

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ABD**

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU HASTALARINDA
SERUM ADİPONEKTİN DÜZEYLERİNİN VE
KARDİYOVASKÜLER RİSKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ESMA ÖZTÜRK

TEZ DANIŞMANI

YRD DOÇ. DR. NEŞE DURSUNOĞLU

DENİZLİ, 2010

Yrd.Doç.Dr. Neşe DURSUNOĞLU danışmanlığında Dr. Esmâ ÖZTÜRK tarafından yapılan “Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Hastalarında Serum Adiponektin Düzeylerinin ve Kardiyovasküler Risklerin Değerlendirilmesi” başlıklı çalışma jürimiz tarafından Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN Prof.Dr. Fatma EVYAPAN



ÜYE Doç.Dr. Dursun DURSUNOĞLU

ÜYE Yrd.Doç.Dr. Neşe DURSUNOĞLU



Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım.

..!!.../03/2010



Prof.Dr. Zeynep AYAR
Dekan
T.C.

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANI

TEŞEKKÜR

Bu tezin her aşamasında bana destek olan, tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Neşe DURSUNOĞLU'na,

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerinden her zaman faydalandığım değerli hocalarım; Anabilim Dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Fatma EVYAPAN başta olmak üzere sayın Doç. Dr. Sibel ÖZKURT'a, sayın Doç. Dr. Göksel KITER'e ve sayın Doç. Dr. Sevin BAŞER'e, tezimin yazım aşamasında desteğini her zaman hissettiğim değerli hocam Kardiyoloji Bölümü öğretim üyesi sayın Doç. Dr. Dursun DURSUNOĞLU'na, uyku laboratuvarı teknisyenimiz Serdar SARIKAYA'ya, tezimin yapılması aşamasında yardımlarını esirgemeyen eşim Dr. Mehmet ÖZTÜRK ve Dr. Hidayet GÖKSOY'a,

Asistanlık eğitimim süresince manevi desteğini eksik etmeyen annem, babam, kardeşim ve büyük aileme en içten duygular ile teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Dr. Esmâ ÖZTÜRK

İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU	2
Tanımı	2
Prevalansı	2
Semptomlar	2
Predispozan Faktörler	3
Tanıda Polisomnografi	4
Tedavi Prensipleri	4
OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR	5
Obstrüktif Uyku Apnesinin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Olan Fizyolojik Etkileri	5
Obstrüktif Uyku Apne Sendromu, Endotel Disfonksiyonu ve Koroner ateroskleroz	7
Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve İlişkili Kardiyovasküler Hastalıklar	8
Akut Miyokard İnfaktüsü ve Angina Pectoris	8
Hipertansiyon ve Sol Ventrikül Hipertrofisi	8
Kalp Yetersizliği	8
Aritmiler	9
Pulmoner Hipertansiyon	9
İnme	9
YAĞ DOKUSU VE ADİPONEKTİN	10
Adiponektin Moleküler Yapısı	10
Adiponektin Resptörleri	11
Adiponektin Sentezi ve Belirleyicileri	11
Obezite, Metabolik Sendrom, Ateroskleroz ve Adiponektin	12
GEREÇ VE YÖNTEM	14
BULGULAR	16

TARTIŞMA	24
SONUÇ	31
ÖZET	32
ABSTRACT	34
KAYNAKLAR	36

TABLolar ÇİZELGESİ

		Sayfa no
Tablo-1	Epworth Uykululuk Ölçeği	3
Tablo-2	Obstrüktif Pne Sonucu Ortaya Çıkan Temel Mekanizmalar	6
Tablo-3	Yağ dokusundan Salınan protein Faktörleri ve Adipokinler	10
Tablo-4	Adiponektin Salgılanmasını Etkileyen Faktörler	12
Tablo-5	Obstrüktif Uyku Apnesi Hastaları ve Kontrol Grubu Arasında Temel, Polisomnografik Özellikler ile Kardiyovasküler Risklerin Karşılaştırılması	16
Tablo-6	Obstrüktif Uyku Apne Hastaları ile kontrol Grubunun Laboratuvar ve Adiponektin Düzeyleri Açısından Değerlendirilmesi	17
Tablo-7	Obstrüktif Uyku Apne Grupları ile Kontrol Grubunun Temel Özellikler, Uyku Kaydı Değişkenleri, laboratuvar Değerleri Yönünden Karşılaştırılması	19
Tablo-8	Serum Adiponektin Düzeyleri, Sistolik Kan Basıncı ve Açlık Kan Şekeri Düzeylerinin Obstrüktif Uyku Sendromu Grupları ile Kontrol Grubu Arasındaki İkili grup Karşılaştırmaları	20
Tablo-9	Serum Adiponektin Düzeylerinin Bazı Parametreler ile Korelasyonları	20

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

		Sayfa no
Şekil-1	Obezite ve Adiponektin	12
Şekil-2	Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ile Kontrol Grubu Arasında Serum Adiponektin Düzeylerinin Karşılaştırılması	17
Şekil-3	Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Gruplarında Serum Adiponektin Düzeylerinin Karşılaştırılması	18
Şekil-4	Serum Adiponektin Düzeyleri ile AHI arasındaki Korelasyon	21
Şekil-5	Serum Adiponektin Düzeyleri ile Minimum Oksijen Satürasyonu Arasındaki Korelasyon	22
Şekil-6	Serum Adiponektin Düzeyleri ile Ortalama Oksijen Satürasyonu Arasındaki Korelasyon	23

KISALTMALAR ÇİZELGESİ

KISALTMA	AÇIKLAMA
AHI	Apne Hipopne İndeksi
AF	Atriyal Fibrilasyon
AKŞ	Açlık Kan Şekeri
AMPK	Adenozin Monofosfat Kinaz
ASDA	American Sleep Disorders Association
BKİ	Beden Kitle İndeksi
CPAP	<i>Continuous Positive Airway Pressure</i>
CRP	C- Reaktif Protein
DKB	Diyastolik Kan Basıncı
DM	Diyabetes Mellitus
DMA	Düşük Molekül Ağırlık
EUÖ	<i>Epworth Uyku Ölçeği</i>
HB-EGF	Heparin Bağlayıcı Epidermal Büyüme Faktörü
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
hs-CRP	<i>High sensitive C- Reaktif Protein</i>
HT	Hipertansiyon
İR	İnsülin Rezistansı
İL-6	İnterlökin-6
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KB	Kan Basıncı
KH	Kalp Hızı
KV	Kardiyovasküler
KY	Kalp Yetersizliği
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
m-RNA	<i>Messenger Ribonükleik Asit</i>
Min Sat O ₂	Minimum Oksijen Saturasyonu
NF-kB	Nükleer transkripsiyonel Faktör Kapa B
NO	Nitrik Oksit
OUAS	Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

PPAR	Peroksizom Prolifator Aktive Reseptör
PSG	Polisomnografi
REM	<i>Rapid Eye Movement</i>
Sat O₂	Oksijen Satürasyonu
SKB	Sistolik Kan Basıncı
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
SVO	Serebrovasküler Olay
TG	Trigliserid
TK	Total Kolesterol
TNF-alfa	Tümör Nekrozis Faktör- Alfa
YMA	Yüksek Molekül Ağırlık

GİRİŞ

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), uyku sırasında üst hava yolunun sürekli olarak tekrarlayan tıkanmaları ile seyreden bir tablodur (1). Yapılan toplumsal taramalarda orta yaş grubunda OUAS prevalansı erkeklerde % 4, kadınlarda % 2 olarak bulunmuştur (2). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise, OUAS prevalansı % 0.9-1.9 arasında saptanmıştır (3). Obstrüktif uyku apne sendromu için en belirgin risk faktörleri obezite ve erkek cinsiyettir; ayrıca genetik faktörlerin yanı sıra boyun çevresi, sigara, alkol ve sedatif kullanımı, diğer risk faktörlerini oluşturmaktadır (1).

Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda uzun dönemde kardiyovasküler (KV) komplikasyonlar gelişmekte ve hastalığın mortalite ve morbiditesini arttırmaktadır (4-10). Koroner arter hastalığı (KAH), ventrikül hipertrofisi ve disfonksiyonu, kalp yetersizliği (KY), aritmiler, sistemik ve pulmoner hipertansiyon ile inme, OUAS hastalarında görülebilen başlıca komplikasyonlardır (11-22). Ayrıca KAH, hipertansiyon, diyabet ve inme gibi fizyopatolojisinde endotel disfonksiyonunun önemli rol oynadığı hastalıklar ile OUAS'nun birlikteliği sıkır. Endotel zedelenmesi, ateroskleroza neden olan temel mekanizmadır (23). Yaş, erkek cinsiyet, hipertansiyon, diyabetes mellitus, dislipidemi, obezite ve sigara kullanımı koroner atroskleroz ve KAH için başlıca risk faktörlerini oluşturmaktadır. Ayrıca önemli bir inflamasyon belirteci olan serum C-Reaktif Protein (CRP) (özellikle yüksek duyarlılık, hsCRP) düzey artışının, gelecekteki koroner olaylar için güçlü bir öngörü faktörü olduğu gösterilmiştir (24,25). Adipoz doku kaynaklı biyolojik aktif bir peptid olan adiponektin, fizyolojik rolü tam ortaya konulmamış olmakla birlikte, kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkili olabilmektedir ve endotelial hücreler ile makrofajlarda antiaterojenik ve antiinflamatuvar etkilerinin olduğu gösterilmiştir (26-28). Bazı çalışmalarda, adiponektinin serum düzeyinin KAH, diyabetes mellitus ve metabolik sendrom varlığında azalmış olduğu gösterilmiştir (29-31). Sağlıklı bireylerde serum adiponektin düzeyinin normal hatta yüksek olmasının, kardiyovasküler hastalıkların ve komplikasyonların ortaya çıkmasını engelleyebileceği ileri sürülmüştür (32).

