

# Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda İnflamasyon ve Metabolik Komplikasyonlar

## Inflammation and Metabolic Complications in Obstructive Sleep Apnea

Dr. Servet KAYHAN<sup>1</sup>, Dr. Yılmaz BÜLBÜL<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Rize

<sup>2</sup>Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon

### ÖZET

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) patogenezinde üst solunum yollarında lokal olarak artmış olan inflamasyonun rolü bilinmektedir. Obstrüktif uyku apne sendromuna bağlı olarak gelişen obstrüktif apne, hipopne ve sık uyku bölünmeleri nedeniyle ortaya çıkan hipoksi, asfiksi, hiperkapni ve solunumsal asidoz; lokal ve sistemik inflamasyon gelişmesine yol açabilir. Yapılan çalışmalarda C-reaktif protein (CRP), leptin, tümör nekrotizan faktör alfa (TNF- $\alpha$ ), interlökin 6 (IL-6), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), nükleer faktör kappa B (NF- $\kappa$ B), reaktif oksijen radikalleri, intraselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) gibi pek çok biyobelirteçlerin artmış olması sistemik inflamasyonun OUAS'da arttığını göstermektedir. Obstrüktif uyku apne sendromu ile birlikte obezite, metabolik sendrom, hipertansiyon, insülin direnci, tip 2 diyabet gibi hastalıkların prevalansında artış bildirilmiştir. Obstrüktif uyku apne sendromuna bağlı metabolik olayların ortaya çıkmasında ise hipoksinin, solunum sisteminde ve sistemik dolaşımında artmış olan enflamasyonun sorumlu olabileceğini ileri süren çok sayıda çalışma vardır. İnflamatuvar sitokinler glukoz ve lipid metabolizmasına direkt etki edebilirler ve oluşan damar endotel hasarı ateroskleroz patogenezinde önemli bir rol oynayabilirler.

**Anahtar Kelimeler:** Enflamasyon, obstrüktif uyku apne sendromu, metabolik bozukluk

### SUMMARY

The role of intense local inflammation in upper respiratory tract is a well known phenomenon in pathogenesis of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). The OSAS related apnea, hypopnea and frequent sleep fragmentations leading to hypoxia, asphyxia, hypercapnia and respiratory acidosis may cause development and increase in systemic inflammation. The previous studies demonstrated the existence of systemic inflammation by elevated level of the several biomarkers such as reactive protein, leptin, TNF- $\alpha$ , IL-6, vascular endothelial growth factor (VEGF), Nuclear factor-kappa B (NF- $\kappa$ B), reactive oxygen radicals, intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and vascular adhesion molecule-1 (VCAM-1). It is reported that the prevalence of OSAS together with obesity, metabolic syndrome, hypertension, insulin resistance, type-2 diabetes mellitus is increased. There are several studies showing that hypoxia and the existence of intense inflammation in respiratory tract and circulation may be responsible from the development of metabolic disorders. Inflammatory cytokines may effect the metabolism of glucose and lipids directly and may play a role on pathogenesis of atherosclerosis.

**Key Words:** Inflammation, obstructive sleep apnea, metabolic disorder

### Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Doç. Dr. Servet KAYHAN

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Rize

e-posta: kayhanservet@gmail.com

DOI: 10.5152/gghs.2014.0005

Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi 2014; 2 (2): 170-177

## OUAS ve Üst Hava Yollarının İnflamasyonu

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS), uyku esnasında üst hava yollarının tekrarlayan tıkanıklıkları ve buna bağlı olarak gelişen gündüz aşırı uykululuk hali aynı zamanda kardiyopulmoner fonksiyon bozukluklarıyla karakterize bir hastalıktır. Anatomik olarak üst hava yollarındaki darlığın yanında lokal olarak artmış olan inflamasyon nedeniyle, OUAS'lı hastalarda uyku esnasında orofarenksteki inspiratuvar kaslarda fonksiyon bozuklukları, üst solunum yollarının kolay kapanabilme eğilimi ve reflekslerde bozukluklar, apne süresinin ve sıklığının artması söz konusudur<sup>(1)</sup>.

Paulsen ve arkadaşları<sup>(2)</sup> sürekli horlaması olanlarda ve OUAS hastalarında üst solunum yollarının epitelinde lenfosit infiltrasyonunun ve konnektif doku yoğunluğunun arttığını göstermişler ve bu durumun horlama nedeniyle artan vibrasyon travmasına bağlı olabileceğini düşünmüşlerdir. Obstrüktif uyku apne sendromu hastalarında horlamaya bağlı travma ve obstrüksiyon olan bölgeden ayrı olarak burun bölgesinde olan inflamasyon olduğu da unutulmamalıdır. Daha önce yapılan çalışmalarda OUAS hastalarının nazal lavajında polimorfonükleer lökositlerin sayısının yanında bradikinin ve vazoaaktif intestinal peptitlerin konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir<sup>(3, 4)</sup>. Obstrüktif uyku apne sendromu hastalarında klinik olarak rinit ve sinüzit bulguları yokken nazal bölgede inflamasyon artmaktadır<sup>(5)</sup>. Diğer taraftan da sürekli horlamaya bağlı vibrasyon travmasının etkisiyle farenks ve uvulopalatal bölgede inflamasyon artmaktadır<sup>(2, 3)</sup>. Bu durum OUAS'da üst solunum yollarındaki obstrüksiyonun, horlamanın yol açtığı mekanik travmaya bağlı gelişen lokal inflamasyonla birlikte sistemik inflamasyonun da rolünün olduğunu düşündürmektedir.

