

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Olgularında İnsülin Direnci

Insulin Resistance in patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome

Oğuz Köktürk¹, Asiye Kanbay²

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

²Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

Sayın Editör,

Derginizin son sayısında yayınlanan Selma Aydoğan Eroğlu ve ark. (1) "*Obstrüktif uyku apne sendromu olgularında insülin direnci*" başlıklı çalışmaları, bu hastalığın yalnızca üst solunum yolunu ilgilendiren basit bir anatomik sorun olmadığını, lokal bir bozukluktan ziyade sistemik bir patolojinin parçası olduğunu bir kez daha vurgulamaktadır.

Apne, hipopne ve arousallarla birlikte sempatik sistem aktivasyonu, hipoksi gelişimi ve reoksijenasyonla (iskemi/reperfüzyon atakları) serbest oksijen radikalleri oluşması sonucu oksidatif stres gelişimi obstrüktif uyku apne sendromunun (OSAS) en ağır sonuçları olan kardiyovasküler ve metabolik olayların temel nedenlerini oluşturmaktadır (2).

Metabolik sendrom (MS) ve OSAS arasındaki yakın ilişki ilk kez 1990'lı yılların sonlarına doğru fark edilmiştir ve bir çok çalışmada OSAS'ın MS gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. Buna karşılık obezite ve insülin direnci/diabetes mellitus temelinde gelişen MS'in OSAS'a zemin oluşturması OSAS'ın metabolik bir hastalık olduğunu ya da MS'in bir bileşeni olduğunu desteklemektedir. Kliniğimizde yapılan bir çalışmada da, OSAS'ın şiddeti arttıkça MS tanı kriterlerinin görülme sıklığının arttığı tespit edilmiştir (3).

MS tablosu insülin direnci ve visseral obezite zemininde gelişen hipersitokinemi ve hiperlipidemiden kardiyovasküler hastalıklara kadar uzanan hastalıklar zincirini içermektedir. Obezitede düşük dereceli bir inflamasyon varlığı ve bunun da ateroskleroz gelişiminde rol oynadığı bilinmektedir. İnsülin direnci, diabetes mellitus gelişiminden bir önceki basamak olup visseral obezite ile yakın ilişkisi günümüzde açıkça gösterilmiştir. Visseral yağ dokusu hem anatomik hem de fonksiyonel olarak diğer yağ dokularından farklıdır. Abdomendeki yağ dokusu daha büyük, insüline dirençli ve metabolik olarak aktif yağ hü-

releri içermektedir. Ayrıca burada adrenerjik reseptör yoğunluğu da daha fazladır. OSAS'ta adrenerjik uyarı ile abdominal yağ dokusunda insüline bağımlı antilipolizde azalma ile katekolaminlere bağlı lipolizde artış, dolaşımda serbest yağ asitlerinin artmasına yol açar. Ayrıca adipositler doku faktörü, PAI-1, fibrinojen gibi trombojenik faktörler salgılayarak kardiyovasküler riski daha da artırır. TNF- α , komplemanlar, IL-1 ve 6 adipositler tarafından salgılanıp inflamatuvar yanıtı düzenleyen faktörlerdir. Bu değişiklikler hem metabolik, hem de kardiyovasküler komplikasyonların gelişmesine yol açar (2,4).

OSAS'lı hastalarda apne ve hipopne sonucunda gelişen hipoksi, serebral kan akımındaki değişikliklere bağlı stres mekanizmalarının uyarılması ile nörohümorale ve otonomik aktivasyona neden olarak glukoz regülasyonunda bozukluklara ve TNF- α , IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olmaktadır. Ayrıca OSAS'lı hastalarda intermitan hipoksi sonucunda yüksek konsantrasyonlarda reaktif oksijen ürünleri (ROS) üretilmektedir. Yapılan çalışmalarla ROS'un inflamatuvar genlerin upregülasyonunu artıran, NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) transkripsiyonunu artırdığı gösterilmiştir. OSAS'ın obeziteden bağımsız olarak insülin direnci gelişiminde predispozan bir faktör olduğu bu mekanizmalar ile desteklenmektedir. Diğer yandan obezlerde visseral yağ dokusunun metabolik olarak aktif olması sonucunda salınan proinflamatuvar sitokinlerle insülin direnci sonucu gelişen hiperinsülinizm ve büyüme hormonu benzeri etkisi, üst solunum yolunda darlığa ve hava kollapsına neden olmaktadır. Böylece MS hastalığı OSAS gelişimi için bir risk faktörü haline gelmektedir. Vücut ağırlığında %10'luk azalma ile MS kriterlerinde düzelme izlenirken, vücut ağırlığının %10'undan fazla kilo alımının OSAS gelişme riskini 6 kat artırması veya BKİ'de her 6 kg/m²'lik artışın OSAS geliştirme riskini 4 kat artırması bu çalışmaları desteklemektedir. OSAS'lı olgularda