Bu çalışmada, serum adiponektin düzeylerinin ve kardiyovasküler risk faktörlerinin değişik OUAS gruplarında değerlendirilmesi ve OUAS şiddeti ile ilişkisinin olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU

Tanımı ve Sınıflandırılması

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), 1997 yılında ASDA (American Sleep Disorders Association) tarafından "uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonları epizodları ve sıklıkla kan oksijen saturasyonundaki azalma ile karakterize bir sendrom" olarak tanımlanmıştır (33). Solunum total (apne), parsiyel (hipopne) olarak engellenebilir. Apne erişkinlerde solunumun en az 10 saniye kesilmesi olarak tanımlanmıştır. Hipopne ise hava akımı veya torakoabdominal hareketlerde en az 10 saniye süre ile % 50 oranında azalma ve en az % 4 oranında oksijen desatürasyonu ve/veya *arousal*'ın (uyku sırasında hafif uyku evresine veya uyanıklık durumuna ani geçiş, uyanayazma) ek olarak görüldüğü durum olarak tanımlanmıştır (22). Apne, yeniden hava akımının sağlanması ile *arousal* veya horlama ile sonlanır. Uykunun her saati başına düşen apne ve hipopnelerin ortalama toplamı, apne-hipopne indeksi (AHI) veya solunumsal sıkıntı indeksi (SSI) olarak tanımlanır. AHI, uyku apnesinin derecesini belirlemede önemli bir belirteç olarak kabul görmektedir. OUAS sınıflaması AHI'ye göre yapılmaktadır: AHI<5 olması OUAS'nu dışlarken; AHI=5-14.9 arası hafif; AHI=15-29.9 arası orta ve AHI ≥30 ise ağır OUAS olarak tanımlanmaktadır (33).

Prevalansı

Orta yaş erişkinlerde % 2-4 oranında görülmektedir (2). Türkiye'de yapılan bir araştırmada OUAS prevalansı % 0,9-1,9 olarak bulunmuştur (3). OUAS olan erkek/kadın oranı genel popülasyonda 2,5/1'dir.

Semptomlar

En sık semptomları horlama, gündüz aşırı uykululuk hali ve tanıklı apnedir (34). Erişkin toplumunda yapılan araştırmalarda erkeklerde % 35-45, kadınlarda % 15-28 oranında horlama bildirilmiştir (2). Horlama, hastanın hekime başvurmasını sağlayan en önemli semptomdur. Epidemiyolojik çalışmalar, tek başına horlamanın, vasküler hastalıklar için bir risk olduğunu göstermektedir (35). Horlaması olan erkek

olgularda 10 yıl içinde OUAS gelişmesi riski yüksektir. Gündüz uykululuk hali çeşitli standart anket formları ile ölçülebilir. En yaygın olarak kullanılan değerlendirme formlarından biri Epworth Uykululuk Ölçeği (EUÖ)'dir (Tablo-1). Bu ölçekte toplam puanın ≥ 12 olması durumunda OUAS olasılığı artmaktadır.

Tablo-1: Epworth Uykululuk Ölçeği

DURUM	PUAN
Otururken ve okurken	
Tiyatro ve toplantı gibi yerlerde	
Sohbet esnasında	
Öğle yemeğinden sonra	
Televizyon izlerken	
Öğleden sonra istirahat halinde	
Bir saati aşmayan yolculukta	
Araba kullanırken kırmızı ışıkta	
0: Hiç uyuklamam, 1: Bazen uyuklarım, 2: Genellikle uyuklarım, 3: Mutlaka uyuklarım	

Predispozan Faktörler

OUAS uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonu sonucu gelişir. Stabil olmayan üst solunum yolundaki daralma ya da kapanma bir veya birkaç bölgede (örneğin velofarenks, orofarenks veya hipofarenks) oluşabilir (36). Obstrüktif uyku apne sendromuna eğilimi artıran başlıca predispozan faktörler şunlardır: Yaş, erkek cinsiyet (2), genetik faktörler (37-41), geniş boyun çevresi, obezite (40,41), retrognati, mikrognati gibi kraniyofasiyal anomaliler ile sigara, alkol ve ilaç kullanımınıdır (42). Bu sendromda iki farklı yaş grubunda insidans artışı görülmektedir. Birincisi, tonsiller hipertrofi veya çene anomalilerine bağlı olarak çocukluk çağı, ikincisi 45-65 yaşları arasındadır. Yaşın artışı ile üst solunum yolu kas tonüsü azalır. Genel popülasyonda OUAS'lu erkek/ kadın oranı 2,5/1'dir (2). OUAS prevalansı, kadınlarda menapozdan sonra artmaktadır (43). Bu durum kadın seks hormonlarının OUAS'dan koruyucu, erkek seks hormonlarının eğilim yaratıcı etkisini göstermektedir. Aynı aileden OUAS'lu olguların bildirilmesi ve OUAS

hastalarının çocuklarında uyku sırasında gösterilen solunumsal bozukluklar, OUAS gelişiminde genetik faktörlerin rolü olduğunu düşündürmektedir (37,38). Ülkemizde yapılan bir çalışmada HLA-A28, CW43, DR15 doku antijenlerinin OUAS'lu hastalarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmiştir (39). Obezite havayolu çevresinde yağ birikimi ve kasların etkinliğini azaltma şeklinde etki ederek üst havayolu kapanma eğilimini artırmaktadır. Genel olarak obez OUAS'lu hastalar daha büyük dille, daha dar üst hava yolu (ÜHY) geçişine sahiptir. Morbid obezite (Beden kitle indeksi [BKİ] > 40 kg/m²) insülin rezistansı (İR), hipoventilasyon, OUAS, kardiyovasküler hastalıklar gibi komorbiditeler ile ilişkilidir (40). Obezite ile OUAS riski erkeklerde ve kadınlarda sırası ile % 80 ile % 50 oranında artmaktadır (41). Erkeklerde 43 cm, kadınlarda 38 cm üzerinde olan boyun çapı OUAS için önemli bir risk oluşturmaktadır. Alkol ve benzodiyazepinler gibi sedatif ilaçlar farinksteki kas tonusunu azaltarak horlamaya, horlayan kişilerde obstrüktif apneye yol açabilir (42).

Tanıda Polisomnografi

Tanıda kullanılan altın standart yöntem polisomnografi (PSG)'dir. Apne hipopne indeksinde (AHİ) 5/saat ve üzeri değerler, OUAS için sınır olarak kabul edilmiş, fakat bunun gündüz semptomları ve hastalığın uzun dönem komplikasyonları ile yeteri kadar doğru orantı gösterdiği henüz tam olarak kesinleşmemiştir. OUAS şiddeti AHİ değeri ile ifade edilir.

Tedavi Prensipleri

İlk aşamada OUAS için geri dönüşümlü nedenler araştırılmalıdır. Örneğin adenotonsiller hipertrofi gibi anatomik bozukluklar OUAS'na neden olabilir. Hava yolu açıklığını sağlamak için mandibuler ve dilin geriye düşmesini engelleyen cihazlar kullanılarak retroglossal kollaps önlenir. Yine uvulopalatofaringoplasti ve lazerle uvulopalatoplasti gibi cerrahi yöntemleriyle bu kollaps önlenir. OUAS tedavisinde kilo verilmesi ve alkol alımından kaçınılması önemlidir (43).

OUAS tedavisinde en çok kullanılan tedavi yöntemi Devamlı Pozitif Hava Yolu Basıncı (CPAP) uygulamasıdır. Bu tedavi ile intratorasik basıncı artırır, solunum sırasında oluşan plevral basınç dalgalanmalarının engellenmesi amaçlanmaktadır. Ayrıca hastalarda kardiyovasküler (KV) risklerin

değerlendirilmesi de ileride gelişebilecek KV morbidite ve mortalitenin azaltılması bakımından büyük önem taşımaktadır (8).

OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR

Obstrüktif Uyku Apnesinin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Olan Fizyolojik Etkileri (10)

Normal uyku sırasında kan basıncı (KB) ve kalp hızı (KH) azalır, kardiyak debi değişmez veya azalır. Uyanma durumunda ise sempatik sistemdeki artışla ilişkili olarak KH ve KB artmaktadır. Nefes tutma veya obstrüktif apne epizodu nedeniyle respirasyonun durması sempatik aktivite artışına neden olmaktadır. Bununla birlikte nefes tutma veya obstrüktif apne epizodu sırasında dışarıdan oksijen uygulanması ile sempatik aktivite artışı engellenmektedir. Bu gözlemler, apne sırasında izlenen sempatik aktivite artışından hipoksinin sorumlu olabileceğini düşündürmektedir. Önceki çalışmalarda hipoksinin sempatik aktivite artırıcı etkisinin periferik kemoreseptörler aracılığı ile olduğu gösterilmiştir (44). Obstrüktif apnelerin kardiyovasküler sistem üzerine etkileri üç fazda incelenebilir (10):

Faz 1: Apnenin erken dönemidir, normal veya hafif azalmış oksijen düzeyi vardır. KH ve KB normal veya hafif azalmıştır.

Faz 2: Apnenin geç dönemidir, hipoksi belirginleşir, sempatik sistem uyarılır, adrenerjik deşarj olur, plevra basınç dalgalanmaları artar. KH, sistolik ve diyastolik KB'ları yükselir, kalp debisi azalır (45).

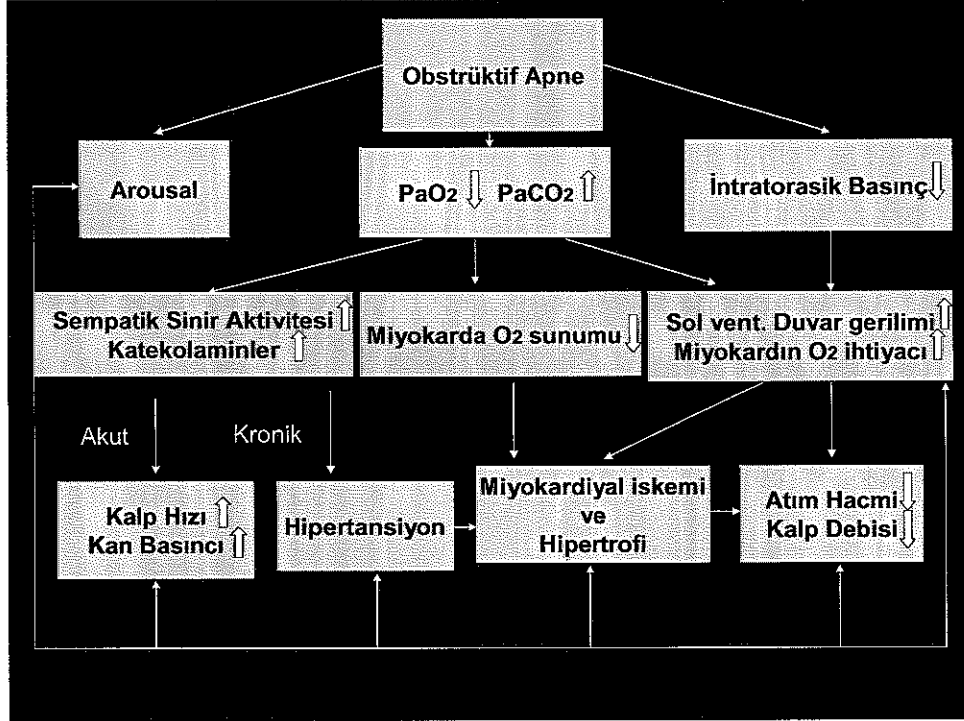
Faz 3: *Arousal* gelişimi ile apne sonlanır, solunum tekrar başlar, oksijen satürasyonu yükselir, KH ve KB yükselerek zirveye ulaşır. Obstrüktif apne sırasında meydana gelen hemodinamik değişikliklerden sorumlu tutulan temel mekanizmalar ise şöyledir (10):

1- İntratorasik negatif basınç artışı:

Kapalı olan üst hava yoluna karşı inspirasyon yapılması intratorasik negatif basıncın daha da negatifleşmesine (< -80 cmH₂O) sebep olur. Buna bağlı olarak, katekolamin salınımı artar, sağ kalbe venöz dönüş artar, artan sağ ventrikül kan hacmi interventriküler septumu sola kaydırarak sol ventrikül kompliyansını ve doluşunu azaltır. Pulmoner venöz dönüş azalır, sol ventrikül önyükü azalır, atım

hacmi azalır. Sol ventrikül ardyükü sol ventrikül transmural basıncı tarafından belirlenir. Sol ventrikül transmural basıncı intratorasik basınç ile sol ventrikül sistol sonu basıncı arasındaki farktır. Sol ventrikül ardyükü artar, hepsinin sonunda kalp debisi azalır (Tablo-2).