Obstrüktif uyku apne sendromu hastalarının yarıya yakın bir kısmında uvulopalatal bölgede, diğer yarıya ise dil kökü bölgesinde obstrüksiyon bulunur. Görüntüleme yöntemi olarak manyetik rezonansın kullanıldığı incelemelerde OSAS'lı hastaların farenks yan duvarı yumuşak dokularında inflamasyonun arttığı ve buna bağlı olarak lokal ödem olduğu saptanmıştır<sup>(6)</sup>. Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda yapılan histolojik incelemelerde de üst hava yollarında lenfosit infiltrasyonu, subepitelyal ve interstisyel ödem ayrıca sinüzit ve rinit bulguları olmaksızın nazal bölgede inflamasyon artışı saptanmıştır<sup>(7)</sup>. Obstrüktif uyku apne sendromunda uvulada nötral endopeptidaz düzeyinin azalmasına bağlı olarak bradikinin ve P maddesi konsantrasyonundaki artış, uvula mukozasında vazodilatasyon ve interstisyel ödem oluşturmaktadır<sup>(8)</sup>. Tüm bu nedenler farenks açıklığının azalmasına, üst hava yollarının kolay kapanma eğilimine (kollaps) ve obstrüktif apneye neden olmaktadır.

## OUAS ve Sistemik İnflamasyon

Obstrüktif uyku apne sendromuna bağlı olarak gelişen apne, hipopne ve sık tekrarlayan uyku bölünmeleri nedeniyle ortaya çıkan hipoksi, asfiksi, solunumsal asidoz ve hiperkapni; lokal ve sistemik inflamasyon gelişimine yol açar. Yapılan çalışmalarda inflamasyon belirteçlerinin artışı ile insülin direnci, visseral obezite, dislipidemi, metabolik sendrom, ateroskleroz, hipertansiyon gibi kardiyovasküler hastalıklarda artış olduğu bildirilmiştir. Bu durum OUAS'da uyku bozukluklarının yanı sıra artmış olan sistemik inflamasyonun da metabolik bozukluklara ve kardiyovasküler komorbiditelere yol açtığını göstermektedir.

Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda yapılan çalışmalarda C-reaktif protein (CRP), leptin, tümör nekrotizan faktör alfa (TNF- $\alpha$ ), interlökin 6 (IL-6), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), nükleer faktör kappa B (NF- $\kappa$ B), reaktif oksijen radikalleri, intraselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) gibi pek çok biyobelirteç düzeylerinin artmış olarak bulunması bu hastalıktaki sistemik inflamasyonun varlığını göstermektedir. Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda CPAP tedavisiyle sistemik inflamasyon belirteçlerinin düzeylerinin düştüğü, bazı çalışmalarda ise değişmediği görülmüştür. Tablo 1'de bu konuda yapılan çalışmalar ve sonuçları özetlenmektedir.

Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda değişik mekanizmalara bağlı olarak sitokin aktivasyonu artmaktadır. İnflamatuvar sürecin sonunda bu hastalarda ateroskleroz ve bununla ilişkili hastalıklar gelişmektedir. Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda intermittan hipoksi sonucunda reaktif oksijen ürünlerinin konsantrasyonu artar. Yapılan çalışmalarla reaktif oksijen ürünleri inflamatuvar genlerin upregülasyonunu arttıran NF- $\kappa$ B transkripsiyonu artar. Yakın zamanda yapılan çalışmada, Wang ve arkadaşları<sup>(9)</sup> sistemik inflamasyonun biyobelirteçlerden biri olan YKL-40'ın OUAS'ın ağırlığıyla korele bir şekilde arttığını göstermişlerdir.

## OUAS ve Metabolik Komplikasyonlar

Obstrüktif uyku apne sendromunda metabolik komplikasyonlar sık olarak görülmektedir. Bu konuda yapılan bazı çalışmaların sonuçları Tablo 2'de özetlenmiştir. Obstrüktif uyku apne sendromunda uyku miktarı ve kalitesi azaldığı için metabolizmayı dolaylı yünden etkiler. Sağlıklı kişilerde yapılan çalışmalarda deneysel olarak yapılan uyku bölünmelerinin kortizol düzeyini ve sempatik aktivasyonu arttırdığı gösterilmiştir. Uyku kısıtlılıkları leptin düzeyini azaltmakta, ghrelin düzeyini ve iştahı da arttırmaktadır<sup>(18)</sup>. Obstrüktif uyku apne sendromu ile ilgili olarak yapılan pek

**Tablo 1. İnflamasyon belirteçlerinin OUAS'daki düzeylerini ve CPAP tedavisine yanıtlarını araştıran bazı çalışmalar ve sonuçları.**

