Metabličko zdravlje i trajanje spavanja

Bašković, Gabriela

Master's thesis / Diplomski rad

2015

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:611824

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

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

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

Gabriela Bašković

METABOLIČKO ZDRAVLJE I TRAJANJE SPAVANJA

Diplomski rad

Akademska godina:

2014./2015.

Mentor:

Doc.dr.sc. Ivana Kolčić

Split, srpanj 2015.

Posebna mi je čast zahvaliti se svojoj mentorici doc. dr. sc. Ivani Kolčić

koja mi je korisnim savjetima i s puno strpljenja pomogla u izradi diplomskog rada

1.	**UVOD**	
1.1.	Definicija i epidemiologija metaboličkog sindroma i metaboličkog zdravlja	1
1.1.2.	Zdravstveni ishodi s obzirom na metabolički status i ITM	7
1.1.1.	Čimbenici povezani s metabolički zdravom pretilošću	8
1.1.3.	Značenje metabolički zdrave pretilosti u kliničkoj medicini	11
1.2.	Fiziologija spavanja i cirkadijanog ritma	12
1.2.1.	Značaj spavanja za zdravlje ljudi	14
1.2.2.	Utjecaj trajanja spavanja na metabolizam	16
1.2.3.	Opstruktivna apneja u spavanju i pretilost	17
1.3.	Dosadašnje spoznaje o povezanosti dužine spavanja i metaboličkog zdravlja	20
2.	**CILJEVI ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZA**	21
2.1.	Ciljevi istraživanja	22
2.2.	Hipoteza	22
3.	**MATERIJALI I METODE**	23
4.	**REZULTATI**	31
5.	**RASPRAVA**	42
6.	**ZAKLJUČCI**	46
7.	**POPIS CITIRANE LITERATURE**	48
8.	**SAŽETAK**	53
9.	**SUMMARY**	55
10.	**ŽIVOTOPIS**	57
11.	**PRILOZI**	59

1. UVOD

1.2. Definicija i epidemiologija metaboličkog sindroma i metaboličkog zdravlja

Masno tkivo se dijeli u dva odjeljka, u potkožno masno tkivo i u masno tkivo unutar trbuha odnosno oko unutarnjih organa (1). Raspodjela masnog tkiva po ljudskom tijelu nije ravnomjerna, već ovisi o mnogim čimbenicima, poput spola, dobi, rasi, etničkoj skupini, genotipu, prehrani, tjelesnoj aktivnosti, razini hormona i lijekovima (1). Postotak masnog tkiva veći je kod žena, starijih osoba i pretilih (1). U odraslih muškaraca i žena, količina masnog tkiva unutar trbuha se povećava s dobi, za razliku od potkožnog masnog tkiva, čija se količina povećava sa stupnjem uhranjenosti, ali ne s dobi (2). Količina masnog tkiva u trbuhu veća je kod muškaraca nego kod žena (3).

Prilikom mjerenja količine masnog tkiva može se mjeriti sveukupna masa masnog tkiva ili količina masnog tkiva na određenom anatomskom području, najčešće unutar trbuha. Metode mjerenja količine masnog tkiva se dijele na izravne i neizravne (1). Neizravne metode su antropometrijska mjerenja i analiza bioelektrične impedancije. U antropometrijske mjere spadaju indeks tjelesne mase, opseg struka, omjer opsega struka i opsega bokova, središnji trbušni promjer (visina trbuha u odnosu na podlogu u ležećem stavu) i mjerenje kožnih nabora (1, 4). Neizravne metode jednostavne su za izvođenje i ne zahtijevaju opsežnu obuku osoblja, ali one predstavljaju samo procjenu tjelesnog sastava odnosno grubu mjeru količine masnog tkiva (1). Izravne metode mjerenja količine masnog tkiva su ultrazvučno mjerenje potkožnog masnog tkiva ili masnog tkiva u trbuhu, dvoenergetska apsorpciometrija rentgenskih zraka, pletizmografija istiskivanjem zraka, kompjuterizirana tomografija i magnetska rezonancija (1). Dvoenergetska apsorpciometrija rentgenskih zraka (DXA; engl. *Dual energy X-ray absorptiometry*) i pletizmografija istiskivanjem zraka omogućavaju precizno mjerenje količine masnog tkiva, ali mogu samo procijeniti količinu masnog tkiva u trbuhu (1). Dvoenergetska apsorpciometrija rentgenskih zraka, kompjuterizirana tomografija i magnetska rezonancija zlatni su standard za analizu tjelesnog sastava, dok su kompjuterizirana tomografija i magnetska rezonancija zlatni standard za mjerenje količine masnog tkiva unutar trbuha (1, 5).

Najčešće korištena mjera uhranjenosti organizma je indeks tjelesne mase (ITM; engl. *body mass index* – BMI). ITM pokazuje dobru korelaciju s količinom masnog tkiva u organizmu (6). Nedostatak ITM-e je to što on ne može razlučiti nemasnu od masne tjelesne mase, niti pripada li masno tkivo potkožnom odjeljku ili odjeljku oko unutarnjih organa (1).

ITM se izračunava prema formuli (6):

$$\text{ITM} = \frac{\text{masa (kg)}}{\text{visina}^2\ \text{(m)}}$$

Pretilost je stanje prekomjernog nakupljanja masnog tkiva u organizmu (6). Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije, osoba ima prekomjernu tjelesnu težinu ako ima ITM ≥25 kg/m^2, a pretilost kada joj je ITM ≥30 kg/m^2 (6). Procjenjuje se da je učestalost pretilosti u Europi za muškarce 10-20%, a za žene 15-25% (6). Prema velikom populacijskom istraživanju provedenom u Hrvatskoj 2003. godine, prevalencija prekomjerne tjelesne mase iznosila je 38,11%, pretilosti 20,34%, a prevalencija središnje pretilosti (mjerene opsegom struka) 43,52% (7). Među muškarcima u RH, 43,2% ih je imalo prekomjernu tjelesnu masu, 20,1% ih je bilo pretilo, a 34,98% muškaraca imalo je središnju pretilost. Prekomjernu tjelesnu masu imalo je 33,6% žena, 20,6% ih je bilo pretilo, a 51,13% žena imalo je središnju pretilost (7).

Pretilost je rastući javnozdravstveni problem te važan čimbenik rizika ateroskleroze i koronarne bolesti srca. Pretile osobe češće pate od visokog tlaka, šećerne bolesti tipa 2, sindroma pretilosti i hipoventilacije, sklonije su degenerativnim promjenama zglobova, pogotovo donjih udova, žučnim kamencima i gihtu (8). Povećana tjelesna masa povezana je s povišenjem koncentracije čimbenika upale, fibrinogena, C-reaktivnog proteina, IL-6 i TNF-α kao i s povećanom učestalosti inzulinske rezistencije, hiperlipoproteinemije i nealkoholnog steatohepatitisa (6).

Postoje čvrsti dokazi da je pretilost povezana i s povećanim rizikom za obolijevanje od zloćudnih bolesti, primjerice karcinoma endometrija, adenokarcinoma jednjaka, karcinoma debelog crijeva, karcinoma dojke u postmenopauzalnih žena, prostate, bubrega te manje čestih zloćudnih bolesti, poput leukemija, ne-Hodgkinovog limfoma, multiplog mijeloma, melanoma i papilarnog tipa karcinoma štitnjače (9). Osim što povećava rizik za obolijevanje od zloćudnih bolesti, pretilost povećava i rizik za smrt od raka debelog crijeva, endometrija, bubrega i dojke (u postmenopauzalnih žena) (9). Pokazalo se da su opseg struka i omjer opsega struka i opsega bokova jako i pozitivno povezani sa smrtnosti od raka, neovisno o ITM-u (9).

Pretile osobe češće boluju od metaboličkog sindroma. Metabolički sindrom obuhvaća raspon poremećaja metabolizma poput središnje pretilosti, povišenog krvnog tlaka, dislipidemije, poremećaja metabolizma glukoze, protrombotskog i proupalnog stanja, s povišenim CRP-om, IL-6 i plazminogen aktivator inhibitor (PAI) (6, 10). Smatra se da su u osnovi patofiziološkog procesa inzulinska rezistencija i središnja pretilost (8). Opseg trbuha i omjer opsega struka i opsega bokova smatraju se važnijim za dijagnozu metaboličkog sindroma od indeksa tjelesne mase (8).

O fluidnosti pojma metaboličkog sindroma najbolje govore brojne definicije i kriteriji od strane mnogih organizacija i stručnih skupina, npr. definicija Nacionalnog programa edukacije o kolesterolu i terapijski pristup odraslih III (NCEP-ATP III; engl. *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*), Američke udruge kliničkih endokrinologa (ACE; engl. *American Association of Clinical Endocrinologists*), Međunarodne federacije šećerne bolesti (IDF; engl. *International Diabetes Federation*) i najnovija definicija koja je nastala kao rezultat rada šest vodećih organizacija koje se bave ovim područjem, a nazvana je „Zajednička privremena objava“ (JIS; engl. *Joint Interim Statement*) (8, 11). Najčešće korišteni kriteriji za dijagnozu metaboličkog sindroma prikazani su u Tablici 1.

Tablica 1. Kriteriji za postavljanje dijagnoze metaboličkog sindroma, prema definicijama najistaknutijih stručnih skupina

	NCEP-ATP III 2001. (8)	**ACE 2003. (8)**	**IDF 2005. (8, 12, 13)**	**NCEP– ATP III 2006. (8, 12, 13)**	**JIS (11)**
Temeljni kriterij	-	Visoki rizik IR; 2 sata GUK 7,8-11 mmol/l	Opseg trbuha ≥94cm ♂, ≥80 cm ♀	-	-
Potreban broj sastavnica	≥3 od ↓	Temeljni kriterij+ ≥2 od ↓	Temeljni kriterij+ ≥2 od ↓	≥3 od ↓	≥3 od ↓
GUK natašte (mmol/l)	≥6,1	≥6,1	≥5,6 ili liječenje	≥5,6	≥5,6 ili liječenje
HDL (mmol/l)	<1,03 ♂, <1,29 ♀	<1,03 ♂, <1,29 ♀	<1,03 ♂, <1,29 ♀ ili liječenje	<1,03 ♂, <1,29 ♀ ili liječenje	<1,0 ♂, <1,3 ♀ ili liječenje
Trigliceridi (mmol/l)	≥1,7	≥1,7	≥1,7 ili liječenje	≥1,7 ili liječenje	≥1,7 ili liječenje
Središnja pretilost	OS ≥102 cm ♂, ≥88 cm ♀	OS ≥94 cm ♂, ≥80 cm ♀	OS ≥94 cm ♂, ≥80 cm ♀	OS ≥102 cm ♂, ≥88 cm ♀	OS ≥94 cm ♂, ≥80 cm ♀ (za Europljane)
Krvni tlak (mm Hg)	≥130/85 ili liječenje	≥130/85 ili liječenje	≥140/90 ili liječenje	≥130/85 ili liječenje	≥130/85 ili liječenje

Kratice: NCEP- Nacionalni program edukacije o kolesterolu i terapijski pristup odraslim III (engl. *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*), ACE- Američka udruga kliničkih endokrinologa (engl. *American Association of Clinical Endocrinologists*), IDF- Međunarodna federacija šećerne bolesti (engl. *International Diabetes Federation*), JIS- Zajednička privremena objava (engl. *Joint Interim Statement*), GUK- koncentracija glukoze u krvi, OGTT- oralni test opterećenja glukozom, IR- inzulinska rezistencija, OOSOB- omjer opsega struka i opsega bokova, OS- opseg struka

Prevalencija metaboličkog sindroma (MS) u SAD-u je u porastu (10). U razdoblju od 1988. do 1994. godine 22% ispitanika iz studije NHANES III zadovoljilo je ATP III kriterije za metabolički sindrom (10). Među ispitanicima s MS-om, normalnu tjelesnu masu imalo je 5% ispitanih, 22% je imalo prekomjernu tjelesnu masu, a 60% ih je bilo pretilo. Učestalost metaboličkog sindroma porasla je na 34,5% u razdoblju 1999.-2002. godine (10). Među rizičnim čimbenicima isticali su se starija životna dob, povećana tjelesna masa, muški spol (osim u Latinoamerikanaca i Afroamerikanaca), etnička skupina (Latinoamerikanci), postmenopauza, pušenje, nizak socioekonomski status, prehrana bogata ugljikohidratima, sjedilački način života, nekonzumacija alkohola, uporaba atipičnih antipsihotika (naročito klozapina) te obiteljska anamneza metaboličkog sindroma (10). Važnost MS-a leži u činjenici da on predstavlja važan rizični čimbenik za razvoj šećerne bolesti tipa 2, kronične bubrežne bolesti, kardiovaskularne bolesti i povećanje ukupne smrtnosti (10).

Podatci o prevalenciji MS-a među stanovništvom u Hrvatskoj su nedostatni. Međutim, prevalencija metaboličkog sindroma istražena je u devet naselja hrvatskih otoka (Banjol, Barbat, Lopar, Grad Rab i Supetarska Draga na otoku Rabu, Vis i Komiža na otoku Visu, te na Lastovu i Mljetu) (14). Prema ATP III definiciji, s iznimkom korištenja ITM-a umjesto opsega struka kao mjere pretilosti, prevalencija metaboličkog sindroma kretala se od 25% u gradu Rabu do 52% na otoku Mljetu (14). U prosjeku je metaboličkim sindromom bila zahvaćena trećina istraženog odraslog stanovništva otočkih naselja (34%), s većom prevalencijom zabilježenom među ženama (39%) u odnosu na muškarce (28%) (14).

Smatra se da je između 20-30% pretilih pojedinaca nezahvaćeno metaboličkim komorbiditetima u još neutvrđenom razdoblju, unatoč činjenici da imaju suvišak metabolički aktivnog masnog tkiva (15). Uočivši ovu pojavu, 2001. g. Sims predlaže novi entitet „metabolički zdrave pretilosti“ (15). Metabolički zdrava pretilost predstavlja klinički fenotip pretilih osoba koje ne zadovoljavaju dovoljan broj kriterija za dijagnozu MS-a (15). Zasad nema općeprihvaćene klasifikacije metabolički zdrave pretilosti. Kriteriji koji se koriste za definiranje metaboličkog zdravlja su prikazani u Tablici 2.

Tablica 2. Kriteriji metaboličkog zdravlja prema autorima Aguilar-Salinas, Karelis, Meigs i Wildman

	Aguilar-Salinas	Karelis	Meigs (A)	Meigs (B)	Wildman
Krvni tlak (mm Hg)	<140/90 ili bez liječenja	-	≥130/85 ili liječenje	-	≥130/85 ili liječenje
Trigliceridi (mmol/L)	-	≤1,70	≥1,70	-	≥1,70
HDL-kolesterol (mmol/L)	≥1,04	≥1,30 i bez liječenja	<1,04 ♂ <1,30 ♀	-	<1,04 ♂ <1,30 ♀ ili liječenje
LDL-kolesterol (mmol/L)	-	≤2,60 i bez liječenja	-	-	-
Ukupni kolesterol (mmol/L)	-	≥5,20	-	-	-
Glukoza natašte (mmol/L)	<7,00 i bez liječenja	-	≥5,60 ili liječenje	-	≥5,55 ili liječenje
HOMA-inzulinska rezistencija	-	≤1,95	-	<75. centila (ne-dijabetičari)	> 90. centila
Drugo	-	-	Opseg struka >102 cm ♂ >88 cm ♀	-	CRP >90. centile
Metabolički zdravi	Svi kriteriji	≥4 kriterija	<3 kriterija	Svi kriteriji	<2 od kriterija
Istražena populacija	Meksiko n=716; 26,4% ♂	Kanada n=154; 0% ♂	SAD n=2.902; 45% ♂	SAD n=2.902; 45% ♂	SAD n =5.440; 47,9% ♂

Tablica preuzeta iz (16)

Prema metaboličkom statusu (metabolički zdrava ili metabolički nezdrava osoba) i ITM-u (normalna tjelesna masa, prekomjerna tjelesna masa ili pretilost) pojedinca se može svrstati u jedan od sljedećih kliničkih fenotipova (16):

1. metabolički zdravi s normalnom tjelesnom masom (engl. *metabolically healthy normal weight*; MHNW),
2. metabolički zdravi s prekomjernom tjelesnom masom (engl. *metabolically healthy overweight;* MHOW),
3. metabolički zdravi pretili (engl. *metabolically healthy obese;* MHO),
4. metabolički nezdravi s normalnom tjelesnom masom (engl. *metabolically unhealthy normal weight;* MUNW),
5. metabolički nezdravi s prekomjernom tjelesnom masom (engl. *metabolically unhealthy overweight;* MUOW),
6. metabolički nezdravi pretili (engl. *metabolically unhealthy obese;* MUO)

Kod ispitanog stanovništva u Irskoj, prevalencija metabolički zdrave pretilosti značajno varira ovisno o definiciji (2,2% do 11,9%) i viša je kod žena (16). Među pretilim osobama, prevalencija metabolički zdravih osoba iznosila je od 6,8% do 36,6% (16). U skupini ne-pretilih osoba, prevalencija metabolički nezdravih pojedinaca bila je od 21,8% do 87% te se povećavala s dobi, smanjenom tjelesnom aktivnosti i većim opsegom struka (16, 17).

