

UNIVERZITA KARLOVA

3. lékařská fakulta



AUTOREFERÁT DIZERTAČNÍ PRÁCE

Epidemiologie obstrukční spánkové apnoe u pacientů s diabetes mellitus 2.typu - prevalence, screening a adherence k diagnostickému procesu a terapii

Epidemiology of obstructive sleep apnea in patients with Type 2 diabetes – prevalence, screening and adherence to diagnostic process and the treatment

MUDr. Kateřina Westlake

Praha 2019

Doktorské studijní programy v biomedicině

Univerzita Karlova

Obor, předseda oborové rady:

Preventivní medicína, Doc. MUDr. Alexander Čelko, CSc.

Školící pracoviště:

Ústav patofyziologie 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy

Autor:

MUDr. Kateřina Westlake

Školitel:

Doc. MUDr. Jan Polák, Ph.D., MBA

S dizertací je možno se seznámit na děkanátě 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy

Obsah

Souhrn	5
Summary	7
Úvod	9
Cíle práce	10
Metody	11
Výsledky	12
1. Prevalence OSA u pacientů s diabetes mellitus 2. typu....	12
1.1. Charakteristika účastníků studie	12
1.2. Prevalence OSA u pacientů s diabetes mellitus 2. typu	13
2. Charakteristika screeningových dotazníků	13
2.1. Senzitivita, specifická a prediktivní hodnoty dotazníků	13
2.2. Rozdíly ve spolehlivosti dotazníků v závislosti na pohlaví.....	14
3. Adherence pacientů s diabetes mellitus 2. typu ke screeningovému a diagnostickému procesu.....	15
4. Srovnání akceptance a adherence k léčbě CPAPem u pacientů s diabetes mellitus 2. typu diagnostikovaných na základě screeningu a u běžných pacientů spánkové ambulance	15
Diskuze:	17
1. Screening OSA u pacientů s mellitus 2. typu	17
2. Adherence pacientů s diabetes mellitus 2. typu ke screeningu, diagnostice a léčbě OSA.....	22
Závěr	26
Seznam použité literatury	28
Seznam publikací	31

Souhrn

Úvod: Obstrukční spánková apnoe (OSA) je významným kardiovaskulárním rizikovým faktorem. Mezi pacienty s diabetes mellitus 2. typu (T2DM) má OSA vysokou prevalenci, u většiny z nich nicméně zůstává nediodagnostikována. Doporučovaný screening OSA se u pacientů s T2DM dosud běžně neprovádí a není ani zřejmé, jaký postup screeningu je v této populaci optimální. Cílem této práce bylo 1) zjistit prevalenci OSA u pacientů s T2DM, 2) porovnat dotazníky nejběžněji používané pro screening OSA a určit nejvhodnější postup screeningu v této populaci, 3) zjistit adherenci pacientů s T2DM k diagnostickému procesu a léčbě a 4) porovnat ji s adherencí k léčbě u běžných pacientů spánkové ambulance.

Metody: V rámci běžné kontroly v diabetologické ambulanci jsme vybídli 494 konsektivních pacientů s T2DM k vyplnění screeningových dotazníků a podstoupení domácí monitorace dýchání ve spánku. Pacientům s klinicky závažnou OSA (apnea hypopnea index ≥ 15) byla doporučena léčba CPAPem (continous positive airway pressure). Po roce sledování jsme jejich adherenci k léčbě porovnali s adherencí 228 pacientů spánkové ambulance.

Výsledky: Klinicky závažnou formou OSA indikovanou k léčbě trpělo 94 (31 %) z 294 pacientů s T2DM. Senzitivita a specifita porovnávaných screeningových dotazníků (Berlínský, STOP a STOP-Bang dotazník) se statisticky nelišila (senzitivita 0,69, 0,65 a 0,59 resp., specifita 0,50, 0,49 a 0,68 resp). STOP-Bang dotazník měl odlišnou senzitivitu i specifitu

u mužů a u žen (senzitivita 0.74 vs. 0.29 ($p < 0.05$), specificita 0.56 vs. 0.82 ($p < 0.05$)). Screening domácí monitorací ve spánku odmítlo 34 % pacientů. Diagnostické vyšetření odmítlo 39 % z 94 jedinců, kterým bylo na základě screeningu domácí monitorací doporučeno. V akceptanci a dobré adherenci k léčbě (CPAP \geq 4h/noc \geq 70 % nocí) se po absolvování diagnostického vyšetření pacienti s T2DM nelišili od běžných pacientů spánkové ambulance (akceptance 75 % vs. 80 %, $p > 0.05$, adherence 39 % u obou skupin).

Závěr: Vzhledem k nízké senzitivitě i specificitě dotazníků navrhuje jako vhodnější metodu screeningu OSA domácí monitoraci dýchání ve spánku. Relativně vysoké procento pacientů s T2DM odmítlo screeningové a diagnostické vyšetření OSA, nicméně ti, kterým byla OSA diagnostikována, se ve své akceptanci CPAPu a adherenci k léčbě nelišili od běžných pacientů spánkové ambulance. K tomu, abychom dlouhodobě úspěšně léčili jednoho pacienta, je třeba provést screening domácí monitorací u 20 jedinců s T2DM.

Summary

Introduction: Obstructive sleep apnea (OSA) is a condition significantly increasing cardiovascular mortality. In the population of Type 2 diabetes (T2D) patients, OSA is highly prevalent, but mostly undiagnosed. Screening for OSA in T2D patients, though recommended, is still not routine practice and it is also uncertain what the most effective method of screening is. The aim of this study was 1) to establish the prevalence of OSA in T2D patients 2) to compare the performance of screening questionnaires and to determine a suitable screening method 3) to find out the willingness of patients with T2D to undergo the diagnostic process and OSA treatment 4) to compare adherence to treatment between T2D and regular sleep clinic patients.

Methods: We recruited 494 consecutive patients with T2D and offered them OSA screening by filling in screening questionnaires and undergoing home sleep monitoring. Those with clinically significant OSA (apnea hypopnea index ≥ 15) were recommended CPAP (continuous positive airway pressure) treatment. Patients were followed-up for 12 months and clinical outcomes compared to 228 consecutive sleep clinic patients.

