sur. 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;35:1593-602.
28. Edwards KM, Kamat R, Tomfhor LM, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Obstructive sleep apnea and neurocognitive performance: the role of cortisol. *Sleep Med* 2014;15:27-32.
29. Beebe DW, Groesz L, Wells C, Nichols A, McGee K. The neuropsychological effects of obstructive sleep apnea: A meta-analysis of norm-referenced and case-controlled data. *Sleep* 2003;26:298-307.
30. Hedner J, Grote L, Bonsignore M, McNicholas W, Lavie P, Parati G i sur. The European Sleep Apnoea Database (ESADA). Report from 22 European sleep laboratories. *Eur Respir J* 2011;38:635-42.
31. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, Friedman N, Malhotra A, Patil SP i sur. Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 2009;5:263-76.
32. Pecotić R, Dodig IP, Valić M, Ivković N, Đogaš 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.
33. Caples SM, Rowley JA, Prinsell JR, Pallanch JF, Elamin MB, Katz SG i sur. Surgical modifications of the upper airway for obstructive sleep apnoea in adults: a systematic review and meta-analysis. *Sleep* 2010;33:1396-407.
34. Fischer J, Dogas Z, Bassetti CL, Berg S, Grote L, Jennum P i sur. Standard procedures for adults in accredited sleep medicine centres in Europe. *J Sleep Res* 2012;21:357-68.
35. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK i sur. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnoea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 2012;8:597-619.



36. Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, Claman D, Goldberg R, Gottlieb DJ i sur. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnoea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 2007;7:37-47.
37. Pepin JL, Borel JC, Borel AL, Levy P, Tamisier R. Sleep-related breathing disorders: 4. Comorbidities and special populations. U: Bassetti C, Dogas Z, Peigneux P, ur. *Sleep Medicine Textbook*. Regensburg: European Sleep Research Society; 2014:251-58.
38. 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;62:569-76.
39. 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;18:1184-90.
40. Phillips CL, Grunstein RR, Darendeliler MA, Mihailidou AS, Srinivasan VK, Yee BJ i sur. 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.
41. Trzepizur W, Gagnadoux F, Abraham P, Rousseau P, Meslier N, Saumet JL i sur. Microvascular endothelial function in obstructive sleep apnea: Impact of continuous positive airway pressure and mandibular advancement. *Sleep Medicine* 2009;10:746-52.
42. Vlachantoni IT, Dikaiakou E, Antonopoulos CN, Stefanadis C, Daskalopoulou SS, Petridou ET. Effects of continuous positive airway pressure (CPAP) treatment for obstructive sleep apnea in arterial stiffness: A meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2013;17:19-28.
43. Levy P, Bonsignore MR, Eckel J. Sleep, sleep-disordered breathing and metabolic consequences. *Eur Respir J* 2009;34:243-60.
44. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Augusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365:1046-53.
45. Kent BD, Grote L, Ryan S, Pepin JL, Bonsignore MR, Tkacova R i sur. Diabetes Mellitus prevalence and control in Sleep Disordered Breathing: the European Sleep Apnea Cohort (ESADA) study. *Chest* 2014;146:982-90.

46. Tahrani A, Asad A, Stevens MJ. Obstructive sleep apnea and diabetes: an update. *Curr Opin Pulm Med* 2013;19:631-8.
47. Stamatakis K, Sanders MH, Caffo B, Resnick HE, Gottlieb DJ, Mehra R i sur. Fasting glycemia in sleep disordered breathing: lowering the threshold on oxyhemoglobin desaturation. *Sleep* 2008;31:1018-24.
48. Heffner JE, Rozenfeld Y, Kai M, Stephens EA, Brown LK. Prevalence of diagnosed sleep apnoea among patients with type 2 diabetes in primary care. *Chest* 2012;141:1414-21.
49. Lavie L, Lavie P. Molecular mechanisms of cardiovascular disease in OSAHS: the oxidative stress link. *Eur Respir J* 2009;33:1467-84.
50. Pepin JL, Tamisier R, Barone-Rochette G, Launois SH, Levy P, Baguet J. Comparison of continuous positive airway pressure and valsartan in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:955-60.
51. Ip MS, Tse HF, Lam B, Tsang KW, Lam WK. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:348-53.
52. Budhiraja R, Parthasarathy S, Quan SF. Endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2007;3:409-15.
53. Buchner NJ, Quack I, Stegbauer J, Woznowski M, Kaufmann A, Rump LC. Treatment of obstructive sleep apnea reduces arterial stiffness. *Sleep Breath* 2012;16:123-33.
54. Pedrosa RP, Barros IML, Drager LF, Bittencourt MS, Medeiros AK, Carvalho LL i sur. Obstructive sleep apnea is common and independently associated with hypertension and increased arterial stiffness in consecutive perimenopausal women. *Chest* 2014;146:66-72
55. Phillips CL, Butlin M, Wong KK, Avolio AP. Is obstructive sleep apnoea causally related to arterial stiffness? A critical review of the experimental evidence. *Sleep Med Rev* 2013;17:7-18.
56. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D i sur. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006;27:2588-605.
57. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Newman AB, O'Connor GT i sur. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *Plos Med* 2009;10.1371/e1000132.