Epidemiološki podatci za populaciju SAD-a su slični. Među osobama starijima od 20 godina, metabolički zdravo bilo je 76,5% ispitanika normalne tjelesne mase, 51,3% ispitanika s prekomjernom tjelesnom masom te 31,7% pretilih ispitanika (17). Iz toga proizlazi zaključak da prevalencija metabolički nezdravog fenotipa raste s indeksom tjelesne mase.

1.1.1. Čimbenici povezani s metabolički zdravom pretilošću

Čimbenici koji su pozitivno povezani s metaboličkim zdravljem su manje vrijednosti opsega struka, ITM-a, krvnog tlaka, inzulinske rezistencije, niže koncentracije triglicerida, glukoze natašte, više koncentracije HDL-kolesterola, povišena razina adiponektina, povoljan inflamatorni status, pridržavanje preporuka o prehrani, umjerena do intenzivna tjelesna aktivnost (kod klasifikacija koje uključuju inzulinsku rezistenciju kao kriterij) te crna rasa (15-17).

Adiponektin je glavni aktivni citokin kojeg luči bijelo masno tkivo (15). Djeluje antiaterogeno, protuupalno te je njegova koncentracija obrnuto proporcionalno povezana s inzulinskom rezistencijom (15). Visoka razina adiponektina u metabolički zdravih osoba sugerira njegovu zaštitnu ulogu protiv nezdravog metaboličkog statusa (15).

Pretilost je povezana s povišenom razinom mokraćne kiseline u krvi (18). Porastom koncentracije mokraćne kiseline za svaki 1 mg/dL (59,48 μmol/L) povećava se rizik za metabolički sindrom za 2,2 puta (95% CI 1,5-3,2) u osoba mlađih od 18 godina i 3,4 puta (95% CI 1,4-8,0) u odraslih osoba (19). Stoga se smatra da bi upravo razina mokraćne kiseline mogla biti kriteriji koji će razlikovati metabolički zdrave pretile od metabolički nezdravih pretilih osoba (18).

Oko utjecaja dobi na prevalenciju metabolički zdrave pretilosti postoje oprečni rezultati istraživanja. Prema Phillipsu i suradnicima, prevalencija metabolički zdrave pretilosti rasla je s dobi, osim kod metabolički zdravih pretilih definiranih prema Aguilar-Salinas i Karelis kriterijima (16). Fenotip metabolički zdrave pretilosti nije nužno trajan te određen postotak osoba tog fenotipa nakon nekog vremena ipak prijeđe u drugi klinički fenotip (20). U istraživanju s ispitivanom skupinom metabolički zdravih pretilih Japanaca uočeno je da čak 67% pretilih i metabolički zdravih ispitanika u razdoblju od 10 godina postalo metabolički nezdravo (20). Prema autorima članka, prelazak u skupinu metabolički nezdravih pretilih je neovisno i pozitivno povezano s većom količinom masnog tkiva unutar trbuha, ženskim spolom, većom koncentracijom glukoze natašte i nižom koncentracijom HDL-kolesterola (20).

Stavovi znanstvene zajednice o povezanost spola s metabolički zdravom pretilosti također su oprečni. Dok jedni autori smatraju da je ženski spol čimbenik koji je 2-4 puta češće pozitivno povezan s metaboličkim zdravljem, bez obzira na ITM, drugi autori smatraju da spol nije neovisan čimbenik, već da je u pitanju o spolu ovisna razlika u opsegu struka (16, 17).

Drugi čimbenici koji su se pokušali dovesti u vezu s metabolički zdravom pretilošću, a prema rezultatima istraživanja nisu bili povezani s metaboličkim zdravljem su kalorijski unos, sastav makronutrijenata, pušenje, koncentracija leptina i C-reaktivnog proteina (15, 16).

1.1.2. Zdravstveni ishodi s obzirom na metabolički status i ITM

U metaanalizi Kramera i suradnika, koja je uključila 8 istraživanja i 61.386 ispitanika, metabolički zdravi pojedinci s prekomjernom tjelesnom masom imali su sličan relativni rizik (RR=1,10; 95% CI 0,90-1,24) za smrt od bilo kojeg uzroka (engl. *all-cause mortality*) ili za obolijevanje od kardiovaskularne bolesti (srčani udar, moždani udar i zatajenje srca), ako ih se usporedi s metabolički zdravim osobama normalne tjelesne mase (kontrolnom skupinom) (21). S obzirom na to da je za praćenje obolijevanja od kardiovaskularnih bolesti potrebno najmanje 10 godina, koristeći podatke iz istraživanja minimalnog trajanja od 10 godina, Kramer i suradnici uočili su da se relativni rizik povećao s 1,10 na 1,21 (95% CI 0,91-1,61) u skupini metabolički zdravih osoba s prekomjernom tjelesnom masom u odnosu na metabolički zdrave osobe normalne tjelesne mase (21). U skupini metabolički nezdravih

osoba s prekomjernom tjelesnom masom, relativni rizik za smrt od bilo kojeg uzroka ili za obolijevanje od kardiovaskularne bolesti u usporedbi s kontrolnom skupinom bio je 2,70 (95% CI 2,08-3,30) (21). Metabolički zdrave pretile osobe imale su sličan relativni rizik (RR=1,19; 95% CI 0,98-1,38) za smrt od bilo kojeg uzroka ili za obolijevanje od kardiovaskularne bolesti u usporedbi s metabolički zdravim osobama normalne tjelesne mase (21). Nakon što su Kramer i suradnici uzeli u obzir samo istraživanja s praćenjem ispitanika duljim od 10 godina, uočen je značajan porast relativnog rizika na vrijednost od 1,24 (95% CI 1,02-1,55) (21). Metabolički nezdravi pretili pojedinci imali su gotovo tri puta veći rizik za smrt od bilo kojeg uzroka ili za obolijevanje od kardiovaskularne bolesti u usporedbi s kontrolnom skupinom (RR=2,65; 95% CI 2,18-3,12) (21). Međutim, bitno je naglasiti da je skupina metabolički nezdravih osoba normalne tjelesne mase imala čak 3,14 puta povećan rizik (95% CI 2,36-3,93) za smrt od bilo kojeg uzroka ili za obolijevanje od kardiovaskularne bolesti, u odnosu na metabolički zdrave pojedince normalne tjelesne mase (21). To bi značilo da je učestalost nepovoljnih zdravstvenih ishoda slična među metabolički nezdravim osobama normalne tjelesne mase, osobama prekomjerne tjelesne mase (RR=1,13; 95% CI 0,93-1,37) i pretilim osobama (RR=1,12; 95% CI, 0,92-1,37) (21).

Procijenjeni kardiovaskularni rizik prema Framingham bodovnoj ljestvici rizika je za metabolički nezdrave pretile osobe 6,71 puta veći u odnosu na metabolički zdrave pretile osobe (15). Prema SCORE sustavu, kardiovaskularni rizik viši je 2,19 puta u metabolički nezdravih pretilih osoba u odnosu na metabolički zdrave pretile osobe (15). Opseg struka, kao mjera procjene prisutnosti pretilosti, pokazao je visoku specifičnost i osjetljivost za otkrivanje kardiovaskularnog rizika prema Framingham bodovnoj ljestvici rizika, dok omjer opsega struka i opsega bokova je to pokazao za SCORE sustav ocjene rizika (15).

Osobe s većim ITM-om imale su više razine sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka, veći opseg struka, povećanu inzulinsku rezistenciju (izračunata pomoću procjene modela homeostaze; engl. *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*) i nižu koncentraciju HDL-kolesterola ako ih se usporedi s osobama istog metaboličkog statusa (zdrave ili nezdrave (21). Iznenađujuće je opažanje da su metabolički nezdravi pojedinci normalne tjelesne mase imali u prosjeku više koncentracije LDL-kolesterola i glukoze, čak i u odnosu na metabolički nezdrave osobe s prekomjernom tjelesnom masom ili pretile osobe (21). Bez obzira na metabolički status, višak masnog tkiva u kratkom roku dovodi do subkliničkog poremećaja

krvožilja, uključujući poremećenu vazoreaktivnost, poremećaje u mjerama lijeve klijetke, povećanu debljinu od intime do medije karotidne arterije, ovapnjenje koronarnih arterija i kroničnu upalu (21).

U Norveškom kohortnom istraživanju sa 61.299 ispitanika oba spola, koji su praćeni tijekom 12 godina, 2.547 ih je po prvi put oboljelo od srčanog udara, a 1.201 od srčanog zatajenja (22). U usporedbi s metabolički zdravim osobama normalne tjelesne mase, omjer ugroženosti (engl. *hazard ratio*, HR) za obolijevanje od srčanog udara bio je 1,1 (95% CI 0,9-1,4) za metabolički zdrave pretile osobe, a 2,0 (95% CI 1,7-2,3) za metabolički nezdrave pretile osobe (22). Omjer ugroženosti za obolijevanje od srčanog zatajenja je bio 1,7 (95% CI 1,3-2,3) u metabolički zdravih pretilih osoba te 1,7 (95% CI 1,4-2,2) u metabolički nezdravih pretilih pojedinaca, u odnosu na metabolički zdrave osobe normalne tjelesne mase (22).

Nezavisni čimbenik rizika za kardiovaskularne bolesti i ukupnu smrtnost vrlo je niska i vrlo visoka koncentracija mokraćne kiseline (18). Povišena razina mokraćne kiseline povezana je s inzulinskom rezistencijom i s povišenjem krvnog tlaka preko učinka na sustav renin-angiotenzin (19). Mokraćna kiselina djeluje aterogeno preko povećanog izražavanja trombocitnog čimbenika rasta (PDGF; engl. *platelet-derived growth factor*), povećane diobe glatkih mišićnih stanica krvnih žila i povećane proizvodnje monocitnog kemotaksijskog proteina 1 (19).

Prema rezultatima metaanalize Bella i suradnika, relativni rizik za incidenciju dijabetesa tipa 2 bio je 4,03 (95% CI 2,66-6,09) u metabolički zdravih pretilih osoba, 8,93 (95% CI 6,86-11,62) kod metabolički nezdravih pretilih osoba te 9,9 (95% CI 2,9–36,7) za metabolički nezdrave osobe normalne tjelesne mase naprema metabolički zdravim pojedincima normalne tjelesne mase (23). Prema Jungu i suradnicima, rizik metabolički zdravih pretilih osoba pozitivno je povezan sa stupnjem sustavne upale, pri čemu je u funkciji pokazatelja upalnog statusa korišten visokoosjetljivi C-reaktivni protein (engl. *high-sensitive C-reactive protein*; hsCRP) (24). U usporedbi s metabolički zdravim osobama normalne tjelesne mase s niskim stupnjem sustavne upale, omjer ugroženosti za dijabetes tipa 2 u skupini metabolički zdravih pretilih osoba s niskim stupnjem sustavne upale nije bio značajno povišen (HR=1,61; 95% CI 0,77-3,34) (24). Međutim, povišen omjer ugroženosti (HR=3,73; 95% CI 2,36-5,88) pokazala je skupina metabolički zdravih pretilih osoba s povišenom koncentracijom hsCRP-a (24).

Prema istraživanju iz Japana, vjerojatnost obolijevanja od dijabetesa tipa 2 povećana je (OR=2,32; 95% CI 1,50-3,59) u osoba prekomjerne tjelesne mase bez ijednog metaboličkog poremećaja, u odnosu na kontrolnu skupinu koju su činile metabolički zdrave osobe normalne tjelesne mase (25). Osobe s bilo kojim od četiri metabolička poremećaja (visok krvni tlak, visoka koncentracija triglicerida, niska koncentracija LDL-kolesterola i poremećena koncentracija glukoze na tašte), a s normalnom tjelesnom masom imale su 3,23 puta veći rizik (95% CI 2,55-4,10), a osobe s prekomjernom tjelesnom masom 5 puta veći rizik (95% CI 3,77-6,63) za razvoj dijabetesa tipa 2 (25). Kod osoba s prekomjernom tjelesnom masom, samo poremećena koncentracija glukoze natašte povećava vjerojatnost obolijevanja od dijabetesa tipa 2 za 9 puta (OR=8,98; 95% CI 5,52-14,6), u usporedbi s osobama prekomjerne tjelesne mase bez ijednog metaboličkog poremećaja (25).

Osim već navedenih poremećaja, također je povećana prevalencija jetrene steatoze u metabolički zdravih pretilih osoba (40%) u odnosu na metabolički zdrave osobe normalne tjelesne mase (8%) (26).

1.1.2. Značenje metabolički zdrave pretilosti u kliničkoj medicini

Postoji jasna potreba za razlikovanje pretilih pojedinaca prema stanju metaboličkog zdravlja, odnosno prema kardiometaboličkom riziku. Razlog za to je u različitih zdravstvenim ishodima osoba koje su pretile, ali metabolički još zdrave i onih koji to nisu (16). Međutim, današnje smjernice za liječenje pretilosti ne razlikuju metabolički zdravu od metabolički nezdrave pretilosti te na prvom mjestu uključuju uvođenje higijensko-dijetetskih navika (16). U onih osoba kod kojih promjena životnih navika i gubitak tjelesne mase nije doveo do nestanka eventualnih kardiometaboličkih poremećaja preporučuje se farmakoterapija (10). S obzirom na izraženi porast incidencije i prevalencije pretilosti tijekom posljednjih desetljeća, kako u odrasloj populaciji, tako i kod djece, a uzimajući u obzir ogroman zdravstveni i ekonomski teret koji pretilost donosi sa sobom, potrebno je postaviti jasne javnozdravstvene ciljeve i razviti preventivne i terapeutske strategije s namjerom prevencije i/ili usporavanja razvoja bolesti i njezinih komplikacija (16).

1.2. Fiziologija spavanja i cirkadijanog ritma

Spavanje je besvjesno stanje iz kojeg se organizam može probuditi osjetnim podražajem ili drugim mehanizmom (27). U mladih odraslih osoba, normalno spavanje se sastoji od oko 4-6 ciklusa u trajanju od 90 minuta. Prema elektroencefalografiji, postoji REM i NREM spavanje (28). Tijekom noći, sa svakim ciklusom raste udio REM-a unutar ciklusa (29).

REM (engl. *rapid eye movement*, brzi pokreti očiju) spavanje je karakterizirano relativno brzom niskovoltažnom elektroencefalografskom aktivnosti, brzim pokretima očiju i mišićnom atonijom, a dijeli se na fazičko i toničko (29). U mladih odraslih osoba REM traje 5-30 minuta, obično se pojavljuje svakih 90 minuta i zauzima 25% ukupnog vremena spavanja (27). To je aktivan oblik spavanja, obično povezan sa sanjanjem i aktivnim mišićnim pokretima (27). Povezuje se s nepravilnostima u srčanoj i respiratornoj frekvenciji i krvnom tlaku (29). Čovjeka je teže probuditi osjetnim podražajima tijekom REM-a nego iz NREM-a (27).

Većinu ukupne duljine spavanja čini NREM spavanje, koje se dijeli na 3 stadija, N1 (plitko spavanje), N2 i N3 (duboko; sporovalno spavanje) (29). Na razini fizioloških procesa, smanjuje se aktivnost vegetativnih funkcija i tonus krvnih žila te se za 10-30% smanji vrijednost krvnog tlaka, frekvencija disanja i intenzitet bazalnog metabolizma (27). N3 stadij smatra se razdobljem dišne i srčanožilne stabilnosti (29). Ljudi sanjaju i za vrijeme sporovalnog spavanja, međutim tih snova se u pravilu ne sjećaju, jer u tom razdoblju nema učvršćivanja snova u pamćenje (27).

Ustroj spavanja varira kroz životni vijek. S povećanjem dobi ljudi imaju veći postotak plitkog (N1) naprema dubokom (N3) spavanju, dok se smatra kako se ukupno trajanje spavanja značajno ne mijenja (29).