Results: Clinically significant OSA was found in 94 (31 %) out of 294 consecutive cooperating T2D patients. There were no statistical differences in the sensitivity and the specificity of all three scrutinized questionnaires – Berlin, STOP and STOP-Bang – the sensitivity being 0,69, 0,65 and 0,59 respectively, specificity 0,50, 0,49 and 0,68 respectively. The STOP-Bang questionnaire showed different sensitivity and specificity for

men and women (sensitivity 0.74 vs. 0.29 ($p < 0.05$) and specificity 0.56 vs. 0.82 ($p < 0.05$)). 34 % patients declined screening by home sleep monitoring. Of those who accepted screening, 94 patients were recommended diagnostic examination but 39 % of them declined it. Patients who underwent the diagnostic examination did not differ in their acceptance and adherence to CPAP from regular sleep clinic patients – acceptance 75 % vs. 80 % resp., $p > 0.05$), good adherence (CPAP \geq 4h/night \geq 70 % nights) 39 % in both groups.

Conclusion: Considering the low sensitivity and specificity of the questionnaires we suggest home sleep monitoring as a more suitable method for screening OSA in the T2D population. A relatively high proportion of T2D patients declined either screening or diagnostic home sleep monitoring, nevertheless those with diagnosed OSA did not differ in their CPAP acceptance and adherence compared to regular sleep clinic patients. 20 patients with T2D need to be screened by home sleep monitoring to obtain one successfully treated patient.

Úvod

Diabetes mellitus 2. typu je metabolické onemocnění postihující cca 8 % populace České republiky. Dlouhodobé riziko diabetu spočívá v rozvoji mikrovaskulárních komplikací – diabetické retinopatie, neuropatie a diabetického onemocnění ledvin a dále v tom, že diabetes významně zvyšuje riziko rozvoje kardiovaskulárních onemocnění, která snižují jak kvalitu tak délku života. Vedle kompenzace diabetu je proto nezbytnou součástí péče o diabetiky léčba všech kardiovaskulárních rizikových faktorů. Jedním z nich je obstrukční spánková apnoe. Obstrukční spánková apnoe (OSA) je onemocněním charakterizované opakovanými zástavami dechu během spánku provázenými hypoxií a fragmentací spánku. Prospektivní studie prokázaly, že neléčená OSA významně zvyšuje jak kardiovaskulární tak i celkovou mortalitu. Kromě kardiovaskulárního rizika zvyšuje OSA i riziko progresu mikrovaskulárních komplikací diabetu. Klinicky závažná OSA má podle zahraničních epidemiologických studií v populaci diabetiků 2. typu prevalenci mezi 25–35 %, u naprosté většiny z nich ale zůstává nedagnostikována a na rozdíl od ostatních kardiovaskulárních rizikových faktorů proto neléčena.

Vzhledem k širokým dopadům neléčené OSA doporučuje Mezinárodní diabetologická federace provádět u diabetiků 2. typu screening OSA a doporučuje ke screeningu v prvním kroku použít dotazníky mapující přítomnost známých rizikových faktorů OSA a v druhém kroku pak pacienty, které dotazník označí stran přítomnosti OSA jako rizikové, vyšetřit

pomocí domácí monitorace ve spánku. Ač se tento doporučovaný dvoustupňový způsob screeningu OSA zdá intuitivně správný, výstup celého screeningového programu je z řady důvodů nejistý: 1) spolehlivost dostupných screeningových dotazníků nebyla v této populaci ověřena, 2) není jasné, nakolik se pacienti s diabetes mellitus 2. typu, kteří přichází k diabetologovi na rutinní kontrolu kompenzace diabetu a sami aktivně nereferují obtíže související s OSA, budou ochotni podrobit jak screeningovému tak ev. diagnostickému vyšetření, 3) vzhledem k tomu, že doporučovaná léčba OSA – doživotní spánek s maskou (CPAP – continuous positive airway pressure) je náročná na pacientovu dobrou spolupráci, není zřejmé, kolik pacientů budou souhlasit s léčbou.

Cíle práce

Cílem této práce bylo:

- 1) zjistit prevalenci obstrukční spánkové apnoe u diabetiků 2. typu v České republice,
- 2) porovnat dotazníky nejběžněji používané pro screening spánkové apnoe v jejich schopnosti identifikovat v populaci pacientů s diabetes mellitus 2. typu jedince s klinicky závažnou OSA a určit nejvhodnější postup screeningu v této populaci
- 3) zjistit adherenci diabetiků 2. typu ke screeningovému a diagnostickému procesu
- 4) zjistit a porovnat akceptanci a adherenci k léčbě CPAPem mezi screenovanými diabetiky 2. typu a běžnými pacienty spánkové ambulance.

Metody

V diabetologické ambulanci v Praze 10 bylo osloveno 494 konsekutivních dospělých pacientů během jejich pravidelné kontroly. Ošetřující lékař – diabetolog podal pacientům informace o obstrukční spánkové apnoe, zdravotních rizicích, které přináší, a o možnostech její léčby. Během pohovoru pacienti vyplnili Berlínský dotazník, STOP, resp. STOP-Bang dotazník a Epworthskou škálu spavosti (ESS). Dotazníky mapují rizikové faktory OSA a zahrnují otázky týkající se chrápání, dosvědčených apnoických pauz a únavy i antropometrická data jako je BMI a obvod krku, pohlaví a věk. ESS je dotazník určený k vyhodnocení spavosti.

Po vyplnění dotazníků byli všichni pacienti vyzváni k absolvování domácí monitorace oxygenace a dýchání ve spánku (monitor typu IV). Toto vyšetření vykazuje v porovnání se zlatým diagnostickým standardem OSA (polysomnografií) senzitivitu i specifickou přes 90 %. U pacientů, kde tato spánková studie identifikovala středně těžkou nebo těžkou spánkovou apnoe (měli apnoe-hypopnoe index (AHI) ≥ 15 , tedy v průměru 15 a více apnoických nebo hypopnoických pauz za hodinu), byla diagnóza ověřena diagnostickým vyšetřením monitorem typu III a byla jim doporučena léčba CPAPem. Bylo vyhodnoceno, kolik pacientů zahájilo léčbu CPAPem (akceptance) a u všech z nich byla po třech měsících a po roce od zahájení léčby vyhodnocena jejich adherence k léčbě.