58. Saito T, Sugiyama S, Asai K, Yasutake M, Mizuno K. Effects of long-term treatment of obstructive sleep apnea on pulse wave velocity. *Hypertens Res* 2010;33:844-9.
59. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Systemic inflammation: a key factor in the pathogenesis of cardiovascular complications in obstructive sleep apnoea syndrome?. *Thorax* 2009;64:631-6.
60. Kent BD, Grote L, Bonsignore M, Saaresranta T, Verbraecken J, Levy P i sur. Sleep apnoea severity independently predicts glycaemic health in nondiabetic subjects: the ESADA study. *Eur Respir J* 2014;44:130-9.
61. Punjabi NM, Polotsky VY. Disorders of glucose metabolism in sleep apnea. *J Appl Physiol* 2005;99:1998-2007.
62. Đogaš Z, Pecotić R. Metabolički i endokrinološki poremećaji u sindromu opstrukcijske apneje tijekom spavanja. In: Tičinović Kurir T i sur. *Patofiziologija endokrinopatija*. Split: Redak; 2013:147-58.
63. Quan SF, Chan CS, Dement WC, Gevins A, Goodwin JL, Gottlieb DJ i sur. The association between obstructive sleep apnea and neurocognitive performance-the Apnea Positive Pressure Long-term Efficacy Study (APPLES). *Sleep* 2011;34:303-14.
64. Bucks RS, Olaithe M, Eastwood P. Neurocognitive function in obstructive sleep apnoea: A meta-review. *Respirology* 2013;18:61-70.
65. Barnes M, McEvoy DR, Banks S, Tarquinio N, Murray CG, Vowles N i sur. 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.
66. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000;284:3015-21.
67. Pevernagie D, Sastry M, Vanderveken O. Sleep-related breathing disorders: 5. Treatment of respiratory sleep disorders. U: Bassetti C, Dogas Z, Peigneux P, ur. *Sleep Medicine Textbook*. Regensburg: European Sleep Research Society; 2014:259-74.
68. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981;1:862-5.
69. Chin K, Ohi M, Kita H, Noguchi T, Otsuka N, Tsuboi T i sur. Effects of NCPAP therapy on fibrinogen levels in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Crit Care Med* 1996;153:1972-6.

70. Jones A, Vennelle M, Connell M, McKillop G, Newby DE, Douglas NJ i sur. The effect of continuous positive airway pressure therapy on arterial stiffness and endothelial function in obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial in patients without cardiovascular disease. *Sleep Med* 2013;14:1260-5.
71. Harsch IA, Schahin SP, Radespiel-Troger M, Veintz O, Jahreiss H, Fuchs FS i sur. Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:156-62.
72. Martinez-Ceron E, Fernandez-Navarro I, Garcia-Rio F. Effects of continuous positive airway pressure treatment on glucose metabolism in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Med Rev* 2015;doi:10.1016/j.smr.2015.03.002.
73. Babu AR, Herdegen J, Fogelfeld L, Shott S, Mazzone T. Type 2 diabetes, glycemic control, and continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med* 2005;165:447-52.
74. West SD, Nicoll DJ, Wallace TM, Matthews DR, Stradling JR. Effect of CPAP on insulin resistance and HbA1c in men with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes. *Thorax* 2007;62:969-74.
75. Tregear S, Reston J, Schoelles K, Phillips B. Obstructive sleep apnea and risk of motor vehicle crash: systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med* 2009;5:573-81.
76. Antic NA, Catcheside P, Buchan C, Hensley M, Naughton MT, Rowland S i sur. The effect of CPAP in normalizing daytime sleepiness, quality of life, and neurocognitive function in patients with moderate to severe OSA. *Sleep* 2011;34:111-9.
77. Weaver TE, Grunstein RR. Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:173-8.
78. Tsuiki S, Kobayashi M, Namba K, Oka Y, Komada Y, Kagimara T i sur. Optimal positive airway pressure predicts oral appliance response to sleep apnoea. *Eur Respir J* 2010;35:1098-105.
79. Kribbs NB, Pack AI, Kline LR, Smith PL, Schwartz AR, Schubert NM i sur. Objective measurement of patterns of nasal CPAP use by patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1993 147:887-95.
80. Pepin JL, Krieger J, Rodenstein D, Cornette A, Sforza E, Delguste P i sur. Effective compliance during the first 3 months of continuous positive airway pressure. *A*

