

T.C.  
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**OBEZİTEDEN BAĞIMSIZ OLARAK  
OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU İLE  
İNSÜLİN DİRENCİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Dr. Neslihan BİNAY**

**İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı:Yrd. Doç. Dr. Hakan CİNEMRE**

**DÜZCE**

**2008**

## TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında değerli katkılarını esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Hakan CİNEMRE'ye,

Uzmanlık eğitimime bilgi ve tecrübeleriyle büyük emekleri geçen değerli hocalarım; Prof. Dr. Yıldırım ÇINAR, Prof. Dr. Necip AYTUĞ, Doç. Dr. Yusuf AKCAN, Doç. Dr. Zerrin BİCİK, Yrd. Doç. Dr. Özcan YILDIZ, Uzman Dr. Esin KORKUT, Uzman Dr. Zeki SOYPAÇACI'ya,

İhtisas sürem boyunca devam ettiğim rotasyonlar sırasında birlikte çalışma fırsat ve şansını bulduğum Doç. Dr. Peri ARBAK, Doç. Dr. Öner BALBAY, Doç. Dr. Ali Nihat ANNAKKAYA, Doç. Dr. Davut ÖZDEMİR, Doç. Dr. Mehmet YAZICI, Doç. Dr. Hakan ÖZHAN, Yrd. Doç. Dr. Sinan ALBAYRAK'a,

İstatistik çalışmalarımnda yardımları için değerli hocam Doç. Dr. Ali Nihat ANNAKKAYA ve Yrd. Doç. Dr. Nuray Yeşildal'a,

Asistanlığım süresince benden yardımlarını esirgemeyen ve birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum başta Dr. Naciye KARATAŞ olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşirelerine ve tüm hastane personeline,

Yardımlarını ve sevgilerini benden esirgemeyen annem, babam, kardeşlerim ve deneyimlerini her daim benimle paylaşan canım abime tüm kalbimle,

Teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr. Neslihan BİNAY

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
Giriş ve Amaç	1-2
Genel Bilgiler	3-28
Materyal ve Metod	29-31
Bulgular	32-34
Tartışma	35-38
Sonuç	39
Özet	40
Summary	41
Kaynaklar	42-46

## KISALTMALAR

**AASM:** Uyku Sağlığı Amerikan Akademisi (American Academy of Sleep Medicine)

**ADA:** Amerikan Diyabet Akademisi

**AHI:** Apne hipopne indeksi

**AI:** Apne indeksi

**ALT:** Alanin Aminotransferaz

**ALP:** Alkaleen Fosfataz

**AST:** Aspartat Aminotransferaz

**AKŞ:** Açlık Kan Şekeri

**BAG:** Bozulmuş açlık glikozu

**BGT:** Bozulmuş glikoz toleransı

**BKİ:** Beden Kitle İndeksi

**CPAP:** Sürekli pozitif havayolu basıncı (Continuous positive airway pressure)

**cAMP:** Siklik adenozinmonofosfat

**cGMP:** Siklik guanozinmonofosfat

**CİGMA:** Glukozun sürekli infeksiyon modeli

**DM:** Diabetes Mellitus

**EEG:** Elektroensefalografi

**EKG:** Elektrokardiyografi

**GGT:** Gama Glutamil Transferaz

**HOMA:** Homeostazis model assesment

**HECT:** Hiperinsülinemik öglisemik klemp testi

**IR:** İnsülin rezistansı

**NASH:** Nonalkolik steatohepatit

**NREM:** Hızlı olmayan göz hareketi (Non rapid eye movement)

**OGTT:** Oral Glikoz Tolerans Testi

**OUAS:** Obstrüktif uyku apne sendromu

**PaCO<sub>2</sub>:** Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı

**PaO<sub>2</sub>:** Parsiyel arteriyel oksijen basıncı

**PCOS:** Polikistik Over Sendromu

**REM:** Hızlı göz hareketi (Rapid eye movement)

**SaO<sub>2</sub>:** Arteriyel oksijen satürasyonu

**ÜSY:** Üst solunum yolu

**WHO:** Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS); uyku sırasında sık tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonu epizotları ve sıklıkla kan oksijen saturasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur<sup>1</sup>. Erkeklerde %1-5 kadınlarda %1.2-2.5 olmak üzere oldukça sık görülmektedir. Ülkemizde de yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, OUAS prevalansı %1.8 olarak bildirilmiştir.

İnsülin direnci kavramını ilk kez 1936'da Himsworth insüline duyarlı ve insüline duyarlı olmayan iki diyabetik hastanın bulunduğunu ileri sürerek gündeme getirmiştir. Reaven 1988'de obezite, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve aterosklerotik kalp hastalıklarının aynı hastada bulunmalarını gözlemleyerek bunların aynı metabolik bozukluktan kaynaklandığını ileri sürmüştür. Daha sonra Reaven insülin direnci, hiperinsülinemi, obezite, glukoz tolerans bozukluğu, hipertrigliseridemi, azalmış HDL kolesterol konsantrasyonu, hipertansiyon ve koroner arter hastalığından oluşan insülin direnci sendromunu (sendrom X ) tarif etmiştir<sup>2</sup>.

Obstrüktif uyku apne sendromu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir ki, insülin direnci ve kardiovasküler riski artırdığı bilinen hipertansiyon, obezite ve diyabet gibi durumlarla ilişkilidir. Obezite ve insülin direnci arasındaki ilişki yapılan çalışmalarla gösterilmiş olup bu nedenle obeziteye bağımlı olarak obezitesi mevcut OUAS hastalarında insülin direncinin arttığı bilinen bir gerçektir. Ancak kısıtlı sayıda yapılan çalışma sonucunda obeziteden bağımsız olarak OUAS hastalarında insülin direncinin arttığı gösterilmiştir. Farklı çalışmalarda, OUAS'lu hastalarda tip-2 diyabet ve insülin direnci prevalansları sırasıyla; %30-20 olduğu, basit horlaması olanlarda da olmayanlara göre diyabet gelişme riskinin daha yüksek olduğu (özellikle obez bireylerde) ve sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP) tedavisi ile insülin duyarlılığının her iki grupta da düzeldiği gösterilmiştir. Belki de nedensel ilişki için en iyi deliller yeni iki kohort çalışmasında bulunmaktadır. Bunlardan ilkinde uyku apne sendromları ile tip-2 diyabet gelişimi arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmada, 2668 habitüel

horlamalı erkekte 10 yıl sonunda yüksek diyabet insidansının bulunduğu görülmüştür. 69852 bayanda 10 yıllık dönemde yapılan çalışmada, yaş, beden kitle indeksi (BKI), sigara ve ailedeki diyabet öyküsünden bağımsız olarak, diyabet riskinin horlayanlarda horlamayanlara göre 2 kat fazla olduğu gösterilmiştir<sup>3</sup>.

Mekanizma, uyku apneli hastalarda glukoz intoleransına, insülin direncine ve tip-2 diyabete yatkınlığı arttıran patolojilerin neler olduğu gerçek anlamda bilinmemektedir<sup>3</sup>.

OUAS ile metabolik sendromun birlikteliği yapılan çalışmalarla gösterilmiş olup, son yıllarda obeziteden bağımsız olarak OUAS'un insülin direnci üzerine etkisi yeni çalışmaların araştırma konusu olmuştur.

Yapmış olduğumuz bu çalışmada, OUAS'da obeziteden bağımsız olarak insülin direncini araştırdık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Uyku ve Solunum**

Uyku, solunumun kontrolü üzerine etki eder ve solunum dürtüsünde ve mekaniklerinde önemli değişikliklere yol açar. Uyku aracılı değişiklikler normal insanlarda ventilasyon ve gaz değişimi üzerine küçük bir etki yaparken, solunum sistemi hastalığı olanlarda belirgin değişikliklere yol açabilirler.

Solunum, uyanıklık ve uykuda istemli ve otonomik sistemler olmak üzere iki bağımsız sistem tarafından kontrol edilir. Uyanıklık sırasında her iki sistem de çalışır. Uyanıklık sırasında postural motor nöronların tonik eksitator dürtüsü ile istirahat postural



kas tonusu sağlanır. Uyku sırasındaki solunum ise tamamen medulladaki solunum kontrol merkezinin otonomik ritmine bağlıdır.

Uykuda akciğer ventilasyonu azalır, bunun başlıca nedeni tidal volüm azalmasıdır. Tidal volüm ve solunum hızı non REM dönemde stabil, REM döneminde ise düzensizdir<sup>4</sup>.

Özellikle REM uykusunda solunum merkezinin kimyasal, mekanik ve kortikal uyarılara duyarlılığı azalır. Uykuda özellikle REM döneminde arteryel hipoksemi ya da hiperkapniye olan ventilasyon yanıtı azalır. Bu fizyolojik değişiklikler normal insanda herhangi bir klinik öneme sahip değildir. Bir gaz alış verişi bozukluğu yaratmaz, ancak solunum yetmezliği içinde bulunan hastalarda çok belirgin hipoksemiye neden olabilir<sup>5</sup>.

Hava yolu direncine etkisi ise; sirkadiyan etki ile normal insanlarda hava yolu çapında %8 daralma oluşabilir, bu durum solunum sistemi hastalığı olanlarda daha belirgin olabilmektedir<sup>5</sup>.

Uyku sırasında alveoler ventilasyonda azalma sonucu parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı (PaCO<sub>2</sub>) 4-6 mmHg kadar yükselir, parsiyel arteriyel oksijen basıncı (PaO<sub>2</sub>) 4-8 mmHg ve arteriyel oksijen satürasyonu (SaO<sub>2</sub>) %1-2 azalır<sup>6</sup>.

## **2.2. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu**

### **2.2.1.Tarihçe**

Uyku apnesinin batı literatüründe ilk yer alışı 1666'da Aelinaus Yazıtları'ndadır. Obezite ve hipersomni ilişkisi ise Charles Dickens'in 1837'de yazdığı ünlü romanı, "Pickwick Yazıları"ndaki sisman "Joe" tiplemesinde dikkat çekmektedir. "Pickwick sendromu" terimini ilk kez Osler, 1919'da kullanmaya başlamıştır. Elektroensefalografinin (EEG) 1959'da Berger tarafından kullanılmaya başlanmasıyla beraber uykunun kompleks bir aktivite olduğu ve uyanıklık ile uyku arasında farklar bulunduğu anlaşılmıştır. EEG'nin kullanılmasıyla yavaş ve hızlı göz hareketleri tanımlanmış, REM fazı sırasında; rüya görme, solunumsal ve kardiyovasküler fenomenlerin farkına varılmıştır<sup>7</sup>. Burwell ve ark. 1956'da, "Pickwick sendromu" ile obezite, aşırı uykululuk ve solunum sorunlarının ilişkili olduğunu tanımlamıştır<sup>8</sup>. Pickwick sendromlu hastalarda uykuda solunum monitorizasyonu ile ilgili ilk yazılar 1965'de Fransa'dan Gastaut, Tassinari, Duran ve Almanya'dan Jung, Kuhlo tarafından yayınlanmıştır. Bu çalışmalarda soluk hava akımının tekrarlanan epizodlarla azalması ya da durması, "uyku apnesi" olarak tanımlanmış ve oksijen desatürasyonlarıyla ilişkili olduğu bulunmuştur. Önceleri uyku apnesinin sadece Pickwick morfolojisi olan hastalarda görüleceği düşünülmüş fakat daha sonra bu özellikleri olmayan kişilerde de görülebileceği anlaşılmıştır<sup>2-8</sup>. Türkiye'de apne ile ilgili ilk yayın 1973 yılında Barış tarafından yapılmıştır<sup>9</sup>. Uyku apne Sendromu ilk zamanlar trakeostomi ile tedavi edilmekteydi<sup>10</sup>. Nazal CPAP'ın 1981'de Sullivan ve ark. tarafından geliştirilmesi ile uyku apnesinin invaziv olmayan, güvenli, kolay uygulanabilir ve etkili tedavisi gündeme gelmiştir<sup>11</sup>.

OUAS; uyku sırasında sık tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonu epizotları ve sıklıkla kan oksijen satürasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur<sup>12</sup>.

OUAS'li hastalarda gözlenen temel semptomlar horlama, gün içi aşırı uyku hali ve tanıklı apnedir (Tablo-3)<sup>13,14</sup>. OUAS için gece semptomları gündüz semptomlarından daha anlamlı olup gün içinde izlenen semptomlar daha çok anormal ve yetersiz uykuya bağlıdır<sup>15</sup>.

### **2.2.2. Epidemiyoloji**

OUAS, uyku sırasında hava akımının tekrarlayan tıkanmaları ile seyreden oldukça sık rastlanan bir tablodur. Günümüzde OUAS'nun prevalansı eriskin popülasyonda; kadında %1.2–2.5 ve erekte %1–5 olarak kabul edilmektedir.