Do kontrolní skupiny běžných pacientů spánkové ambulance bylo retrospektivně zařazeno 228 konsekutivních dospělých

pacientů, kteří poprvé podstoupili ve spánkové ambulanci diagnostické vyšetření monitorem typu III. Pacientům, kterým byla diagnostikována středně těžká nebo těžká spánková apnoe, byla v souladu s běžnou praxí doporučena léčba CPAPem. I v této kontrolní skupině byla vyhodnoceno, kolik pacientů zahájilo léčbu (akceptance) a u všech z nich byla po třech měsících a po roce od zahájení léčby vyhodnocena jejich adherence k léčbě. Dobrá adherence k léčbě byla definována jako užívání CPAPu ≥ 4 hodiny ≥ 70 % nocí.

Výsledky

1. Prevalence OSA u pacientů s diabetes mellitus 2. typu

1.1. Charakteristika účastníků studie

Z 479 pacientů – diabetiků 2. typu, kteří se studie účastnili, 158 jedinců vyplnilo screeningové dotazníky, ale odmítlo účast ve spánkové studii a u 27 pacientů nebyl záznam ze spánkové monitorace technicky dostatečně kvalitní a nemohl být proto vyhodnocen. K validaci dotazníků bylo tedy možno použít data 294 pacientů.

Mezi skupinou jedinců, která podstoupila spánkovou studii a skupinou, která spánkovou studii odmítla, nebyl rozdíl v BMI, obvodu krku a zastoupení mužů, resp. žen, nicméně jedinci, kteří spánkovou studii odmítli, byli starší (66.1 ± 8.7 vs. 63.9 ± 9.2 , $p < 0.05$) a více z nich označil dotazník jako málo rizikové stran přítomnosti OSA. Ve skupině, která podstoupila

screeningovou spánkovou studií, bylo 172 (59 %) mužů (62.6 ± 9.8 let, BMI 30.9 ± 5.3 , obvod krku 43.2 ± 5.6 cm) a 122 (41 %) žen (65.6 ± 8.1 let, BMI 31.3 ± 6.0 , obvod krku 38.2 ± 4.6 cm).

1.2. Prevalence OSA u pacientů s diabetes mellitus 2. typu

Na základě spánkové studie bylo identifikováno 31 (10 %) jedinců s AHI ≥ 30 , 61 (21 %) jedinců s AHI 15–29, and 121 (41 %) jedinců s AHI 5–14, tedy s AHI odpovídající těžké, středně těžké a lehké OSA. Jedinci ve skupině s nejvyšším AHI, které koreluje s diagnózou těžké OSA, se od skupin se středně těžkou a lehkou OSA a se skupinou bez OSA nelišili ve věku, zastoupení pohlaví a udávané únavě, ale měli vyšší BMI a větší obvod krku. Se stoupajícím AHI stoupalo zastoupení jedinců, kteří trpěli hypertenzí a kteří byli Berlínským, STOP i STOP-Bang dotazníkem označeni jako rizikových stran přítomnosti OSA.

2. Charakteristika screeningových dotazníků

2.1. Senzitivita, specificita a prediktivní hodnoty dotazníků

Hlavní pozornost studie byla věnována spolehlivosti dotazníků u pacientů s AHI ≥ 15 , tedy se středně těžkou nebo těžkou spánkovou apnoe, kteří jsou indikováni k léčbě. Na tomto rozhraní se Berlínský dotazník, STOP a STOP-Bang dotazník (skóre ≥ 5) ve schopnosti identifikovat pacienty s OSA nelišily – Berlínský dotazník sice vykázal nejvyšší senzitivitu (68,5 %), ale rozdíl oproti ostatním dotazníkům (65,2 % a 58,7 % resp.)

nebyl statisticky významný. Senzitivita Berlínského, STOP a STOP-Bang dotazníku (skóre ≥ 5) pro AHI 15 byla 50,0 %, 48,5 % a 67,8 % resp.

Výkonnost dotazníku STOP-Bang byla porovnána v obou dosud používaných variantách – jak ve variantě, kdy označuje riziko OSA při skóre ≥ 3 nebo při skóre ≥ 5 . Studie ukázala, že při použití diagnostického skóre 3 měl STOP-Bang dotazník v porovnání s použitím diagnostického skóre 5 sice vyšší senzitivitu (89 % vs. 59 %, $p < 0.05$), ale zároveň významně nižší specifickost (20 % vs. 68 %, $p < 0.05$). Pozitivní a negativní prediktivní hodnota (PPV a NPV) se mezi třemi porovnávanými dotazníky statisticky nelišila a pohybovala se od 33 do 45 % pro PPV a od 75 to 80 % pro NPV.

2.2. Rozdíly ve spolehlivosti dotazníků v závislosti na pohlaví

Berlínský a STOP dotazník se ve své senzitivě a specifitě nelišily podle pohlaví vyšetřované populace, naopak STOP-Bang dotazník (jediný dotazník, který zahrnuje otázku pohlaví a mužům přisuzuje bod navíc) vykázal senzitivitu a specifickost pro muže a ženy odlišnou a to ve všech skupinách – ve skupině bez OSA, s lehkou, středně těžkou i těžkou OSA. Senzitivita STOP-Bang dotazníku identifikovat muže s AHI ≥ 15 byla 74 % při specifitě 56 %, zatímco u žen dosáhla senzitivita pouze 29 % při specifitě 82 % ($p < 0.05$ pro porovnání senzitivity a specifickosti dotazníku u mužů a žen).