- European prospective study of 121 patients. *Am J Resp Crit Care Med* 1999;160:1124-29.
81. Sawyer AM, Gooneratne NS, Marcus CL, Ofer D, Richards KC, Weaver TE. A systemic review of CPAP adherence across age groups: clinical and empiric insights for developing CPAP adherence interventions. *Sleep Med Rev* 2011;15:343-56.
  82. Ferguson KA, Cartwright R, Rogers R, Schmidt-Nowara W. Oral appliances for snoring and obstructive sleep apnea: A review. *Sleep* 2006;29:244-62.
  83. Sutherland K, Vanderveken OM, Tsuda H, Marklund M, Gagnadoux F, Kushida CA i sur. Oral appliance treatment for obstructive sleep apnea: an update. *J Clin Sleep Med* 2014;10:215-27.
  84. Chan ASL, Lee RWW, Cistulli PA. Dental appliance treatment for obstructive sleep apnea. *Chest* 2007;132:693-9.
  85. Ramar K, Dort LC, Katz SG, Lettieri CJ, Harrod CG, Thomas SM i sur. Clinical practical guideline for the treatment of obstructive sleep apnea and snoring with oral appliance therapy: an update for 2015. *J Clin Sleep Med* 2015;11:773-827.
  86. Ahrens A, McGrath C, Hagg U. A systematic review of the efficacy of oral appliance design in the management of obstructive sleep apnoea. *Eur J Orthod* 2011;33:318-24.
  87. Dieltjens M, Vanderveken OM, Van de Heyning PH, Braem MJ. Current opinions and clinical practice in the titration of oral appliances in the treatment of sleep-disordered breathing. *Sleep Med Rev* 2012;16:177-85.
  88. Fukuda T, Tsuiki S, Kobayashi M, Nakayama H, Inoue Y. Selection of response criteria affects the success rate of oral appliance treatment for obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2014;15:367-70.
  89. Sutherland K, Cistulli PA. Mandibular advancement splints for the treatment of sleep apnoea syndrome. *Swiss Med Wkly* 2011;141:w13276.
  90. Naismith D, Winter V, Gotsopoulos H, Hichie I, Cistulli P. Neurobehavioral functioning in obstructive sleep apnea: differential effects of sleep quality, hypoxemia and subjective sleepiness. *J Clin Exp Neuropsychol* 2004;26:43-55.
  91. Holley AB, Lettieri CJ, Shah AA. Efficacy of an adjustable oral appliance and comparison with continuous positive airway pressure for the treatment of obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2011;140:1511-6.

92. Tegelberg A, Wilhelmsson B, Erixon-Lindroth N, Lindström LH. Improved cognitive functions after treatment with an oral appliance in obstructive sleep apnea. *Nat Sci Sleep* 2012;4:89–96.
93. Lettieri JC, Paolino N, Eliasson AH, Shah AA, Holley AB. Comparison of adjustable and fixed oral appliances for the treatment of obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2011;7:439-5.
94. Dieltjens M, Vanderveken OM, Hamans E, Verbraechen JA, Wouters K, Willemen M. i sur. Treatment of obstructive sleep apnea using a custom-made titrable duobloc oral appliance: a prospective clinical study. *Sleep Breath*;17:565-72.
95. Vanderveken OM, Dieltjens M, Wouters K, De Backer W, Van de Heyning PH, Braem MJ. Objective measurement of compliance during oral appliance therapy for sleep-disordered breathing. *Thorax* 2013;68:91-6.
96. Nizankowska-Jedrzejczyk A, Almeida FR, Lowe AA, Kania A, Nastalek P, Mejza F i sur. 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;10:255-62.
97. Lim J, Lasserson TJ, Fleetham J, Wright, JJ. Oral appliances for obstructive sleep apnea (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2006;1:CD004435.
98. Bonora E, Formentini G, Calcaterra F, Lombardi S, Marini F, Zenari L i sur. HOMA-estimated insulin resistance is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects: prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2002;25:1135-41.
99. Butlin M, Qasem A, Battista F, Bozec E, McEniery CM, Millet-Amaury E i sur. Carotid-femoral pulse wave velocity assessment using novel cuff-based techniques. Comparison with tonometric measurement. *J Hypertens* 2013;31:2237-43.
100. Gunjača G, Jerončić A, Budimir D, Mudnić I, Kolčić I, Polašek O i sur. A complex pattern of agreement between oscillometric and tonometric measurement of arterial stiffness in a population-based sample. *J Hypertens* 2012;30:1444-52.
101. Drenovac M. CRD-series of psychodiagnostic tests. Zagreb: AKD; 1994.
102. Drenovac M. An analysis of some attributes of the dynamics of mental processing. *Rev Psychol* 2001;8:61-7.
103. Petri NM. Change in strategy of solving psychological tests: evidence of nitrogen narcosis in shallow air-diving. *Undersea Hyperb Med* 2003;30:293-303.