Bugüne dek, epidemiyolojik açıdan yapılan en geniş çalışma, Wisconsin uyku kohort çalışmasıdır. Yasları 30 ile 60 arasında degisen 602 erkek ve kadın olgu PSG ile 9 degerlendirilmiştir; erekte %24, kadında %9 oranında OUAS tespit edilmiştir. Bu grupta gündüz asırı uykululuk sırasıyla %22 ve %17, OUAS prevalansı da erekte %4, kadında %2 bulunmuştur. Bu çalışmada en yüksek prevalans 45–64 yasları arasında %4.7 olarak saptanmış, 64 yas ve üzerinde ise %1.7 olarak bulunmuştur<sup>16</sup>.

Ülkemizde de yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, OUAS prevalansı %1.8 olarak bildirilmiştir<sup>17</sup>.

### **2.2.3. Fizyopatoloji**

OUAS'lu hastalarda üst solunum yolu (ÜSY) obstrüksiyonu en sık olarak retropalatal ve retroglossal bölgelerde gelişir. Ancak bu obstrüksiyon çoğu kez tek düzeyde meydana gelmez. Bu olayın aynı anda farklı düzeylerde oluşabileceğinin bilinmesi hem patogenezinin anlaşılmasında, hem de tedavisinin planlanmasında son derece önemlidir.

ÜSY açıklığı, inspirasyon sırasında oluşan negatif intralüminal basıncın kollabe edici etkisine karşı, ÜSY dilatör kas aktivitesi arasındaki denge ile belirlenmektedir. Ancak bu olay anatomik, mekanik, nöromüsküler, santral vb. birçok faktörlerden

etkilenmesi nedeniyle oldukça karmaşık hale gelmektedir. Mekanizması halen tam olarak anlaşılabilen bu karmaşık tablonun patogeneğinde anahtar rol oynayan ve kabul görmüş "sub atmosferik intralüminal basınç", "ekspiratuar daralma", "azalmış ventilatuar motor output" ve "starling rezistansı" gibi mekanizmalar ile olay açıklanmaya çalışılmış ve bu konudaki tüm taşların yerine oturtulması ile birleşik teori oluşturulmuştur. Bu teoriye göre; ÜSY obstrüksiyonu fizyopatolojisinde rol oynayan faktörler arasında en önemlisi; ya küçük lümeni, ya da artmış ekstralüminal basınç nedeni ile kollabe olmaya eğilimli farinkstir. Bu fenomenin başlangıç noktası ÜSY dilatörleri üzerine ventilatör motor outputun azalmasıdır. Bu azalma torasik pompa kaslarını da etkilemektedir. Santral ventilatuar uyarıda azalma, ÜSY dilatör kasları üzerine nöral uyarıda azalmaya ve sonuçta faringeal tonusta azalmaya neden olur. Pozitif ekstralüminal ve negatif intralüminal basınçların oluşturduğu bu kollabe edici transmural basınç faringeal daralmaya neden olur.

Faringeal hava yolunda daralma faringeal kompliyansa ve hava akımında artışa yol açar. Ardından intralüminal basınçta azalma daralmayı daha da artırır ve sonuçta tam obstrüksiyon gelişir. Bir kez obstrüksiyon olunca mukozal adheziv güçler ve yer çekimi, apnenin uzamasına ve asfiksiye yol açar. Obstrüksiyonun düzelmesi için arousal gerekir. Sonrasında oluşan hipoventilasyon, hipokapni ile ventilatuar motor output azalır ve olay yeniden başlar.

Sonuç olarak; ÜSY obstrüksiyonu çok sayıda anatomik ve fizyolojik bozukluklar arasında etkileşim sonucu gelişir. Ancak temel özellikler küçük faringeal lümen ve transmural basınçtır. Ayrıca olayın ÜSY'da gerçekleşmesi bir neden değil sonuç olup tetiği çeken faktörün santral olduğu görüşü her geçen gün önem kazanmaktadır<sup>18</sup>.

#### **2.2.4. Tanı**

Öncelikle hastalar klinik olarak değerlendirilmelidir. OUAS'ın majör semptomları horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uyku halidir. OUAS'da en sık rastlanan semptom

ve bulgular Tablo- 1'de belirtilmiştir<sup>19</sup>. OUAS'da altın standart tanı yöntemi polisomnografik incelemedir. OUAS şiddeti apne hipopne indeksi (AHI) değeri ile ifade edilir (Tablo-2).

**Tablo-2** OUAS semptomları

<b>Major semptomlar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Horlama</li><li>• Tanıklı apne</li><li>• Gündüz aşırı uyku hali</li></ul>
<b>Nöropsikiyatrik semptomlar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Uyanınca baş ağrısı</li><li>• Yetersiz ve bölünmüş uyku</li><li>• İnsomni</li><li>• Karar verme yeteneğinde azalma</li><li>• Hafıza zayıflaması, unutkanlık</li><li>• Karakter ve kişilik değişiklikleri</li><li>• Çevreye uyum güçlüğü</li><li>• Depresyon, anksiyete, psikoz</li><li>• Uykuda anormal motor aktivite</li></ul>
<b>Kardiyopulmoner semptomlar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Uykuda boğulma hissi</li><li>• Atipik göğüs ağrısı</li><li>• Nokturnal aritmiler</li></ul>

**Diğer semptomlar**

- Ağız kuruluğu
- Gece terlemesi
- Nokturnal öksürük
- Noktüri, enüresis
- Libido azalması, empotans
- İşitme kaybı
- Gastroözefageal reflü

**Tablo-2** OUAS sınıflandırması

	<b>AHI</b>
<b>Normal</b>	< 5
<b>Hafif</b>	5–15
<b>Orta</b>	15–30
<b>Ağır</b>	> 30

**2.2.4. OUAS' a eğilimi artıran faktörler****I. Yas:**

Bu sendromda iki farklı yas grubunda insidans artmaktadır. İiki, tonsiller hipertrofi veya çene anomalilerine bağlı olarak çocukluk çağı, diğeri de 45–65 yasları arasındadır. Yaşla insidansın arttığı gösterilememiş, fakat son yıllarda yapılan bir

çalısmada, BKİ değisimlerinden bağımsız olarak, OUAS siddetinin ileri yaşlarda azaldığı gösterilmiştir<sup>20</sup>.

## **II. Cinsiyet:**

Genel popülasyonda OUAS'lu erkek/kadın oranı; 2.5/1 olarak saptanmıştır<sup>16</sup>. Premenopozal kadınlarda nadirdir ve sıklıkla morbid obezite ile birliktelik gösterir<sup>26</sup>. OUAS prevalansı, kadınlarda menopozdan sonra artmaktadır, bu da OUAS'da kadın seks hormonlarının koruyucu, erkek seks hormonlarının ise eğilim yaratıcı etkisini göstermektedir. Erkeklerde st hava yolunun mekanik özellikleri, kadınlarınkı ile karşılaştırıldığında, bazı farklılıklar göze çarpmaktadır<sup>21</sup>. Whittle ve ark. magnetik rezonans görüntüleme kullanarak, boyun yumuşak doku hacmi ve yağ dağılımı açısından yaş, BKİ ve Epworth uykululuk skalası sonuçları eşleştirilmiş, 10 normal kiloda erkek ve kadın olguyu karşılaştırmışlar ve total boyun yumusak doku hacmi ile farengeal yağ dokusu kitlesinin erkekte daha fazla olduğunu göstermişlerdir<sup>22</sup>.

## **III. Genetik zellikler:**

OUAS'nun hem semptom hem de laboratuvar bulguları, hastaların akrabalarında normal popülasyona kıyasla daha sık grlmektedir<sup>23</sup>.

## **IV. Obezite:**

OUAS için obezite önemli bir risk faktörüdür. Dünya Sağlık rgt (DSÖ) 1997'de, BKİ:26-30kg/m<sup>2</sup> olan eriskinleri "kilolu", BKİ>30kg/m<sup>2</sup> olanları ise "obez" olarak tanımlamıştır<sup>5</sup>. Obezitenin st hava yolunu daraltarak, kollapsa neden olması konusunda, esitli potansiyel mekanizmalar ne srlmstr. Genel olarak obez OUAS'lu olgular, daha büyük bir dil ve daha dar bir st hava yolu geisine sahiptir<sup>24</sup>.

Ayrıca, obez OUAS'lu hastalarda solunum kas gücünün azaldığı da gösterilmiştir<sup>25</sup>. Bu nedenle, santral obezite ile OUAS birlikteliği, anormal üst hava yolu kas fonksiyonu ile ilişkilendirilebilir. OUAS'lu hastalarda, kilo kaybından önceki ve sonraki çalışmalar, üst hava yolunda yapısal değişimlerden çok fonksiyonel değişimler olduğunu göstermektedir<sup>26</sup>.

Yayınlanmış epidemiyolojik çalışmaların çoğu obezitenin, OUAS riskini arttırdığını göstermektedir. Boyun çevresi ve bel/kalça oranının OUAS riski için 11 önemli belirleyiciler olduğu öne sürülmüş, fakat bu bazı çalışmaların bulguları ile desteklenememiştir<sup>27</sup>.

## **V. Üst Hava Yolu Anatomisi:**

Üst hava yolu genişliğini azaltan tüm faktörler, OUAS oluşumuna ve hastalığın şiddetinin artmasına katkıda bulunur. Retrognati veya mikrognati gibi kraniofasial anomaliler ve nazal septum deviyasyonu üst hava yolu geçişini daraltarak, uyku apnesine eğilim yaratır<sup>28,29</sup>.

Obstrüksiyonun bir başka potansiyel nedeni de, yağ depolanması veya büyük tonsillere bağlı olarak üst solunum yolunda yumuşak doku kitlesinin normalden fazla olmasıdır<sup>30,31</sup>. Ayrıca sırtüstü pozisyonda uyumak, dil kökünün üst solunum yolunu tıkanmasına yol açarak uyku apnesinin şiddetini arttırabilir. Akromegali ve hipotiroidizm gibi hastalıklar da üst hava yolu pasajını daraltarak uyku apne hipopne sendromuna yol açabilir<sup>32,33</sup>.

## **VI. Alkol ve Sigara:**



Issa ve ark. yaptığı bir çalışmada, alkolün, farenksin dilatatör kas aktivitesini bozduğu ve apnelere uyanayazma cevabını azalttığı için, OUAS'nun siddetini arttırdığı göstermiştir<sup>34</sup>. Aynı çalışmada, apnelerin sayısı ve sıklığının, alkol alındıktan sonraki ilk bir saat içindeki uykuda daha siddetli olduğu gösterilmiştir.

Stradling ve Crosby, sigara ve OUAS arasında bir ilişki gösteremezken, Wisconsin uyku kohort çalışmasında ise bağımsız bir ilişki saptanmıştır<sup>2,34</sup>. Sigara, hem kadın hem de erkekte doza bağımlı olarak horlama prevalansını arttırmaktadır<sup>16</sup>.

### 2.2.6. İlişkili Hastalıklar

OUAS ile pek çok klinik tablo arasında bir ilişki gösterilmiştir. Bazı durumlarda uyku apnesi primer patolojidir, bazılarında ise ilişkili hastalığın sadece bir bulgusudur. Bu klinik durumlar Tablo 3'de görülmektedir<sup>19</sup>.

**Tablo-3** OUAS'la ilişkili hastalıklar

<b>ÜSY patolojileri</b> Hipertrofik tonsil, adenoid vejetasyon, septum deviasyonu, allerjik rinit, nasal polip, makroglossi, mikro ve retrognati, larenks hastalıkları
<b>Akciğer hastalıkları</b> Obstrüktif (Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astma) ve restriktif akciğer hastalıkları
<b>Endokrin hastalıklar</b> Diabetes mellitus, hipotiroidi, akromegali, obezite
<b>Kardiyovasküler hastalıklar</b> Aterosklerotik kalp hastalığı, hipertansiyon, kalp yetmezliği, aritmiler
<b>Gastrointestinal sistem hastalıkları</b> Gastroözefageal reflü
<b>Kollajen doku hastalıkları</b>

Sistemik lupus eritromatozus, romatoid artrit, CREST sendromu

**Nörolojik hastalıklar**

Nöropatiler, primer kas hastalıkları, spinal hastalıklar, Miyastenia gravis

**Psikiyatrik hastalıklar**

Depresyon, psikoz

**2.2.7. Tedavi**

Birçok çalışmada, klinik OUAS'nun tedavisi konusunda çeşitli alternatifler tartışılmıştır<sup>35,36</sup>. Bu tedavi alternatifleri arasında; zayıflama, alkol ve sedatiflerden uzaklaşma, ağız içi aygıt, nazal CPAP ve cerrahi tedavi (uvulo palato farengoplasti (UPPP) trakeostomi, maksillofasiyal cerrahi) yer almaktadır<sup>37,38</sup>.