Tablo-2: Obstrüktif Apne Sonucu Ortaya Çıkan Temel Mekanizmalar (10)



2- Hipoksemi:

Hipoksemi kemoreflaks aktivasyonu ile katekolamin salınımında artışa ve yaygın periferik vazokonstriksiyona, KH ve KB'ında artışa neden olmaktadır (46).

3- Katekolamin salınımında artma:

Apne sırasında oluşan intratorasik negatif basınç artışı, hipoksemi ve apneyi sonlandıran uyanayazma yanıtının meydana getirdiği sempatik aktivasyon bu durumun temel nedenidir. Hipoksik uyarının sürekli olması yanında uyku apnesindeki gibi aralıklı olması da sempatik sistem aktivasyonuna neden olmaktadır (47). Hiperkapni de santral kemoreseptörleri doğrudan uyararak aşırı sempatik sistem uyarımına neden olmaktadır.

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu, Endotel Disfonksiyonu ve Koroner Ateroskleroz (8)

Endotel, kaygan, parlak yüzeyli, vazodilatasyona eğilimli bir yapıdır. Sigara, hipertansiyon, diyabet, dislipidemi, obezite gibi bilinen vasküler risk faktörleri endotel yapısını bozarlar. Sağlıklı endotel vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon arasındaki dengeyi sağlar ancak bu denge bozulursa endotel aktive olarak proinflamatuvar ve proaterojenik rol üstlenir (8,48). Endotel zedelenmesi aterosklerozun klinik bulguları ortaya çıkmadan önceki ilk patolojik bulgudur ve vazodilatasyonda kayıp ile karakterizedir. Obstrüktif uyku apnesinin ve neden olduğu tekrarlayan hipoksik atakların vasküler fonksiyonlar üzerine olan etkileri araştırma konusu olmaktadır. Kısa süreli hipoksi, damar duvarı tonusu ve kan akımında fizyolojik ve geri dönüşümlü bir yapılanmaya sebep olabilirken; kronik hipoksik stres, damarlarda ve çevre dokularda düz kas proliferasyonu ve fibrozisle sonuçlanan geri dönüşsüz bir yapılanmaya yol açabilmektedir (8,47). Sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında, OUAS'lu hastalarda ön kol damarlarında asetil kolin uyarısına vazodilatör yanıtın azalmış olduğu gösterilmiştir (25). Ayrıca OUAS'nun şiddeti ile de endotel disfonksiyonu arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır (49).

OUAS'da tekrarlayan apne ve hipoksi atakları vasküler duvarda çeşitli adezyon moleküllerinin ekspresyonlarının ve tümör nekrotizan faktör-alfa (TNF- α), interlökin-6 (IL-6), C-reaktif protein (CRP) gibi inflamatuvar belirteçlerin artışı ile gösterilen inflamatuvar yanıtı neden olmaktadır (8). Vasküler inflamatuvar yanıt ve vasküler oksidatif stres nitrik oksit (NO) sentezini azaltıp NO yıkımını artırmakta ve sonuçta NO biyoyararlanımını azaltmaktadır (50-53). *Nazal Continuous Positive Airway Pressure (CPAP)* tedavisi ile nötrofil süperoksit düzeyleri ile TNF- α , IL-6 ve CRP düzeylerinde azalma ve NO seviyelerinde iyileşme olduğu bildirilmiştir (52-55). OUAS'lı hastalarda ekspresyonunun arttığı gösterilen CD15 ve CD11c monosit adezyon moleküllerinin CPAP tedavisi ile ekspresyonlarının azaldığı gösterilmiştir (50). Başka bir çalışmada endotel fonksiyonlarının bozulmasında önemli etkileri olan endotelin-1 düzeylerinin OUAS hastalarında arttığı ve nazal CPAP tedavisinden sonra düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir (56).

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve İlişkili Kardiyovasküler Hastalıklar

Hipertansiyon, Diyabetes mellitus (DM), obezite, koroner arter hastalığı (KAH), inme ve kalp yetmezliği (KY) gibi patogenezinde endotel disfonksiyonu olan hastalıklar ile OUAS birlikteliği sıktır. Özellikle OUAS için predispozan faktörler olan erkek cinsiyet, yaş, sigara ve alkol kullanımı, obezite KAH için de risk faktörleridir. KAH olanlarda OUAS'nun % 30 oranında daha sık görüldüğü, OUAS'lu hastalarda KAH gelişme riskinin 5 kat daha fazla olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (6).

Akut Miyokard İnfarktüsü ve Angina Pektoris

Akut miyokard infarktüsünün OUAS'da sık olduğu 1990 yılında bir çalışmada gösterilmiştir (11). Peker ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, uyku kliniğine başvuran hastaların 7 yıllık izleminde yaş, BKİ, KB'dan bağımsız olarak KV hastalık gelişme riski 4.9 kat OUAS'da daha fazla bulunmuştur (6). OUAS ile ateroskleroz ilişkisi için obezite, yaş, erkek cinsiyet, metabolik sendrom, sigara gibi pek çok risk faktörü ortaktır. Ayrıca, OUAS'da serum CRP, fibrinojen ve IL-6 düzeylerinde ve insülin direncinde artış olduğu ve bunların da her birinin ateroskleroz için risk faktörü olduğu bilinmektedir (52). OUAS'da oluşan hipoksinin oksidatif stres nedeniyle endotel disfonksiyonuna ve LDL oksidasyonuna yol açtığına dair ciddi veriler vardır (52).

Hipertansiyon ve Sol Ventrikül Hipertrofisi

Uyku sırasında KB'ında beklenen 10-20 mm Hg düşüşün olmaması artmış KV risk ile birliktedir (22). OUAS ile hipertansiyon (HT) arasındaki ilişki birçok epidemiyolojik çalışmada gösterilmiştir (57-59). Günümüzde HT'nun tanımlanabilir nedenleri arasında OUAS da kabul edilmiştir (22). OUAS'lu hastaların % 30-50'sinde HT saptanır (60). Hipertansif popülasyonda ise OUAS prevalansı yüksektir (% 20-30)(59). OUAS, daha yüksek sol ventrikül kütlesi ve global ventrikül disfonksiyon ile ilişkilidir (15).

Kalp Yetersizliği

Sol ventrikül hipertrofinin, KV morbidite ve mortalitenin bağımsız bir göstergesi olduğu iyi bilinmektedir. Javaheri'nin yapmış olduğu bir çalışmaya göre, sistolik kalp yetmezliği olan hastaların % 49'unda uyku apnesi olduğu, santral uyku apnesinin % 37, OUAS'nun % 12 hastada olduğu gösterilmiştir (14). Bazı çalışmalarda sağlıklı kontrol grubuna göre normotansif OUAS'lu hastalarda sol ventrikül hipertrofinin daha sık izlendiği ve OUAS'nun kalp yetersizliği (KY) için HT'dan bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (61).

Aritmiler

Apne başlangıcında vagal tonus baskın olup apne epizodunun sonunda uyanma ile sempatik sinir sistemi aktivitesinde artış gözlenir. Otonomik değişiklikler yanında OUAS hastalarında izlenen intratorasik basınç değişikliklerine bağlı olarak gelişen miyokardiyal stres de potansiyel olarak aritmojeniktir. Bradikardi apnenin başlangıcı ile başlar ve derecesi hipoksinin derecesi ile ilişkilidir (17,62). Bradikardi, birinci ve ikinci derece atriyoventriküler ve sinoatriyal blok apneler sırasında rapor edilmiştir. OUAS'lu hastalarda % 10'a varan geçici kalp blokları bildirilmiştir (63). Eşlik eden KAH ve/veya KY ile sol ventrikül disfonksiyonu aritmi oluşumunu kolaylaştırmaktadır (64). Aritmi riski apne şiddetinin artması ile ilişkili bulunmuş, CPAP tedavisi ile aritmilerin birçok hastada düzeldiği gösterilmiştir (65). Taşaritmilere de OUAS'lu hastalarda sık rastlanmaktadır. Atriyal fibrilasyon (AF) riski koroner bypass olmuş OUAS'lu hastalarda 3 kat daha fazla izlenmektedir (66). AF tekrarlama riski, noktrnel desatürasyon derecesi ile ilişkili bulunmuştur (67).

Pulmoner Hipertansiyon

Yapılan yeni çalışmalar ışığında altta yatan akciğer patolojileri dışlandığında diurnal pulmoner hipertansiyon OUAS'lu hastalarda % 20-41 arasında görülebilmektedir (63). Bu ilişki AHI ve noktrnel hipoksi ile de ilişkilidir. Sanner ve ark., OUAS'lu hastalarda radyonüklid ventrikülografi ile ölçtükleri sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu, yaş, cinsiyet, BKİ, akciğer fonksiyon testi, kan gazları, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonundan bağımsız olarak düşük bulmuşlardır (68). Altı aylık CPAP tedavisi ile pulmoner hipertansiyonun azaldığı gösterilmiştir (16,69,70).

