

Univerzita Karlova

3. lékařská fakulta



Dizertační práce

Praha, 20. 6. 2019

MUDr. Kateřina Westlake

Univerzita Karlova
3. lékařská fakulta

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

Školitel: Doc. MUDr. Jan Polák, Ph.D.MBA

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 20. 6. 2019

Kateřina Westlake

Podpis



Identifikační záznam:

WESTLAKE, Kateřina. *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 proces and treatment.]* Praha 2019. 91 stran, 7 příloh. Dizertační práce. Univerzita Karlova, 3. lékařská fakulta, Ústav patofyziologie 3. LF UK 2019. Školitel doc. MUDr. Jan Polák, Ph.D, MBA.

Klíčová slova: obstrukční spánková apnoe, diabetes, screening, dotazníky, adherence, CPAP

Key words: obstructive sleep apnea, diabetes, screening, questionnaires, adherence, CPAP

Poděkování:

Mému školiteli doc. Polákovi patří mé díky za to, že se mnou sdílel svůj nápad prozkoumat problematiku diagnostiky a léčby spánkové apnoe u diabetiků a že věřil, že má práce na tomto projektu bude přínosná. Jsem mu vděčná, že mi pomohl zorientovat se jak v této oblasti medicíny, tak i v celém procesu koncipování klinické studie, jejího provedení a nakonec interpretace a sepsání jejích výsledků k publikaci. Děkuji mu tímto za jeho vstřícnost, preciznost a ochotu trpělivě se mnou sdílet své znalosti a zkušenosti a vším tím rozšířit mé povědomí o medicíně za horizont čistě klinické práce, které jsem se do té doby věnovala.

Poděkovat za spolupráci chci také všem spoluautorům našich publikací, jmenovitě pak MUDr. Andree Plíhalové, která byla mou přátelskou, spolehlivou a optimistickou soupeřnicí po většinu celého projektu.

Děkuji svému manželovi, rodičům i dětem za prostor, který mi k mé práci poskytli, za jejich podporu a neutuchající zájem o problematiku obstrukční spánkové apnoe u mých pacientů. Konkrétně pak patří mé díky mému manželovi Adrianovi za rychlokurz v excelu a anglické korektury našich článků, mámě za mnoho obědů i večeří, které pro nás uvařila, a tátovi za nenahraditelnou pomoc našim dětem s jejich školními povinnostmi ve chvíli, kdy mě tlačil čas a byla jsem myšlenkami někde úplně jinde. Nemohu také nepoděkovat svým dětem Adamovi, Davidovi a Johance za IT podporu ve chvílích nouze a za pomoc s grafickou úpravou mé dizertační práce.

Obsah

Seznam zkratk	11
1. Literární úvod	13
1.1. Diabetes mellitus 2. typu	13
1.2. Obstrukční spánková apnoe	14
1.2.1. Typy spánkové apnoe	15
1.2.2. Patofyziologie vzniku OSA	16
1.2.3. Rizikové faktory OSA	17
1.3. OSA v patofyziologii kardiovaskulárních onemocnění	18
1.4. OSA v patofyziologii poruch glukózového metabolismu	21
1.4.1. Intermitentní hypoxie	21
1.4.2. Spánková fragmentace	23
1.5. Klasifikace OSA	25
1.6. Prevalence OSA	26
1.6.1. Prevalence OSA v běžné populaci	26
1.6.2. Prevalence OSA u pacientů s diabetes mellitus 2. typu	27
1.7. Příznaky OSA	28
1.8. Klinické dopady OSA	29
1.8.1. Vliv OSA a léčby OSA na mortalitu	29
1.8.2. Vliv OSA a léčby OSA na rozvoj diabetes mellitus 2. typu	32
1.9. Diagnostika OSA	34
1.10. Léčba OSA	36
1.11. Akceptance a adherence k léčbě CPAPem	39
1.12. Screening	42
1.12.1. Screening OSA	44
2. Shrnutí problematiky současného přístupu ke screeningu OSA u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a cíle práce	45
3. Metody	47
3.1. Design studie	47
3.2. Dotazníky	48
3.3. Spánková studie – screening	49
3.4. Spánková studie – diagnostika	49
3.5. Určení akceptance a adherence k CPAP	50
4. Statistická analýza	50
5. Výsledky	51
5.1. Screening	51
5.1.1. Charakteristika účastníků studie	51
5.1.2. Prevalence OSA v populaci pacientů s diabetes mellitus 2. typu	53
5.1.3. Charakteristika screeningových dotazníků – senzitivita, specificita, pozitivní a negativní prediktivní hodnota	55
5.1.4. Rozdíly ve spolehlivosti dotazníků v závislosti na pohlaví	57
5.2. Adherence pacientů s diabetes mellitus 2. typu ke screeningovému a diagnostickému procesu	58
5.3. Akceptance a adherence k léčbě CPAPem u screenovaných pacientů s diabetes mellitus 2. typu a u běžných pacientů spánkové ambulance	61
6. Diskuze	66
6.1. Screening OSA u pacientů s diabetes mellitus 2. typu	66

6.2. Adherence pacientů s diabetes mellitus 2. typu ke screeningu, diagnostice a léčbě OSA	71
7. Závěr	75
Souhrn.....	76
Summary.....	77
Seznam použité literatury	78
Seznam publikací	90
Přílohy.....	92

Seznam zkratk

AASM	Americká akademie spánkové medicíny
AHI	apnoe – hypopnoe index
BMI	body mass index
CPAP	continous positive airway pressure
ESS	Epworthská škála spavosti
IR	inzulinová rezistence
LR	věrohodnostní poměr (likelihood ratio)
NPV	negativní prediktivní hodnota
ODI	oxygen desaturation index
OR	poměr šancí (odds ratio)
OSA	obstrukční spánková apnoe
PPV	pozitivní prediktivní hodnota
RR	relativní riziko
SD	směrodatná odchylka
SEM	střední chyba průměru
T2DM	diabetes mellitus 2. typu

1. Literární úvod

1.1. Diabetes mellitus 2. typu

Diabetes mellitus 2. typu je metabolické onemocnění postihující cca 8 % populace České republiky – v roce 2017 jím v České republice trpělo 786 026 jedinců (UZIS 2018). Jeho hlavní charakteristikou je zvýšená hladina glukózy v krvi, která se může projevovat únavou, častým močením a z něj vyplývající dehydratace a žízně. Při vzestupu glykémie na několikanásobek normy může dojít až k poruše vědomí a k smrti. U většiny jedinců je ale onemocnění zjištěno dříve, než se klinicky manifestuje (např. v rámci preventivních prohlídek nebo předoperačních vyšetření) a nebo mají nemocní obtíže jen krátkodobě při zachycení diagnózy a/nebo po systematickém a dlouhodobém porušování dietního a léčebného režimu. Dlouhodobé nebezpečí diabetu nicméně spočívá v tom, že i po celou dobu, kdy je pacient subjektivně zcela bez obtíží, může být zvýšená glykémie příčinou rozvoje mikroangiopatických onemocnění – diabetické retinopatie, diabetické neuropatie a diabetického onemocnění ledvin – a dále v tom, že významně zvyšuje riziko rozvoje kardiovaskulárních onemocnění, která snižují jak kvalitu tak délku života.

Diabetes mellitus 2. typu tvoří cca 90 % všech onemocnění diabetes mellitus. Ke zvýšení hladiny glukózy u něj dochází v důsledku rozvoje rezistence na inzulin provázené jeho relativním nedostatkem. Léčí se kombinací léků zvyšujících citlivost na inzulin, léků podporujících tvorbu a včasné uvolňování inzulinu, léků snižujících glykémii vylučováním glukózy močí, a/nebo aplikací samotného inzulinu. Významnou roli v léčbě diabetu hraje také schopnost pacienta dodržovat doporučená režimová opatření – u obézních jedinců redukovat hmotnost, u všech pak omezit příjem potravin s vysokým obsahem jednoduchých a rychle vstřebatelných sacharidů, dodržovat zásady zdravé výživy a být pravidelně pohybově aktivní. Vedle onemocnění diabetes mellitus 2. typu existují i další formy diabetu, z nichž je ještě poměrně běžným diabetes mellitus 1. typu – onemocnění způsobené zánikem beta buněk pankreatu vedoucím k absolutnímu nedostatku inzulinu. Jediným možným způsobem léčby diabetu mellitu 1. typu je vedle transplantace pankreatu, resp. transplantace Langerhansových ostrůvků pankreatu, doživotní aplikace inzulinu.

Inzulin je klíčovým hormonem regulujícím, resp. snižujícím hladinu glukózy v krvi. Je produkován beta buňkami pankreatu a hlavními cílovými orgány jeho působení jsou játra, kosterní svaly a tuková tkáň. V játrech inzulin potlačuje tvorbu a uvolňování glukózy do krevního oběhu a naopak zvyšuje ukládání glukózy do jaterního glykogenu, v kosterních svalech inzulin umožňuje vychytávání glukózy z krevního oběhu svalovými buňkami. V tukové tkáni inzulin stimuluje ukládání volných mastných kyselin do tukových buněk a tím zabraňuje ektopickému ukládání tuku v jaterní a svalové tkáni, které vede k rozvoji inzulinové rezistence. Inzulinová rezistence je stav, při kterém organismus nereaguje na „obvyklou“ hladinu inzulinu a k jejímu překonání si vypomůže jeho zvýšenou produkcí. Ve chvíli, kdy ani tato nestačí, resp. beta buňky pankreatu již více inzulinu nejsou schopny produkovat, dochází ke zvýšení hladiny glukózy v krvi. Klinicky tento stav podle výše glykémie nalačno a výše glykémie po sacharidové zátěži koreluje s diagnózou prediabetu nebo diabetu.

Nejvýznamnějším rizikovým faktorem rozvoje onemocnění diabetes mellitus 2. typu je vedle genetické predispozice obezita, která je rovněž hlavním rizikovým faktorem vzniku obstrukční spánkové apnoe.

1.2. Obstrukční spánková apnoe

Obstrukční spánková apnoe (OSA) je onemocnění charakterizované opakovanými zástavami dechu během spánku provázenými hypoxií a fragmentací spánku. OSA je v obecné populaci běžným onemocněním, trpí jí 9 – 38 % jedinců (Senaratna et al. 2017). V populaci pacientů s diabetes mellitus 2. typu je pak podle dostupných epidemiologických studií prevalence OSA ještě významně vyšší (Resnick et al. 2003).

OSA se může projevat únavou, spavostí, bolestmi hlavy nebo zhoršením kognitivních funkcí, zároveň je přítomnost OSA asociována s vyšším výskytem kardiovaskulárních onemocnění a cévních mozkových příhod. Prospektivní studie prokázaly, že neléčená OSA zvyšuje jak kardiovaskulární tak i celkovou mortalitu, přičemž riziko úmrtí stoupá se stupněm její závažnosti (Young et al. 2008; Wang et al. 2013; Punjabi et al. 2009). Se zvyšující se úrovní znalostí nejen krátkodobého ale i dlouhodobého dopadu neléčené OSA na morbiditu a mortalitu postižených jedinců

se postupně rozšiřuje i spektrum odborností lékařů, kteří se o její vyhledávání a léčbu zajímají. Původně se jednalo především o neurology – spánkové specialisty, postupně diagnostiku a léčbu OSA převzali i plicní lékaři a otorinolaryngologové, v posledních letech pak kardiologové a diabetologové. Důvodem zájmu diabetologů je kromě vysoké prevalence OSA v populaci diabetiků 2. typu i kardiovaskulární riziko, které s sebou neléčená OSA přináší. Diagnóza diabetes mellitus 2. typu sama o sobě zkracuje životní prognózu o 5 – 10 let, při čemž jednou z nejčastějších příčin smrti diabetiků 2. typu jsou právě kardiovaskulární onemocnění (Einarson et al. 2017). Součástí jejich léčby je proto kromě normalizace glykémie také snaha o ovlivnění všech známých kardiovaskulárních rizikových faktorů – vedle intervencí cílících na úpravu životního stylu je to v současnosti především léčba hypertenze a dyslipidémie. Vyhledávání a léčba OSA – donedávna neznámého a dosud opomíjeného kardiovaskulárního rizikového faktoru – je proto jen dalším logickým krokem v péči o diabetiky 2. typu. OSA je asociována i s rozvojem mikrovaskulárních komplikací diabetu – diabetickou retinopatií, diabetickou neuropatií a diabetickým onemocněním ledvin (Tahrani et al. 2012; 2013; Chang et al. 2017) a řada studií rovněž prokázala souvislost mezi OSA a oběma hlavními patofyziologickými mechanismy rozvoje diabetu 2. typu – inzulinovou rezistencí i poruchou glukózové tolerance (Pamidi a Tasali 2012). Některé studie prokázaly rovněž zvýšení inzulinové citlivosti u diabetiků a ještě průkazněji u prediabetiků po léčbě OSA, což význam včasné diagnostiky a léčby OSA v této populaci dále zvyšuje (Feng et al. 2015; Pamidi et al. 2015).

1.2.1. Typy spánkové apnoe

Obstrukční spánkové apnoe (OSA) je onemocnění, při kterém během spánku dochází přes zvýšené respirační úsilí k opakovaným kolapsům horních cest dýchacích, jež vedou ke snížení nebo až zástavě průtoku vzduchu dýchacími cestami. Důsledkem je cyklicky vznikající hypoxie a hyperkapnie vedoucí k mikroprobouzení a tím k fragmentaci spánku.

Vedle obstrukční spánkové apnoe existuje ještě centrální spánková apnoe, která se rovněž projevuje cyklickými zástavami dechu se stejnými důsledky jako obstrukční spánková apnoe. Její příčinou není kolaps horních cest dýchacích, ale ztráta stimulace nádechu z centrální nervové soustavy a na rozdíl od obstrukční

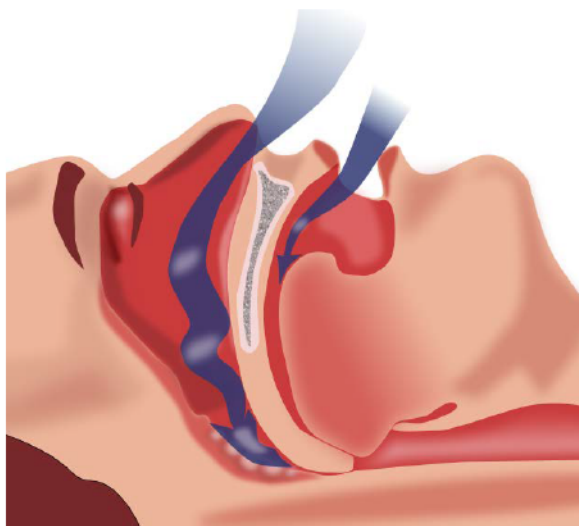
spánkové apnoe tedy při ní během apnoické pauzy nedochází ke zvýšenému respiračnímu úsilí. K centrální apnoe dochází dvěma patofyziologickými mechanismy – většinou je spouštěčem hyperventilace s hypokapnií, která provází srdeční selhání, výskovou nemoc, idiopatickou centrální apnoe a může být i důsledkem jiných nemocí, např. cévní mozkové příhody. Druhou možnou příčinou vzniku centrální apnoe je hypoventilace provázející neuromuskulární onemocnění nebo těžkou kyfoskoliózu. Centrální apnoe způsobená v souvislosti s užíváním některých farmak může vzniknout jak na základě hyper tak hypoventilace. Centrální spánková apnoe je v běžné populaci poměrně vzácná, trpí jí cca 1 % dospělých nad 40 let (Donovan a Kapur 2016), v populaci pacientů s městnavým srdečním selháním je její prevalence výrazně vyšší – klinicky závažná centrální spánková apnoe byla zjištěna u 20 – 30 % pacientů se srdečním selháním (Yumino et al. 2009; Macdonald et al. 2008). Diagnosticky je vzhledem k jinému léčebnému přístupu centrální spánkovou apnoe třeba od obstrukční spánkové apnoe odlišit.

Obstrukční a centrální spánková apnoe se mohou vyskytovat i společně a onemocnění se pak klasifikuje podle toho, jestli jsou apnoe častěji obstrukční nebo centrální. Další formou apnoe je apnoe smíšená, kdy apnoická pauza začíná jako centrální, během ní se respirační úsilí obnoví a apnoe končí jako obstrukční.

1.2.2. Patofyziologie vzniku OSA

Horní cesty dýchací představují komplikovanou strukturu měkkých tkání bez pevné kostěné opory, která svou flexibilitou umožňuje přepínání mezi dýcháním, polykáním a mluvením. Tato důležitá flexibilita ale zároveň predisponuje jedince s užším průsvitem nasopharyngu a nižším tonem svalových dilatátorů během spánku ke kolapsu nasopharyngu a ke vzniku OSA.

Ve stavu bdělosti je anatomické zúžení nasopharyngu u pacientů s OSA kompenzováno vyšší aktivitou svalových dilatátorů než je pozorována u zdravých jedinců, ve spánku však tato aktivita klesá (Mezzanotte et al. 1992). V hlubších stádiích spánku dochází při relaxaci svalů krku ke zúžení průsvitu nasopharyngu až k jeho kolapsu a tím ke snížení, resp. zástavě průchodu vzduchu následované hypoxií (**obrázek 1**). Pokles pO_2 a vzestup pCO_2 aktivuje chemoreceptory karotického sinu, oblouku aorty a prodloužené míchy. Aktivace chemoreceptorů podnítlí zvyšování inspiračního svalového úsilí, které po dosažení určité intenzity vyvolá probouzení



Obrázek 1 – Uzávěr horních cest dýchacích při apnoické pause

M'HENNI, Habib. Obstruction ventilation apnée sommeil.svg
In: WIKIMEDIA FOUNDATION, INC. [Commons.wikimedia.org](https://commons.wikimedia.org) [online]. Spojené státy, 2010 [cit. 2019-03-20]. Dostupné z: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Obstruction_ventilation_apnée_sommeil.svg

reakci. Následuje mikroprobuzení provázené zvýšením tonu svalů krku, opětovným otevřením horních cest dýchacích a nádechem, resp. kompenzační hyperventilací s normalizací pO_2 a pCO_2 . V tu chvíli jedinec, aniž si byl mikroprobuzení vědom, opět usíná, jeho spánek se prohlubuje, klesá jak inspirační svalové úsilí tak aktivita svalových dilatátorů pharyngu a cyklus se může opakovat.

1.2.3. Rizikové faktory OSA

Anatomická predispozice

Anatomickou příčinou úzkého průsvitu nasopharyngu bývá nejčastěji mandibulární retrognacie, mikrognacie, zmenšení kostěného pharyngeálního prostoru, hypertrofie uzlin, zvětšení měkkého patra nebo makroglosie.

Obezita

Významným rizikovým faktorem OSA je rovněž obezita, která může vést k nahromadění větší masy tukových depozit v oblasti krku a stěn pharyngu. U obézních jedinců byla rovněž pozorována vyšší únavnost svalových dilatátorů nasopharyngu (Carrera et al. 2004).

Mužské pohlaví

Dalšími rizikovými faktory rozvoje OSA je mužské pohlaví a věk. U mužů dochází ve větší míře než u žen k ukládání tukových depozit do oblasti nasopharyngu a i větší délka nasopharyngu, která byla u mužů pozorována, jej sama o sobě více predisponuje k jeho kolapsu (Huang et al. 2016).

Věk

Se zvyšujícím se věkem se u žen se prodlužuje pharynx, u mužů i u žen se nezávisle na BMI ve větší míře ve stěně pharyngu vytvářejí tuková depozita, prodlužuje měkké patro a zhoršují se protektivní pharyngeální reflexy. Vyšší riziko kolapsu nasopharyngu, který podmiňuje vznik OSA, je tedy pravděpodobně dáno jak anatomickými tak funkčními změnami horních cest dýchacích, které s sebou stárnutí nese (Malhotra et al. 2006).

Kouření a alkohol

Epidemiologické studie ukazují, že vyšší prevalence OSA je asociována s kouřením. Analýzou dat 811 dospělých jedinců zařazených do Wisconsinské studie (Wisconsin Sleep Cohort Study) bylo zjištěno, že jedinci kouřící ≥ 40 cigaret denně měli ve srovnání s nekuřáky poměr šancí (odds ratio), že budou trpět mírnou OSA 6.7 a středně těžkou nebo těžkou OSA 40.5. U bývalých kuřáků vyšší riziko OSA nalezeno nebylo (Wetter et al. 1994). Možným mechanismem zvýšení rizika OSA kouřením je zánět sliznic, který ovlivňuje mechanické i funkční vlastnosti horních cest dýchacích a činí je náchylnějšími ke kolapsu. Jedním z doporučení pacientům s OSA je proto také přestat kouřit.

Požítí alkoholu před ulehnutím ke spánku zvyšuje náchylnost ke kolapsu horních cest dýchacích a může zapříčinit vznik apnoických pauz u jindy zdravých jedinců nebo prodloužit trvání apnoí a prohloubit hypoxemii (Punjabi 2008). Z publikované metaanalýzy 21 studií vyplývá, že konzumace alkoholu zvyšuje riziko OSA cca o 25 %. Mechanismy, kterými se tak děje, nejsou zcela objasněné, roli může hrát snížení tonu svalu m. genioglossus přitahující jazyk dopředu a ke spodině úst a zvýšená rezistence horních cest dýchacích způsobená sníženou aktivitou dilatátorů hrtanu (Simou et al. 2018).

1.3. OSA v patofyziologii kardiovaskulárních onemocnění

Během spánku u zdravých jedinců klesá aktivita sympatického nervového systému, snižuje se krevní tlak i tepová frekvence. U pacientů s OSA naopak hypoxie a fragmentace spánku spouští řadu níže uvedených patofyziologických mechanismů, v jejichž důsledku se jedincům s OSA během spánku periodicky zvyšuje tepová

frekvence, zvyšuje se krevní tlak, stoupá nárok myokardu na kyslík, urychluje se proces aterosklerózy a celkově stoupá riziko rozvoje kardiovaskulárního a cerebrovaskulárního onemocnění (Zamarrón et al. 2013) (**obrázek 2**).

Zvýšená aktivace sympatiku

Opakovaná hypoxie a hyperkapnie způsobená apnoickými nebo hypopnoickými pauzami aktivuje periferní chemoreceptory karotického sinu a oblouku aorty, resp. centrální chemoreceptory v prodloužené míše. Aktivace periferních i centrálních chemoreceptorů vede ke spuštění chemoreflexu, jehož výsledkem je stimulace sympatiku. Ten pak mimo jiné zvyšuje aktivitu renin-angiotenzinového systému, který má sám o sobě přímý vazokonstrikční účinek zprostředkovaný angiotenzinem II a zároveň pozitivní zpětnou vazbou dále zvyšuje aktivitu sympatiku. U pacientů s OSA byla v porovnání se zdravými jedinci navíc sledována aktivace chemoreflexu na menší hypoxemické podněty než u zdravých jedinců. Zvýšený tonus sympatiku pak přetrvává u pacientů s OSA i během dne při normální saturaci krve kyslíkem. Není dosud zcela objasněné, proč k vyšší aktivitě sympatiku u těchto jedinců dochází i v době normální saturace kyslíkem. Možnou příčinou je zvýšená senzitivita a tím i tonická aktivita chemoreflexu způsobená opakovanými hypoxiemi při spánkové apnoe. Klinickým projevem stimulace sympatiku a z ní vyplývající 1) stimulace dřeně nadledvin s tvorbou adrenalinu, 2) tvorba noradrenalinu v periferních zakončeních sympatiku a 3) stimulace osy renin-angiotenzin-aldosteron, je zvýšení tepové frekvence a vzestup systémového krevního tlaku, které jsou pozorovány po každé apnoické pauze a které dlouhodobě zvyšují riziko kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních onemocnění (Bao et al. 1997).

Oxidační stres a systémový zánět

Jedním ze zkoumaných mechanismů, kterým OSA může zvyšovat kardiovaskulární morbiditu a mortalitu je oxidační stres, který má cestou aktivace prozánětlivých drah vliv na rozvoj endoteliální dysfunkce. Nadměrná tvorba reaktivních forem kyslíku při hypoxii vede k převýšení kapacity buněčných antioxidantních systémů a ke vzniku oxidačního stresu. Volné kyslíkové radikály

aktivují transkripční faktory jako jsou HIF-1 (hypoxia-inducible factor 1), nukleární faktor kappa B (NF-kappaB) a aktivátor protein I (AP I), což vede ke zvýšení tvorby prozánětlivých cytokinů včetně tumor necrosis faktoru alfa (TNF alfa), který mimo jiné zpětně dále aktivuje NF-kappaB, interleukinu 6, vaskulárního endotelového růstového faktoru (VEGF) a dalších. Tyto pak vedou k zvýšené expresi adhezních molekul a potažmo k endoteliální dysfunkci (Lavie 2003). Teorii role OSA v aktivaci zánětlivých drah podporují klinické studie, které u pacientů s OSA prokázaly zvýšenou hladinu markerů systémového zánětu, např. hsCRP, interleukinu 6, interleukinu 8, TNF alfa, adhezních molekul i transkripčního faktoru NF-kappaB nebo studie, které prokázaly snížení hladiny těchto markerů poté, co byla OSA залéčena (Ryan et al. 2009).

Endoteliální dysfunkce

Funkční poškození endotelu předchází vzniku strukturálních změn na cévách a je tedy i časným markerem a prediktorem rozvoje kardiovaskulárních onemocnění. Zdravý endotel uvolňováním vazodilatačních, antigregačních a antiaterogenních mediátorů, jakým je např. oxid dusnatý nebo prostacykliny, zajišťuje optimální cévní tonus i propustnost cévní stěny a je rovněž vysoce antitrombogenní. Při narušení endotelové funkce poklesne produkce těchto protektivních faktorů a rovnováha protichůdných mechanismů, které zajišťují správnou funkci cévní stěny, se postupně vychyluje ve prospěch mechanismů vazokonstrikčních, aterogenních a protrombogenních.

U jedinců s OSA byla popsána jak nižší hladina jedné z hlavních vazodilatačních substancí produkovaných endotelem, oxidu dusnatého, tak naopak vyšší hladina vazokonstrikčního endotelinu 1. Spánková fragmentace je rovněž asociovaná s vyšší hladinou tkáňového faktoru a Willebrandova faktoru a pacienti s OSA mají i vyšší plazmatickou hladinu řady prokoagulačních faktorů (fibrinogen, faktor VII, faktor XIIa, trombin/antitrombin III, pokles PAI-1).

Změna nitrohrudního tlaku

Hypoxie a hyperkapnie vznikající během apnoických pauz vyvolávají prostřednictvím aktivace chemoreceptorů opakované pokusy o nádech, které jsou

proti odporu uzavřených horních cest dýchacích až do mikroprobuzení neúspěšné. Toto dechové úsilí vytváří negativní nitrohruční tlak, který zvyšuje rozdíl mezi intrakardiálním a extrakardiálním tlakem a zvyšuje transmurální tlak levé komory – afterload. Vysoký afterload (tedy odpor, proti kterému je krev z levé komory vypuzována) zvyšuje spotřebu kyslíku, zhoršuje prokrvení myokardu, zatěžuje srdeční sval a stimuluje rozvoj hypertrofie myokardu a potažmo i rozvoj srdečního selhání. Je rovněž jedním z rizikových faktorů vzniku dilatace hrudní aorty se sklonem k disekci (Gaisl et al. 2015). Na druhé straně negativní nitrohruční tlak zvyšuje plnění (preload) pravé komory, přičemž afterload pravé komory je zvýšen a to díky hypoxií indukované vazokonstrikci plicních tepen. Dochází tak k rozšíření pravé komory, posunu mezikomorového septa během diastoly doleva a ke snížení systolického (tepového) objemu.

1.4. OSA v patofyziologii poruch glukózového metabolismu

1.4.1. Intermitentní hypoxie

O vlivu intermitentní hypoxie na inzulinovou rezistenci, glukózovou toleranci a tím i na diabetes mellitus 2. typu vypovídají výsledky řady studií, nicméně proces, kterým intermitentní hypoxie k poruchám glukózového metabolismu vede, není dosud zcela objasněn. Studie na zvířecích modelech i lidských dobrovolnících svědčí pro několik níže uvedených možných patofyziologických mechanismů, především pro aktivaci sympatiku vedoucí ke zvýšené sekreci kontraregulačních hormonů inzulinu, stimulaci lipolýzy a tím k vyšší hladině volných mastných kyselin, zvýšení oxidačního stresu a rozvoji systémového zánětu (**obrázek 2**).

Stimulace sympato-adreno-medulární osy

Jedním z dopadů hypoxie je stimulace dřeně nadledvin se zvýšenou tvorbou adrenalinu. Adrenalin zvyšuje hladinu glukagonu a zároveň snižuje sekreci inzulinu. Působením glukagonu se zvyšuje glukoneogeneze i glykogenolýza v játrech a snižuje vychytávání glukózy ve svalech, což dohromady vede ke zvýšení hladiny glukózy v krvi.

Zároveň adrenalin stimuluje lipolýzu a zvyšuje tím hladinu volných mastných kyselin, jejichž ukládání v játrech vede k rozvoji nealkoholické jaterní steatózy. Stupeň jaterní steatózy pak koreluje s inzulínovou rezistencí, a to nezávisle na BMI a množství viscerálního tuku, což mimo jiné může vysvětlovat, proč i mnozí jedinci s normálním BMI (typicky Asiaté) mají zvýšenou inzulínovou rezistenci (Fabbrini et al. 2009; Azuma et al. 2009). Se zvyšující se inzulínovou rezistencí se v játrech zvyšuje i glukoneogeneze a i touto cestou pak roste hladina glukózy v krvi.

Podobně ve svalech vyvolá elevace cirkulujících mastných kyselin a triglyceridů intracelulární akumulaci lipidových částic jako jsou triglyceridy, diacylglyceroly a ceramidy. Jejich akumulace narušuje inzulínovou signální kaskádu a vede ke snížení vychytávání glukózy svaly a k rozvoji inzulínové rezistence. (Turcotte a Fisher 2008) .

V pankreatu je dlouhodobá zvýšená expozice volným mastným kyselinám asociována s indukcí stresu endoplazmatického retikula, indukcí oxidačního stresu a se zvýšením tvorby ceramidu z palmitátu, který působí proapopticky a snižuje genovou expresi inzulínu. Těmito mechanismy vede dlouhodobá expozice volným mastným kyselinám k dysfunkci a apoptoze beta buněk a tím ke snížené sekreci inzulínu, jež je klinicky vyjádřena zvýšeným rizikem rozvoje poruchy glukózové tolerance a onemocnění diabetes mellitus 2. typu (Škrha 2011; Salgin et al. 2012).

Stimulace hypotalamo-hypofyzárně-adrenální osy

Hypoxie stimuluje hypotalamus k uvolnění kortikoliberinu, který zvyšuje sekreci adrenokortikotropního hormonu v adenohypofýze, jenž pak stimuluje vyplavování kortizolu kůrou nadledvin. Kortizol podobně jako adrenalin zvyšuje hladinu glukagonu, snižuje hladinu inzulínu a zvyšuje lipolýzu se všemi dopady, jak byly popsány výše. Zvýšením inzulínové rezistence, stimulací glukoneogeneze a glykogenolýzy, snižováním vychytávání glukózy ve svalech a snižováním sekrece inzulínu zvyšuje hladinu glukózy v krvi.