İnflamasyon belirteci	Referans	Çalışma	Olgu sayısı	Bulgular
CRP	Muraki ve ark. <sup>(10)</sup>	Kesitsel	3888	Ev tipi oksimetre ile saptanan uyku bozukluğu olanlarda CRP yüksektir.
CRP	Ishida ve ark. <sup>(11)</sup>	Gözlemsel	55	CPAP ile CRP düşmektedir.
CRP	Taheri ve ark., 2007 <sup>(12)</sup>	Kesitsel	907	PSG ile saptanan OUAS ile CRP arasında ilişki yoktur.
CRP, IL-6	Kohler ve ark., 2009 <sup>(13)</sup>	Randomize kontrollü	100	CPAP ile CRP ve IL-6 düzeyi düşmemektedir.
TNF- $\alpha$ , IL-6, CRP	Dorkova ve ark., 2008 <sup>(14)</sup>	Gözlemsel	32	CPAP tedavisiyle TNF- $\alpha$ düşerken IL-6, CRP değişmemektedir.
ICAM-1, VCAM-1, E-selectin	El-Solh ve ark., 2002 <sup>(15)</sup>	Vaka kontrollü	30	OUAS'da adezyon molekülleri artmaktadır.
YKL-40	Wang ve ark., 2014 <sup>(9)</sup>	Gözlemsel	159	YKL-40 AHI skorlarıyla ilişkili olarak OUAS'da yükselmektedir.
ADMA, CRP, TNF- $\alpha$	Nural ve ark., 2013 <sup>(16)</sup>	Vaka kontrollü	50	CPAP tedavisiyle CRP düzeyi düşerken ADMA ve TNF- $\alpha$ değişmemektedir.
NF- $\kappa$ B bağımlı genler	Ryan ve ark., 2006 <sup>(17)</sup>	Vaka kontrollü	67	CPAP tedavisiyle TNF ve IL-8 düşerken IL-1, IL-6, IL-10 ve IL-12 düzeyleri değişmemektedir.

CRP: C-reaktif protein, (TNF- $\alpha$ ): tümör nekrotizan faktör alfa, (ICAM-1): intracellular adhesion molecule-1, VCAM-1: vascular adhesion molecule-1, YKL-40: ADMA: (NF- $\kappa$ B):Nucleary factor-kappa B, IL-6: interleokin-6

çok çalışmada lipid metabolizmasında bozukluklar ve insülin direnci gibi metabolik sendromun komponentlerinin birlikteliği ile etkileşimleri üzerinde durulmaktadır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda OUAS'ın glukoz metabolizmasında bozukluklara yol açtığı belirtilmekte ve tip 2 diyabet ve metabolik bozuklukların birlikteliğinin kardiyovasküler hastalıklar için majör bir risk oluşturduğu sunulmaktadır. Başlıca kardiyovasküler riskler; ateroskleroz, hipertansiyon, koroner arter hastalıkları, kalp yetmezliği ve serebrovasküler hadiselerdir.

Obstrüktif uyku apne sendromunda apne ve hipopnelere bağlı olarak dokularda hipoksi ortaya çıkmaktadır. Hipoksiye bağlı olarak serebral kan akımındaki değişiklikler sonucunda stres mekanizmaları uyarılmaktadır. Nörohumoral ve otonomik aktivasyon glukoz regülasyonunda bozukluklara ve TNF- $\alpha$ , IL-1 ve IL-6 gibi proinflatuvar sitokinlerin salınımına neden olmaktadır. Obstrüktif uyku apne sendromu sık tekrarlayan uyku bölünmeleri nedeniyle gündüz aşırı uykululuk hali semptomlarına ve sempatik aktivitenin artmasına neden olur. Bu durum insülin duyarlılığını ve glukoz etkinliğini azaltarak kan şekeri düzeyini artırır. Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda hipoksiye bağlı olarak yüksek konsantrasyonlarda reaktif oksijen ürünleri (ROS) üretildiğinden NF- $\kappa$ B transkripsiyonunu arttırmaktadır. Obstrüktif

uyku apne sendromunda obeziteden bağımsız olarak artan proinflatuvar sitokinler, insülin direnci ve buna bağlı hiperinsülinizmin büyüme hormonu benzeri etkisiyle üst hava yollarında kapanma (kollaps) eğilimine ve darlığa neden olmaktadır.

Obstrüktif uyku apne sendromuna bağlı komorbiditelerin ortaya çıkmasında, solunum sisteminde ve sistemik dolaşımda artmış olan inflamasyonun sorumlu olabileceğini ileri süren birçok çalışma vardır. Metabolik sendrom insülin direnci, visseral obezite, lipid ve sitokin düzeylerinde artış ateroskleroz ve hipertansiyon gibi kardiyovasküler hastalıklarla karakterizedir. Obezite ve insülin direnci olanlarda OUAS insidansı daha yüksek olup, metabolik sendrom gelişimi için OUAS'ın da bağımsız bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir<sup>(19-21)</sup>. Obstrüktif uyku apne sendromu nedeniyle ortaya çıkan doku hipoksileri ve buna bağlı oluşan oksidatif stres ve inflamasyon ürünleri, endotel hasarına ve metabolik düzensizliklere yol açmaktadır. Bu süreç ise kardiyovasküler hastalıkları, obeziteyi ve metabolik sendromu tetikleyebilir (Şekil 1).

