

# Poremećaji spavanja i cirkadijani ritam

## *Sleep Disorders and Circadian Rhythm*

**ANA JADRIJEVIĆ-TOMAS**

Klinika za psihijatriju Vrapče, Zavod za poremećaje spavanja i budnosti, Zagreb

**SAŽETAK** \_\_\_\_ Od uspostave prvog centra za poremećaje spavanja i budnosti 1972., kliničko prepoznavanje poremećaja spavanja je poraslo, ali je još uvijek nedovoljno prepoznato da su poremećaji iz ove skupine među najčešćim kroničnim zdravstvenim stanjima. Danas znamo da su poremećaji spavanja povezani, često i dvosmjerno, s brojnim kroničnim bolestima i stanjima kao što su arterijska hipertenzija, plućna hipertenzija, srčane aritmije (posebno fibrilacija atrijske), koronarna bolest, moždani udar, demencije, šećerna bolest, bolesti štitnjače, psihičke bolesti, KOPB, astma, kronični bolni sindromi, te pridonose ukupnom porastu obolijevanja i smrtnosti. Poremećaji spavanja su globalna epidemija koja ugrožava zdravlje i kvalitetu života do 45 % svjetske populacije, a unatoč objektivno boljoj kvaliteti sna žene u širokom rasponu dobi prijavljuju više problema sa spavanjem i imaju veću učestalost poremećaja spavanja nego muškarcima.

**KLJUČNE RIJEČI:** cirkadijani ritam, kronične bolesti, poremećaji spavanja, spavanje

**SUMMARY** \_\_\_\_ Since the establishment of the first Center for Sleep and Wakefulness Disorders in 1972, clinical recognition of sleep disorders has increased. However, it is still insufficiently recognized that disorders in this category are among the most common chronic health conditions. Today, we know that sleep disorders are related, often bidirectional, with numerous chronic diseases and conditions such as arterial hypertension, pulmonary hypertension, cardiac arrhythmias (especially atrial fibrillation), coronary disease, stroke, dementia, diabetes, thyroid disease, mental illness, COPD, asthma, chronic pain syndromes. These disorders contribute to the overall increase in morbidity and mortality. Sleep disorders represent a global epidemic that threatens the health and quality of life of up to 45% of the world's population. Despite having objectively better sleep quality, women across a wide age range report more sleep problems and have a higher frequency of sleep disorders compared to men.

**KEY WORDS:** circadian rhythm, chronic diseases, sleep disorders, sleep



### Uvod

Od uspostave prvog centra za poremećaje spavanja i budnosti u Stanfordu (SAD) 70-ih godina prošlog stoljeća (1), kliničko prepoznavanje poremećaja spavanja i budnosti je poraslo, ali je još uvijek nedovoljno prepoznato kako su poremećaji iz ove skupine među najčešćim kroničnim zdravstvenim stanjima. Stoga se prema recentnim spoznajama poremećaji spavanja i budnosti s razlogom svrstavaju u jedan od najvažnijih svjetskih javnozdravstvenih problema te se smatra da čak do 45 % populacije ima neki od poremećaja iz ove skupine (2).

Iako su ljudi oduvijek bili fascinirani spavanjem, sustavna ispitivanja morala su pričekati tehnike koje su omogućile proučavanje moždane aktivnosti tijekom spavanja. Takva metoda postala je dostupna izumom elektroencefalograma (EEG) u drugom desetljeću prošlog stoljeća (3). Samo nekoliko godina kasnije napredak tehnologije omogućio je kontinuiranu registraciju EEG-a tijekom spavanja, a dodatan uvid u kompleksnost spavanja dobili smo 50-ih godina prošlog stoljeća otkrićem REM faze (engl. *Rapid Eye Movement*) (4).

Spavanje kod ljudi organizirano je u prepoznatljive stadije i

cikluse. Uz već spomenutu REM fazu u kojoj se javljaju brzi sinkroni očni pokreti, po čemu je cijela faza i dobila naziv, razlikujemo i spavanje bez brzih pokreta očiju, tzv. non-REM spavanje koje se pak sastoji od dva stadija površnog spavanja (stadij I i II) i stadija dubokoga, sporovalnog spavanja (stadij III).

Površno i duboko spavanje (non-REM) te REM spavanje se tijekom čitave epizode spavanja dosta pravilno izmjenjuju. REM i non-REM faze spavanja zajedno čine ciklus spavanja koji traje oko devedeset minuta i ponavlja se otprilike četiri do pet puta u tijeku jedne noći (5).

Kvalitetno spavanje je ono koje sadrži sve stadije spavanja u optimalnom omjeru.

Prema preporukama, odraslim osobama potrebno je sedam do devet sati spavanja. Postoje i individualne razlike u potrebi za spavanjem, a među čimbenicima o kojima ovisi duljina spavanja su genetsko naslijeđe, higijena spavanja, kvaliteta spavanja i dnevni ritam. Teži fizički rad, somatske bolesti, psihički stres, povećana mentalna aktivnost i trudnoća mogu izazvati potrebu za produljenim spavanjem.

Spavanje se kontrolira kroz dva procesa, a jedan od njih je homeostatski proces koji se može jednostavno objasniti –

što smo duže budni, više nam se spava. Želja za snom jedan je od automatski kontroliranih homeostatskih procesa i ovisi o količini prethodne budnosti. Drugi je cirkadijani proces čiji je sastavni dio cirkadijani ritam (6).