Oxidační stres

Beta buňky pankreatu disponují v porovnání s buňkami jiných tkání nízkou hladinou antioxidantních enzymů. Fyziologické zvýšení hladiny reaktivních forem kyslíku po krátkodobé expozici glukózou je pravděpodobně jedním ze spouštěčů sekrece inzulínu. Na druhou stranu dlouhodobá expozice vysokým hladinám

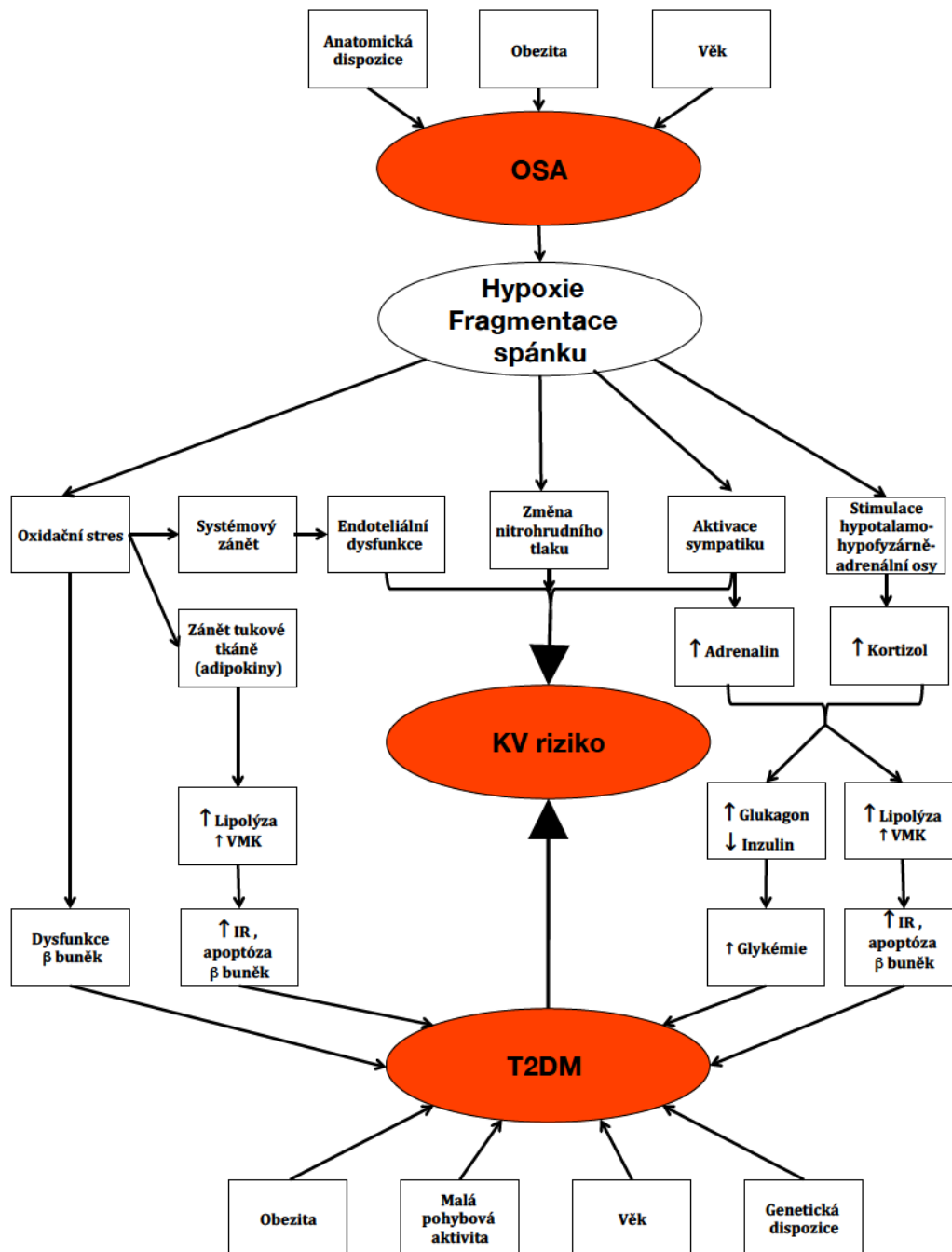
reaktivních forem kyslíku, ke které kromě jiných mechanismů přispívá i spánková apnoe, může způsobit otupení tohoto spouštěcího mechanismu a dysfunkci beta buněk pankreatu (Pi et al. 2007; Robertson et al. 2004).

Adipokiny

Hypoxie ovlivňuje tvorbu adipokinů – proteinů produkovaných tukovou tkání. Snižuje se sekrece adiponektinu, který má protizánětlivé účinky a zvyšuje inzulínovou citlivost a naopak se pravděpodobně cestou aktivace HIF-1 (hypoxia-inducible factor 1) zvyšuje tvorba prozánětlivých cytokinů jako je interleukin 6 a TNF alfa. Zánět tukové tkáně vede ke zvýšené lipolýze s uvolňováním volných mastných kyselin do krevního oběhu a tím ke zvýšení inzulínové rezistence v jaterní i svalové tkáni a dysfunkci beta buněk pankreatu (Ryan 2017).

1.4.2. Spánková fragmentace

Spánková fragmentace, kterou opakované hypoxie u pacientů s OSA vyvolávají, má pravděpodobně sama o sobě i bez přítomnosti hypoxie negativní vliv na glukózový metabolismus a to opět cestou aktivace sympatiku a zvýšením hladiny kontraregulačních hormonů, jak ukázala např. studie na zdravých dobrovolnících, ve kterých byl spánek dvě noci po sobě opakovaně přerušován zvukovými a mechanickými podněty (Stamatakis a Punjabi 2010). Spánková fragmentace je rovněž doprovázena redukcí hlubokého spánku (stadium spánku N3, slow-wave sleep), jehož selektivní potlačení zvukovými podněty u zdravých mužů vedlo ke zvýšení lačné glykémie, zvýšení hladiny inzulínu a poruše glukózové tolerance (Herzog et al. 2013; Tasali et al. 2008).



Obrázek 2 – Role OSA v patofyziologii kardiovaskulárních onemocnění a poruchy glukózového metabolismu

OSA – obstrukční spánková apnoe, KV riziko – kardiovaskulární riziko, T2DM – diabetes mellitus 2. typu, IR – inzulínová rezistence, VMK – volné mastné kyseliny

1.5. Klasifikace OSA

Závažnost OSA je dána frekvencí výskytu dechových událostí, apnoe a hypopnoe, během spánku. Apnoe je celosvětově definována jako omezení průtoku vzduchu dýchacími cestami o $\geq 90\%$ trvající ≥ 10 sekund. Definice hypopnoe se v různých zemích liší a postupně se vyvíjí, resp. uvolňuje. Zatímco v České republice je jako hypopnoe hodnocena každá událost s poklesem průtoku vzduchu o $\geq 30\%$ trvající ≥ 10 sekund provázená desaturací hemoglobinu kyslíkem $\geq 4\%$ nebo každá událost s poklesem průtoku vzduchu o $\geq 50\%$ trvající ≥ 10 sekund provázená desaturací hemoglobinu kyslíkem $\geq 3\%$, Americká akademie spánkové medicíny jako diagnostické kritérium hypopnoe uváděla ještě donedávna rovněž každou událost s poklesem průtoku vzduchu o $\geq 30\%$ trvající ≥ 10 sekund provázenou desaturací hemoglobinu kyslíkem $\geq 4\%$ a jako druhou akceptovanou definici hypopnoe pokles průtoku vzduchu o $\geq 30\%$ trvající ≥ 10 sekund provázenou desaturací hemoglobinu kyslíkem o $\geq 3\%$ a zároveň probouzeční reakcí. Od dubna 2018 ale Americká akademie spánkové medicíny již hypopnoe definuje jako pokles průtoku vzduchu o $\geq 30\%$ trvající ≥ 10 sekund provázený desaturací hemoglobinu kyslíkem pouze o $\geq 3\%$ (bez nutnosti vyhodnocování probouzeční reakce) nebo pokles průtoku vzduchu o $\geq 30\%$ trvající ≥ 10 sekund provázený probouzeční reakcí neohledě na velikost resp. přítomnost desaturace (Malhotra et al. 2018).

Podle průměrného počtu apnoických a hypopnoických pauz za hodinu spánku – apnoicko-hypopnoického indexu (AHI) se rozlišuje se lehká, středně těžká a těžká OSA. Méně než 5 pauz za hodinu spánku je klasifikováno jako norma, lehká spánková apnoe je definována jako 5 – 14 pauz za hodinu spánku (AHI 5 – 14), středně těžká spánková apnoe jako 15 – 29 pauz za hodinu spánku (AHI 15 – 29) a těžká spánková apnoe jako 30 a více pauz za hodinu spánku (AHI ≥ 30). Vzhledem k bezprostředním i dlouhodobým rizikům, které s sebou neléčená OSA přináší, je doporučováno léčit lehkou OSA za předpokladu, že postižený jedinec trpí zároveň i spavostí, a středně těžkou nebo těžkou OSA vždy, neohledě na přítomnost či nepřítomnost subjektivních obtíží (Epstein et al. 2009).

1.6. Prevalence OSA

Prevalence klinicky závažné OSA ($AHI \geq 15$) v dospělé populaci se podle nedávno publikované metaanalýzy pohybuje mezi 6 – 17 % (Senaratna et al. 2017). Muži jsou postiženi častěji než ženy a v celé populaci narůstá prevalence OSA s věkem a obezitou. Vysoká prevalence OSA je i v populaci pacientů s diabetes mellitus 2. typu, kde dle dostupných publikací klinicky závažnou OSA trpí cca 24 – 35 % diabetiků (Resnick et al. 2003; Aronsohn et al. 2010).

1.6.1. Prevalence OSA v běžné populaci

Prevalence OSA v běžné populaci je v různých studiích udávána v poměrně velkém rozptylu 13 – 57 % u mužů a 6 – 35 % žen. Prevalence klinicky závažné OSA ($AHI \geq 15$) je reportována mezi 6 – 24 %.

První velkou studií zjišťující prevalenci OSA v běžné populaci byla Wisconsin Sleep Cohort study, jejíž výsledky byly publikovány v roce 1993. V rámci této studie bylo během 4 let vyšetřeno 602 náhodně vybraných zaměstnanců tří státních institucí ve státě Wisconsinu – 352 mužů a 250 žen – ve věku 30 – 60 let. Ze studie vyplynulo, že 24 % mužů a 9 % žen trpí některou z forem OSA ($AHI \geq 5$) a cca 9 % mužů a 4 % žen trpí klinickou závažnou formou OSA ($AHI \geq 15$), která je již indikovaná k léčbě nehledě na přítomnost či nepřítomnost subjektivních obtíží (Young et al. 1993).

V další velké studii Sleep Heart Health Study, podstoupilo v letech 1995 – 1998 polysomnografické vyšetření zjišťující přítomnost OSA 6294 jedinců nad 40 let. 57 % z vyšetřených mužů a 35 % žen mělo některou z forem OSA ($AHI \geq 5$), klinicky závažnou formou OSA ($AHI \geq 15$) trpělo 24 % mužů a 11 % žen (Punjabi et al. 2009).

V roce 2016 byla publikována meta-analýza studií prevalence OSA v obecné populaci, které do té doby po celém světě proběhly. Tato meta-analýza si stanovila poměrně přísná kritéria stran výběru zařazených studií a např. dvě výše zmíněné velmi známé a co do počtu zařazených pacientů rozsáhlé studie do své analýzy nezahrnula. Důvodem byl u Wisconsin Sleep Cohort Study výběr pacientů nezahrnující důsledně celou obecnou populaci, ale pouze zaměstnané jedince

a v případě Sleep Heart Health Study zařazení pacientů z již probíhajících kohortových studií s vyloučením jedinců s již prokázanou OSA. Na druhé straně byli autoři meta-analýzy nuceni srovnávat prevalenci OSA diagnostikované podle různých kritérií tak, jak se od roku 1999 do roku 2012 měnila klasifikace OSA Americkou akademií spánkové medicíny (AASM), ve které se proměňovala definice hypopnoe. Hypopnoe byla definovaná jako 3 % a jindy 4 % desaturace hemoglobinu spolu se snížením průtoku vdechovaného vzduchu o 30 % a jindy o 50 %. Reportovaná prevalence OSA se ve studiích významně lišila podle toho, jaká diagnostická kritéria OSA pro hypopnoe byla ve svém čase použita, dále podle věku a zastoupení mužů ve sledované populaci. Podle této meta-analýzy se prevalence OSA definované jako $AHI \geq 5$ ve studiích pohybovala mezi 13 – 33 % u mužů a mezi 6 – 19 % u žen. Prevalence klinicky závažné OSA definované jako $AHI \geq 15$ se pohybovala od 6 % do 17 %. Prevalence OSA byla ve studiích konzistentně vyšší u mužů než u žen, stoupala s BMI a věkem. Ve skupině vyšetřovaných jedinců od 60 do 69 let prevalence klinicky závažné OSA dosahovala u mužů 52 % a ve věkové skupině 70 – 80 lety dokonce 85 % (Senaratna et al. 2017).

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

Prevalenci OSA u pacientů s diabetes mellitus 2. typu zjišťovalo dosud jen několik studií. Největší z nich byla již výše zmíněná Sleep Heart Health Study, v rámci které bylo vyšetřeno 470 diabetiků 2. typu. OSA definovaná jako $AHI \geq 5$ byla zjištěna u 58 % pacientů, klinicky závažná OSA ($AHI \geq 15$) u 24% pacientů (Resnick et al. 2003). Einhorn et al zjistil prevalenci středně těžké nebo těžké OSA dokonce u 36 % z 279 konsekutivních pacientů s diabetes mellitus 2. typu (Einhorn et al. 2007). V roce 2009 Laaban et al. vyšetřil 303 pacientů hospitalizovaných pro dekompenzovaný diabetes mellitus 2. typu a středně těžkou nebo těžkou OSA prokázal u 29 % z nich (Laaban et al. 2009).

Ve skupině 305 obézních diabetiků 2. typu (122 mužů, BMI $36.5 \pm 5,8$) vyšetřených v rámci multicentrické studie Look AHEAD, která zjišťovala efekt změny životního stylu u jedinců s nadváhou a obezitou, byla prevalence klinicky závažné OSA dokonce 52 % (Foster et al. 2009). V České republice dosud prevalence OSA u diabetiků zjišťována nebyla.

1.7. Příznaky OSA

Nejtypičtějším příznakem OSA je hlasité chrápání způsobené rezonancí měkkých struktur krku při nádechu zúženými horními cestami dýchacími přecházející do zástav dechu, které mohou trvat až několik desítek sekund a které jsou zakončeny lapavým nádechem. Pacient si zástav dechu a někdy ani svého chrápání nebývá vědom a v jejich detekci je závislý na vnímavosti svého ložnicového partnera.

Sám nemocný si někdy stěžuje na časté probouzení nebo přerušování spánku častějším močením, na nespavost, sucho v ústech, ranní únavu nebo bolest hlavy. Přes den je typickým příznakem OSA únava vyjádřená někdy usínáním během nečinnosti nebo během rutinních úkonů.

U řady nemocných jsou ale tyto obtíže velice diskrétní nebo jsou pacienti zcela asymptomaticí. Pro pacienta může být rovněž obtížné určit, jaká míra únavy je ještě „normou“. Tím, že se OSA i se svými symptomy rozvíjí pomalu, pacienti svému stavu „přivykají“ a někteří mají tendenci si zvětšující se obtíže vysvětlovat např. stárnutím, přibývajícím nemocemi nebo svou obezitou.

Nejběžnějším testem, na základě kterého se určuje míra spavosti, je Epworthská škála spavosti. Jedná se o dotazník o 8 otázkách, ve kterých pacient ve škále od 1 do 4 určuje pravděpodobnost, že zdřímne/usne během běžných denních činností jako je četba, sledování televize, jízda v autě apod. Epworthská škála spavosti je jednoduchým a v praxi často používaným dotazníkem, řada studií ale prokázala, že její skóre s diagnózou nebo tíží OSA nekoreluje nebo koreluje jen slabě. Částečně to může být dáno tím, že spavost je důsledkem i jiných běžných onemocnění než je OSA, např. deprese a rovněž samotná definice spavosti a klasifikace spavých jedinců je v souvislosti s OSA kontroverzní otázkou. Někteří jedinci trpící OSA si stěžují spíše na únavu a pocit nedostatku energie než na spavost jako takovou a výstup z dotazníku Epworthské škály spavosti je pak v jejich případě zavádějící.

Studie, které se heterogenitou klinických projevů OSA zabývaly, prokázaly, že pouze cca 40 % pacientů s OSA trpí nadměrnou denní spavostí, cca 30 % pacientů nočními projevy spojenými s nespavostí a cca 25 % pacientů s OSA netrpí žádnými významnějšími subjektivními nočními ani denními obtížemi (Ye et al. 2014). Ať už jsou však pacienti trpící OSA asymptomaticí a nebo obtíže mají, ale správně je

nevyhodnocují a nestěžují si na ně, obojí vede k tomu, že naprostá většina pacientů (cca 90 %) s klinicky závažnou OSA zůstává neodhalena (Young et al. 1997).

1.8. Klinické dopady OSA

Neléčená OSA může mít velký dopad na kvalitu života postižených jedinců, na jejich morbiditu a mortalitu. Kromě únavy, spavosti a bolestí hlavy, prokázala řada studií zvýšené riziko deprese (Wheaton et al. 2012), zhoršování kognitivních funkcí (Bucks et al. 2013) a 2 – 3x vyšší nehodovost při řízení motorových vozidel (Tregear et al. 2009; Karimi et al. 2015). Přítomnost neléčené OSA je asociována s vyšším výskytem rezistentní hypertenze, fibrilace síní, srdečního selhání, infarktu myokardu a cévních mozkových příhod a je rovněž nezávislým rizikovým faktorem rozvoje inzulinové rezistence a dysfunkce beta buněk pankreatu (Youssef et al. 2018; Marshall et al. 2014; Ahmad et al. 2017; Shahar et al. 2001; Pamidi a Tasali 2012).

1.8.1. Vliv OSA a léčby OSA na mortalitu

Mortalitou v závislosti na tíži spánkové apnoe se zabývalo několik rozsáhlých studií, jejichž výsledek byl pro současný přístup k OSA určující. V současné době, kdy je dostupná evidence o kardiovaskulárních rizicích neléčené spánkové apnoe, je již obtížné, resp. eticky nepřijatelné provádět randomizované studie a pacientům s nálezem klinicky závažné spánkové apnoe ihned nedoporučit léčbu. Rovněž obecné povědomí a dostupnost informací o OSA pro veřejnost je významně vyšší a dá se proto předpokládat, že i observační studie jsou více a více zatíženy bias obecného přístupu jedinců zařazených do studie ke svému zdraví.

Do již výše zmíněné Wisconsinské studie, bylo od roku 1988 do roku 2006 postupně zařazeno 1522 jedinců ve věku 30 – 60 let vyšetřených polysomnografií. Sledována byla jak kardiovaskulární, tak celková mortalita s adjustací na kardiovaskulární onemocnění a cévní mozkovou příhodu v anamnéze, hladinu cholesterolu, kouření, BMI, pohlaví, věk a další. Medián sledování byl 13.8 roku (rozpětí sledování 1.5 – 18.7 let). Pacientům a jejich praktickým lékařům byla tehdy jen sdělena hodnota jejich apnoe-hypopnoického indexu, nebyla jim sdělena diagnóza jako taková a pacienti nebyli automaticky referováni spánkovým specialistům

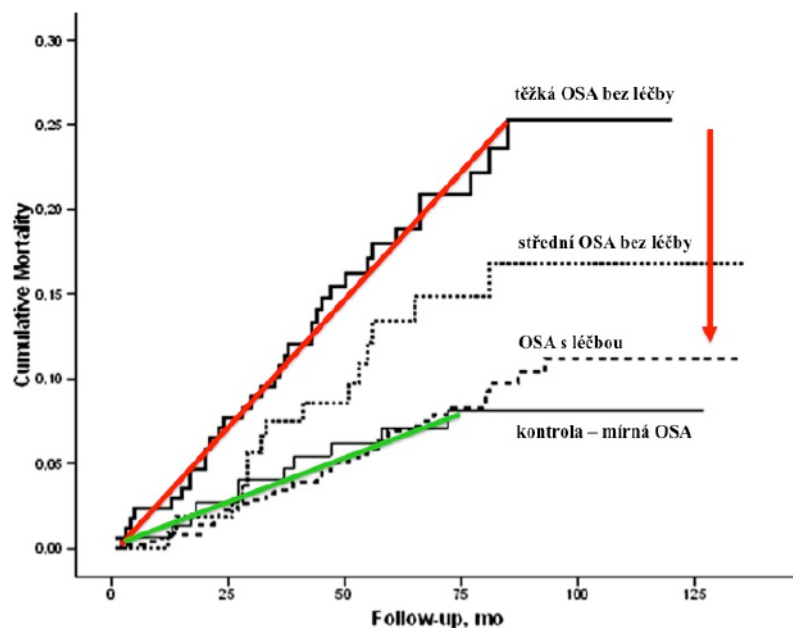
k zahájení léčby. Studie prokázala trojnásobné a po vyloučení jedinců léčících spánkovou apnoe CPAPem dokonce téměř čtyřnásobné riziko celkové mortality u jedinců s těžkou spánkovou apnoe ve srovnání s jedinci bez spánkové apnoe. Riziko celkové mortality bylo zvýšeno i u lehké, resp. středně těžké spánkové apnoe, tyto nálezy ale nedosáhly statistické významnosti. Zvýšení rizika kardiovaskulární smrti bylo prokázáno pouze pokud byli ze studie vyloučeni jedinci používající CPAP, z čehož lze usuzovat, že používání CPAPu bylo stran kardiovaskulární mortality protektivním faktorem (Young et al. 2008).

Sleep Heart Health Study sledovala 6294 pacientů, kteří v letech 1995 – 1998 podstoupili polysomnografické vyšetření a nebyli léčeni CPAPem v průměru po dobu 8 let. Jedinci s těžkou spánkovou apnoe měli po adjustaci na potenciální zavádějící faktory (věk, pohlaví, BMI, kouření, komorbidita) cca 1,5x vyšší riziko smrti než zdraví jedinci. Mortalita se zvyšovala lineárně s tíží spánkové apnoe, nebyly identifikovány prahové hodnoty „bezpečného“ AHI a statistické významnosti tento nálezy dosáhl u mužů s těžkou spánkovou apnoe (Punjabi et al. 2009).

Busseltonská studie sledující 400 občanů zápodoaustralského městečka Busselton od roku 1990 po dobu 20 let rovněž zjistila vyšší mortalitu u jedinců s neléčenou středně těžkou a těžkou spánkovou apnoe ve srovnání se zdravými jedinci (HR 4.2, 95 % CI 1.9 – 9.2) (Marshall et al. 2014).

Další studie se pak soustředili na srovnání mortality u pacientů se spánkovou apnoe podle toho, zda byli nebo nebyli léčeni CPAPem. Ve studii, jejíž výsledky publikoval v roce 2005 v Lancetu Marin et al., sledovali od roku 1992 do roku 2003 372 pacientů léčených CPAPem s dobrou adherencí k léčbě (CPAP > 4 hod/noc), 258 zdravých jedinců, 264 jedinců s lehkou spánkovou apnoe a 167 jedinců s těžkou spánkovou apnoe, kteří nebyli léčeni. Analýza ukázala, že neléčení jedinci s těžkou spánkovou apnoe měli významně vyšší riziko kardiovaskulární smrti (OR 2.87, 95 % CI 1.17 – 7.51), přičemž jedinci, kteří byli léčeni CPAPem měli toto riziko sníženo téměř na úroveň zdravých jedinců (OR 1.05, 95 % CI 0.39 – 2.21) (Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E 2005).

Podobně prokázal zvýšené riziko kardiovaskulární smrti u neléčených vs. CPAPem léčených pacientů García et al. ve studii s jedinci nad 65 let s mediánem sledování necelých 6 let (HR 2.25, 95 % CI 1.41 – 3.61) (Martínez-García et al. 2012) (**obrázek 3**) i další studie (Campos-Rodriguez et al. 2012; Jennum et al. 2015).



Obrázek 3 – Kardiovaskulární mortalita ve studii sledujících 939 jedinců nad 65 let s různou tíží OSA

(Martínez-García, M.-A. et al., 2012. Cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea in the elderly: role of long-term continuous positive airway pressure treatment: a prospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med*, 186(9), pp.909 – 16. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22983957>), graficky upraveno

K opačnému závěru došla studie SAVE publikovaná v roce 2016 v NEJM, která neprokázala, že by CPAP vedl k prevenci kardiovaskulárních událostí (McEvoy et al. 2016). V této multicentrické studii, ve většině probíhající v Číně sledovali 2717 jedinců ve věku 45 – 75 let. V metodice této studie bylo od výše uvedených studií několik zásadních rozdílů. Sledovaní jedinci trpěli méně těžkou formou spánkovou apnoe definovanou pouze počtem desaturací (ODI) a ne jak je obvyklé počtem apnoických nebo hypopnoických pauz (AHI). Účastníci studie byli k léčbě indikováni již při 12 desaturacích za hodinu oproti obvyklým 15, resp. 30. Adherence k léčbě byla ve skupině léčených pacientů významně horší (pouze 42 % participantů v léčené skupině dosáhlo dobré adherence k CPAP definované jako průměrné užívání CPAPu ≥ 4 hod/den) a sledování byli relativně krátkou dobu (medián sledování 3.7 let). Je proto otázkou, jak výsledky této studie interpretovat (Mokhlesi a Ayas 2016) a dá se shrnout, že většina epidemiologických studií ukázala, že neléčená OSA je významným rizikovým faktorem celkové i kardiovaskulární mortality, dále, že mortalita stoupá s tíží OSA a že léčba CPAPem riziko úmrtí snižuje.

1.8.2. Vliv OSA a léčby OSA na rozvoj diabetes mellitus 2. typu

OSA a kompenzace diabetu

Souvislost mezi obstrukční spánkovou apnoe a inzulinovou rezistencí, resp. poruchou glukózové tolerance a diabetem nezávisle na obezitě ukázala řada studií a OSA je asociována i s vyšším rizikem mikrovaskulárních komplikací diabetu – diabetickou retinopatií, diabetickým onemocněním ledvin i diabetickou neuropatií (Tahrani 2017).

Zatímco efekt léčby CPAPem na kardiovaskulární i celkovou mortalitu byl podle proběhlých studií přesvědčivý, výsledky studií zjišťujících vliv léčby CPAPem na zlepšení glukózového metabolismu jednoznačný nebyl. Léčba obstrukční spánkové apnoe u jedinců s diabetem a prediabetem inzulinovou rezistencí sice snižovala, ale výsledky studií zjišťující vliv léčby CPAPem na kompenzaci diabetu jsou kontroverzní (Pamidi a Tasali 2012; Pamidi et al. 2015; Feng et al. 2015; Iftikhar et al. 2013; Pamidi a Tasali 2016).

OSA a diabetická retinopatie

Diabetická retinopatie je závažná mikrovaskulární komplikace diabetu, která může vést k poklesu zrakové ostrosti až ke slepotě. Ve vyspělých zemích je diabetická retinopatie nejčastější příčinou slepoty u dospělých jedinců v produktivním věku. V České republice postihuje diabetická retinopatie cca 24 % diabetiků 1. typu a cca 10 % diabetiků 2. typu. Slepotou vzniklou na podkladě diabetické retinopatie trpělo v roce 2017 0.2 % pacientů s diabetes mellitus 2. typu a 0.8 % pacientů s diabetes mellitus 1. typu (UZIS 2018).

Mezi patofyziologické děje, díky kterým k rozvoji diabetické retinopatie dochází, patří i ty, které vyvolává obstrukční spánková apnoe: oxidační stres, aktivace HIF-1 (hypoxia-inducible factor 1), zvýšená tvorba prozánětlivých cytokinů a vaskulárního endotelového růstového faktoru (VEGF), jehož inhibice je spolu s laserovou fotokoagulací t.č. i hlavním způsobem léčby diabetické retinopatie (Eshaq et al. 2017).

Asociaci mezi obstrukční spánkovou apnoe a diabetickou retinopatií potvrdily jak průřezové studie (Zhu et al. 2017; Chang et al. 2017) tak i prospektivní studie, která po cca čtyřletém sledování 230 pacientů s diabetes mellitus 2. typu ukázala, že OSA je nezávislým prediktorem progresu diabetické retinopatie (OR 5.2, 95 % CI, 1.2

– 23.0, p 0.03), přičemž riziko progresu diabetické retinopatie stoupalo se stupněm závažnosti OSA – pro pacienty se středně těžkou a těžkou OSA (AHI ≥ 15) vs. bez OSA (AHI < 5) bylo OR 15.8, 95 % CI, 2.3 – 94.7, p 0.005 a studie ukázala i protektivní efekt léčby CPAPem u pacientů s dobrou adhezí k CPAPu (Altaf et al. 2017).

Jiná studie zjišťující vliv CPAPu na zrakovou ostrost u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a makulárním edémem nenašla rozdíl mezi zrakovou ostroť u pacientů bez léčby a po roční léčbě CPAPem. V této studii z 64 pacientů léčených CPAPem jich ale jen 22 % používalo CPAP ≥ 4 hod ≥ 60 % nocí (obvykle se za dobrou adhezí k léčbě považuje používání CPAPu ≥ 4 hod ≥ 70 % nocí) a ve studii byla navíc jako dobrá adherence používána definice užívání CPAPu v průměru pouze více než 2 hod/noc. Je proto otázkou, zda lze výsledek studie interpretovat jako selhání CPAPu v jeho vlivu na zrakovou ostrost nebo spíše jako reálný popis výsledku léčby CPAPem v běžné klinické praxi poznamenané obvykle nízkou adhezí k léčbě CPAPem (West et al. 2018).

OSA a diabetické onemocnění ledvin

Diabetické onemocnění ledvin je nejčastější příčinou renálního selhání. V České republice postihuje cca 30 % diabetiků 1. typu a cca 12 % diabetiků 2. typu. V roce 2015 bylo z pacientů zařazených do pravidelného dialyzačního programu 41 % diabetiků, ne u všech bylo ale renální selhání důsledkem diabetického onemocnění ledvin.

Patofyziologické děje, které k diabetickému onemocnění ledvin vedou, jsou shodné pro všechny mikrovaskulární komplikace diabetu a patří mezi ně oxidační stres, vznik pozdních produktů glykace a aktivace zánětlivých drah, tedy děje, jejichž spouštěčem může být i obstrukční spánková apnoe (Tan et al. 2006).

Meta-analýza průřezových studií asociaci mezi obstrukční spánkovou apnoe a diabetickým onemocněním ledvin potvrdila (OR 1.73, 95 % CI: 1.13 – 2.64) (Leong et al. 2015) a i prospektivní studie sledující 224 diabetiků v průměru po dobu 2.5 let ukázala rychlejší pokles glomerulární filtrace u pacientů s OSA v porovnání s pacienty bez OSA (Tahrani et al. 2013).

Další náhled na ovlivnění progresu diabetického onemocnění ledvin léčbou CPAPem by měla přinést již probíhající španělská multicentrická studie DIANA,

kteřá by měla být ukončena v roce 2020 (registrována pod číslem NCT 02816762 na serveru ClinicalTrials.gov).

OSA a periferní diabetická neuropatie

Periferní neuropatie je onemocnění projevující se obvykle paresteziemi a hypesteziemi akrálních částí dolních končetin, které je často obtížné léčebně ovlivnit. Nejběžnější příčinou periferní neuropatie je diabetes mellitus, další příčiny periferní polyneuropatie jsou např. metabolické, toxické, paraneoplastické nebo hereditární. U 10 – 25 % pacientů se příčinu neuropatie nepodaří odhalit (Pasnoor et al. 2013).

Obstrukční spánková apnoe jako příčina periferní neuropatie dosud rutinně zvažována a vyšetřována není a studií, které souvislost mezi OSA a neuropatií zjišťovaly, je málo, nicméně průřezová studie na 234 pacientech s diabetes mellitus 2. typu asociaci mezi obstrukční spánkovou apnoe a periferní neuropatií prokázala (OR 2.82; 95 % CI: 1.44 – 5.52, p 0.0034) (Tahrani et al. 2012) a jedna malá studie na 24 pacientech (bez diabetu) ukázala zlepšení amplitudy akčního senzitivního potenciálu po 6 měsících léčby CPAPem (Dziawas et al. 2007).

1.9. Diagnostika OSA

Laboratorní polysomnografie

Zlatým standardem diagnostiky OSA je laboratorní polysomnografie. Polysomnografické vyšetření se obvykle skládá z elektroencefalogramu (EEG), elektromyogramu (EMG), elektrookulogramu (EOG), elektrokardiogramu (EKG), monitoru polohy těla, pohybu nohou, sondy, která registruje průtok vdechovaného vzduchu nosem, mikrofonu zaznamenávající chrápání a oxymetrie monitorující saturaci hemoglobinu kyslíkem. Polysomnografie umožňuje stanovit délku spánku, jednotlivé fáze spánku (REM a jednotlivá stadia NREM spánku) a odlišit obstrukční spánkovou apnoe od centrální. Kromě toho slouží k diagnostice řady jiných poruch spánku jako jsou např. hypersomie, parasomie nebo syndrom neklidných nohou. Obvykle se polysomnografie provádí ve spánkové laboratoři a její součástí může být také videozáznam spánku.

Monitor typu II

Monitor typu II zaznamenává stejná data jako polysomnografie, ale provádí se v domácím prostředí. Používá se zřídka, protože vyžaduje, aby k vyšetřovanému jedinci přijel zaškolený pracovník, v jeho domácím prostředí mu všechny potřebné senzory nasadil a druhý den monitor zase sundal a odvezl. Přijatelnější je využití monitorů typu II v rámci hospitalizace, v minulosti byly rovněž využívány ve studiích, kdy např. umožnily do studie zahrnout jedince, kteří by s laboratorní polysomnografií nesouhlasili. Limitací všech typů domácí monitorace je, že někdy díky technické chybě, např. nesprávnému zafixování a posunu senzorů během spánku, dojde ke ztrátě dat. Množství takových selhání se v jednotlivých studiích pohybovalo od 4 % do 33 % (Kuna 2010) a bude nejspíš mimo jiné záviset i na pečlivosti edukátora, který monitor pacientovi předává.