3. Adherence pacientů s diabetes mellitus 2. typu ke screeningovému a diagnostickému procesu

Ze 483 konsektivních pacientů s diabetes mellitus 2. typu zařazených do studie souhlasilo se screeningovou spánkovou studií – domácí monitorací oxygenace a průtoku vzduchu 321 pacientů. K vyhodnocení monitorace – určení AHI byla použita data z automatické analýzy přístrojového softwaru, tedy postup, který bude v praxi používán pravděpodobně významně častěji než manuální odečet AHI lékařem. 14 pacientů bylo pro technickou chybu v průběhu monitorace ze studie vyloučeno, riziko OSA bylo proto vyhodnoceno celkem u 307 (64 %) oslovených pacientů. U 31 % vyšetřených pacientů (63 mužů a 31 žen) bylo screeningovou spánkovou studií zjištěno vysoké riziko středně těžké nebo těžké obstrukční spánkové apnoe a bylo jim proto doporučeno diagnostické spánkové vyšetření, opět v domácím prostředí. Toto vyšetření ale absolvovalo pouze 60 % z nich, ostatní jej odmítli z důvodu nezájmu o ev. potvrzení diagnózy a následnou léčbu.

4. Srovnání akceptance a adherence k léčbě CPAPem u pacientů s diabetes mellitus 2. typu diagnostikovaných na základě screeningu a u běžných pacientů spánkové ambulance

Na základě diagnostické monitorace dýchání ve spánku byla 51 pacientům s diabetes mellitus 2. typu doporučena léčba CPAPem. 13 z nich léčbu odmítlo a to buď ještě před zahájením nebo během týdenní titrace léčby. Akceptance léčby CPAPem

byla tedy ve skupině pacientů s diabetes mellitus 2. typu 75 % (38 léčených pacientů). Podobná akceptance 80 % ($p > 0.05$) byla zjištěna i u běžných pacientů spánkové ambulance – z 92 pacientů, kterým byla léčba doporučena, ji zahájilo léčbu 74.

Pacienti s diabetes melitus 2. typu, kterým byla doporučena léčba CPAPem byli v porovnání s běžnými pacienty spánkové ambulance, kterým rovněž byla doporučena léčba CPAPem, starší (64.4 ± 1.3 vs. 52.3 ± 1.4 , $p < 0.05$), měli nižší skóre v Epworthské škále spavosti (7.7 ± 0.7 vs. 10.3 ± 0.7) a častěji byli léčeni pro hypertenzi a dyslipidemii. Pacienti se nelišili v tíži OSA ani v době spánku strávené v saturaci < 90 %.

Data získaná ze CPAPů léčených pacientů ukázala, že „dobrou“ adherenci k léčbě CPAPem definovanou jako používání CPAPu ≥ 4 hodiny ≥ 70 % nocí mělo po roce léčby 15 z 38 diabetiků 2. typu a 29 ze 74 běžných pacientů spánkové ambulance, „dobrou“ adherenci k léčbě CPAPem mělo tedy v obou skupinách 39 % pacientů.

Procentuální zastoupení pacientů s „dobrou“ adherencí se po 3 měsících a po 1 roce používání CPAPu významně nelišilo (44.7 % vs. 39.5 % $p > 0.05$ u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a 40.5 % vs. 39.2 % $p > 0.05$ u běžných pacientů spánkové ambulance resp.). Někteří pacienti vykazali lepší adherenci během prvních 3 měsíců než během celého prvního roku a naopak.

Dobrá adherence spočítána na základě jiné z používaných definicí – použití CPAPu ≥ 4 hod ≥ 70 % nocí versus průměrné použití CPAPu ≥ 4 hod/ noc versus adherence definovaná jako procento času, po který byl CPAP používán z arbitrárně daných

“cílových” 7 hodin/noc/pacienta, nabyla hodnoty 39 %, 47 % a 64 %, resp. u pacientů s T2DM a 39 %, 51 % a 68 % resp. u běžných pacientů spánkové ambulance.

Diskuze:

1. Screening OSA u pacientů s diabetes mellitus 2. typu

Tato studie zjišťovala prevalenci klinicky závažné OSA v populaci pacientů s diabetes mellitus 2. typu v České republice a schopnost Berlínského, STOP a STOP-Bang dotazníku jedince s klinicky závažnou OSA identifikovat. Současné guidelines Mezinárodní diabetologické federace doporučují screening OSA u diabetiků 2. typu ve dvou krocích – v prvním kroku pomocí screeningových dotazníků vytypovat jedince s vysokým rizikem OSA, v druhém kroku tyto jedince vyšetřit monitorací dýchání a saturace hemoglobinu kyslíkem ve spánku. Takto postavený screeningový program ale dosud nebyl nikde systematicky vyzkoušen a jeho efektivita proto není jasná. Žádná studie dosud nevalidovala screeningové dotazníky v populaci pacientů s diabetes mellitus 2. typu a studie validujících dotazníky v nediabetické populaci, kterých také není mnoho, vykazují velice rozporuplné výsledky.

Naše studie na neselektované populaci pacientů s diabetes mellitus 2. typu potvrdila vysokou prevalenci klinicky závažné OSA u pacientů s diabetes mellitus 2. typu v České republice (31 %) a zjistila, že všechny tři sledované screeningové dotazníky (Berlínský dotazník, STOP a STOP-Bang dotazník)

měly podobnou poměrně nízkou senzitivitu (59 % – 69 %) i specificitu (49 % – 68 %) tyto pacienty identifikovat. Studie rovněž ukázala významný rozdíl ve spolehlivosti STOP-Bang dotazníku u mužů a u žen – senzitivita STOP-Bang dotazníku byla u žen téměř třikrát nižší než u mužů.