## Cirkadijani ritam ili zašto je bitno doba dana kada spavamo?

Život na ovom planetu prilagođen je 24-satnom (h) danu pa su i ljudska fiziologija i ponašanje oblikovani rotacijom Zemlje oko svoje osi.

Takvi predvidljivi dnevni ciklusi svjetla i mraka su tijekom evolucijskog vremena internalizirani u obliku cirkadijanih ritmova koji omogućuju ljudima pripremu za nadolazeće promjene u svom okolišu i predviđaju promjene u temperaturi i dostupnosti hrane.

Imamo cirkadijani ritam jer živimo u okruženju koje se ciklički mijenja na predvidljiv način, a kada znamo da će se nešto dogoditi, možemo se pripremiti za to. Takva sposobnost izvođenja određenih ponašanja u odgovarajuće doba dana daje snažnu selektivnu prednost organizmu. Bez ova endogenog cirkadijanog sata ljudi ne bi mogli optimizirati potrošnju energije i fiziološke procese. Cirkadijani ritam kontrolira i optimizira sve naše funkcije i svakoj dodjeljuje određeni vremenski okvir. Ovo je od presudne važnosti jer naše tijelo ne može obavljati sve procese u isto vrijeme pa cirkadijani ritam svakoj funkciji dodjeljuje određeni vremenski okvir.

Kao što pojam "cirkadijani" implicira (lat. *circa* = oko, približno, *dies* = dan), ti ritmovi traju približno 24 sata, a ne točno 24 sata (7)! Većina pojedinaca ima cirkadijani period duži od 24 sata, najčešće za nekoliko minuta i moraju se svakodnevno sinkronizirati (usklađivati) s točnim 24-satnim danom (8).

Evolucija je osigurala da se cirkadijani sustav može sinkronizirati s određenim vremenskim znakovima iz okoline ili kako se to u stručnoj literaturi naziva *Zeitgeberima* (germ. *Zeitgeber* – mjerac vremena) (9).

## Jedan glavni sat i puno perifernih satova

Cirkadijane ritmove pokreće glavni sat smješten unutar suprahijazmatske jezgre (SCN) hipotalamusa i periferni satovi koji se nalaze u cijelom tijelu (10).

SCN ima izravnu vezu s receptorima melanopsina u mrežnici oka koji pomažu našem mozgu da prepozna doba dana putem informacija o svjetlu.

Svjetlost ulazi u oko i pogađa mrežnicu koja je izravno povezana sa SCN-om preko retino-hipotalamičkog puta. Dakle, SCN, optimalno smješten iznad optičke hijazme u prednjem hipotalamusu, prima stalne informacije o situaciji svjetlo-tama u vanjskom svijetu. Međutim, melanopsin ne registrira sve boje svjetlosnog spektra (svjetlosne valove) jednako. Melanopsin je najosjetljiviji na valove plave svjetlo-

sti, stoga je i naše unutarnje vrijeme najosjetljivije na plavo svjetlo i ono na njega najviše utječe.

Dok drugi znakovi poput obroka, tjelovježbe, društvene aktivnosti i temperature mogu utjecati na unutarnji sat, svjetlost ima naj snažniji utjecaj na cirkadijane ritmove. Stoga su cirkadijani ritmovi usko povezani s izmjenom dana i noći, a svjetlost je kritični vanjski znak koji utječe na signale koje šalje SCN za koordinaciju cirkadijanih ritmova u tijelu (11).

SCN zatim sinkronizira periferne satove kroz neuronske putove, ritmove hormona, središnju tjelesnu temperaturu i ponašanja vezana uz ciklus hranjenja i posta (12).

Iako ciklusi svjetlo-tama služe kao kritični vanjski regulator cirkadijanog ritma, vrijeme obroka, odnosno ciklusi hranjenje-post, dominantni su regulatori sinkronizacije za periferne satove.

Dvije najistaknutije endokrine manifestacije cirkadijanih ritmova su dnevni ciklusi melatonina i kortizola.

Kada padne mrak, mozak, odnosno epifiza, proizvodi hormon melatonin kako bi signalizirao našem tijelu da je vrijeme za spavanje (13). Kad ujutro svane, mozak pokreće otpuštanje drugih hormona, uključujući kortizol, koji nam pomažu da se probudimo (14).

Odnos između melatonina i kortizola funkcionira poput klackalice – kad je jedan visok, drugi je nizak.

Postoji i prirodna, individualna sklonost našeg tijela da spava u određeno vrijeme koju nazivamo kronotip (15) pa se posljedično osobe s ranim, jutarnjim kronotipom bude rano ujutro i zaspu rano navečer, a obrnuto osobe s kasnim, večernjim kronotipom zaspu kasno navečer i bude se kasnije ujutro. Ipak, većina ljudi spada u kategoriju između tih dviju krajnosti, tzv. neutralni kronotip (16).

Međutim, bez obzira na naš kronotip izloženost svjetlu noću remeti cirkadijani sustav jer je svjetlo glavni znak koji tijelo rabi za razlikovanje dana od noći.

Kada je izlaganje svjetlu neodređeno ili gotovo konstantno kao što je to u modernom društvu, biološki ritmovi i ritmovi ponašanja mogu postati nesinkronizirani, što dovodi do negativnih posljedica za zdravlje (17).