Dvije regulatorne komponente spavanja su homeostatska i cirkadijana komponenta (28, 30). Homeostatska komponenta predstavlja unutarnju težnju za spavanjem koja je pod utjecajem centra za spavanje (27, 28, 30). Također se vjeruje da nakupljanje molekula poput adenozina, čije se koncentracije povećavaju tijekom dana u središnjem živčanom sustavu, olakšava početak spavanja (30). Cirkadijana komponenta podložna je vanjskom utjecaju izmjene svjetla i tame te unosa hranjivih tvari preko tzv. bioloških satova (28, 30). Smatra se da biološki satovi imaju svrhu usklađivanja procesa iskorištavanja energije tijekom dana (31).

Središnji biološki sat smješten je u suprakijazmatskim jezgrama hipotalamusa, dok su periferni biološki satovi u raznim tkivima, primjerice u tkivu jetre, srca i u masnom tkivu (31, 32). Periferni biološki satovi učinak ostvaruju preko regulacije genske ekspresije (31).

Biološki dan trajanja je približno 24,5 sata te se podešava na Zemljin period od 24 sata preko djelovanja svjetlosnih podražaja na suprakijazmatske jezgre i preko lučenja melatonina iz epifize (28). Melatonin je hormon kojeg stvara epifiza iz triptofana i luči se u krv i cerebrospinalnu tekućinu (33). Melatonin prenosi signal na periferiju i u središnji živčani sustav, gdje modulira spavanje i cirkadijani ritam (33). Smatra se da ima važnu funkciju u započinjanju i održavanju spavanja. Koncentracija melatonina u krvi po noći barem je deseterostruko viša u odnosu na dnevne vrijednosti (33). Međutim, boravak ispitanika u mračnoj prostoriji tijekom nekoliko sati nije pokazao utjecaj na promjenu koncentracije melatonina u krvi, što bi ukazalo na to da epifiza ima ciklički unutarnji signal koji vjerojatno potječe iz suprakijazmatskih jezgara (33). Ispitanici koji su tijekom 4 sata prije spavanja tijekom 5 uzastopnih noći gledali u uređaje koji isijavaju svjetlost (laptopi, tableti, smartphone-ovi) imali su smanjenu koncentraciju melatonina na početku večeri, odgođenu unutarnju cirkadijanu melatoninsku fazu, osjećali su se manje pospano prije spavanja, imali su dulju latenciju spavanja te su se ujutro osjećali pospanije (33). S dobi opada vršna koncentracija melatonina, što može dovesti do nesanice kod starijih osoba (33). Melatonin se može terapijski primijeniti kod poremećaja spavanja, poput nesanice kod starijih osoba, rada u noćnim smjenama i putovanja u različitu vremensku zonu (eng. *jet lag*) (33). Utvrđeno je da prehrana ne utječe u bitnoj mjeri na koncentraciju melatonina (33).

Prava svrha spavanja još uvijek je nepoznata. Pretpostavlja se da spavanje ima brojne uloge poput sazrijevanja središnjeg živčanog sustava, poticanja učenja i pamćenja, spoznajnih funkcija te čuvanje metaboličke energije (27).

1.2.1. Značaj spavanja za zdravlje ljudi

Utjecaj spavanja na zdravlje može se proučiti kroz posljedice koje nastaju nedostatkom spavanja. Spavanje se procjenjuje pomoću 2 sastavnice, trajanjem i kvalitetom (dubinom) (34). Potreba za spavanjem varira tijekom života i među pojedincima. Većina ljudi u prosjeku spava od 6 do 8 sati po noći (34). Nacionalna zaklada za spavanje (engl. *National Sleep Foundation*) objavila je okvirne preporuke za trajanje spavanja po dobnim skupinama, prema kojima se odraslim osobama preporučuje spavanje trajanja od 7 do 9 sati, a starijim osobama spavanje trajanja od 7 do 8 sati (35). U epidemiološkim istraživanjima, kratkim trajanjem spavanja se u pravilu smatra spavanje trajanja kraćeg od 6 ili 7 sati po noći, dok granične vrijednosti za dugo trajanje variraju između 8, 9 i 10 sati spavanja po noći (34). Nedostatak spavanja, zbog smanjenog trajanja spavanja ili smanjene kvalitete, onemogućava normalnu budnost, funkcionalnost i zdravlje (34). Nedostatak spavanja može biti akutan ili kroničan (34). Kvaliteta spavanja određena je brojem buđenja te udjelom i trajanjem pojedinih stadija spavanja. Već 5 buđenja u jednoj noći može rezultirati prekomjernom dnevnom pospanosti i smanjenom učinkovitosti (34).

Akutnim nedostatkom spavanja smatra se potpuno ili djelomično smanjenje trajanja spavanja ili smanjena kvaliteta spavanja, obično u trajanju od 1-2 dana (34). Posljedice akutnog nedostatka spavanja mjerljive su promjene u kognitivnoj izvedbi, pažnji i ponašanju. Taj učinak varira među pojedincima i ovisi o cirkadijanim čimbenicima (34). Posljedice nedostatka spavanja izraženije su po noći ili rano ujutro, a manje su izražene u rano popodne. Istraživanje na štakorima pokazalo je da isprekidanost spavanja u 24 sata smanjuje respiracijski odgovor na hiperkapniju, ali ne na hipoksiju (34). Za ljude nema jednoznačnih podataka te su potrebna daljnja istraživanja. Kao posljedica nedostatka spavanja, izdržljivost dišnih mišića može biti značajno smanjena, što za posljedicu ima povećanje koncentracije ugljikovog dioksida u izdahnutom zraku mjereno kapnografijom (34). Posljedice na srce i pluća mogu biti izraženije kod osoba s ranije postojećim stanjima, poput kronične opstruktivne plućne bolesti ili neuromišićnih bolesti (34).

Kronični nedostatak spavanja uzrokovan je redovitim smanjenjem kvalitete spavanja ili trajanja spavanja, koje nastaje zbog svojevoljno kraćeg spavanja ili kod nepostojanja mogućnosti za dovoljno dugo spavanje (34). Posljedice kroničnog nedostatka spavanja su smanjena izvedba, povećan rizik za nesreću, povećan rizik za smrt te štetan učinak na tjelesno

i psihičko zdravlje (34). Kroničan nedostatak spavanja češći je u određenim zanimanjima s prekovremenim satima rada i kod osoba koje rade noćnu smjenu (34). Procjenjuje se da je 5,7% stanovništva u SAD-u radi u noćnim smjenama (30). Prevalencija kratkog trajanja spavanja (<6 sati spavanja) u SAD-u povećala se s 7,6% na 9,3% u razdoblju od 1975. do 2006. godine (34).

U prospektivnom kohortnom istraživanju, koje je u razdoblju od 15 godina pratilo 535 mladih odraslih ljudi, kratko trajanje spavanja bilo je povezano s 37% većom vjerojatnošću za razvijanje visokog krvnog tlaka (OR=1,37; 95% CI 1,05-1,78) (36). Također, u zdravih dobrovoljaca, spavanje kraće od 5 sati tijekom 5 uzastopnih noći bilo je dovoljno za uzrokovanje značajnog povišenja simpatičke aktivnosti i endotelijalne disfunkcije (34).

U presječnom istraživanju, koje je obuhvaćalo 30.397 odraslih ispitanika, prevalencija kardiovaskularnih bolesti (infarkta miokarda, angine pektoris i moždanog udara) bila je dvostruko viša u ispitanika koji su u prosjeku spavali ≤5 sati na noć u odnosu na one koji su spavali 7 sati (OR=2,2; 95% CI 1,78-2,71) (34). U prospektivnom istraživanju koje je pratilo 20.000 odraslih u razdoblju od 12 godina, rezultati su pokazali da ljudi koji su tvrdili da spavaju ≤6 sati po noći imaju 15 % veći rizik za razvoj kardiovaskularne bolesti i 23% veći rizik za koronarnu bolest srca od onih koji spavaju 7 sati po noći (34). Osobe, s kratkim trajanjem spavanja i slabom kvalitetom spavanja, imale su najveće povećanje rizika, 63% za kardiovaskularne bolesti i 79% za koronarnu bolest srca (34). Povezanost sa smrtnosti samo je djelomično povezana s ITM-om, sistoličkim krvnim tlakom, povišenom koncentracijom kolesterola u krvi i dijabetesom tipa 2 (34).

Proupalno stanje mogući je mehanizam koji bi mogao objasniti odnos između kratkog trajanja spavanja i kardiovaskularnog oboljenja (34). U laboratorijskim pokusima, akutni nedostatak spavanja povezan je s povišenjem nekolicine upalnih markera, uključujući i CRP (34). Čak i umjereno ograničenje spavanja, npr. s 8 na 6 sati tijekom 8 dana, povećava razinu proupalnih citokina (34). Kroničan nedostatak spavanja povezan je i s imunodeficijencijom (34). Pokazalo se da je imunosni odgovor na cijepljenje virusom gripe smanjen nakon 6 dana smanjenog trajanja spavanja (34). Također, postoje dokazi koji povezuju podložnost prehladi sa smanjenom kvalitetom spavanja (34).

O povezanosti trajanja spavanja i smrtnosti ne postoji općeprihvaćeno mišljenje. Među 55 istraživanja, 22 podržavaju povezanost kratkog spavanja i povećane smrtnosti, 16 ih podržava povezanost samo između dugog trajanja spavanja i povećane smrtnosti, dok je u 14

istraživanja potvrđen nepovoljan utjecaj i kratkog i produljenog trajanja spavanja (U-oblik povezanosti) na povećanje smrtnosti, dok 23 istraživanja navode da povezanost ne postoji (34).

1.2.2. Utjecaj trajanja spavanja na metabolizam

Kratko trajanje spavanja (<5 sati) bilo je povezano s incidencijom pretilosti (OR=1,55; 95% CI 1,43-1,68), dok za dugo trajanje spavanja nije pokazana takva povezanost (37, 38). Moguće objašnjenje je to da kratko trajanje spavanja može utjecati na lučenje hormona odgovornih za regulaciju apetita, grelina i leptina, te posljedično, dovodi do povećanja apetita i kalorijskog unosa, smanjenja potrošnje energije, što pospješuje nastanak pretilosti, poremećene kontrole glukoze i povišen kardiovaskularni rizik (39).

U poremećaje metabolizma koji su povezani s kratkim trajanjem spavanja uključeni su i povišen kortizol, snižen TSH, poremećeno lučenje adipokina i hormona rasta, koji u fiziološkim uvjetima vrhunac izlučivanja postiže za vrijeme spavanja (29, 32). Osim trajanja spavanja, na metabolizam djeluje i cirkadijani ritam. Cirkadijana obilježja, osim kortizola, imaju i serumska koncentracija glukoze, koja vršnu razinu postiže uoči buđenja, te serumski trigliceridi i slobodne masne kiseline, čije koncentracije opadaju tijekom spavanja (32).

Prema metaanalizi Cappuccija i suradnika, koja je obuhvaćala 10 istraživanja i 107.756 ispitanika oba spola, rizik za obolijevanje od dijabetesa tipa 2 povećan je za 28% u ljudi koji prijavljuju redovito kratko spavanje (≤5-6 sati na noć), za 48% u ljudi koji navode dugo trajanje spavanja (>8-9 sati na noć), za 57% u ljudi s poteškoćama započinjanja spavanja te za 84% u ljudi koji teško održavaju spavanje (39). Rezultati istraživanja su u velikoj mjeri usporedivi u oba spola, uz iznimku dvostruko većeg rizika obolijevanja od dijabetesa tipa 2 u muškaraca s kratkim trajanjem spavanja (39). Rezultati istraživanja nisu ovisili o razlikama u definiciji trajanja kratkog, odnosno dugog spavanja. Zbunjujući čimbenici, posebno dob i ITM, uzeti su u obzir u primarnoj analizi podataka, uz druge čimbenike. Povezanost je rasla s duljinom praćenja. Vrijedno je spomena i da su rezultati dosljedni u različitim populacijama (SAD, Europa i Japan) (39).

Gastroezofagealni refluks opisan je kao važan čimbenik koji može uzrokovati teškoće održavanja spavanja (29). Uzroci dugog trajanja spavanja su manje jasni, ali se ono povezuje s depresivnim simptomima, niskim socioekonomskim statusom, nezaposlenošću, sjedilačkim načinom života, nedijagnosticiranim zdravstvenim stanjima i slabim zdravljem (29).

Navedene poveznice mogle bi djelovati kao zbunjujući čimbenici za povezanost dugog trajanja spavanja i smrtnosti i/ili obolijevanja.

Poremećeno spavanje, bilo kvalitetom ili kvantitetom, treba se smatrati ponašajnim čimbenikom rizika za razvoj pretilosti i dijabetesa tipa 2 i kao takvim bi se edukacijom trebalo navesti osobu na preinake potrebne za uspostavu primjerenog spavanja (38, 39).

1.2.3. Opstruktivna apneja u spavanju i pretilost

U sindrom apneja u spavanju spadaju centralna, opstruktivna i miješana apneja (40). Opstruktivna apneja (OSA; engl. *obstructive sleep apnea*) definira se kao postojanje abnormalnog broja prestanka disanja (apneja), smanjenje ventilacije pluća (hipopneja) tijekom spavanja ili pojačanje rada respiratorne muskulature uz održanu ventilaciju (40). Patološkom se smatraju apneja trajanja ≥10 sekundi ili hipopneja, trajanja barem 10 sekundi uz smanjenje protoka zraka za više od 50%, koja dovodi do desaturacije oksihemoglobina za minimalno 4% (40, 41). Entitet poznat kao RERA (engl. *respiratory effort-related arousals*) odnosno „buđenje povezano s naporom disanja“ nastaje uslijed djelomične opstrukcije gornjih dišnih puteva, rezultirajući mnogim simptomima opstruktivne apneje i hipopneje, usprkos održanoj ventilaciji (40).

Dva istaknuta etiološka čimbenika su suženje gornjih dišnih puteva i poremećaj mišićnog tonusa (40). Do suženja dišnog puta, koje je najčešće izraženo u srednjem i donjem dijelu ždrijela, doprinose sljedeći čimbenici: pretilost, hipertrofija limfnog tkiva, povećan jezik, tumori, mikrognacija i retrognacija (40). Tonus mišića ždrijela u fiziološkim uvjetima je manji tijekom spavanja, pogotovo u REM fazi, te zbog negativnog tlaka koji nastane radom ošita tijekom udisaja dolazi do kolapsa gornjeg dišnog puta. Poremećaj tonusa u sklopu neuroloških bolesti, koji zbog mlohavosti mišića ždrijela pogoduje kolapsu dijela gornjeg dišnog puta, prisutan je samo u malom postotku ljudi s opstruktivnom apnejom u spavanju (40).

Rizični čimbenici za razvoj OSA-e su poremećaj strukture nosa, muški spol, starija dob, povećan opseg vrata i ITM-e (42).

Simptomi OSA-e dijele se na dnevne i noćne (40). Noćni simptomi su hrkanje, abnormalna motorička aktivnost, nokturija, pogoršanje gastroezofagealnog refluksa, buđenja (40). Do pogoršanja simptoma dolazi pri spavanju na leđima i u REM- fazi spavanja (40). Dnevni simptomi su prekomjerna pospanost, kognitivni poremećaji uključujući poremećaj pamćenja i promjenu osobnosti, noćne i jutarnje glavobolje i mučnine (40).

Komplikacije povezane s OSA-om su srčane aritmije, povišen krvni tlak, srčani udar, moždani udar, sindrom pretilosti i hipoventilacije, plućna hipertenzija, *cor pulmonale* i povećana učestalost prometnih nesreća uslijed prekomjerne dnevne pospanosti (40).

Zlatni standard za dijagnozu OSA-e je polisomnografija (40). Indeks respiratorne smetnje (RDI; engl. *respiratory disturbance index*) predstavlja pojavu apneje, hipopneje i RERA na sat spavanja (43). OSA se definira kao RDI ≥5 uz kliničku sliku ili RDI ≥15 bez simptoma (43). Osim RDI koristi se i apneja-hipopneja indeks (AHI) koji predstavlja broj apneja i hipopneja na sat spavanja (43).

Prevalencija OSA-e, definirane s AHI ≥5 uz prekomjernu dnevnu pospanost, u općoj odrasloj populaciji iznosi približno 3-7% među muškarcima te 2-5% među ženama (43). U populaciji pacijenata sa srčanim ili metaboličkim poremećajima prevalencija OSA-e iznosi ≥50% (43).