104. Drenovac M, Petri NM. Research of effect of hyperbaric pressure on dynamics and efficiency of complex mental processing. U: 36<sup>th</sup> IAMPS, Split: Ministry of Defense of the Republic of Croatia; 2000:80-9.
105. Petri NM, Dropulic N, Kardum G. Effects of voluntary fluid intake deprivation on mental and psychomotor performance. *Croat Med J* 2006;47:855-61.
106. Karanović N, Carev M, Kardum G, Pecotić R, Valić M, Karanović S i sur. The impact of a single 24h working day on cognitive and psychomotor performance in staff anaesthesiologists. *Eur J Anaesthesiol* 2009;26:825-32.
107. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, Chung S, Vairavanathan S, Islam S i sur. STOP Questionnaire. A tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology* 2008;108:812-21.
108. Roure N, Gomez S, Mediano O, Duran J, de la Pena M, Capote F i sur. Daytime sleepiness and polysomnography in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Medicine* 2008;9:727-31.
109. Johns, M. W. A new method for measuring daytime sleepiness: Epworth sleepiness scale. *Sleep*, 1991, 14: 550-5.
110. Johns MW. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea. The Epworth Sleepiness Scale. *Chest* 1993;103:30-6.
111. Kingshott R, Sime P, Engleman H, Douglas N. Self-assessment of daytime sleepiness: patient versus partner. *Thorax* 1995;50:994-5.
112. Jenkinson C, Stradling J, Petersen S. Comparison of three measures of quality of life outcome in the evaluation of continuous positive airway pressure therapy for sleep apnoea. *J Sleep Res* 1997;6:199-204.
113. Jenkinson C, Coulter A, Wright L. Short form 36 (SF-36) health survey questionnaire: normative data for adults of working age. *Br Med J* 1993;306:1437-40.
114. Walker-Engstrom ML, Wilhelmsson B, Tegelberg A, Dimenas E, Ringqvist I. Quality of life assessment of treatment with dental appliance or UPPP in patients with mild to moderate obstructive sleep apnoea. A prospective randomized 1-year follow-up study. *J Sleep Res* 2000;9:303-8.
115. Wright L, Harwood D, Coulter A. Health and lifestyles in the Oxford region. Oxford: Health Services Research Unit; 1992.



- 
116. Diltjens M, Braem MJ, Vroegop AV, Wouters K, Verbraecken JA, De Backer WA i sur. Objectively measured vs self-reported compliance during oral appliance therapy for sleep-disordered breathing. *Chest* 2013;144:1495-502.
  117. 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;131:740-9.
  118. Almeida FR, Lowe AA. Principles of oral appliance therapy for the management of snoring and sleep disordered breathing. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2009;21:413-20.
  119. Almeida FR, Henrich N, Marra C, Lynd LD, Lowe AA, Tsuda H i sur. Patients preferences and experiences of CPAP and oral appliances for the treatment of obstructive sleep apnea: a qualitative analysis. *Sleep Breath* 2013;17:659-66.
  120. Nakano H, Mishima K, Matsushita A, Suga H, Matsumura M, Hara H i sur. Efficacy of the Silensor for treating obstructive sleep apnea syndrome. *Oral Maxillofac Surg* 2013;17:105-8.
  121. Milano F, Billi MC, Marra F, Sorrenti G, Gracco A, Bonetti GA. Factors associated with the efficacy of mandibular advancing device treatment in adult OSA patients. *Int Orthod* 2103;11: 278-89.
  122. Ghazal A, Sorichter S, Jonas I, Rose EC. A randomized prospective long-term study of two oral appliances for sleep apnoea treatment. *J Sleep Res* 2009;18:321-8.
  123. Doff MH, Finnema KJ, Hoekema A, Wijkstra PJ, de Bont LG, Stegenga B. Long-term oral appliance therapy in obstructive sleep apnea syndrome: a controlled study on dental side effects. *Clin Oral Investig* 2013;17:475-82.
  124. Pliska BT, Nam H, Chen H, Lowe AA, Almeida FR. Obstructive sleep apnea and mandibular advancement splints: occlusal effects and progression of changes associated with a decade of treatment. *J Clin Sleep Med* 2014;10:1285-91.
  125. Fischer D, Pillar G, Malhotra A, Peled N, Lavie P. Long-term follow-up of untreated patients with sleep apnoea syndrome. *Respir Med* 2002;96:337-43.
  126. Kajtna T, Vuleta D, Pori M, Juskin I, Pori P. Psychological characteristics of Slovene handball goalkeepers. *Kinesiology* 2012;2:209-17.
  127. Malačko J, Doder D, Vujanović S. The differences in the movement structures of kata, fights and mental potentials between boys and girls who train karate. *Acta Kinesiologica* 2010;2:28-32.