Čak i oni koji ne rade noćne smjene izloženi su noćnome svjetlosnom zagađenju iz drugih izvora. Izlučivanje melatonina je akutno potisnuto izlaganjem svjetlu noću (18, 19), a dugoročno, kontinuirano izlaganje svjetlu noću dovodi do trajne hormonske disregulacije koja dovodi do značajnih zdravstvenih posljedica uključujući poremećaje spavanja, metaboličke i kardiovaskularne bolesti, depresiju, te pridonosi nastanku određenih vrsta karcinoma, kao što su karcinom dojke, prostate i debelog crijeva (20).

## Da bismo imali kvalitetno spavanje, moramo imati i kvalitetnu budnost

Životni stil koji negujemo, tj. doba dana kada ustajemo, jedomo, vježbamo, a posebno kada idemo u krevet i kada smo

izloženi svjetlu, ima ključnu ulogu u svakodnevnom funkcioniranju, a u konačnici može biti povezan s razvitkom pretilosti kao i mnogim kroničnim bolestima.

Naš unutarnji sat kontrolira i utječe na nas puno više nego što smo svjesni.

Ako otkriće molekularnih mehanizama u kontroli cirkadijanih ritmova koje je 2017. nagrađeno Nobelovom nagradom (21) dobije širi kontekst, može napraviti puno promjena, od toga kada će ujutro počinjati škola i posao do toga kada ćemo tijekom dana uzeti određene lijekove.

Zato nam spoznaja o važnosti našega unutarnjeg sata i održavanje zdravih navika može pomoći da bolje odgovorimo na ovaj prirodni ritam našeg tijela.

## **Iznenadujuće, još jedan faktor koji utječe na to koliko dobro osoba spava noću je njezin spol**

Spavanje se razlikuje kod muškaraca i žena.

Glavni čimbenici koji to objašnjavaju su značajne spolne razlike u koncentracijama mnogih hormona koji reguliraju spavanje i, nadalje, fluktuacije njihovih razina u žena.

U skladu s tim, od djetinjstva do puberteta nisu zabilježene veće spolne razlike u pogledu spavanja (22). Tek nakon menarhe, odnosno prve menstruacije, postaju očite razlike u spavanju žena i muškaraca. Cirkadijani biomarkeri, kao što su melatonin i kortizol, postižu svoje vršne koncentracije ranije kod žena nego kod muškaraca. I središnja tjelesna temperatura, koja je najviša nekoliko sati prije spavanja, a najniža nekoliko sati prije buđenja, slijedi sličan obrazac dosežući svoj vrhunac ranije kod žena nego kod muškaraca uzrokujući kraće trajanje cirkadijanog ritma (23).

U skladu s tim, žene preferiraju raniji odlazak na spavanje, ali i ranije jutarnje buđenje (24).

Objektivna polisomnografska (PSG) procjena zdravih osoba kod istraživanja spolnih razlika u spavanju i arhitekturi spavanja pokazala je različite rezultate. Međutim, postoji zajednički nalaz u ovim studijama da žene, općenito, spavaju objektivno bolje od muškaraca (25, 26). Podatci iz PSG-a pokazali su da je ukupno vrijeme spavanja dulje, latenca usnivanja kraća, a učinkovitost spavanja bolja u žena nego u muškaraca (27).

Također je zamijećeno da nakon deprivacije sna žene imaju više dubokovalnog spavanja tijekom nadoknađivanja sna, a potreba za spavanjem kod žena se brže akumulira (28).

Unatoč objektivno kvalitetnijem spavanju žene svih dobnih skupina prijavljuju više problema sa spavanjem. U subjektivnim procjenama žene češće od muškaraca navode isprekidani san i nedovoljno sna (29).

Specifična ženska stanja, menstruacija, trudnoća i menopa-za uzrokuju i promjene u spavanju. Naime, spolni hormoni ne samo da reguliraju reproduktivnu funkciju već također utječu na spavanje i cirkadijani ritam.

Ovo je i očekivano s obzirom na to da se receptori estrogena i progesterona nalaze u nekoliko anatomskih regija (jezgri) regulacije spavanja/budnosti, uključujući hipotalamus (30). Jedan od najvažnijih hormona u regulaciji spavanja kod žena je progesteron. Istraživanja su pokazala da progesteron ima hipnotička i sedativna svojstva, produljuje trajanje spavanja i kvalitetu spavanja promičući sporovalno (duboko) spavanje (31 – 33).

Estrogen smanjuje latencu usnivanja i broj buđenja nakon početka spavanja te povećava ukupno vrijeme spavanja. Osim toga, estrogen ima ulogu u održavanju niske središnje tjelesne temperature tijekom noći (34).

Estradiol, oblik estrogena, također utječe na ciklus spavanja i budnosti promičući budnost te ima zaštitni učinak protiv poremećaja disanja tijekom spavanja (35, 36).

Poteškoće sa spavanjem povećavaju se kako se žene približavaju menopauzi. Zapravo već tijekom perimenopauze koju karakterizira postupni pad razine hormona jajnika i povećana fluktuacija razine hormona, do 40 % žena se žali na loše spavanje, najčešće sa simptomima nesanice, opstruktivne apneje u spavanju (engl. *obstructive sleep apnea*, OSA) i sindromom nemirnih nogu (engl. *restless legs syndrome*, RLS) (37). Ulaskom žene u menopauzu poremećaji spavanja se među širokim spektrom simptoma menopauze prijavljuju kao jedni od najneugodnijih, pojavljujući se u čak do 60 % žena (38, 39).

Prisutnost simptoma povezanih s menopauzom, s narušenom kvalitetom spavanja pridonosi pojavi ili pogoršanju drugih stanja, kao što su anksioznost i depresija, uz vazomotorne i simptome seksualne disfunkcije (40).

