# Učestalost opstrukcijske apneje u spavanju u bolesnika s akromegalijom

**Džamastagić, Dino**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2014**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:324872

*Rights / Prava:* In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-03-28**




*Repository / Repozitorij:*

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository








SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

**Dino Džamastagić**

# Učestalost opstrukcijske apneje u spavanju u bolesnika s akromegalijom

**DIPLOMSKI RAD**




Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za endokrinologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc. Darka Kaštelana i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013/2014.

## Kratice korištene u radu

AHI Apnea-hypopnea index

BMI Body mass index

CNS Central nervous system

CPAP Continuous positive airway pressure

DA Dopamine agonist

ESS Epworth Sleepiness Scale

GH Growth hormone

IGF-1 Insulin like growth factor type 1

KOPB Kronična opstruktivna plućna bolest

NFPA Non-functional pituitary adenoma

NO Nitrogen oxide

OGTT Oral glucose tolerance test

OSA Opstructive sleep apnea

SRA Serotonin releasing agent

## Sadržaj

1.Sažetak

2.Summary

3.Uvod.....1

3.1.Akromegalija.....1

3.2.Opstrukcijska apneja.....4

4.Hipoteza.....6

5.Ciljevi rada.....7

6.Ispitanici i metode.....8

6.1.Ispitanici.....8

6.2.Polisomnografija.....10

6.3. Statistička analiza.....11

7.Rezultati.....12

8.Rasprava.....19

9.Zaključak.....20

10. Zahvale.....21

11.Literatura.....22

12.Životopis.....26

# 1. Sažetak

Dino Džamastagić

**Učestalost opstrukcijske apneje u spavanju u bolesnika s akromegalijom**

Akromegalija je teška sistemna bolest koja nastaje kao posljedica dugotrajnog djelovanja hormona rasta. Najčešći su uzroci pojave akromegalije funkcionalni tumori hipofize: mikroadenomi i makroadenomi. Zbog brojnih komplikacija vezanih uz akromegaliju, životni vijek bolesnika često je skraćen kao i njegova kvaliteta. Opstrukcijska apneja u spavanju (OSA) je najčešći respiratorni poremećaj koji se javlja kod oboljelih od akromegalije. Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi učestalost pojave OSA-e i ustanoviti korelaciju s kliničkim obilježjima bolesti.

Ispitano je 26 bolesnika s akromegalijom (8 muškaraca, 18 žena, prosječna dob 50,1 ±13,8 godina). Za računanje apneja-hipopneja indeksa (AHI) korištena je cjelonoćna polisomnografija.

Od ukupno 26 bolesnika s akromegalijom njih 13 imalo je OSA-u od čega 8 teški oblik (AHI>30). Medijan indeksa AHI iznosio je 5,4. Samo 4 bolesnika imala su aktivnu bolest dok je njih 22 bilo u remisiji. Prosječno vrijeme trajanja simptoma do postavljanja dijagnoze iznosilo je 4,2 godine, a trajanje remisije 2 godine.

Vrijednosti indeksa AHI nisu bile povezane s aktivnošću bolesti, trajanjem bolesti, trajanjem remisije, vrijednostima BMI-a, dobi i spola bolesnika, prisutnošću hipertenzije, dijabetesa, dislipidemije, KOPB-a i pušenjem.

Rezultati istraživanja ograničeni su retrospektivnim dizajnom i malim brojem ispitanika. Istraživanje je pokazalo da je opstrukcijska apneja u spavanju čest nalaz kod oboljelih od akromegalije, čak i nakon postizanja remisije bolesti.

Ključne riječi: akromegalija, opstrukcijska apneja u spavanju, polisomnografija

# 1. Summary

Dino Džamastagić

**Incidence of obstructive sleep apnea in patients with acromegaly**

Acromegaly is a severe systematic disease which occurs as a result of long-term activity of growth hormone. Most common reasons of acromegaly are pituitary functional tumors: microadenoma and macroadenoma. Due to many complications related to acromegaly, both life expetancy and quality of life in patients with this disease are significantly reduced. Obstructive sleep apnea is the most common respiratory disorder in people with acromegaly. The aim of this study was to determine incidence of obstructive sleep apnea in people with acromegaly and establish correlation with the clinical features of the disease.

Twenty six patients with acromegaly diagnosis were examined (8 males,18 females,averege age 50,1 ±13,8 years). Overnight polysomnography was used for calculation of apnea - hypopnea index (AHI).

Thirteen out of twenty six patients had obstructive sleep apnea and 8 among them had severe type of disease (AHI>30). Median AHI value was 6. Only 4 patients had active disease while the other 22 patients were in remission. The average time span from onset of symptoms to diagnosis was 4,2 years and duration of remmision was 2 years.

The values of the AHI were not associated with disease activity, disease duration, remission duration, BMI values, age and sex of the patient, presence of hypertension, diabetes, dyslipidemia, COPD and smoking.

The study results are limited by the retrospective design and the small number of respondents.

This research showed that the obstructive sleep apnea is a common finding in patients with acromegaly even after the remission is achieved.

Keywords: acromegaly, obstructive sleep apnea, polysomnography

# 3.Uvod

## 3.1 Akromegalija

Akromegalija je bolest karakterizirana ekcesivnim lučenjem hormona rasta (GH) i inzulinu sličnog faktora rasta tip 1 (IGF-1) (Ben-Sholmo i Melmed 2008.). Kao posljedica djelovanja ovih tvari dolazi do prekomjernog rasta kostiju lica, šaka i stopala. Ukoliko bolest nastupi u ranom djetinjstvu prije zatvaranja epifiznih hrskavica, doći će do razvoja gigantizma. Razvijene kliničke manifestacije su ponekad toliko upadljive, da se dijagnoza akromegalije može postaviti već samim fizikalnim pregledom. Zbog učinka prekomjernog lučenja hormona rasta dolazi i do pojave šećerne bolesti, hipertenzije, kardiovaskularne bolesti (srčana hipertrofija, aritmije, srčano zatajivanje), opstruktivne apneje za vrijeme spavanja, osteoartritisa i neoplazmi. Procjenjuje se da je prevalencija ove bolesti oko 40 na milijun stanovnika, s godišnjom incidencijom od oko 3-4 slučaja na milijun stanovnika (Scacchi i Cavagnini 2006.) Zbog svog sporog tijeka bolest često ostaje neprepoznata dugi niz godina.