Kratko trajanje spavanja (≤6 sati) i OSA individualni su čimbenici rizika za razvoj povišenog krvnog tlaka (44). Prema presječnom istraživanju Prioua i suradnika, ispitanici s normalnim trajanjem spavanja (>6 sati) i OSA-om imali su 2,51 puta veći rizik za razvoj povišenog krvnog tlaka naprema kontrolnoj skupini koju su činili ispitanici s normalnim trajanjem spavanja bez OSA-e (44). Ispitanici s kratkim trajanjem spavanja i OSA-om imali su 4,37 puta viši rizik za razvoj povišenog krvnog tlaka naprema kontrolnoj skupini (44). Prema navedenim rezultatima, vidljivo je da kratko trajanje spavanja i OSA sinergistički djeluju na povećanje rizika za razvoj povišenog krvnog tlaka (44). Također je uočen i pozitivan i linearan trend između rizika od povišenog krvnog tlaka i težine OSA (44).

Može se pretpostaviti da skraćeno trajanje spavanja, intermitentna hipoksija uzrokovana OSA-om i isprekidanost spavanja sinergistički dovodi do produljene simpatičke aktivnosti i povišenog krvnog tlaka (44). Zanimljivo je da su ispitanici s OSA-om i povišenim krvnim tlakom bili manje pospani tijekom dana naprema ispitanicima s normalnim krvnim tlakom (44). U drugom istraživanju, kod pacijenata s OSA-om i srčanim zatajenjem utvrđena je

obrnuto proporcionalna veza između subjektivne dnevne pospanosti i simpatičke aktivnosti, što bi sugeriralo da povišenje simpatičke aktivnosti smanjuje prekomjernu dnevnu pospanost uzrokovanu OSA-om (44).

Priou i suradnici predlažu da uz AHI, objektivno mjerenje trajanja spavanja može biti klinički bitno za procjenu težine OSA-e i zahvaćenosti kardiovaskularnog sustava (44).

Postoje dva pristupa za liječenje OSA-e. Konzervativno liječenje uključuje higijensko-dijetetske mjere poput smanjenja prekomjerne tjelesne mase, izbjegavanja alkohola i pušenja prije spavanja, izbjegavanja spavanja na leđima (41). Preporučuje se uporaba pomagala, primjerice naprava za sprječavanje zapadanja jezika, ortodontskih pomagala kod osoba sa retrognacijom ili malokluzijom (41). Najznačajnijim oblikom liječenja smatra se redovito korištenje uređaja s kontinuiranim pozitivnim tlakom zraka (CPAP; engl. *continuous positive airway pressure*) (41). Drugi pristup kirurško je smanjenje tkiva gornjih dišnih puteva, npr. uvulopalatofaringoplastika, lingvoplastika, maksilomandibularna osteotomija i traheotomija kao krajnja metoda (41).

OSA može uzrokovati povećanje tjelesne mase u nekih osoba (45). Dosljedna terapija sa CPAP-om može dovesti do značajnog gubitka tjelesne mase unutar 3 mjeseca u skupini pretilih s OSA-om (45). Promjenom prehrane i životnog stila kod osoba s umjerenom do teškom OSA-om došlo je do smanjenja AHI-a, ITM-a i dnevne pospanosti (46). U smanjenju AHI-a i ITM-a, barijatrijski kirurški postupci kod pretilih osoba pokazali su se značajno uspješnijim u odnosu na ne-kirurške metode (47).

1.3. Dosadašnje spoznaje o povezanosti dužine spavanja i metaboličkog zdravlja

U meta-analizi koja je uključila 12 istraživanja i 89.553 ispitanika, pokazano je kako je kratko trajanje spavanja bilo značajno povezano s povišenjem rizika za metabolički sindrom (OR=1,27; 95% CI 1,09-1,47) (48). Dugo trajanje spavanja nije bilo povezano s rizikom obolijevanja od metaboličkog sindroma (OR 1,07; 95% CI 0,87-1,32). Slični rezultati su nađeni kod oba spola (48).

Prema korejskom istraživanju s 9.077 ispitanika, trajanje spavanja značajno se razlikovalo među ispitanicima različite dobi, spola, ITM-a, opsega struka i visine krvnog tlaka (49). Također se pokazalo kako metabolički zdravi i metabolički nezdravi pretili ispitanici imaju značajno kraće trajanje spavanja (6,78±0,04) u odnosu na ne-pretile ispitanike (6,93±0,03) (49). Neovisno o zbunjujućim čimbenicima, primjerice dobi, spolu, pušenju, unosu alkohola, tjelesnoj aktivnosti, novčanim primanjima i obrazovanju, trajanje spavanja se značajno razlikuje među kliničkim fenotipovima (metabolički zdravi pretili ispitanici; 6,73±0,05, metabolički nezdravi pretili ispitanici; 6,82±0,05, metabolički zdravi ispitanici normalne tjelesne mase; 6,94±0,04, metabolički nezdravi ispitanici normalne tjelesne mase; 6,91±0,05) (49).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZA

2.1. Ciljevi istraživanja

Cilj istraživanja je bio utvrditi postoji li povezanost između prosječnog trajanja spavanja i metaboličkog zdravlja, mjerenog kroz odsustvo, odnosno prisustvo metaboličkog sindroma u populaciji grada Splita i otoka Korčule. Dodatno, cilj je bio utvrditi učestalost metaboličkog zdravlja, ovisno o ITM-u i prosječnom trajanju spavanja.

2.2. Hipoteze

1. Osobe koje spavaju kratko (<7 sati) i one koje spavaju dugo (≥9 sati) češće imaju povećan indeks tjelesne mase, u odnosu na osobe koje prosječno spavaju između 7 i 9 sati.

2. Osobe koje spavaju kratko (<7 sati) i one koje spavaju dugo (≥9 sati) rjeđe su metabolički zdrave, tj. imaju veći rizik za metabolički sindrom, u odnosu na osobe koje prosječno spavaju između 7 i 9 sati.

3. MATERIJALI I METODE

Ispitanici

Prema epidemiološkom ustroju, ovo je presječno istraživanje. Uzorak ispitanika koji je uključen u ovo istraživanje prikupljen je u okviru projekta „10.001 Dalmatinac - Hrvatska Biobanka“, u razdoblju od 2007. godine do 2013. godine. Pri tome su uzorkovane tri skupine ispitanika (kohorte), prema mjestu i vremenu prikupljanja podataka.

Tijekom vremenskog razdoblja od ožujka do studenog 2007. godine provedeno je prikupljanje podataka na otoku Korčuli, i to u mjestima Lumbarda, Korčula, Račišće i Žrnovo, kada se u istraživanje uključilo 969 punoljetnih osoba. Tijekom razdoblja od listopada 2008. godine do ožujka 2009. godine prikupljani su podaci od ispitanika iz grada Splita i okolice (N=1012). I, konačno, treću skupinu ispitanika činile su punoljetne osobe s otoka Korčule, iz Smokvice, Čare, Brna, Korčule i Blata, gdje je prikupljanje podataka provedeno u razdoblju od travnja do srpnja 2012. (Smokvica, Čara, Brna), od rujna do prosinca 2012. (Korčula) te od rujna do kraja prosinca 2013. godine (Blato) (ukupno uključeno 1866 ispitanika).

Uzorkovanje je provedeno prema principima prigodnog uzorkovanja, pri čemu su u istraživanje uključeni dobrovoljci koji su se odazvali na javni poziv. Ispitanici su bili pozivani putem javnih medija (novine i radio), oglasa i plakata postavljenih na oglasne ploče u mjestima prikupljanja podataka te preko odabranih liječnika obiteljske medicine da se odazovu na sudjelovanje u istraživanju. Zainteresirane punoljetne osobe su nakon informiranja o ciljevima projekta, prednostima i nedostacima sudjelovanja, svoje sudjelovanje u istraživanju potvrdili potpisivanjem informirane suglasnosti. Provedba istraživanja odobrena je od strane Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta u Zagrebu (Korčula 2007) te Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta u Splitu (Split 2008/09 i Korčula 2012/13).

Postupci i metode

Nakon potpisivanja informiranog pristanka, svaki je ispitanik pristupio postupku vađenja krvi. Ispitanici su bili unaprijed obaviješteni kako moraju doći natašte, a večer prije pojesti laganiji i manji obrok.

Nakon vađenja krvi, ispitanicima je, prema strogom protokolu istraživanja i koristeći standardne metode, provedeno niz mjerenja i testiranja te su ispunili opsežnu anketu. U ovom istraživanju korišten je samo dio prikupljenih podataka, pa će stoga biti opisani samo oni postupci koji su relevantni. To uključuje postupke antropometrijskih mjerenja, mjerenja krvnog tlaka, određivanja biokemijskih parametara i prikupljanje podataka anketnim upitnikom o socioekonomskim pokazateljima, prehrambenim i drugim navikama te navikama spavanja.

Mjerenje antropometrijskih pokazatelja obuhvaćalo je mjerenje težine, visine i opseg struka i bokova. Visina i težina pomoću kalibriranog uređaja koji ujedinjuje vagu i stadiometar - Seca GMBH & Co (model 704). Pri tome su ispitanici bili bosi i u laganoj odjeći. Iz podataka o visini i težini izračunat je indeks tjelesne mase (ITM), prema formuli:

$$\text{ITM} = \frac{\text{masa(kg)}}{\text{visina}^2\ \text{(m)}}$$

Prema vrijednostima ITM-a, ispitanici su svrstani u tri skupine uhranjenosti: normalna tjelesna težina (ITM <25,0 kg/m^2), prekomjerna tjelesna težina (ITM 25,0-29,9 kg/m^2) i pretilost (ITM ≥30 kg/m^2).

Opseg trbuha i opseg bokova mjerili su se pomoću savitljive neelastične mjerne trake, s podjelom na milimetre, pri čemu su ispitanici bili samo u donjem rublju. Opseg trbuha mjeren je na kraju izdisaja i u opuštenom stanju trbušne stjenke, u položaju koji je odgovarao sredini udaljenosti između rebrenog luka i gornjeg ruba zdjelične kosti (lat. *crista iliaca*). Ukoliko je kod ispitanika bilo prisutno centralno nakupljanje masnog tkiva, opseg trbuha je mjeren na način da se obuhvati najveći promjer. Mjerenje opsega bokova provedeno je istom mjernom trakom, pri čemu je osoba stajala skupljenih stopala, a mjerni položaj je odgovarao

položaju na kojem se nalazi *trochanter major* bedrene kosti, obuhvaćajući najveći promjer stražnjice (lat. *gluteus maximus*), pri čemu je mjerna traka bila u paralelnom položaju s podom.

Mjerenje krvnog tlaka provedeno je u sjedećem položaju, nakon 5 minuta mirovanja u istom položaju. Tlak se za svakog ispitanika mjerio dva puta, a u analizi je korištena prosječna vrijednost.

Biokemijska analiza

Uzorak krvi je obrađen odmah nakon vađenja krvi i u roku od 30 minuta pohranjen na -80C, dijelom u obliku seruma za biokemijsku analizu. Za ispitanike koji su se u istraživanje uključili na Korčuli 2007. godine, biokemijska analiza provedena je u biokemijskom laboratoriju „Labor Centar“ u Zagrebu, do kojeg su uzorci transportirani kurirskom službom u smrznutom obliku. Odabir tog laboratorija za provedbu biokemijskih analiza bila je njegova neovisnost i akreditacija (engl. *Randox international quality assessment sample*, RIQAS). Biokemijska analiza uzoraka prikupljenih u Splitu provedena je također u „Labor Centru“,dok je analiza za uzorke prikupljene na Korčuli tijekom 2012-13 provedena u laboratoriju za medicinsku biokemije i mikrobiologiju „Poliklinika Brayer“ u Zagrebu. Oba laboratorija koristila su istu metodu određivanja biokemijskih parametara. Rezultati biokemijske analize bili su validirani i u neovisnom laboratoriju (Division of Cardiovascular and Medical Sciences, University of Glasgow, Royal Infirmary, Glasgow, UK).

Za potrebe ovog istraživanja korišteni su podaci o koncentraciji glukoze (mmol/L), HDL kolesterola (mmol/L), triglicerida (mmol/L), fibrinogena (g/L) i urične kiseline (μmol/L).

Definicija metaboličkog zdravlja

Za definiciju metaboličkog zdravlja korištena je JIS definicija (engl. *Joint Interim Statement*), koja je ujedno i najnovija definicija metaboličkog sindroma, predložena 2009. godine, kao rezultat objedinjenja nekoliko prijašnjih definicija i zajedničkog dogovora vodećih svjetskih organizacija koje se bave tom problematikom (engl. *International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity*) (11). Prema navedenoj definiciji, ispitanik je trebao zadovoljiti ≥3 kriterija od njih ukupno 5, za postavljanje dijagnoze metaboličkog sindroma (Tablica 1). S druge strane, kako još uvijek nema konačne definicije metaboličkog zdravlja, ono se u ovom istraživanju definiralo na način da su oni ispitanici koji su imali prisutne ≤2 sastavnice metaboličkog sindroma bili okarakterizirani kao metabolički zdravi, kao što je to učinjeno i u prijašnjim istraživanjima (15).

Prema definiciji navedenoj u Tablici 1, ispitanici su zadovoljili kriterij povećanog opsega struka ukoliko je za žene izmjereni opseg struka bio veći od 80 cm, a za muškarce veći od 94 cm. Kriterij povišene koncentracije triglicerida bio je prisutan ukoliko je izmjerena koncentracija triglicerida iznosila ≥1,7 mmol/L ili su ispitanici u anamnezi prijavili povišenu razinu masnoća i/ili korištenje lijekova. Smanjena koncentracija HDL kolesterola bila je prisutna kao sastavnica ako je koncentracija bila manja od 1,3 mmol/L za žene i 1,0 mmol/L za muškarce. Sastavnica povišenog krvnog tlaka bila je prisutna ukoliko je ispitanik imao sistolički tlak ≥130 mm Hg i/ili dijastolički tlak 85 mm Hg ili je koristio lijekove za povišeni krvni tlak zbog ranije dijagnosticirane hipertenzije. Sastavnica metaboličkog sindroma za povišenu koncentraciju glukoze natašte bila je zadovoljena ukoliko je ispitanik imao koncentraciju glukoze ≥5,6 mmol/L ili od ranije prisutnu dijagnozu dijabetesa tipa 2 i/ili je koristio lijekove za regulaciju glukoze.

Prema metaboličkom statusu (metabolički zdrava ili metabolički nezdrava osoba) i prema ITM-u ispitanici su svrstani u jednu od šest kliničkih fenotipova (16):

1. metabolički zdravi s normalnom tjelesnom masom,
2. metabolički zdravi s prekomjernom tjelesnom masom,
3. metabolički zdravi pretili,
4. metabolički nezdravi s normalnom tjelesnom masom,
5. metabolički nezdravi s prekomjernom tjelesnom masom,
6. metabolički nezdravi pretili

Anketa

Pomoću opširnog anketnog upitnika prikupljene su informacije o spolu, dobi, zdravstvenom stanju ispitanika (eventualno ranije dijagnosticirane bolesti, godina dijagnoze i svi lijekovi koje ispitanik uzima), socioekonomskom statusu i životnim navikama, uključujući i navike spavanja (Prilog 1).

Pitanja o socioekonomskom statusu uključivala su pitanja o obrazovanju (broju završenih godina školovanja), zanimanju i procjeni materijalnog stanja obitelji. S obzirom na tri različite kohorte ispitanika i moguće razlike u pokazateljima socioekonomskog statusa čitave zajednice iz koje ispitanik dolazi, u analizu je uključen samo podatak o dostignutom stupnju obrazovanja u obliku broja završenih godina školovanja jer to najobjektivniji i univerzalni pokazatelj socioekonomskog statusa jednak za sve kohorte ispitanika i ne mijenja se kroz vrijeme (osim u najmlađih ispitanika, koji se još školuju).

Pitanja o životnim navikama uključivala su pitanja o pušenju (pušač, nepušač), razini tjelesne aktivnosti (laka, umjerena ili teška), i prehrambenim navikama za 50 namirnica i/ili skupina namirnica. Iz podataka dobivenih iz tog dijela ankete izračunate su dvije varijable pomoću kojih je dobivena procjena konzumacije zdrave hrane i one za koju smatramo da je nezdrava. Tako je zdrava hrana uključivala učestalost konzumacije piletine, puretine, bijele i plave ribe, povrća, leguminoza, svježeg voća i orašastih plodova (bademi, lješnjaci, orasi i slično). Nezdrava hrana je obuhvaćala učestalost konzumacije svinjetine, govedine, teletine, kolača, keksa, bombona i gaziranih zaslađenih pića (Coca-Cola i slično).