Yazışma adresi / Address for correspondence: Oğuz Köktürk; Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye;
E-posta: okokturk@superonline.com

© Telif hakkı 2013 Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD) • © Copyright 2013 Turkish Respiratory Society (TRS)

Solunum 2013;15(2):135-136 • DOI: 10.5152/solunum.2013.027

Makalelerin tam metinlerine www.solunum.org.tr/dergi adresinden ulaşabilirsiniz. • Available online at www.solunum.org.tr/dergi

aynı zamanda apne ve hipopneler ile uykudan sıkça uyanma ve derin uykunun azalması sonucunda uyku süresinde azalmalar oluşmaktadır. Uyku bölünmeleri ile insülin direnci sonucunda glukoz toleransında azalma meydana geldiği de bilinmektedir. Ayrıca tip 1 diyabetli hastalarda sinir sisteminin etkilenmesi sonucunda solunum kontrol mekanizmasının yeterince uyarılmaması, OSAS ve MS ilişkisine ayrı bir boyut kazandırmaktadır (2,4).

Tüm bu bilgiler OSAS'ın sadece üst solunum yolundaki anatomik bir darlıktan kaynaklanmadığını, aksine çoğu OSAS olgusunda üst solunum yolu anatomik yapısının normal olması nedeniyle OSAS'ın lokal bir bozukluktan ziyade sistemik bir patolojinin parçası olduğunu düşündürmektedir (2,4).

Tekrarlayan obstrüktif apneler ve sık uyku bölünmeleri OSAS'ın kardivasküler ve metabolik bozukluklara neden olan temel olaylardır. Hayvan ve hücre kültürü deneylerinde aralıklı hipoksiye maruz kalmanın MS oluşumunda çekirdek lezyon olan insülin direnci, hipertansiyon ve aterosjenik dislipidemiye neden olduğu tespit edilmiştir. Tekrarlayan aralıklı hipoksi atakları sonucunda çok sayıda reaktif oksijen radikalleri oluşur. Oluşan bu radikaller NF-KB gen transkripsiyonunu artırır. NF-KB gen transkripsiyonu, MS'da inflamatuvar yolları tetikleyen ve kardiyometabolik bozukluklara neden olan en önemli yollardan birisidir. Böylece proinflamatuvar mekanizmalar tetiklenir ve pek çok sitokin dolaşıma geçer. Bu arada obezite nedeniyle egzersiz kapasitesinde azalma OSAS'ı daha da ağırlaştırır, aynı zamanda ağır OSAS nedeniyle egzersiz kapasitesinde azalma

ve obezitenin daha da artması ile kısır bir döngü oluşur. Tekrarlayan hipoksi atakları, iskemi, reoksijenizasyon ve dolaşıma geçen sitokinler OSAS'ta glukoz metabolizmasında hiperglisemi, insülin direnci gibi değişikliklere yol açar. Sık uyku bölünmeleri ve beraberinde hipoksi ile nörohümorale sistemin aktive olması, inflamatuvar sitokinlerin yapımının artması; insülin direnci, hipertansiyon ve HDL kolesterol işlev bozukluğu ile OSAS zemininde MS gelişimine neden olmaktadır (2,4).

Sonuç olarak; *Metabolik sendrom-OSAS ilişkisi yumurta-tavuk ilişkisi mi?* sorusu karşımıza çıkmaktadır. "OSAS metabolik sendromun gelişmesi için bağımsız bir risk faktörü müdür, yoksa metabolik sendromun bir sonucu olarak mı gelişmektedir?" sorusunun yanıtlanması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Aydoğan Eroğlu S, Kuyucu T, Okur H, Karataş M. Obstrüktif uyku apne sendromu olgularında insülin direnci. *Solunum* 2013; 15: 45-9.
2. Köktürk O, Kanbay A. Metabolik sendrom ve obstrüktif uyku apne sendromu. In: *Metabolik sendrom yılığı*. Oğuz A. (Ed.). Ankara: Güneş Tıp Kitapevi; 2009.s.133-49.
3. 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.
4. Köktürk O, Kanbay A. Obstrüktif uyku apne sendromu ve metabolik sendrom. In: İtil O, Köktürk O, Çuhadaroğlu Ç, Ardiç S. (Eds). *Uykuda Solunum Bozuklukları*. Toraks Kitapları (Baskıda).