128. Petranović D, Taksić V, Dobrila-Dintinjana, Rončević-Gržeta I, Ružić K, Janović S i sur. Correlation of anaemia and cognitive functions measured by the complex reactionmeter Drenovac. *Coll Antropol* 2008;32:47-51.

## 10. ŽIVOTOPIS

### OPĆI PODACI:

**Ime i prezime:** Tea Galić

**Datum rođenja:** 17. veljače 1975.

**Adresa stanovanja:** Njegoševa 13, Split

**Telefon:** 021/398-873

**Mobitel:** 098/881-427

**E-mail:** tea.galic@gmail.com

### OBRAZOVANJE:

1981. – 1989. Osnovna škola „Duško Mrduljaš“, Split

1989. – 1992. Jezična gimnazija „Natko Nodilo“, Split

1992. – 1993. Chesapeake High School, Pasadena, MD, USA

1993. – 1999. Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

2011. – Poslijediplomski doktorski studij „Klinička medicina utemeljena na dokazima“, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

### ZAPOSLENJA I AKTIVNOSTI:

1999. – 2000. Pripravnički staž, Dom zdravlja Splitsko-dalmatinske županije, Split

2000. – 2001. Suradnik u nacionalnom programu za prevenciju karijesa u predškolske djece na području grada Splita

2001. – 2014. Privatna ordinacija dentalne medicine Tea Galić, dr. med. dent., Kvaternikova 2, Split

2011. – 2013. stručni suradnik u nastavi iz Dječje i preventivne dentalne medicine na Studiju dentalne medicine Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu

2013. – izabrana je u suradničko zvanje naslovnog asistenta za područje biomedicine i zdravstva, polje dentalna medicina, grana dječja i preventivna dentalna medicina

2014. – Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, asistent za područje biomedicine i zdravstva, polje dentalna medicina, grana dječja i preventivna dentalna medicina

### **NASTAVNA AKTIVNOST:**

2011. – sudjelovanje u nastavi iz nekoliko predmeta na Studiju Dentalne medicine Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu (Dentalna medicina dječje dobi I i II, Preventivna dentalna medicina, Propedeutika u dentalnoj medicini, Uvod u dentalnu medicinu, Opća i socijalna dentalna medicina)

2014. – sudjelovanje u nastavi iz nekoliko izbornih predmeta na studiju Medicine i Dentalne medicine Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu (Patofiziologija endokrinopatija, Medicina spavanja)

### **RADOVI:**

#### **Objavljeni radovi:**

Galic T, Bozic J, Ivkovic N, Gunjaca G, Ticinovic Kurir T, Dogas Z. 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. [Epub ahead of print].

Galic T, Bozic J, Pecotic R, Ivkovic N, Valic M, Dogas Z. Improvement of cognitive and psychomotor performance in patients with mild to moderate sleep apnea treated with mandibular advancement device: a prospective 1 year study. *J Clin Sleep Med*. 2015 pii: jc-00070-15. [Epub ahead of print]

**Kongresna priopćenja:**

Galic T, Ivkovic N, Pecotic R, Bozic J, Ticinovic Kurir T, Gunjaca G, Valic M, Racic G, Dogas Z. Efficacy of mandibular advancement splint for treatment of OSA. Report at three months of a one-year follow-up study. The second international Sleep and Breathing conference, Berlin, Germany 11.-13. April 2013, Book of Abstracts P52.

Galic T, Bozic J, Galic I, Ivkovic N, Mihanovic F, Ticinovic Kurir T, Dogas Z. An adjustable mandibular advancement device Silensor-sl for the treatment of obstructive sleep apnea syndrome and its implications on glucose metabolism: a prospective 1-year follow-up study. Journal of Sleep Research. European Sleep Research Society, 2014;23 (Suppl 1):p.204.