Ispitanik je za svaku od namirnica odgovorio konzumira li tu namirnicu svaki dan, 2 do 3 puta tjedno, jednom tjedno, jednom mjesečno ili rjeđe od toga (Prilog 1). Odgovori su renumerirani na način da je konzumacija određene namirnice svaki dan dobila vrijednost 30 (kao 30 dana u mjesecu), konzumacija 2-3 puta tjedno je renumerirana u 10 dana u mjesecu, konzumaciji s učestalošću od jednom tjedno je dobila vrijednost 4 (puta mjesečno), dok je odgovor rijetko dobio vrijednost 0,5. Nakon toga su zbrojene vrijednosti svih odabranih namirnica, odvojeno za zdravu i za nezdravu prehranu. Konačno, zbroj u svakoj kategoriji je podijeljen s brojem namirnica uključenim u sumu, kako bi se dobio indeks prosječne konzumacije zdravih i nezdravih namirnica.

Navike spavanja

Za procjenu prosječnog trajanja spavanja korišteni su podaci prikupljeni uz pomoć upitnika o navikama spavanja i tzv. kronotipu (engl. Munich chronotype questionnaire) (50). Ispitanici su u tom upitniku odgovorili na pitanje o uobičajenom vremenu odlaska na spavanje, vremenu kad odluče zaspati te vremenu buđenja, odvojeno za dane kada rade i za slobodne dane. Kako bi se dobila prosječna vrijednost trajanja spavanja za osobe koje su zaposlene izračunat je prosjek trajanja spavanja tijekom radnih dana i tijekom slobodnih dana u tjednu, na način da je prosječno trajanje spavanja tijekom radnih dana pomnoženo s brojem radnih dana u tjednu, kao što je prosječno trajanje spavanja tijekom slobodnih dana pomnoženo s brojem slobodnih dana u tjednu. Ti su umnošci zbrojeni, nakon čega su podijeljeni sa 7 (dana u tjednu). Za osobe koje nisu zaposlene uzimao se u obzir samo prosjek trajanja spavanja tijekom slobodnih dana. Na taj način je dobivena kontinuirana numerička varijabla, koja je za potrebe usporedbe skupina prema prosječnom trajanju spavanja pretvorena u kategorijsku varijablu, pri čemu su dobivene tri skupine ispitanika (trajanje spavanja <7 sati/dan, 7-9 sati i ≥9 sati).

Statistička analiza podataka

U analizi podataka korišteni su postupci opisne i inferencijalne statistike. Za opis podataka koji su kategorijske varijable korišteni su apsolutni brojevi i postoci. Za numeričke varijable provedena je provjera raspodjele podataka uz pomoć Kolmogorov-Smirnov testa. Zbog odstupanja od normalne raspodjele za većinu numeričkih varijabli, za njihov prikaz korišten je medijan i interkvartilni raspon (IKR).

U bivarijatnoj analizi, usporedba učestalosti osobina ispitanika koje su kategorijske varijable provedena je korištenjem χ^2 testa, dok je za usporedbu raspodjele numeričkih podataka među skupinama ispitanika korišten Kruskal-Wallis test (za tri skupine ispitanika).

Povezanost među numeričkim varijablama testirana je uz pomoć Spearmanovog testa rang korelacije.

Razina statističke značajnosti postavljena je na $P<0,05$. Podaci su analizirani pomoću programa za statističku analizu - SPSS (verzija 17, StatSoft, Tulsa, SAD).

4. REZULTATI

Ukupan uzorak sačinjavalo je 3847 ispitanika, ali je zbog nepotpunih podataka iz analize isključeno 332 ispitanika (8,8%). Nakon isključenja ispitanika za koje nije bio poznat podatak o spolu (n=4, 0,1%), dobi (n=2, 0,05%), opsegu struka (n=99, 2,6%), indeksu tjelesne mase (n=69, 1,8%) i prosječnom trajanju spavanja (n=158, 4,1%), konačan uzorak je sačinjavalo 3515 ispitanika. Ispitanici su podijeljeni u tri skupine, s obzirom na vrijeme prikupljanja uzorka. Prva skupina ispitanika dolazi s otoka Korčule (uzorkovanje je provedeno od ožujka do studenog 2007. godine; n=859, 24,4%), druga skupina iz grada Splita (uzorkovanje je provedeno od listopada 2008. godine do ožujka 2009. godine; n=1002, 28,5%), dok je treća skupina ispitanika također s otoka Korčule (uzorkovanje je provedeno u nekoliko navrata tijekom 2012. i 2013. godine; n=1654, 47,1%).

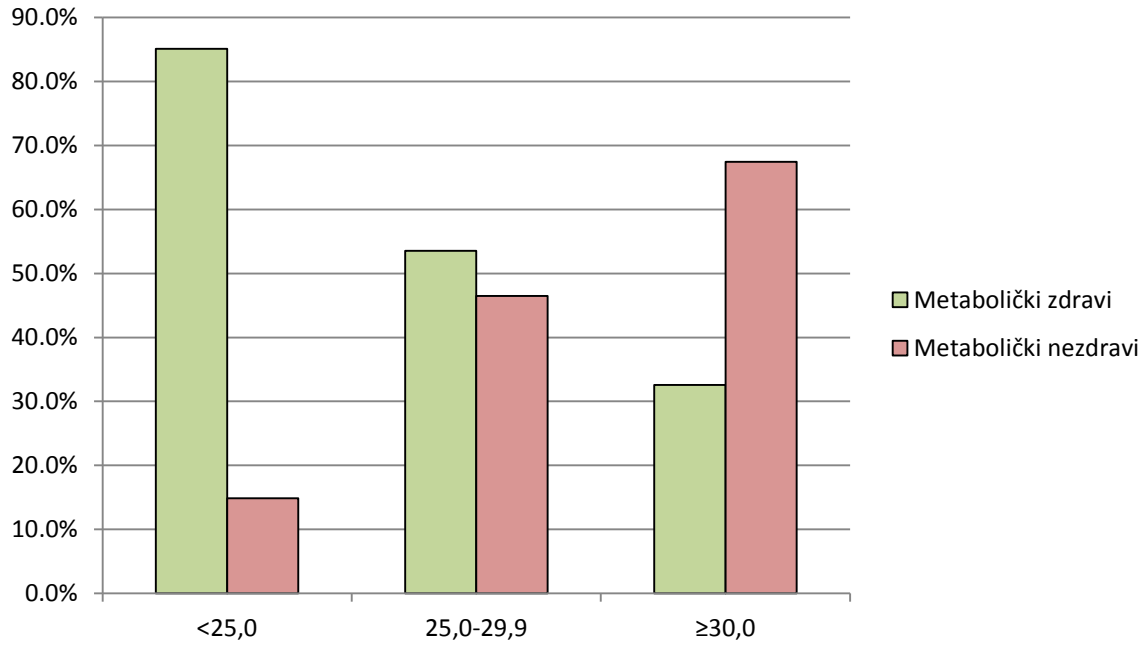
Osobine uzorka podijeljenog prema kohorti ispitanika (skupinama po vremenu i mjestu prikupljanja podataka) prikazane su u Tablici 3. Nije pronađena statistički značajna razlika u raspodjeli po spolu (P=0,431) niti u prosječnoj koncentraciji triglicerida (P=0,159) i HDL kolesterola (P=0,366), dok je za sva druga obilježja postojala statistički značajna razlika u učestalosti i raspodjeli između skupina ispitanika (Tablica 1). Tako su ispitanici iz Splita bili u prosjeku najmlađe dobi, u najmanjem postotku su prijavili tešku tjelesnu aktivnost (2,7%, u odnosu prema 8,4% u Korčuli 2007. i 9,0% u Korčuli 2012/2013.), a i najmanja proporcija ispitanika upravo iz Splita spavala je prosječno više od 9 sati na dan (4,4%; za razliku od 7,6% i 7,9%) (Tablica 3). U kohorti ispitanika iz Korčule iz 2007. godine bilo je najmanje osoba koje su pušile, ali je bilo i najmanje ispitanika s normalnom tjelesnom težinom (Tablica 3). Od biokemijskih parametara, jedino se raspodjela glukoze razlikovala u tri kohorte (Tablica 3).

Tablica 3. Obilježja uzorka podijeljenog prema kohorti (tri skupine s obzirom na vrijeme i mjesto prikupljanja podataka)

	Split 2008/09 n=1002	Korčula 2007 n=859	Korčula 2012/13 n=1654	P
Spol; n (%)				0,431*
Muškarci	389 (38,8)	310 (36,1)	609 (36,8)	
Žene	613 (61,2)	549 (63,9)	1045 (63,2)	
Dob (g); medijan (IKR)	52,0 (21,0)	56,0 (19,0)	54,0 (25,4)	<0,001**
Godine školovanja (g); medijan (IKR)	12,0 (4,0)	12,0 (4,0)	12,0 (3,0)	<0,001**
Pušači; n (%)	265 (26,4)	195 (22,7)	493 (30,1)	<0,001*
Tjelesna aktivnost; n (%)				<0,001*
Laka	452 (45,8)	232 (27,0)	417 (26,0)	
Umjerena	508 (51,5)	555 (64,6)	1041 (64,9)	
Teška	27 (2,7)	72 (8,4)	145 (9,0)	
Indeks zdrave prehrane; medijan (IKR)	7,7 (4,4)	8,3 (3,7)	6,6 (4,2)	<0,001**
Indeks nezdrave prehrane; medijan (IKR)	3,6 (4,0)	2,9 (3,0)	3,0 (3,0)	<0,001**
Prosječno trajanje spavanja (h); medijan (IKR)	7,5 (1,2)	7,6 (1,3)	7,5 (1,3)	<0,001**
Prosječno trajanje spavanja; n (%)				<0,001*
7-9 h	679 (67,8)	606 (70,5)	1088 (65,8)	
<7 h	279 (27,8)	188 (21,9)	435 (26,3)	
>9h	44 (4,4)	65 (7,6)	131 (7,9)	
ITM; medijan (IKR)	26,6 (5,6)	27,7 (5,4)	26,8 (5,7)	<0,001**
ITM kategorije; n (%)				<0,001*
<25,0 kg/m^2	349 (34,8)	210 (24,4)	557 (33,7)	
25,0-25,9 kg/m^2	431 (43,0)	406 (47,3)	727 (44,0)	
≥30,0 kg/m^2	222 (22,2)	243 (28,3)	370 (22,4)	
Opseg struka (cm); medijan (IKR)	92,0 (16,1)	94,5 (16,9)	93,0 (16,0)	0,003**
Trigliceridi (mmol/L); medijan (IKR)	1,2 (0,7)	1,2 (0,8)	1,2 (0,7)	0,159**
HDL kolesterol (mmol/L); medijan (IKR)	1,4 (0,5)	1,4 (0,5)	1,4 (0,5)	0,366**
Sistolički tlak (mmHg); medijan (IKR)	124,0 (22,8)	136,0 (28,3)	130,0 (20,0)	<0,001**
Dijastolički tlak (mmHg); medijan (IKR)	76,5 (15,0)	80,0 (12,0)	80,0 (10,0)	<0,001**
Glukoza natašte (mmol/L); medijan (IKR)	5,3 (0,9)	5,4 (1,0)	5,3 (0,9)	0,001**

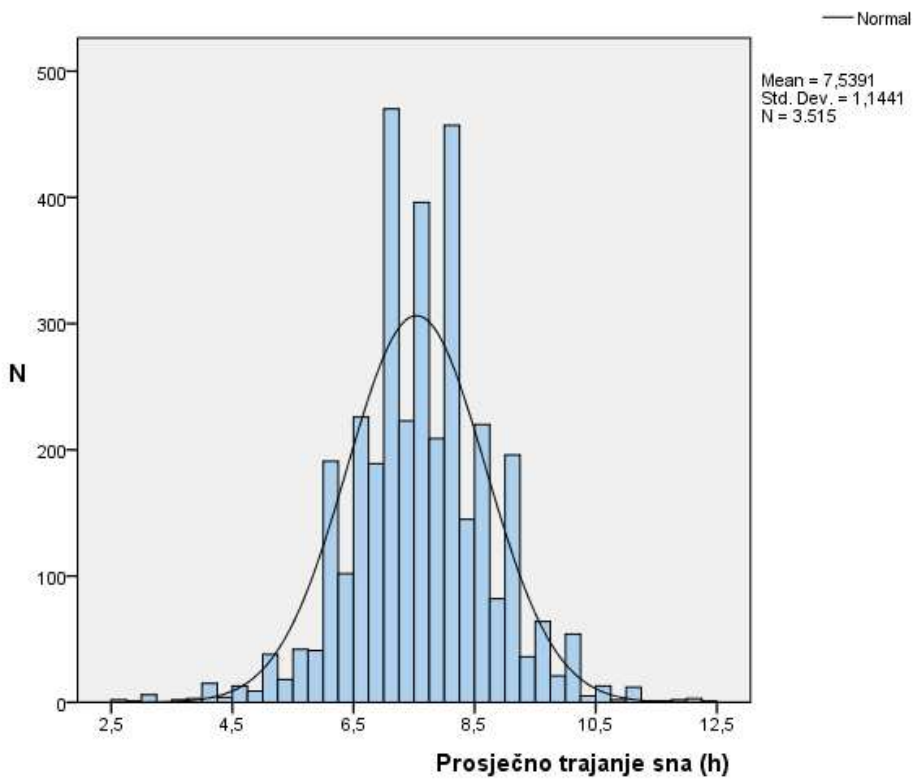
ITM - Indeks tjelesne mase, IKR – interkvartilni raspon; *χ^2 test, **Kruskal-Wallis test

Prema definiciji odsustva metaboličkog sindroma, metabolički zdravih ispitanika u ukupnom uzorku bilo je 2059 (58,6%). Pri tome je zabilježena statistički značajna razlika u raspodjeli metaboličkog zdravlja prema kategoriji ITM-a (χ^2=573,3, P<0,001). Metabolički zdravih osoba u skupini ispitanika s ITM <25,0 bilo 950 (85,1%), u skupini ispitanika s ITM 25,0-29,9 bilo ih je 837 (53,5%), a u skupini ispitanika s ITM-om ≥30,0 bilo ih je 272 (32,6%) (Slika 1).

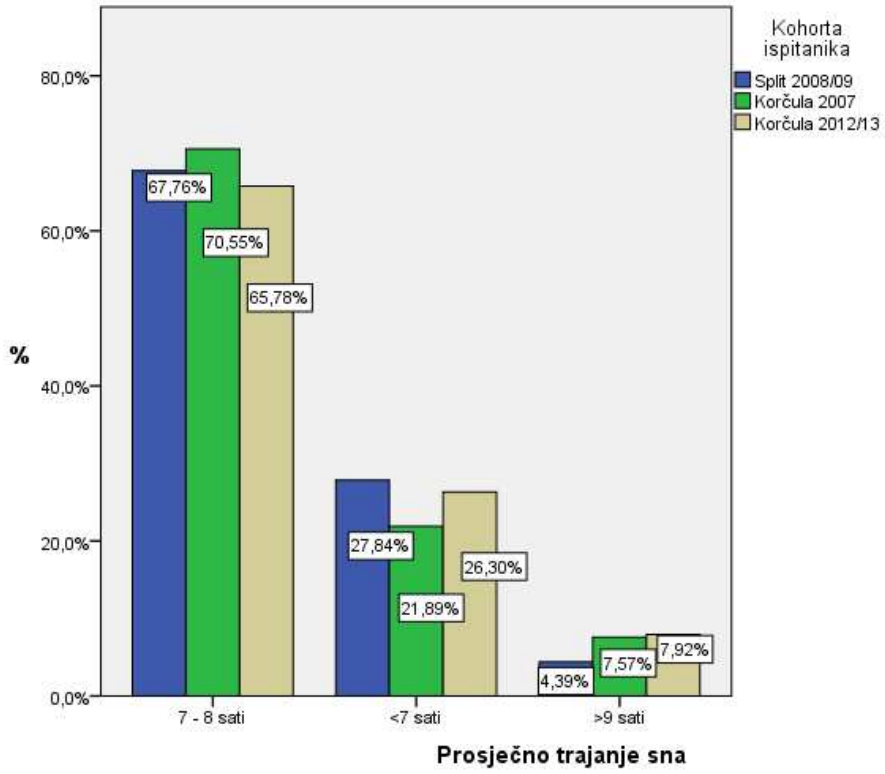


Slika 1. Prevalencija metaboličkog zdravlja prema kategoriji ITM-a

Prosječno trajanje spavanja u ukupnom uzorku iznosilo je 7,5 sati (IKR 1,3). Raspodjela prosječnog trajanja spavanja u ukupnom uzorku prikazana je na Slici 2. U skupini ispitanika iz Splita prosječno trajanje spavanja iznosilo je 7,5 sati (IKR 1,2), u skupini ispitanika iz Korčule 2007 ono je iznosilo 7,6 h (IKR 1,3), dok su ispitanici iz Korčule 2012/13 u prosjeku spavali 7,5 sati (IKR 1,3), pri čemu je raspodjela prosječnog trajanja spavanja bila različita među skupinama (P<0,001). Učestalost skupina prosječnog trajanja spavanja u tri kohorte ispitanika prikazana je na Slici 3.