İnme

Hipertansiyon serebrovasküler olay (SVO) için önemli bir risktir. Apne esnasında intrakraniyal basınç artışı ve serebral kan akımında azalma (% 15-20) olduğu gösterilmiştir (71). OUAS prevalansı hem inme hem de geçici iskemik atak için aynıdır (72). Geniş bir hasta grubunda yapılan çalışmada SVO'nun % 31'nin uykudan uyanıklığa geçiş sırasında oluştuğu gösterilmiştir (73). Sabah erken saatler hızlı göz hareketleri (REM) uykusu ile ilişkilidir. Bu sürede apneler daha uzun ve belirgin oksijen desatürasyonu ile ilişkilidir. Obstrüktif apne sırasında intrakraniyal basınçta belirgin artış ve serebral perfüzyonda düşme gösterilmiştir (71). İnme hastalarında OUAS prevalansı yapılan bir çalışmada % 60 bulunmuştur (74).

YAĞ DOKUSU VE ADİPONEKTİN

Beyaz yağ dokusu birçok biyoaktif peptid üretmektedir, bunlara genel olarak adipositokinler adı verilmektedir (Tablo-3). Enerji deposu olarak görülen yağ dokusunun vücudun önemli bir endokrin organı olduğu gösterilmiştir. Yağ dokusundan üretilen adipositokinler arasındaki dengenin korunması glukoz ve lipid metabolizmalarının homeostazı açısından önemli rol oynamaktadır (75). Adiponektin, insülin duyarlılığını ve enerji metabolizmasını düzenleyen yağ dokusunun salgıladığı en önemli adipokindir (76).

Tablo – 3: Yağ Dokusundan Salınan Protein Faktörleri ve Adipokinler (77)

Adiponektin	Leptin	Resistin	Fibronektin
IL-6	Katepsin	Sistatin C	Osteonektin
PAI-1	Entaktin	ASP	Haptogloblin
TNF- alfa	Matriks metalloproteinaz	Serum amiloid A	Alfa-1 asid glikoprotein
RAS proteinleri	Lipoprotein lipaz	Apolipoprotein E	Retinol bağlayıcı protein

Adiponektin Moleküler Yapısı

İnsan adiponektin geni kromozom 3q27'de olup bu alan metabolik sendrom ve Tip 2 Diyabetes Mellitus (DM) ile ilişkili bulunmuştur (56). Yaklaşık 30 kDa

ağırlığında 244 aminoasidlik bir polipeptid olan adiponektin; GBP28, adipoQ, ACRP30 isimleriyle de adlandırılmaktadır. Adiponektin sinyal alanı, kollajen yapımının hakim olduğu bir N- terminal kısım, bir değişken kısım ve globüler yapının hakim olduğu C – terminal kısımdan oluşur (78).

Adiponektin, çok düşük miktarda globüler kısım şeklinde dolaşımında bulunabilirse de bu formun biyolojik aktivitesi çok daha fazladır (79). Globüler kısmın 3 boyutlu yapısı TNF alfa ile benzerlik göstermektedir (80). İnsan plazmasında adiponektin başlıca 3 formda bulunur: Trimer, hekzamer ve yüksek molekül ağırlıklı form (YMA) (81). YMA form intrasellüler adiponektinin önemli kısmını oluştururken, dolaşımında düşük molekül ağırlıklı (DMA) form baskındır. YMA form glukoz ve lipid metabolizmasında toplam adiponektine göre daha etkindir ve adiponektinin aktif formudur (76). Adiponektin, dolaşımdaki total plazma proteinlerinin % 0,001'ini oluşturur (81).

Adiponektin Reseptörü

İki adiponektin reseptörü tanımlanmıştır: AdipoR1 ve AdipoR2. Her ikisi de 7 transmembran alanlı reseptörlere aittir ve peroksizom proliferatör aktive reseptör (PPAR), adenozin monofosfat kinaz (AMPK) sinyal moleküllerini aktive etmek üzere işlev gösterirler. AdipoR1 başlıca çizgili kasta eksprese olur ve globüler forma yüksek afinite gösterir. AdipoR2 ise başlıca karaciğerde eksprese olur ve her iki adiponektin formuna da benzer afiniteye sahiptir (76). Adiponektin reseptörleri, pankreatik beta hücrelerinde, makrofajlarda ve aterosklerotik lezyonlarda belirlenmiştir (76).

Adiponektin Sentezi ve Belirleyiciler

Adiponektinin ekspresyonu subkutan yağ dokusunda visseral yağ dokusundan daha fazladır. Globüler adiponektin trimer formda, tam uzun adiponektin 3 formda bulunur: trimer, hekzamer ve YMA. C2C12 miyositlerindeki AdipoR1/R2 reseptörlerin uyarılmasıyla adiponektin PPAR alfa, AMPK enzimlerini aktive ederek glukoz geri alımını ve yağ-asid oksidasyonunu düzenler. Karaciğer hücresinde AdipoR1/R2 reseptörlerin uyarılması AMPK ve PPAR alfa enzimlerinin aktivasyonu ile yağ-asid oksidasyonunu düzenler (82). Plazma adiponektin düzeyleri

erkeklerde kadınlardan belirgin olarak daha düşüktür (83). Adiponektinin salgılanmasını uyarıcı ve engelleyen faktörler Tablo-4’de gösterilmektedir.

Tablo-4: Adiponektin Salgılanmasını Etkileyen Faktörler

Adiponektin salgısını uyarıcılar	Adiponektin salgısını inhibe edenler
İnsülin	Beta- adrenarjik uyarılma
Yüksek yoğunluklu lipoprotein	Angiotensin II
Orta derecede alkol tüketimi	Endotelin-1
Renin-anjiotensin-aldosteron sistemi blokajı	Kortikosteroidler
Kanaboid CB1 reseptör blokajı	Leptin
Peroksizom proliferatörü ile aktive edilen reseptör	Ghrelin

Obezite, Metabolik Sendrom, Ateroskleroz ve Adiponektin

Adiponektin, AMPK fosforilasyonu ve aktivasyonu aracılığıyla vücut ağırlığının kontrolünde ve yakıt homeostazında rol oynamaktadır (84,85). Obezitede adiponektinin dolaşımdaki düzeyi azalırken kilo verildiğinde düzeyleri artar (86). Adiponektinin diyetle ilgili obezitenin erken safhasında arttığı, adipositlerin hipertrofik hale geldiği uzun süreli obezite durumunda ve Tip 2 diyabette azaldığı bildirilmiştir (87,88) (Şekil-1).



Şekil-1: Obezite ve Adiponektin (78)

İnsülin dirençli lipoatrofik sıçanlarda tek başına adiponektin veya leptinin fizyolojik dozlarında verilmesi insülin direncini kısmen düzeltirken, her iki hormonun kombine verilmesiyle insülin direnci tamamen normale döner (89). Adiponektin

düzeylei vücut yağ oranı, bel kalça oranı ve intraabdominal yağ miktarıyla negatif korelasyon gösterir (90,91). Yine adiponektin düzeyleri açlık plazma insülin konsantrasyonu, açlık glukoz konsantrasyonu, glukoz tolerans testinin 2. saatindeki glukoz konsantrasyonu, sistolik ve diyastolik kan basıncı, total ve LDL kolesterol, trigliserid ve ürik asid düzeyleriyle negatif, insülin duyarlılığı ve HDL konsantrasyonlarıyla pozitif korelasyon gösterir (91-94). Adiponektin karaciğerde insülin duyarlılığını arttırarak, non-esterifiye yağ asidi çıkışını azaltır, yağ asidi oksidasyonunu arttırır ve karaciğerde glukoneogenezi inhibe ederek glukoz üretimini azaltır (95,96).

Hipoadiponektinemiyle Tip 2 diyabet gelişimi arasında da bir ilişki saptanmış, diyabet gelişiminden önce adiponektin düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir (97-99). Kilo kaybı ve insülin duyarlılığını arttırıcı glitazon türü (roziglütazon, pioglitazon) ilaçların kullanımının sonucu olarak insülin duyarlılığının arttığı durumlarda adiponektin düzeylerinde yükselme gözlenir (100). Kronik renal yetersizliği olan hastalarda ise serum adiponektin düzeyleri, sağlıklı katılımcılara göre, diyaliz hastaları arasında 2.5 kat daha yüksek bulunmuştur (101).

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Popülasyonu

Ekim 2007 – Aralık 2008 tarihleri arasında, Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim dalı polikliniğine horlama, gündüz uyuklama, tanıklı apne şikayetleri ile başvuran, yaşları 28-74 arasında 39 erkek (% 62) ve 23 kadın (% 38) olmak üzere 62 OUAS tanısı alan hasta çalışmaya alındı. OUAS olan hastalar AHİ değerlerine göre hafif (AHİ 5-14.9), orta (AHİ 15-29.9), ağır (AHİ>30) olarak 3 gruba ayrıldı. Kontrol grubunu ise, PSG ile AHİ değeri < 5 saptanan 23'ü erkek (% 72), 9'u kadın (% 28) 32 sağlıklı kişi oluşturdu.

Hasta ve kontrol gruplarının öyküsü alındı, fizik muayeneleri yapıldı. 12 derivasyonlu istirahat elektrokardiyogramları (EKG) çekildi, ekokardiyografik tetkikleri yapıldı. İskemik kalp hastalığı, kronik kalp yetersizliği ve kronik böbrek yetersizliği gibi hastalık tanıları olanlar çalışma dışı bırakıldı. Tüm olgulardan bilgilendirilmiş onam formu alınmış olup çalışmamız, Pamukkale Üniversitesi Hastanesi yerel etik kurulu tarafından da 05.11.2007 tarih ve 10 sayılı kurul toplantısında onanmıştır.

Biyokimyasal Analiz

Çalışmaya katılanların 12 saatlik açlık venöz kanında rutin biyokimyasal tetkikleri yapıldı. Adiponektin için kan örnekleri alınarak 4000 rpm 7 dakika santrifüj edildi ve elde edilen serum örnekleri godelere ayrıldı. Serum örnekleri – 20 C°de laboratuvar koşullarında bekletildi. Elisa yöntemi (Adiponektin ELISA BioVendor, BioVendor lab. Medicine, Inc, Czech Rep) ile serum adiponektin düzeyleri ölçüldü.

Polisomnografik İnceleme

Polisomnografik tetkik, tek kişilik, sessiz, karanlık, ısı kontrollü bir odada, refakatsiz olarak yapıldı (102). Polisomnografi (Compumedics P Series Sleep System) 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 kayıtları alındı (102,103). Bütün kayıtlar uyku konusunda uzman göğüs hastalıkları hekimi tarafından değerlendirildi. Ağızda ve burunda hava akımının 10 saniye veya daha fazla süreyle durması apne olarak tanımlanırken, hava akımında 10 saniye veya daha fazla süreyle en az % 50 azalma ile birlikte oksijen satürasyonunda % 3'lük düşme veya arousal gelişimi hipopne olarak tanımlandı (104). Uykuda görülen apne ve hipopne sayılarının toplamının saat olarak uyku süresine bölünmesi ile elde edilen indeks apne-hipopne indeksi (AHI) olarak adlandırıldı. $AHI \geq 5$ olanlar uyku apnesi olarak değerlendirildi, $AHI < 5$ olanlarda ise uyku apnesi dışlandı (104).