Bozic J, Galic T, Supe-Domic D, Ivkovic N, Ticinovic Kurir T, Valic Z, Dogas Z. Comparison of metabolic and endocrine parameters in patients with moderate to severe obstructive sleep apnea. Journal of Sleep Research. 2014;23 (Suppl 1):p.207.

Galic T, Pecotic R, Ivkovic N, Bozic J, Valic M, Racic G, Dogas Z. Effect of mandibular advancement device therapy on cognitive and psychomotor performance in obstructive sleep apnea. Somnologie. 2015;19:19.

Ivkovic N, Pecotic R, Galic T, Valic M, Dogas V, Racic G, Dogas Z. Polysomnographic data, sleep quality, sleepiness and co-morbidities in patients with REM-related obstructive sleep apnea. Somnologie. 2015;19:29.

Ivković N, Galić T, Radanović D, Božić J, Valić M, Pecotić R, Đogaš Z. Gender differences of polysomnographic data and sleep quality in patients with REM-related obstructive sleep apnea. 5<sup>th</sup> Croatian Neuroscience Congress, Split, Croatia, 2015., Book of Abstracts PP48.

**Pozvani predavač:**

Galić T. Uloga doktora dentalne medicine u liječenju opstrukcijske apneje tijekom spavanja. 1. Združeni protetski kongres, Rovinj, Hrvatska 4.-5. listopada 2013.

Galić T. Oralne udlage. Aesthetic Dental Moment, Kongres estetske dentalne medicine, Zadar, Hrvatska, 9.-10. svibnja 2014.

Galić T. Long-term effects of oral appliance treatment in OSA patients. 3<sup>rd</sup> Croatian Sleep Symposium, Split, Hrvatska, 17. rujna 2015.

Galić T. Intraoralne udlage u liječenju OSA-e. 2. Međunarodni tečaj I. kategorije trajne medicinske izobrazbe, Slavonski Brod, Hrvatska, 2.-3. listopada 2015.

**ČLANSTVO:**

2000. – Hrvatska komora dentalne medicine

2014. – Hrvatsko društvo za dječju i preventivnu stomatologiju

2015. – Hrvatsko somnološko društvo – Društvo za medicinu spavanja Hrvatskog liječničkog zbora

**OSTALO:**

Aktivno se služi engleskim i talijanskim jezikom. Služi se računalom (MS Office aplikacije) i statističkim paketom MedCalc.

Udana i majka troje djece.

## 11. PRIVITCI

1. STOP upitnik
2. Epworthova ljestvica pospanosti
3. SF-36 upitnik
4. Dnevnik spavanja

## 1. STOP upitnik

### STOP upitnik

Ime: \_\_\_\_\_ Prezime: \_\_\_\_\_

Spol:           M           Ž

Visina: \_\_\_\_\_ (cm)      Težina: \_\_\_\_\_ (kg)

Dob: \_\_\_\_\_ (godine)

Veličina ovratnika košulje: S, M, L, XL, XXL, ili \_\_\_\_\_ (cm)

Opseg vrata: \_\_\_\_\_ (cm)

Vozite li?   DA    NE

Ako DA, jeste li ikad imali prometnu nezgodu kao vozač?   DA    NE    Koliko puta? \_\_\_\_\_

Broj telefona ili mobitela: \_\_\_\_\_

1. Hrkanje:

Hrčete li glasno (glasnije nego što pričate ili dovoljno glasno da Vas se može čuti iza zatvorenih vrata)?

                  DA                    NE

2. Umor:

Osjećate li se često umorni, zamarate li se ili ste pospani tijekom dana?

                  DA                    NE

3. Zamijećenost:

Je li netko zamijetio da ste prestali disati tijekom spavanja?

                  DA                    NE

Zdravstveni poremećaji i bolesti:

4. Imate li ili se liječite od povišenog arterijskog krvnog tlaka (hipertenzije)?

                  DA                    NE

5. Imate li ili se liječite od šećerne bolesti (diabetes mellitus)?

                  DA                    NE

6. Imate li ili se liječite od depresije?

                  DA                    NE

7. Imate li ili se liječite od astme?

                  DA                    NE

8. Imate li ili se liječite od gastroezofagealnog refluksa (GERB) (u narodu: često imati žgaravicu)?

                  DA                    NE

## 2. Epworthova ljestvica pospanosti

Datum: \_\_\_\_\_

Ime i prezime: \_\_\_\_\_

## EPWORTHOVA LJESTVICA POSPANOSTI

Koliko često Vam se događa da osjetite potrebu za spavanjem u niže navedenim situacijama? U ovim se primjerima radi o uobičajenim dnevnim aktivnostima. Čak i ako se u skoro vrijeme niste našli u nekoj od niže navedenih situacija pokušajte zamisliti kako biste se osjećali. Upotrijebite predložene brojeve kojima će te najbolje ocijeniti kako se u datom trenutku osjećate:

- 0 = neću osjećati potrebu za spavanjem (drijemanjem, kunjanjem)
- 1 = imat ću laganu potrebu za spavanjem (drijemanjem, kunjanjem)
- 2 = imat ću veliku potrebu za spavanjem (drijemanjem, kunjanjem)
- 3 = imat ću neodoljivu potrebu za spavanjem (drijemanjem, kunjanjem)

Prilika:

Sjedite i čitate	0	1	2	3
Gledate TV	0	1	2	3
Sjedite na sastanku u kojem aktivno ne sudjelujete	0	1	2	3
Vozite se u automobilu kao putnik, sat vremena neprekidne vožnje	0	1	2	3
Ležite i odmarate se u dnevnom boravku	0	1	2	3
Sjedite i razgovarate s nekim	0	1	2	3
Sjedite nakon obroka bez da ste popili alkoholno piće	0	1	2	3
Nalazite se u automobilu i stojite u gužvi nekoliko minuta	0	1	2	3
Zbroj	_____			

- 1-6 Čestitamo, Vi dovoljno spavate!
- 7-8 Vaš je rezultat prosječno dobar.
- 9 i↑ Bez odgode zatražite liječničku pomoć!



## 3. SF-36 upitnik

**Zdravstvena anketa (SF-36)**

Ovom se anketom ispituje Vaše **mišljenje o vlastitom zdravlju**.

Ti će podaci pokazati kako se osjećate i koliko ste u stanju obavljati svoje uobičajene aktivnosti.

Odgovorite na svako pitanje tako da označite odgovor onako kako je navedeno. Ako niste sigurni kako odgovoriti na neko pitanje, molimo Vas da odgovorite najbolje što možete.

**SF\_01** Općenito, da li biste rekli da je Vaše zdravlje:  
(zaokružite jedan odgovor)

- 1 - odlično
- 2 - vrlo dobro
- 3 - dobro
- 4 - zadovoljavajuće
- 5 - loše

**SF\_02** U usporedbi s prošlom godinom, kako biste sada ocijenili svoje zdravlje?  
(zaokružite jedan odgovor)

- 1 - puno bolje nego prije godinu dana
- 2 - malo bolje nego prije godinu dana
- 3 - otprilike isto kao i prije godinu dana
- 4 - malo lošije nego prije godinu dana
- 5 - puno lošije nego prije godinu dana

Sljedeća pitanja se odnose na aktivnosti kojima se možda bavite tijekom jednog tipičnog dana.

Da li Vas trenutno Vaše zdravlje ograničava u obavljanju tih aktivnosti?  
Ako da, u kojoj mjeri?

(zaokružite jedan broj u svakom redu)

	AKTIVNOSTI	DA puno	DA malo	NE nimalo
<b>SF_03a</b>	<b>fizički naporne aktivnosti</b> , kao što su trčanje, podizanje teških predmeta, sudjelovanje u napornim sportovima	1	2	3
<b>SF_03b</b>	<b>umjereno naporne aktivnosti</b> , kao što su pomicanje stola, vožnja biciklom, boćanje i sl.	1	2	3
<b>SF_03c</b>	podizanje ili nošenje torbe s namirnicama	1	2	3
<b>SF_03d</b>	uspinjanje uz stepenice ( <b>nekoliko</b> katova)	1	2	3
<b>SF_03e</b>	uspinjanje uz stepenice ( <b>jedan</b> kat)	1	2	3
<b>SF_03f</b>	saginjanje, klečanje ili pregibanje	1	2	3
<b>SF_03g</b>	hodanje <b>više od 1 kilometra</b>	1	2	3
<b>SF_03h</b>	hodanje <b>oko pola kilometra</b>	1	2	3
<b>SF_03i</b>	hodanje <b>100 metara</b>	1	2	3
<b>SF_03j</b>	kupanje ili oblačenje	1	2	3

Jeste li u protekla 4 tjedna u svom radu ili drugim redovitim dnevnim aktivnostima imali neki od sljedećih problema zbog svog fizičkog zdravlja?