Slika 2. Raspodjela prosječnog trajanja spavanja u ukupnom uzorku



Slika 3. Učestalost skupina prosječnog trajanja spavanja u tri kohorte ispitanika

U analizi povezanosti numeričkih varijabli utvrđena je statistički značajna korelacija između dobi i svih promatranih pokazatelja, osim za HDL kolesterol (P=0,056) i prosječno trajanje spavanja (P=0,204), pri čemu je korelacija dobi i obrazovanja bila negativna (Tablica 4). Indeks tjelesne mase i opseg struka bili su statistički značajno i pozitivno korelirani sa svim varijablama, osim negativno s HDL-om i s trajanjem spavanja (negativna korelacija). Trajanje spavanja nije bilo korelirano sa svojstvima koja se ubrajaju u sastavnice metaboličkog sindroma (osim s opsegom struka). Od promatranih biokemijskih parametara, trajanje spavanja bilo je statistički značajno povezano samo s koncentracijom fibrinogena (Tablica 4). Biokemijski parametri su svi bili međusobno značajno korelirani, osim odsustva korelacije između uričnе kiseline i fibrinogena (Tablica 4).

Nakon podjele ispitanika prema prosječnom trajanju spavanja na tri skupine (<7 sati spavanja, 7-9 sati spavanja i ≥9 sati spavanja), pronađena je značajna razlika među skupinama samo za dobnu raspodjelu (P<0,001), prosječan broj godina obrazovanja (P<0,001) i ITM (P=0,001), dok je statistički granično neznačajan rezultat zabilježen za razinu tjelesne aktivnosti (P=0,056) i za indeks zdrave prehrane (P=0,065) (Tablica 5). Ispitanici koji su spavali prosječno više od 9 sati na dan imali su najmanji udio osoba koje imaju tešku tjelesnu aktivnost (5,1%), dok je 9,2% osoba koje spavaju manje od 7 sati na dan imalo tešku tjelesnu aktivnost (Tablica 5).

Tablica 4. Korelacija između socio-demografskih pokazatelja, pokazatelja metaboličkog zdravlja i prosječnog trajanja spavanja u ukupnom uzorku ispitanika

	Dob (g)	Obrazova-nje (g)	ITM	Opseg struka (cm)	Sistolički tlak (mm Hg)	Dijastolički tlak (mm Hg)	Glukoza (mmol/L)	Trigliceridi (mmol/L)	HDL (mmol/L)	Urična kiselina (μmol/L)	Fibrinogen (g/L)	Trajanje spavanja (h)
Dob (g)	r=1	r=-0,313**	r=0,351**	r=0,396**	r=0,548**	r=0,364**	r=0,305**	r=0,180**	r=0,032	r=0,219**	r=0,171**	r=-0,021
Obrazovanje (g)	P<0,001	r=1	r=-0,198**	r=-0,203**	r=-0,234**	r=-0,161**	r=-0,141**	r=-0,116**	r=0,030	r=-0,092**	r=-0,107**	r=-0,092**
ITM (kg/m^2)	P<0,001	P<0,001	r=1	r=0,846**	r=0,442**	r=0,383**	r=0,296**	r=0,286**	r=-0,196**	r=0,307**	r=0,133**	r=-0,078**
Opseg struka (cm)	P<0,001	P<0,001	P<0,001	r=1	r=0,446**	r=0,394**	r=0,317**	r=0,297**	r=-0,216**	r=0,364**	r=0,100**	r=-0,056**
Sistolički tlak (mmHg)	P<0,001	P<0,001	P<0,001	P<0,001	r=1	r=0,739**	r=0,285**	r=0,202**	r=-0,032	r=0,250**	r=0,176**	r=-0,022
Dijastolički tlak (mmHg)	P<0,001	P<0,001	P<0,001	P<0,001	P<0,001	r=1	r=0,214**	r=0,168**	r=-0,051**	r=0,215**	r=0,096**	r=-0,024
Glukoza (mmol/L)	P<0,001	P<0,001	P<0,001	P<0,001	P<0,001	P<0,001	r=1	r=0,342**	r=-0,136**	r=0,348**	r=0,102**	r=-0,016
Trigliceridi (mmol/L)	P<0,001	P<0,001	P<0,001	P<0,001	P<0,001	P<0,001	P<0,001	r=1	r=-0,400**	r=0,405**	r=0,078**	r=0,000
HDL (mmol/L)	P=0,056	P=0,080	P<0,001	P<0,001	P=0,057	P=0,003	P<0,001	P<0,001	r=1	r=-0,287**	r=-0,008	r=-0,014
Urična kiselina (μmol/L)	P<0,001	P<0,001	P<0,001	P<0,001	P<0,001	P<0,001	P<0,001	P<0,001	P<0,001	r=1	r=-0,014	r=0,016
Fibrinogen (g/L)	P<0,001	P<0,001	P<0,001	P<0,001	P<0,001	P<0,001	P<0,001	P<0,001	P=0,650	P=0,439	r=1	r=0,043*
Trajanje spavanja (h)	P=0,204	P<0,001	P<0,001	P=0,001	P=0,191	P=0,160	P=0,346	P=0,988	P=0,404	P=0,334	P=0,013	r=1

U gornjem desnom dijelu tablice prikazani su Spearman-ovi rho koeficijenti korelacije, a u donjem lijevom dijelu prikazane su P vrijednosti; *statistički značajna korelacija na razini P<0,05; ** statistički značajna korelacija na razini P<0,01

Tablica 5. Pokazatelji metaboličkog zdravlja prema skupinama prosječnog trajanja spavanja

	Trajanje spavanja <7 sati; N=902	Trajanje spavanja 7-9 sati; N=2373	Trajanje spavanja ≥9 sati; N=240	P
Spol; n (%)				0,606*
Muškarci	348 (38,6)	873 (36,8)	87 (36,3)	
Žene	554 (61,4)	1500 (63,2)	153 (63,8)	
Dobne skupine; n (%)				<0,001
18,0-34,9	91 (10,1)	385 (16,2)	68 (28,3)	
35,0-64,9	619 (68,6)	1449 (61,1)	86 (35,8)	
≥65,0	192 (21,3)	539 (22,7)	86 (35,8)	
Godine školovanja (g); medijan (IKR)	12,0 (3,0)	12,0 (3,0)	11,0 (4,0)	<0,001**
Pušači; n (%)	257 (28,6)	638 (27,0)	58 (24,3)	0,384*
Tjelesna aktivnost; n (%)				0,056*
Laka	272 (30,6)	751 (32,3)	78 (33,1)	
Umjerena	536 (60,2)	1422 (61,2)	146 (61,9)	
Teška	82 (9,2)	150 (6,5)	12 (5,1)	
Indeks zdrave prehrane; medijan (IKR)	7,5 (4,3)	7,4 (4,2)	7,3 (4,7)	0,065**
Indeks nezdrave prehrane; medijan (IKR)	3,3 (3,4)	3,1 (3,4)	2,9 (3,3)	0,682**
ITM (kg/m^2); medijan (IKR)	27,3 (5,5)	26,8 (5,7)	26,4 (5,3)	0,001**
Opseg struka (cm); medijan (IKR)	94,0 (15,5)	93,0 (17,0)	92,0 (16,8)	0,016**
Trigliceridi (mmol/L); medijan (IKR)	1,2 (0,7)	1,2 (0,8)	1,2 (0,9)	0,859**
HDL kolesterol (mmol/L); medijan (IKR)	1,5 (0,5)	1,4 (0,5)	1,4 (0,5)	0,155**
Sistolički tlak (mmHg); medijan (IKR)	130,0 (23,0)	129,0 (22,0)	130,0 (28,0)	0,703**
Dijastolički tlak (mmHg); medijan (IKR)	80,0 (13,0)	80,0 (12,0)	80,0 (13,0)	0,861**
Glukoza natašte (mmol/L); medijan (IKR)	5,4 (1,0)	5,3 (1,0)	5,3 (0,9)	0,729**
Fibrinogen (g/L); medijan (IKR)	2,9 (1,4)	2,9 (1,4)	3,1 (1,5)	0,139**
Urična kiselina (μmol/L); medijan (IKR)	282,0 (106,0)	284,0 (108,0)	293,5 (112,0)	0,526**

ITM - Indeks tjelesne mase, IKR – interkvartilni raspon; * χ^2 test, **Kruskal-Wallis test

Kad su ispitanici podijeljeni prema skupinama indeksa tjelesne mase, pronađena je statistički granično neznačajna razlika (P=0,053), pri čemu je najveći postotak osoba s IMT-om ≥30,0 pronađen u skupini ispitanika koji spavaju manje od 7 sati dnevno, a najveći udio ispitanika koji imaju normalnu tjelesnu masu bio je među ispitanicima koji prosječno spavaju više od 9 sati (Tablica 6). Također, osobe koje spavaju manje od 7 sati imale su u najvećem postotku povećani opseg struka (žene preko 80 cm, a muškarci preko 94 cm). Nadalje, osobe koje spavaju više od 9 sati, imale su u najvećem postotku zadovoljen kriterij smanjene koncentracije HDL kolesterola (Tablica 6).

Tablica 6. Prevalencija sastavnica metaboličkog sindroma prema skupinama prosječnog trajanja spavanja

Sastavnice metaboličkog sindroma	Trajanje spavanja <7 sati; N=902	Trajanje spavanja 7-9 sati; N=2373	Trajanje spavanja ≥9 sati; N=240	P*
ITM kategorija; n (%)				0,053
<25,0 kg/m^2	260 (28,8)	766 (32,3)	90 (37,5)	
25,0-25,9 kg/m^2	407 (45,1)	1054 (44,4)	103 (42,9)	
≥30,0 kg/m^2	235 (26,1)	553 (23,3)	47 (19,6)	
Povećan opseg struka; n (%)	712 (78,9)	1790 (75,4)	165 (68,8)	0,003
Povišeni trigliceridi i/ili liječenje; n (%)	270 (29,9)	717 (30,2)	82 (34,2)	0,419
Smanjen HDL kolesterol i/ili liječenje; n (%)	157 (17,4)	403 (17,1)	62 (25,8)	0,003
Povišen tlak i/ili liječenje; n (%)	542 (60,1)	1342 (56,6)	140 (58,3)	0,182
Povišena glukoza natašte i/ili liječenje; n (%)	360 (39,9)	916 (38,6)	91 (37,9)	0,750
Metabolički zdravi; n (%)	529 (58,6)	1398 (58,9)	132 (55,0)	0,502

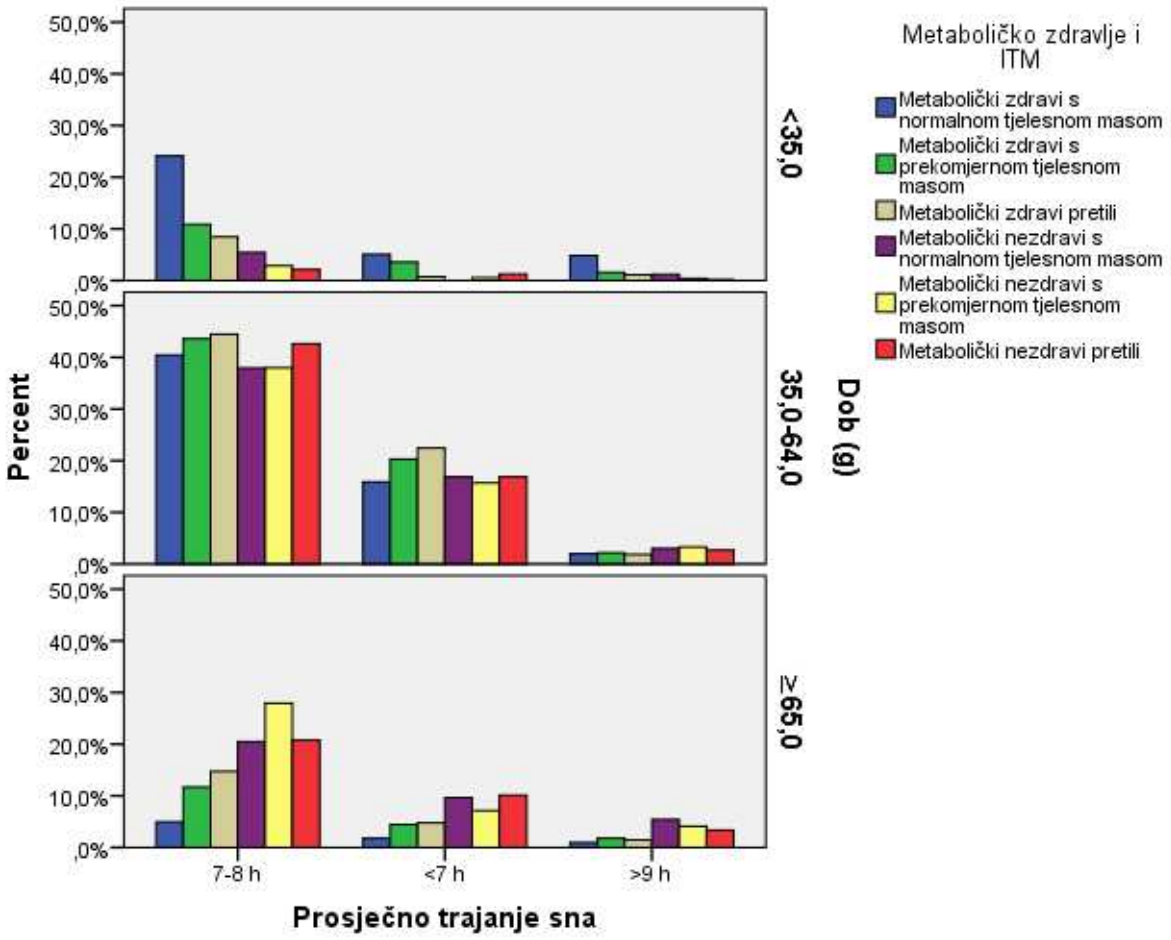
ITM - Indeks tjelesne mase; *χ^2 test

Nakon podjele ispitanika prema kategoriji ITM-a i ujedno prema statusu metaboličkog zdravlja (zdravi ili nezdravi), ispitano je postoji li razlika u raspodjeli ispitanika prema prosječnom trajanju spavanja. Statistički značajna razlika pronađena je jedino u skupini osoba koje su imale prekomjernu tjelesnu težinu (ITM 25,0- 29,9) (Tablica 7). Metabolički nezdravih u skupini ispitanika s normalnom tjelesnom masom bilo je 166, tj. 14,9% (od ukupno 1.116 ispitanika s ITM <25,0 kg/cm^2).

Tablica 7. Učestalost metaboličkog zdravlja, ovisno o skupini ITM-a i skupini prosječnog trajanja spavanja

	Trajanje spavanja <7 sati; n=902	Trajanje spavanja 7-9h; n=2373	Trajanje spavanja ≥9 sati; n=240	P*
ITM <25,0 kg/m^2	n=260	n=766	n=90	
Metabolički zdravi, normalne tjelesne mase	216 (83,1)	660 (86,2)	74 (82,2)	0,348
Metabolički nezdravi, normalne tjelesne mase	44 (16,9)	106 (13,8)	16 (17,8)	
ITM 25,0-29,9 kg/m^2	n=407	n=1054	n=103	
Metabolički zdravi, prekomjerne tjelesne mase	237 (58,2)	554 (52,6)	46 (44,7)	0,026
Metabolički nezdravi, prekomjerne tjelesne mase	170 (41,8)	500 (47,4)	57 (55,3)	
ITM ≥30,0 kg/m^2	n=235	n=553	n=47	
Metabolički zdravi, pretili	76 (32,3)	184 (33,3)	12 (25,5)	0,552
Metabolički nezdravi, pretili	159 (67,7)	369 (66,7)	35 (74,5)	

Svi podaci su prikazani kao apsolutni broj (%); *χ^2 test



Slika 4. Raspodjela ispitanika svrstanih u šest skupina metaboličkog zdravlja, ovisno o trajanju spavanja i dobi

Nakon podjele ispitanika u 6 kliničkih fenotipova, prema metaboličkom statusu i ITM-u, promatrana je ovisnost s trajanjem spavanja (<7 sati, 7-9 sati, >9 sati) i s dobi (dobne skupine; <35 g., 35.-64 g., ≥65 g.). Većina ispitanika navodi trajanje spavanja od 7 do 9 sati po noći, dok najmanje ispitanika navodi trajanje spavanja duže od 9 sati. U dobnoj skupini od 35.-64.g. kratko trajanje spavanja češće je u metabolički zdravih osoba prekomjerne tjelesne mase i metabolički zdravih pretilih osoba nego u drugih kliničkih fenotipova, dok je dugo trajanje spavanja u toj dobnoj skupini češće u metabolički nezdravih osoba. S dobi, smanjuje se udio metabolički zdravih osoba, a raste udio osoba s metaboličkim sindromom.