OUAS'lu hastalarda zayıflama ile AHI'de azalma ve uyku kalitesinde düzelme görülür. Üstelik sırtüstü pozisyonda uyumanın engellenmesiyle hafif pozisyona bağımlı OUAS'lularda, uykudaki solunum bozukluklarının düzeldiği görülmüştür<sup>37</sup>. Bugüne dek, OUAS' nun tedavisinde kabul görmüş bir farmakolojik ajan yoktur. Pozitif hava yolu basıncı son iki dekadedir uyku apnesinin seçkin tedavisidir. Pozitif hava yolu basıncı tedavisinin etki mekanizmasına dair en çok kabul gören teori pozitif basıncın bir tür stent gibi üst hava yolu kollapsını engellediği ve açıklığı devam ettirerek apneleri önlediği yönündeki görüştür. Bu teori ilk kez 1981 yılında Sullivan ve arkadaşlarının makalesiyle ortaya atılmıştır<sup>11</sup>. Bazı araştırmacılar CPAP ın akciğer volumünde artışa yol açtığını bununda üst hava yolunu stabilize edici etkisini arttırdığına dikkat çekmişlerdir<sup>38</sup>. AHI 5'in üzerinde olan tüm semptomatik uyu apne hastalarına CPAP önerilmekle birlikte<sup>39</sup> Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi AHI 20 nin üzerinde olan tüm hastaların ya da AHI 10 un üzerinde olan semptomatik hastalarda CPAP kullanımını önermektedir<sup>40</sup>.

Amerika'da Medcare, AHI 15'in üzerinde olan ya da 5-15 arasında olmakla birlikte beraberinde gün içi aşırı uykululuk, duygu durum değişikliği, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, serebrovasküler hastalık ve uykusuzluk sorunları olan hastalarda CPAP kullanımını onaylamaktadır. Plaseboyla karşılaştırıldığında 6 haftalık kullanım sonunda CPAP gün içi aşırı uykuluğu azaltır<sup>51</sup>. Orta şiddette uyku apne hastalarında da şiddetli uyku apne hastalarında da gün içi uykululuğun hem objektif hem de subjektif ölçütlerinde düzelme sağlanır<sup>41</sup>.

Uyku apne sendromu öğrenme ve hafıza gibi bilişsel fonksiyonları olumsuz yönde etkiler. Olumsuz etkilenen önemli fonksiyonlardan biri de araç sürüş

performansdır<sup>42,43</sup>. CPAP kullanımından sonra bu tür bilissel islevler düzelir<sup>44</sup>. Motorlu araç kazaları dikkat azalmasının önemli bir sonucu olarak ortaya çıkar. CPAP kullanımı trafik kazalarını da azaltır.

Uyku apne sendromuyla pek çok kardiovaskuler hastalık arasındaki yakın ilişki çok sayıda çalışmayla ortaya konmuştur. Hipertansif uyku apne hastalarında CPAP kullanımı hem nokturnal hem de gün içi kan basıncını düşürür<sup>45</sup>.

CPAP'ın uyku apnelilerde kardiovaskuler sistem üzerindeki olumsuz etkileri nasıl bertaraf ettiğine dair mekanizma açık değildir. Ancak sempatik tonusu azaltıcı etkisinin en önemli role sahip olduğu yönündeki bilgi çeşitli çalışmalarla desteklenmektedir<sup>46,47</sup>. Uzun süreli CPAP tedavisi uyku apne hastalarında diurnal sempatik tonusu anlamlı ölçüde azaltır<sup>48,49</sup>.

Tablo-4 OUAS Sonuçları

**1. Kardiyovasküler sonuçları**

Sistemik hipertansiyon, İskemik kalp hastalığı, Sol kalp yetmezliği, Pulmoner hipertansiyon, Sağ kalp yetmezliği, Kardiyak aritmiler, Ani ölüm

**2. Pulmoner sonuçları**

Overlap sendromu, Bronşiyal hiperreaktivite

### **3. Nörolojik sonuçları**

Serebrovasküler hastalık, Gündüz aşırı uyku hali, Sabah baş ağrısı, Noktürnal epilepsi, Huzursuz ve yetersiz uyku

### **4. Psikiyatrik sonuçları**

Bilişsel bozukluk, Anksiyete, Depresyon

### **5. Endokrin sonuçları**

Libido azalması, empotans

### **6. Nefrolojik sonuçları**

Noktüri, Proteinüri, Noktürnal enürezis

### **7. Gastrointestinal sonuçları**

Gastroözefageal reflü

### **8. Hematolojik sonuçları**

Sekonder polisitemi

### **9. Sosyoekonomik sonuçları**

Trafik ve iş kazaları, Ekonomik kayıplar, İş kaybı, Evlilik sorunları, Yaşam kalitesinin azalması

### **10. Mortalite**

### **11. Diğer**

İşitme kaybı, glokom

## 2.3. İNSÜLİN

### 2.3.1. Biyosentezi, Sekresyonu ve Etki Mekanizması

İnsülin pankreas adacıklarının beta hücrelerinde sentezlenir. İlk olarak tek zincirli, 86 aminoasitlik prekürsör polipeptid olan preproinsülin sentezlenir. Daha sonra aminoterminal sinyal peptidi proteolitik olarak kaldırılır ve proinsülin oluşturulmuş olur. Proinsülin yapısal olarak insülin reseptörüne zayıf olarak bağlanan IGF-I ve IGF-II'ye benzer. Proinsülinin iç yapısındaki 31 aminoasitlik kısım çıkartılarak C peptid ve birbirlerine disülfid bağları ile bağlı

insülinin A (21 amino asit) ve B (30 amino asit) zincirleri oluşturulur. İnsülin molekülüyle C

peptid beraber depolanır ve beta hücrelerindeki sekretuar granüllerden beraber sekrete edilirler. C peptid karaciğerdeki yıkılıma insülininden daha dayanıklı olduğu için insülin sekresyonunun kullanışlı bir belirtecidir ve hipogliseminin sebebinin araştırılmasında endojen ve eksojen insülinin ayırımında önemlidir<sup>50</sup>.

Pankreatik beta hücresinden insülin sekresyonunda glukoz anahtar düzenleyicidir. Bunun yanında amino asitler, ketonlar, değişik besinler, gastrointestinal peptidler ve nörotransmitterler de insülin sekresyonunu etkilerler. 70 mg/dl üzerindeki glukoz seviyeleri insülin sentezini ve sekresyonunu uyarır. İnsülin sekresyon profilleri incelendiğinde yaklaşık 10 dakikada bir küçük sekretuar artışlar ve her 80 ile 150

dakikada bir ise daha büyük artışlar olan pulsatil hormon salınımı olduğu belirlenmiştir. Yemek ve diğer major uyarıcılar ise insülin sekresyonunu genelde 2-3 saatte normale dönecek şekilde bazal seviyenin 4-5 katına çıkarırlar. Bu normal sekretuar paternlerde bozukluk diyabetteki beta hücre bozukluğundaki en erken işaretlerden biridir<sup>50</sup>. İnsülin portal vene sekrete edildiği zaman yaklaşık %50'si karaciğer tarafından parçalanır. Diğer bölümü sistemik dolaşıma geçerek hedef dokularındaki reseptörlerine bağlanır<sup>50</sup>. İnsülin reseptöründe mutasyonlar nadir insülin rezistans formlarıyla ilgili bulunmuştur. Bu mutasyonlar insülin reseptör sayısını, birleşmesini, trafiğini, bağlanmasını ve fosforilasyonunu etkiler. Etkilenen hastalardaki tip A sendromu, leprechaunizm, Rabson-Mendenhall sendromu, lipoatrofik diyabet gibi sendromlar ciddi insülin rezistansının sonucu olarak ortaya çıkarlar<sup>51</sup>.

'İnsülin direnci' insülinin kendisine duyarlı dokulardaki karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasını düzenleme yeteneğinin bozulmuş olduğunu anlatan bir deyimdir. İnsülin direnci derecesi kişiden kişiye değişir. İnsülin direnci olan bireylerde, belirli bir biyolojik fonksiyonun yerine getirilebilmesi için ihtiyaç duyulan insülin miktarı artmıştır<sup>52</sup>. İnsülin direnci için normal konsantrasyondaki insülinin normalden daha az biyolojik yanıt oluşturması durumudur da denebilir. Başka bir anlatım ile belirli bir konsantrasyondaki insülinin, glikoz uptake'ini uyarma etkisinin azalmasıdır. Normalde insülin, karaciğerde glukoneogenezi ve glukojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılar. Ayrıca, glukozu, kas ve yağ dokusu gibi periferik dokulara taşıyarak burada ya glikojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar. İnsülin direncinde insülinin karaciğer, kas ve yağ dokudaki bu etkilerine karşı direnç oluşarak hepatik glikoz sekresyonu bozulur. Kas ve yağ dokusunda da, insülin aracılığı ile olan glikoz uptake'i azalır. Bu durumda oluşan insülin direncini karşılayacak ve dolayısıyla normal biyolojik yanıtı sağlayacak kadar insülin salgısı artışı ile metabolik durum kompanse edilir. Böylelikle hipergliseminin önlenmesi için beta hücreleri, sürekli olarak insülin salgısını artırmaya yönelik bir çaba içerisine girer. Sonuçta normoglisemi sağlanırken insülin düzeylerinde de 1,5-2,0 kat hatta bazen daha da yüksek bir seviye oluşur.



İnsülin direnci, tip 2 diyabet ve nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının gelişiminde en çok dile getirilen faktördür<sup>54</sup>. İnsülin direnci, obezitede sık görülmekle birlikte obez olmayan ve normal oral glikoz tolerans testi (OGTT) olan bireylerin %25'inde; esansiyel hipertansiyonlu hastaların da yine yaklaşık %25'inde saptanmıştır. İnsülin direnci polikistik over sendromlu (PCOS) kadınların da yaklaşık üçte birinde görülen bir durumdur. Bu yüzden insülin direnci toplumda sık rastlanan ve yaygın bir fenomendir. 1936'da Himsworth, insüline duyarlı ve insüline duyarlı olmayan iki tip diyabetik hastanın bulunduğunu ileri sürerek insülin direnci kavramını ilk kez dile getirmiştir. Daha sonra 1988'de Reaven şişmanlık, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve aterosklerotik kalp hastalıklarının tesadüfen öte bir sıklıkta aynı hastada bulunmalarını gözlemleyerek bunların aynı metabolik bozukluktan kaynaklandığını ileri sürmüştür. Bundan yola çıkarak Reaven insülin direnci, hiperinsülinemi, obezite, glikoz tolerans bozukluğu, hipertrigliseridemi, azalmış HDL-kolesterol konsantrasyonu, hipertansiyon ve koroner hastalıktan oluşan insülin direnci sendromunu (sendrom X) tarif etmiştir.

İnsülin geninde, yapısal mutasyonlar sonucu anormal defektif insülin molekülleri oluşur. Ayrıca proinsülin molekülünde, proteolitik parçalanma bölgesindeki yapısal anomaliye bağlı olarak proinsülin- insülin dönüşümü tam olmaz. Tüm bu nedenlerle endojen insüline karşı doku yanıtı azalarak direnç oluşur (prereseptör düzeyde insülin direnci).

İnsülinin biyolojik etkisini gösterebilmesi için mutlaka kendi insülin reseptörüne bağlanması gerekir. İnsülin reseptörü, birbirlerine disülfid bağı ile bağlı alfa ve beta olmak üzere, iki alt üniteden oluşur. 130 bin dalton ağırlıklı alfa subünitesi hücre dışına oturmuştur ve insülini bağlar. 90 bin dalton ağırlıklı beta ünitesi, sitoplazmada yerleşmiş olup insüline duyarlı protein kinaz aktivitesine sahiptir ve insülin bağlandığında aktive olarak kendi kendisini fosforilize eder (Reseptör düzeyinde insülin direnci). Reseptör düzeyinde insülin direnci, insülinin bağlanma defekti olup bundan iki bozukluk sorumludur<sup>55</sup>.