Praktickým dopadem použití např. Berlínského dotazníku, který se se svou senzitivitou 69 % a specificitou 50 % v naší studii ukázal mít ze sledovaných dotazníků nejvyšší spolehlivost (byť rozdíl mezi dotazníky nebyl statisticky významný), by bylo, že 31 % všech pacientů indikovaných k léčbě OSA by nebylo odhaleno – dotazník by je falešně označil jako pacienty s nízkým rizikem OSA a dále by proto nebyli vyšetřováni. Tato skutečnost má značné klinické i etické důsledky vzhledem k tomu, že dotčení pacienti jsou nehledě na přítomnost OSA již ve vysokém kardiovaskulárním riziku vzhledem ke svému onemocnění diabetem. Nepřesným screeningovým programem jim fakticky neumožníme diagnostiku a léčbu OSA (naopak je ještě uklidníme, že onemocněním OSA netrpí) a zvyšujeme tím riziko jejich “předčasného“ úmrtí. Tento závěr je založen na výsledcích prospektivních mortalitních studií na léčených a neléčených jedincích s OSA provedených v obecné populaci a v populaci starších jedinců – u diabetiků nebyla mortalita asociovaná s neléčenou OSA dosud publikována. Na druhou stranu by tento dotazník správně vyřadil z dalšího vyšetřovacího procesu monitorací dechu ve spánku pouze polovinu z těch pacientů, kteří indikováni k léčbě nejsou. Druhá polovina těch, kteří klinicky závažnou OSA netrpí, by byla dále vyšetřována i se všemi konsekvencemi zbytečného personálního a potažmo

finančního zatížení zdravotního systému na straně jedné a časového i emočního zatížení zbytečně vyšetřovaného jedince, kterému na základě dotazníku sdělujeme, že je stran OSA rizikový, na straně druhé.

Neočekávaným a dosud nikým nepublikovaným zjištěním naší studie byl významný rozdíl ve výkonnosti, resp. spolehlivosti STOP-Bang dotazníku v populaci mužů a populaci žen, kdy u mužů STOP-Bang dotazník vykazuje významně vyšší senzitivitu a naopak nižší specifickost než u žen. STOP-Bang dotazník přisuzuje jeden z osmi bodů, které je možno získat, za mužské pohlaví, které je jedním z rizikových faktorů OSA. U ostatních dotazníků, které ve svém skórování na pohlaví neberou zřetel, jsme rozdíl mezi jejich spolehlivostí v ženské a mužské populaci nenašli. Zdá se tedy, že riziko, které mužské pohlaví přináší je ve STOP-Bang dotazníku nadhodnoceno, resp. že je v rámci hromadného hodnocení ostatních rizikových faktorů zanedbatelné. Na publikovanou senzitivitu a specifickost STOP-Bang dotazníku je proto třeba hledět rovněž s uvědoměním si procentuálního zastoupení mužů a žen v dané studii.

Neuspokojivé výstupy hodnocených dotazníků mohou být zčásti důsledkem toho, že informace, které pacient dodává např. o svém chrápání, nejsou objektivní a neodráží vždy realitu. Vyšetřovaní jedinci jsou v jejich získání většinou závislí na svém okolí, sami si svého chrápání a již vůbec ne jeho frekvence a hlasitosti nemusí být vědomi, zvláště pokud žijí sami nebo nesdílejí se svým partnerem ložnici. Někteří jedinci vnímají chrápání jako společenské stigma a vědomě nebo podvědomě

jeho frekvenci a intenzitu mohou podhodnocovat a lékaři nereferovat. Pro řadu pacientů mohlo být rovněž obtížné, jak hodnotit svoji únavu. Únava způsobená OSA se zhoršuje plíživě a nenápadně tak, jak se pozvolna zhoršuje OSA. Někteří postižení jedinci ji proto částečně přisuzují stoupajícímu věku, zvyšující se obezitě nebo ostatním onemocněním, kterým trpí (např. diabetu), postupně jí přizpůsobují svůj životní styl a vnímají ji jako normu.

Berlínský dotazník byl původně validován v primární péči (Netzer et al. 1999). Publikována senzitivita a specifická dotazníku 54 % a 97 % resp. byla bezprostředně po zveřejnění zpochybněna a na základě dostupných dat přepočítána na 95 % a 48 % resp., nicméně hlavní limitace této studie – 1) nízké zastoupení pacientů, kteří podle dotazníku měli malé riziko OSA, neodpovídající procentuálnímu rozložení pacientů s nízkým a vysokým rizikem OSA v populaci (31 % ve studii vs. 62 % v populaci) a 2) relativně malý počet pacientů ve studii (100 jedinců) vedl např. tomu, že ve skupině s těžkou OSA a nízkým rizikem byl pouze 1 pacient a ve skupině se středně těžkou OSA a nízkým rizikem dle dotazníku nebyl pacient žádný. Takto nedostatečná zastoupení pacientů v jednotlivých skupinách pak vedla k významnému zkreslení vypočítané senzitivity a specifity a znehodnotila spočítané prediktivní hodnoty testu. Studie, které následně Berlínský dotazník validovaly, již tak dobrý výkon dotazníku neprokázaly a reportovaly senzitivitu i specifitu v širokém rozmezí mezi 43 až 89 % a 33 až 79 % resp. Z výsledků těchto studií je možné vyvodit, že Berlínský dotazník sice pomáhá v identifikaci

pacientů s OSA, ale s velice různou a nejistou přesností. Výsledky naší studie (senzitivita 69 % a specifická 50 %) se pohybují zhruba ve středu těchto poměrně širokých publikovaných rozmezí.

Další běžně používaný dotazník STOP a jeho rozšířená verze STOP-Bang dotazník byly vyvinuty pro pacienty přicházejících k předoperačnímu vyšetření (Chung et al. 2008). Cílem bylo lépe se u pacientů s OSA připravit na perioperační rizika, která jsou s OSA asociována. Velkou výhodou STOP i STOP-Bang dotazníku je, že jsou oba velmi jednoduché, pro zdravotnický personál snadno zapamatovatelné a jejich vyplnění a vyhodnocení trvá několik minut. První studie na 177 pacientech před plánovanou operací měla velice slibné výsledky – prezentovala při použití skóre ≥ 5 bodů senzitivitu a specifickou STOP-Bang dotazníku pro detekci středně těžké a těžké OSA 92 % a 43 % resp. (Chung et al. 2008). Po zveřejnění těchto výsledků v roce 2008 autoři pokračovali s náborem dalších pacientů a dotazníky vyhodnotili znovu v roce 2012 na větším vzorku 746 pacientů. Senzitivita STOP-Bang dotazníku poklesla na 23 %, specifická se zvýšila na 56 %. Ve snaze zvýšit senzitivitu dotazníku autoři snížili skóre indikující riziko OSA na 3 body, čímž senzitivita stoupla na 68 %. Tento vzestup byl ale provázen dramatickým poklesem specifické na pouhých 11 %, což jej v praxi činí v této formě fakticky bezcenným (Chung et al. 2012). Dalším limitem studií, které STOP-Bang dotazník validovaly, bylo, že ačkoliv tento dotazník přisuzoval relativně velkou váhu mužskému pohlaví, nebyl validován zvlášť pro ženy a pro muže. Naše studie, jak už