5. RASPRAVA

Koristeći JIS definiciju metaboličkog sindroma (engl. *Joint Interim Statement*), u našem uzorku bilo je 2.059 (58,6%) metabolički zdravih ispitanika i 1.456 (41,4%) ispitanika s metaboličkim sindromom. Prema presječnom istraživanju provedenom 2002-2003. godine, koje je koristilo ATP-III definiciju, prevalencija metaboličkog sindroma bila je 34%, a prevalencija metabolički zdravog statusa približno 66% u sličnoj, otočnoj populaciji Hrvatske (14). Mogući uzroci razlike u prevalenciji su korištenje različite definicije, različiti okolišni i genetski čimbenici.

Nažalost, učestalost metaboličkog sindroma u ukupnoj populaciji Hrvatske nije dovoljno istražena, tek je provedena nekolicina istraživanja na dijelu populacije. Iznenađujuća je praktički istovjetna prevalencija metaboličkog sindroma kod stanovnika hrvatskog priobalja i stanovništva u SAD-u (34% naprema 34,5%). U oba istraživanja korištena je ATP-III definicija, te su provedena u skoro istom razdoblju (RH 2002.-2003.; SAD 1999.-2002. g.) (10, 14).

Pretile osobe češće razvijaju metabolički sindrom, što je vidljivo i iz naših rezultata. Metabolički zdravih osoba u skupini ispitanika s normalnom tjelesnom masom (ITM <25,0) bilo je 950 (85,1%), u skupini ispitanika s prekomjernom tjelesnom masom (ITM 25,0-29,9) bilo ih je 837 (53,5%), a u skupini pretilih ispitanika (ITM ≥30,0) bilo ih je 272 (32,6%). Vrlo slične rezultate imalo je i istraživanje Wildman i suradnika u SAD-u, gdje je metabolički zdravo bilo 76,5% ispitanika normalne tjelesne mase, 51,3% osoba s prekomjernom tjelesnom masom te 31,7% pretilih (17). Međutim, bitno je naglasiti da klinički fenotip metabolički nezdravih osoba normalne tjelesne mase predstavlja najrizičniji fenotip za razvoj dijabetesa tipa 2 i jedan je od najrizičnijih fenotipova za obolijevanje od kardiovaskularnih bolesti i povećanje smrtnosti bilo kojeg uzroka (21, 23). U ovom istraživanju prevalencija metabolički nezdravih osoba s normalnom tjelesnom masom iznosila je 14,9%.

Smatra se da kratko trajanje spavanja može dovesti do povećanja tjelesne mase djelovanjem na lučenje hormona koji reguliraju apetit (39). Naše istraživanje pokazalo je kako su indeks tjelesne mase i opseg struka bili negativno povezani s trajanjem spavanja, što je dosljedno s Cappuccijevim rezultatima metaanalize, prema kojima je kratko trajanje spavanja (<5 sati) povećavalo rizik za pretilost (OR=1,55; 95% CI 1,43-1,68) (38). Kad su u našem istraživanju ispitanici bili podijeljeni prema skupinama indeksa tjelesne mase, pronađena je statistički granično neznačajna razlika (P=0,053), pri čemu je najveći postotak osoba s IMT-om ≥30,0

pronađen u skupini ispitanika koji spavaju manje od 7 sati dnevno, a najveći udio ispitanika koji imaju normalnu tjelesnu masu bio je među ispitanicima koji prosječno spavaju više od 9 sati.

Pretilost ima multifaktorijalnu etiologiju te je, prema navedenim rezultatima, logično zaključiti kako je u nekih ljudi upravo kratko trajanje spavanja bitan čimbenik koji pogoduje razvoju pretilosti. Međutim, nije svaka pretilost pogodovana kratkim trajanjem spavanja te je vjerojatno upravo ta skupina pretilih osoba ona koja smanjuje povezanost trajanja spavanja i pretilosti. Drugo gledište povezanosti pretilosti i kratkog trajanja spavanja može biti da je kratko trajanje spavanja poslijedica, a ne uzrok. Nažalost, u presječnom istraživanju, kakvo je ovo, ne možemo ustanoviti uzročno-posljedični slijed. Bez obzira na to da li je kratko trajanje uzrok ili poslijedica pretilosti, prema istraživanju Ryua i suradnika, pretile su osobe bez obzira na metabolički status imale kraće trajanje spavanja naprema ne-pretilim osobama (49).

Kao što je već navedeno, kratko trajanje spravanja (<7 sati) bilo je povezano s povećanim opsegom struka, dok su osobe s dugim trajanjem spavanja (≥9 sati) u najvećem postotku imale smanjenu koncentraciju HDL kolesterola i povećanu koncentraciju triglicerida (34%, naprema 30% u ostale dvije skupine, statistički neznačajan rezultat). Povezanosti između trajanja spavanja s drugim sastavnicama metaboličkog sindroma u istraživanoj populaciji grada Splita i otoka Korčule nije bilo. Međutim, iznenađujuće je da naši rezultati nisu pokazali povezanost kratkog trajanja spavanja i povišenog krvnog tlaka, što nije u skladu s podatcima u znanstvenoj zajednici (36). Ipak, ispitanici koji spavaju u prosjeku manje od 7 sati, imali su u 60% slučajeva prisutan povišeni tlak i/ili koriste antihipertenzive, u odnosu prema 56,6% ispitanika koji spavaju između 7 i 9 sati i 58,3% ispitanika koji prosječno spavaju više od 9 sati (također statistički neznačajan rezultat). Promatrajući korelaciju između promatranih obilježja, pronašli smo statistički značajnu negativnu korelaciju između prosječnog trajanja spavanja i ITM-a, opsega struka, ali i razine obrazovanja, dok je korelacija s koncentracijom fibrinogena bila pozitivna.

Također, nakon podjele ispitanika prema kategoriji ITM-a i ujedno prema statusu metaboličkog zdravlja (zdravi ili nezdravi), ispitano je postoji li razlika u raspodjeli ispitanika prema prosječnom trajanju spavanja. Statistički značajna razlika pronađena je jedino u skupini osoba koje su imale prekomjernu tjelesnu težinu (ITM 25,0- 29,9). Pri tome su ispitanici koji su spavali prosječno manje od 7 sati imali najveći udio metabolički zdravih (58,2%), dok su ispitanici koji su spavali 9 ili više sati imali najmanji udio zdravih osoba (44,7%). Dakle, u osoba s prekomjernom tjelesnom masom, uočeno je kako je prevalencija kratkog trajanja spavanja češća u metabolički zdravih, a prevalencija dugog trajanja spavanja češća u metabolički

nezdravih. Ovo je u suprotnosti s dosadašnjim rezultatima niza istraživanja. Na primjer, prema metaanalizi Xija i suradnika, ljudi s kratkim trajanjem spavanja bili su pod većim rizikom obolijevanja od metaboličkog sindroma, dok osobe s dugim trajanjem spavanja nisu pod takvim rizikom (48).

U prednosti ovog istraživanja svakako se može ubrojiti uključivanje prilično homogene populacije s obzirom na etničku pripadnost i okolišne čimbenike rizika (u usporedbi s npr. populacijom SAD-a) i iscrpno prikupljanje podataka o zdravstvenim pokazateljima ispitanika. Nedostaci ovog istraživanja su presječni ustroj, koji ne može doprinijeti donošenju zaključka o uzročnoj povezanosti, kao i relativno mali uzorak ispitanika, kad se usporedi s drugim sličnim istraživanjima. Nadalje, prosječna dob ispitanika je bila prilično visoka, čak 56 godina u Korčuli 2007, 54 godine kod ispitanika s Korčule koji su se u istraživanje uključili tijekom 2012-2013. i 52 godine kod ispitanika iz Splita. Tako visoka prosječna dob mogla je utjecati na povezanost između trajanja spavanja i metaboličkog zdravlja, s obzirom da je poznato kako je upravo životna dob najvažniji čimbenik rizika za pojavu svih sastavnica metaboličkog sindroma. U prilog tom zaključku ide i činjenica da je u skupini ispitanika koji su spavali dulje od 9 sati, bilo 35% ispitanika u dobi iznad 65 godina, dok je u preostale dvije skupine ispitanika prema prosječnom trajanju spavanja bilo samo 22% ispitanika te visoke životne dobi.

7. ZAKLJUČCI

Potreban je konsenzus u znanstvenoj zajednici oko definicije metaboličkog sindroma jer je trenutno u upotrebi nekoliko definicija. S obzirom na to da prevalencija metaboličkog sindroma i njegovog utjecaja na zdravlje populacije u Hrvatskoj nije dovoljno istražena, potrebna su i daljnja istraživanja. Nadalje, postoji potreba za svrstavanje osoba u kliničke fenotipove prema metaboličkom statusu i ITM-u s obzirom na različite zdravstvene rizike koje oni nose sa sobom. Prema rezultatima istraživanja u svijetu, trajanje spavanja, a osobito kratko trajanje spavanja, bitan je rizični čimbenik za razvoj nepovoljnih zdravstvenih ishoda koji je u velikoj mjeri od strane zdravstvenih djelatnika zanemaren.

Kratak prikaz postignutih rezultata u ovom istraživanju:

1. Nije pronađena očekivana povezanost između prosječnog trajanja spavanja i prevalencije metaboličkog zdravlja u populaciji grada Splita i otoka Korčule

2. Prevalencija metaboličkog sindroma prema našim rezultatima iznosi visokih 41,4%.

3. Prevalencija metaboličkog sindroma raste s porastom ITM-a. Metabolički zdravih osoba u skupini ispitanika s normalnom tjelesnom masom bilo je 85,1%, u skupini ispitanika s prekomjernom tjelesnom masom 53,5%, a u skupini pretilih ispitanika bilo ih je 32,6%.

4. Indeks tjelesne mase i opseg struka bili su negativno povezani s trajanjem spavanja, dok povezanosti s drugim sastavnicama metaboličkog sindroma, poput povišenog krvnog tlaka, nije bilo.

5. Statistički značajna razlika u raspodjeli ispitanika, prethodno podijeljenih u kategorije prema ITM-u i statusu metaboličkog zdravlja, a prema prosječnom trajanju spavanja bila je pronađena samo u skupini s prekomjernom tjelesnom masom. Metabolički zdrave osobe prekomjerne tjelesne mase češće su imale kratko trajanje spavanja, a metabolički nezdrave osobe prekomjerne tjelesne mase dugo trajanje spavanja, što je u suprotnosti s prijašnjim rezultatima istraživanja.

9. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Shuster A, Patlas M, Pinthus JH, Mourtzakis M. The clinical importance of visceral adiposity: a critical review of methods for visceral adipose tissue analysis. Br J Radiol. 2012;85:1-10.
2. Seidell JC, Oosterlee A, Deurenberg P, Hautvast JG, Ruijs JH. Abdominal fat depots measured with computed tomography: effects of degree of obesity, sex, and age. Eur J Clin Nutr. 1988;42:805-15.
3. Onat A, Avci GS, Barlan MM, Uyarel H, Uzunlar B, Sansoy V. Measures of abdominal obesity assessed for visceral adiposity and relation to coronary risk. Int J Obes Relat Metab Disord. 2004;28:1018-25.
4. Duren DL, Sherwood RJ, Czerwinski SA, Lee M, Choh AC, Siervogel RM, et al. Body Composition Methods: Comparisons and Interpretation. J Diabetes Sci Technol. 2008;2:1139-46.
5. Seidell JC, Bakker CJ, van der Kooy K. Imaging techniques for measuring adipose-tissue distribution--a comparison between computed tomography and 1.5-T magnetic resonance. Am J Clin Nutr. 1990;51:953-7.
6. Vrhovac B. i suradnici. Interna medicina. Četvrto, promijenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Naklada Ljevak, 2008. (str.1267-76.)
7. Fišter K, Kolčić I, Milanović SM, Kern J. The Prevalence of Overweight, Obesity and Central Obesity in Six Regions of Croatia: Results from the Croatian Adult Health Survey. Coll Antropol. 2009;33 Suppl 1:25-9.
8. Rumbolt M, Petric D ur. Obiteljska medicina, odabrana poglavlja. Zagreb: Redak, 2011. (str. 89-97.)
9. De Pergola G, Silvestris F, Obesity as a major risk factor for cancer. J Obes. 2013;2013:291546.
10. Meigs JB, The metabolic syndrome (insulin resistance syndrome or syndrome X). Dostupno: www.uptodate.com (datum zadnjeg pristupa: 27.5.2015.)
11. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation. 2009;120:1640-5.
12. Vinluan CM, Zreikat HH, Levy JR, Cheang KI. Comparison of different metabolic syndrome definitions and risks of incident cardiovascular events in the elderly. Metabolism. 2012;61:302-9.

13. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. Dis Model Mech. 2009;2:231-7.
14. Kolčić I, Vorko-Jović A, Salzer B, Smoljanović M, Kern J, Vuletić S. Metabolic syndrome in a metapopulation of Croatian island isolates. Croat Med J. 2006;47:585-92.
15. Martínez-Larrad Mí T, Corbatón Anchuelo A, Del Prado N, Ibarra Rueda J, Gabriel R, Serrano-Ríos M. Profile of Individuals Who Are Metabolically Healthy Obese Using Different Definition Criteria. A Population-Based Analysis in the Spanish Population. PLoS One. 2014;9:e106641.
16. Phillips CM, Dillon C, Harrington JM, McCarthy VJC, Kearney PM, Fitzgerald AP, et al. Defining Metabolically Healthy Obesity: Role of Dietary and Lifestyle Factors. PLoS One. 2013;8:e76188.
17. Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: Prevalence and correlates of 2 phenotypes among the us population (nhanes 1999-2004). Arch Intern Med. 2008;168:1617-24.
18. Fini MA, Wright RM, Stenmark KR, Daniels SR, Johnson RJ. Is Uric Acid an Underdiagnosed Mediator of Adverse Outcome in Metabolically Healthy Overweight/Obese Individuals? Am J Med. 2014;127:e21.
19. Mangge H, Zelzer S, Puerstner P, Schnedl WJ, Reeves G, Postolache TT, et al. Uric acid best predicts metabolically unhealthy obesity with increased cardiovascular risk in youth and adults. Obesity (Silver Spring, Md). 2013;21:E71-7.
20. Hwang YC, Hayashi T, Fujimoto WY, Kahn SE, Leonetti DL, McNeely MJ, et al. Visceral abdominal fat accumulation predicts the conversion of metabolically healthy obese subjects to an unhealthy phenotype. Int J Obes (Lond). 2015. (*U tisku*)
21. Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions?: A systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2013;159:758-69.
22. Morkedal B, Vatten LJ, Romundstad PR, Laugsand LE, Janszky I. Risk of myocardial infarction and heart failure among metabolically healthy but obese individuals: HUNT (Nord-Trondelag Health Study), Norway. J Am Coll Cardiol. 2014;63:1071-8.
23. Bell JA, Kivimaki M, Hamer M. Metabolically healthy obesity and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. Obes Rev. 2014;15:504-15.