Monitor typu III

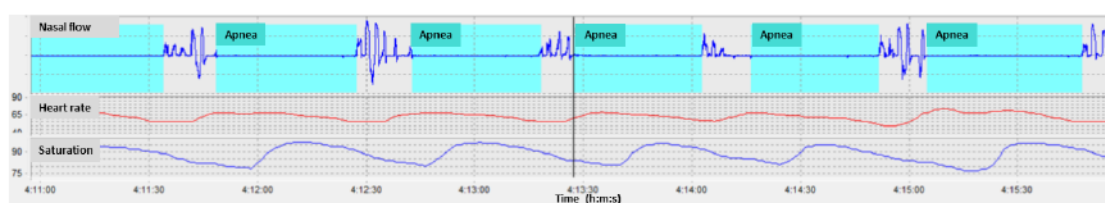
Monitor typu III se obvykle používá k diagnostice spánkové apnoe v domácím prostředí. Zahrnuje oxymetr, měření průtoku vdechovaného vzduchu, ekg, a hrudní (a ev. břišní) pás k monitoraci pohybů hrudníku. Monitor typu III na rozdíl od polysomnografie nemonitoruje EEG a neumožňuje proto odlišit fáze spánku, resp. ani fakt, zda pacient spí nebo nespí. Průměrný počet apnoických a hypopnoických pauz se proto nevztahuje k délce spánku, ale k délce monitorace spánku. Pokud vyšetřovaný jedinec např. dlouho usíná, monitor typu III proto ve srovnání s polysomnografií podhodnocuje počet apnoických a hypopnoických pauz za hodinu.

Monitor typu III odliší centrální od obstrukční spánkové apnoe, nelze ale pomocí něj diagnostikovat jiné poruchy ve spánku jako je např. narkolepsie nebo periodické pohyby končetin ve spánku. Výhodou monitoru typu III je, že po názorné instrukci je pacient obvykle schopný si sám doma monitor před spaním nasadit a po probuzení sundat a stran diagnostiky spánkové apnoe se proto jedná o výrazně jednodušší, levnější, dostupnější a i pro pacienta přijatelnější metodu než vyšetření polysomnografií probíhající ve spánkové laboratoři nebo i doma.

Monitor typu IV

Monitor typu IV zahrnuje měření dechového rytmu monitorací průtoku vdechovaného vzduchu, oxymetr a měření tepové frekvence. Na rozdíl od monitoru typu III ale nezahrnuje monitoraci dýchacích pohybů a tímto typem vyšetření tedy

není možné odlišit obstrukční spánkovou apnoe od centrální. Není proto sice vhodný k diagnostice OSA, ale coby screeningový nástroj k detekci počtu apnoických a hypopnoických pauz je velice přesný. Studie prokázaly, že ve srovnání se zlatým standardem – laboratorní polysomnografií dosahuje v detekci spánkové apnoe senzitivitu i specifitu okolo 90 %. Monitory typu IV mají zabudovaný algoritmus umožňující automatickou analýzu jejich záznamu. Výstupem je protokol popisující odhadovanou délku spánku, průměrný počet apnoických a hypopnoických pauz za hodinu a počet a míru desaturací. Záznam z monitoru je snadné analyzovat po krátkém zaškolení rovněž manuálně (**obrázek 4**).



Obrázek 4 – Záznam z monitoru typu IV.
(zdroj – osobní archiv)

1.10. Léčba OSA

Vzhledem k širokým dopadům spánkové apnoe jsou k její léčbě indikováni všichni pacienti se středně těžkou nebo těžkou spánkovou apnoe ($AHI \geq 15$) a to vždy, nezávisle na přítomnosti subjektivních obtíží. Podle doporučení Americké akademie spánkové medicíny, která se tímto liší od těch českých, jsou k léčbě indikováni rovněž pacienti trpící pouze lehkou spánkovou apnoe ($AHI \geq 5$) pokud zároveň trpí i spavostí.

Režimová opatření

Všem pacientům s jakoukoliv tíží OSA je doporučováno dodržovat režimová opatření a to zredukovat hmotnost, přestat kouřit, omezit večerní konzumaci alkoholu, vyloučit nevhodná hypnotika, sedativa a myorelaxancia. U pacientů, kteří mají většinu apnoických nebo hypopnoických pauz vázanou na polohu na zádech, je doporučováno spát na boku, k čemuž může dopomoci např. našít na záda pyžama kapsu, do které se vloží míček. Evidence, zda a nakolik jsou tento postup pacienti

ochotni používat, dostupná není. U některých obézních jedinců se snížení AHI podaří pomocí bariatrických chirurgických výkonů vedoucích k zásadnímu snížení jejich hmotnosti.

CPAP

Léčbou volby je pro pacienty s OSA spánek s nosní nebo obličejovou maskou umožňující vytvořit kontinuální pozitivní přetlak vzduchem v dýchacích cestách – CPAP (continuous positive airway pressure) (**obrázek 5**).



Obrázek 5 – CPAP s obličejovou maskou

PRUEBASBMA. CPAP.png In: WIKIMEDIA FOUNDATION, INC. [Commons.wikimedia.org](https://commons.wikimedia.org) [online]. Spojené státy, 2012 [cit. 2019-03-20]. Dostupné z: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:CPAP.png>

CPAP tvorbou tzv. vzduchové dlahy zabráňuje během spánku kolapsu dýchacích cest. Při dobře nastavené léčbě klesá počet apnoických a hypopnoických pauz pod 5 za hodinu, tedy na úroveň zdravých jedinců a nedochází tedy ani k závažné desaturaci hemoglobinu kyslíkem a fragmentaci spánku. Normální struktura spánku vede ke snížení resp. eliminaci denní spavosti, únavy, cefaley, ke zlepšení kognitivních funkcí, k pozitivnímu

ovlivnění rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění a snížení mortality jedinců s OSA na úroveň téměř stejnou jako je úroveň mortality u zdravých jedinců.

Někteří pacienti špatně tolerují výdech proti konstantnímu přetlaku, který CPAP vyvíjí a pohodlnější variantou je pro ně Bi-PAP (bilevel positive airway pressure), kdy není přetlak vyvíjený přístrojem zafixován na jedné hodnotě, ale je nastaven na dvě hladiny – vyšší při nádechu a nižší při výdechu. Bi-PAP je rovněž indikován u pacientů, u kterých neměla léčba CPAPem dostatečný efekt. Další variantou je Auto-CPAP (automatic titrating continuous positive airway pressure), který má zabudovaný algoritmus určující aktuální potřebu výše přetlaku a podle potřeby ji mění v rozmezí určeném lékařem. Reaguje tak například na různou míru obstrukce v dýchacích cestách danou polohou při spánku (typicky nejvyšší v poloze na zádech), po konzumaci alkoholu nebo při sezónních alergických rýmách.

Ortodontická terapie

Pro řadu pacientů je spánek s obličejovou nebo nosní maskou nepříjemný, ať už z důvodu špatného fyzického komfortu – maska jim způsobuje otlaky, mají sucho v ústech, ve spánku jim překáží trubice spojující masku s přístrojem uloženým vedle lůžka nebo trpí při nasazení masky klaustrofobií a nebo ani nejsou ochotni léčbu CPAPem vyzkoušet, protože pro ně spaní s maskou napojenou na přístroj představuje psychologicky nepřekonatelnou překážku s nepříjemným zásahem do jejich intimního života.



Obrázek 6 – Mandibulární protraktor

HOTSHOWAR. Oral Appliance Osahs In: HANS BRAXMEIER & SIMON STEINBERGER GBR. *Pixabay.com* [online]. Německo: *Pixabay.com*, 2017 [cit. 2019-03-20]. Dostupné z: <https://pixabay.com/photos/oral-appliance-osahs-sleep-snoring-2521772/>

Alternativní léčbou pro některé jedince netolerující CPAP může být ortodontická terapie. Na míru zhotovené mandibulárními protraktory nasazené před spaním předsouvají dolní čelist a rozšiřují tak prostor v horních cestách dýchacích (obrázek 6).

Používání mandibulárních protraktorů snižuje počet apnoických a hypopnoických pauz i desaturaci méně efektivně než

CPAP a jsou proto využívány jako alternativní léčba u jedinců s mírnou nebo středně těžkou OSA (Doff et al. 2013; Li et al. 2013). V České republice je tato léčba t.č. obtížně dostupná.

Chirurgická terapie

Další možností pro některé pacienty netolerující CPAP je léčba založená na chirurgickém odstranění anatomické překážky zužující průsvit horních cest dýchacích. Mezi menší výkony používané spíše u dětí patří adenoidektomie a odstranění nosních nebo krčních mandlí. U dospělých je nejčastějším výkonem uvulopalatopharyngoplastika – tedy plastika měkkého patra a čípku, jejímž cílem je rozšířit průsvit horních cest dýchacích odstraněním nadbytečné tkáně po stranách pharyngu, zkrácením měkkého patra a odstraněním čípku.

Úspěšnost chirurgické léčby OSA je v publikovaných studiích referována v širokém rozmezí a závisí na správné identifikaci pacientů, kteří z ní mohou profitovat, vhodně vybraném typu chirurgického zákroku a zkušenosti operátora.

K obstrukci dochází často najednou na více etážích horních cest dýchacích a k úspěšnému zprůchodnění horních cest dýchacích bývá proto třeba více chirurgických zákroků. Efektivita chirurgického zákroku se také během let může postupně snižovat a to jak díky obvyklému postupnému nárůstu hmotnosti pacienta, tak i v souvislosti se samotným stárnutím a zvyšující se tendencí měkkých tkání kolabovat (Carvalho et al. 2012).

1.11. Akceptance a adherence k léčbě CPAPem

Pro odstranění pacientových obtíží (spavosti, únavy, poruchy paměti) i snížení kardiovaskulárního rizika je pravidelné používání CPAPu nezbytnou podmínkou, i když dosud není známo, jaký práh frekvence a doby používání CPAPu již pacientům přináší zdravotní benefity a jak velké, resp. zda takový práh existuje. Délka spánku se CPAPem potřebná k normalizaci patologických jevů, které s sebou neléčená OSA přináší, se také lišila podle toho, na který konkrétní z těchto jevů se studie zaměřily. K normalizaci subjektivně vnímané spavosti docházelo při používání CPAPu nad 4 hod/noc, normalizaci objektivně měřené spavosti a normalizaci paměti došlo při používání CPAPu nad 6 hod/noc (Weaver a Grunstein 2008; Weaver a Sawyer 2010). Snížení kardiovaskulární mortality bylo zjištěno již při používání CPAPu nad 4 hod/noc, není ale jasné, zda by delší průměrné používání CPAPu přineslo pro pacienty benefit ještě vyšší (Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E 2005).

První překážkou ve využití terapeutického potenciálu CPAPu je jeho akceptance – tedy ochota léčbu CPAPem vůbec zahájit. Publikovaná akceptance CPAPu se pohybuje v širokém rozmezí 30 – 90 %. Mezi faktory, které akceptanci ovlivňují, patří pozitivní zkušenost se CPAPem v pacientově bezprostředním okolí nebo fakt, zda pacient sám musí CPAP hradit (Tarasiuk et al. 2012; L. et al. 2018; Hooti et al. 2014; Leemans et al. 2018). Existuje ale zjevně řada dalších faktorů, které akceptanci CPAPu ovlivňují a které se jednoznačně zdokumentovat nepodařilo nejspíš i proto, že kombinace důvodů, které pacienta přimějí nebo mu naopak brání CPAP používat mohou být značně individuální.

Údaje o adherenci k CPAPu – tedy frekvenci a době jeho používání byly zpočátku založeny pouze na informacích získaných od pacientů. Poté, co přístroje začaly zaznamenávat data o jejich používání, vyplynulo, že pacienti dobu spánku se

CPAPem systematicky nadhodnocovali. T.č. jsou již rutinně k dispozici objektivní informace získané z paměti přístrojů, resp. novější přístroje v posledních letech automaticky odesílají data o používání CPAPu z domova na vzdálený server, kde jsou ošetřujícím lékařům kdykoliv k dispozici i na dálku. Mírou adherence pacientů k léčbě CPAPem se zabývala řada studií, ale vzhledem k tomu, že dosud není jednoznačný konsensus v samotné definici „dobré“ adherence, jejich výsledky nelze vždy srovnávat. Nejčastěji se jako „dobrá“ adherence k CPAPu definuje používání CPAPu ≥ 4 hod ≥ 70 % nocí. Tato definice byla poprvé použita ve studii Kribbse et al. v roce 1993 provedené na pouhých 43 pacientech, poté byla přejata v řadě dalších studií a nejspíš se rozšířila i díky tomu, že takto definovanou dobrou adherencí začala být podmínována úhrada CPAPu v rámci zdravotního pojištění v USA (Kribbs et al. 1993). Podobnou v mnoha studiích používanou definicí „dobré“ adherence je průměrné používání CPAPu ≥ 4 hod/noc (Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E 2005; Barbe et al. 2012; Schoch et al. 2014). Obě definice zní podobně, ale pokud by např. pacient spal se CPAPem jen každou druhou noc, ale pokaždé alespoň 8 hodin, podle první definice by jeho adherence jako dobrá hodnocená nebyla a podle druhé již ano. Obě tyto metody se shodují v tom, že ve studiích určují počet (procento) pacientů, kteří CPAP pravidelně používají. Oproti tomu je v některých studií adherence k CPAPu hodnocena jako procento hodin, které účastníci té které studie dohromady používali CPAP z předpokládaných průměrných 7 hodin spánku na každého z nich (Rotenberg et al. 2016). Výstupem takto hodnocené adherence je rovněž procento, jeho výpovědní hodnota je ale úplně jiná a srovnávání adherence zjištěné v různých studiích takto různými metodikami je proto zavádějící, resp. nemožné.

Nízká akceptance a adherence k léčbě CPAPem je dlouhodobým problémem a hlavním limitem této léčby a to přes všechny snahy zlepšit fyzický komfort pacienta i jeho psychologickou podporu. Pacienti, kteří vykazují denní symptomy OSA – především spavost, bývají k léčbě CPAPem motivováni vymizením těchto obtíží. Motivace asymptomatických pacientů je obtížnější a spočívá většinou v jejich ocenění dlouhodobého efektu léčby na kardiovaskulární i celkové zdraví, někdy pak větší spokojeností jejich partnerů, protože je pacienti přestanou rušit svým chrápáním.

Řada studií se snažila identifikovat faktory, které ovlivňují, resp. predikují adherenci pacientů k léčbě CPAPem. S charakteristikou pacientů – jejich věkem, pohlavím, manželským a socioekonomickým stavem souvislost adherence k CPAPu nalezena nebyla. Některé studie prokázaly slabou souvislost adherence k CPAPu s tíží

onemocnění ať už měřenou počtem apnoicko – hypopnoických pauz, hloubkou a délkou desaturace nebo s mírou denní spavosti, ale ani v této oblasti nebyly výsledky studií přesvědčivé a konzistentní. Větší souvislost s adherencí k CPAPu mělo, nakolik pacienti vnímali, že se jejich zdravotní stav po léčbě zlepšil (lépe spali, přes den se cítili méně unavení atd.), což ale pro identifikaci pacientů, kteří budou z léčby nejvíce profitovat, praktický význam nemá. Léčba CPAPem s sebou může přinášet fyzický dyskomfort – otlaky způsobené maskou, podráždění kůže, zduření sliznice nosu, nicméně ani přítomnost těchto nepříznivých vedlejších jevů prediktorem špatné adherence nebyla. Jedna studie naopak ukázala, že jedinci stěžující si na negativní vedlejší účinky masky byli právě těmi, kteří CPAP používali pravidelně (Weaver et al. 1997).

I přes technologický pokrok, který vedl např. ke zlepšení kvality obličejových a nosních masek, zavedení zvlhčování vzduchu nebo umožnění změny tlaku proti kterému pacient vydechuje, se adherence k léčbě pozitivním přetlakem v dýchacích cestách nemění, resp. nelepší. Studie zkoumající souvislost adherence se sociálními a kognitivními faktory zjistily lepší adherenci u pacientů majících podporu partnera, souvislost se zlepšením kvality spánku partnera, s pozitivní zpětnou vazbou stran vymizení chrápání ze strany partnera a rovněž s edukací pacienta – pacienti s dobrou adherencí k CPAPu lépe uměli popsat zdravotní benefity, které z léčby plynou.

Dá se tedy shrnout, že problém adherence k léčbě CPAPem je poměrně komplexní, u každého jednotlivce hraje roli kombinace jiných faktorů a současný přístup k léčbě CPAPem proto zahrnuje edukaci pacienta, psychologickou podporu a podporu pacienta v překonání konkrétních obtíží, které pacient v souvislosti s léčbou referuje (Weaver a Sawyer 2010).

1.12. Screening

Screening je vyšetření, při kterém se u předem definované skupiny lidí (např. u pacientů s diabetes mellitus 2. typu) zjišťuje, jestli trpí hledaným onemocněním (např. obstrukční spánkovou apnoe). Cílem screeningu je odhalit onemocnění v jeho počátečním stadiu, začít je léčit a předejít tak jeho negativním dopadům. Screening může mít charakter vyplnění dotazníku zjišťujícího přítomnost typických příznaků onemocnění (např. screening deprese), nebo jde o krevní či jiné vyšetření (např. vyšetření hladiny prostatického specifického antigenu při screeningu karcinomu prostaty nebo mamograf při screeningu rakoviny prsu).

Při validaci screeningového testu se na náhodně vybraném vzorku z cílové populace zjišťuje:

- počet jedinců, kteří vyhledávaným onemocněním trpí, a screeningový test správně označí jako nemocné – jsou tzv. **skutečně pozitivní (SP)**
- počet jedinců, které naopak screeningový test jako nemocné označí, přestože jsou zdraví – jsou tzv. **falešně pozitivní (FP)**
- počet jedinců, které screeningový test označí správně jako zdravé – jsou tzv. **skutečně negativní (SN)**
- počet jedinců, které screeningový test označí jako zdravé, přestože onemocnění mají – jsou tzv. **falešně negativní (FN)**

Z těchto čtyř hodnot vychází základní charakteristiky definující přesnost, resp. spolehlivost screeningového testu, jako jsou jeho senzitivita, specifická, pozitivní a negativní prediktivní hodnota, pozitivní a negativní likelihood ratio.

Senzitivita testu popisuje, jak úspěšný je screeningový test v odhalení jedinců, kteří trpí onemocněním, jež vyhledáváme, neboli kolik procent z těch jedinců, kteří ve vyšetřované populaci vyhledávaným onemocněním trpí, test označí jako pozitivní. Senzitivita se počítá tak, že se vydělí počet pacientů, kteří onemocnění mají a test je zároveň označil jako pozitivní, počtem všech pacientů, kteří onemocnění mají (nehledě na to, jak je označil test).

$\text{Senzitivita} = \text{SP} / (\text{SP} + \text{FN})$.

100% senzitivita znamená, že test označil jako pozitivní všechny jedince, kteří onemocněním trpí, nezabývá se ale tím, kolik zdravých jedinců test rovněž označil (tentokrát falešně) jako pozitivní. Ty naopak vyloučí test se 100% specificitou.

Specificita testu popisuje, jak je screeningový test přesný ve vyhledávání zdravých jedinců, neboli kolik procent z těch, kteří onemocněním netrpí, test správně označí jako negativní. Specificita se spočítá tak, že se vydělí počet pacientů, kteří onemocnění nemají a zároveň je test označil jako negativní, počtem všech pacientů, kteří onemocnění nemají (nehledě na to, jak byli označeni testem).

$$\text{Specificita} = \text{SN} / (\text{SN} + \text{FP}).$$

100% specificita testu znamená, že test správně označí všechny pacienty, kteří onemocněním netrpí, jako negativní, nezabývá se ale tím, kolik jedinců označí test (tentokrát falešně) jako negativní, přestože onemocněním trpí.

Pozitivní prediktivní hodnota testu (positive predictive value – PPV) popisuje jaké procento jedinců, kteří byli testem označeni jako pozitivní, opravdu vyhledávaným onemocněním trpí.

$$\text{PPV} = \text{SP} / (\text{SP} + \text{FP}).$$

Negativní prediktivní hodnota (negative predictive value – NPV) popisuje jaké procento jedinců, kteří byli testem označeni jako negativní, opravdu vyhledávaným onemocněním netrpí.

$$\text{NPV} = \text{PN} / (\text{PN} + \text{FN})$$

Při validaci testu na vybraném vzorku populace je třeba mít na zřeteli, že pokud procentuální zastoupení jedinců s onemocněním v testované skupině neodpovídá prevalenci onemocnění v populaci, kde bude test používán, spočítané pozitivní a negativní prediktivní hodnoty (na rozdíl od senzitivity a specificity) neodpovídají realitě a je třeba je ignorovat.

Likelihood ratio (LR) shrnuje přesnost testu vyjádřenou jeho senzitivitou i specificitou. LR vyjadřuje kolikrát je pravděpodobnější, že bude jako rizikový testem označen jedinec, který onemocněním trpí, než ten, který onemocněním netrpí. Pokud je LR 1, je test bezcenný, při LR nad 1 je test tím přesnějším, čím vyšší hodnota

je. Za test s velmi dobrou výpovědní hodnotou se považuje, pokud je pozitivní likelihood ratio testu nad 10 a negativní likelihood ratio pod 0.1.

Pozitivní likelihood ratio (LR+) = Senzitivita / (1 – Specificita)

Negativní likelihood ratio (LR-) = Specificita / (1 – Senzitivita)

1.12.1. Screening OSA

Ke screeningu OSA jsou t.č. nejčastěji používány dotazníky, které zjišťují, v jaké míře vyšetřovaný jedinec vykazuje faktory rizikové pro přítomnost OSA. Nejčastěji používané dotazníky byly původně vyvinuty pro screening OSA v běžné populaci (Berlínský dotazník) a screening OSA v rámci předoperačního vyšetření (STOP-Bang dotazník) k prevenci komplikací perioperačních rizik, které s sebou nepoznaná OSA přináší. Senzitivitu i specificitu dotazníků uvádějí publikované studie v širokém rozmezí 30 – 80 % (Chung et al. 2008; 2012; Netzer et al. 1999; Hrubos-Strøm et al. 2011). Další možnou metodou screeningu OSA je monitorace dýchání ve spánku např. monitorem typu IV, jak bylo uvedeno výše. Senzitivita i specificita tohoto vyšetření přesahuje 90 % (Erman et al. 2007). V České republice screeningové vyšetření OSA zatím rutinně zavedeno není a to ani v rizikových populacích jako jsou např. pacienti s diabetes mellitus 2. typu nebo pacienti před plánovaným operačním výkonem.

2. Shrnutí problematiky současného přístupu ke screeningu OSA u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a cíle práce

Vzhledem k vysoké prevalenci OSA mezi diabetiky 2. typu a širokými dopady neléčené OSA doporučuje Mezinárodní diabetologická federace (IDF) provádět v této populaci screening OSA. Jako možný vhodný nástroj screeningu uvádí IDF v prvním kroku dotazníky mapující přítomnost známých rizikových faktorů OSA jako je např. obezita, hypertenze, chrápání a únava a v druhém kroku pak pacienty, které dotazník označí stran přítomnosti spánkové apnoe jako rizikové, vyšetřit pomocí domácí monitorace saturace hemoglobinu a nejlépe i průtoku vdechovaného vzduchu.

Ač se tento doporučovaný dvoustupňový způsob screeningu OSA u pacientů s diabetes mellitus 2. typu zdá intuitivně správný, je třeba mít na zřeteli, že spolehlivost dostupných screeningových dotazníků a tím i výstup celého screeningového programu je velice nejistý. Dotazníky byly dosud do jisté míry ověřovány v běžné populaci, v populaci pacientů spánkových ambulancí a u pacientů před plánovanou operací, ale v populaci diabetiků 2. typu (pacientů s vysokou prevalencí obezity a hypertenze, které jsou v obou nejběžnějších screeningových dotaznicích hodnoceny) validace těchto dotazníků dosud nikde publikována nebyla a doporučení Mezinárodní diabetologické federace stran screeningu OSA je založené pouze na názoru expertů. Není tedy zřejmé, jak přesným nástrojem screeningu OSA dotazníky u pacientů s diabetes mellitus 2. typu jsou a ani, který z používaných dotazníků je ke screeningu OSA v této populaci nejvhodnější.

Rovněž dosud nebylo zjištěno, nakolik pacienti s diabetes mellitus 2. typu, kteří přichází k diabetologovi na rutinní kontrolu kompenzace diabetu a sami aktivně nereferují obtíže související s OSA a nevyjadřují tedy ani potřebu je léčit, budou ochotni podrobit se jak screeningovému tak ev. diagnostickému vyšetření, zvláště pak s přihlédnutím k faktu, že jim jako léčbu jejich ev. onemocnění nabízí ošetřující lékař doživotní spánek s maskou – tedy léčebný postup relativně náročný na pacientovu dobrou spolupráci.

Cílem této práce bylo:

- 1) zjistit prevalenci obstrukční spánkové apnoe u pacientů s diabetes mellitus 2. typu
- 2) porovnat schopnost dotazníků nejběžněji používaných pro screening spánkové apnoe 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 pacientů s diabetes 2. typu ke screeningovému a diagnostickému procesu
- 4) zjistit a porovnat akceptanci a adherenci k léčbě CPAPem mezi pacienty s diabetes mellitus 2. typu, kteří podstoupili screening, a běžnými pacienty spánkové ambulance.

3. Metody

3.1. Design studie

Studie probíhala v diabetologické ambulanci v Praze 10, v diabetologické ambulanci při Fakultní nemocnici Královské Vinohrady a ve spánkové ambulanci v Praze 10. V diabetologických ambulancích bylo od března 2014 do června 2015 osloveno 494 konsektivních pacientů během jejich pravidelné kontroly. Do studie byli zahrnuti všichni pacienti s diabetes mellitus 2. typu mladší 80 let. Vyloučení byli psychicky labilní pacienti (5 jedinců) a pacienti, kteří již pro obstrukční spánkovou apnoe byli léčeni (6 pacientů). 4 pacienti odmítli účast.

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. Po vyplnění dotazníků byli všichni pacienti vyzváni k absolvování domácí monitorace oxygenace a dýchání ve spánku (monitor typu IV), tedy metodou, která vykazuje v porovnání se zlatým diagnostickým standardem OSA – polysomnografií senzitivitu i specifitu přes 90 %. U pacientů, kde tato spánková studie identifikovala středně těžkou nebo těžkou spánkovou apnoe, byla diagnóza ověřena diagnostickým vyšetřením monitorem typu III a byla jim doporučena léčba CPAPem. U všech pacientů, kteří zahájili léčbu CPAPem, byla po třech měsících a po roce od zahájení léčby vyhodnocena jejich adherence k léčbě. Ke studii dala souhlas Etická komise 3. lékařské fakulty UK, všichni pacienti podepsali informovaný souhlas se studií.

Do kontrolní skupiny běžných pacientů spánkové ambulance bylo retrospektivně zařazeno 252 konsektivních pacientů ve věku od 18 do 80 let, kteří v roce 2014 podstoupili ve spolupracující spánkové ambulanci diagnostické vyšetření monitorem typu III. 24 pacientů bylo následně ze studie vyloučeno, protože jim již v minulosti byla OSA diagnostikována nebo byli již dříve léčeni CPAPem. Ve studii bylo tedy vyhodnoceno 228 pacientů. Pacientům, kterým byla diagnostikována středně těžká nebo těžká spánková apnoe, byla v souladu s běžnou praxí doporučena léčba CPAPem. U všech pacientů, kteří zahájili léčbu CPAPem, byla po třech měsících a po roce od zahájení léčby vyhodnocena jejich adherence k léčbě.

3.2. Dotazníky

Berlínský dotazník, STOP a STOP-Bang dotazník zahrnují otázky týkající se chrápání, dosvědčených apnoických pauz a únavy i antropometrická data jako BMI a obvod krku, pohlaví a věk.

Berlínský dotazník obsahuje 11 otázek rozdělených do 3 kategorií. V první kategorii je přidělen vždy jeden bod za přítomnost chrápání, hlasitého chrápání, častého chrápání a dosvědčené apnoické pauzy. V druhé kategorii Berlínského dotazníku je přidělen bod za přítomnost únavy po probuzení, únavu během dne a klímbání během řízení motorového vozidla. Ve třetí kategorii je přidělen jeden bod za hypertenzi a jeden bod za BMI nad 30 kg/m^2 . Jednotlivé kategorie jsou označeny jako pozitivní, pokud je počet bodů v kategorii dva a více. Dotazník označí pacienta ve vysokém riziku OSA, pokud jsou 2 nebo všechny 3 kategorie pozitivní.

STOP dotazník zahrnuje 4 otázky s odpovědí ano/ne a přiděluje 1 bod za přítomnost chrápání, únavy, dosvědčené apnoické pauzy a vysokého krevního tlaku (ať už léčeného nebo ne). (Snoring, Tiredness, Observed apneas, high blood Pressure). Vysoké riziko OSA je podle STOP dotazníku při přidělení alespoň dvou bodů.

STOP-Bang dotazník je STOP dotazník rozšířený o další 4 otázky s odpovědí ano/ne, vždy jeden bod je přidělen za BMI nad 35 kg/m^2 , věk (age) nad 50 let, obvod krku (neck) nad 40 cm a mužské pohlaví (gender). Jako vysoké riziko OSA se v rámci vyhodnocení všech 8 otázek používá buď skóre 3 a více bodů nebo 5 a více bodů. V rámci studie byl dotazník vyhodnocen v obou těchto verzích.

Epworthská škála spavosti je dotazník určený primárně k vyhodnocení stupně spavosti. Tvoří jej popis 8 denních situací (čtení, sledování televize, nečinné sezení na veřejném místě, při hodinové jízdě v autě jako spolujezdec, při odpočinku po obědě – když to okolnosti dovolují, při rozhovoru vsedě, vsedě v klidu po obědě bez alkoholu, v automobilu během několikaminutové dopravní zácpy), u nichž vyšetřovaný jedinec hodnotí přidělováním 0 – 3 bodů pravděpodobnost, že při nich usne nebo si zdřímne. Celkové skóre se pohybuje v rozsahu 0 – 24 bodů.

3.3. Spánková studie – screening

Všichni pacienti (diabetici 2. typu) byli po vyplnění dotazníků vyzváni k podstoupení domácí monitorace spánku. Použit byl monitor typu IV (ApneaLink, ResMed, San Diego, CA, USA), který ve spánku kontinuálně zaznamenává saturaci hemoglobinu kyslíkem, srdeční frekvenci a průtok vzduchu nosem. Pacientům bylo vysvětleno, jak monitor před spaním nasadit a byli instruováni se v ostatních ohledech řídit stran spánku svými zvyklostmi. Pacienti měli kdykoliv během monitorace možnost telefonické konzultace a monitor vrátili následující den. Všechny záznamy byly manuálně vyhodnoceny zacvičeným lékařem s určením apnoe-hypopnoického indexu (AHI). Jako apnoe byla označena každá událost s poklesem průtoku vzduchu o ≥ 90 % trvající nejméně 10 sekund, jako hypopnoe byla vyhodnocena každá událost s poklesem průtoku vzduchu o ≥ 30 % provázená desaturací hemoglobinu ≥ 4 % a trvající nejméně 10 sekund.

3.4. Spánková studie – diagnostika

Pacienti (diabetici 2. typu), kterým byla domácí monitorací zjištěna středně těžká nebo těžká spánková apnoe (AHI ≥ 15 , resp. AHI ≥ 30), byli vyzváni k absolvování vyšetření monitorem typu III. Monitor (Nox T3, Nox Medical, Reykjavík, Island) zaznamenával průtok vzduchu, saturaci hemoglobinu, EKG a hrudní a břišní dechové úsilí. Stejně vyšetření absolvovali i běžní pacienti spánkové ambulance zařazení do studie. Záznam monitorace byl u obou skupin vyhodnocen certifikovaným spánkovým specialistou v souladu s doporučením Americké akademie spánkové medicíny. Apnoe byla definována jako pokles průtoku vzduchu ≥ 90 %, hypopnoe byla definována jako pokles průtoku vzduchu ≥ 30 % po dobu nejméně 10 sekund provázená ≥ 4 % desaturací hemoglobinu. Pacientům s potvrzenou diagnózou středně těžké nebo těžké obstrukční spánkové apnoe (AHI ≥ 15) byla doporučena léčba CPAPem.

3.5. Určení akceptance a adherence k CPAP

Jedinci z obou sledovaných skupin – pacienti s diabetes mellitus 2. typu i běžní pacienti spánkové ambulance, kteří byli indikováni k léčbě CPAPem a souhlasili s ní, docházeli první týden po nasazení CPAPu denně na kontrolu do spánkové ambulance k zajištění optimálního nastavení (titraci) léčby. Během těchto kontrol bylo vyhodnocováno reziduální AHI při léčbě CPAPem, upravován tlak vhaněného vzduchu, řešeny individuální problémy se CPAPem, ev. zkoušeny různé typy nosních a obličejových masek. Poté pacienti CPAP přechodně vrátili a cca po jednom měsíci jim po schválení léčby revizním lékařem byl předán jejich vlastní přístroj.