Tekrarlayan obstrüktif apnelere ve sık uyku bölünmeleri, OUAS'ın kardiyovasküler ve metabolik bozukluklara neden olan temel olaylardır. Hayvan ve hücre kültürü deneylerinde aralıklı hipoksiye maruz kalmanın insülin direnci, hipertansiyon ve ateroskleroza yol

**Tablo 2. OUAS'ın metabolik komplikasyonlarının araştırıldığı farklı ülkelerden yapılan çalışmaların sonuçları.**

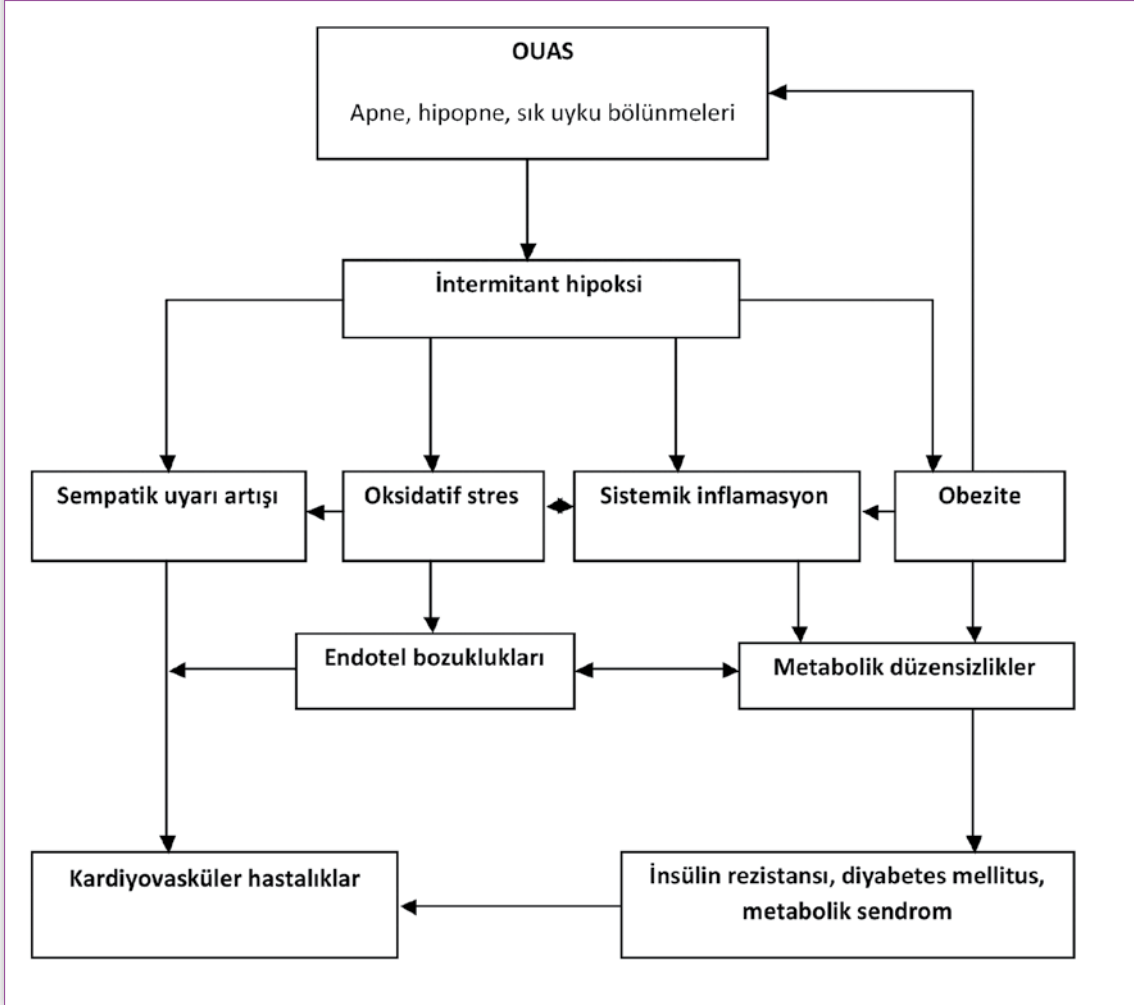
Referans	Çalışmanın yapıldığı ülke ve yayın tarihi	Çalışma grubu	Metabolik sendrom (MS) sıklığı (%)	Sonuç
Coughlin ve ark. <sup>(44)</sup>	Birleşik Krallık, 2004	Obez OUAS (n=61) Obez kontrol (n=43)	OUAS:%87 OUAS değil: %35	OUAS pek çok metabolik risklerle ilişkilidir. OR: 9.1 (%95 CI: 2.6-31.2)
Lam ve ark. <sup>(45)</sup>	Hong Kong, 2006	OUAS (n= 95) Kontrol (n=160)	OUAS : %58 Hafif OUAS: %54 Orta OUAS: %56 Ağır OUAS:%70 OUAS değil:%21	OUAS bütün metabolik komponentlerle ilişkilidir. OR: 5.3 (%95 CI: 3.03-9.26)
Ambrosetti ve ark. <sup>(46)</sup>	İtalya, 2006	OUAS (n=89)	OUAS: %53	MS olan OUAS'lılar daha genç, AHI skorları yüksek. CPAP tedavisini 22 10 ay alanların kardiyovasküler riski MS olmayan OUAS'lılara göre artmamıştır.
Sasanabe ve ark. <sup>(47)</sup>	Japonya, 2006	OUAS (n=819) Kontrol (n=89)	OUAS: %50 Kontrol: %22	MS OUAS'ın ağırlığıyla ilişkilidir. Erkekler için: OR: 5.1 (%95 CI: 2.7-9.7), Kadınlar için: OR: 14 (%95 CI: 2.9-66.8)
McArdle ve ark. <sup>(48)</sup>	Avustralya, 2007	OUAS (n=21) Kontrol (n=21)	OUAS (%23) Kontrol (%4)	OUAS birçok kardiyometabolik risk faktörleriyle ilişkilidir.
Tkacova ve ark. <sup>(49)</sup>	Slovakya, 2008	AHI: < 5 (n=28) AHI: 5-30 (n=39) AHI: ≥30 (n=31)	AHI: < 5 (%46) AHI: 5-30 (%51) AHI: ≥30 (%77)	MS OUAS ağırlığıyla ilişkilidir. Ağır OUAS için: OR: 8.4 (%95 CI 2.5-28), Hafif ve orta OUAS için: OR: 1.8 (%95 CI 0.6-6)
Oktay ve ark. <sup>(50)</sup>	Türkiye, 2009	OUAS ve MS olan 20 hastanın 1 yıl süreyle CPAP tedavisiyle takibi	-	MS prevalansı 1 yıl süreyle CPAP tedavisi sonunda %45 azaldı.
Drager ve ark. <sup>(51)</sup>	Brezilya, 2009	OUAS (n=51) Kontrol (n=30)	OUAS: %63	MS olan hastalarda kardiyovasküler risk artmaktadır.
Nieto ve ark. <sup>(52)</sup>	Amerika, 2009	OUAS (n=253) Kontrol (n=293)	OUAS: %32	OUAS ve MS prevalansı arasında sempatik ve nöroendokrin aktivasyondan bağımsız bir ilişki vardır. Hafif OUAS için: OR: 4.0 (%95 CI 2.6-6.3), orta ve ağır OUAS için: OR: 5.3 (%95 CI 3.2-8.8)
Gasa ve ark. <sup>(53)</sup>	İspanya, 2011	Morbid obez hasta ve kontrol grubu OUAS (n=115) Kontrol (n=44)	OUAS: %70 Kontrol: %36	MS OUAS ağırlığıyla ilişkilidir. OR: 2.8 (%95 CI 1.3-6.2)