I psihološki čimbenici, izravno ili neizravno povezani sa spolom, izrazito narušavaju san žena, uključujući psihijatrijska stanja, životni stil i stres.

Stoga je osim hormona stres jedan od važnijih čimbenika koji utječe na kvalitetu spavanja kod žena (41). Odnos između kvalitete spavanja i stresa je dvosmjernan. Odgovor na stres pokreće aktivaciju osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda i na taj način povećava proizvodnju kortizola. Povećana razina kortizola mijenja kvalitetu spavanja oštećujući početak i konsolidaciju spavanja (42).

Narušeno spavanje pak dodatno uzrokuje ili pogoršava stresni odgovor.

Stres nije povezan samo s narušenim spavanjem već i s raspoloženjem i boli, a oboje također može uzrokovati poremećeno spavanje (43).

Nekvalitetno spavanje ne utječe samo na sustav odgovora na stres već i na gotovo sve sustave našeg tijela, posebice na kardiovaskularni, endokrini i imunološki sustav (37).

## **Nesanica**

Jedan od najčešćih simptoma reakcije na stres je nesanica. S obzirom na to da tijekom života svaka osoba doživi ovakav

poremećaj spavanja, nesanica je ujedno i najčešći poremećaj spavanja.

Kao simptom zahvaća 30 % – 50 % opće populacije, a kod žena je češća 1,5 puta (44).

Nesanica označava subjektivnu percepciju nedostatne kvalitete i/ili kvantitete spavanja. Na percipiranu kvalitetu spavanja utječe spol, tako da žene općenito ocjenjuju svoju kvalitetu spavanja lošijom od muškaraca (45), neovisno o razlikama u sociodemografskim čimbenicima i/ili životnom stilu (46).

Međutim, razlikujemo tzv. povremene, kratkotrajne i prolazne nesanice koje prestaju uklaňanjem uzroka, dok su s medicinskog gledišta problem kronične nesanice.

Nesanica predstavlja nezavisni faktor rizika za anksiozne i depresivne poremećaje čemu su također sklonije žene (47), a epidemiološke studije pokazale su da je nesanica i snažan faktor rizika za kardiometaboličke poremećaje (48).

Unatoč sličnim razinama težine bolesti kao kod muškaraca žene će vjerojatnije u usporedbi s muškarcima imati somatske simptome i potražiti liječničku pomoć (49).

## Opstruktivna apneja u spavanju

Dijagnoza s rastućom prevalencijom je i opstruktivna apneja u spavanju. Karakterizirana je ponavljajućim epizodama prestanka disanja u spavanju koje traju najmanje 10 sekundi, a uzrokovane su djelomičnim ili potpunim kolapsom gornjih dišnih putova zbog čega pak dolazi do djelomičnog ili potpunog prestanka prolaska zraka i do pada razine kisika u krvi (50).

AHI je kratica za apneja-hipopneja indeks i predstavlja ukupan broj epizoda apneja i hipopneja po satu, te se prema njegovim vrijednostima određuje stupanj težine OSA-e (51). Kronična intermitentna hipoksija, ključna patofiziološka značajka opstruktivne apneje u spavanju (OSA), uzrokuje oksidativni stres i posljedično potiče prekomjernu aktivnost simpatikusa, sistemsku upalu i endotelnu disfunkciju (52).

Upravo zbog toga OSA značajno povećava rizik za srčani i moždani udar, srčane aritmije, šećernu bolest, povišeni krvni tlak, demenciju, te pridonosi ukupnom porastu obolijevanja i smrtnosti (53).

Iako je omjer oboljelih muškaraca i žena 2 : 1, taj se odnos izjednačuje ulaskom žena u menopauzu, neovisno o dobi ulaska u menopauzu i indeksu tjelesne mase (54). Prvotno veća prevalencija među muškarcima povezuje se s djelovanjem androgena koji stimuliraju kolaps gornjih dišnih putova, dok progesteron ima zaštitni učinak pa se na taj način objašnjava zašto se prevalencija među ženama povećava nakon menopauze (55). Trudnoća je također povezana s višom prevalencijom OSA-e, što povećava šanse za razvoj dijabetesa u trudnoći i preeklampsije (56).

Ženama se OSA dijagnosticira u starijoj dobi i s višim indeksom tjelesne mase (BMI) od muškaraca. Pri postavljanju

dijagnoze i donošenju odluka o liječenju kod bolesnica potrebno je razmotriti nekoliko specifičnih pitanja.

Žene rjeđe prijavljuju hrkanje od muškaraca, a također je manje vjerojatno da će i od strane njihovih partnera biti zamijećeni prestanci disanja u spavanju za razliku od muškaraca. Žene zato češće prijavljuju atipične simptome kao što su nesanica, nikturija, noćno znojenje, jutarnja glavobolja, poremećaj raspoloženja, nemirne noge, te umor, a ne pospanost. Žene imaju niži AHI u svim dobnim kategorijama u usporedbi s muškarcima iako su žene simptomatske s nižim AHI (57).

Postoji i razlika među spolovima i u liječenju pa u sklopu liječenja apneje gubitak prekomjerne tjelesne težine kod žena ima povoljniji učinak nego kod muškaraca (23).

## Sindrom nemirnih nogu (RLS)

Sindrom nemirnih nogu predstavlja poremećaj koji se češće javlja kod žena, a karakterizira ga neizdrživa potreba za pomicanjem nogu čime se umanjuju senzacije koje su neugodne, a nerijetko i bolne. Tipično je da se simptomi javljaju u mirovanju, najčešće u večernjim satima (58).