Akceptance CPAPu byla definována jakou souhlas pacienta s léčbou CPAPem po týdenní titraci léčby.

Adherence k léčbě CPAPem byla vyhodnocena 3 a 12 měsíců od zahájení léčby pacientovým přístrojem. Z přístroje byla stažena data zaznamenávající počet dní, kdy CPAP pacient používal a počet hodin na léčbě CPAPem v dny, kdy jej používal. Pacienti, kteří používali CPAP ≥ 4 hodiny ≥ 70 % nocí, byli označeni jako pacienti s „dobrou“ adherencí. Používání CPAPu s nižší frekvencí nebo nižším počtem hodin bylo označeno jako „špatná“ adherence.

4. Statistická analýza

Statistická analýza byla zpracována pomocí softwaru Prism 5 pro Windows (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, USA). Rozdíly v průměrných hodnotách mezi dvěma definovanými skupinami (pacienti podstupující versus odmítající spánkovou studii, akceptující versus neakceptující léčbu CPAP, vykazující dobrou versus nízkou adherenci k léčbě CPAPem) byly vyhodnoceny pomocí nepárového T-testu, zatímco rozdíly mezi více skupinami (bez OSA, lehká, středně těžká a těžká OSA) byly analyzovány pomocí ANOVA. Rozdíly v četnosti výskytu mezi definovanými skupinami byly analyzovány pomocí χ^2 – kvadrát testu (χ^2).

Pro porovnání screeningových metod byla určena senzitivita, specifická, pozitivní a negativní prediktivní hodnota dotazníků a jejich pozitivní a negativní likelihood ratio, včetně intervalů spolehlivosti.

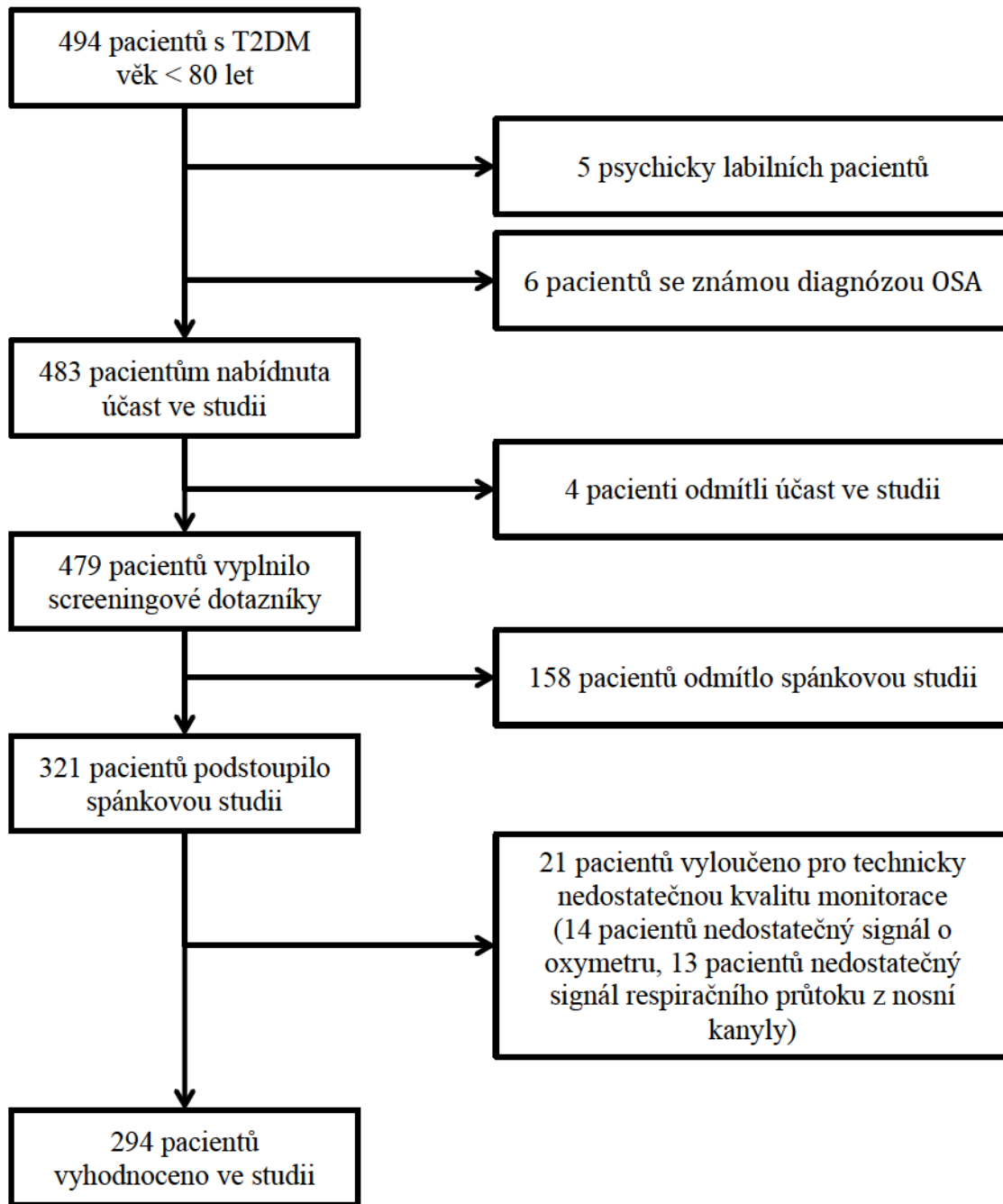
Data byla prezentována jako průměrné hodnoty se směrodatnou odchylkou (SD) nebo střední chybou průměru (SEM), případně jako relativní četnost vyjádřená v procentech. Hladina statistické významnosti p byla zvolena 0.05.

5. Výsledky

5.1. Screening

5.1.1. 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 (**obrázek 7**).



Obrázek 7 – Proces zařazení pacientů s T2DM do studie

T2DM = diabetes mellitus 2. typu, OSA = obstrukční spánková apnoe

Při porovnání skupiny jedinců, která podstoupila spánkovou studii se skupinou, která spánkovou studii odmítla, bylo zjištěno, že mezi oběma skupinami 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 (**tabulka 1**). Ve skupině, která podstoupila screeningovou spánkovou studii, 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).

Tabulka 1 – Charakteristika pacientů, kteří se zúčastnili nebo odmítli screening OSA spánkovou studií

	Všichni oslovení pacienti	Odmítli spánkovou studii	Zúčastnili se spánkové studie
Pacienti, n (%)	479 (100%)	185 (39%)	294 (61%)
Muži, n (%)	268 (56%)	96 (52%)	172 (59%)
Věk, roky	64.7 ± 9.1	66.1 ± 8.7	$63.9 \pm 9.2^*$
BMI, kg/m ²	31.1 ± 6.4	31.2 ± 7.7	31.1 ± 5.6
Obvod krku, cm	41.3 ± 4.2	41.0 ± 4.4	41.1 ± 5.7
Vysoké riziko OSA			
Berlínský dotazník, n (%)	243 (51%)	79 (43%)	164 (56%)*
STOP-Bang skóre ≥ 5 , n (%)	169 (35%)	50 (27%)	119 (40%)*
STOP skóre ≥ 2 , n (%)	242 (51%)	78 (42%)	164 (56%)*

Data vyjadřují průměrné hodnoty \pm SD (směrodatná odchylka) nebo absolutní a relativní četnost, n = počet, BMI = body mass index

* $p < 0.05$ pro rozdíl mezi skupinou “Odmítli spánkovou studii” a “Zúčastnili se spánkové studie” (T-test, Chi-square)

5.1.2. Prevalence OSA v populaci pacientů s diabetes mellitus 2. typu

Na základě spánkové studie bylo identifikováno 31 (10%) jedinců s $AHI \geq 30$, 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. Jedinci s vyšším AHI také ve větším zastoupení trpěli hypertenzí.

Ve skupině s vyšším AHI bylo vyšší zastoupení jedinců označených Berlínským, STOP i STOP-Bang dotazníkem jako rizikových stran přítomnosti OSA. Podrobná charakteristika pacientů a výsledku dotazníků v jednotlivých skupinách podle tíže OSA je shrnuta v **tabulce 2**, jejich farmakologická léčba pak v **tabulce 3**.

Tabulka 2 – Charakteristika screenovaných pacientů

	Všichni	Bez OSA (AHI < 5)	Lehká OSA (AHI 5-14)	Střední OSA (AHI 15-29)	Těžká OSA (AHI ≥ 30)
Pacienti, n (%)	294 (100%)	81 (28%)	121 (41%)	61 (21%)	31 (10%)
Muži, n (%)	172 (59%)	37 (46%)	74 (61%)	38 (62%)	23 (74%)
Věk, roky	63.9 ± 9.2	62.1 ± 9.1	64.9 ± 8.8	65.2 ± 9.9	61.9 ± 8.9
BMI, kg/m²	31.1 ± 5.6	28.9 ± 4.5	31.1 ± 4.9*	32.3 ± 5.1*	34.2 ± 9.0*†
Obvod krku, cm	41.5 ± 4.0	28.9 ± 5.6	40.9 ± 6.4*	42.4 ± 3.7*†	44.8 ± 3.7*†
AHI	13.6 ± 14.7	2.2 ± 1.2	8.7 ± 2.7*	20.6 ± 4.2*†	48.3 ± 15.9*††
Hypertenze, n (%)	243 (83%)	59 (73%)	102 (84%)	52 (85%)	30 (97%)*§
Dyslipidémie, n (%)	262 (89%)	73 (90%)	110 (91%)	53 (87%)	26 (84%)
IM/PCI, n (%)	38 (13%)	11 (14%)	14 (12%)	8 (13%)	5 (16%)
Vysoké riziko OSA					
Berlínský dotazník, n (%)	164 (56%)	36 (44%)	65 (54%)	36 (59%)	27 (87%)*§
STOP-Bang skóre ≥ 5, n (%)	119 (40%)	20 (25%)	45 (37%)	30 (49%)	24 (77%)*§
STOP skóre ≥ 5, n (%)	164 (56%)	38 (47%)	66 (55%)	35 (57%)	25 (81%)*§
Epworthská škála spavosti	5.9 ± 3.8	5.0 v 33	6.0 ± 3.6	6.1 ± 4.2	7.5 ± 4.2*

AHI = apnoe hypopnoe index, BMI = body mass index, IM = infarkt myokardu, PCI = perkutánní koronární intervence, n = počet. Data vyjadřují průměrné hodnoty ± SD (směrodatná odchylka) nebo absolutní a relativní četnost (n, %), *p < 0.05 pro porovnání s "Bez OSA", †p < 0.05 pro porovnání s "Lehká OSA", ‡p < 0.05 pro porovnání se "Střední OSA", §p < 0.05 pro porovnání s "Těžká OSA", § p < 0.05 Chi-square test pro trend (stoupající prevalence se zvyšující se tíží OSA)

Tabulka 3 – Farmakoterapie screenovaných pacientů

	Bez OSA (AHI < 5)	Lehká OSA (AHI 5-14)	Střední OSA (AHI 15-29)	Těžká OSA (AHI ≥ 30)
Metformin (%)	88.8	82.9	81.4	81.1
DPP-4 inhibitory (%)	26.5	33.3	27.1	29.7
Sulfonylurea (%)	19.4	21.6	18.6	8.1
Pioglitazon (%)	6.1	8.1	3.4	8.1
Glifloziny (%)	5.1	0.9	6.8	0.0
Pouze dieta (%)	1.0	3.6	8.5	2.7
Inzulin (%)	17.3	10.8	13.6	21.6
GLP-1 agonisté (%)	2.0	2.7	1.7	0.0
Beta blokátory (%)	33.7	36	45.8	54.1
ACE inhibitory (%)	21.4	43.2	39.0	45.9
Ca blokátory (%)	50.0	76.6	64.4	59.5
Diuretika (%)	46.9	73.9	64.4	48.6
Statiny/ezetimib (%)	14.3	46.8	30.5	32.4
Antidepresiva (%)	4.1	1.8	3.4	5.4

DPP= dipeptidyl peptidáza, GLP = glucakon like peptid, ACE = angiotensin konvertující enzym
Data vyjadřují absolutní a relativní četnost (n,%) zastoupení pacientů na léčbě ve skupinách podle tíže OSA.

5.1.3. Charakteristika screeningových dotazníků – senzitivita, specificita, pozitivní a negativní prediktivní hodnota

Spolehlivost screeningových dotazníků ve skupinách podle tíže OSA je shrnuta v **tabulce 4**. Vzhledem k tomu, že hlavním cílem screeningu OSA je záchyt pacientů se středně těžkou nebo těžkou OSA, kteří jsou indikováni k léčbě, byla hlavní pozornost studie věnována spolehlivosti dotazníků u pacientů s $AHI \geq 15$. 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. Dotazník STOP-Bang byl podroben analýze a jeho výkonnost porovnána v obou dosud navrhovaných variantách jeho použití – 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 specificitu (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.

Tabulka 4 - Výkonnostní parametry Berlínského, STOP a STOP-Bang dotazníku pro lehkou, středně těžkou a těžkou OSA

	Senzitivita (95% CI)	Specifická (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)	PLR (95% CI)	NLR (95% CI)
AHI ≥ 5						
Berlínský dotazník	60.1 (53.2-66.7)	55.6 (44.1-66.6)	78.1 (70.9-84.1)	34.6 (26.5-43.5)	1.4 (1.0-1.8)	0.7 (0.6-0.9)
STOP score ≥ 2	59.2 (52.2-65.8)	53.1 (41.7-64.3)	76.8 (69.6-83.1)	33.1 (25.1-41.9)	1.3 (1.0-1.6)	0.8 (0.6-1.0)
STOP-Bang score ≥ 3	46.5 (39.6-53.4)	75.3 (64.5-84.2)	83.2 (75.2-89.4)	34.9 (27.8-42.4)	1.9 (1.3-2.8)	0.7 (0.6-0.9)
STOP-Bang score ≥ 5	88.3 (83.2-92.3)	32.1 (22.2-43.4)	77.4 (71.6-82.5)	51.0 (36.6-65.3)	1.3 (1.1-1.5)	0.4 (0.2-0.6)
AHI ≥ 15						
Berlínský dotazník	68.5 (58.0-77.8)	50.0 (43.0-57.1)	38.4 (30.9-46.3)	77.7 (69.6-84.5)	1.4 (1.1-1.7)	0.6 (0.5-0.9)
STOP score ≥ 2	65.2 (54.6-74.9)	48.5 (41.4-55.6)	36.6 (29.2-44.5)	75.4 (67.1-82.5)	1.3 (1.0-1.6)	0.7 (0.5-1.0)
STOP-Bang score ≥ 3	58.7 (48.0-68.9)	67.8 (60.9-74.2)	45.4 (36.2-54.8)	78.3 (71.4-84.2)	1.8 (1.4-2.4)	0.6 (0.5-0.8)
STOP-Bang score ≥ 5	89.1 (80.9-94.7)	20.1 (15.0-26.5)	33.7 (27.8-40.1)	80.4 (66.9-90.2)	1.1 (1.0-1.2)	0.5 (0.3-1.0)
AHI ≥ 30						
Berlínský dotazník	87.1 (70.2-96.4)	47.9 (41.7-54.1)	16.5 (11.1-23.0)	96.9 (92.3-99.2)	1.7 (1.4-2.0)	0.3 (0.1-0.7)
STOP score ≥ 2	80.7 (62.5-92.6)	47.2 (41.0-53.4)	15.2 (10.1-21.7)	95.4 (90.2-98.3)	1.5 (1.2-1.9)	0.4 (0.2-0.9)
STOP-Bang score ≥ 3	77.4 (58.9-90.4)	63.9 (57.8-69.7)	20.2 (13.4-28.5)	96.0 (91.9-98.4)	2.1 (1.7-2.8)	0.4 (0.2-0.7)
STOP-Bang score ≥ 5	96.8 (83.3-99.9)	19.0 (14.5-24.3)	12.4 (8.5-17.2)	98.0 (89.6-100.0)	1.2 (1.1-1.3)	0.2 (0.0-1.2)

Senzitivita, specifická, pozitivní a negativní prediktivní hodnota jsou vyjádřeny v %

OSA = obstrukční spánková apnoe, AHI = apnea hypopnea index, PPV = pozitivní prediktivní hodnota, NPV = negativní prediktivní hodnota, PLR = pozitivní likelihood ratio, NLR = negativní likelihood ratio

5.1.4. Rozdíly ve spolehlivosti dotazníků v závislosti na pohlaví

Berlínský a STOP dotazník se ve své senzitivitě a specificitě nelišily podle pohlaví vyšetřované populace, naopak STOP-Bang dotazník (jediný dotazník, který zahrnuje otázku pohlaví a mužům přisuzuje bod navíc) vykázal senzitivitu a specificitu pro muže a ženy odlišnou a to ve všech skupinách – ve skupině bez OSA, s lehkou, středně těžkou i těžkou OSA. Jak ilustruje **tabulka 5**, senzitivita STOP-Bang dotazníku identifikovat muže s AHI ≥ 15 byla 74 % při specificitě 56 %, zatímco u žen dosáhla senzitivita pouze 29 % při specificitě 82 % ($p < 0.05$ pro porovnání senzitivity a specificity dotazníku u mužů a žen).

Tabulka 5 – Výkonnostní parametry Berlínského, STOP a STOP-Bang dotazníku pro lehkou, středně těžkou a těžkou OSA v závislosti na pohlaví vyšetřované populace

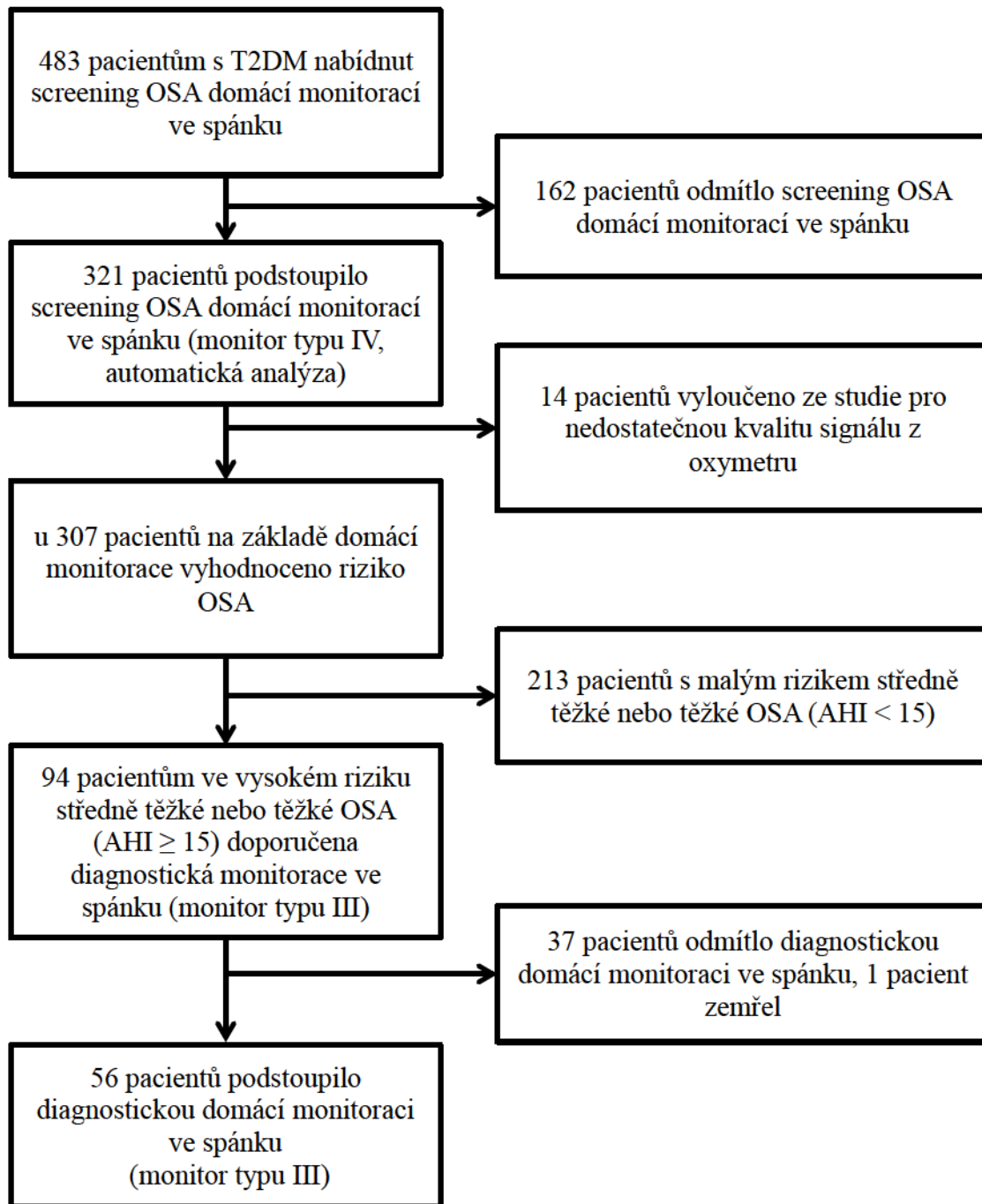
	Senzitivita M : Ž	Specificita M : Ž	PPV M : Ž	NPV M : Ž	PLR M : Ž	NLR M : Ž
AHI ≥ 5						
Berlínský dotazník	57.8 : 64.1	48.7 : 61.4	80.4 : 74.6	24.0 : 49.1*	1.1 : 1.7	0.9 : 0.6
STOP skóre ≥ 2	56.3 : 64.1	56.8 : 50.0	82.6 : 69.4	26.2 : 44.0	1.3 : 1.3	0.8 : 0.7
STOP-Bang skóre ≥ 3	58.5 : 25.6*	59.5 : 88.6*	84.0 : 80.0	28.2 : 40.2	1.4 : 2.3	0.7 : 0.8
STOP-Bang skóre ≥ 5	97.0 : 73.1*	10.8 : 50.0*	79.9 : 72.2	50.0 : 51.2	1.1 : 1.5	0.3 : 0.5
AHI ≥ 15						
Berlínský dotazník	68.9 : 67.7	50.5 : 49.5	43.3 : 31.3	74.7 : 81.8	1.4 : 1.3	0.7 : 0.7
STOP skóre ≥ 2	68.9 : 58.1	55.0 : 40.7	45.7 : 25.0	76.3 : 74.0	1.5 : 1.0	0.6 : 1.0
STOP-Bang skóre ≥ 3	73.8 : 29.0*	55.9 : 82.4*	47.9 : 36.0	79.5 : 77.3	1.7 : 1.7	0.5 : 0.9
STOP-Bang skóre ≥ 5	98.4 : 70.1*	6.3 : 37.4*	36.6 : 27.9	87.5 : 79.1	1.1 : 1.1	0.3 : 0.8
AHI ≥ 30						
Berlínský dotazník	91.3 : 75.0	49.0 : 46.5	21.7 : 9.0	97.3 : 96.4	1.8 : 1.4	0.2 : 0.5
STOP skóre ≥ 2	87.0 : 62.5	51.7 : 41.2	21.8 : 7.0	96.2 : 94.0	1.8 : 1.1	0.3 : 0.9
STOP-Bang skóre ≥ 3	91.3 : 37.5	51.0 : 80.7*	22.3 : 12.0	97.4 : 94.9	1.9 : 1.9	0.2 : 0.8
STOP-Bang skóre ≥ 5	100 : 87.5	5.4 : 36.8*	14.0 : 8.9	100 : 97.7	1.1 : 1.4	0.0 : 0.3

Senzitivita, specificita, pozitivní a negativní prediktivní hodnota jsou vyjádřeny v %, * $p < 0.05$ pro rozdíl mezi muži a ženami

OSA = obstrukční spánková apnoe, AHI = apnoe hypopnoe index, PPV = pozitivní prediktivní hodnota, NPV = negativní prediktivní hodnota, PLR = pozitivní likelihood ratio, NLR = negativní likelihood ratio, M = muži, Ž = ženy

5.2. 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. U 13 pacientů byla přítomnost, resp. susp. tíže OSA pro nedostatečný záznam průtoku vzduchu určena průměrným počtem poklesů desaturací za hodin. U 14 pacientů došlo v průběhu monitorace k technické chybě v měření oxygenace a pacienti nechtěli vyšetření opakovat, 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 (**obrázek 8**).



Obrázek 8 – Adherence pacientů s T2DM ke screeningu a dignostice OSA

T2DM = diabetes mellitus 2. typu, OSA = obstrukční spánková apnoe, AHI = apnoe hypopnoe index

Pacienti, kteří souhlasili s diagnostickým vyšetřením, měli o 42 % vyšší AHI (32.6 ± 2.4 vs. 22.9 ± 1.5 , $p < 0.05$) a o 49% vyšší skóre v Epworthské škále spavosti (7.6 ± 0.6 vs. 5.1 ± 0.5 , $p < 0.05$) než pacienti, kteří diagnostické vyšetření odmítli. V antropometrických a demografických parametrech ani v přítomných komorbiditách nebyly mezi oběma skupinami pozorovány rozdíly (**tabulka 6**).

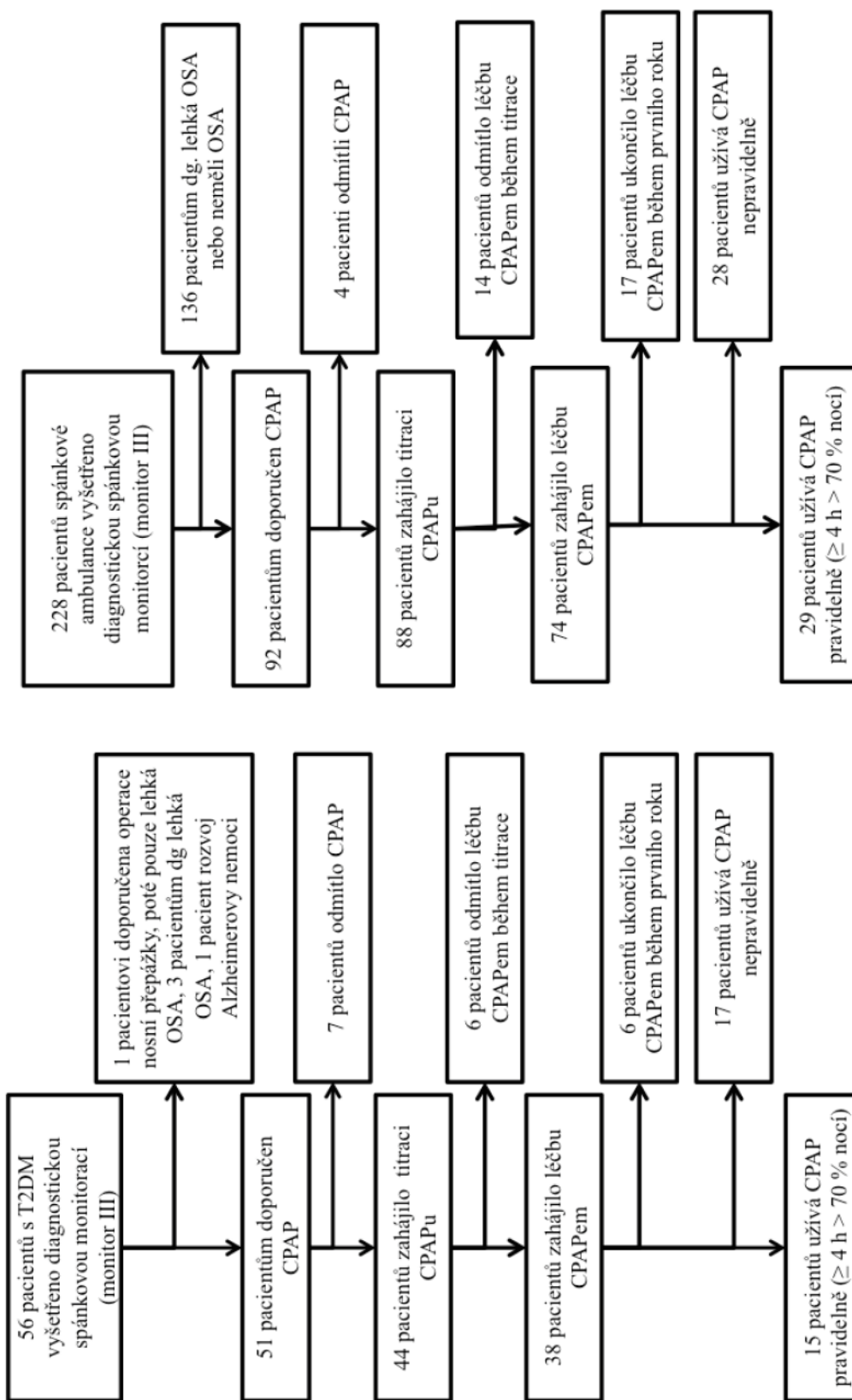
Tabulka 6 – Charakteristika pacientů s T2DM, kteří podstoupili screening OSA domácí monitorací ve spánku

	Všichni	AHI < 15	AHI ≥ 15	AHI ≥ 15	
				odmítli diagnostické vyšetření	podstoupili diagnostické vyšetření
Pacienti, n (%)	307 (100%)	213 (69%)	94 (31%)	37 (39%)	56 (60%)
Muži, n (%)	177 (58%)	114 (54%)	63 (67%)	24 (65%)	38 (68%)
Věk (roky)	64.0 ± 0.5	63.7 ± 0.6	64.8 ± 1.0	65.1 ± 1.6	64.3 ± 1.3
BMI (kg/m²)	31.2 ± 0.3	30.4 ± 0.3	$33.0 \pm 0.6^*$	32.4 ± 0.8	33.4 ± 0.9
Hypertenze, n (%)	255 (83%)	172 (81%)	83 (88%)	32 (86%)	46 (82%)
Dyslipidemie, n (%)	262 (85%)	182 (85%)	80 (85%)	32 (86%)	41 (73%)
KV onemocnění, n (%)	46 (15%)	28 (13%)	18 (19%)	6 (16%)	10 (18%)
ESS, n	3.2 ± 0.2	5.8 ± 0.3	6.6 ± 0.4	5.1 ± 0.5	$7.6 \pm 0.6^{**}$
AHI_screening, n	12.5 ± 0.8	5.3 ± 0.3	28.7 ± 1.6	22.9 ± 1.5	$32.6 \pm 2.4^{**}$
AHI_diagnostika, n					37.7 ± 2.4
T90, %					23.6 ± 3.4

BMI = body mass index, KV onemocnění = kardiovaskulární onemocnění definované jako infarkt myokardu, perkutánní koronární angioplastika nebo cévní mozková příhoda, AHI = apnoe hypopnoe index, AHI_screening = AHI stanované screeningovým vyšetřením monitorem typu IV (automatická analýza), AHI_diagnostika = AHI stanované diagnostickým vyšetřením monitorem typu III, T90 = procento celkové doby spánku strávené v saturaci hemoglobinu kyslíkem pod 90%, ESS = Epworthská škála spavosti. Data vyjadřují průměr ± SEM (střední chyba průměru) nebo absolutní a relativní četnost (n,%), * $p < 0.5$ pro rozdíl mezi skupinou AHI < 15 group and skupinou AHI ≥ 15 (T-test, Chi-squared test), ** $p < 0.05$ pro rozdíl mezi skupinou „odmítli diagnostické vyšetření“ a „podstoupili diagnostické vyšetření“ (T-test, Chi-squared test)

5.3. Akceptance a adherence k léčbě CPAPem u screenovaných pacientů s diabetes mellitus 2. typu 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 (obrázek 9).



Obrázek 9 – Akceptance CPAPu a adherence k léčbě u pacientů s T2DM a pacientů spánkové ambulance

Při srovnávání pacientů s diabetes melitus 2. typu, kterým byla doporučena léčba CPAPem, a běžných pacientů spánkové ambulance, kterým rovněž byla doporučena léčba CPAPem, bylo zjištěno, že pacienti s diabetes mellitus 2. typu byli 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. Mezi oběma skupinami pacientů nebyl pozorován rozdíl v tíži obstrukční spánkové apnoe hodnocené výškou AHI ani v době spánku strávené v saturaci $< 90\%$ (tabulka 7).