açan dislipidemiye neden olduğu tespit edilmiştir<sup>(19)</sup>. İnsülin direnci ve dislipidemi metabolik sendromun temelini oluşturur. Tekrarlayan aralıklı hipoksi atakları sonucunda çok sayıda reaktif oksijen radikalleri

oluşur. Oluşan bu radikaller proinflamatuvar mekanizmaları tetikler, pek çok sitokin dolaşıma geçer ve NF-κB gen transkripsiyonunu artırır. NF-κB gen transkripsiyonu, metabolik sendromda inflamatu-



**Şekil 1. OUAS ile metabolik bozuklukların ve kardiyovasküler hastalıkların ilişkisini gösteren mekanizmalar. Kent ve arkadaşlarının çalışmasından modifiye edilerek adapte edilmiştir<sup>(54)</sup>.**



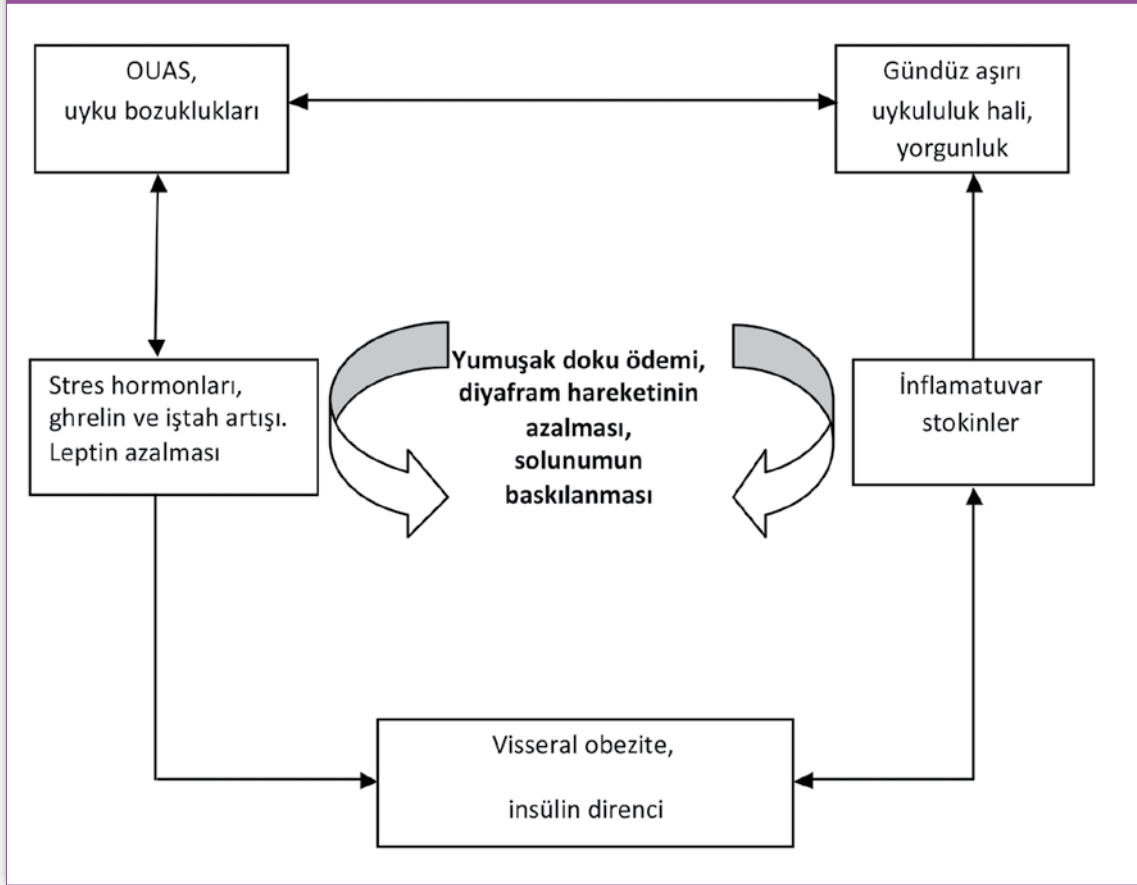
var yollarını tetiklemekte olup, kardiyovasküler ve metabolik bozukluklara da neden olan en önemli yollardan birisidir.