İstatistiksel Analiz:

İstatistiksel analiz, *Statistical Package for Social Sciences version 15.0* (SPSS-15.0, for Windows vista) paket programı ile yapıldı. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Ölçümsel verilerin karşılaştırılmasında, OUAS olan ve olmayan grupların değerlendirilmesinde Student's t-testi ve OUAS hasta gruplarının kendi içinde karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kontrol grubu ve OUAS hasta gruplarının ikili grup karşılaştırmalarında ise Mann Whitney-U testi uygulandı. Serum adiponektin düzeylerinin bazı parametreler ile korelasyonlarının analizinde ise Pearson korelasyon testi uygulandı. $P < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hasta ve kontrol gruplarının temel özelliklerinin karşılaştırılması Tablo-5’de gösterilmektedir. Ortalama yaş, hasta ($51,6\pm 10,7$ yıl) ve kontrol grubu ($48,3\pm 10,8$ yıl) arasında anlamlı bir fark göstermedi ($p>0,05$). Ayrıca, hasta ve kontrol grupları arasında, beden kitle indeksi (BKİ), diyastolik kan basıncı, hipertansiyonu ve diyabeti olanlar ile sigara içenlerin sayısı bakımından da anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Hastaların ortalama AHİ değerleri $33\pm 27,6$ idi (Tablo-5).

Tablo-5: Obstrüktif Uyku Apnesi Hastaları ve Kontrol Grubu Arasında Temel, Polisomnografik Özellikler ile Kardiyovasküler Risklerin Karşılaştırılması

	Hasta		Kontrol		P
	N	%	N	%	
Cinsiyet					
Erkek	39	62	23	72	AD
Kadın	23	38	9	28	AD
Yaş ortalaması, yıl	$51,6\pm 10,7$		$48,3\pm 10,8$		AD
BKİ (kg/m^2)	$32,9\pm 6$		$31,3\pm 5,6$		AD
SKB (mm Hg)	$127,4\pm 17,7$		$115,6\pm 14,5$		0.001
DKB (mm Hg)	$80,8\pm 11,6$		$78,5\pm 12,7$		AD
Hipertansiyon	24	39	12	38	AD
Diyabetes Mellitus	13	21	6	19	AD
Sigara içenler	18	29	6	19	AD
AHİ	$33\pm 27,6$		$1,8\pm 1,4$		0.0001
Sat O ₂ (%)	$90,3\pm 5,35$		$94,6\pm 1,9$		0.0001
Min Sat O ₂ (%)	$76,3\pm 9,97$		$87\pm 5,6$		0.0001
Uyku zamanı (saat)	$6,8\pm 11$		$5,5\pm 1,34$		AD

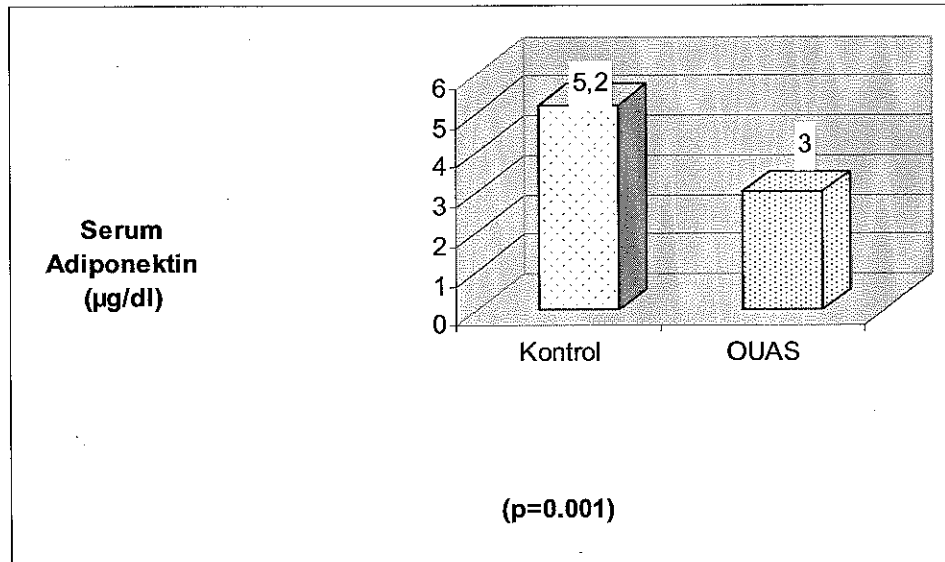
BKİ: Beden kitle indeksi, **SKB:** Sistolik kan basıncı, **DKB:** Diyastolik kan basıncı, **AHİ:** Apne hipopne indeksi, **Sat O₂:** Ortalama oksijen satürasyonu, **Min Sat O₂:** Minimum oksijen satürasyonu

Serum adiponektin düzeyleri, OUAS grubunda ($3,0\pm 3,4$ $\mu\text{g/dl}$) kontrol grubuna ($5,2\pm 5,17$ $\mu\text{g/dl}$) göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,01$) (Tablo-6, Şekil-2). Ayrıca OUAS hastaları ile kontrol grubu arasında serum trigliserid (TG), yüksek molekül ağırlıklı kolesterol (HDL-K), total kolesterol (TK) düzeyleri anlamlı bir fark oluşturmazken; düşük molekül ağırlıklı kolesterol (LDL-K) değerleri hasta grubunda anlamlı olarak daha düşük saptandı (Tablo-6). Açlık kan şekeri (AKŞ) değerleri ise hastalarda ($111,2\pm 24,7$ mg/dl), kontrol grubuna ($100,7\pm 17,7$ mg/dl) göre anlamlı olarak yüksekti ($p= 0,04$).

Tablo-6: Obstrüktif Uyku Apne Hastaları ile Kontrol Grubunun Laboratuvar ve Adiponektin Düzeyleri Açısından Değerlendirilmesi

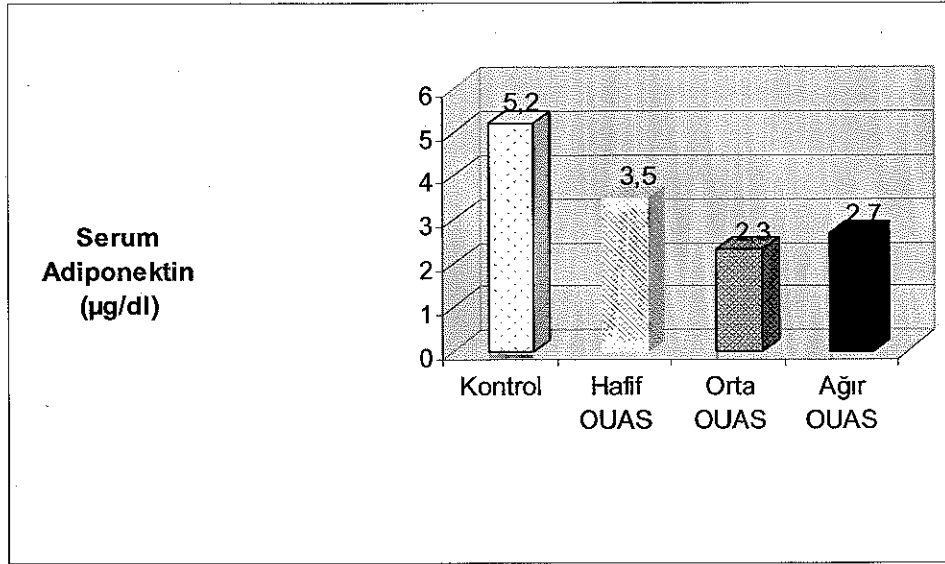
	Hasta (N= 62)	Kontrol (N = 32)	P
Yaş, yıl	51,6±10,7	48,3±10,8	AD
BKİ (kg/m ²)	32,9±6	31,3±5,6	AD
AKŞ (mg/dl)	111.2 ±24.7	100.7 ± 17.7	0.04
TK (mg/dL)	202,5±40	217,7±32,3	AD
TG (mg/dL)	179,2±118	190,3±90,2	AD
HDL (mg/dL)	43,2±15	41,8±9,7	AD
LDL (mg/dL)	123,5 ±35,6	140±31,3	0.02
Adiponektin (µg/dl)	3,0 ± 3,4	5,2±5,2	0.01
(Min-Maks)	0,42 – 36	0,40 - 24,2	

BKİ: Beden kitle indeksi, AKŞ: Açlık kan şekeri, TK: Total kolesterol, TG: Trigliserid, HDL: Yüksek molekül ağırlıklı kolesterol, LDL: Düşük molekül ağırlıklı kolesterol, Min: Minimum, Maks: Maksimum



Şekil-2: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS) Hastaları ile Kontrol Grubu Arasında Serum Adiponektin Düzeylerinin Karşılaştırılması

Obstrüktif uyku apne alt grupları ile kontrol grubu arasında serum adiponektin düzeyleri anlamlı olarak farklıydı ($p=0.01$) (Şekil-3 ve Tablo-7). Gruplar arasında ayrıca sistolik kan basıncı ve açlık kan şekeri de anlamlı farklar oluşturdu ($p=0.01$ ve $p=0.03$). Obstrüktif uyku apne alt grupları ile kontrol grubunun temel özellikler, uyku kaydı değişkenleri, laboratuvar değerleri yönünden karşılaştırılması Tablo-7’de gösterilmektedir.



Şekil-3: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS) Gruplarında Serum Adiponektin Düzeylerinin Karşılaştırılması

Serum adiponektin düzeyleri, sistolik kan basıncı (SKB) ve açlık kan şekeri (AKŞ) düzeylerinin OUAS grupları ile kontrol grubu arasındaki ikili grup karşılaştırma sonuçları (P değerleri), Tablo-8’de verilmiştir. Sözkonusu parametreler, OUAS alt grupları arasında anlamlı bir fark oluşturmazken; kontrol grubu ile OUAS’un her bir alt grubu arasında tüm bu parametreler anlamlı bir fark oluşturdu. Bunun tek istisnası, kontrol grubu ile orta OUAS grubu arasında AKŞ düzeylerinin anlamlı bir fark göstermemiş olmasıdır (Tablo-8).