Tabulka 7 – Akceptance léčby CPAPem – porovnání pacientů s T2DM a pacientů spánkové ambulance

	PACIENTI s T2DM			PACIENTI SPÁNKOVÉ AMBULANCE		
	Doporučen CPAP	Akceptovali CPAP	Neakceptovali CPAP	Doporučen CPAP	Akceptovali CPAP	Neakceptovali CPAP
Pacienti, n (%)	51 (100%)	38 (75%)	13 (25%)	92 (100%)	74 (80%)	18 (20%)
Muži, n (%)	34 (67%)	23 (61%)	10 (77%)	75 (82%)	64 (86%)	11 (61%)*
Věk (roky)	64.4 ± 1.3	62.9 ± 1.6	68.8 ± 2.3	$52.3 \pm 1.4^{\#}$	51.9 ± 1.4	53.7 ± 3.0
BMI (kg/m^2)	33.8 ± 0.9	35.0 ± 1.1	$30.2 \pm 1.0^*$	34.3 ± 0.8	34.8 ± 0.8	32.1 ± 1.4
Hypertenze, n (%)	46 (90%)	35 (92%)	11 (85%)	60 (65%) [#]	49 (66%)	11 (61%)
Dyslipidemie, n (%)	42 (82%)	32 (84%)	10 (77%)	41 (45%) [#]	35 (47%)	6 (33%)
KVO, n (%)	10 (20%)	8 (21%)	2 (18%)	7 (8%)	5 (7%)	2 (11%)
ESS (skóre)	7.7 ± 0.7	7.6 ± 0.8	8.2 ± 1.5	$10.3 \pm 0.7^{\#}$	10.7 ± 0.7	8.6 ± 1.0
AHI, n	39.7 ± 2.5	40.8 ± 3.0	36.3 ± 3.7	41.9 ± 2.4	46.0 ± 2.4	$24.8 \pm 2.5^*$
T90, %	25.5 ± 3.6	31.3 ± 4.2	$5.7 \pm 2.3^*$	20.8 ± 3.0	24.7 ± 3.0	$4.9 \pm 1.8^*$

CPAP = continuous positive airway pressure, KVO = kardiovaskulární onemocnění definované jako infarkt myokardu, perkutánní koronární intervence nebo mrtvice, ESS = Epworthská škála spavosti, AHI= apnoe hypopnoe index, T90 = doba spánku se saturací hemoglobinu kyslíkem pod 90 %.

Data vyjadřují průměrné hodnoty \pm SEM (střední chyba průměru) nebo absolutní a relativní četnost (n, %)

* $p < 0.05$ pro rozdíly mezi pacienty, kteří akceptovali nebo neakceptovali CPAP v rámci skupiny pacientů s diabetes mellitus 2. typu nebo pacientů spánkové ambulance. (T-test, Chi-Square test)

[#] $p < 0.05$ pro rozdíly mezi pacienty s diabetes mellitus 2. typu a pacienty spánkové ambulance, kterým byl doporučen CPAP (T test, Chi-Square test)

Data získaná ze CPAPů léčených pacientů ukázala, že „dobrou“ adherenci k léčbě CPAPem definovanou jako používání CPAPu ≥ 4 hodiny $\geq 70\%$ 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 (**tabulka 8**).

Ve skupině běžných pacientů spánkové ambulance měli pacienti s dobrou adherence vyšší AHI a strávili delší dobu spánku v saturaci $< 90\%$, u pacientů s diabetes mellitus 2. typu rozdíl mezi pacienty s „dobrou“ a „špatnou“ adherencí pozorovány nebyly (**tabulka 8**).

Tabulka 8 – Adherence k léčbě CPAPem 1 rok po zahájení léčby – porovnání pacientů s T2DM a běžných pacientů spánkové ambulance

	PACIENTI s T2DM			PACIENTI SPÁNKOVÉ AMBULANCE		
	Všichni, kteří zahájili CPAP	Dobrá adherence k CPAP	Špatná adherence k CPAP	Všichni, kteří zahájili CPAP	Dobrá adherence k CPAP	Špatná adherence k CPAP
Pacienti, n (%)	38 (100%)	15 (39%)	23 (61%)	74 (100%)	29 (39%)	45 (61%)
Muži, n (%)	23 (61%)	9 (60%)	14 (61%)	64 (86%) [#]	28 (97%)	36 (80%) [*]
Věk (roky)	62.9 \pm 1.6	64.6 \pm 2.2	61.8 \pm 2.1	51.9 \pm 1.4 [#]	50.4 \pm 2.4	52.9 \pm 1.7
BMI (kg/m ²)	35.0 \pm 1.1	35.7 \pm 1.7	34.6 \pm 1.5	34.8 \pm 0.8	35.3 \pm 1.2	34.5 \pm 1.2
Hypertenze, n (%)	35 (92%)	12 (80%)	23 (100%) [*]	49 (66%) [#]	19 (66%)	30 (67%)
Dyslipidemie, n (%)	32 (84%)	13 (87%)	19 (83%)	35 (47%) [#]	18 (62%)	17 (38%)
KV onemocnění, n (%)	8 (21%)	2 (13%)	6 (26%)	5 (7%) [#]	4 (14%)	1 (2%)
ESS (skóre)	7.6 \pm 0.8	5.9 \pm 0.8	8.7 \pm 1.1	10.7 \pm 0.7 [#]	10.6 \pm 1.2	10.8 \pm 0.8
AHI, n	40.8 \pm 3.0	44.0 \pm 5.1	38.7 \pm 3.8	46.0 \pm 2.4	52.5 \pm 4.1	41.8 \pm 2.8 [*]
T90, min	31.3 \pm 4.2	38.1 \pm 7.4	26.8 \pm 4.9	24.7 \pm 3.0	32.8 \pm 5.1	19.5 \pm 3.6 [*]
T90 $\geq 10\%$, n (%)	29 (76%)	12 (80%)	17 (74%)	42 (57%)	21 (72%)	21 (47%)
CPAP ADU _{všichni} , h	3.8 \pm 0.4	5.8 \pm 0.3	2.6 \pm 0.3 [*]	3.7 \pm 0.3	6.1 \pm 0.2	2.1 \pm 0.3 [*]
CPAP ADU _{1rok} , h	4.5 \pm 0.3	5.8 \pm 0.3	3.3 \pm 0.2 [*]	4.8 \pm 0.2	6.1 \pm 0.2	3.4 \pm 0.3 [*]

CPAP = continuous positive airway pressure, KV onemocnění = kardiovaskulární onemocnění definované jako infarkt myokardu, perkutánní koronární intervence nebo mrtvice, AHI= apnoe hypopnoe index, T90 = doba spánku se saturací hemoglobinu kyslíkem pod 90%, CPAP ADU_{všichni} = průměrná doba spánku se CPAPem (CPAP average daily use) všech pacientů, kteří akceptovali léčbu CPAPem, CPAP ADU_{1 year} = průměrná doba spánku se CPAPem (CPAP average daily use) všech pacientů, kteří užívali CPAP rok od zahájení léčby, Dobrá adherence k CPAP = užívání CPAPu ≥ 4 h $\geq 70\%$ nocí během 1 roku od zahájení léčby CPAPem, Špatná adherence k CPAP = užívání CPAP < 4 h $\geq 70\%$ nocí během 1 roku od zahájení léčby CPAPem.

Data vyjadřují průměrné hodnoty \pm SEM (střední chyba průměru) nebo absolutní a relativní četnost (n,%).

^{*} p < 0.05 pro rozdíl mezi pacienty s „dobrou“ a „špatnou“ adherencí k CPAP v rámci skupiny pacientů s diabetes mellitus 2. typu nebo pacientů spánkové ambulance. (T-test, Chi-Square test)

[#] p < 0.05 pro rozdíl mezi pacienty s diabetes mellitus 2. typu a pacienty spánkové ambulance, kteří zahájili léčbu CPAPem.

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 (**tabulka 9**). Podle toho, jaká definice dobré adherence byla pro její určení použita, se pohybovala „dobrá“ adherence u pacientů s diabetes mellitus 2. typu od 39 % do 64 % a u běžných pacientů spánkové ambulance od 39% do 68% (**tabulka 10**).

Tabulka 9 – Rozdíly v adherenci k CPAPu 3 měsíce a 1 rok po zahájení léčby

	Pacienti s T2DM	Pacienti spánkové ambulance
Všichni, kteří zahájili léčbu CPAPem	38 (100%)	74 (100%)
Dobrá adherence v prvních 3 měsících, n (%)	17 (44.7%)	30 (40.5%)
Dobrá adherence v prvním roce, n (%)	15 (39.5%)	29 (39.2%)
Dobrá adherence ve 3 měsících, ale ne v prvním roce, n (%)	4 (10.5%)	6 (8.1%)
Dobrá adherence v prvním roce, ale ne ve 3 měsících, n (%)	2 (5.3%)	5 (6.8%)

CPAP = continuous positive airway pressure , T2DM = diabetes mellitus 2. typu

Dobrá adherence = používání CPAPu $\geq 4\text{h} \geq 70\%$ nocí

Data vyjadřují absolutní a relativní četnost (n, %)

Tabulka 10 – Adherence k CPAPu v závislosti na definici “dobré” adherence

	Pacienti s T2DM	Pacienti spánkové ambulance
Všichni pacienti, kteří zahájili CPAP	38 (100%)	74 (100%)
Pacienti, kteří používali CPAP $\geq 4\text{h}/\text{noc} \geq 70\%$ nocí, n (%)	15 (39%)	29 (39%)
Pacienti, kteří používali CPAP průměrně $\geq 4\text{h}/\text{noc}$, n (%)	18 (47%)	38 (51%)
CPAP ADU_{všichni}, h (% z žádoucích 7 h/noc/patient)	3.77 (54%)	3.66 (52%)
CPAP ADU_{1rok}, h (% z žádoucích 7 h/noc/patient)	4.47 (64%)	4.75 (68%)

CPAP = continuous positive airway pressure , T2DM = diabetes mellitus 2. typu

CPAP ADU_{všichni} = průměrné užívání CPAPu všech pacientů, kteří zahájili léčbu

CPAP ADU_{1rok} = průměrné užívání CPAPu všech pacientů, kteří užívali CPAP rok po zahájení léčby

Data vyjadřují absolutní a relativní četnost (n, %).

6. Diskuze

6.1. 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. Screening OSA je u diabetiků 2. typu doporučován ze dvou důvodů. Prvním důvodem je vysoká prevalence OSA mezi diabetiky 2. typu. Druhým důvodem je snaha snížit v této populaci vysokou kardiovaskulární morbiditu a mortalitu, která je asociována jak s diabetem tak s neléčenou OSA. 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 specifitu (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 specifitou 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 ve vysokém kardiovaskulárním riziku již 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 specifitu 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 (nebo naopak protektivní efekt ženského pohlaví) je ve STOP-Bang dotazníku nadhodnoceno, resp. že je v rámci hromadného hodnocení ostatních rizikových faktorů zanedbatelné. Na publikovanou senzitivitu a specifitu 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). V rámci studie nechali praktičtí lékaři vyplnit dotazník cca 700 pacientů. 100 z nich pak podstoupilo laboratorní polysomnografii a na vzorku těchto 100 pacientů byl Berlínský dotazník validován. Pro detekci středně těžké a těžké OSA (tedy OSA v tíži indikované k léčbě) byla na základě této studie publikována senzitivita a specificita dotazníku 54 % a 97 % resp. Bezprostředně po zveřejnění těchto výsledků byl výsledek studie jinými lékaři zpochybněn a na základě dostupných vstupních dat byla senzitivita a specificita přepočítána na 95% a 48% resp. Hlavní limitací této studie nicméně nebyl chybný výpočet parametrů určujících spolehlivost dotazníků, který se dal snadno opravit, ale relativně malý celkový počet jedinců v původní studii (100 pacientů) s nízkým zastoupením pacientů, kteří podle dotazníku měli nízké riziko OSA (31 pacientů). Důsledkem takto postavené studie bylo, že ve skupině s těžkou OSA a nízkým rizikem dle dotazníku 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 specificity, navíc disproporce mezi zastoupením pacientů s nízkým rizikem ve studii ve srovnání s celou skupinou reprezentující populaci, která dotazník vyplnila (31 % ve studii versus 62 % v populaci) zcela znehodnotila spočítané prediktivní hodnoty testu. Studie, které následně Berlínský dotazník validovaly, již tak dobrý výkon dotazníku neprokázaly a reportovaly senzitivitu i specificitu 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 specificita 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. Prvotní studie na 177 pacientech před plánovanou operací měla velice slibné výsledky – prezentovala při použití skóre ≥ 5 bodů senzitivitu a specifitu 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 %, specifita 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 specifity 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 dotazník přisuzuje relativně velkou váhu mužskému pohlaví, za který přiděluje bod, nebyl ve studiích STOP-Bang dotazník validován zvlášť pro ženy a pro muže. Naše studie, jak už bylo výše zmíněno, ukázala, že výkonnost dotazníku se pro muže a ženy značně liší.

Pro screening OSA byla během posledních 30 let vytvořena a vyzkoušena řada dalších dotazníků, jako např. Epworthská škála spavosti, ASA Checklist, Wisconsin questionnaire nebo Four-Variable Screening Tool. Ani žádný z nich ale nebyl natolik spolehlivý, aby se v klinické praxi prosadil.

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.

Studie prezentována v této práci byla ve srovnání s jinými studii validujícími screeningové dotazníky přínosná tím, že jako dosud jediná proběhla na neselektované populaci pacientů s diabetes mellitus 2. typu, kteří přišli na běžnou diabetologickou kontrolu – její závěry se tedy dají použít pro běžnou praxi v diabetologických ordinacích v ČR. Má ale i své limitace.

První limitací je, že ačkoliv screening absolvovalo 294 pacientů, spolehlivost dotazníků pro pacienty s těžkou OSA ($AHI \geq 30$) mohla být vyhodnocena pouze na poměrně malém počtu 31 pacientů. Hlavním cílem této studie bylo nicméně vyhodnotit spolehlivost dotazníků pro pacienty se středně těžkou a těžkou OSA ($AHI \geq 15$) a tedy v tíži, která je již indikována k léčbě. V této širší skupině již byl počet pacientů ke statistické analýze relativně příznivý (92 pacientů).

Druhou limitací této studie je fakt, že monitory typu IV (vyhodnocující průtok vzduchu a saturaci hemoglobinu kyslíkem) nejsou schopny odlišit obstrukční a centrální spánkovou apnoe, takže uváděné AHI může zahrnovat obě tyto poruchy. Pro klinickou praxi je nicméně v rámci diagnostiky spánkové apnoe podstatné celkové skóre jak obstrukčních tak centrálních apnoických a hypopnoických pauz. Odlišení typu obou poruch je podstatné až v dalším kroku po přesnějším diagnostickém vyšetření a to ke zvolení optimálního způsobu léčby. Při interpretaci výsledků této studie je rovněž třeba mít na vědomí, že tím, že validace dotazníků nebyla provedena zlatým diagnostickým standardem OSA – laboratorní polysomnografií, je zatížena jistou nepřesností. V této studii používané monitory typu IV mají pro detekci středně těžké a těžké OSA v porovnání s laboratorní polysomnografií senzitivitu a specifitu přes 90 %. Monitory typu IV apnoicko-hypopnoický index (AHI) v porovnání s polysomnografií podhodnocují, vztahují totiž počet zachycených apnoických a hypopnoických pauz k celé době, kdy je pacient monitorován, nikoliv pouze k době spánku. Nejsou rovněž schopny detekovat probouzecké reakce (jejich součástí není monitorace EEG) a nevyhodnotí tedy jako hypnotickou pauzu již 3% pokles v saturaci provázený probouzeckými reakcemi, ale až 4% pokles v saturaci hemoglobinu kyslíkem, kde již k popsání hypopnoe není třeba přítomnost probouzecké reakce hodnotit. Vzhledem k podhodnocování tíže spánkové apnoe monitorem typu IV v porovnání s polysomnografií lze ale předpokládat, že senzitivita hodnocených dotazníků je v praxi spíše ještě o něco nižší, než jak ukázala tato studie.

Další limitací této studie je, že zařazení pacienti byli většinou z Prahy a neměli většinou potřebu překonávat autem pravidelně velké vzdálenosti, což mohlo být příčinou bias ve vyhodnocení Berlínského dotazníku, kde je jednou z otázek ospalost a pravděpodobnost usnutí během řízení auta. Pouze 9 % z účastníků studie udalo, že někdy v životě zdřímli během řízení a nikdo nepřiznal, že by během řízení usínal nejméně 3x týdně, zatímco v již publikovaných studiích reportovalo zdřímnutí během řízení automobilu až 19 % respondentů.

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

Druhou problematikou, kterou se naše studie zabývala vedle stanovení optimální metody screeningu, bylo, nakolik budou pacienti s diabetes mellitus 2. typu ochotni podstoupit screening OSA pomocí monitorace dechu ve spánku v domácím prostředí a v indikovaných případech pak podstoupit i diagnostické vyšetření a dlouhodobou léčbu OSA CPAPem.

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 adherence 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 nezahájili a nebo ti, kteří měli adherenci k léčbě CPAPem nízkou. U pacientů s diabetes mellitus 2. typu jsme tento rozdíl mezi pacienty, kteří zahájili versus nezahájili léčbu CPAPem, ani mezi pacienty s dobrou versus nízkou adherencí 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. 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 adherencí již publikovanou v rámci jiných

studií byt' byla většinou zjišťována v jiných cílových populacích. 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 studiemi je třeba mít na zřeteli, že např. pokud pacienta aktivně povzbudíme, 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 vs. průměrné použití CPAPu ≥ 4 hod/noc vs. adherence definovaná jako procento času, po který byl CPAP používán z arbitrárně daných „cílových“ 7 hod/noc/pacienta) tak, jak je demonstrováno v **tabulce 10**.

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 ≥ 70 % nocí. Nicméně definice optimální adherence, resp. minimálního času spánku se CPAPem, který příznivě ovlivňuje zdravotní stav, zůstává předmětem diskuzí (Weaver a Sawyer 2010).

Význam této studie spočíval v tom, že sledovala osud screenovaných pacientů od jejich prvotního oslovení až k jejich ochotě se léčit. Simulovala tak proces, který by měl být implementován do každodenní praxe a popsala, jaký konkrétní benefit od něj můžeme očekávat. Studie měla i své limity.

První limitací bylo, že i když bylo do screeningu zahrnuto 483 pacientů, velký počet těch, kteří neměli zájem o screening, diagnostiku nebo léčbu CPAPem vedl k tomu, že i přes vysokou prevalenci OSA léčbu zahájilo pouze 38 pacientů, na kterých byla adherence k léčbě sledována.

Druhou limitací určování adherence k diagnostickému procesu bylo dvojí vyšetřování, které pacienti absolvovali – první monitorem typu IV v rámci screening a druhým diagnostickým monitorem typu III. Pro pacienty by byl pohodlnější postup, kdy by absolvovali rovnou diagnostickou monitoraci (přístrojem typu III), která rovněž probíhá doma a je pro pacienta stran nasazení monitoru ve srovnání s přístrojem typu IV jen o málo složitější. Takový postup by byl ale finančně nákladnější a pro zdravotnický personál stran edukace pacienta a hlavně vyhodnocení záznamu složitější. Navíc zdravotní pojišťovny v České republice vyšetření monitorem typu III hradí pouze spánkovým specialistům a v podmínkách České republiky je proto tento postup zjišťování OSA v populaci diabetiků 2. typu t.č. nereálný.

Třetí limitací studie byla diagnostika OSA přístrojem typu III a ne zlatým standardem laboratorní polysomnografií. Tento způsob diagnostiky OSA je nicméně mnohem lépe dostupný a lépe reflektuje současnou běžnou praxi v České republice i ve světě.

Čtvrtou limitací je, že v rámci studie byli jak pacienti s diabetem tak běžní pacienti spánkové ambulance diagnostikováni a léčeni v rámci jedné spánkové ambulance. Akceptance a adherence k léčbě CPAPem může být proto částečně dána přístupem zdravotnického personálu tohoto konkrétního zařízení. Na druhou stranu měli v rámci studie diabetici i spánkoví pacienti naprosto stejné podmínky, zdravotní personál pacienty v rámci těchto dvou skupin nijak neodlišoval, resp. nebyl si ani dělení do skupin v rámci této studie nijak vědom. Porovnání jejich akceptance a adherence je tedy spolehlivé.

Další limitací této studie je, že neporovnávala dopad OSA a léčby CPAPem na glukózový metabolismus a nebyly ani sledovány mikrovaskulární komplikace diabetu, i když „dobrá“ adherence dle dostupných studií má pozitivní efekt na inzulinovou rezistenci i glukózovou toleranci a může rovněž pozitivně ovlivnit mikrovaskulární komplikace diabetu – snížit riziko progresu diabetické retinopatie a u diabetického onemocnění ledvin zpomalit pokles glomerulární filtrace.

Přesto, že řada studií prokázala souvislost mezi OSA a diabetes mellitus 2. typu, je zjevná potřeba ji dalšími studii dále potvrdit, lépe popsat a řadu aspektů, např. efekt léčby CPAPem na prevenci vzniku mikrovaskulárních komplikací dále objasnit. Nízká akceptance a adherence léčby CPAPem jak v populaci pacientů

s diabetes mellitus 2. typu tak i v běžné populaci, ukazuje i potřebu hledat alternativní způsoby léčby tohoto onemocnění (Donic et al. 2017; Fleury Curado et al. 2018).

7. 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 screeningů 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.

Relativně vysoké procento pacientů s T2DM odmítlo vyšetření OSA, nicméně ti, kterým byla OSA diagnostikována, se ve své akceptanci a adherenci k léčbě CPAPem nelišily od běžného pacienta spánkové ambulance, ačkoliv screening a diagnostika OSA neproběhly primárně z jejich vlastní iniciativy. K tomu, aby byl uspokojivě zaléčen jeden pacient s klinicky závažnou OSA je třeba, aby screening domácí monitorací ve spánku absolvovalo 20 jedinců.

Dalším cílem by vedle zavedení plošného screeningu OSA u pacientů s diabetes mellitus 2. typu mělo být snížení procenta 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 v rámci celé populace a rovněž za spolupráce s ortodontisty do praxe více rozšířit možnost 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.

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 ale zůstává nedagnostikována. Screening OSA se u pacientů s T2DM běžně neprovádí a není ani zřejmé, jaký postup screeningu je v této populaci optimální. Cílem práce bylo 1) zjistit prevalenci OSA u pacientů s T2DM, 2) porovnat screeningové dotazníky a určit vhodnou metodu screeningu, 3) zjistit adherenci pacientů s T2DM k diagnostickému vyšetření a léčbě a 4) porovnat ji s adherencí k léčbě u běžných pacientů spánkové ambulance.

Metody: V rámci běžné diabetologické kontroly jsme vybědli 494 konsektivních pacientů s T2DM k vyplnění screeningových dotazníků a podstoupení screeningové a pokud bylo indikovaná, tak i diagnostické domácí monitoraci dýchání ve spánku. Pacientům s klinicky závažnou OSA (apnoe hypopnoe index ≥ 15) byla doporučena léčba CPAPem (continuous positive airway pressure). Po roce sledování jsme jejich adherenci k léčbě porovnali s adherencí běžných pacientů spánkové ambulance.

Výsledky: Klinicky závažnou formou OSA indikovanou k léčbě trpělo 94 (31 %) z 294 pacientů s T2DM. Senzitivita a specifita porovnávaných dotazníků (Berlínský, STOP a STOP-Bang) 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, specifita 0.56 vs. 0.82 ($p < 0.05$)). Screening domácí monitorací podstoupilo 66 % pacientů, následné diagnostické vyšetření podstoupilo 61 % z 94 indikovaných jedinců. 51 jedincům byla doporučena léčba CPAPem. Z 228 běžných pacientů spánkové ambulance byla léčba CPAPem doporučena 92 (40 %) jedincům. Akceptance i adherence k léčbě (CPAP ≥ 4 hod/noc $\geq 70\%$ nocí) se u pacientů spánkové ambulance a pacientů s T2DM statisticky nelišila (akceptance 75% vs. 80 %, $p > 0.05$, adherence 39 % u obou skupin).

Závěr: Vzhledem k nízké senzitivě i specifitě dotazníků navrhuje jako vhodnější metodu screeningu OSA domácí monitoraci dýchání ve spánku. Relativně vysoké procento pacientů s T2DM odmítlo vyšetření OSA, nicméně ti, kterým byla OSA diagnostikována, se ve své akceptanci a adherenci k CPAPu 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 is still not routine practice and it is also uncertain what the most effective screening method 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 adherence of T2D patients to the diagnostic process and OSA treatment 4) to compare adherence to treatment between T2D and regular sleep clinic patients. **Methods:** 494 consecutive patients with T2D were recruited and asked to fill in screening questionnaires, to undergo screening and, if indicated, diagnostic home sleep monitoring. Those with clinically significant OSA (apnea hypopnea index ≥ 15) were recommended CPAP (continuous positive airway pressure) treatment. Patient follow-up continued for 12 months and their adherence to CPAP was compared to adherence of sleep clinic patients. **Results:** Clinically significant OSA was found in 94 (31%) out of 294 T2D patients. The sensitivity and the specificity of all three scrutinized questionnaires (Berlin, STOP and STOP-Bang) did not show any statistical difference (sensitivity 0.69, 0.65 and 0.59 resp., specificity 0.50, 0.49 and 0.68 resp.). 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 ($p < 0.05$)). 66% of recruited patients underwent screening using home sleep monitoring. Subsequently, 61% out of the 94 indicated patients underwent diagnostic monitoring. 51 patients were recommended CPAP. Among 228 sleep clinic patients, CPAP was recommended to 92 (40%). CPAP acceptance and adherence (use ≥ 4 hrs/night $\geq 70\%$ nights) did not show any statistical difference between T2D and sleep clinic patients (acceptance 75% vs. 80%, $p > 0.05$, adherence 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 diagnosed with 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.

Seznam použité literatury

AHMAD, Masood, Devan MAKATI a Sana AKBAR, 2017. Review of and Updates on Hypertension in Obstructive Sleep Apnea. *International Journal of Hypertension* [online]. ISSN 2090-0384. Dostupné z: doi:10.1155/2017/1848375

ALTAF, Quratul A., Paul DODSON, Asad ALI, Neil T. RAYMOND, Helen WHARTON, Hannah FELLOWS, Rachel HAMPSHIRE-BANCROFT, Mirriam SHAH, Emma SHEPHERD, Jamili MIAH, Anthony H. BARNETT a Abd A. TAHRANI, 2017. Obstructive sleep apnea and retinopathy in patients with type 2 diabetes: A longitudinal study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* [online]. ISSN 15354970. Dostupné z: doi:10.1164/rccm.201701-0175OC

ARONSOHN, R S, H WHITMORE, E VAN CAUTER a E TASALI, 2010. Impact of untreated obstructive sleep apnea on glucose control in type 2 diabetes. *American journal of respiratory and critical care medicine* [online]. **181**(5), 507–513. Dostupné z: doi:10.1164/rccm.200909-1423OC

AZUMA, Koichiro, Takashi KADOWAKI, Cemal CETINEL, Aya KADOTA, Aiman EL-SAEED, Sayaka KADOWAKI, Daniel EDMUNDOWICZ, Yoshihiko NISHIO, Kim SUTTON-TYRRELL, Tomonori OKAMURA, Rhobert W. EVANS, Tomoko TAKAMIYA, Hirotsugu UESHIMA, J. David CURB, Robert D. ABBOTT, Lewis H. KULLER, David E. KELLEY a Akira SEKIKAWA, 2009. Higher liver fat content among Japanese in Japan compared with non-Hispanic whites in the United States. *Metabolism: Clinical and Experimental* [online]. ISSN 00260495. Dostupné z: doi:10.1016/j.metabol.2009.03.021

BAO, G, N METREVELI, R LI, A TAYLOR a E C FLETCHER, 1997. Blood pressure response to chronic episodic hypoxia: Role of the sympathetic nervous system. *Journal of Applied Physiology*. **83**(1), 95–101. ISSN 8750-7587.

BARBE, Ferran, Joaquin DURAN-CANTOLLA, Manuel SANCHEZ-DE-LA-TORRE, Montserrat MARTINEZ-ALONSO, Carmen CARMONA, Antonia BARCELO, Eusebi CHINER, Juan F MASA, Monica GONZALEZ, Jose M MARIN, Francisco GARCIA-RIO, Josefa DIAZ DE ATAURI, Joaquin TERAN, Mercedes MAYOS, Monica DE LA PENA, Carmen MONASTERIO, Felix DEL CAMPO a Josep M MONTSERRAT, 2012. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA* [online]. **307**(20), 2161–2168. ISSN 1538-3598 (Electronic). Dostupné z: doi:10.1001/jama.2012.4366

BUCKS, Romola S., Michelle OLAITHE a Peter EASTWOOD, 2013. *Neurocognitive function in obstructive sleep apnoea: A meta-review* [online]. 2013. ISBN 13237799 (ISSN). Dostupné z: doi:10.1111/j.1440-1843.2012.02255.x

CAMPOS-RODRIGUEZ, F, M A MARTINEZ-GARCIA, I DE LA CRUZ-MORON, C ALMEIDA-GONZALEZ, P CATALAN-SERRA a J M MONTSERRAT, 2012. Cardiovascular mortality in women with obstructive sleep apnea with or without continuous positive airway pressure treatment: a cohort study. *Ann Intern Med* [online]. ISSN 1539-3704 (Electronic) 0003-4819 (Linking). Dostupné z: doi:10.7326/0003-4819-156-2-201201170-00006

CARRERA, M., F. BARBE, J. SAULEDA, M. TOMAS, C. GOMEZ, C. SANTOS a A.G.N. AGUSTI, 2004. Effects of obesity upon genioglossus structure and function in obstructive sleep apnoea. *European Respiratory Journal* [online]. **23**(3), 425–429. ISSN 0903-1936. Dostupné z: doi:10.1183/09031936.04.00099404

CARVALHO, Bettina, Jennifer HSIA a Robson CAPASSO, 2012. Surgical Therapy of Obstructive Sleep Apnea: A Review. *Neurotherapeutics* [online]. **9**(4), 710–716. ISSN 19337213. Dostupné z: doi:10.1007/s13311-012-0141-x

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

CHANG, Aimee C., Timothy P. FOX, Shutao WANG a Albert Y. WU, 2017. Relationship between obstructive sleep apnea and the presence and severity of diabetic retinopathy. *Retina* [online]. 1. ISSN 15392864. Dostupné z: doi:10.1097/IAE.0000000000001848

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

DOFF, Michiel H. J., Aarnoud HOEKEMA, Peter J. WIJKSTRA, Johannes H. VAN DER HOEVEN, James J. R. HUDDLESTON SLATER, Lambert G. M. DE BONT a Boudewijn STEGENGA, 2013. Oral Appliance Versus Continuous Positive Airway Pressure in Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A 2-Year Follow-up. *Sleep* [online]. ISSN 0161-8105. Dostupné z: doi:10.5665/sleep.2948

DONIC, V., Z. TOMORI, S. GRESOVA, D. TOKAROVA, M. GABOROVA, J. STIMMELOVA, I. BACOVA, K. SALOKA a G. DE VOS, 2017. Treatment of sleep apnea syndrome by electrical auricle stimulation using miniaturized system of second generation. *Sleep Medicine* [online]. **40**, e80–e81. ISSN 13899457. Dostupné z: doi:10.1016/j.sleep.2017.11.232

DONOVAN, Lucas M. a Vishesh K. KAPUR, 2016. Prevalence and Characteristics of Central Compared to Obstructive Sleep Apnea: Analyses from the Sleep Heart Health Study Cohort. *Sleep* [online]. **39**(7), 1353–1359. ISSN 1550-9109. Dostupné z: doi:10.5665/sleep.5962

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>

DZIEWAS, Rainer, Matthias SCHILLING, Philipp ENGEL, Matthias BOENTERT, Hyon HOR, Angelika OKEGWO, Peter LÜDEMANN, E. Bernd RINGELSTEIN a Peter YOUNG, 2007. Treatment for obstructive sleep apnoea: Effect on peripheral nerve function. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* [online]. ISSN 00223050. Dostupné z: doi:10.1136/jnnp.2006.102806

EINARSON, Thomas R., Annabel ACS, Craig LUDWIG a Ulrik H. PANTON, 2017. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovasc.Diabetol.* [online]. Dostupné z: doi:10.1186/s12933-018-0728-6

EINHORN, Daniel, Deirdre STEWART, Milton ERMAN, Nancy GORDON, Athena PHILIS-TSIMIKAS a Eileen CASAL, 2007. Prevalence of Sleep Apnea in a Population of Adults With Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrine Practice* [online]. ISSN 1530-891X. Dostupné z: doi:10.4158/EP.13.4.355

EPSTEIN, Lawrence J, David KRISTO, Patrick J STROLLO, Norman FRIEDMAN, Atul MALHOTRA, Susheel P PATIL, Kannan RAMAR, Robert ROGERS, Richard J SCHWAB, Edward M WEAVER a Michael D WEINSTEIN, 2009. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *Journal of Clinical Sleep Medicine.* **5**(3), 263–276. ISSN 1550-9389.