Metabolik sendromun OUAS ile birlikte olması önceki yıllarda “Sendrom-Z” olarak bilinmekteydi. Visseral obezitede karın bölgesinde yoğun olarak bulunan yağ dokusu insüline dirençli yağ hücreleri içermektedir ve artmış olan adrenerjik uyarı nedeniyle lipoliz artmakta ve buna bağlı olarak da sistemik dolaşımda serbest yağ asitlerinin miktarı artmaktadır (20). Son yıllarda yapılan çalışmalarla OUAS’da metabolik bozuklukların ortaya konulmasıyla birlikte OUAS’ın da bir metabolik bozukluk olabileceği ve metabolik sendromun bir komponenti olabileceği üzerinde durulmaya başlandı. Obstrüktif uyku apne sendromunun obeziteye yol açıp açmadığı konusu tartışmalı olup, obezite ve OUAS’ın birlikte olması komplikasyonların da daha fazla görülmesine yol açar. Bu konuda yapılan bir çalışmada vücut ağırlığının %10’undan fazla kilo alımının OUAS gelişme riskini 6 kat, vücut kitle indeksin-

de (VKİ) her 6 kg/m<sup>2</sup>’lik artış ise OUAS gelişme riskini 4 kat arttırmaktadır<sup>(19)</sup>. Obezite, egzersiz kapasitesi azalttığı için OUAS’ın daha ağır olmasına neden olurken OUAS nedeniyle egzersiz kapasitesinin azalması da obezitenin artmasına neden olabilir (Şekil 2). Bu konuyla ilgili olarak Pamidi ve arkadaşları<sup>(22)</sup>, OUAS ile insülin direnci arasında obeziteden bağımsız bir ilişki olduğunu ve diyabet gelişimi açısından OUAS’ın da bir risk faktörü olabileceğini bildirmişlerdir.

Regazetti ve arkadaşları<sup>(23)</sup>, hipoksinin adiposit üzerindeki insülin sinyal mekanizmasını azalttığını göstermişlerdir. Stoohs ve arkadaşları<sup>(24)</sup>, VKİ’ye bağlı olarak ortaya çıkan insülin direncinin OUAS’ı olanlarda OUAS’ı olmayanlara göre daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir. Bu hipotezi doğrulayan başka çalışmalar da yapılmıştır<sup>(25-27)</sup>. Santral obezite, lipolizin artmasına ve insülin direncine neden olmaktadır<sup>(28, 29)</sup>. İnsülin direnciyle bel çevresinin artışı arasında ilişki olduğunu ortaya koyan Roshmond ve arkadaşları<sup>(30)</sup>, hipotalamik-hipofizer adrenal aksın, stres yanıtına bağlı ola-

**Şekil 2. Visseral şişmanlık, insülin direnci, inflamatuvar sitokinler, stres hormonları, gündüz aşırı uyku hali, yorgunluk ve OUAS arasındaki ilişki döngüsü. Vgontzas ve arkadaşlarının çalışmasından adapte edilmiştir<sup>(55)</sup>.**



rak aktive olduğunu ve kortizol salınımının artışının insülin direncine ve visseral obeziteye yol açtığını göstermişlerdir.

Uyku bölünmeleri, sempatik aktiviteyi artırarak insülin duyarlılığını ve glukoz etkinliğini azaltmakta ve sonuç olarak kandaki glukoz düzeyini arttırmaktadır<sup>(31)</sup>. Sempatomimetik hormonlar (epinefrin, norepinefrin ve kortizol) düzeylerinin geçici hipoksi durumunda arttığı sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir<sup>(32)</sup>. Uykuda solunum bozukluklarının glukoz toleransını bozduğunu ve insülin direncini arttırdığını gösteren çalışmalar yapılmıştır<sup>(33, 34)</sup>.

Etkin bir CPAP tedavisiyle OUAS'da apne skorları, yakınmalar ve bazı komplikasyonlar düzelebilir<sup>(35)</sup>. Obstrüktif uyku apne sendromu ve diyabeti olan hastalarda CPAP tedavisinin glukoz düzeylerine etkisi konusunda farklı sonuçlar bildirilmiştir<sup>(36)</sup>. Yapılan bazı çalışmalarda diyabetik OUAS'lı hastalarda CPAP tedavisiyle günlük açlık kan şekeri ve HOMA ile insülin direnci takiplerinde önemli bir değişiklik olmazken, HbA1c düzeylerinde anlamlı düzelleme olduğu görülmüştür<sup>(37, 38)</sup>. Bazı çalışmalarda CPAP tedavisinin glukoz ve insülin direncine etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır<sup>(39)</sup>.

Diyabetin göz komplikasyonları açısından son yıllarda yapılan çalışmalarda OUAS'ın diğer riskler ve yeni biyobelirteçler (VEGF gibi) göz ardı edilse bile diyabetik retinopati konusunda proliferatif retinopati için bağımsız bir risk faktörü olduğu, OUAS olan ve hipertansiyon ve obezite komorbiditeleri tip 2 diyabet varsa proliferatif retinopati riskinin arttığı görülmektedir<sup>(40-43)</sup>.