Tablo-7: Obstrüktif Uyku Apne Grupları ile Kontrol Grubunun Temel Özellikler, Uyku Kaydı Değişkenleri, Laboratuvar Değerleri Yönünden Karşılaştırılması

	Kontrol AHI< 5 (n=32)	Hafif OUA AHI 5-14 (n=25)	Orta OUA AHI 15-29 (n=12)	Ağır OUA AHI> 30 (n=25)	P
Yaş,yıl	49.4±10.2	48.8±10.6	58.7±8.6	50.0±11.7	AD
BKİ (kg/m²)	31.0±5.6	32.1±6.6	32.7±5.8	34.0±5.5	AD
SKB(mmHg)	116.0±14.5	124.4±19.0	129.2±16.2	129.0±17.7	0.01
DKB(mmHg)	78.5±12.7	79.0±11.0	84.2±15.0	81.2 ±10.5	AD
AHI	1.8±1.4	9.0±2,6	23.4 ±4.6	61.6±20.4	0.0001
Sat O₂ (%)	94.6±1.9	94.0±2.0	90.6± 3.8	86.6±5.8	0.0001
MinSatO₂ (%)	87.0±5.7	83.0±5.9	76.4±7.3	69.7±10.1	0.0001
TK (mg/dL)	218.0±32.4	210.0±43.0	196.3±31.3	197.8±40.4	AD
TG (mg/dL)	193.0±90.2	189.0±73.4	170.0±69.4	174.0±167.0	AD
HDL(mg/dL)	41.8±10.0	47.0±20.9	42.3±9.4	40.0±8.0	AD
LDL(mg/dL)	140.0±31.3	124.0±43.7	123.8±36.0	123.0±27.0	AD
AKŞ(mg/dL)	103.4±27.4	107.9±23.2	111.8±32.3	114.2±22.5	0.03
Adiponektin (µg/dl)	5.2±5.2	3.5±4.2	2.3±1.2	2.7±3.2	0.01
(Min-Maks)	0.40 – 24.2	0.42 – 15.8	0.56 – 36.0	0.58 – 28.1	

BKİ: Beden kitle indeksi, **SKB:** Sistolik kan basıncı, **DKB:** Diyastolik kan basıncı, **AHI:** Apne hipopne indeksi, **Min Sat O₂:** Minimum oksijen satürasyonu , **TK:** Total kolesterol, **TG:** Trigliserid, **HDL:** Yüksek molekül ağırlıklı kolesterol, **LDL:** Düşük molekül ağırlıklı kolesterol, **AKŞ:** Açlık kan şekeri, **Min:** Minimum, **Maks:** Maksimum

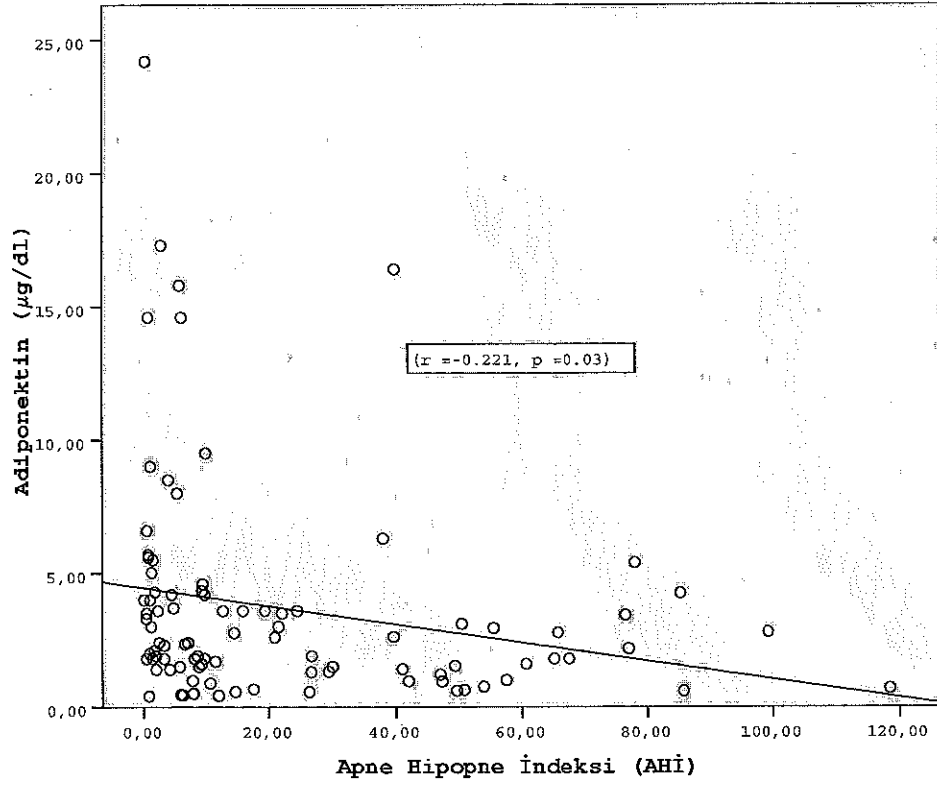
Tablo-8: Serum Adiponektin Düzeyleri, Sistolik Kan Basıncı (SKB) ve Açlık Kan Şekeri (AKŞ) Düzeylerinin Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS) Grupları ile Kontrol Grubu Arasındaki İkili Grup Karşılaştırmaları (P değerleri)

	Adiponektin ($\mu\text{g/dl}$)	SKB (mmHg)	AKŞ (mg/dl)
Kontrol/Hafif OUAS	0.03	0.047	0.04
Kontrol/Orta OUAS	0.015	0.02	AD
Kontrol/Ağır OUAS	0.007	0.003	0.004
Hafif /Orta OUAS	AD	AD	AD
Hafif /Ağır OUAS	AD	AD	AD
Orta/ Ağır OUAS	AD	AD	AD

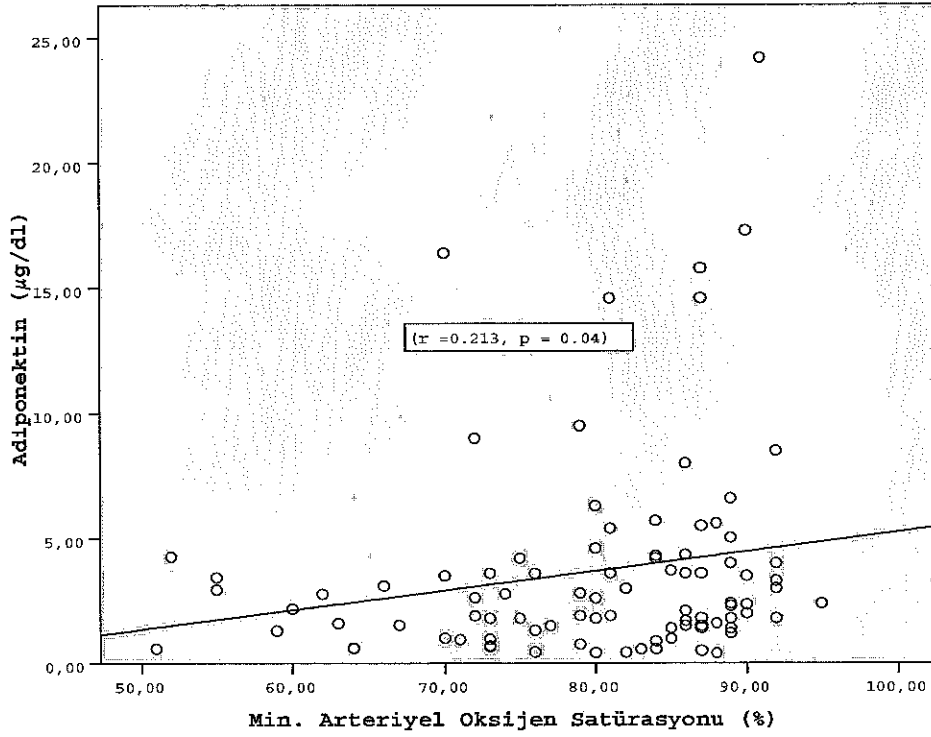
Çalışmamızda, serum adiponektin düzeyleri ile yaş, BKİ ve lipid parametreleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo-9). Ancak serum adiponektin düzeyleri, AHİ ile anlamlı negatif bir korelasyon gösterirken ($r = -0.221$, $p=0.03$, Şekil-4); minimum ve ortalama oksijen satürasyonları ile anlamlı olarak pozitif korelasyonlar gösterdi ($r = 0.213$, $p=0.04$, Şekil-5 ve $r = 0.205$, $p=0.05$, Şekil-6).

Tablo-9: Serum Adiponektin Düzeylerinin Bazı Parametreler ile Korelasyonları

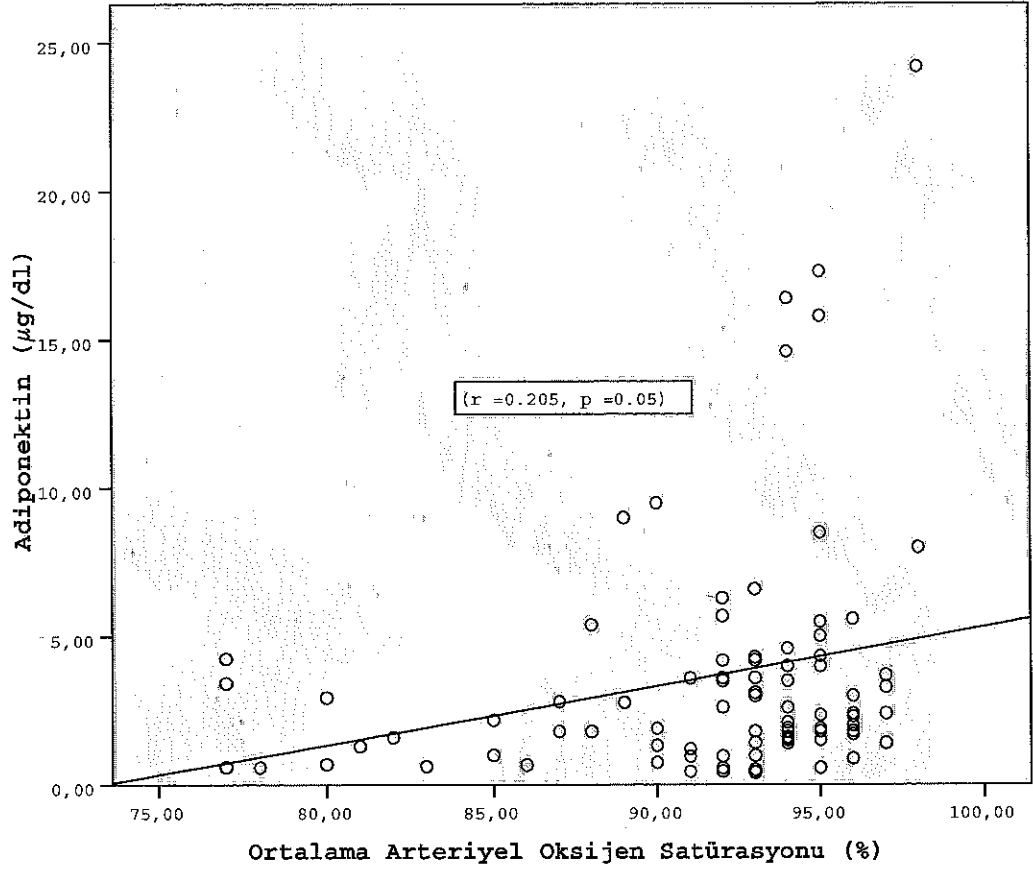
Adiponektin ($\mu\text{g/dl}$)		
	Korelasyon katsayısı (r)	P değeri
Yaş, yıl	0.095	AD
BKİ (kg/m^2)	0.068	AD
SKB (mmHg)	0.056	AD
DKB (mmHg)	-0.115	AD
TK (mg/dL)	0.189	AD
LDL (mg/dL)	0.158	AD
TG (mg/dL)	-0.001	AD
HDL (mg/dL)	0.131	AD
AKŞ (mg/dL)	-0.001	AD
AHİ	-0.294	0.004
Min Sat O ₂ (%)	0.213	0.04
Ort Sat O ₂ (%)	0.205	0.05