Stopa mortaliteta kod nekontrolirane bolesti je 2-4 puta veća nego u općoj popuaciji (Dekkers 2008; Holdaway , Bolland, Gamble 2008; Krzentowska-Korek i sur. 2011.). Prema rezultatima retrospektivnih studija procjenjuje se da su kod većine bolesnika simptomi prisutni 4 do 10 godina prije postavljanja dijagnoze (Reid i sur. 2010.) Kardiovaskularne bolesti najčešći su uzrok mortaliteta u tih bolesnika. Procjenjuje se da je njihov udio oko 60% u mortalitetu povezanom s bolesti, a slijede ih respiratorne bolesti s 25% i malignomi s 15% (Salaun i sur. 1999.).

Najčešći uzrok akromegalije su tumori hipofize. Tumori hipofize su primarni tumori središnjeg živčanog sustava i na njih otpada 5% do 20% svih primarnih tumora CNS-a (Daly, Tichomirowa, Beckers 2009). U 95% slučajeva javljaju se sporadično. U većini slučajeva

riječ je o  adenomima. Karcinomi hipofize su iznimno rijetki i u tim slučajevima se smatra da je izvorno riječ o adenomima s dodatnim genetskim mutacijama koji uzrokuju invazivni rast takvih tumora s pojavom metastaza prvenstveno u mozgu i kralježničkoj moždini (Colao i sur. 2010.). Adenomi hipofize se klasificiraju s obzirom na svoju veličinu na mikroadenome (<1cm) i makroadenome (>1cm). Veličina tumora odgovorna je za kompromitirajuće efekte na optičku hijazmu, kranijalne živce i kavernozni sinus. Međutim, veličina tumora nema kliničku važnost (Asa, Ezzat 2002.). Ovoj klasifikaciji pridodana je i ona na temelju imunohistokemije i funkcionalnog statusa. Tumori hipofize se klasificiraju na funkcionalne i nefunkcionalne s obzirom na sposobnost proizvodnje hormona (Ezzat i sur. 2004;Asa 1998.). Otprilike 1/3 do 1/2 svih pituitarnih tumora su nefunkcionalni (NFPAs) (bez hormonske sekrecije koja bi se detektirala imunohistokemijski ili na temelju povišene razine hormona u krvi). Najčešći funkcionalni tumori su prolaktinomi (25% do 40% svih tumora), a slijede ih somatotropni adenomi (10% do 15%)(Ezzat i sur.2004;Asa i Ezzat 2009.) Somatotropni adenomi su zaslužni za pojavu klničke slike akromegalije budući da ti tumori luče somatotropin, poznatiji pod nazivom hormon rasta (GH).

Prema hrvatskim smjernicama, biokemijski kriteriji za postavljanje dijagnoze akromegalije su IGF-1 povišen za dob i izostanak supresije hormona rasta u oralnome testu opterećenja glukozom (OGTT) (Kaštelan i sur.2009). Važno je što ranije otkriti bolest, prije nego što se razviju koštane promjene i ostale komplikacije.

U liječenju pacijenata s akromegalijom uzrokovanom funkcionalnim pituitarnim tumorima kao prvi izbor se nameće kirurško liječenje. Najčešće se koristi transsfenoidalni pristup. Najveći uspjeh transsfenoidalne operacije postiže se u slučaju intraselarnih mikroadenoma. U specijaliziranim centrima tom se metodom postiže remisija bolesti u 75% do 95% bolesnika. Od lijekova za liječenje akromegalije koriste se agonisti somatostatinskih receptora (SRA), agonisti dopaminergičkih receptora (DA) i antagonisti receptora za hormon rasta.

Radioterapijske metode u pravilu su treća linija liječenja akromegalije. Primjenjuju se najčešće u onih bolesnika kojima se kirurškim pristupom ili medikamentnom terapijom nije uspjela postići kontrola bolesti. Od radioterapijskih metoda koriste se stereoataksijska radiokirurgija (gama-knife) i konvencionalna radioterapija.

## 3.2.Opstrukcijska apneja u spavanju

Opstrukcijska apneja u spavanju (OSA) je poremećaj koji je obilježen povremenim epizodama potpunog prestanka disanja u trajanju od 10 sekundi i više (apneja) ili značajnom redukcijom u amplitudi disanja većom od 50% (hipopneja).

OSA je najčešća i vjerojatno najznačajnija respiratorna komplikacija kod akromegalije, s učestalošću koja varira od 45% do 80% prema različitim studijama koje su provedene (Grunstein, Ho i Sullivan 1991;Fatti i sur.2001.;Weiss i sur. 2000.; Pekkarinen i sur.1987.; Hochban i sur.1999.). Za usporedbu, prevalencija ovog poremećaja u općoj populaciji iznosi 2% do 4% s većom učestalošću kod muškaraca u odnosu na žene (Trotman-Dickenson, Weetman, Hughes 1991.), pri čemu je debljina glavni rizični čimbenik, budući da je 60% do 90% tih pacijenata pretilo ( Young,Peppard, Gottlieb 2002.).

Opisana su tri tipa apneje koja se javljaju u snu. To su opstrukcijski tip, centralni tip i miješani tip. Kod akromegalije se najčešće javlja opstrukcijska apneja, dok je učestalost preostala dva tipa rjeđa. Najvjerojatniji uzrok pojave opstrukcijske apneje u osoba s akromegalijom su promjene mekih, hrskavičnih i koštanih struktura na kraniofacijalnoj ždrijelnoj i grkljanskoj razini, koje ometaju prolazak zraka prilikom disanja (Hochban i sur. 1999.). Patogeneza centralnog tipa se bazira na inhibiciji respiratornog centra za disanje koje nastaje najvjerojatnije uslijed povišenih razina GH/IGF-1 u krvi ( Grunstein , Ho, Sullivan 1991.).

OSA je povezana s brojnim simptomima poput dnevne pospanosti, gubitka koncentracije, promjene osobnosti i glavobolja, što utječe na kvalitetu života ovih bolesnika. Simptomi apneje su često nespecifični i bolesnik ih često teško verbalizira, te kao takvi mogu

promaknuti ispravnoj dijagnozi.). Kako bi se procijenio stupanj dnevne pospanosti, danas je u upotrebi općenito prihvaćen Epworth test (ESS) koji služi za samoprocjenu dnevnog umora i subjektivni je nalaz koji može pomoći kod postavljanja dijagnoze poremećaja spavanja. Što je još i važnije, brojne studije su dokazale da je OSA neovisan rizični čimbenik za kardiovaskularne bolesti poput hipertenzije, koronarne arterijske bolesti, cerebrovaskularnog inzulta i srčanog zatajenja, koje svakako pridonose povećanom mortalitetu osoba s akromegalijom (Giustina i sur. 2003.; Colao i sur. 2004.; Patil i sur. 2007.; Marin i sur.2007.; Shamsuzzaman, Gersh, Somers 2003.; Yaggi i sur.2005.). Nekoliko je mehanizama uključeno u razvitak vaskularnih bolesti, za koje se smatra da bi mogle biti povezane s OSA-om. To su porast simpatičke aktivacije, oksidativni stres, upala, endotelna disfunkcija, koagulacija i metabolička disregulacija (Kapur 2010.). Uslijed endotelne disfunkcije dolazi do smanjene produkcije dušičnog oksida (NO) za kojeg se smatra da ima ključnu ulogu u vazodilataciji krvnih žila. Brojne studije su dokazale smanjenu koncentraciju NO u pacijenata s OSA-om, što bi moglo predstavljati važan patološki mehanizam u pojavi hipertenzije kod ovih bolesnika ( Carlson, Rangemark, Hedner 1996.; Teramoto i sur. 2003.; Ohike i sur. 2005.). Danas postoji sasvim uspješna metoda liječenja ovog poremećaja upotrebom uređaja s kontinuiranim pozitivnim protokom zraka (CPAP).