## SONUÇ

Obstrüktif uyku apne sendromunda sistemik inflamasyonu gösteren biyobelirteçler çoğunlukla da hastalığın ağırlığıyla korelasyon göstererek hafif ve orta düzeylerde artmaktadır. Obstrüktif uyku apne sendromunun metabolik komplikasyonlarıyla ilgili olarak yapılan çalışmaların sonucunda OUAS ile insülin rezistansı arasında bir ilişki olduğu ve sonrasında kan şekeri düzeylerinde bozukluklara yol açarak tip 2 diyabet gelişebileceği sonucu gözükmektedir. Tedavi edilmeyen OUAS hastalarında tip 2 diyabet gelişme riskinin daha da yüksek olabileceğine dair bulgular vardır. Sebep sonuç ilişkilerine bakıldığında OUAS

ile tip 2 diyabet arasında bir ilişki olduğu ortadadır, fakat sadece CPAP tedavisiyle bu hastalarda kan glukoz düzeyi ve diğer takip parametrelerinde düzelme beklenmemelidir.

#### KAYNAKLAR

1. Hatipoglu U, Rubinstein I. Inflammation and Obstructive Sleep Apnea Syndrome Pathogenesis: A Working Hypothesis. *Respiration* 2003; 70: 665-71
2. Paulsen FP, Steven P, Tsokos M, et al: Upper airway epithelial structural changes in obstructive sleep disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 501-9.
3. Rubinstein I: Nasal inflammation in patients with obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 1995; 105: 175-7.
4. Müns G, Rubinstein I, Singer P: Phagocytosis and oxidative burst of granulocytes in the upper respiratory tract in chronic and acute inflammation. *J Otolaryngol* 1995; 24: 105-10.
5. Alwani A, Rubinstein I: The nose and OSA. *Curr Opin Pulm Med* 1998; 4: 361-2.
6. Schwab RJ, Gupta KB, Gefer WB, et al: Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1673-89.
7. Woodson BT, Garancis JC, Toohill RJ: Histopathologic changes in snoring and obstructive sleep apnea syndrome. *Laryngoscope* 1991; 101: 1318-22.
8. Wasicko MJ, Hutt DA, Parisi RA, et al: The role of vascular tone in the control the upper airway collapsibility. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 1569-77.
9. Wang X, Xing GH. Serum YKL-40 concentrations are elevated and correlated with disease severity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Scand J Clin Lab Invest* 2014; 74: 74-8.
10. Muraki I, Tanigawa T, Yamagishi K, et al. Nocturnal intermittent hypoxia and C reactive protein among middle-aged community residents: a cross-sectional survey. *Thorax* 2010; 65: 523-7.
11. Ishida K, Kato M, Kato Y, et al. Appropriate use of nasal continuous positive airway pressure decreases elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 2009; 136: 125-9.
12. Taheri S, Austin D, Lin L, et al. Correlates of serum C-reactive protein (CRP)—no association with sleep duration or sleep disordered breathing. *Sleep* 2007; 30: 991-6.
13. Kohler M, Ayers L, Pepperell JC, et al. Effects of continuous positive airway pressure on systemic inflammation in patients with moderate to severe obstructive sleep apnoea: a randomised controlled trial. *Thorax* 2009; 64: 67-73.
14. Dorkova Z, Petrasova D, Molcanyiova A, et al. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular risk profile in patients with severe obstructive sleep apnea and metabolic syndrome. *Chest* 2008; 134: 686-92.
15. El-Solh AA, Mador MJ, Sikka P, et al. Adhesion molecules in patients with coronary artery disease and moderate-to-severe obstructive sleep apnea. *Chest* 2002; 121: 1541-7.
16. Nural S, Günay E, Halici B, et al. Inflammatory processes and effects of continuous positive airway pressure (CPAP) in overlap syndrome. *Inflammation* 2013; 36: 66-74.
17. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Predictors of elevated nuclear factor-kappaB-dependent genes in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174: 824-30.
18. Spiegel K, Tasali E, Penev P, et al. Brief communication: sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med* 2004; 141: 846-50.
19. Köktürk O, Kanbay A. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Olgularında İnsülin Direnci. *Solunum* 2013; 15: 135-6.
20. Kanbay A, Ciftci TU, Kokturk O. Could obstructive sleep apnea syndrome be a component of metabolic syndrome? *T J Med Sci* 2009; 39: 161-6.
21. Aydoğan Eroğlu S, Kuyucu T, et al. Obstrüktif uyku apne sendromu olgularında insülin direnci. *Solunum* 2013; 15: 45-9.
22. Pamidi S, Aronsohn RS, Tasali E. Obstructive sleep apnea: role in the risk and severity of diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010; 24: 703-15.
23. Regazzetti C, Peraldi P, Gremeaux T, et al. Hypoxia decreases insulin signaling pathways in adipocytes. *Diabetes* 2009; 58: 95-103.
24. Stoohs RA, Facchini F, Guilleminault C. Insulin resistance and sleep-disordered breathing in healthy humans. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 170-4.
25. Gruber A, Horwood F, Sithole J, et al. Obstructive sleep apnoea is independently associated with the metabolic syndrome but not insulin resistance state. *Cardiovasc Diabetol* 2006; 5: 22.
26. Onat A, Hergenç G, Uyarel H, et al. Obstructive sleep apnea syndrome is associated with metabolic syndrome rather than insulin resistance. *Sleep Breath* 2007; 11: 23-30.
27. Kapsimalis F, Varouchakis G, Manousaki A, et al. Association of sleep apnea severity and obesity with insulin resistance, C-reactive protein, and leptin levels in male patients with obstructive sleep apnea. *Lung* 2008; 186: 209-17.
28. Rebrin K, Steil GM, Mittelman SD, et al. Causal linkage between insulin suppression of lipolysis and suppression of liver glucose output in dogs. *J Clin Invest* 1996; 98: 741-9.
29. Hertz R, Magenheim J, Berman I, et al. Fatty acyl-CoA thioesters are ligands of hepatic nuclear factor-4alpha. *Nature* 1998; 392: 512-56.