Şekil-4: Serum Adiponektin Düzeyleri ile AHI arasındaki Korelasyon



Şekil-5: Serum Adiponektin Düzeyleri ile Minimum Oksijen Satürasyonu Arasındaki Korelasyon



Şekil-6: Serum Adiponektin Düzeyleri ile Ortalama Oksijen Satürasyonu Arasındaki Korelasyon

TARTIŞMA

Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda uzun dönemde kardiyovasküler (KV) komplikasyonlar gelişmekte ve hastalığın mortalite ve morbiditesini arttırmaktadır (4-10). Sigara, hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), hiperlipidemi gibi koroner arter hastalığı (KAH) için bilinen başlıca risk faktörlerine ek olarak, son yıllarda yağ dokusundan salınan adiponektinin de KAH ve risk faktörleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (30,76).

Enerji deposu olarak görülen yağ dokusunun, vücudun önemli bir endokrin organı da olduğu gösterilmiştir. Yağ dokusu enerji metabolizması, nöroendokrin fonksiyon ve immün fonksiyonlarla ilgili biyolojik aktivitelere sahiptir. Yağ dokusunun hem eksikliği hem de fazlalığının önemli metabolik ve endokrinolojik sonuçları olmaktadır. Tüm dünyada obezite sıklığının ve eşlik eden metabolik sendrom sıklığının epidemik olarak artıyor olması, bir metabolik ve endokrin organ olan yağ dokusuna olan ilgiyi arttırmıştır. Yağ dokusunda üretilen adipositokinler arasındaki dengenin korunması glukoz ve lipid metabolizmalarının homeostazi açısından önemli rol oynamaktadır.

Son yıllarda, vasküler yeniden şekillenmede rol oynadığı bazı çalışmalarda gösterilmiş olan yağ dokusundan salınan antiinflamatuvar ile antiaterojenik etkileri olduğu belirtilen adiponektin, adipositokinlerin en önemlilerinden biridir.

Adiponektinin fizyolojik rolü tam olarak ortaya konulmamış olmakla birlikte, endotelial hücreler ve makrofajlarda, antiaterojenik ve antiinflamatuvar etkilerinin olduğu (26-28) ve hipertansiyon, DM ve metabolik sendrom varlığında serum adiponektin düzeylerinin azaldığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir (29-31). Hipertansiyon, obezite, diyabet, metabolik sendrom ve KAH'nın OUAS'na sıklıkla eşlik ettiği ise iyi bilinmektedir (9,10,105,106). Dolayısıyla OUAS'lu hastalarda serum adiponektin düzeylerinin değerlendirilmesi ve arteriyel oksijen saturasyonları ve hastalığın şiddeti ile ilişkisinin olup olmadığının analiz edilmesi önem taşımaktadır.

Çalışmamızın temel sonucu, OUAS hastalarında serum adiponektin düzeylerinin, kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmış olduğunun ve arteriyel oksijen satürasyonları ile hastalığın şiddetini yansıtan apne-hipopne indeksi (AHI) ile ilişkili olduğunun gösterilmesidir. Bir çalışmada OUAS hastalarında serum adiponektin düzeylerinin basit horlayanlara göre azalmış olduğu gösterilmiş ve OUAS'nun adiponektin düzeylerinde azalmaya neden olabileceği ileri sürülmüştür (107). Benzer şekilde Kanbay ve ark'nın yaptığı çalışmada adiponektin düzeyleri obeziteden bağımsız olarak OUAS grubunda belirgin düşük saptanmıştır (108).

Masserini ve ark tarafından 46 obez OUAS hasta grubu ile 37 normal kilolu sağlıklı grup arasında yapılan bir çalışmada, serum adiponektin düzeyleri OUAS grubunda BKİ ve insülin direncinden bağımsız olarak belirgin düşük saptanmıştır (109). Ancak diğer bir çalışmada ise, OUAS şiddeti (AHI) ile serum leptin düzeyleri arasında pozitif bir ilişki saptanmasına karşın; serum adiponektin düzeyleri ile AHI arasında anlamlı bir ilişkinin saptanmadığı gösterilmiş ve serum adiponektin düzeylerinin OUAS'ndan bağımsız olarak regüle edildiği ileri sürülmüştür (110).

İn vivo ve invitro olarak deneysel bir modelde Nagakawa ve ark tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, OUAS hastalarında hipoksik stresin, serum adiponektin düzeylerinde anlamlı bir azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (111). Sözkonusu çalışmanın araştırmacıları, OUAS hastalarında noktürnal serum adiponektin seviyesindeki azalmanın kardiyovasküler olaylar için bir risk oluşturabileceğini ileri sürmüşlerdir (111).

Serum adiponektin düzeyleri ile anjiyogramda koroner lezyon ciddiyeti arasındaki ilişkinin değerlendirildiği Göksoy ve ark'nın yaptığı bir çalışmada, koroner arterlerinde ciddi lezyon saptanan 70'i erkek, 16'sı kadın olan 86 hastanın serum adiponektin düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığı, koroner lezyon şiddeti arttıkça bu azalmanın daha belirgin olduğu gösterilmiş ve serum adiponektin düzeylerindeki bir azalmanın tek damar koroner hastalığından ziyade, çok damar hastalığına işaret edebileceği ileri sürülmüştür (112).

Çalışmamızda çoklu değişken analiz yapılmamış olsa da, hasta ve kontrol grupları arasında, yaş, beden kitle indeksi (BKİ), diyastolik kan basıncı, hipertansiyonu ve diyabeti olanlar ile sigara içenlerin sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farkın saptanmamış olması, hastalardaki serum adiponektin düzeylerindeki bu azalmanın doğrudan OUAS ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Öyleki, serum adiponektin düzeylerinin AHİ ile anlamlı olarak negatif bir korelasyon göstermesi bu sonucu desteklemektedir. Öteki deyişle, hastalığın şiddeti (AHİ) arttıkça, serum adiponektin düzeyleri azalmakta ve ağır OUAS hastalarında azalma en belirgin olmaktadır. Ayrıca serum adiponektin düzeylerinin minimum ve ortalama arteriyel oksijen satürasyonları ile anlamlı pozitif korelasyonlar göstermesi de çalışmamızın önemli bir sonucudur. Başka bir deyişle, arteriyel oksijen satürasyonlarının azalması (hipoksi) durumunda serum adiponektin düzeyleri de azalmakta, oksijen satürasyonlarındaki artış ise, serum adiponektin düzeylerinde bir artışa neden olmaktadır.

Obstrüktif uyku apne sendromu, yaş, cinsiyet, obezite, sigara alışkanlığından bağımsız olarak kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörüdür (6,106,113). Obstrüktif uyku apne sendromunun kardiyovasküler sonuçları, sempatik sistem aktivasyonu ile adiponektin gibi bazı sitokinlerin sekresyonunun azalması ile meydana gelebilmektedir.

Obstrüktif uyku apne sendromunun şiddeti ile koroner arter hastalığı riski arasındaki ilişki, OUAS hastalarında izlenen hipoksinin endotel fonksiyonları üzerine olumsuz etkilerinden, sempatik hiperaktivasyondan, inflamatuvar yanıt artışından ve/veya OUAS'a sıklıkla eşlik eden klasik kardiyovasküler risk faktörlerinden (obezite, hipertansiyon, insülin direnci, hiperlipidemi) kaynaklanabilir (114). Obstrüktif uyku apne sendromu hastalarında izlenen sempatik hiperaktivasyon, obez olmayan hastalarda dahi insülin direncine neden olmakta, insülin direnci ise damar duvarında oksidatif stresin etkilerini artırarak hipertansiyon gelişimine ve vasküler yeniden biçimlenmeye katkıda bulunmaktadır (115).

Lam ve ark'nın yapmış olduğu bir çalışmada ortalama AHİ değerleri 17 olan 1340 hastanın katekolamin düzeyleri için gece boyunca idrar örnekleri, insülin,

glukoz ve adiponektin için açlık serum örnekleri alınmış ve insülin rezistans değerleri hesaplanmıştır. Serum adiponektin düzeyleri ile AHI ve insülin direnci arasında negatif bir korelasyonun yanında, idrar norepinefrin, normetanefrin düzeyleri arasında da negatif bir korelasyon gösterilmiştir. Adiponektin seviyelerinin insülin direnci ve sempatik sistem aktivasyonu ile belirlendiği ve bu faktörlerinin kısmen ya da tamamen OUAS'a dayandırılabilceği sonucuna varılmıştır (116).

İnflamasyonun aterosklerotik hastalığın başlangıç ve progresyonunda önemli rol aldığı bilinmesine rağmen, ateroskleroza başlatan ve ilerlemesine yol açan biyokimyasal ve hücrel olaylar tümüyle açıklanabilmiş değildir. İnflamasyonu tetikleyen mekanizmalar halen tanımlanamamıştır. Bazı çalışmalarda, adiponektinin serum düzeyinin KAH, DM ve metabolik sendrom varlığında azalmış olduğu gösterilmiştir (29-31). Sağlıklı bireylerde serum adiponektin düzeyinin normal hatta yüksek olmasının, kardiyovasküler hastalıkların ve komplikasyonların ortaya çıkmasını engelleyebileceği ileri sürülmüştür (32). Ancak paradoksal olarak, kalp yetmezliği (KY) olan hastalarda serum adiponektin düzeylerinin, KY olmayanlardan, anlamlı olarak daha yüksek olduğu çeşitli çalışmalarda ortaya konmuş olmakla birlikte bunun nedeni tam olarak açıklığa kavuşmamıştır (117).