ERMAN, Milton K., Deirdre STEWART, Daniel EINHORN, Nancy GORDON a Eileen CASAL, 2007. Validation of the ApneaLink for the screening of sleep apnea: A novel and simple single-channel recording device. *Journal of Clinical Sleep Medicine.* **3**, 387–392. ISSN 15509389.

ESHAQ, Randa S., Alaa M.Z. ALDALATI, J. Steven ALEXANDER a Norman R. HARRIS, 2017. *Diabetic retinopathy: Breaking the barrier* [online]. 2017. ISSN 1873149X. Dostupné z: doi:10.1016/j.pathophys.2017.07.001

FABBRINI, E., F. MAGKOS, B. S. MOHAMMED, T. PIETKA, N. A. ABUMRAD, B. W. PATTERSON, A. OKUNADE a S. KLEIN, 2009. Intrahepatic fat, not visceral fat, is linked with metabolic complications of obesity. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [online]. ISSN 0027-8424. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.0904944106

FENG, Ye, Zhe ZHANG a Zhou-zhou DONG, 2015. Effects of continuous positive airway pressure therapy on glycaemic control, insulin sensitivity and body mass index in patients with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *NPJ primary care respiratory medicine* [online]. 25, 15005. ISSN 2055-1010. Dostupné z: doi:10.1038/npjpcrm.2015.5

FLEURY CURADO, Thomaz, Arie OLIVEN, Luiz U. SENNES, Vsevolod Y. POLOTSKY, David EISELE a Alan R. SCHWARTZ, 2018. Neurostimulation Treatment of OSA. *Chest* [online]. ISSN 00123692. Dostupné z: doi:10.1016/j.chest.2018.08.1070

FOSTER, Gary D, Mark H SANDERS, Richard MILLMAN, Gary ZAMMIT, Kelley E BORRADAILE, Anne B NEWMAN, Thomas A WADDEN, David KELLEY, Rena R WING, F Xavier Pi SUNYER, Valerie DARCEY, Samuel T KUNA a SLEEP AHEAD RESEARCH GROUP, 2009. Obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes care* [online]. 32(6), 1017–9. ISSN 1935-5548. Dostupné z: doi:10.2337/dc08-1776

GAISL, Thomas, Daniel J. BRATTON a Malcolm KOHLER, 2015. *The impact of obstructive sleep apnoea on the aorta* [online]. 2015. ISSN 13993003. Dostupné z: doi:10.1183/09031936.00029315

HERZOG, Nina, Kamila JAUCH-CHARA, Franziska HYZY, Annkatrin RICHTER, Alexia FRIEDRICH, Christian BENEDICT a Kerstin M. OLTMANN, 2013. Selective slow wave sleep but not rapid eye movement sleep suppression impairs morning glucose tolerance in healthy men. *Psychoneuroendocrinology* [online]. ISSN 03064530. Dostupné z: doi:10.1016/j.psyneuen.2013.03.018

HOOTI, M. Al, D. JAJU a M. ABRI, 2014. CPAP acceptance and compliance in sleep apnea patients in Oman. *Sleep Medicine* [online]. ISSN 13899457. Dostupné z: doi:10.1016/j.sleep.2013.11.351

HRUBOS-STROM, Harald, Anna RANDBY, Silje K NAMTVEDT, Håvard A KRISTIANSEN, Gunnar EINVIK, Jūratėšaltytė BENTH, Virend K SOMERS, Inger H NORDHUS, Michael B RUSSELL, Toril DAMMEN, Torbjørn OMLAND, Kari J KVÆRNER, Namtvedt SK, Kristiansen HA, Gunnar EINVIK, Jūratėšaltytė BENTH, Somers VK, Nordhus IH a Russell MB, 2011. A Norwegian population-based study on the risk and prevalence of obstructive sleep apnea. The Akershus Sleep Apnea Project (ASAP). *Journal of sleep research* [online]. 20(1 Pt 2), 162–70. ISSN 1365-2869. Dostupné z: doi:10.1111/j.1365-2869.2010.00861.x

HUANG, J.-F., G.-P. CHEN, B.-Y. WANG, H.-S. XIE, J.-M. ZHAO, L.-H. WU, L.-D. CHEN a Q.-C. LIN, 2016. Assessment of Upper-Airway Configuration in Obstructive Sleep Apnea Syndrome With Computed Tomography Imaging During Muller Maneuver. *Respiratory Care* [online]. ISSN 0020-1324. Dostupné z: doi:10.4187/respcare.04669

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

IFTIKHAR, Imran H., Meena F. KHAN, Aneesa DAS a Ulysses J. MAGALANG, 2013. Meta-analysis: Continuous positive airway pressure improves insulin resistance in patients with sleep apnea without diabetes. *Annals of the American Thoracic Society* [online]. ISSN 23256621. Dostupné z: doi:10.1513/AnnalsATS.201209-081OC

JENNUM, Poul, Philip TØNNESEN, Rikke IBSEN a Jakob KJELLBERG, 2015. All-cause mortality from obstructive sleep apnea in male and female patients with and without continuous positive airway pressure treatment: a registry study with 10 years of follow-up. *Nature and science of sleep* [online]. **7**, 43–50. ISSN 1179-1608. Dostupné z: doi:10.2147/NSS.S75166

KARIMI, Mahssa, Jan HEDNER, Henrike HÄBEL, Olle NERMAN a Ludger GROTE, 2015. Sleep Apnea Related Risk of Motor Vehicle Accidents is Reduced by Continuous Positive Airway Pressure: Swedish Traffic Accident Registry Data. *Sleep* [online]. ISSN 0161-8105. Dostupné z: doi:10.5665/sleep.4486

KRIBBS, N B, A I PACK, L R KLINE, P L SMITH, A R SCHWARTZ, N M SCHUBERT, S REDLINE, J N HENRY, J E GETSY a D F DINGES, 1993. Objective measurement of patterns of nasal CPAP use by patients with obstructive sleep apnea. *The American review of respiratory disease* [online]. **147**(4), 887–895. ISSN 0003-0805 (Print). Dostupné z: doi:10.1164/ajrccm/147.4.887

KUNA, S T, 2010. Portable-monitor testing: an alternative strategy for managing patients with obstructive sleep apnea. *Respiratory Care*. ISSN 0020-1324.
L., Rezaie, Phillips D. a Khazaie H, 2018. Barriers to acceptance and adherence to continuous positive airway pressure therapy in patients with obstructive sleep apnea: A report from Kermanshah Province, Western Iran. *Patient Preference and Adherence* [online]. ISSN 1177-889X. Dostupné z: doi:http://dx.doi.org/10.2147/PPA.S165905

LAABAN, J-P, S DAENEN, D LÉGER, S PASCAL, V BAYON, G SLAMA a F ELGRABLY, 2009. Prevalence and predictive factors of sleep apnoea syndrome in type 2 diabetic patients. *Diabetes & metabolism* [online]. **35**(5), 372–7. ISSN 1878-1780. Dostupné z: doi:10.1016/j.diabet.2009.03.007

LAVIE, Lena, 2003. Obstructive sleep apnoea syndrome - an oxidative stress disorder. *Sleep medicine reviews*. **7**(1), 35–51. ISSN 1087-0792.

LEEMANS, Joke, Daniel RODENSTEIN, Jamila BOUSATA a Gimbada Benny MWENGE, 2018. Impact of purchasing the CPAP device on acceptance and long-term adherence: a Belgian model. *Acta Clinica Belgica: International Journal of Clinical and Laboratory Medicine* [online]. ISSN 22953337. Dostupné z: doi:10.1080/17843286.2017.1336294

LEONG, W B, F JADHAKHAN, S TAHERI, G N THOMAS a P ADAB, 2015. The Association between Obstructive Sleep Apnea on Diabetic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sleep*. **39**(2):301-8. Dostupné z: doi: 10.5665/sleep.5432.

LI, W., L. XIAO a J. HU, 2013. The Comparison of CPAP and Oral Appliances in Treatment of Patients With OSA: A Systematic Review and Meta-analysis. *Respiratory Care* [online]. ISSN 0020-1324. Dostupné z: doi:10.4187/respcare.02245

MACDONALD, Mary, James FANG, Steven D. PITTMAN, David P. WHITE a Atul MALHOTRA, 2008. The current prevalence of sleep disordered breathing in congestive heart failure patients treated with beta-blockers. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. ISSN 15509389.

MALHOTRA, Atul, Yaqi HUANG, Robert FOGEL, Stan LAZIC, Giora PILLAR, Marianna JAKAB, Ron KIKINIS a David P. WHITE, 2006. Aging influences on pharyngeal anatomy and physiology: the predisposition to pharyngeal collapse. *American Journal of Medicine* [online]. ISSN 00029343. Dostupné z: doi:10.1016/j.amjmed.2005.01.077

MALHOTRA, Raman K., Douglas B. KIRSCH, David A. KRISTO, Eric J. OLSON, Rashmi N. AURORA, Kelly A. CARDEN, Ronald D. CHERVIN, Jennifer L. MARTIN, Kannan RAMAR, Carol L. ROSEN, James A. ROWLEY a Ilene M. ROSEN, 2018. Polysomnography for Obstructive Sleep Apnea Should Include Arousal-Based Scoring: An American Academy of Sleep Medicine Position Statement. *Journal of Clinical Sleep Medicine* [online]. ISSN 15509397. Dostupné z: doi:10.5664/jcsm.7234

MARIN JM, CARRIZO SJ, VICENTE E, Agusti AG, 2005. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. **365**, 1046–53.

MARSHALL, Nathaniel S., Keith K.H. WONG, Stewart R.J. CULLEN, Matthew W. KNUIMAN a Ronald R. GRUNSTEIN, 2014. Sleep apnea and 20-year follow-up for all-cause mortality, stroke, and cancer incidence and mortality in the Busselton health study cohort. *Journal of Clinical Sleep Medicine* [online]. ISSN 15509397. Dostupné z: doi:10.5664/jcsm.3600

MARTÍNEZ-GARCÍA, Miguel-Angel, Francisco CAMPOS-RODRÍGUEZ, Pablo CATALÁN-SERRA, Juan-José SOLER-CATALUÑA, Carmen ALMEIDA-GONZALEZ, Ines DE LA CRUZ MORÓN, Joaquin DURÁN-CANTOLLA a Josep-Maria MONTSERRAT, 2012. Cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea in the elderly: role of long-term continuous positive airway pressure treatment: a

prospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med* [online]. **186**(9), 909–16. ISSN 1535-4970. Dostupné z: doi:10.1164/rccm.201203-0448OC

MCEVOY, R D, N A ANTIC, E HEELEY, Y LUO, Q OU, X ZHANG, O MEDIANO, R CHEN, L F DRAGER, Z LIU, G CHEN, B DU, N MCARDLE, S MUKHERJEE, M TRIPATHI, L BILLOT, Q LI, G LORENZI-FILHO, F BARBE, S REDLINE, J WANG, H ARIMA, B NEAL, D P WHITE, R R GRUNSTEIN, N ZHONG a C S ANDERSON, 2016. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea. *New England Journal of Medicine* [online]. ISSN 1533-4406. Dostupné z: doi:http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1606599

MEZZANOTTE, W. S., D. J. TANGEL a D. P. WHITE, 1992. Waking genioglossal electromyogram in sleep apnea patients versus normal controls (a neuromuscular compensatory mechanism). *Journal of Clinical Investigation* [online]. **89**(5), 1571–1579. ISSN 00219738. Dostupné z: doi:10.1172/JCII115751

MOKHLESI, Babak a Najib T. AYAS, 2016. Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea — Can CPAP Therapy SAVE Lives? *New England Journal of Medicine* [online]. **375**(10), 994–996. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMe1609704

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

PAMIDI, Sushmita a Esra TASALI, 2012. Obstructive Sleep Apnea and Type 2 Diabetes: Is There a Link? *Frontiers in Neurology* [online]. **3**. ISSN 1664-2295. Dostupné z: doi:10.3389/fneur.2012.00126

PAMIDI, Sushmita a Esra TASALI, 2016. Continuous Positive Airway Pressure for Improving Glycemic Control in Type 2 Diabetes: Where Do We Stand? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* [online]. ISSN 1073-449X. Dostupné z: doi:10.1164/rccm.201604-0698ed

PAMIDI, Sushmita, Kristen WROBLEWSKI, Magdalena STEPIEN, Khalid SHARIF-SIDI, Jennifer KILKUS, Harry WHITMORE a Esra TASALI, 2015. Eight Hours of Nightly Continuous Positive Airway Pressure Treatment of Obstructive Sleep Apnea Improves Glucose Metabolism in Patients with Prediabetes. A Randomized Controlled Trial. *American journal of respiratory and critical care medicine* [online]. **192**(1), 96–105. ISSN 1535-4970. Dostupné z: doi:10.1164/rccm.201408-1564OC

PASNOOR, Mamatha, Mazen M. DIMACHKIE a Richard J. BAROHN, 2013. *Cryptogenic sensory polyneuropathy* [online]. 2013. ISSN 07338619. Dostupné z: doi:10.1016/j.ncl.2013.01.008

PI, Jingbo, Yushi BAI, Qiang ZHANG, Victoria WONG, Lisa M. FLOERING, Kiefer DANIEL, Jeffrey M. REECE, Jude T. DEENEY, Melvin E. ANDERSEN, Barbara E. CORKEY a Sheila COLLINS, 2007. Reactive oxygen species as a signal

in glucose-stimulated insulin secretion. *Diabetes* [online]. ISSN 00121797. Dostupné z: doi:10.2337/db06-1601

PUNJABI, Naresh M, 2008. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proceedings of the American Thoracic Society* [online]. 5(2), 136–43. ISSN 1546-3222. Dostupné z: doi:10.1513/pats.200709-155MG

PUNJABI, Naresh M, Brian S CAFFO, James L GOODWIN, Daniel J GOTTLIEB, Anne B NEWMAN, George T O'CONNOR, David M RAPOPORT, Susan REDLINE, Helaine E RESNICK, John A ROBBINS, Eyal SHAHAR, Mark L UNRUH a Jonathan M SAMET, 2009. Sleep-disordered breathing and mortality: A prospective cohort study. *PLoS Medicine* [online]. 6(8), e1000132. ISSN 15491277. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pmed.1000132

RESNICK, Helaine E, Susan REDLINE, Eyal SHAHAR, Adele GILPIN, Anne NEWMAN, Robert WALTER, Gordon a EWY, Barbara V HOWARD a Naresh M PUNJABI, 2003. Diabetes and sleep disturbances: findings from the Sleep Heart Health Study. *Diabetes care* [online]. 26(3), 702–9. ISSN 0149-5992. Dostupné z: doi:10.2337/diacare.26.3.702

ROBERTSON, R. Paul, Jamie HARMON, Phuong Oanh T. TRAN a Vincent POITOUT, 2004. β -Cell Glucose Toxicity, Lipotoxicity, and Chronic Oxidative Stress in Type 2 Diabetes. In: *Diabetes* [online]. ISBN 0012-1797 (Print)r0012-1797 (Linking). Dostupné z: doi:10.2337/diabetes.53.2007.s119

ROTENBERG, Brian W., Dorian MURARIU a Kenny P. PANG, 2016. Trends in CPAP adherence over twenty years of data collection: a flattened curve. *Journal of Otolaryngology - Head & Neck Surgery* [online]. 45(1), 43. ISSN 1916-0216. Dostupné z: doi:10.1186/s40463-016-0156-0

RYAN, S, C T TAYLOR a W T MCNICHOLAS, 2009. Systemic inflammation: a key factor in the pathogenesis of cardiovascular complications in obstructive sleep apnoea syndrome? *Postgraduate Medical Journal* [online]. ISSN 0032-5473. Dostupné z: doi:10.1136/thx.2008.105577

RYAN, Silke, 2017. *Adipose tissue inflammation by intermittent hypoxia: mechanistic link between obstructive sleep apnoea and metabolic dysfunction* [online]. 2017. ISSN 14697793. Dostupné z: doi:10.1113/JP273312

SALGIN, Burak, Ken K. ONG, Ajay THANKAMONY, Pauline EMMETT, Nick J. WAREHAM a David B. DUNGER, 2012. Higher fasting plasma free fatty acid levels are associated with lower insulin secretion in children and adults and a higher incidence of type 2 diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* [online]. ISSN 0021972X. Dostupné z: doi:10.1210/jc.2012-1428

SCHOCH, Otto D., Florent BATY, Jolanda NIEDERMANN, Jochen J. RÜDIGER a Martin H. BRUTSCHE, 2014. Baseline predictors of adherence to positive airway pressure therapy for sleep apnea: A 10-year single-center observational cohort study. *Respiration* [online]. ISSN 00257931. Dostupné z: doi:10.1159/000354186

SENARATNA, Chamara V., Jennifer L. PERRET, Caroline J. LODGE, Adrian J.

LOWE, Brittany E. CAMPBELL, Melanie C. MATHESON, Garun S. HAMILTON a Shyamali C. DHARMAGE, 2017. *Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review* [online]. 2017. ISBN 1087-0792. Dostupné z: doi:10.1016/j.smrv.2016.07.002

SHAHAR, E, C W WHITNEY, S REDLINE, E T LEE, A B NEWMAN, Nieto F JAVIER, G T O'CONNOR, L L BOLAND, J E SCHWARTZ a J M SAMET, 2001. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* **163**(1073–449X (Print)), 19–25.

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

SIMOU, Evangelia, John BRITTON a Jo LEONARDI-BEE, 2018. Alcohol and the risk of sleep apnoea: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine* [online]. ISSN 18785506. Dostupné z: doi:10.1016/j.sleep.2017.12.005

ŠKRHA, Jan, 2011. Patogeneze diabetes mellitus 1. a 2. typu v roce 2011 – jednotící model poruchy glykoregulace. *Vnitřní Lék.* **57**(11), 949–953.

STAMATAKIS, K A a N M PUNJABI, 2010. Effects of sleep fragmentation on glucose metabolism in normal subjects. *Chest.* **137**(1931-3543 (Electronic)), 95–101.
STARE, Janez a Delphine MAUCORT-BOULCH, 2016. Odds ratio, hazard ratio and relative risk. *Metodoloski Zvezki.* ISSN 18540031.

TAHRANI, Abd A., 2017. *Obstructive sleep apnoea in diabetes: Does it matter?* [online]. 2017. ISSN 17528984. Dostupné z: doi:10.1177/1479164117714397

TAHRANI, Abd A., Asad ALI, Neil T. RAYMOND, Safia BEGUM, Kiran DUBB, Quratulain ALTAF, Milan K. PIYA, Anthony H. BARNETT a Martin J. STEVENS, 2013. Obstructive sleep apnea and diabetic nephropathy: A cohort study. *Diabetes Care* [online]. **36**(11), 3718–3725. ISSN 01495992. Dostupné z: doi:10.2337/dc13-0450

TAHRANI, Abd A., Asad ALI, Neil T. RAYMOND, Safia BEGUM, Kiran DUBB, Shanaz MUGHAL, Biju JOSE, Milan K. PIYA, Anthony H. BARNETT a Martin J. STEVENS, 2012. Obstructive sleep apnea and diabetic neuropathy: A novel association in patients with type 2 diabetes. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* [online]. **186**(5), 434–441. ISSN 1073449X. Dostupné z: doi:10.1164/rccm.201112-2135OC

TAN, Kathryn C.B., Wing Sun CHOW, Jamie C.M. LAM, Bing LAM, Richard BUCALA, John BETTERIDGE a Mary S.M. IP, 2006. Advanced glycation endproducts in nondiabetic patients with obstructive sleep apnea. *Sleep* [online]. ISSN 01618105. Dostupné z: doi:10.1093/sleep/29.3.329

TARASIUK, Ariel, Gally REZNOR, Sari GREENBERG-DOTAN a Haim REUVENI, 2012. Financial incentive increases CPAP acceptance in patients from low socioeconomic background. *PLoS ONE* [online]. ISSN 19326203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0033178

TASALI, E., R. LEPROULT, D. A. EHRMANN a E. VAN CAUTER, 2008. Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [online]. ISSN 0027-8424. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.0706446105

TREGEAR, Stephen, James RESTON, Karen SCHOELLES a Barbara PHILLIPS, 2009. *Obstructive sleep apnea and risk of motor vehicle crash: Systematic review and meta-analysis* [online]. 2009. ISBN 1550-9389 (Print)r1550-9389 (Linking). Dostupné z: doi:10.1093/annonc/mdi395

TURCOTTE, Lorraine P a Jonathan S FISHER, 2008. Skeletal Muscle Insulin Resistance: Roles of Fatty Acid Metabolism and Exercise. *Physical Therapy* [online]. ISSN 0031-9023. Dostupné z: doi:10.2522/ptj.20080018

UZIS, 2018. *ZDRAVOTNICTVÍ ČR: Stručný přehled činnosti oboru diabetologie a endokrinologie za období 2007–2017 NZIS REPORT č. K/1 (08/2018)* [online]. [vid. 2019-03-16]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/category/tematicke-rady/zdravotnicka-statistika/diabetologie-pece-diabetiky>

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

WANG, Ping-Ping, Mei-Hua SHE, Ping-Ping HE, Wu-Jun CHEN, Moshe LAUDON, Xuan-Xuan XU a Wei-Dong YIN, 2013. Piromelatine decreases triglyceride accumulation in insulin resistant 3T3-L1 adipocytes: role of ATGL and HSL. *Biochimie* [online]. **95**(8), 1650–4. ISSN 1638-6183. Dostupné z: doi:10.1016/j.biochi.2013.05.005

WEAVER, T E a R R GRUNSTEIN, 2008. Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proc.Am.Thorac.Soc.* 5(2),173-8. Dostupné z: doi: 10.1513/pats.200708-119MG.

WEAVER, Terri E., Nancy Barone KRIBBS, Allan I. PACK, Lewis R. KLINE, Deepak K. CHUGH, Greg MAISLIN, Philip L. SMITH, Alan R. SCHWARTZ, Norman M. SCHUBERT, Kelly A. GILLEN a David F. DINGES, 1997. Night-to-night variability in CPAP use over the first three months of treatment. *Sleep* [online]. ISSN 01618105. Dostupné z: doi:10.1093/sleep/20.4.278

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

WEST, Sophie D., Benjamin PRUDON, Joan HUGHES, Rajen GUPTA, Seid B. MOHAMMED, Stephen GERRY a John R. STRADLING, 2018. Continuous positive airway pressure effect on visual acuity in patients with type 2 diabetes and obstructive sleep apnoea: a multicentre randomised controlled trial. *European Respiratory Journal* [online]. **52**(4), 1801177. ISSN 0903-1936. Dostupné z: doi:10.1183/13993003.01177-2018

WETTER, David W., Terry B. YOUNG, Thomas R. BIDWELL, M. Safwan BADR a Mari PALTA, 1994. Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. *Archives of Internal Medicine* [online]. ISSN 15383679. Dostupné z: doi:10.1001/archinte.1994.00420190121014

WHEATON, Anne G., Geraldine S. PERRY, Daniel P. CHAPMAN a Janet B. CROFT, 2012. Sleep Disordered Breathing and Depression among U.S. Adults: National Health and Nutrition Examination Survey, 2005-2008. *Sleep* [online]. **35**(4), 461–467. ISSN 0161-8105. Dostupné z: doi:10.5665/sleep.1724

YE, Lichuan, Grace W. PIEN, Sarah J. RATCLIFFE, Erla BJÖRNSDOTTIR, Erna Sif ARNARDOTTIR, Allan I. PACK, Bryndis BENEDIKTSDOTTIR a Thorarinn GISLASON, 2014. The different clinical faces of obstructive sleep apnoea: A cluster analysis. *European Respiratory Journal* [online]. ISSN 13993003. Dostupné z: doi:10.1183/09031936.00032314

YOUNG, T, L EVANS, L FINN a M PALTA, 1997. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep*. **20**(9), 705–706. ISSN 0161-8105.

YOUNG, T, M PALTA, J DEMPSEY, J SKATRUD, S WEBER a S BADR, 1993. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *The new England journal of medicine*. **328**(17), 1230–1232.

YOUNG, Terry, Laurel FINN, Paul E. PEPPARD, Mariana SZKLO-COXE, Diane AUSTIN, F. Javier NIETO, Robin STUBBS a K. Mae HLA, 2008. Sleep Disordered Breathing and Mortality: Eighteen-Year Follow-up of the Wisconsin Sleep Cohort. *Sleep* [online]. **31**(8), 1071–1078. ISSN 0161-8105. Dostupné z: doi:10.1016/S8756-3452(08)79181-3

YOUSSEF, Irini, Haroon KAMRAN, Mena YACOUB, Nirav PATEL, Clive GOULBOURNE, Shweta KUMAR, Jesse KANE, Haley HOFFNER, Moro SALIFU a Samy I MCFARLANE, 2018. Obstructive Sleep Apnea as a Risk Factor for Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *Journal of Sleep Disorders & Therapy* [online]. ISSN 21670277. Dostupné z: doi:10.4172/2167-0277.1000282

YUMINO, Dai, Hanqiao WANG, John S. FLORAS, Gary E. NEWTON, Susanna MAK, Pimon RUTTANAUMPAWAN, John D. PARKER a T. Douglas BRADLEY, 2009. Prevalence and Physiological Predictors of Sleep Apnea in Patients With Heart Failure and Systolic Dysfunction. *Journal of Cardiac Failure* [online]. ISSN 10719164. Dostupné z: doi:10.1016/j.cardfail.2008.11.015

ZAMARRÓN, Carlos, Luis VALDÉS CUADRADO a Rodolfo ALVAREZ-SALA, 2013. Pathophysiologic mechanisms of cardiovascular disease in obstructive sleep apnea syndrome. *Pulmonary medicine* [online]. ISSN 2090-1836. Dostupné z: doi:10.1155/2013/521087

ZHU, Zhenliu, Fengying ZHANG, Yunxia LIU, Shuqin YANG, Chunting LI, Qingliang NIU a Jinming NIU, 2017. *Relationship of Obstructive Sleep Apnoea with Diabetic Retinopathy: A Meta-Analysis* [online]. 2017. ISSN 23146141. Dostupné z: doi:10.1155/2017/4737064

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 for Obstructive Sleep Apnea in a Type 2 Diabetes Population — 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

Přílohy

Příloha 1

Berlínský dotazník

Netzer et al. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. Ann Intern Med. 1999 Oct 5;131(7):485-91

Kategorie 1

1. Chrápáte?

- a. Ano
- b. Ne
- c. Nevím

Pokud chrápáte:

2. Jak hlasité je Vaše chrápání:

- a. Slabší než běžný hovor
- b. Hlasité jako běžný hovor
- c. Hlasitější než běžný hovor
- d. Velmi hlasité – slyšitelné ve vedlejší místnosti

3. Jak často chrápáte?

- a. Téměř každý den
- b. 3 – 4 x za týden
- c. 1 – 2 x za týden
- d. 1 – 2 x za měsíc
- e. Nikdy nebo téměř nikdy

4. Obtěžuje Vaše chrápání ostatní osoby?

- a. Ano
- b. Ne
- c. Nevím

5. Všiml si někdo, že se Vám během spánku zastavuje dýchání?

- a. Téměř každý den
- b. 3 – 4 x za týden
- c. 1 – 2 x za týden
- d. 1 – 2 x za měsíc
- e. Nikdy nebo téměř nikdy

Kategorie 2

6. Jak často se cítíte unaven/a nebo vyčerpan/a po spánku?

- a. Téměř každý den
- b. 3 – 4 x za týden
- c. 1 – 2 x za týden
- d. 1 – 2 x za měsíc
- e. Nikdy nebo téměř nikdy

7. Jak často se cítíte unaven/a nebo vyčerpán/a nebo se necítíte „ve své kůži“ během dne (nebo v době bdělosti)?

- a. Téměř každý den
- b. 3 – 4 x za týden
- c. 1 – 2 x za týden
- d. 1 – 2 x za měsíc
- e. Nikdy nebo téměř nikdy

8. Usnul/a jste někdy nebo klímal/a při řízení automobilu?

- a. Ano
- b. Ne

Pokud ano:

9. Jak často se to stává?

- a. Téměř každý den
- b. 3 – 4 x za týden
- c. 1 – 2 x za týden
- d. 1 – 2 x za měsíc
- e. Nikdy nebo téměř nikdy

Kategorie 3

10. Máte vysoký krevní tlak nebo berete léky na vysoký krevní tlak?

- a. Ano
- b. Ne
- c. Nevím

11. Váha, výška, BMI pacienta (kg/m²)

Skórování:

Kategorie 1 je pozitivní pokud je celkové skóre 2 nebo více bodů:

- Otázka č. 1 – odpověď “Ano” 1 bod
- Otázka č. 2 – odpověď “a” nebo “b” 1 bod
- Otázka č. 3 – odpověď “a” nebo “b” 1 bod
- Otázka č. 4 – odpověď “Ano” 1 bod
- Otázka č. 5 – odpověď “a” nebo “b” 1 bod

Kategorie 2 je pozitivní pokud je celkové skóre 2 nebo více bodů:

- Otázka č. 6 – odpověď “a” nebo “b” 1 bod
- Otázka č. 7 – odpověď “a” nebo “b” 1 bod
- Otázka č. 8 – odpověď “Ano” 1 bod
- (otázka č. 9 je pouze informativní)

Kategorie 3 je pozitivní pokud je odpověď na otázku č. 10 “Ano” nebo pokud má pacient BMI vyšší než 30kg/m²

Vysoké riziko OSA: dvě nebo všechny tři kategorie jsou pozitivní

Nízké riziko OSA: pozitivní je jedna kategorie nebo není pozitivní žádná kategorie

Příloha 2

STOP dotazník

Chung F. et al. , STOP Questionnaire. A Tool to Screen Patients for Obstructive Sleep Apnea Anesthesiology 2008; 108:812-21, doi:10.1097/ALN.0b013e31816d83e4

1. Chrápání (Snoring)

Chrápete hlasitě (hlasitěji než je běžná mluva nebo že je možno chrápání slyšet přes zavřené dveře)?

ANO NE

2. Únava (Tiredness)

Cítíte se často unaven(a) nebo ospalý(á) během dne?

ANO NE

3. Zástava dechu ve spánku (Observed apnea)

Řekl vám někdo, že jste ve spánku přestal(a) dýchat (zastavil se Vám na chvíli dech)?

ANO NE

4. Byl vám někdy zjištěn **vysoký krevní tlak** nebo berete léky na vysoký krevní tlak? (blood Pressure)

ANO NE

Skórování:

Vysoké riziko OSA: odpověď "ANO" na dvě nebo více otázek

Nízké riziko OSA: odpověď "ANO" na méně než dvě otázky

Příloha 3

STOP-Bang dotazník

*Chung F. et al. , High STOP-Bang score indicates a high probability of obstructive sleep apnoea
Br J Anaesth. May 2012; 108(5):768-775, doi: 1093/bja/aes022*

1. Chrápání (Snoring)

Chrápete hlasitě (hlasitěji než je běžná mluva nebo že je možno chrápání slyšet přes zavřené dveře)?

ANO NE

2. Únava (Tiredness)

Cítíte se často unaven(a) nebo ospalý(á) během dne?

ANO NE

3. Zástava dechu ve spánku (Observed apnea)

Řekl vám někdo, že jste ve spánku přestal(a) dýchat (zastavil se Vám na chvíli dech)?

ANO NE

4. Byl vám někdy zjištěn **vysoký krevní tlak** (> 140/90) nebo berete léky na vysoký krevní tlak? (blood Pressure)

ANO NE

5. Je Váš **BMI > 35kg/m²** (BMI)

ANO NE

5. Jste **starší než 50 let?** (Age)

ANO NE

6. Je **obvod Vašeho krku** větší než 40 cm? (Neck)

ANO NE

7. Jste **mužského** pohlaví? (Gender)

ANO NE

Skórování:

Vysoké riziko OSA:

odpověď "ANO" na tři nebo více otázek / alternativně na 5 nebo více otázek

Nízké riziko OSA:

odpověď "ANO" na méně než tři otázky / alternativně na méně než 5 otázek

Příloha 4

Epworthská škála spavosti

Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. 1991. Sleep 14 (6): 540–5

Dřímáte nebo usínáte v situacích popsaných níže?

Poznámka: nejedná se o pocit únavy, ale o dřímání nebo spánek.

Tato otázka se týká Vašeho **běžného** života v poslední době (ne během pobytu v nemocnici). Jestliže jste následující situace neprožil/a, zkuste si představit, jak by Vás mohly ovlivnit.

Vyberte nejvhodnější odpověď ke každé situaci uvedené níže:

- 0 = nikdy bych nedřímал(a)/neusínal(a)
- 1 = slabá pravděpodobnost dřímoty/spánku
- 2 = střední pravděpodobnost dřímoty/spánku
- 3 = značná pravděpodobnost dřímoty/spánku

Situace:

- | | | | | |
|--|---|---|---|---|
| 1. Při četbě vsedě | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 2. Při sledování televize | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 3. Při nečinném sezení na veřejném místě (v kině, na schůzi) | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 4. Při hodinové jízdě v autě (bez přestávky) jako spolujezdec | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 5. Při ležení – odpočinku po obědě, když to okolnosti dovolují | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 6. Při rozhovoru vsedě | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 7. Vsedě, v klidu, po obědě bez alkoholu | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 8. V automobilu stojícím několik minut v dopravní zácpě | 0 | 1 | 2 | 3 |

Příloha 5 – 7

Publikace, které jsou podkladem dizertace.