# 4. Hipoteza

Učestalost opstrukcijske apneje u spavanju u bolesnika s akromegalijom češća je nego u općoj populaciji.

# 5. Ciljevi istraživanja

Utvrditi učestalost pojave opstrukcijske apneje u spavanju kod osoba s akromegalijom i napraviti korelaciju s kliničkim i biokemijskim obilježjima, te aktivnosti bolesti.

# 6. Ispitanici i metode

## 6.1 Ispitanici

U ovo retrospektivno presječno istraživanje uključeno je 26 od ukupno 83 bolesnika iz registra CRO-aCRO (9 muškaraca, 17 žena, medijan dobi 50,1 godina (23-72)). Vrijeme od pojave prvih simptoma do postavljanja dijagnoze bilo je 4,2 godine (1-13), a trajanje remisije 2 godine (0-12). Od ukupno 26 ispitanika njih 22 je bilo u remisiji dok je 4 imalo aktivnu bolest. Dijagnoza akromegalije je postavljena na osnovu visokih serumskih razina GH koje nisu bile suprimirane ispod 1ng/ml u OGTT-u i visokih serumskih razina IGF-1 za dob i spol. Prije nego što su pristupili istraživanju, svi su ispitanici potpisali informirani pristanak. Etičko povjerenstvo KBC-a Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu odobrilo je istraživanje.

Medijan BMI-a, definiran kao omjer tjelesne težine izražene u kilogramima i vrijednosti kvadrata tjelesne visine izražene u metrima, iznosio je 28,3 kg/m2 (18,3-42,9). Normalan BMI definiran je rasponom 18-24,9 kg/m2, prekomjerna težina rasponom 25-29,9 kg/m2, a pretilost ako je BMI >30 kg/m2.

Arterijsku hipertenziju, definiranu kao dijastolički tlak viši od 90 mmHg ili sistolički tlak viši od 140 mmHg, imalo je 8 ispitanika (30,8%).

Dislipidemija, definirana kao abnormalne vrijednosti lipida u plazmi, nađena je u 8 ispitanika (30,8%).

Tip 2 šećerne bolesti, definirana po smjernicama American diabetes Association (Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus 2003), bila je prisutna u 3 ispitanika (11,5%).

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) definirana kao kronična, postupno progredijentna bolest, koju obilježava opstrukcija dišnih putova (FEV1<80%, FEV1/VC<70%) koja se tijekom nekoliko mjeseci značajno ne mijenja, bila je prisutna u 3 ispitanika (11,5%).

Makroadenom hipofize, definiran kao tumor veći od 10 mm bio je dijagnosticiran u 22 ispitanika dok su ostali imali mikroadenom.

Od ukupno 26 ispitanika 6 su bili pušači, 3 bivši pušači i 17 nepušači.

## 6.2 Polisomnografija

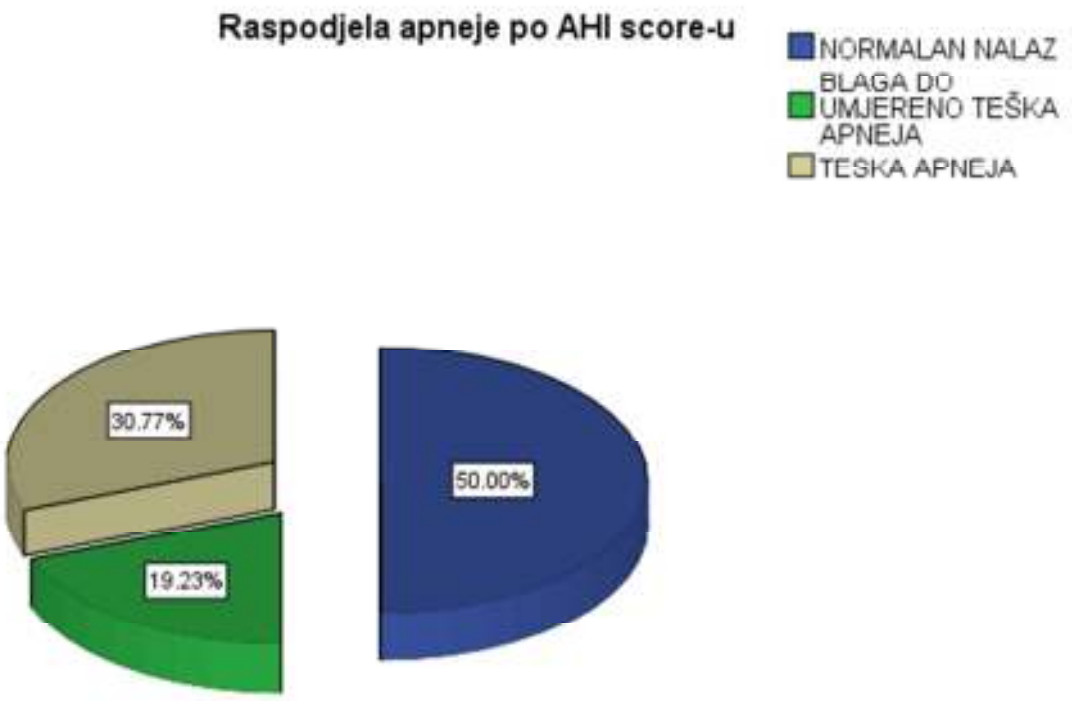
Svim bolesnicima učinjena je polisomnografija i izmjeren apneja-hipopneja indeks (AHI). Pacijenti su svrstani u skupinu blaga, umjerena ili teška OSA s obzirom na vrijednosti AHI-a. AHI se izračunava tako da se zbroji ukupan broj epizoda apneje i hipopneje. Taj se rezultat onda dijeli s ukupnim brojem sati sna. U zdravih pojedinaca vrijednost AHI je 5 ili manji. Kod blage OSA-e ta vrijednost iznosi 5-15, kod umjerene 15-30, a kod teškog oblika bolesti vrijednost je 30 i više.