bylo výše zmíněno, ukázala, že výkonost STOP-Bang dotazníku se pro muže a ženy značně liší.

Výsledky naší i výše zmíněných studií nastolují otázku, zda je ke screeningu OSA v populaci pacientů s diabetes mellitus 2. typu vhodné, eticky ospravedlnitelné a nakonec i finančně efektivní dotazníky v jejich dnešní podobě se vši jejich nepřesností používat. Vzhledem ke zvyšující se dostupnosti domácích monitorů dýchání ve spánku se na základě výsledků této studie domníváme, že screening OSA v kardiovaskulárně vysoce rizikové populaci diabetiků 2. typu by měl přeskočit dosud doporučovaný první krok vyplňování dotazníku a rovnou u všech diabetiků 2. typu provést domácí monitoraci dýchání ve spánku. Jedná se o spolehlivé a zároveň jednoduché vyšetření a to jak pro pacienty tak pro zdravotnický personál. Svoji náročností je toto vyšetření srovnatelné např. s již v praxi běžně používanou 24 hodinovou monitorací EKG nebo krevního tlaku. Pokud vůbec lze doporučit screeningové dotazníky používat, tak pouze v běžné kardiovaskulárně méně rizikové populaci, kde budou důsledky pro jedince, kteří sítém screeningu OSA dotazníky propadnou a OSA proto nebude správně diagnostikována a tedy ani zaléčena, méně závažné.

2. Adherence pacientů s diabetes mellitus 2. typu ke screeningu, diagnostice a léčbě OSA

Akceptance CPAPu a adherence k léčbě CPAPem jsou podstatnými faktory určujícími úspěšnost celého screeningového programu a jedním z cílů této práce bylo proto

jejich zjištění v naší cílové populaci diabetiků 2. typu a srovnání s akceptancí a adharencí již publikovanou v rámci jiných studií byt' byla zjišťována v jiných cílových populacích.

Studie ukázala, že cca 1/3 pacientů (34 %) odmítlo hned screening a dalších 39 % z těch, kterým screening identifikoval vysoké riziko OSA, odmítlo diagnostické vyšetření. V míře akceptance (75 % pacientů) a dobré adharence k léčbě CPAPem (39 % pacientů) se po absolvování diagnostického vyšetření pacienti s diabetes mellitus 2. typu nelišili od kontrolní skupiny běžných pacientů spánkové ambulance, přestože (na rozdíl od většiny z běžných pacientů spánkové ambulance) primární iniciativu vyšetřit dýchání ve spánku vyvinul u pacientů s diabetes mellitus 2. typu jejich ošetřující lékař – diabetolog a ne oni sami. Pacienti spánkové ambulance, kteří léčbu CPAPem akceptovali a uspokojivě k ní adherovali trpěli závažnější formou OSA než ti, kteří léčbu CPAPem neakceptovali a tedy ji ani nezačali a nebo ti, kteří měli adharenci k léčbě CPAPem nízkou. U pacientů s diabetes mellitus 2. typu jsme tento rozdíl mezi pacienty, kteří začali vs. nezačali léčbu CPAPem, ani mezi pacienty s dobrou versus nízkou adharencí nenašli. Důvodem mohlo být, že pacienti s nižším AHI a kratší dobou strávenou v saturaci pod 90 % ze studie s větší pravděpodobností odstoupili hned po absolvování screeningu – tedy po kroku, který pacienti spánkové ambulance vůbec neabsolvovali.

Zjistili jsme nicméně, že i přes relativně vysoký počet pacientů s velkým rizikem klinicky závažné OSA, kteří diagnostické vyšetření nebo léčbu OSA odmítli, byla u jednoho z každých

dvaceti pacientů, kteří screening absolvovali, klinicky závažná forma OSA nejen diagnostikována, ale pacient souhlasil s léčbou a i jeho adherence k léčbě CPAPem byla uspokojivá.

Výsledky této studie jsou stran adherence k léčbě v souladu s publikací reportující 17 % pacientů s diabetes mellitus 2. typu s vysokým rizikem OSA, kteří zahájili léčbu CPAPem (Donovan et al. 2017) i se studií v populaci pacientů hospitalizovaných pro srdeční selhání, kde se pouze 12 % pacientů s vysokým rizikem klinicky závažné OSA podrobilo diagnostickému vyšetření a jejichž následná adherence k CPAPu byla uspokojivá (Sharma et al. 2016).

Výše popsané výsledky adherence k vyšetřovacímu procesu a k léčbě se na první pohled mohou zdát neuspokojivé, ale při podrobnějším rozboru odpovídají tomu, jak na screening a léčbu lidé reagují i u jiných onemocnění. Výsledky populačních onkologických screeningových programů ukazují, že např. screening karcinomu prsu absolvuje pouze cca 60 % žen, screening cervikálního karcinomu cca 56 % žen a screening kolorektálního karcinomu cca 30 % cílové populace v ČR (Dušek et al. 2018). V porovnání s těmito výsledky je 61 % diabetiků ochotných absolvovat screening OSA, která není (pravděpodobně oprávněně) vnímána jako natolik nebezpečné onemocnění jako rakovina, dobrým výsledkem, v němž jistě hraje roli, že je ke screeningu přímo vyzývá jejich ošetřující lékař. Zároveň je ale při tomto porovnávání třeba mít na zřeteli, že se jedná o 61 % jedinců ne z celé populace ale z těch pacientů, kteří již alespoň základní starost o své zdraví prokazují tím, že dochází na kontroly na diabetologii. Následná adherence

k samotné léčbě je dlouhodobým problémem i v jiných oblastech medicíny a to i pokud představuje „pouze“ užívání medikace. V běžné klinické praxi např. přestane předepsanou medikaci užívat během jednoho roku až 50 % pacientů s hypertenzí (Vrijens et al. 2017).