Važnost dopamina, odnosno fluktuacija u razinama dopamina, u patofiziologiji je potkrijepljena dramatičnim i neposrednim učincima liječenja RLS-a njegovim agonistima (59). Oko 20 % – 25 % trudnica ima RLS tijekom trudnoće. Vrh incidencije RLS-a tijekom trudnoće je treće tromjesečje (60). Žene koje dožive RLS tijekom trudnoće imaju najmanje tri do četiri puta veće šanse za razvoj idiopatskog oblika RLS-a kasnije u životu u usporedbi sa ženama koje nisu doživjele RLS tijekom trudnoće (61). Drugim riječima, RLS tijekom trudnoće je faktor rizika za budući idiopatski RLS, kao i za povratak simptoma u narednoj trudnoći.

RLS je češći i u starijoj životnoj dobi kao i mnogi drugi poremećaji spavanja (62). Međutim, nisu sve poteškoće u spavanju nakon menopauze nužno povezane s hormonskim promjenama koje su vezane za to razdoblje. Samo starenje, čak i bez ikakvih patoloških stanja, utječe na kvalitetu spavanja i cirkadijani ritam što je pak povezano i sa smanjenom proizvodnjom melatonina (63, 64).

## (R)evolucija spavanja

Tijekom prošlog stoljeća prosječno trajanje spavanja u 24 sata smanjilo se za 1,5 h i čini se da se taj trend nastavlja (65, 66). Broj osoba s deprivacijom spavanja eksponencijalno je porastao tijekom posljednjih desetljeća te svi izvještaji ukazuju na to da je najmanje 30 % opće populacije ozbiljno uskraćeno za spavanje kao rezultat zahtjevnog rasporeda rada i socijalnih razloga.

Kronični gubitak sna je čimbenik rizika za širok raspon poremećaja, od psihijatrijskih, neuroloških i neurodegenerativnih poremećaja do metaboličkih i kardiovaskularnih bolesti (28).

Metaanaliza velikih prospektivnih populacijskih studija otkrila je da osobe koje kontinuirano spavaju  $\leq 5$  sati tijekom noći imaju 12 % veći rizik od ukupne smrtnosti u usporedbi s osobama koje spavaju 6 – 8 sati (67).

Ekstrapolacija laboratorijskih nalaza na stvarni svijet sugerira da su žene više pogođene produljenom budnošću i cirkadijanom neusklađenošću nego muškarci.

Stoga je vjerojatnije da će dugoročni učinci poput poremećaja spavanja i metabolizma biti prisutniji kod žena nego kod muškaraca pa bi razmatranje menstrualne faze i promjena u koncentraciji spolnih hormona u dizajnu studija trebalo postati standardna praksa.

Povijesno gledano, biomedicinska istraživanja bila su pristrana spram ženskog spola u negativnom kontekstu zbog bojazni da bi hormonalne varijacije kod žena mogle dodati nepotrebnu složenost dizajnu studija i tumačenju rezultata (68).

Međutim, spoznaje o spolnim razlikama u rezultatima istraživanja već imaju važne kliničke i terapijske posljedice. Godine 2013. američka Agencija za hranu i lijekove (FDA) prepolovila je preporučenu dozu zolpidema za žene. Zolpidem je sedativno-hipnotički agonist benzodiazepinskih receptora (BZRA) koji se propisuje za liječenje nesanice. Promjena u doziranju temeljila se na otkriću da su žene metabolizirale istu dozu zolpidema sporije od muškaraca, što je rezultiralo 50 % višim razinama u serumu (69, 70). Ovo je ujedno bilo prvi put da je FDA izdala smjernice specifične za spol za bilo koji lijek i taj je povijesni potez dodatno naglasio potrebu za potpunim razumijevanjem važnosti spolnih razlika u poremećajima spavanja i njihovu liječenju.

## Zaključak

Spavanje se razlikuje kod muškaraca i žena i u fiziološkom i u kliničkom smislu. Unatoč objektivno boljoj kvaliteti sna žene svih dobnih skupina prijavljuju više problema sa spavanjem i imaju veću učestalost poremećaja spavanja nego muškarci. Danas smo svjesni da se implikacije spolnih razlika u spavanju i cirkadijanoj biologiji protežu i na cjelokupno zdravlje, a spoznaje o ovim razlikama pretočene su i u suvremene terapijske protokole koje su različite kod muškaraca i žena.