## 6.3 Statistička analiza

U analizi podataka dobivenih na temelju dokumentacije bolesnika i testa polisomnografije korištena je deskriptivna statistička analiza, te hi kvadrat test, kao i test binarne logističke regresije. Sve analize obavljene su u programu SPSS (version 20.). Razina statističke značajnosti je postavljena na $p<0.05$.

# 7.Rezultati

Prema podatcima dobivenim na temelju polisomnografije, 13 bolesnika (50%) imalo je OSA-u, od čega njih 8 teški oblik (AHI>30). Medijan AHI-a je iznosio 5,4 (0-53).




Slika 1. Raspodjela pacijenata s obzirom na AHI vrijednost

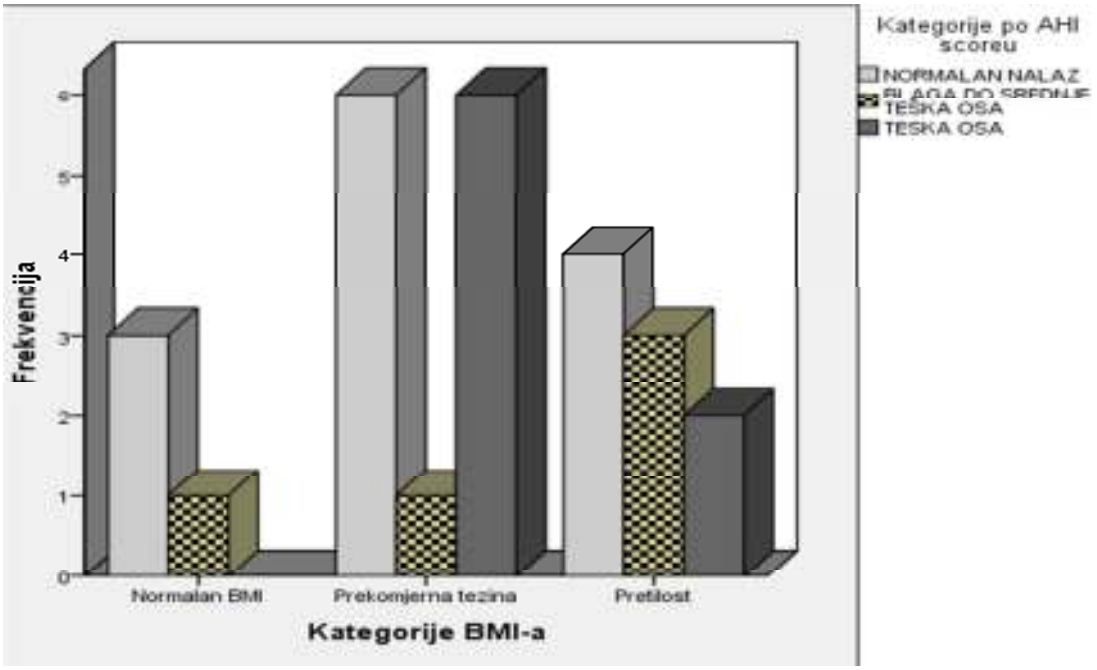
Aktivnu bolest imala su 4 ispitanika, dok je njih 22 bilo u remisiji.

Od ukupno 9 muškaraca njih 6 je imalo OSA-u, od čega njih 4 tešku. Od ukupno 17 žena njih 7 je imalo OSA-u, od čega njih 4 tešku. Nije pronađena statistički značajna razlika untar grupe ispitanika s obzirom na spol i vrijednosti AHI indeksa (p=0,43). Slika 2. prikazuje distribuciju podataka s obzirom na spol ispitanika.



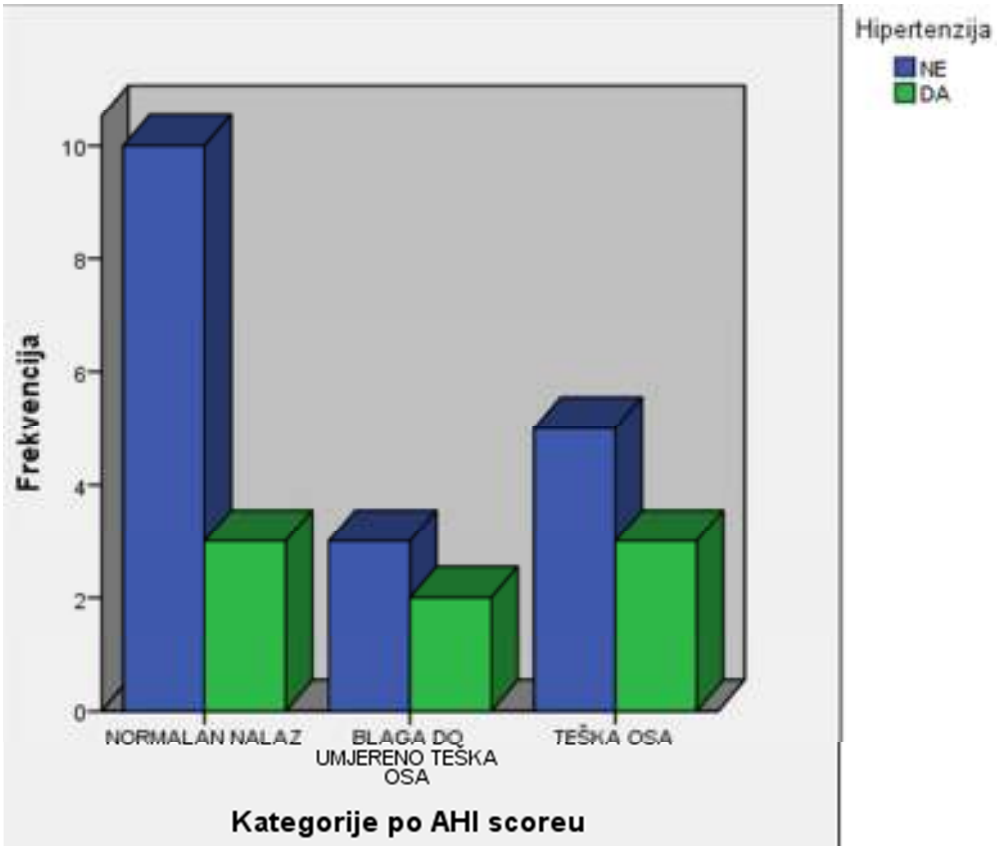

Slika 2. Odnos između spola i vrijednosti AHI-a

Od ukupno 26 bolesnika samo njih 4 je imalo normalan BMI, od čega 3 s normalnim nalazom polisomnografije i 1 s blago do umjereno teškom apnejom. Svi bolesnici s nalazom teške OSA-e imali su prekomjernu težinu ili su bili pretili. Nije pronađena statistički značajna razlika unutar grupa ispitanika s obzirom na vrijednosti BMI-a i vrijednosti AHI-a (p=0,29).