(zaokružite jedan broj u svakom redu)

	DA	NE
<b>SF_04a</b> Skratili ste <b>vrijeme</b> provedeno u radu ili drugim aktivnostima	1	2
<b>SF_04b</b> <b>Obavili ste manje</b> nego što ste željeli	1	2
<b>SF_04c</b> Niste mogli obavljati neke poslove ili druge aktivnosti	1	2
<b>SF_04d</b> Imali ste <b>poteškoća</b> pri obavljanju posla ili nekih drugih aktivnosti (npr. morali ste uložiti dodatni trud)	1	2

Jeste li u protekla 4 tjedna imali neke od dolje navedenih problema na poslu ili pri obavljanju nekih drugih svakodnevnih aktivnosti zbog bilo kakvih emocionalnih problema (npr. osjećaj depresije ili tjeskobe)?

(zaokružite jedan broj u svakom redu)

	DA	NE
<b>SF_05a</b> Skratili ste <b>vrijeme</b> provedeno u radu ili drugim aktivnostima	1	2
<b>SF_05b</b> <b>Obavili ste manje</b> nego što ste željeli	1	2
<b>SF_05c</b> Niste obavili posao ili neke druge aktivnosti onako <b>pažljivo</b> kao obično	1	2

**SF\_06** U kojoj su mjeri u protekla 4 tjedna Vaše fizičko zdravlje ili Vaši emocionalni problemi utjecali na Vaše uobičajene društvene aktivnosti u obitelji, s prijateljima, susjedima ili drugim ljudima? (zaokružite jedan odgovor)

- 1 - uopće ne
- 2 - u manjoj mjeri
- 3 - umjereno
- 4 - prilično
- 5 - izrazito

**SF\_07** Kakve ste tjelesne bolove imali u protekla 4 tjedna? (zaokružite jedan odgovor)

- 1 - nikakve
- 2 - vrlo blage
- 3 - blage
- 4 - umjerene
- 5 - teške
- 6 - vrlo teške

**SF\_08** U kojoj su Vas mjeri ti bolovi u protekla 4 tjedna ometali u Vašem uobičajenom radu (uključujući rad izvan kuće i kućne poslove)? (zaokružite jedan odgovor)

- 1 - uopće ne
- 2 - malo
- 3 - umjereno
- 4 - prilično
- 5 - izrazito

Sljedeća pitanje govore o tome kako se osjećate i kako ste se osjećali u protekla 4 tjedna. Molim Vas da za svako pitanje odaberete po jedan odgovor koji će najbliže odrediti kako ste se osjećali.

Koliko ste (se) vremena u protekla 4 tjedna:

(zaokružite jedan odgovor u svakom redu).

	stalno	skoro uvijek	dobar dio vremena	povremeno	rijetko	nikada
<b>SF_09a</b>						
	1	2	3	4	5	6
	1	2	3	4	5	6
<b>SF_09b</b>						
	1	2	3	4	5	6
<b>SF_09c</b>	1	2	3	4	5	6
<b>SF_09d</b>	1	2	3	4	5	6
<b>SF_09e</b>						
	1	2	3	4	5	6
<b>SF_09f</b>	1	2	3	4	5	6
<b>SF_09g</b>	1	2	3	4	5	6
<b>SF_09h</b>	1	2	3	4	5	6

**SF\_10** Koliko su Vas vremena u protekla 4 tjedna Vaše fizičko zdravlje ili emocionalni problemi ometali u društvenim aktivnostima (npr. posjete prijateljima, rodbini itd.) (zaokružite jedan odgovor)

- 1 - stalno
- 2 - skoro uvijek
- 3 - povremeno
- 4 - rijetko
- 5 - nikada

Koliko je u Vašem slučaju TOČNA ili NETOČNA svaka od dolje navedenih tvrdnji?

(zaokružite jedan odgovor u svakom redu)

		potpuno točno	uglavnom točno	ne znam	uglavnom netočno	potpuno netočno
<b>SF_11a</b>	Čini mi se da se razbolim lakše nego drugi ljudi	1	2	3	4	5
<b>SF_11b</b>	Zdrav sam kao i bilo tko drugi koga poznajem	1	2	3	4	5
<b>SF_11c</b>	Mislim da će mi se zdravlje pogoršati	1	2	3	4	5
<b>SF_11d</b>	Zdravlje mi je odlično	1	2	3	4	5

## 4. Dnevnik spavanja (primjer jednog tjedna)

<b>1. TJEDAN</b>						
PON	UTO	SRI	ČET	PET	SUB	NED
DATUM	DATUM	DATUM	DATUM	DATUM	DATUM	DATUM
START	START	START	START	START	START	START
STOP	STOP	STOP	STOP	STOP	STOP	STOP