The Clinical Impact of Systematic Screening for Obstructive Sleep Apnea in a Type 2 Diabetes Population—Adherence to the Screening-Diagnostic Process and the Acceptance and Adherence to the CPAP Therapy Compared to Regular Sleep Clinic Patients

Katerina Westlake^{1,2,3}, Veronika Dostalova^{4,5,6}, Andrea Plihalova^{1,3}, Martin Pretl^{4,5} and Jan Polak^{1,3*}

¹ Second Internal Medicine Department, Vinohrady Teaching Hospital, Prague, Czechia, ² Diabetology Practice Diabetologie Praha, Prague, Czechia, ³ Department of Pathophysiology, Third Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czechia, ⁴ Neurology and Sleep Laboratory, INSPAMED, Ltd., Prague, Czechia, ⁵ Institute of Sleep Medicine, Prague, Czechia, ⁶ Diamant Neuropsychology Laboratory, Department of Neurology and Centre of Clinical Neuroscience, First Faculty of Medicine and General University Hospital in Prague, Charles University, Prague, Czechia

OPEN ACCESS

Edited by:

Mohamed Abu-Farha,
Dasman Diabetes Institute, Kuwait

Reviewed by:

Javier Ena,
Hospital Marina Baixa, Spain
Zhichao Feng,
Albert Einstein College of Medicine,
United States

*Correspondence:

Jan Polak
jan.polak@f3.cuni.cz

Specialty section:

This article was submitted to
Diabetes,
a section of the journal
Frontiers in Endocrinology

Received: 21 September 2018

Accepted: 12 November 2018

Published: 29 November 2018

Citation:

Westlake K, Dostalova V, Plihalova A, Pretl M and Polak J (2018) The Clinical Impact of Systematic Screening for Obstructive Sleep Apnea in a Type 2 Diabetes Population—Adherence to the Screening-Diagnostic Process and the Acceptance and Adherence to the CPAP Therapy Compared to Regular Sleep Clinic Patients. *Front. Endocrinol.* 9:714. doi: 10.3389/fendo.2018.00714

Obstructive sleep apnea (OSA) is a common disorder in Type 2 diabetes (T2D) patients further increasing their already high cardiovascular risk. As T2D patients typically not report OSA symptoms, systematic screening for OSA in this population is warranted. We aimed to determine the readiness of T2D patients to undergo screening and to compare their adherence to continuous positive airway pressure (CPAP) therapy with “regular” sleep clinic patients who typically seek medical advice on their own initiative. We therefore recruited 494 consecutive T2D patients and offered them OSA screening using home sleep monitoring (type IV device). All participants in high risk of moderate-to-severe OSA were recommended home sleep apnea testing (HSAT) followed by CPAP therapy. Patients were followed-up for 12 months and outcomes compared to 228 consecutive sleep clinic patients undergoing HSAT. Among 307 screened T2D patients, 94 (31%) were identified at high risk of moderate-to-severe OSA. Subsequently, 54 patients underwent HSAT, 51 were recommended, and 38 patients initiated CPAP (acceptance 75%). Among 228 sleep clinic patients, 92 (40%) were recommended and 74 patients initiated CPAP (acceptance 80%). After 1 year, 15 (39%) T2D and 29 (39%) sleep clinic patients showed good CPAP adherence (use ≥ 4 h/night $\geq 70\%$ nights). In conclusion, 20 T2D patients needed to be screened in order to obtain one successfully treated patient. OSA screening in T2D patients identified 31% with moderate-to-severe OSA. Once diagnosed, their CPAP acceptance and adherence did not differ from sleep clinic patients. However, the reasons for the high dropout during the screening-diagnostic process impacting the overall success of the screening program need to be identified and addressed.

Keywords: sleep apnea, diabetes, screening, CPAP acceptance, CPAP adherence

INTRODUCTION

Obstructive sleep apnea (OSA) is a common treatable disorder known to increase cardiovascular mortality (1–3). Even though the consequences of untreated OSA are severe, the majority of patients (~90%) with sleep apnea are not aware of their condition (4). Unawareness of OSA is concerning in the general population, where OSA affects 5–10% of people and even more so in a Type 2 diabetes population where the patients already are in a high risk of cardiovascular mortality due to diabetes and where the prevalence of OSA is particularly high reaching 60–80% (5–8). A number of studies also demonstrated an association between OSA, insulin resistance and impaired glucose tolerance showing that treatment of OSA may improve insulin sensitivity in patients with diabetes and pre-diabetes (9–11) although improvement of glucose control was not proved by randomized study in relatively well-controlled Type 2 diabetes patients (12). Furthermore, OSA is independently associated with diabetes-related microvascular complications—diabetic retinopathy and peripheral neuropathy which makes recognition and timely treatment of OSA in this population even more appealing (13, 14).

Given the impact of unrecognized and therefore untreated OSA in Type 2 diabetes patients, the International Diabetes Federation recommends screening Type 2 diabetes patients for OSA (15). As the screening questionnaires were shown to be inaccurate, having both low sensitivity and specificity, home sleep monitoring was suggested as an optimal tool to screen for OSA in a population of Type 2 diabetes patients (7, 16). Previously, we observed that OSA screening identified ~30% of Type 2 diabetes patients in high risk of moderate-to-severe OSA which confirms previously published data (5–8). These patients subsequently need to be diagnosed by a home or laboratory-based sleep study and referred to CPAP treatment when appropriate. As the major goal of systematic OSA screening is to ultimately improve quality of life and reduce morbidity and mortality, adherence to the whole process including screening, diagnosis and CPAP therapy represents a key factor determining its overall success.

Even though the consequences of untreated OSA and health benefits of CPAP are well-known and are easy to explain to patients, sleeping with a CPAP mask might present the patient with both psychological and physical discomfort. CPAP treatment requires a high degree of patient cooperation which becomes even more pronounced in screening-eligible Type 2 diabetes patients who were hitherto unaware of an additional health problem or did not consider OSA symptoms to be significant enough to, seek medical help and, in this case, were simply asked to follow their doctor's advice. Low CPAP acceptance and adherence is an ongoing challenge despite efforts to improve patient comfort and support, ranging from 25 to 73% (17–23) even in a sleep clinic population where the treatment usually comes as a follow up to a patient reported health issue. Data on patients approached through systematic screening are very limited (24, 25). So far, the adherence of patients with Type 2 diabetes to CPAP was typically observed if they also happened to be part of a sleep clinic population. Their attitudes to OSA screening, diagnosis and CPAP treatment when screened for OSA

solely as a result of their doctor's initiative remain only partially elucidated (25).

In this study we hypothesized that Type 2 diabetes patients will show markedly lower acceptance and adherence to CPAP therapy as the OSA diagnosis resulted from a systematic screening performed in subjects who did not seek health care specialist for OSA related symptoms, in contrast to sleep clinic patients, who started CPAP treatment because they actively approached sleep physician. Additionally, we aimed to provide real-life data on the suitability, effectiveness and outcomes of systematic OSA screening in Type 2 diabetes patients by determining the adherence of patients with Type 2 diabetes to the systematic screening-diagnosis-therapy process in an outpatient clinics.

MATERIALS AND METHODS

Study of Type 2 Diabetes Patients

Subjects

Subjects were recruited in diabetes care outpatient clinics providing routine care to unselected patients with diabetes located in Prague, Czech Republic between March 2014 and March 2015. In total, 494 consecutive patients fulfilled the inclusion criteria—diagnosis of Type 2 diabetes mellitus and age 18–80 years. Eleven patients were subsequently excluded due to unstable psychiatric disorders (5 patients) or already diagnosed OSA (6 patients) resulting in 483 subjects included in the study.

Study Protocol—OSA Screening, Diagnosis and Therapy

During regular scheduled visits (regular diabetes care), a physician educated all the subjects about OSA and the health risks associated with OSA as well as about the treatment options. At the same time, OSA screening by home sleep monitoring was offered in the form of a type IV device (ApneaLink, ResMed, San Diego, CA, United States) that recorded hemoglobin saturation, heart rate and nasal airflow during sleep. The respiratory event index (REI) was determined and subjects were stratified into low or high risk (REI \geq 15) for the presence of moderate-to-severe OSA. Patients in the high-risk group were referred to a sleep clinic for a diagnostic home sleep study using a portable sleep monitor that recorded hemoglobin saturation, heart rate, nasal airflow, chest and abdominal respiratory effort and ECG (Nox T3, Nox Medical, Reykjavik, Iceland). Subsequently, patients with confirmed moderate-to-severe OSA were offered CPAP treatment according to AASM guidelines in an outpatient sleep center (Inspamed Prague, Czechia).

Study of Sleep Clinic Patients

Subjects and Study Protocol

The collaborating outpatient sleep center (Inspamed, Prague, Czechia) retrospectively included 252 consecutive patients who underwent diagnostic home sleep study in 2014 and were 18–80 years old. Subsequently, 24 patients were excluded for previous experience with OSA diagnosis or CPAP therapy, leading to 228 patients being evaluated in the study. Patients with moderate-to-severe OSA defined as REI \geq 15 (none of them treated for diabetes) were offered CPAP treatment according to AASM

guidelines. This study was carried out in accordance with the recommendations of the Ethical Committee of the Third Faculty of Medicine, Charles University, Prague with written informed consent from all subjects. All subjects gave written informed consent in accordance with the Declaration of Helsinki. The protocol was approved by the Ethical Committee of the Third Faculty of Medicine, Charles University, Prague.

Determination of Acceptance and Adherence

CPAP usage data of both, Type 2 diabetes and sleep clinic patients were analyzed at 3 and 12 months after establishing optimal mask fit, treatment pressure and regime (titration). Acceptance was defined as the patient's agreement to CPAP therapy after titration. Adherence was assessed using reports downloaded from CPAP machines. Patients using CPAP ≥ 4 h per $\geq 70\%$ of nights were considered having "Good" adherence, while lower CPAP usage was considered as "Poor" adherence.

Sleep Study Protocol

OSA Screening Study

Screening for the presence of OSA was performed using a type IV device (ApneaLink, ResMed, San Diego, CA, United States) that recorded hemoglobin saturation, heart rate and nasal airflow during sleep in a home setting. Subjects were instructed to set-up the device and keep regular sleep habits. Support in the form of a non-stop phone help-line was established and the devices were returned to investigators the next morning. Automatic scoring of respiratory events with a 4% desaturation threshold was performed, apneas defined as a $\geq 90\%$ reduction in airflow for at least 10 s and hypopneas defined as a $\geq 30\%$ reduction in airflow for at least 10 s together with hemoglobin desaturation of $\geq 4\%$. Patients with REI ≥ 15 were considered as being at high risk of moderate-to-severe OSA. For 13 patients the oxygen desaturation index (ODI) was used due to a poor airflow signal.

Diagnostic Sleep Study

Sleep recordings were performed using a type III device that recorded hemoglobin saturation, heart rate, nasal airflow, ECG, chest and abdominal respiratory efforts (Nox T3, Nox Medical, Reykjavik, Iceland) in a home setting. The recordings were evaluated by a board-certified sleep medicine physician according to AASM criteria (apnea defined by a $\geq 90\%$ reduction in airflow for at least 10 s and hypopnea defined as a $\geq 30\%$ reduction in airflow for at least 10 s together with $\geq 4\%$ desaturation). Patients with moderate-to-severe OSA (REI ≥ 15) were recommended to initiate CPAP treatment.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using Prizm 5 for Windows Software (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, United States). Differences in anthropometrical parameters between the patient groups were analyzed using a *T*-test and differences in frequencies were analyzed using a Chi-Square test. Data are presented as mean \pm SEM, counts or proportions (%). Statistical significance was set to $p < 0.05$.

RESULTS

OSA Screening Outcomes in Type 2 Diabetes Patients

Out of 483 consecutive Type 2 diabetes patients who fulfilled the inclusion criteria, 321 patients consented to undergo OSA screening, resulting in 307 analyzed sleep recordings of an acceptable quality. Among successfully screened patients, 31% (63 men and 31 women) were identified as being in a high risk of moderate-to-severe OSA and thus invited for a diagnostic sleep study. However, such a sleep study was performed for only 60% of them due to the unwillingness of patients to further continue with the diagnostic process (Figure 1).

The Type 2 diabetes patients who accepted the diagnostic home sleep apnea testing (HSAT) were characterized by 42% higher REI (32.6 ± 2.4 vs. 22.9 ± 1.5 , $p < 0.05$) and a 49% higher score in Epworth sleepiness scale (7.6 ± 0.6 vs. 5.1 ± 0.5 , $p < 0.05$) than the Type 2 diabetes patients who declined HSAT. No differences in anthropometric and demographic parameters or associated comorbidities were observed (Table 1).

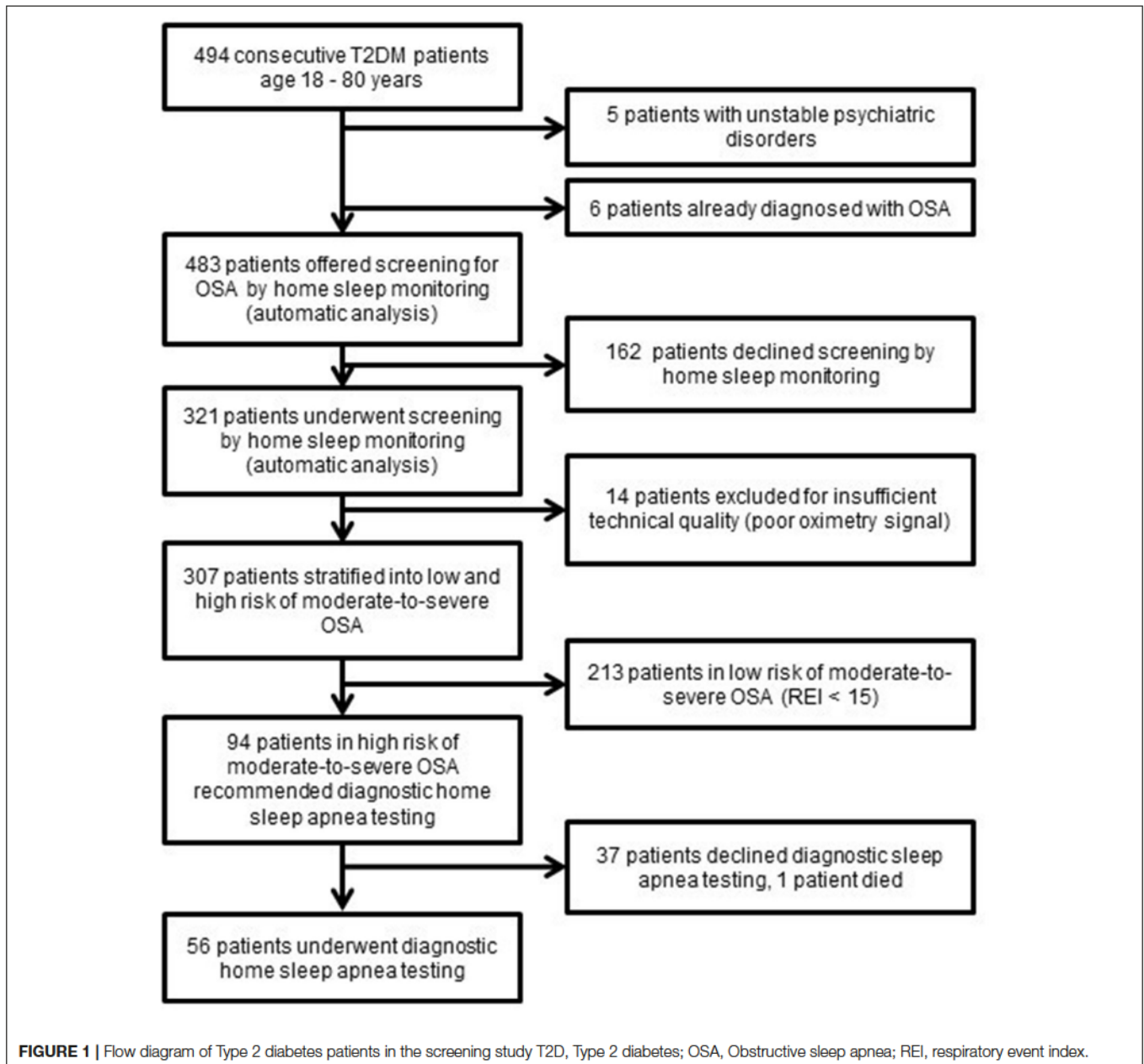
CPAP Acceptance and Adherence in Type 2 Diabetes and Sleep Clinic Patients

Based on the results of home sleep apnea testing, 51 Type 2 diabetes patients were recommended to initiate CPAP treatment. However, 13 patients dropped out before or during the CPAP titration, resulting in a CPAP acceptance rate of 75% (38 treated patients). A similar acceptance rate of 80% ($p > 0.05$) was observed in sleep clinic patients—74 patients were treated out of 92 patients recommended for CPAP (Figure 2).

Type 2 diabetes patients who were recommended to initiate the CPAP treatment were, in comparison to sleep clinic patients who received same recommendation, older (64.4 ± 1.3 vs. 52.3 ± 1.4 , $p < 0.05$), had a lower score in the Epworth sleepiness scale (7.7 ± 0.7 vs. 10.3 ± 0.7), and they were more frequently treated for hypertension and dyslipidemia. There were no significant differences in REI and time spent in saturation $< 90\%$ between the Type 2 diabetes and the sleep clinic patients who were recommended CPAP (Table 2).

Sleep clinic patients who accepted CPAP exhibited more severe OSA than patients not accepting CPAP (REI 46.0 ± 2.4 vs. 24.8 ± 2.5 , $p < 0.05$). This difference was not observed in Type 2 diabetes patients accepting and not accepting CPAP (REI 40.8 ± 3.0 vs. 36.3 ± 3.7 , $p > 0.05$), where some patients with lower REI determined by screening had already declined diagnostic home sleep apnea testing. Hypoxic exposure evaluated by time spent at saturation $< 90\%$ correlated with CPAP acceptance in both Type 2 diabetes and sleep clinic patients (Table 2).

The CPAP recordings obtained after a 1-year follow-up showed "good" adherence to CPAP treatment defined as CPAP usage ≥ 4 h in \geq than 70% of nights in 15 out of 38 Type 2 diabetes patients and 29 out of 74 sleep clinic patients who initiated CPAP treatment resulting in a 39% adherence rate in both groups (Table 3). A comparison of patients with "good" adherence and "poor" adherence to CPAP revealed that sleep clinic patients with "good" adherence were characterized by a higher REI and a longer time spent in saturation $< 90\%$, while



no differences in sleep variables and anthropometric parameters were observed between Type 2 diabetes patients with good and poor adherence (Table 3).

The proportion of patients with good adherence after 3 months and 1 year of using CPAP did not significantly differ (44.7 vs. 39.5% $p > 0.05$ and 40.5 vs. 39.2% $p > 0.05$ for Type 2 diabetes and sleep clinic patients, respectively). Some patients exhibited better adherence after 3 months than after 1 year of using CPAP and vice versa (Table 4). Adherence rates reported in this study range from 39 to 64% in Type 2 diabetes patients and from 39 to 68% in sleep clinic patients when various definitions of “good” adherence were used (Table 5).

DISCUSSION

The present study showed that systematic OSA screening identified 31% of consecutive Type 2 diabetes patients as having a high risk of moderate-to-severe OSA, nevertheless, only 16% of them demonstrated a measurable clinical benefit of such screening by accepting and adequately adhering to CPAP treatment. However, the present study did not observe differences in CPAP acceptance and adherence rates in patients with Type 2 diabetes when compared to a sleep clinic population.

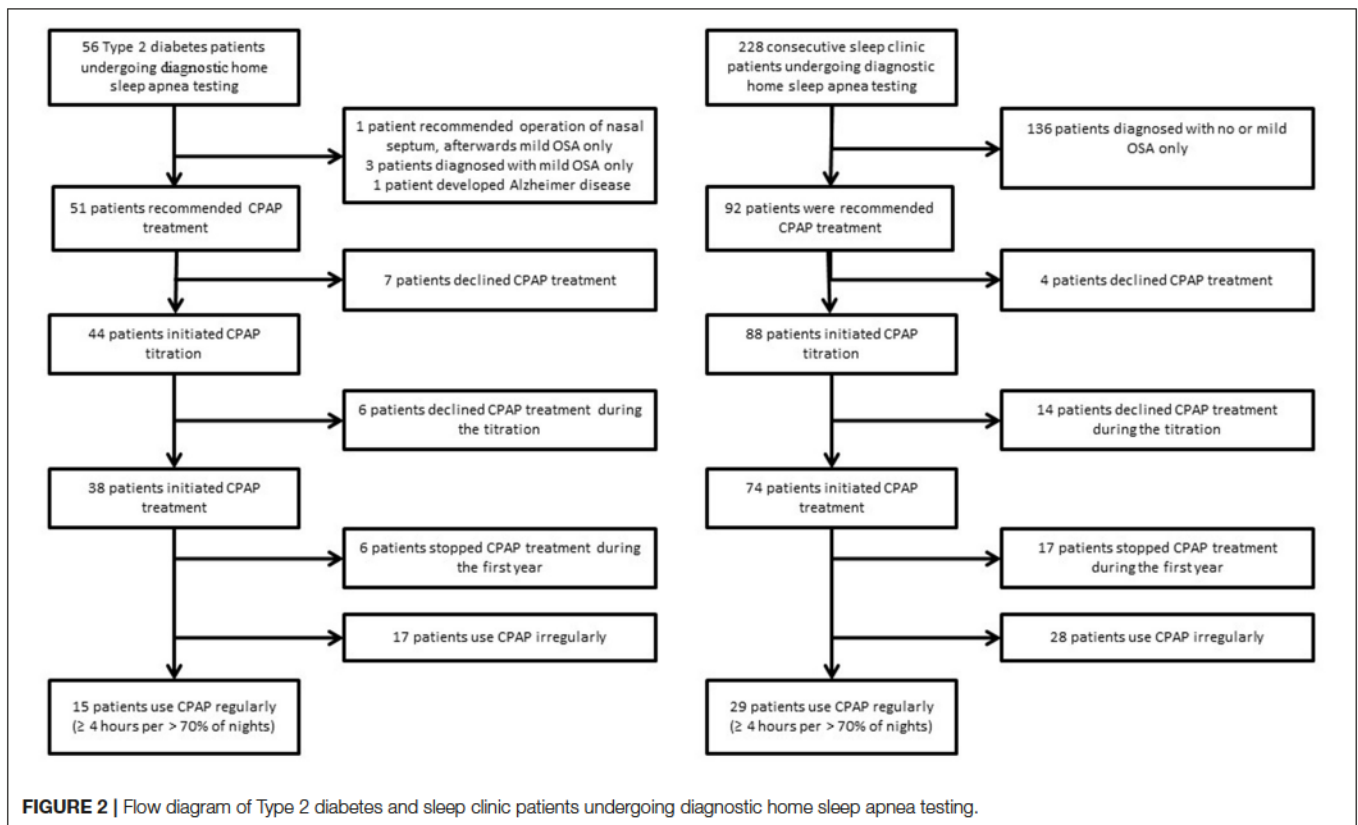
Although such results seem disappointing, they are in line with a study reporting that 17% of patients with Type 2 diabetes in high-risk of moderate-to-severe OSA initiated CPAP

TABLE 1 | Characteristics of type 2 diabetes patients screened for OSA by home sleep monitoring.

	All	REI < 15	REI ≥ 15	REI ≥ 15	
				declined HSAT	examined by HSAT
Patients, n (%)	307 (100%)	213 (69%)	94 (31%)	37 (39%)	56 (60%)
Men, n (%)	177 (58%)	114 (54%)	63 (67%)	24 (65%)	38 (68%)
Age (years)	64.0 ± 0.5	63.7 ± 0.6	64.8 ± 1.0	65.1 ± 1.6	64.3 ± 1.3
BMI (kg/m ²)	31.2 ± 0.3	30.4 ± 0.3	33.0 ± 0.6*	32.4 ± 0.8	33.4 ± 0.9
Hypertension, n (%)	255 (83%)	172 (81%)	83 (88%)	32 (86%)	46 (82%)
Dyslipidemia, n (%)	262 (85%)	182 (85%)	80 (85%)	32 (86%)	41 (73%)
CV disease, n (%)	46 (15%)	28 (13%)	18 (19%)	6 (16%)	10 (18%)
ESS, n	3.2 ± 0.2	5.8 ± 0.3	6.6 ± 0.4	5.1 ± 0.5	7.6 ± 0.6**
REI_screening study, n	12.5 ± 0.8	5.3 ± 0.3	28.7 ± 1.6	22.9 ± 1.5	32.6 ± 2.4**
REI_diagnostic study, n					37.7 ± 2.4
T90, %					23.6 ± 3.4

BMI, body mass index; CV disease, cardiovascular disease defined as myocardial infarction, percutaneous coronary intervention or stroke, REI, respiratory event index; T90, percentage of total sleep time with oxygen saturation < 90%; HSAT, home sleep apnea testing; ESS, Epworth Sleepiness Scale.

Data represent mean ± SEM or proportions (%). *p < 0.5 for differences between REI < 15 group and REI ≥ 15 group (T-test, Chi-squared test), **p < 0.05 for differences between declined HSAT group and examined by HSAT group (T-test, Chi-squared test).

**FIGURE 2** | Flow diagram of Type 2 diabetes and sleep clinic patients undergoing diagnostic home sleep apnea testing.

treatment (25). Similarly, a study in heart failure patients showed that ~ 12% of patients in high risk of moderate-to-severe OSA participated in a full diagnostic process, accepted the CPAP treatment and subsequently exhibited good adherence to CPAP (24). The present study identified two key dropout points in the screening diagnostic process. First, when the patient is recommended to enter the screening program (dropout rate

34%). Second, after obtaining the screening results, when the patient is advised to continue with the diagnostic sleep study (dropout rate 39%). However, once diagnosed with moderate-to-severe OSA, CPAP acceptance and adherence rates in patients with Type 2 diabetes were not different compared to a sleep clinic population. Sleep clinic patients who accepted and better adhered adequately to CPAP exhibited more severe OSA than those who

TABLE 2 | CPAP acceptance – comparison of type 2 diabetes and sleep clinic patients.

	TYPE 2 DIABETES PATIENTS			SLEEP CLINIC PATIENTS		
	All recommended CPAP	Accepting CPAP	Not accepting CPAP	All recommended CPAP	Accepting CPAP	Not accepting CPAP
Patients, n (%)	51 (100%)	38 (75%)	13 (25%)	92 (100%)	74 (80%)	18 (20%)
Men, n (%)	34 (67%)	23 (61%)	10 (77%)	75 (82%)	64 (86%)	11 (61%)*
Age (years)	64.4 ± 1.3	62.9 ± 1.6	68.8 ± 2.3	52.3 ± 1.4 [#]	51.9 ± 1.4	53.7 ± 3.0
BMI (kg/m ²)	33.8 ± 0.9	35.0 ± 1.1	30.2 ± 1.0*	34.3 ± 0.8	34.8 ± 0.8	32.1 ± 1.4
Hypertension, n (%)	46 (90%)	35 (92%)	11 (85%)	60 (65%) [#]	49 (66%)	11 (61%)
Dyslipidemia, n (%)	42 (82%)	32 (84%)	10 (77%)	41 (45%) [#]	35 (47%)	6 (33%)
CV disease, n (%)	10 (20%)	8 (21%)	2 (18%)	7 (8%)	5 (7%)	2 (11%)
ESS (score)	7.7 ± 0.7	7.6 ± 0.8	8.2 ± 1.5	10.3 ± 0.7 [#]	10.7 ± 0.7	8.6 ± 1.0
REI, n	39.7 ± 2.5	40.8 ± 3.0	36.3 ± 3.7	41.9 ± 2.4	46.0 ± 2.4	24.8 ± 2.5*
T90, %	25.5 ± 3.6	31.3 ± 4.2	5.7 ± 2.3*	20.8 ± 3.0	24.7 ± 3.0	4.9 ± 1.8*

CPAP, positive airway pressure; CV disease, cardiovascular disease defined as myocardial infarction, percutaneous coronary intervention or stroke; ESS, Epworth Sleepiness Scale, REI, respiratory event index, T90, percentage of total sleep time with oxygen saturation < 90%.

Data represent mean ± SEM (standard error of the mean) or proportions (%).

**p* < 0.05 for differences between patients accepting and not accepting CPAP within the group (Type 2 diabetes patients or sleep clinic patients) (T-test, Chi-Square test).

[#]*p* < 0.05 for differences between Type 2 diabetes and Sleep clinic patients recommended CPAP (T-test, Chi-Square test).

TABLE 3 | CPAP adherence 1 year after initiating treatment – comparison of Type 2 diabetes and sleep clinic patients.

	TYPE 2 DIABETES PATIENTS			SLEEP CLINIC PATIENTS		
	All initiating CPAP	Good CPAP adherence	Poor CPAP adherence	All initiating CPAP	Good CPAP adherence	Poor CPAP adherence
Patients, n (%)	38 (100%)	15 (39%)	23 (61%)	74 (100%)	29 (39%)	45 (61%)
Men, n (%)	23 (61%)	9 (60%)	14 (61%)	64 (86%) [#]	28 (97%)	36 (80%)*
Age (years)	62.9 ± 1.6	64.6 ± 2.2	61.8 ± 2.1	51.9 ± 1.4 [#]	50.4 ± 2.4	52.9 ± 1.7
BMI (kg/m ²)	35.0 ± 1.1	35.7 ± 1.7	34.6 ± 1.5	34.8 ± 0.8	35.3 ± 1.2	34.5 ± 1.2
Hypertension, n (%)	35 (92%)	12 (80%)	23 (100%)*	49 (66%) [#]	19 (66%)	30 (67%)
Dyslipidemia, n (%)	32 (84%)	13 (87%)	19 (83%)	35 (47%) [#]	18 (62%)	17 (38%)
CV disease, n (%)	8 (21%)	2 (13%)	6 (26%)	5 (7%)	4 (14%)	1 (2%)
ESS (score)	7.6 ± 0.8	5.9 ± 0.8	8.7 ± 1.1	10.7 ± 0.7 [#]	10.6 ± 1.2	10.8 ± 0.8
REI, n	40.8 ± 3.0	44.0 ± 5.1	38.7 ± 3.8	46.0 ± 2.4	52.5 ± 4.1	41.8 ± 2.8*
T90, min	31.3 ± 4.2	38.1 ± 7.4	26.8 ± 4.9	24.7 ± 3.0	32.8 ± 5.1	19.5 ± 3.6*
T90 ≥ 10%, n (%)	29 (76%)	12 (80%)	17 (74%)	42 (57%)	21 (72%)	21 (47%)
CPAP ADU _{all} , h	3.8 ± 0.4	5.8 ± 0.3	2.6 ± 0.3*	3.7 ± 0.3	6.1 ± 0.2	2.1 ± 0.3*
CPAP ADU _{1year} , h	4.5 ± 0.3	5.8 ± 0.3	3.3 ± 0.2*	4.8 ± 0.2	6.1 ± 0.2	3.4 ± 0.3*

CPAP, continuous positive airway pressure; CV disease, cardiovascular disease defined as myocardial infarction, percutaneous coronary intervention or stroke; REI, respiratory event index; T90, sleep time with oxygen saturation < 90%, CPAP ADU_{all}, CPAP average daily use of all patients accepting CPAP; CPAP ADU_{1year}, CPAP average daily use of all patients using CPAP after 1 year; Good adherence to CPAP, average daily use of CPAP ≥ 4 h ≥ 70% of nights 1 year from initiating CPAP treatment;

Poor adherence to CPAP, average daily use of CPAP < 4 h ≥ 70% of nights 1 year from initiating CPAP treatment

Data represent mean ± SEM (standard error of the mean) or proportions (%).

**p* < 0.05 for differences between patients with “good” and “poor” adherence to CPAP within the group (Type 2 diabetes patients or sleep clinic patients) (T-test, Chi-Square test)

[#]*p* < 0.05 for differences between Type 2 diabetes and Sleep clinic patients initiating CPAP (T-test, Chi-Square test).

did not accept or did not adhere well to CPAP. Such difference was not observed in screened Type 2 diabetes patients probably due to the fact that those with lower REI and shorter time spent in saturation < 90% were more likely to drop out right after screening—the step that was skipped by sleep clinic patients.