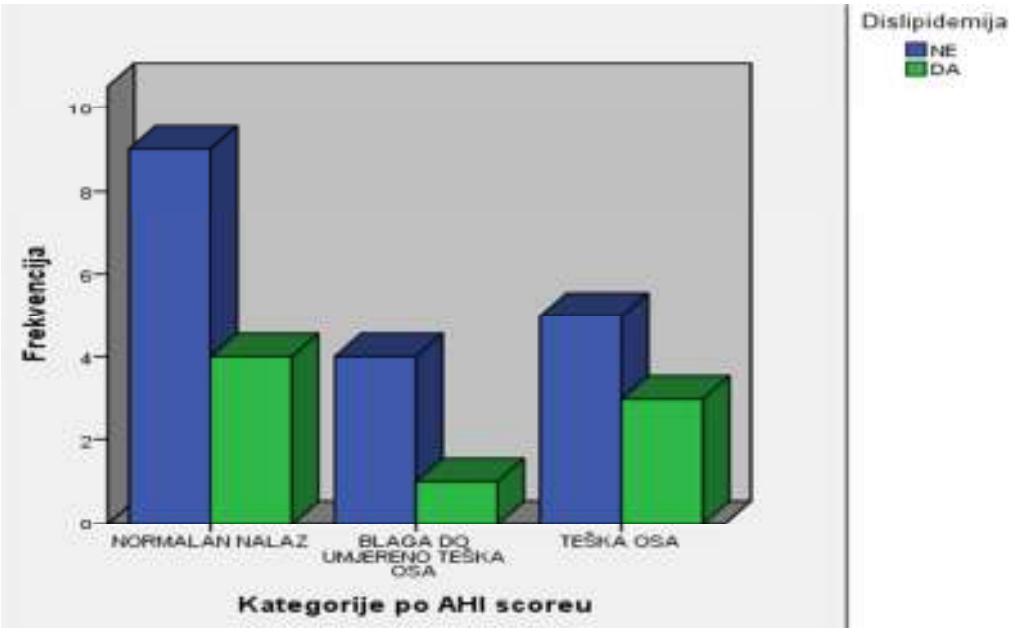

Slika 3. Vrijednosti AHI s obzirom na BMI

Arterijsku hipertenziju su imala 3 bolesnika s normalnim nalazom polisomnografije, 2 bolesnika s blagom do umjereno teškom OSA-om i 3 bolesnika s teškom OSA-om. S druge strane njih 10 s normalnim nalazom, 3 s nalazom blage do umjereno teške OSA-e i 5 s nalazom teške OSA-e nije bolovalo od arterijske hipertenzije. Nije pronađena razlika između promatranih skupina s obzirom na postojanje hipertenzije i vrijednosti AHI-a (p=0,69).



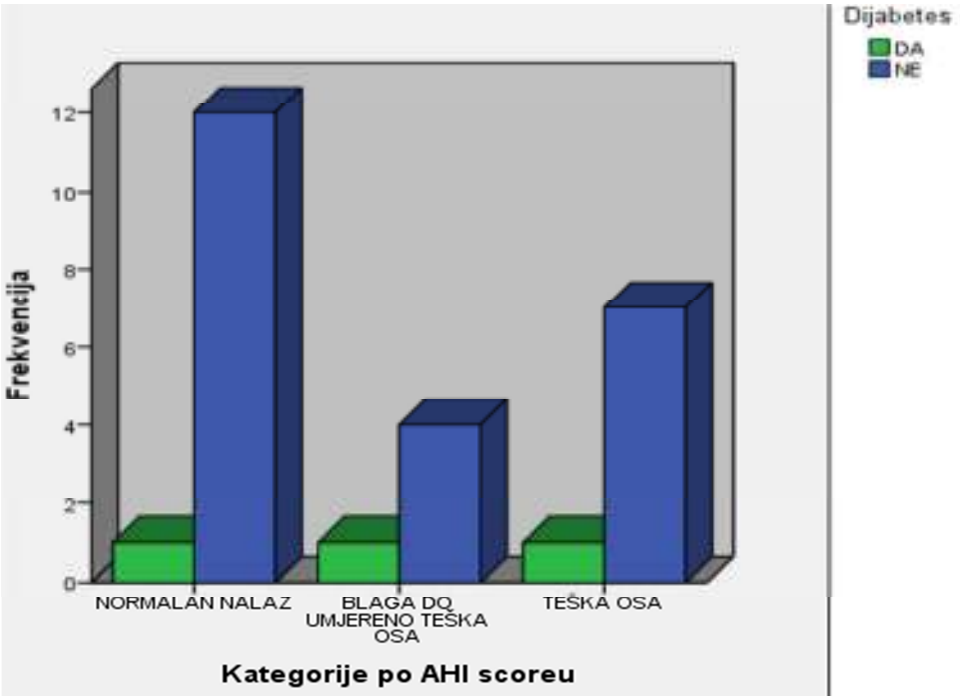

Slika 4.Odnos hipertenzije i AHI-a

Dislipidemiju su imala 4 bolesnika s normalnim nalazom polisomnografije i 4 bolesnika s OSA-om, od čega njih 3 s nalazom teške OSA-e. Od ukupno 18 bolesnika bez dislipidemije njih 9 je imalo normalan nalaz, a preostalih 9 patološki nalaz polisomnografije od čega njih 5 tešku OSA-u. Nije pronađena statistčki značajna razlika između grupa ispitanika s i bez dislipidemije i vrijednosti AHI-a (p=0,80).