30. Roshmond R, Dalman MF, Björntorp P. Stress-Related Cortisol Secretion in Men: Relationships with Abdominal Obesity and Endocrine, Metabolic and Hemodynamic Abnormalities. *J Clin Endo Metab* 1998; 83: 1853-9.
31. Stamatakis KA, Punjabi NM. Effects of sleep fragmentation on glucose metabolism in normal subjects. *Chest* 2010; 137: 95-101.
32. Pamidi S, Wroblewski K, Broussard J, et al. Obstructive sleep apnea in young lean men: impact on insulin sensitivity and secretion. *Diabetes Care* 2012; 35: 2384-9.
33. Pillai A, Warren G, Gunathilake W, et al. Effects of sleep apnea severity on glycemic control in patients with type 2 diabetes prior to continuous positive airway pressure treatment. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13: 945-9.
34. Hermans MP, Ahn SA, Mahadeb YP, et al. Sleep apnoea syndrome and 10-year cardiovascular risk in females with type 2 diabetes: relationship with insulin secretion and insulin resistance. *Diabetes Metab Res Rev* 2013; 29: 227-34.
35. Ceylan C, Odabaş Ö, Yiğman M, et al. Does the Treatment of Sleep Apnea Improve the Sexual Performance in Men with Obstructive Sleep Apnea Syndrome? *J Clin Anal Med* 2013; 4: 9-12
36. Surani S, Subramanian S. Effect of continuous positive airway pressure therapy on glucose control. *World J Diabetes* 2012; 3: 65-70.
37. Sharma SK, Agrawal S, Damodaran D, et al. CPAP for the metabolic syndrome in patients with obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2011; 365: 2277-86.
38. Etzioni T, Pillar G. Sleep, sleep apnea, diabetes, and the metabolic syndrome: the role of treatment. *Sleep* 2012; 35: 591-92.
39. Chung S, Yoon IY, Lee CH, et al. The effects of nasal continuous positive airway pressure on vascular functions and serum cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath* 2011; 15: 71-6.
49. Shiba T, Takahashi M, Hori Y, et al. Evaluation of the relationship between background factors and sleep-disordered breathing in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Jpn J Ophthalmol* 2011; 55: 638-42.
41. Rudrappa S, Warren G, Idris I. Obstructive sleep apnoea is associated with the development and progression of diabetic retinopathy, independent of conventional risk factors and novel biomarkers for diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2012; 96: 1535.
42. Tahrani AA, Ali A, Raymond NT, et al. Obstructive sleep apnea and diabetic neuropathy: a novel association in patients with type 2 diabetes. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 434-41.
43. Buyukaydin B, Akkoyunlu ME, Kazancioglu R, et al. The effect of sleep apnea syndrome on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 98: 140-3.
44. Coughlin S, Mawdsley L, Mugarza JA et al. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur. Heart J* 2004; 25: 735-41.
45. Lam JCM, Lam B, Lam CL et al. Obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome in community-based Chinese subjects in Hong Kong. *Respir. Med* 2006; 100: 980-87.
46. Ambrosetti M, Lucioni AM, Conti S et al. Metabolic syndrome in obstructive sleep apnea and related cardiovascular risk. *J Cardiovasc Med* 2006; 7: 826-9.
47. Sasanabe R, Banno K, Otake K et al. Metabolic syndrome in Japanese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Hypertens Res* 2006; 29: 315-22.
48. McArdle N, Hillman D, Beilin L et al. Metabolic risk factors for vascular disease in obstructive sleep apnea: a matched controlled study. *Am. J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 190-95.
49. Tkacova R, Dorkova Z, Molcanyiova A et al. Cardiovascular risk and insulin resistance in patients with obstructive sleep apnea. *Med. Sci Monit* 2008; 14: CR438-44.
50. Oktay B, Akbal E, Firat H et al. CPAP treatment in the coexistence of obstructive sleep apnea syndrome and metabolic syndrome, results of one year follow up. *Acta Clin Belg* 2009; 64: 329-34.
51. Drager LF, Queiroz EL, Lopes HF et al. Obstructive sleep apnea is highly prevalent and correlates with impaired glycemic control in consecutive patients with the metabolic syndrome. *J Cardiometa Syndr* 2009; 4: 89-95.
52. Nieto FJ, Peppard PF, Young TB. Sleep disordered breathing and metabolic syndrome. *WMJ* 2009; 108: 263-5.
53. Gasa M, Salord N, Fortuna AM et al. Obstructive sleep apnoea and metabolic impairment in severe obesity. *Eur Respir J* 2011; 38: 1089-97.
54. Kent BD, Ryan S, McNicholas WT. Obstructive sleep apnea and inflammation: relationship to cardiovascular co-morbidity. *Respir Physiol Neurobiol* 2011; 178: 475-81.
55. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev* 2005; 9: 211-24.