1. Reseptör sayısının azalması

2. Reseptör mutasyonları

Son yıllarda insülin direncinin oluşmasında en büyük katkıyı postreseptör düzeydeki defektlerin sağladığı ileri sürülmektedir. Bunlar;

1. İnsülin reseptör tirozin kinaz aktivitesinin azalması

2. İnsülin reseptör sinyal ileti sisteminde anomaliler

3. Glikoz transportunda azalma

4. Glikoz fosforilasyonunda azalma

5. Glikojen sentetaz aktivitesinde bozulma

6. Glikoz/glikoz oksidasyonunda defektler

İnsülin reseptörlerine bağlandığında ortaya çıkan sinyallerin iletiminde reseptördeki tirozin kinazın önemli bir rolü vardır. Tıp 2 diyabetiklerde, reseptör tirozin kinaz aktivitesinin reseptör sayı ve bağlanmasının azalmasından bağımsız olarak azaldığı gösterilmiştir. İlginç olarak hipergliseminin normoglisemik sınırlara çekilmesi ile tirozin kinaz aktivitesinin normale yaklaştığı gösterilmiştir. Kilo verme ve diğer tedavi yöntemleri ile insülin direncinde sağlanan düzelmelerin tirozin kinaz aktivitesini normalleştirilmesi, tirozin kinaz aktivitesinin edinsel bir patolojiden kaynaklandığını, bu durumda insülin direncinin bir nedeni değil de sonucu olabileceğini göstermektedir.

Son yıllarda insülin sinyal ileti yolundaki önemli substratlardan IRS-1 geninde mutasyonlar saptanmakla beraber bu durumun insülin direncini açıklamadığı düşünülmektedir. Hem IRS-1 fosforilasyonu hem de insülin ile uyarılmış PI-3 kinaz aktivasyonlarının azalması, insülin sinyal ileti yolundaki major anomalilerden sayılmakta ve buradaki iletinin azalmasının insülin direncine katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir.

Hem tip 2 diyabetiklerde hem de obezitede insülinin glikoz depolanmasını (glikojen sentezlenmesini) uyarması bozulmuştur. Yapılan birçok çalışmada, ilerde diyabet gelişecek normal glikoz toleranslı bireylerde, insülin direncinden sorumlu en erken saptanabilen metabolik defektin bozulmuş glikojen sentezi olduğu gösterilmiştir<sup>56</sup>. Hepatik yağ asitleri normalde trigliseridlerle esterleşir. Trigliseridlerden bazıları çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ile hepatositlerin dışına taşınır. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olanlarda, hepatositler içinde lipid düzeyinin artması (çoğunlukla trigliserid formunda), yağ asitlerinin alımını ve sentezini uyaran enzim sistemleriyle yine yağ asitlerinin oksidasyonunu ve hücre dışına taşınmasını uyaran enzim sistemleri arasındaki dengesizlikten kaynaklanır.

İnsülin direncinin moleküler patogenezi, anlaşıldığı kadarıyla mültifaktöriyeldir. İnsülin etkisinin inhibisyonunda rol oynayan bazı moleküler hedefler tanımlanmıştır. Bunlar arasında aşağıdakiler sayılabilir: Rad (ras associated with diabetes), temel hücre işlevlerini (büyüme, farklılaşma, veziküler transport ve sinyal transdüksiyonu) engeller; PC-1 (insülin direncinde rolü olan bir membran glikoproteini), insülin tarafından uyarılan tirozin kinaz aktivitesini azaltır; leptin, insülin reseptörü substrat-1'in defosforilasyonunu indükler; yağ asitleri, insülin tarafından uyarılan periferik glikoz alımını engeller; tümör nekroz faktörü-a (TNF-a), insülin reseptörü substrat-1'in, insülin tarafından indüklenen fosforilasyonunu azaltır (down-regulation) ve insüline bağımlı glikoz transport molekülü, GLUT-4'ün ekspresyonunu düşürür. İnsülin direnci, aynı zamanda iki temel mekanizma ile hepatositlerde yağ birikimine yol açar. Bunlar; lipoliz ve hiperinsülinemidir.

## 2.3.2. İnsülin Direncinin Ölçülmesi

Bugün insülin direncini ölçmek amacıyla birçok araşırmacılar tarafından dolaysız ya da dolaylı olarak birçok yöntem gelişmiştir.

### 2.3.2.1. İndirekt Metotlar

İnsülin direncinin kalitatif değertlendirilmesi:

- Açlık insülin düzeyi
- Açlık insülin/glisemi oranı
- Açlık insülin/c peptid oranı
- OGTT de 1. saat insülin düzeyi
- OGTT de 1. saat insülin/glisemi oranı (57)

Açlık insülin düzeyleri:

Son yıllarda yapılan gözlemler, açlık insülin düzeyinin de tek başına insülin direncini doğruya yakın olarak yansıtabileceğini göstermektedir. Normal glikoz toleranslı bireylerde, açlık insülin düzeyi 13mU/ml den büyük olanların %74'ünde; 18 mU/ml en büyük olanların da tümünde insülin direnci saptamıştır.

### İnsülin, glikoz ve c peptid oranlarına göre insülin direnci:

Klinikte, pratik günlük kullanımda, geniş vaka gruplarını içeren toplum çalışmaları, hastalardan elde edilen açlık insülin, c peptid ve glikoz değerlerini birbirleri ile oranlayarak, insülin direnci varlığı hakkında fikir edinilebilir. Oranlar, periferik insülin direnci ölçümünde, altın standart olan hiperinsülinemik öglisemik klemp testi ile karşılaştırıldıklarında güçlü bir korelasyon gösterirler ( $p < 0.01$ ). (58)

İnsülin (pM)/glisemi (pM) oranı  $> 22$  veya Glisemi (mg/dl)/ insülin (mU/ml) oranı  $< 6$  veya İnsülin (pM) / c peptid (pM) oranı  $> 0.1$  bulunması, hastada periferik insülin direnci olduğunu göstermektedir.

### OGTT'de 1. saat insülin düzeyi:

Normal bireylerde OGTT'de, glikoz verilmesinden 1 saat sonra insülin düzeyi 80 mU/ml'nin altındadır. Bunun üzerindeki insülin değerleri insülin direncini gösterir.

### İnsülin tolerans testi:

İnsülinin İV verilmesini izleyerek lineer olarak azalan glisemi düzeyi, insülin duyarlılığını yansıtır. 12 saat açlık sonrası, bazal kan örneği alınıp, 0.05 – 0,1 IU/kg dozunda, kısa etkili insülin İV verildikten sonra 0, 3, 6, 9, 12 ve 15. dakikalarda alınan glikoz değerlerinden glikoz yarılanma zamanı ( $t_{1/2}$ ), Least Square Analysis yöntemi ile bulunur.

## **2.3.2.2. DİREKT METODLAR**

İnsülin direncinin kantitatif değerlendirilmesi:

### **A-İnsülin direncini ve sekresyonunu birlikte ölçen metodlar:**

- Homeostasis model assesment (HOMA)

- Continuous infusion of glucose with model assessment (CIGMA)
- Minimal model (sık aralıklı IVGTT)
- Hiperglisemik klemp

#### **B-Sadece insülin direncini ölçen metodlar:**

- Öglisemik hiperinsülinemik klemp
- İnsülin tolerans testi

#### Homeostasis Model Assessment (HOMA):

Bireyden alınan glisemi ve insülinemi değerlerinin kullanımı ile beta sekresyon fonksiyonunu ve insülin direncini değerlendirebilen özellikle geniş hasta popülasyonlarını pratik bir şekilde inceleme imkanı sağlayabilen bir testtir. 10 saat mutlak açlık sonrası, 5 dakika ara ile alınan üçer kan örneğinin ortalaması, glikoz mmol/L, insülin mU/ml, c peptid mmol/L birimlerine dönüştürülerek yapılan hesaplamalarda, beta hücre fonksiyonlarında (%B) ve insülin direnci (R) hakkında bir bilgi verir. HOMA, hiperinsülinemik öglisemik klemp testi (HECT) ile normal bireylerde (r:0.83, P<0.0) ve diyabetik hastalarda (r:0.92, p<0.0001) güçlü korelasyon gösterir. Testin en önemli dezavantajı, varyasyon katsayısının yüksek oluşudur. (%B için 32; R için %31)<sup>59</sup>.

#### Glikozun Sürekli İnfüzyonu Modeli (CIGMA):

Hem glikoz intoleransı, insülin rezistansı hem de beta hücre fonksiyonları hakkında bilgi veren bir testtir. Kan örneklerinin alınacağı ven kanı arteriyelize edilir (600 C sıcaklıktaki sıvı olmayan ortamda, 30 dakika bekletilerek.). Diğer koldan 5 mg/ideal kilo dozunda glikoz infüzyonu başlatılır. Testin 50., 55., 60. dakikalarında kan örnekleri alınır. Bu üç değer in ortalamasından elde edilen rakamlar (glikoz, mmol/L'ye; insülin, mU/ml'e; c peptid mmol/L' ye dönüştürülerek), hastanın beta hücre fonksiyonunu, insülin direncini değerlendirmek amacıyla kullanılır. CIGMA ile

HECT arasında oldukça güçlü bir korelasyon vardır ( normal bireylerde  $r:0,79$ ,  $p<0.0002$ ; diyabetik hastalarda  $r:0.91$ ,  $p<0.0002$ ).

#### Minimal Model (Sık aralıklı İVGT):

İntravenöz glikoz tolerans testi yapılarak elde edilen glikoz ve insülin (veya c peptid ) değerlerinden glikoz duyarlılığını saptayabilen bir testtir. Teste sabah, 10 saatlik açlık sonrası başlanır ve 5 dakika aralıklarla 4 kez kan alındıktan sonra 0.5 mg/kg glikoz İV olarak hızlıca verilir. Sonraki üç saat içinde 26 kez kan alınır ve bir bilgisayar programı yardımı ile hesaplama yapılır. Pratik hayatta yaygın değildir fakat bilimsel araştırmalarda kullanılan bir testtir.

#### Öglisemik Hiperinsülinemik Klemp:

Periferik insülin direncini belirlemede, altın standart olarak kabul edilen bir testtir. Testin temel prensibi, hiperinsülinemik bir ortam yaratarak bu ortamda normoglisemi sağlamak amacıyla verilen glikozun kullanım hızını saptamaya dayanır.

İnvaziv olan özel ekipman ve bu konuda deneyimli personel gerektiğinden bu test de rutinde pek kullanılmaz fakat araştırma amacıyla kullanılan çok değerli bir testtir.

#### Hiperglisemik Klemp:

Hasta, HECT'de olduğu gibi teste hazırlanır. Glisemi düzeyini, 210 mg/dl düzeyinin üzerine çıkarabilmek amacıyla testin ilk 14 dakikasında 9.622 mg/m<sup>2</sup> dozunda hızlı glikoz infüzyonu yapılır. Daha sonra 5-10 dakika aralarla alınan arteriyelize edilmiş venöz kan örneğinde saptanan glisemi değerini, bu düzeyde tutabilmek amacıyla verilecek glikoz infüzyon dozları yeniden belirlenir. Bu test de nisbeten invaziv ve pahalı bir testtir ve pek yaygın değildir<sup>60</sup>.

## 2.4. OUAS da METABOLİK BOZUKLUKLAR

Uyku ve uyku hastalıkları, hücre ve doku düzeyinde önemli etkileri olan hormonların regülasyonu üzerinde belirleyici roller almaktadır. Bu regülasyonun herhangi bir noktasındaki dengesizlik (disregülasyon gibi) tüm vücutta sorun yaratabilmektedir.

2000 li yılların başında uyku derivasyonu yapılmış olgularda (11 sağlıklı genç erkek erişkin üzerinde), ertesi sabah belirgin ölçüde glukoz toleransının bozulduğu gösterilmiştir. İlave olarak, 27 non-obez olguda uyku süresinin akti grafi ile değerlendirildiği çalışmada; 8 ardışık gece sonrasında hastalara i.v glukoz tolerans testi yapılmış. Sonuçta, bazal glukoz değerleri normal olan ancak, daha kısa uyuyan (<6.5sa/gün) grupta daha uzun uyuyanlara kıyasla (7.5-8.5sa/gün) C-peptid (pankreatik insülin sekresyonunu ölçen bir protein olan) düzeyinin daha yüksek ve normal insülin sensitivitesinin %40 tan düşük olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar, insanlarda normal bir glukoz dengesi için normal bir uyku yapısına ve normal bir uyku süresine ihtiyaç duyulduğunu göstermiştir. Bu nedenle de diabetes mellituslu (DM) hastalarda uyku hijyeni tedavinin bir parçası olarak değerlendirilmektedir.

### 1.İnsülin direnci:

OUAS ciddiyetini gösteren AHI ve gece boyu saptananen düşük oksijen satürasyonu ile insülin direnci arasında net bir ilişki bulunduğu gösterilmiştir. Gerçekten



uyku apneli ve DM lu hastaların diyabeti olmayanlara kıyasla gece boyu oksijen desatürasyonlarının daha fazla ve AHI nin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Başka bir çalışmada da ortalama BMI 30.5 kg/m<sup>2</sup> olan, fakat aşikar Dmu olmayan 150 erkek hastaya PSG, MSLT ve glukoz tolerans testi yapıldığında, AHI>5/sa olanlar ile gece boyu %4 lük desatürasyonları olanlarda insülin direncinde 2 kat artış olduğu gösterilmiştir.