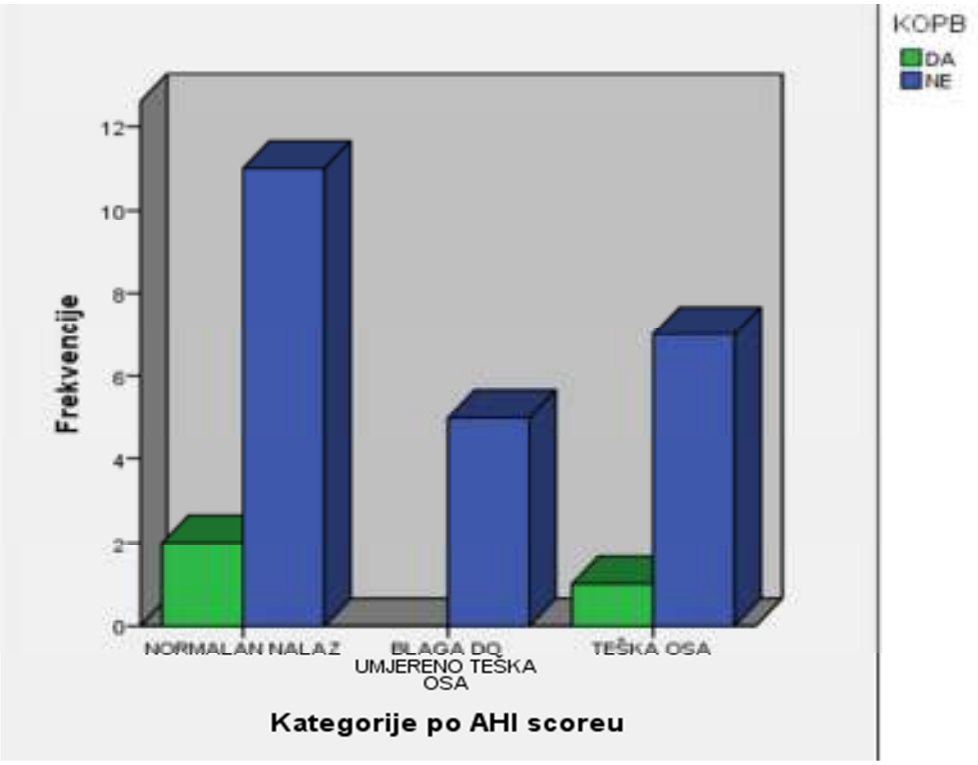

Slika 5. Distribucija podataka s obzirom na postojanje dislipidemije i vrijednosti AHI-a

Jedan ispitanik s normalnim nalazom polisomnografije je imao dijabetes tip 2 dok ih 12 nije imalo. Dva bolesnika s AHI>5 imalo je dijabetes tip 2, od čega 1 s nalazom teške OSA-e. Sedam bolesnika s nalazom teške OSA-e i 4 s nalazom blage do umjereno teške OSA-e nije imalo dijabetes tip 2.




Slika 6.Odnos između dijabetesa tip 2 i vrijednosti AHI-a

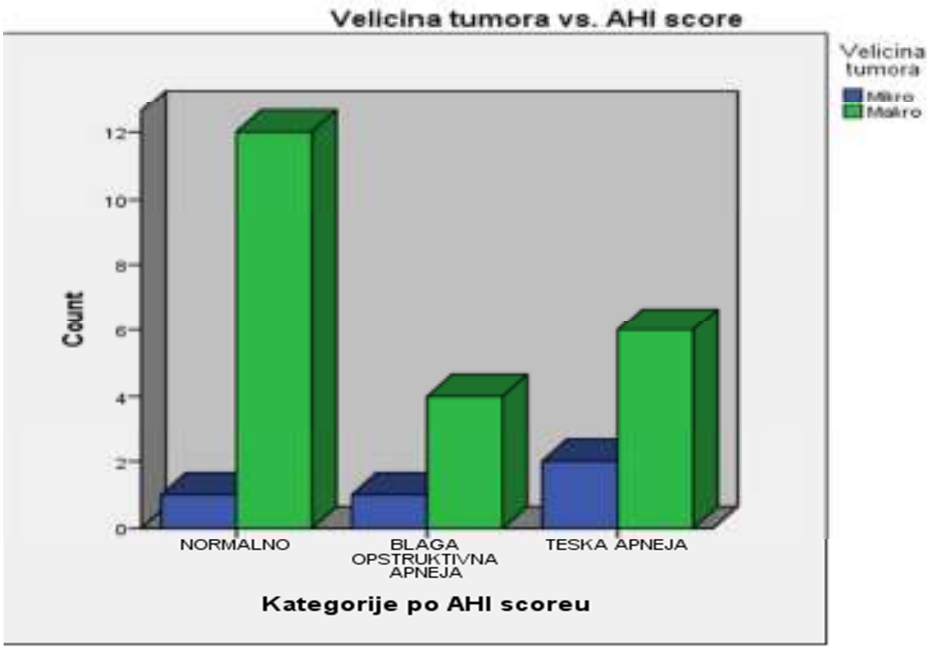
Od ukupno 3 bolesnika sa KOPB-om dva su imala normalan nalaz polisomnografije, a jedan bolesnk je imao tešku OSA-u. Njih 11 s normalnim nalazom nije imalo KOPB dok je preostalih 12 bolesnika bez KOPB-a imalo AHI>5. Nije pronađena statistički značajna razlika između skupina bolesnika s obzirom na postojanje KOPB-a i vrijednosti AHI-a (p=0,65)




Slika 7. Odnos između KOPB-a i vrijednosti AHI-a

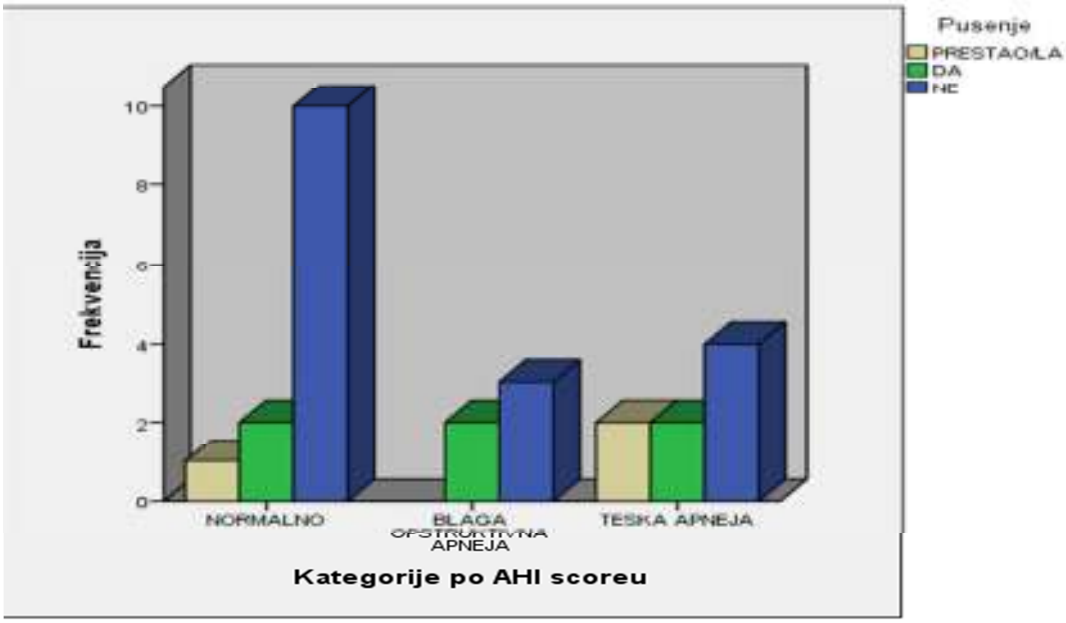
Od ukupno 22 bolesnika s makroadenomom hipofize nijh 12 je imalo normalan nalaz polisomnografije, 4 blagu do umjereno tešku OSA-u, a 6 tešku OSA-u. Od ukupno 4 bolesnka s mikroadenomom hipofize 1 je imao normalan nalaz polisomnografije, 1 blagu do umjereno tešku OSA-u, a 2 tešku OSA-u.