Epidemiologické studie prokázaly, že pravidelné používání CPAPu je nutnou podmínkou ke zlepšení zdravotního stavu, ať už se jedná o spavost nebo kardiovaskulární morbiditu a mortalitu.

Překážkou v porovnání našich výsledků s řadou těch již dříve publikovaných byla skutečnost, že „dobrá“ adherence je v publikovaných studiích definována různými způsoby a akceptance – tedy souhlas se samotným zahájením léčby CPAPem – často není publikována vůbec. Při srovnávání adherence k CPAPu mezi jednotlivými studii je třeba mít na zřeteli, že např. pokud pacienta aktivně povzbuzujeme, aby léčbu CPAPem alespoň zkusil, je třeba očekávat, že větší procento pacientů z těch, které léčbu zahájí, ji později přeruší – a „sníží“ tím adherenci. Sdělení adherence bez informace o akceptanci tedy značně ztrácí na hodnotě. Navíc chybí obecná shoda na jedné definici „dobré“ adherence, což samo o sobě srovnání řady studií znemožňuje. V rámci jedné studie se vypočítaná adherence k léčbě může lišit až o 29 % podle toho, jakou definici použijeme (použití CPAPu ≥ 4 hod ≥ 70 % nocí versus průměrné použití CPAPu ≥ 4 hod/ noc versus adherence definovaná jako procento času, po který byl CPAP používán z arbitrárně daných „cílových“ 7 hodin/noc/pacienta).

Výsledná spočítaná publikovaná adherence k CPAPu je rovněž ovlivněna dalšími faktory. Adherence se „zvyšuje“ například, pokud jsou ze studie vyloučeni pacienti, kteří hned v iniciální části léčby nebo během titrace používají CPAP méně než je požadováno (Chai-Coetzer et al. 2013), nebo pokud jsou pacienti předem vybráni tím, že jsou nuceni částečně nebo zcela léčbu CPAPem sami financovat (Hui et al. 2001).

Všechny tyto faktory by měly být brány v úvahu při interpretaci výsledků studií včetně té naší, kde „dobrá“ adherence byla definována „nejpřísněji“ jako používání CPAPu ≥ 4 hod $\geq 70\%$ nocí. Nicméně definice optimální adherence, resp. minimálního času spánku se CPAPem, který příznivě ovlivňuje zdravotní stav, zůstává předmětem diskuzí (Weaver a Sawyer 2010).

Závěr

Každý třetí až čtvrtý pacient s diabetes mellitus 2. typu v České republice trpí obstrukční spánkovou apnoe indikovanou k léčbě CPAPem, aniž by si byl svého onemocnění vědom. Dotazníky používané ke screeningu obstrukční spánkové apnoe jsou nepřesné a cca 1/3 pacientů indikovaných k léčbě falešně označí jako zdravé. V populaci pacientů s vysokou prevalencí OSA a s vysokým kardiovaskulárním rizikem, kterými diabetici 2. typu jsou, by místo nich měla být hned v prvním kroku screeningu používána domácí monitorace dechu ve spánku. Tato přesná metoda screeningu OSA se v praxi ukázala být jak pro pacienty tak pro zdravotnický personál jednoduchou,

srovnatelnou s jinými v současnosti běžně používanými monitoracemi prováděnými v domácím prostředí. Screening OSA pomocí dotazníků může být coby levnější varianta screeningu prospěšný v běžné populaci nezatížené tak vysokým kardiovaskulárním rizikem a proto s menšími konsekvencemi chybně nerozpoznané OSA, které s sebou dotazníkový screening nese.

Analýza adherence pacientů k diagnostickému procesu a k léčbě CPAPem ukázala, že k tomu, aby byl uspokojivě zaléčen jeden pacient s klinicky závažnou OSA je třeba, aby screening domácí monitorací ve spánku absolvovalo 20 jedinců. Relativně vysoké procento pacientů s T2DM odmítlo screeningové nebo diagnostické vyšetření OSA, nicméně pacient s T2DM, kterému je na základě screeningu OSA diagnostikována, se ve své akceptanci a adherenci k léčbě CPAPem neliší od běžného pacienta spánkové ambulance, ačkoliv screening a diagnostika OSA neproběhly primárně z jeho vlastní iniciativy.

Vedle zavedení plošného screeningu OSA pomocí domácí monitorace ve spánku je další výzvou v procesu zlepšování péče o pacienty s diabetes mellitus 2. typu snížení podílu pacientů, kteří nemají o screening OSA zájem, nedokončí diagnostický proces, nesouhlasí s léčbou a nebo ji nepodstupují v dostatečné míře. Možnou cestou k dosažení tohoto cíle je zlepšovat povědomí o OSA, jejich rizicích a léčbě v rámci celé populace, částečně by rovněž mohlo pomoci rozšíření dostupnosti alternativní ortodontické terapie u jedinců s méně závažnou OSA. V dlouhodobém horizontu je pro pacienty s OSA nadějí již probíhající výzkum dalších alternativních léčebných metod.

Seznam použité literatury

CHAI-COETZER, Ching Li, Yuan-Ming LUO, Nick A. ANTIC, Xi-Long ZHANG, Bao-Yuan CHEN, Quan-Ying HE, Emma HEELEY, Shao-Guang HUANG, Craig ANDERSON, Nan-Shan ZHONG a R. Doug MCEVOY, 2013. Predictors of Long-Term Adherence to Continuous Positive Airway Pressure Therapy in Patients with Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease in the SAVE Study. *Sleep* [online]. **36**(12), 1929–1937. ISSN 1550-9109.