24. Jung CH, Lee MJ, Kang YM, Jang JE, Leem J, Hwang JY, et al. The risk of incident type 2 diabetes in a Korean metabolically healthy obese population: the role of systemic inflammation. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100:934-41.
25. Heianza Y, Kato K, Kodama S, Ohara N, Suzuki A, Tanaka S, et al. Risk of the development of Type 2 diabetes in relation to overall obesity, abdominal obesity and the clustering of metabolic abnormalities in Japanese individuals: does metabolically healthy overweight really exist? The Niigata Wellness Study. Diabet Med. 2015;32:665-72.
26. Shaharyar S, Roberson LL, Jamal O, Younus A, Blaha MJ, Ali SS, et al. Obesity and Metabolic Phenotypes (Metabolically Healthy and Unhealthy Variants) Are Significantly Associated with Prevalence of Elevated C-Reactive Protein and Hepatic Steatosis in a Large Healthy Brazilian Population. J Obes. 2015;2015:178526.
27. Guyton AC, Hall JE, Ur. Medicinska fiziologija. 12-esto izdanje. Zagreb: Medicinska naklada, 2012. (str. 721-26.)
28. Paquereau J. Physiology of normal sleep. Rev Prat. 2007;57:1529-41.
29. Kirsch D, Stages and architecture of normal sleep. Dostupno: www.uptodate.com (datum zadnjeg pristupa: 27.5.2015.)
30. Morris CJ, Aeschbach D, Scheer F. Circadian System, Sleep and Endocrinology. Mol Cell Endocrinol. 2012;349:91-104.
31. Huang W. Circadian rhythms, sleep, and metabolism. J Clin Invest. 2011;121:2133-41.
32. Briançon-Marjollet A, Weiszenstein M, Henri M, Thomas A, Godin-Ribuot D, Polak J. The impact of sleep disorders on glucose metabolism: endocrine and molecular mechanisms. Diabetol Metab Syndr. 2015;7:25
33. Wurtman R, Physiology and available preparations of melatonin. Dostupno: www.uptodate.com (datum zadnjeg pristupa: 27.5.2015.)
34. Cirelli C, Definition and consequences of sleep deprivation. Dostupno: www.uptodate.com (datum zadnjeg pristupa: 27.5.2015.)
35. Hirshkowitz M, Whiton K, Albert SM, Alessi C, Bruni O, DonCarlos L, et al. National Sleep Foundation's sleep time duration recommendations: methodology and results summary. Sleep Health: Journal of the National Sleep Foundation. 2015;1:40-3.
36. Knutson KL, Van Cauter E, Rathouz PJ, Yan LL, Hulley SB, Liu K, et al. Association between sleep and blood pressure in midlife: the CARDIA sleep study. Arch Intern Med. 2009;169:1055-61.
37. Wu Y, Zhai L, Zhang D. Sleep duration and obesity among adults: a meta-analysis of prospective studies. Sleep Medicine. 2014;15:1456-62.

38. Cappuccio FP, Taggart FM, Kandala NB, Currie A, Peile E, Stranges S, et al. Meta-Analysis of Short Sleep Duration and Obesity in Children and Adults. Sleep. 2008;31:619-26.
39. Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Quantity and Quality of Sleep and Incidence of Type 2 Diabetes: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Care. 2010;33:414-20.
40. Parsons PE, Heffner JE, Ur. Pulmonary/respiratory therapy secrets. 2nd edition. Hanley&Belfus, 2002. (str. 303-13.)
41. Pavlov N, Čulić S, Miše K ur. Poremećaji tijekom spavanja - Sleep apnea. Jedinica za znanstveni rad, KBC Split, 2012. (str. 15-35.)
42. Soares Oliveira MC, Tufik S, Louise Martinho Haddad F, Santos-Silva R, Gregorio LC, Bittencourt L. Systematic Evaluation of the Upper Airway in a Sample Population: Factors Associated with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. Otolaryngol Head Neck Surg. 2015. (*U tisku*)
43. Lurie A. Obstructive sleep apnea in adults: epidemiology, clinical presentation, and treatment options. Adv Cardiol. 2011;46:1-42.
44. Priou P, Le Vaillant M, Meslier N, Paris A, Pigeanne T, Nguyen XL, et al. Cumulative Association of Obstructive Sleep Apnea Severity and Short Sleep Duration with the Risk for Hypertension. PLoS One. 2014;9:e115666.
45. Rishi MA, Copur AS, Nadeem R, Fulambarker A. Effect of Positive Airway Pressure Therapy on Body Mass Index in Obese Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Prospective Study. Am J Ther. 2015. (*U tisku*)
46. Ng SS, Chan RS, Woo J, Chan TO, Cheung BH, Sea MM, et al. A randomized controlled study to examine the effect of lifestyle modification program in obstructive sleep apnea. Chest. 2015. (*U tisku*)
47. Ashrafian H, Toma T, Rowland SP, Harling L, Tan A, Efthimiou E, et al. Bariatric Surgery or Non-Surgical Weight Loss for Obstructive Sleep Apnoea? A Systematic Review and Comparison of Meta-analyses. Obes Surg. 2015;25:1239-50.
48. Xi B, He D, Zhang M, Xue J, Zhou D. Short sleep duration predicts risk of metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. Sleep Med Rev. 2014;18:293-7.
49. Ryu JY, Lee JS, Hong HC, Choi HY, Yoo HJ, Seo JA, et al. Association between body size phenotype and sleep duration: Korean National Health and Nutrition Examination Survey V (KNHANES V). Metabolism. 2015;64:460-6.
50. Roenneberg T, Wirz-Justice A, Merrow M. Life between clocks: daily temporal patterns of human chronotypes. J biol rhythms. 2003;18:80-90.

7. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj istraživanja je utvrditi povezanost između prosječnog trajanja spavanja i pojedinih kliničkih fenotipova s obzirom na ITM i metabolički status (metabolički zdravi normalne tjelesne mase, metabolički zdravi prekomjerne tjelesne mase, metabolički zdravi pretili, metabolički nezdravi normalne tjelesne mase, metabolički nezdravi prekomjerne tjelesne mase, metabolički nezdravi pretili).

Materijali i metode: Presječnim istraživanjem obuhvaćeno je 3515 ispitanika koji su podijeljeni u tri skupine, s obzirom na vrijeme prikupljanja uzorka. Prva skupina ispitanika dolazi s otoka Korčule (uzorkovanje je provedeno od ožujka do studenog 2007. godine; n=859, 24,4%), druga skupina iz grada Splita (uzorkovanje je provedeno od listopada 2008. godine do ožujka 2009. godine; n=1002, 28,5%), dok je treća skupina ispitanika također s otoka Korčule (uzorkovanje je provedeno u nekoliko navrata tijekom 2012. i 2013. godine; n=1654, 47,1%). Definicija metaboličkog sindroma, odnosno metaboličkog zdravlja postavljena je uz pomoć *Joint Interim Statement* definicije. Ispitanici su s obzirom na prosječno trajanje spavanja podijeljeni u tri skupine: one koji spavaju manje od 7 sati, oni koji spavaju između 7 i 9 sati i oni koji spavaju ≥9 sati na dan. U analizu su uključeni dob, spol, mjesto gdje ispitanici žive, razina obrazovanja, i ponašajni čimbenici rizika: pušenje, način prehrane i tjelesna aktivnost. U analizi podataka korišten je χ^2 test, Kruskal-Wallis test i Spearmanov test rang korelacije. Razina statističke značajnosti postavljena je na $P<0,05$.

Rezultati: Prevalencija metaboličkog sindroma u ispitanom uzorku iznosila je 41,4%. Prevalencija metaboličkog sindroma rasla je s ITM-om. Nije nađena povezanost trajanja spavanja s učestalošću metaboličkog sindroma, osim za opseg struka. Duljina trajanja spavanja bila je statistički značajna samo za klinički fenotip metabolički zdravih i nezdravih osoba prekomjerne tjelesne mase. Metabolički zdrave osobe prekomjerne tjelesne mase su najčešće imale kratko trajanje spavanja (<7 sati), dok su metabolički nezdrave osobe s prekomjernom tjelesnom masom najčešće imale dugo trajanje spavanja (≥9 sati), što nije u skladu s rezultatima drugih istraživanja.

Zaključak: Potrebna su daljnja istraživanja za utvrđivanje prevalencije metaboličkog sindroma u Hrvatskoj, kao i prospektivno praćenje ispitanika koji su se uključili u ovo istraživanje. Na taj način će se u budućnosti moći istražiti uzročna povezanost između prosječnog trajanja spavanja i poremećaja metaboličkog zdravlja.

8. SUMMARY

Diploma Thesis Title: Metabolic health and sleep duration

Objective: The main aim of the thesis was to establish the correlation between average sleep duration and clinical phenotypes, regarding BMI and metabolic status (metabolically healthy normal weight; metabolically healthy overweight; metabolically healthy obese; metabolically unhealthy normal weight; metabolically unhealthy overweight; metabolically unhealthy obese)

Method: Research was conducted as cross-sectional study that included a total of 3515 participants from Split and Korčula. They were divided into three groups. The first group was based on individuals from Korčula (data was collected from March to November 2007; n=859, 24.4%), second group on individuals from Split (data was collected from November 2008. to March 2009; n=1002, 28.5%), while the third group was also from Korčula (data was collected during 2012. and 2013; n=1654, 47.1%). Metabolic syndrome and metabolically healthy status were defined using *Joint Interim Statement* definition. Participants were divided into 3 groups regarding average sleep duration (<7 h, 7-9 h, ≥9 h). In the analysis we included age, sex, place where they live, education, and behavioral risk factors, such as smoking status, diet and physical activity. The statistical tests used were χ^2 test, Kruskal-Wallis test and Spearman's rank correlation test. Level of statistical significance was set at $P<0.05$.

Results: The prevalence of metabolic syndrome in the studied sample was 41.4%. The prevalence of metabolic syndrome increased with BMI. The expected correlation between sleep duration and metabolic syndrome has not been confirmed, except for waist circumference. Sleep duration was statistically significant only for the clinical phenotype of metabolically healthy overweight and metabolically unhealthy overweight individuals. Metabolically healthy overweight individuals most frequently had short sleep duration (<7 h), while metabolically unhealthy overweight individuals commonly had long sleep duration (≥9 h).

Conclusion: Further studies are needed to establish the prevalence of metabolic syndrome in Croatia, as well as a prospective following of participants from this study. The latter would allow establishing a causal correlation between sleep duration and metabolic disorders.

.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI:

Ime i prezime: Gabriela Bašković

Datum i mjesto rođenja: 06.02.1991., Makarska

Državljanstvo: Hrvatsko

Adresa: Gradišćanskih Hrvata 12, Makarska

Telefon: +385 92 1987 143

E-mail: gbaskovic@gmail.com

ŠKOLOVANJE:

1997.-2005. Osnovna škola Stjepana Ivičevića, Makarska

2005.-2009. Opća gimnazija, Srednja škola fra Andrije Kačića Miošića, Makarska

2009.-2015. Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet

DOSADAŠNJE AKTIVNOSTI:

- Stipendistica Državne stipendije kategorije A
- Demonstratorica na Katedri za anatomiju
- sudjelovanje na projektu *10,001 Dalmatinac - Croatian Biobank program*
- *član CroMSIC-a*

11. PRILOZI

Anketni obrazac koji je korišten za prikupljanje podataka

I. OPĆI ZDRAVSTVENI PODATCI

	(a) Da/Ne	(b) God. Dg.	(c) Uzima lijekove:
1. Povišen krvni tlak:	_____	_____	_____
2. Koronarnu bolest srca:	_____	_____	_____
3. Moždani udar:	_____	_____	_____
4. Shizofreniju:	_____	_____	_____
5. Maniju / depresiju:	_____	_____	_____
6. Zloćudni tumor:	_____	_____	_____
7. Šećernu bolest: a) tip 1; b) tip 2	_____	_____	_____
8. Giht:	_____	_____	_____
9. Glaukom:	_____	_____	_____
10. Upalu zglobova:	_____	_____	_____
11. Bubrežnu bolest:	_____	_____	_____
12. Ulkusnu ili GERB:	_____	_____	_____
13. Astma ili alergija:	_____	_____	_____

14. Ostale bolesti:

_____

_____

15. Jeste li ikada liječeni u bolnici i zbog čega? (navesti godinu i sve eventualne operacije):

_____

_____

Zaokružite na ovom popisu namirnica koliko često <u>JEDETE</u> te namirnice (zaokružite za svaku namirnicu):

NAMIRNICE	(1) Svaki dan	(2) 2-3 x Tjedno	(3) 1 x tjedno	(4) 1 x mjes.	(5) Rijetko	(6) Nikada
Mlijeko	1	2	3	4	5	6
Jogurt, AB kultura, kefir	1	2	3	4	5	6
Vrhnje	1	2	3	4	5	6
Sir – svježi	1	2	3	4	5	6
Sir – topljeni	1	2	3	4	5	6
Sir – tvrdi	1	2	3	4	5	6
Svinjetina	1	2	3	4	5	6
Govedina	1	2	3	4	5	6
Teletina	1	2	3	4	5	6
Janjetina	1	2	3	4	5	6
Piletina	1	2	3	4	5	6
Puretina	1	2	3	4	5	6
Jetra, srce (iznutrice)	1	2	3	4	5	6
Panceta	1	2	3	4	5	6
Hrenovke, kobasice	1	2	3	4	5	6
Salame	1	2	3	4	5	6
Pršut	1	2	3	4	5	6
Slane srdele	1	2	3	4	5	6
Bijela riba	1	2	3	4	5	6
Plava riba	1	2	3	4	5	6
"Plodovi mora" (školjke, rakovi i sl.)	1	2	3	4	5	6
Lignje, hobotnica	1	2	3	4	5	6
Jaja	1	2	3	4	5	6
Lisnato (salata, kelj, špinat, blitva)	1	2	3	4	5	6

Korjenasto (mrkva, cikla, mladi luk)	1	2	3	4	5	6
Cvjetasto (brokula, cvjetača)	1	2	3	4	5	6
Plodasto (patlidžan, rajčica)	1	2	3	4	5	6
Leguminoze (grah, grašak, soja, bob)	1	2	3	4	5	6
Konzervirano i ukiseljeno povrće	1	2	3	4	5	6
Krumpir	1	2	3	4	5	6
Svježe voće	1	2	3	4	5	6
Orasi i orašasti proizvodi	1	2	3	4	5	6
Bijeli kruh i peciva	1	2	3	4	5	6
Sušeno voće	1	2	3	4	5	6
Tjestenina i riža	1	2	3	4	5	6
Integralni kruh i peciva	1	2	3	4	5	6
Kolači	1	2	3	4	5	6
Čokolada	1	2	3	4	5	6
Keksi	1	2	3	4	5	6
Bomboni	1	2	3	4	5	6
Slane grickalice (čips, štapići, itd.)	1	2	3	4	5	6
Džem, marmelada, žele, puding	1	2	3	4	5	6
Cedevita	1	2	3	4	5	6
Gazirana pića (Coca-Cola, itd.)	1	2	3	4	5	6
Pivo	1	2	3	4	5	6
Bijelo vino	1	2	3	4	5	6
Crno vino	1	2	3	4	5	6
Bevanda	1	2	3	4	5	6
Žestoka alkoholna pića	1	2	3	4	5	6
Kava	1	2	3	4	5	6
Čaj	1	2	3	4	5	6

UPITNIK O BUDNOSTI (Munich chronotype questionnaire)

Koliko dana tijekom tjedna radite (na poslu): _____

U koliko sati počinjete i prestajete raditi: Početak u ____ sati Kraj u _____ sati

Koliko je Vaš raspored posla fleksibilan:

(1) Vrlo fleksibilan (2) Fleksibilan (3) Nefleksibilan (4) Vrlo nefleksibilan _____

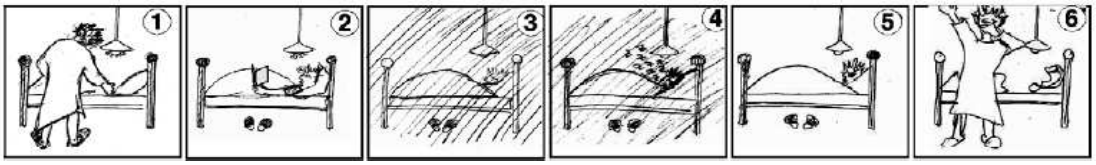
U prosjeku, koliko vremena provodite u putovanju na posao i s posla:

Na posao _____ minuta, s posla_____ minuta

Jeste li tijekom zadnja tri mjeseca radili na nekom poslu koji se odvija u smjenama?

(1) Da (2) Ne

Molimo Vas da odgovorite na sva pitanja, bez obzira radite li stalno ili ne. Koristite skalu od 24 sata (npr. napišite 23 sata umjesto 11 sati).



Tijekom radnih dana (uključujući i noći prije radnog dana)

... u krevet odlazim u _____ sati (pogledajte sliku 1)

... u _____ sati odlučim da ću zaspati (pogledajte sliku 3)

… potrebno mi je oko _____ minuta da zaspim (pogledajte sliku 4)

… probudim se oko _____ sati (pogledajte sliku 5)

bez alarma sa alarmom

... nakon _____ minuta se ustajem (pogledajte sliku 6)

U prosjeku, koliko vremena svakog dana provodite izvan kuće,

na dnevnom svjetlu (bez krova iznad glave) _____sati _____minuta

Tijekom slobodnih dana (uključujući i noć prije slobodnog dana)

... u krevet odlazim u _____ Sati (pogledajte sliku 1)

... u _____ sati odlučim da ću zaspati (pogledajte sliku 3)

… potrebno mi je oko _____ minuta da zaspim (pogledajte sliku 4)

… probudim se oko _____ Sati (pogledajte sliku 5)

bez alarma sa alarmom

... nakon _____ minuta se ustajem (pogledajte sliku 6)

U prosjeku, koliko vremena svakog dana provodite izvan kuće,

na dnevnom svjetlu (bez krova iznad glave) _____sati _____minuta