## LITERATURA

1. Shepard JW Jr, Buysse DJ, Chesson AL Jr, Dement WC, Goldberg R, Guilleminault C i sur. History of the development of sleep medicine in the United States. *J Clin Sleep Med*. 2005 Jan 15;1(1):61-82.
2. World sleep society. Dostupno na: <https://worldsleepsociety.org/>. Datum pristupa: 2. 12. 2024.
3. Berger, H. Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Archiv f. Psychiatrie* 1929;87:527–570. Dostupno na: <https://doi.org/10.1007/BF01797193>. Datum pristupa: 2. 12. 2024.
4. Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science*. 1953 Sep 4;118(3062):273-4. doi: 10.1126/science.118.3062.273.
5. Porkka-Heiskanen T, Zitting KM, Wigren HK. Sleep, its regulation and possible mechanisms of sleep disturbances. *Acta Physiol (Oxf)*. 2013 Aug;208(4):311-28. doi: 10.1111/apha.12134.
6. Deboer T. Sleep homeostasis and the circadian clock: Do the circadian pacemaker and the sleep homeostat influence each other's functioning? *Neurobiol Sleep Circadian Rhythms*. 2018 Mar 1;5:68-77. doi: 10.1016/j.nbscr.2018.02.003.
7. Bauducco S, Richardson C, Gradisar M. Chronotype, circadian rhythms and mood. *Curr Opin Psychol*. 2020 Aug;34:77-83. doi: 10.1016/j.copsyc.2019.09.002.
8. Czeisler CA, Duffy JF, Shanahan TL, Brown EN, Mitchell JF, Rimmer DW i sur. Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker. *Science*. 1999 Jun 25;284(5423):2177-81. doi: 10.1126/science.284.5423.2177.
9. Golombek DA, Rosenstein RE. Physiology of circadian entrainment. *Physiol Rev*. 2010 Jul;90(3):1063-102. doi: 10.1152/physrev.00009.2009.
10. Hastings MH, Maywood ES, Brancaccio M. Generation of circadian rhythms in the suprachiasmatic nucleus. *Nat Rev Neurosci*. 2018 Aug;19(8):453-469. doi: 10.1038/s41583-018-0026-z.
11. Logan RW, McClung CA. Rhythms of life: circadian disruption and brain disorders across the lifespan. *Nat Rev Neurosci*. 2019 Jan;20(1):49-65. doi: 10.1038/s41583-018-0088-y.
12. Bollinger T, Schibler U. Circadian rhythms - from genes to physiology and disease. *Swiss Med Wkly*. 2014 Jul 24;144:w13984. doi: 10.4414/smw.2014.13984.
13. Bergstrom WH, Hakanson DO. Melatonin: the dark force. *Adv Pediatr*. 1998;45:91-106.
14. Chapotot F, Gronfier C, Jouny C, Muzet A, Brandenberger G. Cortisol secretion is related to electroencephalographic alertness in human subjects during daytime wakefulness. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Dec;83(12):4263-8. doi: 10.1210/jcem.83.12.5326.
15. Zavada A, Gordijn MC, Beersma DG, Daan S, Roenneberg T. Comparison of the Munich Chronotype Questionnaire with the Horne-Ostberg's Morningness-Eveningness Score. *Chronobiol Int*. 2005;22(2):267-78. doi: 10.1081/cbi-200053536.
16. Adan A, Archer SN, Hidalgo MP, Di Milia L, Natale V, Randler C. Circadian typology: a comprehensive review. *Chronobiol Int*. 2012 Nov;29(9):1153-75. doi: 10.3109/07420528.2012.719971.
17. Bedrosian TA, Nelson RJ. Timing of light exposure affects mood and brain circuits. *Transl Psychiatry*. 2017 Jan 31;7(1):e1017. doi: 10.1038/tp.2016.262.
18. Wurtman Rj, Axelrod J, Phillips Ls. Melatonin synthesis in the pineal gland: control by light. *Science*. 1963 Nov 22;142(3595):1071-3. doi: 10.1126/science.142.3595.1071.
19. Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK, Newsome DA, Markey SP. Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science*. 1980 Dec 12;210(4475):1267-9. doi: 10.1126/science.7434030.
20. IARC Monographs Vol 124 group. Carcinogenicity of night shift work. *Lancet Oncol*. 2019 Aug;20(8):1058-1059. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30455-3.
21. Callaway E, Ledford H. Medicine Nobel awarded for work on circadian clocks. *Nature*. 2017 Oct 2;550(7674):18. doi: 10.1038/nature.2017.22736.
22. Feinberg I, Campbell IG. Sleep EEG changes during adolescence: an index of a fundamental brain reorganization. *Brain Cogn*. 2010 Feb;72(1):56-65. doi: 10.1016/j.bandc.2009.09.008.
23. Lok R, Qian J, Chellappa SL. Sex differences in sleep, circadian rhythms, and metabolism: Implications for precision medicine. *Sleep Med Rev*. 2024 Jun;75:101926. doi: 10.1016/j.smr.2024.101926.
24. Suh S, Cho N, Zhang J. Sex Differences in Insomnia: from Epidemiology and Etiology to Intervention. *Curr Psychiatry Rep*. 2018 Aug 9;20(9):69. doi: 10.1007/s11920-018-0940-9.
25. Bixler EO, Papaliaga MN, Vgontzas AN, Lin HM, Pejovic S, Karat- araki M i sur. Women sleep objectively better than men and the sleep of young women is more resilient to external stressors: effects of age and menopause. *J Sleep Res*. 2009 Jun;18(2):221-8. doi: 10.1111/j.1365-2869.2008.00713.x.
26. Shambroom JR, Fábregas SE, Johnstone J. Validation of an automated wireless system to monitor sleep in healthy adults. *J Sleep Res*. 2012 Apr;21(2):221-30. doi: 10.1111/j.1365-2869.2011.00944.x.
27. Goel N, Kim H, Lao RP. Gender differences in polysomnographic sleep in young healthy sleepers. *Chronobiol Int*. 2005;22(5):905-15. doi: 10.1080/07420520500263235.
28. Hajali V, Andersen ML, Negah SS, Sheibani V. Sex differences in sleep and sleep loss-induced cognitive deficits: The influence of gonadal hormones. *Horm Behav*. 2019 Feb;108:50-61. doi: 10.1016/j.yhbeh.2018.12.013.
29. Zhang B, Wing YK. Sex differences in insomnia: a meta-analysis.