Epidemiological studies have provided evidence that adequate CPAP use is crucial for improving health outcomes such as sleepiness (26), cardiovascular morbidity and mortality (27–29). Understanding that the goal of any screening process is to diagnose and treat a disease, it becomes important to define

measurable outcomes of OSA screening in Type 2 diabetes patients by terms of CPAP acceptance and adherence and, if possible, to compare these values with published reports. However, such effort is hampered by the variability of CPAP adherence definitions in the literature and by the fact, that CPAP acceptance (the willingness to use CPAP after diagnosis) is often not reported at all. It needs to be emphasized that active promotion and encouragement to at least “try” the CPAP therapy increases the acceptance rate. However, it can be expected that more patients will subsequently drop out and thus decrease the

TABLE 4 | Differences in CPAP adherence 3 months and 1 year after initiating the CPAP treatment.

	Type 2 diabetes patients	Sleep clinic patients
All initiating CPAP	38 (100%)	74 (100%)
Good adherence in 3 months, <i>n</i> (%)	17 (44.7%)	30 (40.5%)
Good adherence in 1 year, <i>n</i> (%)	15 (39.5%)	29 (39.2%)
Good adherence in 3 months but not in 1 year, <i>n</i> (%)	4 (10.5%)	6 (8.1%)
Good adherence in 1 year but not in 3 months, <i>n</i> (%)	2 (5.3%)	5 (6.8%)

Good adherence, average daily use of CPAP ≥ 4 h ≥ 70 of nights.

TABLE 5 | CPAP adherence in T2DM and sleep clinic patients 1 year after CPAP initiation.

	Type 2 DM	Sleep clinic patients
All patients initiating CPAP treatment after titration	38 (100%)	74 (100%)
Patients using CPAP ≥ 4 h/night $\geq 70\%$ of nights, <i>n</i> (%)	15 (39%)	29 (39%)
Patients using CPAP ≥ 4 h/night on average, <i>n</i> (%)	18 (47%)	38 (51%)
CPAP ADU _{all} , h (% of desired 7 h/night/patient)	3.77 (54%)	3.66 (52%)
CPAP ADU _{1year} , h (% of desired 7 h/night/patient)	4.47 (64%)	4.75 (68%)

Type 2 DM, Type 2 diabetes mellitus;

CPAP ADU_{all}, CPAP average daily use of all patients accepting CPAP;

CPAP ADU_{1year}, CPAP average daily use of all patients using CPAP after 1 year.

adherence rate. Additionally, a universally recognized definition of “good” adherence is missing leading to variability in reported results. Calculated adherence rates might differ by up to 29% in one study, depending on the adherence definition [CPAP use ≥ 4 h on $\geq 70\%$ nights (30) vs. CPAP use of ≥ 4 h/night on average (27) vs. adherence rate defined as a fraction of the CPAP use time out of a “desired” CPAP use of 7 h/night/patient (23)] as demonstrated in Table 5. Furthermore, adherence can be modified by other factors, such as including a run-in period in the study and excluding patients with lower than demanded CPAP use at the beginning of treatment/titration (17) or by socio-economic factors, e.g., a significant patient contribution to cover the cost of CPAP treatment (22). All these factors need to be acknowledged when interpreting the results of the present study, where “good” adherence was based on the CPAP use ≥ 4 h $\geq 70\%$ of nights, the selection of which is supported by (1) the adoption of this criterion by Medicare in its coverage policy in the USA as well as (2) clinical conservatism and data robustness as this criterion provides the lowest adherence rate from the mentioned methods. Nevertheless, the question of an optimal adherence

calculation and the minimum required CPAP usage time that brings health benefits remains a matter of controversy (26).

Barriers preventing better compliance with OSA treatment were shown to be of a complex nature ranging from patient characteristic, disease severity, technological factors, means of OSA diagnosis and CPAP delivery to psychological and cultural variables (31). We believe that improving CPAP adherence rates is likely to be a lengthy process that can possibly be helped by increasing patients awareness of OSA, its consequences and treatment options by physicians of different expertise, including general practitioners, cardiologists and endocrinologists either in person or indirectly such as by information leaflets in the waiting rooms. Furthermore, the patient attitude to OSA might be also improved by demonstrating a more friendly means for the treatment of OSA other than CPAP (i.e., oral appliances) to patients who find CPAP unacceptably.

The significance of this study is that it implemented systematic OSA screening in consecutive Type 2 diabetes patients and followed its outcome all the way through the diagnostic process to measure the effectiveness of the subsequent CPAP treatment. However, the limitations of the study should be noted. First, although a considerable number of 483 patients with Type 2 diabetes were included in the study, a severe dropout during the diagnostic process led to a relatively modest number of 38 patients who initiated the CPAP treatment and on whom the adherence to CPAP was followed. Second, some of the drop out during the diagnostic process might have been prevented if the first step of using a type IV device for screening was skipped and all patients directly underwent diagnostic monitoring using a type III device. Another way to lower the drop out during the diagnostic process might be to describe the alternative treatment option available to the patient—an oral appliance—in the event that clinically significant OSA is diagnosed. Oral appliances are not routinely available in the Czechia but might represent a more acceptable prospective way of treatment than CPAP for some of the patients and therefore could encourage some of those who dropped out to continue in the diagnostic process. Third, OSA was diagnosed using a type III device in a home setting and not by deploying the gold standard polysomnography. Nevertheless, such a diagnostic attitude is far more accessible than polysomnography and more likely reflects practice in everyday life. Fourth, the patients enrolled in the study, both Type 2 diabetes patients and sleep clinic patients, were diagnosed and treated at one sleep clinic, so CPAP acceptance and adherence can partly reflect the attitude of that particular clinic. On the other hand, the attitude of healthcare professionals to both groups of Type 2 diabetes patients and sleep clinic patients was by default the same as they were not aware of any grouping and therefore the comparison of CPAP acceptance and adherence between the groups is reliable. Finally, in the present study metabolic outcomes (e.g., glucose tolerance and HbA1c) and microvascular complications were not assessed, even though adequate CPAP adherence clearly represents a key factor determining its beneficial effects on glucose tolerance, insulin sensitivity (9, 10) and HbA1c—although outcomes of studies investigating the effect of CPAP on HbA1c are mixed (12, 32) Additionally, CPAP therapy might also

ameliorate microvascular complications as slowing of the decline in glomerular filtration rate (33) and improvement in visual acuity (but not macular edema) (34) was reported after CPAP treatment in Type 2 diabetes. Despite the increasing evidence linking OSA with the development and progression of Type 2 diabetes, several aspects of CPAP treatment remain unclear and future studies are thus warranted, e.g., on the role of CPAP in prevention of microvascular complications. Furthermore, low CPAP acceptance rate (not only among Type 2 diabetes) warrants the search for alternative treatment options (35, 36).

In conclusion, every third to fourth patient with Type 2 diabetes suffers from clinically significant obstructive sleep apnea syndrome indicated for CPAP treatment whilst not being aware of his/her condition. Once diagnosed, their acceptance and adherence to CPAP did not differ from sleep clinic patients even though originally they did not actively seek medical advice regarding OSA symptoms. As almost half of the patients identified to be at high risk of OSA through screening were unwilling to undergo the subsequent diagnostic process, our study implies that factors preventing Type 2 diabetes from further medical evaluation should be targeted, probably through more extensive patient education combined with complex psychological approaches. A consideration should be also given

to the possibility of conducting screening and diagnostic sleep studies in a single step using appropriate home sleep apnea testing devices.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

KW and AP recruited subjects with Type 2 diabetes, performed screening sleep studies, gathered data, participated in data analysis, participated in manuscript preparation. VD participated in subject recruitment, served as a study coordinator, helped in performing diagnostic sleep studies, participated in data interpretation, participated in manuscript drafting. MP scored sleep studies, was responsible for CPAP therapy in all subjects, recruited non-diabetic subjects from the sleep clinic, participated in data interpretation and manuscript drafting. JP designed and supervised the study, analyzed data and participated in interpretation of the results, edited the manuscript.

ACKNOWLEDGMENTS

This study was supported by grants from Ministry of Health of the Czech Republic, grant no. 15-30155A and Charles University grant Progres Q36.

REFERENCES

- Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, et al. Sleep-disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep* (2008) 31:1071–8. doi: 10.1016/S8756-3452(08)79181-3
- Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Newman AB, O'Connor GT, et al. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med.* (2009) 6:e1000132. doi: 10.1371/journal.pmed.1000132
- Dong J-Y, Zhang Y-H, Qin L-Q. Obstructive sleep apnea and cardiovascular risk: meta-analysis of prospective cohort studies. *Atherosclerosis* (2013) 229:489–95. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.04.026
- Young T, Evans L, Finn L, Palta M. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep* (1997) 20:705–6.
- Resnick HE, Redline S, Shahar E, Gilpin A, Newman A, Walter R, et al. Diabetes and sleep disturbances: findings from the sleep heart health study. *Diab Care* (2003) 26:702–9. doi: 10.2337/diacare.26.3.702
- Laaban J-P, Daenen S, Léger D, Pascal S, Bayon V, Slama G, et al. Prevalence and predictive factors of sleep apnoea syndrome in type 2 diabetic patients. *Diab Metab.* (2009) 35:372–7. doi: 10.1016/j.diabet.2009.03.007
- Westlake K, Plihalova A, Pretl M, Lattova Z, Polak J. Screening for obstructive sleep apnea syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus: a prospective study on sensitivity of Berlin and STOP-Bang questionnaires. *Sleep Med.* (2016) 26:71–76. doi: 10.1016/j.sleep.2016.07.009
- Aronsohn RS, Whitmore H, Van Cauter E, Tasali E. Impact of untreated obstructive sleep apnea on glucose control in type 2 diabetes. *Am J Respir Crit Care Med.* (2010) 181:507–13. doi: 10.1164/rccm.200909-1423OC
- Pamidi S, Tasali E. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: is there a link? *Front Neurol.* (2012) 3:126. doi: 10.3389/fneur.2012.00126
- Pamidi S, Wroblewski K, Stepien M, Sharif-Sidi K, Kilkus J, Whitmore H, et al. Eight hours of nightly continuous positive airway pressure treatment of obstructive sleep apnea improves glucose metabolism in patients with prediabetes: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* (2015) 192:96–105. doi: 10.1164/rccm.201408-1564OC
- Feng Y, Zhang Z, Dong Z. Effects of continuous positive airway pressure therapy on glycaemic control, insulin sensitivity and body mass index in patients with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *NPJ Prim Care Respir Med.* (2015) 25:15005. doi: 10.1038/npjpcrm.2015.5
- Shaw JE, Punjabi NM, Naughton MT, Willes L, Bergenstal RM, Cistulli PA, et al. The effect of treatment of obstructive sleep apnea on glycemic control in type 2 diabetes. *Am J Respir Crit Care Med.* (2016) 194:486–92. doi: 10.1164/rccm.201511-2260OC
- Chang AC, Fox TP, Wang S, Wu AY. Relationship between obstructive sleep apnea and the presence and severity of diabetic retinopathy. *Retina* (2017) 38:2197–206. doi: 10.1097/IAE.0000000000001848
- Tahrani AA, Ali A, Raymond NT, Begum S, Dubb K, Mughal S, et al. Obstructive sleep apnea and diabetic neuropathy. *Am J Respir Crit Care Med.* (2012) 186:434–41. doi: 10.1164/rccm.201112-2135OC
- Shaw JE, Punjabi NM, Wilding JP, Alberti KG, Zimmet PZ, Prevention IDFT on E and. Sleep-disordered breathing and type 2 diabetes: a report from the International Diabetes federation taskforce on epidemiology and prevention. *Diab Res Clin Pract.* (2008) 81:2–12. doi: 10.1016/j.diabres.2008.04.025
- Westlake Katerina PJ. Screening for obstructive sleep apnea in type 2 diabetes patients – questionnaires are not good enough. *Front Endocrinol.* (2016) 7:124. doi: 10.3389/fendo.2016.00124
- Chai-Coetzer CL, Luo Y-M, Antic NA, Zhang X-L, Chen B-Y, He Q-Y, et al. 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* (2013) 36:1929–37. doi: 10.5665/sleep.3232
- Budhiraja R, Parthasarathy S, Drake CL, Roth T, Sharief I, Budhiraja P, et al. Early CPAP use identifies subsequent adherence to CPAP therapy. *Sleep* (2007) 30:320–4. doi: 10.1016/S8756-3452(08)70706-0
- Wang Y, Gao W, Sun M, Chen B. Adherence to CPAP in patients with obstructive sleep apnea in a Chinese population. *Respir Care* (2012) 57:238–43. doi: 10.4187/respcare.01136
- Barbe F, Duran-Cantolla J, Sanchez-de-la-Torre M, Martinez-Alonso M, Carmona C, Barcelo A, et al. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA* (2012) 307:2161–8. doi: 10.1001/jama.2012.4366

21. Hoshino T, Sasanabe R, Murotani K, Arimoto M, Inagawa S, Tanigawa T, Polysomnographic parameters during non-rapid eye movement sleep predict continuous positive airway pressure adherence. *Nagoya J Med Sci.* (2016) 78:195–203. Available online at: https://pdfs.semanticscholar.org/f565/791032167d90ba73fa0ce9b664ae3903dcf0.pdf?_ga=2.216323542.1710334036.1542817570-1742505655.1542817570
22. Hui DS, Choy DK, Li TS, Ko FW, Wong KK, Chan JK, et al. Determinants of continuous positive airway pressure compliance in a group of Chinese patients with obstructive sleep apnea. *Chest* (2001) 120:170–6. doi: 10.1378/chest.120.1.170
23. Rotenberg BW, Murariu D, Pang KP. Trends in CPAP adherence over twenty years of data collection: a flattened curve. *J Otolaryngol–Head Neck Surg.* (2016) 45:43. doi: 10.1186/s40463-016-0156-0
24. Sharma S, Chakraborty A, Chowdhury A, Mukhtar U, Willes L, Quan SF. Adherence to positive airway pressure therapy in hospitalized patients with decompensated heart failure and sleep-disordered breathing. *J Clinical Sleep Med.* (2016) 12:1615–21. doi: 10.5664/jcsm.6344
25. Donovan LM, Rueschman M, Weng J, Basu N, Dudley KA, Bakker JP, et al. The effectiveness of an obstructive sleep apnea screening and treatment program in patients with type 2 diabetes. *Diab Res Clin Pract.* (2017) 134:145–52. doi: 10.1016/j.diabres.2017.10.013
26. Weaver T, Maislin G, Dinges D, Bloxham T, George C, Greenberg H, et al. Relationship between hours of CPAP use and achieving normal levels of sleepiness and daily functioning. *Sleep* (2007) 30:711–9. doi: 10.3410/f.1102141.558126
27. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AGN. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 365:1046–53. doi: 10.1016/S0140-6736(05)71141-7
28. Anandam A, Patil M, Akinnusi M, Jaoude P, El-Solh AA. Cardiovascular mortality in obstructive sleep apnoea treated with continuous positive airway pressure or oral appliance: an observational study. *Respirology* (2013) 18:1184–90. doi: 10.1111/resp.12140
29. Martínez-García M-A, Campos-Rodríguez F, Catalán-Serra P, Soler-Cataluña J-J, Almeida-Gonzalez C, De la Cruz Morón I, et al. Cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea in the elderly: role of long-term continuous positive airway pressure treatment: a prospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med.* (2012) 186:909–16. doi: 10.1164/rccm.201203-0448OC
30. Kribbs NB, Pack AI, Kline LR, Smith PL, Schwartz AR, Schubert NM, et al. Objective measurement of patterns of nasal CPAP use by patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis.* (1993) 147:887–895. doi: 10.1164/ajrccm/147.4.887
31. Weaver TE, Sawyer AM. Adherence to continuous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnoea: implications for future interventions. *Indian J Med Res.* (2010) 131:245–58. doi: 10.1097/01.mcp.0000245715.97256.32
32. Martínez-Ceron E, Barquiel B, Bezos AM, Casitas R, Galera R, Garcia-Benito C, et al. Effect of continuous positive airway pressure on glycemic control in patients with obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med.* (2016) 194:476–85. doi: 10.1164/rccm.201510-1942OC
33. Tahrani AA, Ali A, Raymond NT, Begum S, Dubb K, Altaf Q, et al. Obstructive sleep apnea and diabetic nephropathy: a cohort study. *Diab Care* (2013) 36:3718–25. doi: 10.2337/dcl3-0450
34. Mason RH, Kiire CA, Groves DC, Lipinski HJ, Jaycock A, Winter BC, et al. Visual improvement following continuous positive airway pressure therapy in diabetic subjects with clinically significant macular oedema and obstructive sleep apnoea: proof of principle study. *Respiration* (2012) 84:275–82. doi: 10.1159/000334090
35. Donic V, Tomori Z, Gresova S, Tokarova D, Gaborova M, Stimmelova J, et al. Treatment of sleep apnea syndrome by electrical auricle stimulation using miniaturized system of second generation. *Sleep Med.* (2017) 40:e80–1. doi: 10.1016/j.sleep.2017.11.232
36. Fleury Curado T, Oliven A, Sennes LU, Polotsky VY, Eisele D, Schwartz AR. Neurostimulation treatment of OSA. *Chest* (2018). doi: 10.1016/j.chest.2018.08.1070. [Epub ahead of print].

Conflict of Interest Statement: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2018 Westlake, Dostalova, Plihalova, Pretl and Polak. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.



Screening for Obstructive Sleep Apnea in Type 2 Diabetes Patients – Questionnaires Are Not Good Enough

Katerina Westlake¹ and Jan Polak^{1,2*}

¹2nd Internal Medicine Department, Vinohrady Teaching Hospital, Prague, Czech Republic, ²Third Faculty of Medicine, Center for Research on Diabetes, Metabolism and Nutrition, Charles University in Prague, Prague, Czech Republic

Keywords: type 2 diabetes, cardiovascular risk factor, sleep apnea, screening, Berlin questionnaire, STOP Bang questionnaire, home sleep monitor

OPEN ACCESS

Edited by:

Aaron Vinik,
Eastern Virginia Medical School, USA

Reviewed by:

Rade Vukovic,
Mother and Child Health Care
Institute of Serbia, Serbia

*Correspondence:

Jan Polak
jan.polak@lf3.cuni.cz

Specialty section:

This article was submitted
to Diabetes,
a section of the journal
Frontiers in Endocrinology

Received: 27 March 2016

Accepted: 30 August 2016

Published: 13 September 2016

Citation:

Westlake K and Polak J (2016)
Screening for Obstructive
Sleep Apnea in Type 2 Diabetes
Patients – Questionnaires Are
Not Good Enough.
Front. Endocrinol. 7:124.
doi: 10.3389/fendo.2016.00124

The shorter life expectancy of patients with type 2 diabetes caused by cardiovascular and cerebrovascular diseases compels clinicians to make a systematic effort to address traditional cardiovascular risk factors, such as dyslipidemia, hypertension, hyperglycemia, obesity, and smoking. However, another major cardiovascular risk factor substantially influencing the quality and length of life – obstructive sleep apnea syndrome (OSA) – is frequently overlooked. OSA is characterized by a repetitive upper airway obstruction during sleep leading to intermittent hypoxemia and sleep fragmentation. Numerous epidemiological studies have proved that untreated OSA represents an independent risk factor significantly increasing all cause as well as cardiovascular, cerebrovascular, and cancer mortality (1–7). The importance of OSA is underscored by its considerable prevalence ranging from 5 to 10% in the general population and is even higher in the population of type 2 diabetes patients where a prevalence of ~70% was reported (8–10). Furthermore, ~90% of all subjects suffering from moderate or severe OSA remain undiagnosed (11).

Acknowledging the clinical significance of untreated OSA, the American Diabetes Association's Standards of Care recommend the active treatment of OSA when diagnosed (12), while the International Diabetes Federation's guidelines emphasize the need for systematic OSA screening in all patients with type 2 diabetes (13). The suggested screening approach is split into two steps. In step one, patients fill in a questionnaire stratifying respondents into high or low risk of having OSA. Subsequently, in step two, high-risk patients undergo home sleep monitoring consisting of overnight registration of pulse oxymetry, preferably combined with nasal flow measurement and other accessory signals. Although such a two-step approach seems intuitively attractive, it should be noted that there are currently no studies supporting this approach or validating any of the available questionnaires in a population of type 2 diabetes patients. In fact, the recommendation suggesting a two-step OSA screening procedure is not based on any scientific evidence. Since the performance characteristics of screening questionnaires substantially influence the outcome of the whole screening procedure, this article scrutinizes the key features of available questionnaires and their performance. Subsequently, we will discuss the clinical and ethical impact of OSA questionnaire screening in populations with high cardiovascular risk such as patients with type 2 diabetes. The overarching goal of this article is to advocate OSA screening in type 2 diabetes patients using simple home sleep monitoring devices instead of inaccurate and therefore potentially dangerous questionnaires.

Screening questionnaires were introduced to improve the recognition of patients suffering from moderate or severe OSA (indicated for treatment), particularly in primary care practice, where such patients remained largely unrecognized without systematic screening. The various questionnaires deployed for screening summarize and quantify the presence of risk factors that are strongly associated with OSA – namely, obesity, large neck circumference, hypertension, snoring, and

different symptoms of daytime tiredness/sleepiness. However, it has proved to be a considerable challenge to create a questionnaire that would be both (1) sensitive enough to minimize the chance of marking patients falsely as being at low risk of OSA and therefore inadvertently denying them appropriate treatment and (2) specific enough to minimize the chance of inappropriately marking healthy patients as being at high risk of OSA and leading them to the unnecessary use of medical resources.

One of the first questionnaires to be developed and which remains widely used is the Berlin questionnaire, an outcome of the 1966 Berlin Conference on Sleep in Primary Care. The usefulness of the Berlin questionnaire as a tool to recognize patients with OSA was consequently validated in a study comparing the performance of the Berlin questionnaire with polysomnography (which is the gold standard for the diagnosis of OSA). The sensitivity and specificity of the Berlin questionnaire to identify moderate or severe OSA (i.e., a level of severity where treatment is recommended) were found to be 0.54 and 0.97, respectively (14). Soon after publication, these results were challenged by other clinicians, who recalculated the published data and found a sensitivity of 0.95 and specificity of 0.48 (15). Nevertheless, the major limitation of the study resides in the fact that the high-risk subjects identified by the Berlin questionnaire were over-represented in the polysomnography subgroup (69% high-risk subjects, while there were only 38% high-risk subjects in the whole study population). The limited number of low-risk subjects as identified by the Berlin questionnaire that were recruited into the polysomnography group (31 subjects) also resulted in a low number (exactly one patient) of subjects with polysomnographically verified severe OSA and nobody with moderate OSA. Clearly, the insufficient sample size of the study makes sensitivity and specificity calculations unreliable. Consequently, several studies retested the performance of the Berlin questionnaire in various countries and in different patient populations (primary care patients, preoperative patients, patients referred for suspected OSA, or sleep clinic patients), and they reported conflicting results with sensitivity and specificity ranging from 0.43 to 0.89 and 0.33 to 0.79, respectively (16–19). In summary, the Berlin questionnaire improves the identification of patients with OSA; however, its performance seems to be variable and uncertain in studied populations.

In 2006, the STOP and its upgraded version, the STOP Bang questionnaires, were introduced and applied in preoperative patients (20). Both questionnaires score one point for the presence of some of the symptoms such as snoring, tiredness, observed pauses in breathing, high blood pressure, BMI, age, neck circumference, and gender. The initial performance characteristics of the STOP Bang questionnaire validated on 177 preoperative patients were promising, finding sensitivity 0.92, and specificity 0.43 to detect moderate or severe OSA (using a total questionnaire scoring of ≥ 5). With continued recruitment and an increased number of assessed subjects to 746, sensitivity dropped to 0.23 and specificity increased to 0.56. In an effort to increase the questionnaire sensitivity, it was suggested to lower the score threshold indicative of being at high risk of having OSA to 3 points, which helped to increase sensitivity to 0.68 but at the cost of specificity, dropping to 0.11 (21). Furthermore, no study to

date evaluated the questionnaire separately for men and women even though gender plays a major role in the outcome of scoring. The key advantage of the STOP and STOP Bang questionnaires is their straightforward application and interpretation. However, their performance characteristics are too limited to justify their use as a screening tool for such a serious condition in a population that is already affected by a high incidence of cardiovascular events.

A number of other questionnaires were also developed and used to screen subjects for OSA, e.g., Epworth's Sleepiness Scale, the ASA Checklist, the Sleep Apnea of Sleep Disorders Questionnaire, the Wisconsin Questionnaire, or the Four-Variable Screening Tool. Although some of them performed better than others, none of them was convincing enough to become widely adopted in practice. The inherent limitation of any OSA screening questionnaire is that some of the answers are often based on the patient's judgment and self-perception. For example, when asked about snoring, patients typically rely on the information from their bed partners. However, patients sleeping in separate bedrooms or living alone might not be able to answer appropriately. Similarly, tiredness/sleepiness is frequently perceived as a natural symptom of aging or attributed to other chronic diseases.

It should be emphasized that a false negative result from an OSA screening questionnaire might have serious clinical, ethical, and forensic connotations for a type 2 diabetes patient (therefore in elevated cardiovascular risk) who is suffering from moderate or severe OSA but who is deprived of therapy if inappropriately marked as being at low risk. In contrast to questionnaires, technological advancements in recent years have opened new possibilities for accurate OSA screening in the form of various home sleep monitoring devices (typically recording breathing and hemoglobin saturation). These devices were shown to have an acceptably high sensitivity and specificity ~ 0.90 (22–24). The overall complexity of using home sleep monitoring devices is similar to a routinely performed 24-h ECG or a blood pressure monitoring device. The growing availability and affordability of home sleep monitoring devices raises the fundamental question if it is sensible and clinically acceptable to use questionnaires as the first screening step. In answer to this, clinicians should examine the evidence keeping in mind the best interests of the patient. Our analysis found that due to the low sensitivity of questionnaires, questionnaire-based OSA screening fails to identify up to 57% of patients with moderate or severe OSA (who should receive treatment) while reassuring them that they are at low risk of OSA. Support for proceeding directly to OSA screening using only home sleep monitoring without prior stratification by questionnaire into high- and low-risk groups is strengthened by the fact that a substantial number of subjects (in our experience about 50% of patients with type 2 diabetes) are identified as high risk by questionnaires and anyway subsequently undergo home sleep monitoring as a second step in the current two-step OSA screening approach.

To conclude, the vast majority of patients with OSA are not aware of any illness and they remain undiagnosed. However, OSA is an important cardiovascular risk factor highly prevalent in type 2 diabetes patients. Between 25 and 30% of patients with type 2

diabetes who are already at high cardiovascular risk because of diabetes also suffer from moderate or severe OSA and should be treated as the treatment reduces mortality to the control group level. Therefore, physicians should improve the detection of OSA ideally *via* a systematic, precise, and reliable screening program. In our view, the recommended optimal OSA screening procedure should be evidence-based and reflect technological advancements in the field of sleep medicine. Questionnaire-based screening for OSA in the type 2 diabetes population is not supported by scientific evidence and might have a consequence as discussed above. Therefore, we advocate using home sleep monitoring devices as the first and only screening tool in all patients with type 2 diabetes as they provide an objective OSA assessment with proven high sensitivity and specificity to a level that approaches the gold standard polysomnography diagnosis. Moreover, they are easy to use by both patients and medical care professionals. Nevertheless,

screening questionnaires still represent a useful tool for OSA screening in the general population where the prevalence of OSA is much lower compared to type 2 diabetes population and where the clinical consequences of a false negative finding are not so detrimental due to the overall lower cardiovascular risk profile.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

JP and KW participated in the data collection and manuscript preparation.

FUNDING

This work was funded by the grant from the Czech Science Foundation GACR 13-27735S and by the Grant of the Czech Ministry of Health AZV 15-30155A.

REFERENCES

- Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep* (2008) 31:1071–8. doi:10.1016/S8756-3452(08)79181-3
- Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Newman AB, O'Connor GT, et al. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med* (2009) 6:e1000132. doi:10.1371/journal.pmed.1000132
- Dong J-Y, Zhang Y-H, Qin L-Q. Obstructive sleep apnea and cardiovascular risk: meta-analysis of prospective cohort studies. *Atherosclerosis* (2013) 229:489–95. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.04.026
- Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* (2005) 365:1046–53. doi:10.1016/S0140-6736(05)74229-X
- Anandam A, Patil M, Akinnusi M, Jaoude P, El-Solh AA. Cardiovascular mortality in obstructive sleep apnoea treated with continuous positive airway pressure or oral appliance: an observational study. *Respirology* (2013) 18:1184–90. doi:10.1111/resp.12140
- Martínez-García M-A, Campos-Rodríguez F, Catalán-Serra P, Soler-Cataluña J-J, Almeida-Gonzalez C, De la Cruz Morón I, et al. Cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea in the elderly: role of long-term continuous positive airway pressure treatment: a prospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med* (2012) 186:909–16. doi:10.1164/rccm.201203-0448OC
- Jennum P, Tønnesen P, Ibsen R, Kjellberg J. All-cause mortality from obstructive sleep apnea in male and female patients with and without continuous positive airway pressure treatment: a registry study with 10 years of follow-up. *Nat Sci Sleep* (2015) 7:43–50. doi:10.2147/NSS.S75166
- Resnick HE, Redline S, Shahar E, Gilpin A, Newman A, Walter R, et al. Diabetes and sleep disturbances: findings from the Sleep Heart Health Study. *Diabetes Care* (2003) 26:702–9. doi:10.2337/diacare.26.3.702
- Laaban J-P, Daenen S, Léger D, Pascal S, Bayon V, Slama G, et al. Prevalence and predictive factors of sleep apnoea syndrome in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab* (2009) 35:372–7. doi:10.1016/j.diabet.2009.03.007
- Aronsohn RS, Whitmore H, Van Cauter E, Tasali E. Impact of untreated obstructive sleep apnea on glucose control in type 2 diabetes. *Am J Respir Crit Care Med* (2010) 181:507–13. doi:10.1164/rccm.200909-1423OC
- Young T, Evans L, Finn L, Palta M. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep* (1997) 20:705–6.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2014. *Diabetes Care* (2014) 37:S14–80. doi:10.2337/dc14-S014
- Federation ID. *The IDF Consensus Statement on Sleep Apnoea and Type 2 Diabetes*. Brussels: International Diabetes Federation (2008).
- Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med* (1999) 131:485–91.
- Strauss RS, Browner WS. Risk for obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med* (2000) 132:758–9. doi:10.7326/0003-4819-132-9-200005020-00013
- Hrubos-Ström H, Randby A, Namtvedt SK, Kristiansen HA, Einvik G, Benth J, et al. A Norwegian population-based study on the risk and prevalence of obstructive sleep apnea. The Akershus Sleep Apnea Project (ASAP). *J Sleep Res* (2011) 20:162–70. doi:10.1111/j.1365-2869.2010.00861.x
- Chung F, Yegneswaran B, Liao P, Chung SA, Vairavanathan S, Islam S, et al. Validation of the Berlin questionnaire and American Society of Anesthesiologists checklist as screening tools for obstructive sleep apnea in surgical patients. *Anesthesiology* (2008) 108:822–30. doi:10.1097/ALN.0b013e31816d91b5
- Karakoc O, Akcam T, Genc H, Yetkin S, Piskin B, Gerek M. Use of the Berlin questionnaire to screen at-risk patients for obstructive sleep apnea. *B-ENT* (2014) 10:21–5.
- Pataka A, Daskalopoulou E, Kalamaras G, Fekete Passa K, Argyropoulou P. Evaluation of five different questionnaires for assessing sleep apnea syndrome in a sleep clinic. *Sleep Med* (2014) 15:776–81. doi:10.1016/j.sleep.2014.03.012
- Chung F, Yegneswaran B, Liao P, Chung SA, Vairavanathan S, Islam S, et al. STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology* (2008) 108:812–21. doi:10.1097/ALN.0b013e31816d83e4
- Chung F, Subramanyam R, Liao P, Sasaki E, Shapiro C, Sun Y. High STOP-Bang score indicates a high probability of obstructive sleep apnoea. *Br J Anaesth* (2012) 108:768–75. doi:10.1093/bja/aes022
- Erman MK, Stewart D, Einhorn D, Gordon N, Casal E. Validation of the ApneaLink™ for the screening of sleep apnea: a novel and simple single-channel recording device. *J Clin Sleep Med* (2007) 3:387–92.
- Chen H, Lowe AA, Bai Y, Hamilton P, Fleetham JA, Almeida FR. Evaluation of a portable recording device (ApneaLink™) for case selection of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* (2009) 13:213–9. doi:10.1007/s11325-008-0232-4
- Nigro CA, Serrano F, Aimaretti S, Gonzalez S, Codinardo C, Rhodius E. Utility of ApneaLink for the diagnosis of sleep apnea-hypopnea syndrome. *Medicina (B Aires)* (2010) 70:53–9.

Conflict of Interest Statement: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2016 Westlake and Polak. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.