Sadece hafif kilolu ve başka bir hastalığı olmayan, habitüel hrlamalı erkek hastalarda da mevcut SRBD ile insülin direnci ve DM arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Tek başına obezite varlığının, glukoz toleransı riskini artırdığı bilinmekle birlikte, çalışmalarda SRBD ve insülin arasındaki bu ilişkinin, obeziteden bağımsız olduğu görülmüştür.

Uyku ile ilişkili hipokseminin şiddeti ile insülin direnci arasında bulunan anlamlı korelasyon, uyku apnesinin metabolik etkilerinin apne ve hipopne ile ortaya çıkan oksijen desatürasyonu ile ilişkili olduğunu desteklemektedir. Uyku apnesine bağlı gelişen glukoz intoleransında, CPAP kullanımına başladıktan yaklaşık 3 ay sonra, bu metabolik bozukluğun düzeldiği görülmüştür. İlginç olarak, CPAP tedavisinin 2.gününden itibaren insülin duyarlılığının artmaya başladığı ve 3.ayda maksimum düzelmeyi sağlandığı gösterilmiştir. Beklendiği gibi obezite tedavi etkinliğini düzenlemede oldukça önemli bir yere sahip olup, insülin duyarlılığının, non-obez hastalarda obez olanlara kıyasla daha hızlı düzeldiği saptanmıştır.

## 2.Tip-2 diyabet

İnsülin direnci ile ilgili çalışmalardan çok daha önce OUAS ve tip-2 diyabet birlikteliğini gösteren çalışmalar bildirilmiştir. Ancak bu ilk çalışmalarda, hem hasta sayısı kısıtlı hem de OUAS varlığını göstermek için horlama semptomu kullanılmıştı. Daha yakın tarihli epidemiyolojik çalışmalarda ise tip-2 diyabetin sıklıkla OUAS ve gündüz uykululuk hali ile birlikte olduğu gösterilmiştir.

Uyku apne ve tip-2 diyabet arasında iki yönlü bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Farklı çalışmalarda, OUAS'lu hastalarda tip-2 diyabet ve insülin direnci prevalansları sırasıyla; %30-20 olduğu, basit horlaması olanlarda da olmayanlara göre diyabet gelişme riskinin daha yüksek olduğu (özellikle obez bireylerde) ve CPAP tedavisi ile insülin duyarlılığının her iki grupta da düzeldiği gösterilmiştir. Uyku apneleri, özellikle tip-1 diyabetli çocuk hastalarda ve diyabetik nöropatili erişkin hastalarda daha sık olarak izlenmiştir. Bu sonuçlar ile santral ve obstrüktif apnenin otonomik disfonksiyonunun bir sonucu olabileceği düşünülmüştür.

Yakın zamanda Sleep Heart Health Study nin verileri uyku apnesi ve tip-2 diyabet arasında bağımsız bir ilişki bulunduğu konusundaki görüşü destekleyen kanıtlar sağlanmıştır. Kardiyovasküler hastalığı olmayan geniş kohort grubunda diyabetik bireylerde, non-diyabetik bireylere kıyasla daha fazla oranda obstrüktif ve santral apne geliştiği ve bu grup hastada uyku sırasında periyodik solunumun daha belirgin olduğu gösterilmiştir.

Diyabetin solunum merkezleri üzerine etkisini araştırmak ve tip-2 diyabetli hastalarda uyku apnesine artmış bir yatkınlığın olduğu hipotezini desteklemek için hayvan çalışmaları yapılmıştır. Hayvan modellerinde deneysel olarak indüklenen DM, bazal ventilatuar fonksiyonları baskılayabilmekte ve uyku sırasında solunum anormalliklerine katkıda bulunabilen hipoksi-hiperkapni faktörlerine refleks yanıtları bozabilmektedir. Otonomik disfonksiyonun patofizyolojik sonuçlarının tanımlandığı insan çalışmaları, aynı zamanda altta yatan,diyabetik hastalarda karbondioksit artmış santral ve azalmış periferal kemosenzitivitenin olduğu nöropatiyi de göstermektedir. Solunum merkezlerinin karbondioksit aşırı yanıt göstermesi periyodik solunuma katkıda bulunabildiği için, uyku apnesi ve tip-2 diyabet arasında makul nedensel bir ilişki bulunmaktadır. Yine de uyku sırasında üst solunum yolu kollabe olma özelliğindeki ve solunum kontrolündeki anormalliklerde otonomik nöropatinin rolünün netleştirilebilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

Öte yandan, tip-2 diyabetin komplikasyonlarının da uyku sırasında solunum bozukluklarına katkıda bulunabilmektedir. Üstelik bu iki hastalık çok sayıda ortak risk faktörlerini paylaşmaktadır. Bu nedenlerden ötürü, her iki hastalık arasındaki nedensel bir ilişkiyi nedensel olmayanlardan ayırmak ciddi güçlükler taşımaktadır.

Belki de nedensel ilişki için en iyi deliller yeni iki kohort çalışmasında bulunmaktadır. Bunlardan ilkinde uyku apne sendromları ile tip-2 diyabet gelişimi arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmada, 2668 habitüel horlamalı erkekte 10 yıl sonunda yüksek diyabet insidansının bulunduğu görülmüştür. 69852 bayanda 10 yıllık dönemde yapılan çalışmada, yaş, BKM, sigara ve ailedeki diyabet öyküsünden bağımsız olarak, DM riskinin horlayanlarda horlamayanlara göre 2 kat fazla olduğu gösterilmiştir.

Mekanizma, uyku apneli hastalarda glukoz intoleransına, insülin direncine ve tip-2 diyabete yatkınlığı arttıran patolojilerin neler olduğu gerçek anlamda bilinmemektedir.

#### Hipoksinin Glukoz Metabolizması Üzerine Etkisi

Ardışık 2 gün içinde deniz seviyesinde ve 4559 m yükseklikte genç erişkin erkeklerde insülin sensitivitesinin ölçüldüğü çalışmada, olgularda yüksek irtifaya bağlı hipoksi sonucunda insülin duyarlılığında azalma, kortizol ve norepinefrin düzeyinde artma saptanmış. Bununla birlikte, kronik hipoksik koşullara maruziyette bu akut metabolik düzensizliğin iyileştiği görülmüş.

Benzer şekilde hipobarik ortamda yüksek irtifa koşullarına (16 saatlik hipobarik hipoksik) maruz bırakılan sağlıklı bayanlarda da insülin duyarlılığında %61 oranında azalma ile birlikte sempatik aktivasyon artışı (epinefrin ve norepinefrin düzeyinde artış ile birlikte) olduğu saptanmış.

Bu iki çalışma birlikte değerlendirildiğinde, hipoksinin glukoz metabolizması üzerinde oldukça önemli etkilere sahip olduğu, ancak kronik sürekli hipoksinin fizyolojik sonuçlarının, uyku apnesinde görülen intermittan hipoksinin sonuçlarından anlamlı ölçüde farklılıklar taşıyabildiği görülmektedir.

Akut hipoksiye maruz bırakılan iki tür (zayıf/obez fare) fare modelinde; zayıf farede leptin sekresyonu, obez farede ise insülin sekresyonu artırılarak glukoz metabolizmasının düzeltildiği saptanmış. Uzun dönem ya da kronik intermittan hipoksiye maruziyette ise obez farede zaman içinde insülin düzeyinde artışın belirginleştiği ve glukoz toleransının daha fazla bozulduğu görülmüş.

Sonuçta, glukoz metabolizması üzerinde intermittan hipoksinin yan etkileri hala tam açıklanamasa da intermittan hipokseminin obezite varlığında metabolik disfonksiyon için potansiyel bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir.

#### **2.4.1.Uyku Deprivasyonunun Glukoz Metabolizması Üzerindeki Etkisi**

Glukoz metabolizması;

1.İnsülin sekresyonu

2.İnsülin duyarlılığı (insülinin, periferel dokular tarafından glukozun uptake' ni hızlandırma yeteneği) arasındaki kompleks etkileşime bağlıdır.

Deneyssel bir çalışmada, sağlıklı erkekler üzerinde 6 gece uyku deprivasyonu (4 saatlik) oluşturulan bir çalışmada, i.v glukoz tolerans testi uygulanmış. Olgularda insülin duyarlılığının korunduğu ancak, glukoz etkinliğinin %30 oranında azaldığı görülmüş. Özellikle glukoz etkinliğinin metabolik disfonksiyon ile yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir. Uyku apneli hastalarda tekrarlayan apne ve hipopneler ile birlikte uyku deprivasyonu gelişmekte, bu durum da hastalarda metabolik disfonksiyona katkıda bulunmaktadır.

Sonuçta, intermittan hipoksi ve uyku fragmantasyonu uyku apneli hastalarda metabolik disfonksiyonu kolaylaştırmaktadır. Ancak, metabolik disfonksiyonun altta yatan hangi mekanizma ya da yol ile gerçekleştiği ile ilgili veriler eksik olmakla birlikte, akla ilk gelen yollar; sempatik sinir sistemi, hipotaloma-hipofizier-adrenal aks, adipoz doku kaynaklı IL-6, TNF-alfa ve leptin' dir.

## 1.Sempatik Sinir Sistemi

Tedavi edilmemiş uyku apneli hastalarda hem uyanıklık hem de uyku sırasında artmış bir sempatik tonüs hakimiyeti bulunmaktadır. Sempatik stimülasyon kas glikojenolizisini (glukojen molekülünün glukoz ünitelerine parçalanması) ve hepatik glukoz çıkışını arttırarak glukoz çıkışını arttırarak glukoz dengesine etki edebilir. Öte yandan, adipoz dokular da sempatik sinir sistemi ile innerve olmaktadır. Sempatik stimülasyon ile lipolizis gelişmekte ve adipoz dokudan periferel insülin direncini arttırabilen serbest yağ asitleri salınmaktadır.

## 2.Hipotaloma-Hipofizier-Adrenal Aks

Uyku apneli hastalarda glukoz disregülasyonunda hipotaloma-hipofizier-adrenal aksın da rol oynadığı düşünülmektedir.Kısmi ya da total uyku deprivasyonu yapılan olgularda plazma kortizol düzeyinin %37-45 oranında arttığı gösterilmiştir. Artan kortizol düzeyinin glukoz düzeyi, insülin konsantrasyonu ve insülin sekresyonu üzerine belirgin etkilerinin olduğu saptanmıştır. Uyku apnesinde benzer bir uyku deprivasyonu olmakta ve serum kortizol düzeyleri anormal seviyelere yükselebilmektedir.

Uyku deprivasyonu dışında hipoksi ve hiper kapni pankreas ve adrenalenden glukagon ve glukokortikosteroid üretimini arttırabilmektedir. Glukokortikosteroidler;

1.Periferal dokuda glukoz uptake' inde insülinin etkisine engel olarak ve karaciğerde glukoneogenezisi arttırarak

2.Adipoz dokudan leptin sekresyonuna yol açarak,insülin direncine ve glukoz intoleransına neden olmaktadır.

3.Adipoz doku kaynaklı inflamatuvar mediatörler

Siklik hipoksi IL-6 ve leptin gibi adiposit kaynaklı mediatörlerin sekrete olmasını kolaylaştırarak glukoz intoleransına ve insülin direncine neden olabilmektedir.

Subkutan adipoz doku kaynaklı IL-6 inflamatuvar bir mediatördür. Serum IL-6 düzeyi ile insülin direnci arasında yakın bir korelasyon olduğu ve yüksek IL-6 düzeylerinin tip-2 diyabet gelişimi için risk taşıdığı gösterilmiştir. Klinik bazlı çalışmalarda uyku apneli hastalarda intermittan hipoksemi ve uyku fragmantasyonuna sekonder yüksek serum IL-6 düzeylerinin olduğu ve CPAP tedavisi ile IL-6 düzeylerinin obeziteden bağımsız olarak gerilediği saptanmıştır.

TNF-alfa, insülin etkisini antagonize ederek insülin direncinin gelişmesinde rol almaktadır. TNF-alfa geni plazma trigliserit düzeyi ve vücut yağ dağılımını düzenlemektedir. Uyku apneli hastalarda kontrol olgulara kıyasla yüksek TNF-alfa düzeylerinin olduğu gösterilmiştir.