- Sleep. 2006 Jan;29(1):85-93. doi: 10.1093/sleep/29.1.85. .
30. Dorsey A, de Lecea L, Jennings KJ. Neurobiological and Hormonal Mechanisms Regulating Women's Sleep. *Front Neurosci*. 2021 Jan 14;14:625397. doi: 10.3389/fnins.2020.625397. PMID: 33519372;
  31. Tobias L, Thapa S, Won CHJ. Impact of Sex on Sleep Disorders Across the Lifespan. *Clin Chest Med*. 2021 Sep;42(3):427-442. doi: 10.1016/j.ccm.2021.04.005.
  32. Deurveilher S, Rusak B, Semba K. Estradiol and progesterone modulate spontaneous sleep patterns and recovery from sleep deprivation in ovariectomized rats. *Sleep*. 2009 Jul;32(7):865-77.
  33. Collins JS, Marshall JC, McCartney CR. Differential sleep-wake sensitivity of gonadotropin-releasing hormone secretion to progesterone inhibition in early pubertal girls. *Neuroendocrinology*. 2012;96(3):222-7. doi: 10.1159/000336395.
  34. Cabrera Y, Holloway J, Poe GR. Sleep Changes Across the Female Hormonal Cycle Affecting Memory: Implications for Resilient Adaptation to Traumatic Experiences. *J Womens Health (Larchmt)*. 2020 Mar;29(3):446-451. doi: 10.1089/jwh.2020.8332.
  35. Pengo MF, Won CH, Bourjeily G. Sleep in Women Across the Life Span. *Chest*. 2018 Jul;154(1):196-206. doi: 10.1016/j.chest.2018.04.005.
  36. Brown AMC, Gervais NJ. Role of Ovarian Hormones in the Modulation of Sleep in Females Across the Adult Lifespan. *Endocrinology*. 2020 Sep 1;161(9):bqaa128. doi: 10.1210/endo/bqaa128. Erratum in: *Endocrinology*. 2022 Jan 1;163(1):bqab227. doi: 10.1210/endo/bqab227.
  37. Andersen ML, Hachul H, Ishikura IA, Tufik S.
  38. Sleep in women: a narrative review of hormonal influences, sex differences and health implications. *Front Sleep*. 2023. doi: org/10.3389/frsle.2023.1271827. Dostupno na: <https://www.frontiersin.org/journals/sleep/articles/10.3389/frsle.2023.1271827/full>. Datum pristupa: 2. 12. 2024.
  39. Baker FC, Lampio L, Saaresranta T, Polo-Kantola P. Sleep and Sleep Disorders in the Menopausal Transition. *Sleep Med Clin*. 2018 Sep;13(3):443-456. doi: 10.1016/j.jsmc.2018.04.011.
  40. NIH State-of-the-Science Conference Statement on management of menopause-related symptoms. *NIH Consens State Sci Statements*. 2005 Mar 21-23;22(1):1-38. .
  41. Nelson HD. Menopause. *Lancet*. 2008 Mar 1;371(9614):760-70. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60346-3.41. Kloss JD, Perlis ML, Zamzow JA, Culnan EJ, Gracia CR. Sleep, sleep disturbance, and fertility in women. *Sleep Med Rev*. 2015 Aug;22:78-87. doi: 10.1016/j.smrv.2014.10.005.
  42. Meerlo P, Koehl M, van der Borght K, Turek FW. Sleep restriction alters the hypothalamic-pituitary-adrenal response to stress. *J Neuroendocrinol*. 2002 May;14(5):397-402. doi: 10.1046/j.0007-1331.2002.00790.x.
  43. Catalá P, Gutiérrez L, Écija C, Peñacoba C. Pathological Cycle between Pain, Insomnia, and Anxiety in Women with Fibromyalgia and its Association with Disease Impact. *Biomedicines*. 2023 Jan 6;11(1):148. doi: 10.3390/biomedicines11010148.
  44. European Sleep Research Society. *Sleep Medicine Textbook*. 2021. Dostupno na: <https://esrs.eu/sleep-medicine-textbook/#> . Datum pristupa: 2. 12. 2024.
  45. Vitiello MV, Larsen LH, Moe KE. Age-related sleep change: Gender and estrogen effects on the subjective-objective sleep quality relationships of healthy, noncomplaining older men and women. *J Psychosom Res*. 2004 May;56(5):503-10. doi: 10.1016/S0022-3999(04)00023-6. .
  46. Fatima Y, Doi SA, Najman JM, Mamun AA. Exploring Gender Difference in Sleep Quality of Young Adults: Findings from a Large Population Study. *Clin Med Res*. 2016 Dec;14(3-4):138-144. doi: 10.3121/cmr.2016.1338.
  47. Morssinkhof MWL, van Wylick DW, Priester-Vink S, van der Werf YD, den Heijer M, van den Heuvel OA i sur. Associations between sex hormones, sleep problems and depression: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020 Nov;118:669-680. doi: 10.1016/j.neubiorev.2020.08.006.
  48. Chaput JP, Dutil C, Featherstone R, Ross R, Giangregorio L, Saunders TJ i sur. Sleep duration and health in adults: an overview of systematic reviews. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2020 Oct;45(10 (Suppl. 2)):S218-S231. doi: 10.1139/apnm-2020-0034. PMID: 33054337.
  49. Barsky AJ, Peekna HM, Borus JF. Somatic symptom reporting in women and men. *J Gen Intern Med*. 2001 Apr;16(4):266-75. doi: 10.1046/j.1525-1497.2001.00229.x. .
  50. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK i sur; American Academy of Sleep Medicine. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. *Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine*. *J Clin Sleep Med*. 2012 Oct 15;8(5):597-619. doi: 10.5664/jscm.2172..
  51. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force*. *Sleep*. 1999 Aug 1;22(5):667-89.
  52. Lavie L, Lavie P. Molecular mechanisms of cardiovascular disease in OSAHS: the oxidative stress link. *Eur Respir J*. 2009 Jun;33(6):1467-84. doi: 10.1183/09031936.00086608.
  53. Gottlieb DJ, Punjabi NM. Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea: A Review. *JAMA*. 2020 Apr 14;323(14):1389-1400. doi: 10.1001/jama.2020.3514.
  54. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A i sur. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects

- of gender. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Mar;163(3 Pt 1):608-13. doi: 10.1164/ajrccm.163.3.9911064.
55. Jordan AS, McEvoy RD. Gender differences in sleep apnea: epidemiology, clinical presentation and pathogenic mechanisms. *Sleep Med Rev*. 2003 Oct;7(5):377-89. doi: 10.1053/smr.2002.0260. PMID: 14573374.
  56. Pamidi S, Pinto LM, Marc I, Benedetti A, Schwartzman K, Kimoff RJ. Maternal sleep-disordered breathing and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 Jan;210(1):52.e1-52.e14. doi: 10.1016/j.ajog.2013.07.033. Epub 2013 Aug 2.
  57. Bonsignore MR, Saaresranta T, Riha RL. Sex differences in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir Rev*. 2019 Nov 6;28(154):190030. doi: 10.1183/16000617.0030-2019.
  58. Högl B, Stefani A. Restless legs syndrome and periodic leg movements in patients with movement disorders: Specific considerations. *Mov Disord*. 2017 May;32(5):669-681. doi: 10.1002/mds.26929.
  59. Seeman MV. Why Are Women Prone to Restless Legs Syndrome? *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Jan 6;17(1):368. doi: 10.3390/ijerph17010368.
  60. Manconi M, Govoni V, De Vito A, Economou NT, Cesnik E, Casetta I i sur. Restless legs syndrome and pregnancy. *Neurology*. 2004 Sep 28;63(6):1065-9. doi: 10.1212/01.wnl.0000138427.83574.a6. .
  61. Cesnik E, Casetta I, Turri M, Govoni V, Granieri E, Strambi LF i sur. Transient RLS during pregnancy is a risk factor for the chronic idiopathic form. *Neurology*. 2010 Dec 7;75(23):2117-20. doi: 10.1212/WNL.Ob013e318200d779. .
  62. Phillips B. Movement disorders: a sleep specialist's perspective. *Neurology*. 2004 Mar 9;62(5 Suppl 2):S9-16. doi: 10.1212/wnl.62.5\_suppl\_2.s9. .
  63. Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep*. 2004 Nov 1;27(7):1255-73. doi: 10.1093/sleep/27.7.1255.
  64. Gursoy AY, Kiseli M, Caglar GS. Melatonin in aging women. *Climacteric*. 2015;18(6):790-6. doi: 10.3109/13697137.2015.1052393.
  65. Matricciani L, Bin YS, Lallukka T, Kronholm E, Dumuid D, Paquet C i sur. Past, present, and future: trends in sleep duration and implications for public health. *Sleep Health*. 2017 Oct;3(5):317-323. doi: 10.1016/j.sleh.2017.07.006.
  66. Rajaratnam SM, Arendt J. Health in a 24-h society. *Lancet*. 2001 Sep 22;358(9286):999-1005. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06108-6.
  67. Cappuccio FP, Stranges S, Kandala NB, Miller MA, Taggart FM, Kumari M i sur. Gender-specific associations of short sleep duration with prevalent and incident hypertension: the Whitehall II Study. *Hypertension*. 2007 Oct;50(4):693-700. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.095471. Epub 2007 Sep 4. Erratum in: *Hypertension*. 2007 Nov;50(5):e170.
  68. Institute of Medicine (US) Committee on Understanding the Biology of Sex and Gender Differences. *Exploring the Biological Contributions to Human Health: Does Sex Matter?* Wizemann TM, Pardue ML, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2001.
  69. Greenblatt DJ, Harmatz JS, Roth T. Zolpidem and Gender: Are Women Really At Risk? *J Clin Psychopharmacol*. 2019 May/ Jun;39(3):189-199. doi: 10.1097/JCP.0000000000001026.
  70. Risk of next-morning impairment after use of insomnia drugs; FDA requires lower recommended doses for certain drugs containing zolpidem (Ambien, Ambien CR, Edluar, and Zolpimist). Dostupno na: <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Drug-Safety-Communication--Risk-of-next-morning-impairment-after-use-of-insomnia-drugs--FDA-requires-lower-recommended-doses-for-certain-drugs-containing-zolpidem-%28Ambien--Ambien-CR--Edluar--and-Zolpimist%29.pdf>. Datum pristupa: 2. 12. 2024.



#### ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Ana Jadrijević-Tomas, dr. med.  
 Klinika za psihijatriju Vrapče  
 Bolnička cesta 32, 10 090 Zagreb  
 e-mail: anajadrijevictomas@gmail.com

#### PRIMLJENO/RECEIVED:

10. studenoga 2024./November 10, 2024

#### PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

18. prosinca 2024./December 18, 2024