Dostupné z: doi:10.5665/sleep.3232

CHUNG, F., R. SUBRAMANYAM, P. LIAO, E. SASAKI, C. SHAPIRO a Y. SUN, 2012. High STOP-Bang score indicates a high probability of obstructive sleep apnoea. *British Journal of Anaesthesia* [online]. **108**(5), 768–775. ISSN 00070912.

Dostupné z: doi:10.1093/bja/aes022

CHUNG, Frances, Balaji YEGNESWARAN, Pu LIAO, Sharon A CHUNG, Santhira VAIRAVANATHAN, Sazzadul ISLAM, Ali KHAJEHDEHI a Colin M SHAPIRO, 2008. STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology* [online]. **108**(5), 812–21. ISSN 1528-1175. Dostupné z: doi:10.1097/ALN.0b013e31816d83e4

DONOVAN, Lucas M., Michael RUESCHMAN, Jia WENG, Nisha BASU, Katherine A. DUDLEY, Jessie P. BAKKER, Rui WANG, Suzanne M. BERTISCH a Sanjay R. PATEL, 2017. The effectiveness of an obstructive sleep apnea screening and treatment program in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* [online]. **134**, 145–152. ISSN 01688227. Dostupné z: doi:10.1016/j.diabres.2017.10.013

DUŠEK, Ladislav, O NGO, B BUČKOVÁ, Kněžínková M, R CHLOUPKOVÁ, T JUNG a O MÁJEK, 2018. Hodnocení adresného zvaní občanů do screeningových programů v ČR. *Národní screeningovém centru, Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR* [online] [vid. 2019-06-13]. Dostupné z: <https://prevon.uzis.cz/res/file/prezentace/2018/02-01-dusek.pdf>

HUI, D S, D K CHOY, T S LI, F W KO, K K WONG, J K CHAN a C K LAI, 2001. Determinants of continuous positive airway pressure compliance in a group of Chinese patients with obstructive sleep apnea. *Chest* [online]. **120**, 170–176. ISSN 0012-3692. Dostupné z: doi:10.1378/chest.120.1.170

NETZER, N C, R A STOOHS, C M NETZER, K CLARK a K P STROHL, 1999. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Annals of internal medicine* [online]. **131**(7), 485–91. ISSN 0003-4819. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10507956>

SHARMA, Sunil, Anasua CHAKRABORTY, Anindita CHOWDHURY, Umer MUKHTAR, Leslee WILLES a Stuart F. QUAN, 2016. Adherence to Positive Airway Pressure Therapy in Hospitalized Patients with Decompensated Heart Failure and Sleep-Disordered Breathing. *Journal of Clinical Sleep Medicine* [online]. **12**, 1615–1621. Dostupné z: doi:10.5664/jcsm.6344

VRIJENS, Bernard, Sotiris ANTONIOU, Michel BURNIER, Alejandro DE LA SIERRA a Massimo VOLPE, 2017. *Current situation of medication adherence in hypertension* [online]. 2017. ISSN 16639812.

Dostupné z: doi:10.3389/fphar.2017.00100

WEAVER, Terri E a Amy M SAWYER, 2010. Adherence to continuous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnoea: implications for future interventions. *The Indian journal of medical research* [online]. **131**, 245–58. ISSN 0971-5916. Dostupné z: doi:10.1097/01.mcp.0000245715.97256.32
Seznam publikací

Seznam publikací

PUBLIKACE, KTERÉ JSOU PODKLADEM DIZERTACE:

Screening for obstructive sleep apnea syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus: a prospective study on sensitivity of Berlin and STOP-Bang questionnaires.

Westlake K., Plíhalová A., Pretl M., Lattová Z. a Polák J., *Sleep Medicine* [online] 2016, **26**:71-76. ISSN 18785506.

Dostupné z: doi:10.1016/j.sleep.2016.07.009 (IF = 3,391)

Screening for obstructive sleep apnea in type 2 diabetes patients – questionnaires are not good enough.

Westlake K. a Polák J., *Frontiers in Endocrinology* [online] 2016, **7**:124. ISSN 16642392.

Dostupné z: doi:10.3389/fendo.2016.00124 (IF = 3,675)

The Clinical Impact of Systematic Screening – Adherence to the Screening – Diagnostic Process and the Acceptance and Adherence to the CPAP Therapy Compared to Regular Sleep Clinic Patients.

Westlake K., Dostálová V., Plíhalová A., Pretl M. a Polák J., *Frontiers in Endocrinology* [online] 2018. **9**:714. ISSN 1664-2392.

Dostupné z: doi:10.3389/fendo.2018.00714 (IF = 3,519)

OSTATNÍ PUBLIKACE:

Publikace v zahraničních časopisech s IF:

Adipogenesis, lipogenesis and lipolysis is stimulated by mild but not severe hypoxia in 3T3-L1 cells.

Weizenstein M., Mušutová M., Plíhalová A., Westlake K., Elkalaf M., Koc M., Procházka A., Pala J., Gulati S., Trnka J. a Polák J, *Biochemical and Biophysical Research Communications* [online]. 2016. **478(2):727-32**. ISSN 10902104.

Dostupné z: doi:10.1016/j.bbrc.2016.08.015 (IF = 2,466)

Publikace v českých časopisech:

Délka spánku jako rizikový faktor rozvoje diabetes mellitus 2. typu

Westlake K., Havlová A., Polák, J. *Diabetologie, Metabolismus, Endokrinologie a Výživa*. 2014 , **17(4):195-201** ISSN 12126853.

Obstrukční spánková apnoe a diabetes mellitus 2. typu

Plíhalová A., Westlake K. and Polák, J. *Vnitřní Lékařství*. 2016 **62(11 Suppl 4): 79-84** ISSN 18017592

Screening syndromu obstrukční spánkové apnoe u diabetiků

2. typu: pohled lékaře a pacienta

Westlake K., Plíhalová A., Polák J. *Kazuistiky v diabetologii.*

2016,14(4): 17-20. ISSN 1214-231X