Uyku apneli hastalarda görülen metabolik disfonksiyondan sorumlu tutulan 3.faktör adipoz doku kaynaklı leptindir. Leptin hipotalamus üzerinden yiyecek alımını ve enerji harcanmasını kontrol etmektedir. Aynı zamanda, vücut yağ doku miktarına yanıt olarak pankreas üzerinden insülin sekresyonunu azaltmaktadır.İnsülin ise adipoz dokudan leptin biyosentezini ve salınımını arttırır. Böylece pankreas ile adipoz doku

arasında; adipoz doku tarafından belirlenen gereksinimlere göre homeostazisini regüle eden bir feedback loop oluşur.

Obez hastalarda sıklıkla leptin düzeyleri yüksektir ve leptinin etkileri net değildir. Leptin direnci, insülin ve leptin arasındaki regülasyonun bozulmasına ve hiperinsülinemiye neden olmaktadır. Bu durum ise hiperglismi ve tip-2 diyabete yol açmaktadır.

Uyku apneli hastalarda hipoksinin leptin düzeylerinde artışa neden olduğu, CPAP tedavisi ile leptin düzeylerinin düştüğü (BMI 'de herhangi bir değişiklik olmaksızın) saptanmıştır. Sonuçta uyku apneli hastalarda gelişen leptin direncinin; glukoz metabolizmasındaki değişimlere yatkınlık oluşturduğu düşünülmektedir.

### 3. Metabolik Sendrom

Kardiyovasküler risk faktörlerinin kümelenmesi ilk defa 1920' li yıllarda tanımlanmış, 1981' de ise metabolik sendrom ismiyle kullanılmaya başlanmıştır. Metabolik Sendrom'un altında yatan temel patofizyolojik olayın, insülin direnci ve hiperinsülinizm olduğu düşünülmektedir. Metabolik Sendrom tanısı koymak için, hastada aşağıdaki 5 kriterden enaz üçünün bulunması gerekmektedir.

1. Artmış bel çevresi (visseral obezite)
2. Yüksek kan basıncı
3. Yüksek açlık kan şekeri
4. Yüksek trigliserid düzeyi
5. Düşük yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol düzeyi

Metabolik Sendrom'un diğer önemli komponentleri arasında mikroalbuminüri, hiperkoagulopati, artmış inflamasyon, endotelial disfonksiyon, sempatik aktivasyon ve kardiyorespiratuar formsuzluk bulunmaktadır. Metabolik Sendrom'da artmış koroner, serebral ve periferel vasküler hastalık riski bulunmaktadırlar olup, son yıllarda uyku apne'nin de Metabolik Sendrom'un bir parçası olduğu düşünölmektedir. Gerçekten de her iki hastalıkta da benzer kardiyovasküler hastalık mekanizmaları bulunmaktadır.

OUAS'lu hastalarda Metabolik Sendrom prevalansının uyku apnesi olmayanlara göre oldukça yüksek olduğu ve OUAS'nun bağımsız olarak Metabolik Sendrom ile birlikte olduğu gösterilmiştir.

#### 4.Lipit Metabolizması ve Hepatik Steatoz

OUAS'lu hastalarda HDL kolesterolünün düşük dansiteli lipoprotein oksidasyonunu önlemedeki fonksiyonel etkinliğinin az olduğunu destekleyen in vivo çalışma sonuçları bulunmaktadır. Benzer olarak CPAP tedavisinin total kolesterol seviyesini düşürdüğu, ortalama HDL kolesterol seviyesinin AHI'deki düzelme oranında yükseldiği gösterilmiştir.

Sonuçta OUAS'lu hastalarda lipit metabolizması bozulmakta ve bu bozukluk CPAP tedavisi ile geri döndürölebilmektedir.

OUAS'lu hastalardaki hepatik steatoz obez ve diyabetik hastalarda sıklıkla görölmektedir<sup>3</sup>.





### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

#### 3.1. Çalışma Grubu

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları uyku laboratuvarı Polikliniği'ne Ekim 2006 ve Haziran 2008 tarihleri arasında başvuran bireylerin tamamı horlama, tanıklı apne, gündüz aşırı uyku hali gibi OUAS temel semptomları değerlendirildi. Gündüz aşırı uyku halini objektif olarak değerlendirmek amacıyla Epworth Uykululuk Skalası kullanıldı. Bu skala ile elde edilen puan 10'un üzerinde ise gündüz aşırı uyku hali olduğu kabul edildi (Tablo-5) ve tüm hastaların KBB (Kulak Burun Boğaz) muayeneleri yapıldı.

Polisomnografi endikasyonu olan tüm hastalar değerlendirildikten sonra randevu verilerek bir gece uyku laboratuvarına polisomnografi testi yapılmak üzere çağrıldılar. Laboratuvara gelecekleri gün hastalara gün içinde uyku uyumamaları, kafeinli içecek ve yiyecek almamaları, alkol ve uykunun yapısını değiştirecek ilaçları (antihistaminikler, antidepresanlar, hipnotikler vs) kullanmamaları önerildi. Polisomnografi (Somno-Medics GmbH & Co.KG, Nonnengarten 8, D-97270 Kist Germany. Model:Somnoscreen-PSG, Ser-No:0372 CAA5-OJ) ile

- EEG (Elektroensefalografi),
- EOG (Elektrookülografi),
- Çene EMG (Elektromiyografi)

- Ağız ve burun hava akımı (nasal-oral 'thermistor' ve nasal kanül ile),
- Toraks hareketleri
- Abdomen hareketleri
- Arteriyel oksijen satürasyonu (pulse oksimetre cihazı) ve
- EKG
- Horlama kayıtları (> 6 saat) alındı.

Bütün kayıtlar bilgisayar ortamında manuel olarak skorlandı.

Bu skorlama sonucunda OSAS tanısı alan 20 obez hasta çalışma grubuna alındı. OSAS olmadığı tespit edilen 20 obez erişkin ise kontrol grubuna dahil edildi. Bireylerin hiçbirinde aşikar diyabet olmadığı gibi kan şekeri 110mg/dl nin üzerinde olanlar çalışma ve kontrol grubundan çıkarıldı. Hem çalışma hem de kontrol grubundaki bireylerin tamamı obez olup vücut kitle indeksi 30kg/m<sup>2</sup> ve üzerindediydi. Her iki grupta da hipertansiyon varlığı sorgulandı ve daha önceden hipertansiyon tanısı mevcut olmayan hastalar içindedeydi tansiyon arteriyel 120/80mmHg nin üzerinde olanlar çalışmaya alınmadı. 40 erişkin bireyin tamamında sigara ve alkol alışkanlığı sorgulandı. Bütün bireylerde tiroid stimulan hormon (TSH), trigliserid, kan şekeri, insülin düzeyi bakıldı. HOMA'ya göre insülin direnci hesaplandı. Çalışma grubunda OSAS ile insülin direnci arasında bir korelasyon olup olmadığı saptanmaya çalışıldı.

**Tablo-5** Epworth Uykululuk Skalası

<b>EPWORTH UYKULULUK SKALASI</b>				
0=Hiçbir zaman uyuklamam 1=Uyuklama olasılığım az 2=Uyuklama olasılığım orta derecede 3=Büyük olasılıkla uyurum				
	0	1	2	3
1) Otururken ve bir şeyler okurken				
2) Televizyon seyredirken				
3) Herkese açık bir yerde hareketsiz otururken (tiyatro veya bir toplantıda)				

4) Ara vermeden en az bir saatlik bir araba yolculuğunda, yolcu olarak seyahat ederken				
5) Koşullar uygunsa öğleden sonra dinlenmek için uzanınca				
6) Biriyle oturup konuşurken				
7) Alkol alınmamış öğlen yemeğinden sonra sessiz ortamda otururken				
8) Trafikte birkaç dakika durduğunda sürücü koltuğunda				
<b>TOPLAM SKOR</b>				

### 3.5. İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 16.0 (Statistical Package for Social Sciences for Windows) programına girildi. Sayısal verilerin ikili karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi ikiden çok sayısal veri karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki kare testi kullanıldı.  $P < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

#### **4. BULGULAR**

Hepsi obez olan (beden kitle indeksi 30kg/m<sup>2</sup> ve üzerinde olan) 40 erişkin birey çalışmaya alındı. 20 tanesi polisomnografiye bağlanarak OUAS tanısı almış hastalardı. Bunlar çalışma grubu (Grup I) olarak değerlendirildi. 20 tanesi polisomnografiye bağlanmış ancak OUAS tanısı almamış erişkin bireylerdi. Bunlar kontrol grubu (Grup II) olarak değerlendirildi. Her iki grup içinde ki bireylerin tamamı diyabet tanısı olmayan ve açlık kan şekerleri 110mg/dl'nin altında olan hastalar içinden seçildi. Her iki grubun demografik özellikleri birbirine yakındı. Bireylerin insülin direnci üzerine etkili olduğu bilinen alışkanlıkları (sigara ve alkol kullanımı) sorgulandı. Her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Hastalar hipertansiyon açısından sorgulandıklarında Grup I'deki 20 hastanın %50'sinde hipertansiyon tanısı mevcutken, Grup II'deki 20 bireyin %35'de hipertansiyon tanısı vardı. Her iki gruptaki bireylerin tamamında trigliserit düzeyi ve kreatinin düzeylerine bakıldı. İnsülin direnci üzerine etkili olduğu bilinen bu parametreler açısından grupların anlamlı bir fark göstermediği saptandı. (Tablo-6)

**Tablo-6** OUAS (+) ve OUAS (-) olguların insülin direncini etkileyen faktörler açısından karşılaştırılması

	<b>OUAS (+)</b>	<b>OUAS (-)</b>	
	<b>GRUP I</b>	<b>GRUP II</b>	<b>P</b>
	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	
<b>Cinsiyet</b>	20 (%100)	20 (%100)	
Kadın	10 (%50)	12 (%60)	0.751
Erkek	10 (%50)	8 (%40)	
<b>Hipertansiyon</b>	20 (%100)	20 (%100)	
Var	10 (%50)	7 (%35)	0.523
Yok	10 (%50)	13(%65)	
<b>Tip II DM</b>	20 (%100)	20 (%100)	
Var	0 (%0)	0(%0)	-
Yok	20 (%100)	20 (%100)	
<b>Sigara</b>	20 (%100)	20 (%100)	
Var	7 (%35)	8 (%40)	1.000
Yok	13(%65)	12 (%60)	
<b>Alkol</b>	20 (%100)	20 (%100)	
Var	4 (%20)	3 (%15)	1.000
Yok	16 (%80)	17 (%85)	

<b>OSAS</b>	20 (%100)	20 (%100)	
Var	20 (%100)	0 (%0)	-
Yok	0 (%0)	20 (%100)	

Uyku Apne sendromu olan ve olmayan obez olguların insülin direncini etkileyebilecek olası parametreler açısından karşılaştırılmasında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. (Tablo-6-7)

**Tablo-7** OUAS (+) ve (OUAS (-) olguların insülin direncini etkileyen faktörler açısından karşılaştırılması

	<b>OUAS (+)</b>	<b>OUAS (-)</b>	<b>P</b>
	<b>GRUP I</b>	<b>GRUP II</b>	
	<b>Ortalama (SD)</b>	<b>Ortalama (SD)</b>	
<b>Yaş</b>	53.7(8.5)	51.8(13.2)	0.603
<b>BMI</b>	38.3(8.2)	33.8(3.7)	0.062
<b>AHi</b>	24.8(24.89)	2.8(1.4)	0.000
<b>AKŞ</b>	1.0(8.0)	97.0(11.4)	0.343
<b>TG</b>	1.7(59.2)	1.5(86.5)	0.473
<b>Creatinin</b>	0.9(0.1)	0.8(0.1)	0.072
<b>TSH</b>	1.5(1.1)	1.7(1.0)	0.764

SD: standart deviasyon

**Tablo-8** OUAS (+) ve OUAS (-) olguların insülin düzeyi ve Homa'ya göre insülin direnci



	<b>OUAS (+)</b>	<b>OUAS (-)</b>	
	<b>GRUP I</b>	<b>GRUP II</b>	
	<b>Ortalama(SD)</b>	<b>Ortalama(SD)</b>	<b>P</b>
<b>İnsülin</b>	13.3(8.8)	13.4(6.7)	0.993
<b>Homa</b>	3.3(2.3)	3.3(2.8)	0.797

SD:standart deviasyon

Obez ve OUAS olduğu bilinen hastalardan oluşan ilk grupta insülin ve HOMA düzeyleri sırasıyla  $13,3 \pm 8,8$  ve  $3,3 \pm 2,3$  olarak saptandı. Obez ancak OUAS'u olmadığı bilinen ikinci grupta insülin ve HOMA düzeyleri sırasıyla  $13,4 \pm 6,7$  ve  $3,3 \pm 2,8$  olarak hesaplandı. Gruplar arasında insülin ve HOMA düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı. (Tablo-8)

**Tablo-9** OUAS (+) ve OUAS (-) olgularda insülin direncinin varlığı

	<b>OUAS (+)</b>	<b>OUAS (-)</b>	
	<b>GRUP I</b>	<b>GRUP II</b>	
	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>P</b>
<b>İnsülin Direnci</b>	20(%100)	20 (%100)	
Var	13 (%65)	11 (%55)	0.748
Yok	7 (%35)	9 (%45)	

Sonuç olarak OUAS (+) çalışma grubunda 13 hastada insülin direnci saptanırken (%65), OUAS'u olmayan bireylerden oluşan kontrol grubunda 11 kişide insülin direnci saptandı (%55). Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. (Tablo-9)

## 5. TARTIŞMA

Bu alışmada OUAS olan grupta OUAS olmayan gruba göre anlamlı düzeyde insülin direncinde artış saptayamadık. Ancak yinede OUAS olan grupta OUAS olmayan kontrol grubumuza göre insülin direncini daha yüksek bulduk.