Nije pronađena statistički značajna razlika između grupa ispitanika s obzirom na veličinu tumora i vrijednost AHI-a (p=0,53).




Slika 8. Odnos između veličine tumora i vrijednosti AHI-a

Od ukupno 6 pušača 2 je imalo normalan nalaz, 2 blagu do umjereno tešku OSA-u i dvoje tešku OSA-u. Od ukupno 20 nepušača njih 11 je imalo normalan nalaz polisomnografije dok su drugi imali AHI>5. Nije pronađena statistički značajna razlika između grupa ispitanika s obzirom na pušenje i vrijednosti AHI-a (p=0,471).




Slika 9. Odnos između pušenja i vrijednosti AHI-a

Nije dokazana povezanost između dobi, spola, veličine tumora, vremena trajanja bolesti do postavljanja dijagnoze, trajanja remisije, postojanja komorbiditeta (hipertenzija, dijabetes, dislipidemija, KOPB), pušenja te BMI-a i vrijednosti AHI-a (p=0,96).

Tablica 1. Prikaz povezanosti indeksa AHI i pojedinih kliničkih varijabli bolesnika s akromegalijom

| PROMATRANE VARIJABLE | p |
|---|---|
| Hipertenzija | 0,41 |
| Dijabetes | 0,63 |
| Dislipidemija | 0,17 |
| KOPB | 0,10 |
| Pušenje | 0,08 |
| Veličina tumora | 0,33 |
| BMI | 0,33 |
| Dob | 0,39 |
| Remisija | 0,21 |
| Spol | 0,25 |
| Trajanje bolesti | 0,29 |
| Sveukupno | 0,96 |

# 8. Rasprava

Ovo istraživanje je pokazalo da je učestalost OSA-e među osobama oboljelim od akromegalije 50% , što je u skladu s rezultatima prijašnjih studija koje su provedene kod ovih bolesnika (Grunstein, Ho i Sullivan 1991;Fatti i sur.2001.;Weiss i sur. 2000.; Pekkarinen i sur.1987.; Hochban i sur.1999.). S obzirom na prevalenciju OSA-e u općoj populaciji koja iznosi 2%-4% (Trotman-Dickenson, Weetman, Hughes 1991.) , rezultati ovog istraživanja ukazuju na moguću povezanost akromegalije s većim rizikom nastanka OSA-e.

Visok BMI predstavlja najznačajniji neovisni rizični čimbenik za pojavu OSA-e u općoj populaciji. Neka istraživanja su dokazala povezanost između viših vrijednosti BMI-a i AHI-a (Davi i sur. 2008.), dok su druga istraživanja tu povezanost odbacila (Rosenow i sur. 1996 ). U ovom istraživanju navedena povezanost nije utvrđena.

Rezultati ranijih istraživanja su pokazali recipročnu povezanost između arterijske hipertenzije i OSA-e ( Silverberg D. i sur. 1995.; Lavie P, Ben-Yosef R, Rubin A 1985.) . U našem istraživanju, arterijske hipertenzija je bila podjednako zastupljena u skupinama onih koji su imali normalan nalaz polisomnografije, kao i onih s patološkim nalazom.

U istraživanju nije utvrđena niti povezanost drugih kliničkih varijabli i vrijednosti AHI-a, a jedino je kod pušenja razlika između skupina nepušača i pušača bila na granici statističke značajnosti.

Rezultati ovog istraživanja su ograničeni retrospektivnim dizajnom i malim brojem ispitanika. Pored toga, samo 3 bolesnika su napravila polisomnnografiju prije početka liječenja, dok je u ostalih to učinjeno nakon operativnog zahvata. Svi su bolesnici s nalazom umjereno teške i teške OSA-e bili u remisiji akromegalije, dok je s druge strane samo jedan bolesnik s aktivnom bolesti imao blagu OSA-u (AHI=6).

Budući da su rezultati istraživanja pokazali veliku učestalost OSA-e kod bolesnika s akromegalijom, polisomnografija je neophodna dijagnostička pretraga u evaluaciji komorbiditeta bolesnika s akromegalijom.

# 9. Zaključak

Učestalost opstrukcijske apneje čest je poremećaj kod osoba s akromegalijom čak i nakon postizanja remisije bolesti. U našem istraživanju učestalost opstrukcijse apneje u spavanju kod bolesnika s akromegalijom iznosila je 50%. Ovo istraživanje nije dokazalo da je OSA kod bolesnika s akromegalijom povezana s dobi, spolom, trajanjem bolesti, trajanjem remisije, pušenjem, šećernom bolestii, dislipidemijom, hipertenzijom, KOPB-om i, BMI-em.

# 10.Zahvale

Zahvaljujem prije svega svom mentoru prof.dr.sc. Darku Kaštelanu na iskazanom povjerenju i nesebičnoj pomoći te korisnim savjetima kojima mi je omogućio osmišljanje i izradu ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem i dr. Mirseli Solak na pomoći i susretljivosti prilikom traženja potrebne dokumentacije i literature. Hvala i Josipu Matiću na pomoći prilikom statističke obrada podataka.

# 11.Literatura


1. Asa SL, Ezzat S. The pathogenesis of pituitary tumours. Nat Rev Cancer. 2002;2:836–49.

2. Asa SL. Tumors of the pituitary gland. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1998. pp. 1–214. Atlas of tumor pathology: 3rd series, Fascicle 22

3. Asa SL, Ezzat S. The pathogenesis of pituitary tumors. Annu Rev Pathol. 2009;4:97–126.

4. Ben-Sholmo A, Melmed S. Acromegaly. Endocrinol Metab Clin North Am. 2008;37:101–22.

5. Carlson JT, Rangemark C, Hedner JA. Attenuated endothelium-dependent vascular relaxation in patients with sleep apnoea. J Hypertens. 1996;14:577–84.

6. Colao A, Ochoa AS, Auriemma RS, Faggiano A, Pivonello R, Lombardi G. Pituitary carcinomas. Front Horm Res. 2010;38:94–108.