Obezite OUAS için tanımlanmış en önemli risk faktörleri arasındadır. BKİ 29'un üzerinde olanlarda OUAS riski obez olmayanlara oranla 8-12 kat daha fazladır. Santral obezlerde st solunum yolu çevresinde yağ birikimi ile direkt olarak hava yolu çapı daralacağı gibi, dokuda komplians bozulması ile kollapsibilitede artış olacaktır. Birçok çalışmayla boyun evresi OUAS için prediktif bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Abdominal yağ birikimi solunum paternini bozarak OUAS'na eğilimi artırmaktadır<sup>61</sup>.

Obezite OUAS için en önemli risk faktörleri arasında yer almakla beraber yapılan çalışmalarla gösterilmiş ki aynı zamanda insülin direncine yol açan major belirleyici faktördür. Ancak yapılan kısıtlı sayıda çalışmadan elde edilen verilerde,

OUAS hastalarında obeziteden bağımsız olarak açlık insülin düzeyleri ve insülin direnci artmaktadır. Buradan hareket ederek OUAS'da insülin direncinin mültifaktöriyel olduğu düşünülmektedir<sup>3</sup>.

Epidemiyolojik çalışmalar obstriktif uyku apnesini kardiovasküler ve serebrovasküler hastalıklarda bağımsız komorbid faktörler içine dahil etmektedir. Uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu tıkanmaları epizodlarının sonucunda oluşan patofizyolojik değişikliklerin vasküler hastalıklara predispozan olabileceği varsayılmaktadır. İnsülin rezistansı atheroskleroz için bilinen bir risk faktörüdür ve OUAS gösterdiği stresin insülin rezistansını arttırdığını bu yüzden atherogeneze neden olduğunu varsayıyoruz<sup>3</sup>. Literatürde uykuda solunum bozukluğu ve insülin rezistansı arasında ki ilişki araştırılmış ve açlık serum insülin düzeyleri ve insülin direnci indeksi HOMA-IR baz alınarak gösterilmiştir. Toplam 270 ardışık özne (197 erkek); polysomnografi için başvuran ve daha önceden DM olduklarını bilmeyen; 185 tanesi OUAS olduklarına dair belgeleri olan (AHI  $\geq$  5) öznelerde daha fazla insülin rezistansı olduğu yüksek açlık insülin seviyeleri ile gösterilmiş. Bu hastalar ayrıca yaşlı ve daha obez hastalar. Mültiple lineer regression analizi, obezitenin insülin rezistansında major belirleyici faktör olduğunu göstermiş fakat uykuda solunum bozukluğu parametreleride (AHI ve minimum oksijen satürasyonu) ayrıca insülin rezistansının bağımsız belirteçleridir. Uyku saati başına eklenen her apne veya hipopne, açlık insülin seviyelerini ve HOMA-IR' nı %5 arttırır<sup>62</sup>. İnsülin rezistansı (IR) ve hipertansiyon arasında ki ilişki için yapılan başka analizler hipertansiyonun önemli bir faktör olduğunu onaylamıştır. Sonuçlara göre OUAS bağımsız olarak IR ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca OUAS'lu birçok özne santral obezite ve diğer metabolik sendrom (hiperinsülinemi, glukoz intoleransı, dislipidemi, santral obezite ve hipertansiyon) özelliklerine sahiptir. Metabolik sendromda ki bu faktörler insülin rezistans sendromu olarakta bilinir ve vasküler hastalıklarda ki bağımsız risk faktörü olarak belirlenmişlerdir<sup>54</sup>. Uyku solunum bozukluğu ile ilişkili serebral aktivasyon ve artan sempatik output bir stres stimulusu sağlayıp bazı vasküler risk faktörlerini tetikleyebilir ya da kötüleştirebilir. Böylece vasküler patogeneze için bağımsız predispozan faktör sunulmuş olur. OUAS ve IR arasındaki ilişki için yapılan önceki çalışmalar çelişkili sonuçlar içerir. Uykuda solunum bozukluğunun IR için bağımsız risk faktörü olduğu tezini test etmek için uykuda solunum bozukluğu olan hastalar cross-sectional kohort

yöntemi ile incelendi ve ikisi arasındaki ilişki analiz edildi. Diyabeti olduğu bilinenler, akromegali, kronik böbrek yetmezliği olanlar, sistemik steroid kullananlar, hormon replasman tedavisi alanlar çalışmanın dışında bırakılmış. Yapılan çalışma sonucunda serum insülin düzeyleri ve HOMA-IR değerleri OUAS grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuş. AHI değerlerinde ki bir ünitelik artışın serum insülini veya HOMA-IR düzeylerinde %0,5'lik artış yaptığı tespit edilmiş. Sonuç olarak uykuda solunum bozukluğunda insülin rezistansının bağımsız bir yan etki olduğu düşünülmüş<sup>62</sup>. Bu çalışmada uyku apneli hastalarda insülin rezistansı daha yüksek bulunmakla birlikte istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır.

İnsülin duyarlılığını değerlendirmede altın standart öglisemik klemp metodudur. Bu metodun invaziv ve hastane hizmeti gerektirmesine rağmen çok sayıda özne ile araştırma yapılırken kolaylık sağlar. Açlık insülini tek başına insülin sekresyonunun ve insülin rezistansının belirtecidir. Diyabeti olduğu belirlenmiş öznelerde düşük olmasına rağmen bunun normoglisemik bireylerde faydalı bir rehber olduğu gösterilmiştir. İnsülin duyarlılığında HOMA sofistike tekniklere göre basit ve pahalı olmayan bir yöntem olarak önerilmiştir. Bu metod insülin sensitivitesini, açlık kan şekeri ve insülin konsantrasyonlarının matematiksel modelleri ile tahmin etmeyi sağlar ve insülin sensitivitesini başka metodlarla karşılaştırabilir<sup>59,62</sup>.

HOMA 115 hastada altın standart olan öglisemik klemp metoduna karşı kullanılmış ve aralarında güçlü korelasyon bulunmuş. Bunun yanında bu yakın korelasyon kadın-erkek, yaşlı-genç, obez-nonobez, diyabetik-nondiyabetik, normotansif-hipertansif vakalarda tatmin edici değişiklik göstermemiştir. Bu yüzden HOMA geniş klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda kullanılır<sup>62</sup>.

OUAS ve DM arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla İsveç'te 116 hipertansiyonlu hastada yapılan çalışma göstermiş ki; obezitenin diyabet için ana risk faktörü olmasına rağmen, OUAS ile bir arada olunca risk bağımsız olarak artıyor<sup>62</sup>.

Türk yetişkinlerde vücutta yaygın obeziteden ziyade abdominal obezite erkeklerde, kadınlarda ise sigara kullananlar OUAS açısından önemli bağımsız risk

etkenlerine sahiptirler. OUAS tek başına insülin rezistansından ziyade metabolik sendrom ile ilişkilidir. OUAS prevalansının Türk kadınlarında göreceli olarak yüksek olduğu ve bununda önemli ölçüde kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğu gözlenmiştir<sup>63</sup>.

OUAS, insülin rezistansı ve kardiyovasküler riski arttırdığı bilinen hipertansiyon, obezite ve diyabet gibi koşullarla ilişkilidir. Bu nedenle OUAS'nun kendisinin insülin rezistansını arttırıp arttırmadığı ve CPAP tedavisinin insülin duyarlılığını düzeltebilip hatırısayılır metodolojik problemlerden bahsedilip bahsedilemeyeceği incelenir. İnsülin sempatik aktivitenin azalmasına neden olması) yoksa eşlik eden kilo kaybı gibi faktörlerden mi olduğunu ayırt etmek çok güçtür. İki yeni araştırmada OUAS'nun insülin rezistansı için bağımsız risk faktörü olduğunu kanıtlayabilir. Bir çalışma istatistiksel olarak göstermiş, diğerinde ise insülin duyarlılığında, CPAP tedavisinin başlamasından 2 gün sonra önemli düzelmeler gösterilmiştir<sup>64</sup>. Bu yüzden hayat tarzı değişiklikleri ve kilo kaybı gibi faktörler açıkça kabul edilmemiş. CPAP tedavisi sırasında sublinik inflamasyonda yükselen IL-6 ve CRP 'de düşüş saptanmış ve CPAP tedavisinde sol ventrikül fonksiyonlarında düzelmeler ve kan basıncında düşüş olduğu bildirilmiş. Sonuç olarak; CPAP tedavisinden dolayı OUAS' lu hastalarda metabolik fonksiyonlarda düzelmeler olduğunu varsayabileceğimiz bir çok iyi neden var<sup>64</sup>.

Sonuçlar göstermiş ki obezite insülin rezistansında major belirteçdir. İnsülin rezistansı ve diğer metabolik değişkenler arasındaki ilişki kompleks etkileşim regülasyonundan biridir. Santral obezitenin lipoliz ve yağ asidi kullanımını arttırarak insülin rezistansına sebep olduğu kanıtlanmıştır. Bundan başka stres reaksiyon aktivitesinin hipotalamo-hipofizer-adrenal aksı aktive ederek kortizol ve diğer hormonların salınmasına neden olduğu ve böylece insülin rezistansına katkıda bulunduğu hipotezini ortaya çıkarmıştır<sup>62</sup>.

Bu çalışmada OUAS (+) ve OUAS (-) ler arasında insülin rezistansı açısından fark gösterilememesinin nedeni, kontrol grubunun klinik olarak OUAS düşünülen obez olgulardan oluşmasına bağlı olabilir. Yani seçilen kontrol grubu OUAS risk faktörlerine

sahiptir. Bu risk faktörleri aynı zamanda insülin rezistansı için de risk faktörü olabilir. Bir başka deyişle OUAS (+) veya OUAS (-) olsun tüm çalışma hastaları klinik olarak OUAS risk faktörleri taşıyan ve benzer insülin direnci risk faktörleri olan olgulardan oluşmaktaydı. OUAS'nun risk faktörleri veya kendisi insülin rezistansına neden olabilir. Daha fazla hasta sayısını içeren ve Apne-Hipopne indeksi 20'nin üzerinde olan klinik olarak önemli OUAS'larda insülin rezistansının bakılması daha anlamlı olabilir.

Çalışma ve kontrol grubunun insülin rezistansı genel olarak toplumdan yüksek bulundu. Bu durum OUAS ve insülin rezistansını tetikleyen obezite dışında ortak risk faktörleri olabileceğini düşündürmektedir.

## 6. SONUÇ

Obeziteden bağımsız olarak OUAS olan grupta OUAS olmayan gruba göre insülin direncinde anlamlı bir artış gösterilemedi. Bununla birlikte OUAS olan grupta insülin direnci OUAS olmayan gruba göre daha yüksek tespit edildi. Çalışma ve kontrol grubunun insülin rezistansı genel olarak toplumdan yüksek bulundu. Bu durum, OUAS'daki insülin direnci artışının, hastalığın kendisinden ziyade başta obezite olmak üzere hipertansiyon, stres gibi patogeneizde yer alan ortak risk faktörlerinin sonucu olduğunu düşündürmektedir. İnsülin rezistansı düşünülen olgularda klinik olarak OUAS sorgulamasının da yapılması önerilmektedir.

Yine de OUAS'nun insülin direnci üzerine bağımsız bir risk faktörü olup olmadığını aydınlatmak için; daha büyük hasta gruplarında, tedavi sonuçları ile karşılaştırmalı prospektif çalışmalara gereksinim vardır.

## 7. ÖZET

**Giriş:** OUAS ciddiyetini gösteren AHI ve gece boyu saptananen düşük oksijen satürasyonu ile insülin direnci arasında net bir ilişki bulunduğu gösterilmiştir. Uyku ile ilişkili hipokseminin şiddeti ile insülin direnci arasında bulunan anlamlı korelasyon, uyku apnesinin metabolik etkilerinin apne ve hipopne ile ortaya çıkan oksijen desatürasyonu ile ilişkili olduğunu desteklemektedir. Bu çalışma da bizde OUAS ile obeziteden bağımsız olarak insülin direnci arasında ki ilişkiyi araştırdık.

**Materyal-Metod:** Göğüs Hastalıkları polikliniğine Ekim 2006- Mayıs 2008 tarihleri arasında başvuran obez 40 hasta polisomnografiye bağlanarak OUAS tanısı alan grupta OUAS tanısı olmayan grup arasında insülin direnci bakıldı.

**Bulgular:** OUAS'u olan grupta 13 hastada insülin direnci saptanırken (%65), OUAS'u olmayan bireylerden oluşan kontrol grubunda 11 kişide insülin direnci



saptandı (%55). Aradaki fark istatistiksel anlamlı değildi. Ancak her iki gruptaki bireylerin hepsi obez olmasına rağmen OUAS'u olan grupta OUAS'u olmayan gruba göre daha yüksek oranda insülin direnci saptandı.

**Sonuçlar:** Bu çalışmada her ne kadar biz OUAS ile insülin direnci arasında direkt bir ilişki gösterememiş olsakda bu grup hastadaki insülin direncinin yüksekliği olası ortak risk faktörleri ve/veya sonuçları olabilir. OUAS hastalarında insülin direnci gelişiminin mültifaktöriyel olduğunu ve obezitenin major belirteç olduğunu söyleyebiliriz. Yinede uzun süreli izlenen daha büyük hasta gruplarının yer aldığı karşılaştırmalı, prospektif çalışmalara gereksinim vardır.

**Anahtar Kelimeler:** İnsülin direnci, OUAS, hipoksi, obezite

## 8. SUMMARY:

**Introduction:** The relationship between insulin resistance and AHI that indicates OSAS seriousness and also the relationship between insulin resistance and low O<sub>2</sub> saturation are showed. The meaningful corelation between the hipoksemi severity related with sleep and the insulin resistance, supports that there is relationship between the metabolic effects of sleeping apne and O<sub>2</sub> dasaturation because of

apne or hipoapne. In this study, we search the relationship between obstructive sleeping apne sendrom (OSAS) and the insulin resistance independent from obesity.

**Material-method:** 40 Pations who apply chest policlinics between the dates july 2007-may 2008 are tied to polysomnografi 13 patients of 40 get diagnosis as OSAS and they form the first group. The rest who dont get diagnosis as OSAS form the second group and all of them are searched for insülin resistance.

**Findings:** All of the frist group,involver 13 patients who have OSAS, have insulin resistance but insulin resistance are found out at only 11 patients of the second group, involve who dont have OSAS. These results are not meaningful for the two groups. But, although all the members of two groups are obes, the first group have more high insulin resistance than the second.

**Results:** At this study, we cant indicate the direct relationship between OSAS and insülin resistance but according to the other studies we can say that insülin resistance progress is multifactorial and obesity is the major sign Aspecially after the decrease of insülin resistance at the third day of CPAP cure, we think that the obesity is nat sole factor. We need comparative, prospective studies which have big groups of patients who are known for a long time.

## KAYNAKLAR

1. Köktürk O, OUAS epidemiyolojisi, Tüberküloz ve Toraks Dergisi 1998;46(2):193-01
2. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988;37:1595-1607

3. Meslier N, Gangadoux F, Giraud P, Person C, et al. Impaired glucose-insulin metabolism in males with obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Respir J* 2003;22:156-160
4. Thompson SR, Ackerman U, Horner RL. Sleep as a teaching tool for integrating respiratory physiology and motor control. *Adv in Physiology Edu* 2001;25:29-44
5. Saryal S, Acican T. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı: 333-343
6. Carvana Montaldo B, Gleeson K, Zwillich W. The control of breathing in clinical practice *Chest* 2000; 117:205-25
7. Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep. *Science* 1953; 118:273-274
8. Burwell CS, Robin ED, Whaley RD, Bickelmann AG. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation: a Pickwickian syndrome. *Am J Med* 1956; 21:811-818
9. Baris YL, Artvinli M, et al: Somnolence and sleeping disturbances due to intermittent upper airway obstruction in obese patient. *Path. Resp.* 1973; 9:630-35
10. Lugaresi E, Coccogna G, Mantovani M, Brignani F. Effects de la trachéostomie dans les hypersomnies avec respiration periodique. *Rev Neurol* 1970;123:267
11. Sullivan CE, Issa FG, Berhon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981; 1:862-865
12. The report of an American Academy of Sleep Medicine task force. Sleep-Related Breathing Disorders in Adults: Recommendations for Syndrome Definition and Measurement Techniques in Clinical Research: *Sleep* 1999;22:667-689
13. American Sleep Disorders Association. The international Classification of Sleep Disorders, Revised: Diagnostic and Coding Manual. Rochester, Minn: American Sleep Disorders Association; 1997:52-8
14. Kales A, Cardieux RJ, Bixler EO, et al. Severe obstructive sleep apnea, I: Onset, clinical course, and characteristics. *J Chron Dis.* 1985;38:419-25

15. Kryger Meir H, Roth T, Dmenet WC, Principles and practice of Sleep Medicine:965-79
16. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S,Badr S.The occurence of sleep disordered breathing among middle aged adults. N. England J. Med.1993; 328: 1230 – 1235
17. Köktürk O, OUAS epidemiyolojisi, Tüberküloz ve Toraks Dergisi 1998;46(2):193–201
18. Köktürk O, Köktürk N. Obstrüktif uyku apne sendromu fizyopatolojisi. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 1998;46 (3):288-300
19. Köktürk O. Toraks Derneği Kış Okulu 2007;85-100
20. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157:144–148
21. Brooks LJ, Strohl KP. Size and mechanical properties of the pharynx in healthy men and women. Am Rev Respir Dis 1992; 146:1394–1397
22. Whittle AT, Marshall I, Mortimore IL, Wraith PK, Sellar RJ, Douglas NJ. Neck soft tissue and fat distribution: comparison between normal men and women by magnetic resonance imaging. Thorax 1999; 54:323–328
23. Strohl KP, Saunders NA, Feldman NT, Hallett M. Obstructive sleep apnea in family members. N Engl J Med 1978; 229:969–973
24. Fleetham JA. Upper airway imaging in relation to obstructive sleep apnoea. Clin Chest Med 1992; 13:399–416
25. Lopata M, Onal E. Mass loading sleep apnea and pathogenesis of obesityhypoventilation.  
Am Rev Respir Dis 1982;126:640–645

26. Rubinstein I, Colapinto N, Rotstein LE, Brown IG, Hoffstein V. Improvement in upper airway function after weight loss in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:1192–1195
27. Katz I, Stradling J, Slutsky AS, Zamel N, Hoffstein V. Do patients with obstructive sleep apnea have thick necks? *Am Rev Respir Dis* 1990;141:1228–1231, Deegan PC, McNicholas WT. Predictive value of clinical features for the obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 1996;9:117–124
28. Guilleminault C. Clinical features and evaluation of obstructive sleep apnea. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Philadelphia: WB Saunders, 1994:667–677
29. Heimer D, Scharf SM, Lieberman A, Lavie P. Sleep apnea syndrome treated by repair of deviated nasal septum. *Chest* 1983; 84:184–185
30. Homer RL, Mohiaddin RH, Lowell DG, et al. Sites and sizes of fat deposits around the pharynx in obese patients with obstructive sleep apnea and weight matched controls. *Eur Respir J* 1989; 2:613–622
31. Mangat D, Orr WC, Smitch RO. Sleep apnea hypersomnolence and upper airway obstruction secondary to adenotonsillar enlargement. *Arch Otolaryngol* 1997; 103: 383–386
32. Grunstein RR, Ho KY, Sullivan CE. Sleep apnea and acromegaly. *Ann Intern Med* 1991; 115:527–532
33. Rajagopal KR, Abbrecht PH, Derderian SS. Obstructive sleep apnea in hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1984; 101:471–474
34. Stradling JR, Crosby JH. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring 1001 middle-aged men. *Thorax* 1991; 46:85–90
35. Pomeranz M, Macaulay RJB, Caudill MA. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 1985; 248:H151–153

36. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S *et al*. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 1986; 59:178–193
37. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *European Heart Journal* 1996; 17:354 – 381
38. Hon EH, Lee ST. Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns preceding fetal death, further observations. *Am J Obstet Gynec* 1965; 87:814–826
39. Loube DI, Gay PC, Strohl KP, Pack AI, White DP, Collop NA. Indications for positive airway pressure treatment of adult obstructive sleep apnea patients: a consensus statement. *Chest*. 1999 Mar;115(3):863-6
40. Anon. Practice parameters for treatment of OSA in adults. *Sleep* 1997;20:406–22
41. Engleman HM, Cheshire KE, Deary IJ, *et al*. Daytime sleepiness, cognitive performance and mood after continuous positive airway pressure for the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax* 1993;48:911–4
42. Naegele B, Thouvard V, Pepin J, *et al*. Deficits of cognitive executive functions in patients with sleep apnea syndrome. *Sleep* 1995;18:43–52
43. Cheshire K, Engleman H, Deary I, *et al*. Factors impairing daytime performance in patients with sleep apnea/hypopnea syndrome. *Arch Intern Med* 1992;152:538–41
44. Montserrat JM, Ferrer M, Hernandez L, *et al*. Effectiveness of CPAP treatment in daytime function in sleep apnea syndrome: a randomized controlled study with an optimized placebo. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:608–13
45. 54 Faccenda JF, Mackay TW, Boon NA, *et al*. Randomized placebo-controlled trial of continuous positive airway pressure on blood pressure in the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:344–8

46. Phillips BG, Somers VK. Neural and humoral mechanisms mediating cardiovascular responses to obstructive sleep apnea. *Respir Physiol* 2000;119:181–7
47. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, et al. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995;96:1897–90
48. Narkiewicz K, Kato M, Philips B, et al. Nocturnal continuous positive airway pressure decreases daytime sympathetic traffic in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1999;100:2332–5
49. Waradekar NV, Sinoway LI, Zwillich CW, et al. Influence of treatment on muscle sympathetic nerve activity in sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1333–8
50. Powers AC: Diabetes Mellitus. *Harrison's principles of internal medicine*. Ed. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. 15th edition. New York, McGraw-Hill 2001; 2109-2139.
51. Larsen PR, Melmed S, Polonsky KS, 10th ed., Saunders, Philadelphia, 2003, Williams Textbook of Endocrinology, Chapter 29, type 2 diabetes mellitus 1427-1484.
52. G. Reaven ve T. Strom. Tip 2 Diyabet- Sorular ve Cevaplar 2003. S:36
53. Manton ND, Lipsett J, Moore DJ, Davidson GP, Bourne AJ, Couper RTL. Nonalcoholic steatohepatitis in children and adolescents. *Med J Aust* 2000;173:476-479
54. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, et al. Association of nonalkolik fatty liver disease with insülin resistance. *Am J Med* 1999;107:450-455
55. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in northern Italy. *Ann Intern Med* 200;132:112-117
56. Silverman JF, O'Brien KF, Long S, et al. Liver pathology in morbidly obese patients with and without diabetes. *Am J Gastroenterol* 1990;85:1349-1355

57. Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunyer X, Schneider S. The metabolically obese, normal-weight individual revisited. *Diabetes* 1998;47:699-713
58. Assy N, Kaita K, Mymin D, Levy C, Rosser B, Minuk G. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. *Dig Dis Sci* 2000;45:1929-1934
59. Her Yönüyle Diabetes Mellitus: M. Yenigün; Y. Altuntaş; Nobel Tıp Kitabevi 2001 (2. Baskı) S:848-849
60. Tominaga K, Kurata JH, Chen YK, et al. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity: an epidemiological ultrasonographic survey. *Dig Dis Sci* 1995;40:2002-2009
61. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu klinik özellikler. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1999;47(1):117-126.
62. Mary S. M. Ip, Bing Lam, Matthew M. T. NG, Wah Kit Lam, Kenneth W. T. Tsang, Karen S. L. Lam. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* Volume 165. Number 5. March 2002. 670-676
63. Onat A, Hergenç G, H, Yazıcı M, Tuncer M, Doğan Y, Can G, Rasche K. *Sleep Breath.* 2007 Mar; 11(1); 23-30
64. Harsch IA, Hahn EG, Konturek PC. *Med Sci Moint.* 2005 Mar; 11(3); RA70-5