7. Colao A, Ferone D, Marzullo P & Lomabardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis and management. Endocrine Reviews 2004 ;25:102–152.

8. Daly AF, Tichomirowa MA, Beckers A. The epidemiology and genetics of pituitary adenomas. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2009;23:543–54.

9. Davi Maria, Luca Dalle Carbonare, Andrea Giustina, Marcello Ferrari, Anna Frigo, Vincenzo Lo Cascio and Giuseppe Francia. Sleep apnoea syndrome is highly prevalent in acromegaly and only partially reversible after biochemical control of the disease. European Journal of Endocrinology (2008) 159 533–540.

10. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Vandenbroucke JP. Mortality in acromegaly: a metaanalysis. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2008;93(1):61–67.

10. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML, McCutcheon IE. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. Cancer. 2004;101:613–9.

11. Fatti LM, Sacchi M, Pincelli AI, Lavezzi E & Cavagnini F. Prevalence and pathogenesis of sleep apnea and lung disease in acromegaly. Pituitary 2001 ;4:259–262.

12. Giustina A, Casanueva FF, Cavagnini F, Chanson P, Clemmons D, Frohman LA, Gaillard R, Ho K, Jaquet P, Kleinberg DL, Lamberts SW, Lombardi G, Sheppard M, Strasburger CJ, Vance ML, Wass JA & Melmed S. Consensus: diagnosis and treatment of acromegaly complications. Journal of Endocrinological Investigation 2003 ;26:1242–1247.

13. S. Golbidi, M. Badran, N. Ayas, and I. Laher, "Cardiovascular consequences of sleep apnea," Lung, vol. 190, pp. 113–132, 2012.

14. Grunstein RR, Ho KY & Sullivan CE. Sleep apnea in acromegaly. Annals of Internal Medicine 1991 ;115:527–532.

15. Hochban W, Ehlenz K, Conradt R & Brandenburg U. Obstructive sleep apnoea in acromegaly: the role of craniofacial changes. European Respiratory Journal 1999 ;14:196–202.

16. Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. European Journal of Endocrinology. 2008;159(2):89–95.

17. Krzentowska-Korek A, Gołkowski F, Bałdys-Waligórska A, Hubalewska-Dydejczyk A. Efficacy and complications of neurosurgical treatment of acromegaly. Pituitary. 2011;14(2):157–162

18. Lavie P, Ben-Yosef R, Rubin A. Prevalence of sleep apnea syndrome in patients with essential hypertension. Am Heart J. 1984;108:373–376.

19. Marin JM, Carrizo SJ, Vincente E & Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnea–hypopnoea with or without treatment with continous positive airway pressure: an observational study. Lancet 2005 ;365:1046–1053.

20. Ohike Y, Kozaki K, Iijima K, Eto M, Kojima T, Ohga E, et al. Amelioration of vascular endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea syndrome by nasal continuous positive airway pressure—possible involvement of nitric oxide and asymmetric NG, NG-dimethylarginine. Circ J. 2005;69:221–6.

21. Patil SP, Schneider H, Schwartz AR & Smith PL. Adult obstructive sleep apnea: pathophysiology and diagnosis. Chest 2007 ;132:325–337.

22. Pekkarinen T, Partinen M, Pelkonen R & Iivanainen M. Sleep apnoea and daytime sleepiness in acromegaly: relationship to endocrinological factors. Clinical Endocrinology 1987 ;27:649–654.

23. Reid TJ1, Post KD, Bruce JN, Nabi Kanibir M, Reyes-Vidal CM, Freda PU Features at diagnosis of 324 patients with acromegaly did not change from 1981 to 2006: acromegaly remains under-recognized and under-diagnosed. Clin Endocrinol (Oxf). 2010 Feb;72(2):203-8.

24. Rosenow F, Reuter S, Deuss U, Szelies B, Hilgers RD, WinkelmannW, HeissWD.Sleep apnoea in treated acromegaly: Relative frequency and predisposing factors. Clin Endocrinol 1996;45:563–569.

25. Salaun C, Foubert L, Vialatou M, Kujas M, Turpin G. Prognostic factors of surgical cure of growth hormone secreting pituitary adenomas. Annales de Medecine Interne. 1999;150(3):195–198.

26. Scacchi M, Cavagnini F. Acromegaly. Pituitary. 2006;9(4):297–303

Silverberg DS, Oksenberg A, Radwan H, Iaina A. Is obstructive sleep apnea a common cause of essential hypertension? Isr J. Med Sci 1995;31:527–535.

27. Shamsuzzaman AS, Gersh BJ & Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. Journal of the American Medical Association 2003 ;290:1906–1914.

28. Teramoto S, Kume H, Matsuse T, Ishii T, Miyashita A, Akishita M, et al. Oxygen administration improves the serum level of nitric oxide metabolites in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Sleep Med. 2003;4:403–7.

29. Trotman-Dickenson B,Weetman AP, Hughes JM. Upper airflow obstruction and pulmonary function in acromegaly. Relationship to disease activity. Q J Med 1991;79:527–538.

30. T. Young, P. E. Peppard, and D. J. Gottlieb, “Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective,” American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, vol. 165, no. 9, pp. 1217–1239, 2002

31. V. K. Kapur, “Obstructive sleep apnea: diagnosis, epidemiology, and economics,” Respiratory Care, vol. 55, no. 9, pp. 1155–1167, 2010.

32. Weiss V, Sonka K, Pretl M, Dostalova S, Klozar J, Kambousek P, Marek J & Haas T. Prevalence of the sleep apnea syndrome in acromegaly population. Journal of Endocrinological Investigation 2000 ;23:515–519.

33. Yaggi HK, Concato J, Kerman WN, Lichtman JH, Brass LM & Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. New England Journal of Medicine 2005 ;353:2034–2041.

# 12.Životopis

Rođen sam 23.06.1990.godine u Dubrovniku, gdje sam i završio osnovnu školu. Maturirao sam 2008. godine u gimnaziji Ruđera Boškovića po općem programu. Medicinski fakultet u Zagrebu upisao sam 2008. godine. Dobitinik sam Dekanove nagrade za najboljeg studenta 2.godine u akademskoj godini 2009/2010. Stipendist sam općine Župa Dubrovačka od akademske godine 2008/2009. Demonstrator sam pri Katedri za internu medicinu. Od 2008.godine aktivni sam član Sport-MEF-a, kao i član sveučilišne nogometne i vaterpolske sekcije. U akademskoj godini 2010/2011 bio sam član studentskog pjevačkog zbora. Aktivno vladam u govoru i pismu engleskim i španjolskim jezikom.