Adiponektinin fizyolojik rolü tam olarak bilinmese de, endotel hücrelerinde ve makrofajlarda, antiaterojenik ve antiinflamatuvar etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Bu etkileri nedeni ile de aterosklerozisin başlangıç ve progresyonunda koruyucu etkilerinin olduğu bilinmektedir. Adiponektinin, nükleer faktör sinyalini, *cyclic* adenosin monofosfat (cAMP) bağımlı bir yol ile düzenlediği öne sürülmüştür (118). Endoteliumda adezyon moleküllerinin ve nükleer transkripsiyonel faktör kapp B (NF-kB) sinyal ekspresyonunu inhibe ederek inflamatuvar reaksiyonlarda yer alır (119). Bu nedenle bu sitokin, inflamatuvar uyarılara yanıtta endotel hücrelerinin endojen bir düzenleyicisi olarak davrandığı düşünülmektedir (84). Birlikte ele alındığında bu veriler adipozit türevi olan bu sitokin, özellikle endotel hücrelerinde ve makrofajlarda antiinflamatuvar ve antiaterojenik etkileri olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle vasküler hasarın deney modellerinde ve aterosklerotik sürecin erken meydana gelen olaylarında koruyucu bir rol oynadığı öne sürülebilir.

Gotsman ve ark'nın yapmış olduğu bir çalışmaya göre IL-6 ile TNF alfa'nın artmış düzeylerinin KV hastalıkları öngören bir durum olduğu ve bunun kronik inflamasyon ile artmış aterosklerotik risk belirteçleri ile ilişkili olmalarından kaynaklandığı sonucu çıkarılmıştır (120). Yakın geçmişte yağ dokusundan salınan interlökin 6 (IL-6) ve TNF alfa gibi sitokinlerin de adiponektin ekspresyonu ile olan ilişkisine dikkat çekilmektedir. Adiponektin, tümör nekroz faktör alfa (TNF alfa) üretimini de azaltarak immün sisteme katkıda bulunur. Adiponektinin monosit ve makrofajlarda TNF alfa sekresyonunu azalttığı ve aynı zamanda TNF alfa ile indüklenen biyolojik etkileri zayıflattığı gösterilmiştir (113). Adiponektin makrofajlardan köpük hücre oluşumunu baskılamaktadır (109).

İn vivo ve in vitro olarak IL-6, TNF alfa'nın insülin duyarlılığını azalttığı gösterilmiştir (108,109). IL-6 ve TNF alfa'nın artmış düzeylerinin adiponektin ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir (55, 121-123).

Kanbay ve ark'nın yapmış olduğu bir çalışmada, serum TNF alfa düzeylerinin BKİ ve AKŞ ile pozitif korele olduğu, TNF alfa ile adiponektin düzeylerinin OUAS grubunda belirgin negatif korele oldukları gösterilmiştir (108). Adiponektin bulunmayan fareler ile yapılan çalışmalar, bu proteini içermeyen farelerin adipoz dokuda yüksek TNF alfa mRNA konsantrasyonları ve yüksek plazma TNF alfa konsantrasyonlarına sahip olduğunu göstermiştir. Kültürdeki düz kas hücrelerinde adiponektin; trombosit türevi büyüme faktörü, heparin bağlayıcı epidermal büyüme faktörü benzeri büyüme faktörü (HB-EGF), temel fibroblastik büyüme faktörü ve epidermal büyüme faktörü gibi çeşitli büyüme faktörleri ile sağlanan DNA sentezini yavaşlatmıştır (118).

Adiponektin, endotel hücrelerinde in vitro intrasellüler adhezyon molekülü-1, endotel hücresi adhezyon molekülü-1 ve E-selektin ekspresyonunu da baskılamakta, TNF alfa ile uyarılan insan aortik endotel hücrelerinde monositlerin yapışmasını da önlemektedir (118,113,124). Bu adipozit türevi proteinin son zamanlarda miyelomonositik progenitörlerin proliferasyonu yanı sıra fagositik aktivite ve makrofajlar tarafından TNF alfa üretimi üzerinde inhibitör etkisi olduğu bildirilmiştir

(124). Ayrıca bu durum, myelomonogenik hücre dizilerinde apoptozu indükleyebilir (124).

Makino ve ark, 230 OUAS tanısı olan hastayı hafif, orta, ağır olarak gruplandırmış ve ağır OUAS grubunda daha fazla HT saptamışlardır (125). Açlık kan şekeri (AKŞ), insülin direnci, açlık insülin seviyelerini ağır OUAS grubunda daha yüksek bulmuşlardır. İnsülin direncinin sadece BKİ ile değil AHI, minimum oksijen saturasyonu ile de korele olduğu saptanmış ve insülin direncinin, OUAS'da metabolik sendromun kilit noktası olduğu kanısına varılmıştır. Aynı çalışmada serum adiponektin düzeylerinin insülin direnci ile korele olmasından dolayı adiponektin seviyelerinin OUAS'da insülin direncinin bağımsız bir göstergesi olabileceği düşünülmüştür (125). Fontbonne ve ark'nun yapmış olduğu bir çalışmada insülin direncinin KV hastalık risk faktörü olduğu ortaya konulmuştur (126). İnsülin direnci, dislipidemi, obezite, diyabetes mellitus ve HT ile ilişkilidir. Adiponektin ile ilgili yapılan deneysel çalışmalarda, β -oksidasyon ve enerji katabolizmasında rol alan genlerin üretimini artırarak, periferik dokuda insülin reseptör ve insülin reseptör substrat-1 düzeylerini artırarak ve glukoneogenezde rol alan maddelerin düzeylerini azaltarak insülin sensitivitesini artırdığı ortaya konulmuştur (89). İnsülin direnci, hiperinsülinemi ile birlikte bulunmaktadır. Hiperinsülinemi ise sempatik sinir sistemi aktivitesini artırmakta, artmış sempatik aktivitenin ise adiponektin gen ekspresyonunu azalttığı bildirilmektedir.

Adiponektin, AMPK fosforilasyonu ve aktivasyonu aracılığıyla vücut ağırlığının kontrolünde ve yakıt homeostazında rol oynamaktadır (68,89). Hayvan modellerinde obez farelerde, adiponektin enjeksiyonu ile yağ asidi oksidasyonu ve glukoz geri alımının uyarılarak, kiloda önemli miktarlarda ve sürekli olan bir azalma sağlandığı gösterilmiştir (85).

Adiponektinin diyetle bağlı obezitenin erken safhasında henüz küçük adipositler aktifken arttığı, adipositlerin hipertrofik hale geldiği uzun süreli obezite durumunda ve Tip 2 diyabette ise azaldığı bildirilmiştir (79,81,87,88). İnsülin dirençli lipoatrofik sıçanlarda tek başına adiponektin veya leptinin fizyolojik dozlarda verilmesi insülin

direncini kısmen düzeltirken, her iki hormonun kombine verilmesiyle insülin direnci tamamen normale dönmektedir (89).

Adiponektin düzeylerinin vücut yağ oranı, bel kalça oranı ve intraabdominal yağ miktarıyla negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (90,97). Karaciğerde adiponektin, insülin duyarlılığını arttırarak, non-esterifiye yağ asidi çıkışını azaltır, yağ asidi oksidasyonunu artırır ve karaciğerde glukoneogenezi de inhibe ederek glukoz üretimini azaltır (95,96). Çizgili kasda ise glukoz kullanımını ve yağ asidi oksidasyonunu uyarır. Glukoz klirensini arttırarak plazma glukoz düzeylerinde düşmeye yol açar. Dolayısıyla adiponektin, insülin duyarlılığını artırıcı etkiye sahiptir (79,89).

Serum adiponektin düzeylerinin açlık plazma insülin konsantrasyonu, açlık glukoz konsantrasyonu, glukoz tolerans testinin 2. saatindeki glukoz konsantrasyonu, sistolik ve diyastolik kan basıncı, total ve düşük molekül ağırlıklı (LDL) kolesterol, trigliserid ve ürik asid düzeyleriyle negatif, insülin duyarlılığı ve yüksek molekül ağırlıklı kolesterol (HDL) konsantrasyonlarıyla pozitif korelasyon gösterdiği bazı çalışmalarda ortaya konulmuştur (91-93). Çalışmamızda ise, serum adiponektin düzeyleri ile söz konusu parametreler arasında anlamlı bir korelasyonun gösterilmemiş olması, çalışma popülasyonumuzun sınırlı sayıda olmasından kaynaklanabilir. Obstrüktif uyku apne sendromunda, metabolik değişiklikler noktürnal arteriyel oksijen saturasyonu ile korele olup hastalığın şiddeti arttıkça artmaktadır. Bu mekanizma OUAS'nun obeziteye bakılmaksızın tek başına insülin direncine sebep olabileceğini göstermektedir (125). Çalışma grubumuzda, özellikle ağır OUAS grubunda AKŞ'de anlamlı yükselme olduğu gözlemlendi.

Diyabetiklerde ve KAH olanlarda adiponektin düzeyleri daha düşük bulunmuştur (84,92). Üstelik, diyabetik olup da KAH bulunan olguların adiponektin düzeyleri, diyabetik olup da KAH olmayan olgulardan daha düşük saptanmıştır (92). Hipoadiponektinemiyle Tip 2 diyabet gelişimi arasında bir ilişki de gösterilmiştir (97,98).

Azalmış adiponektin düzeyleri obezite, Tip 2 diyabet ve KAH'nı predikte eder (118). Diyabet gelişiminden önce adiponektin düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir

(99). Tip 2 diyabetik bireylerin birinci derece akrabalarında da plazma düzeyleri normal olmakla beraber yağ dokusunda adiponektin mRNA ekspresyonunun kontrol grubuna göre daha düşük olduğu gösterilmiştir.

Daha önceki çalışmalarda uyku esnasında meydana gelen hipoksi, hiperkapni, intratorasik basınç değişikliklerinin esansiyel hipertansiyonu olan hastaların % 22 ile 48 arasında gözleendiği ve OUAS'da HT prevalansının % 50 olduğu gözlenmiştir (127). Lavie ve ark, uyku apne sendromu şiddetinin (AHI) yaş, cinsiyet ve BKİ'den bağımsız olarak sistolik ve diyastolik kan basıncı seviyelerini öngördüğünü rapor etmişlerdir (59). Çalışmamızda, hasta ve kontroller arasında hipertansiyon sıklığı açısından anlamlı bir fark saptanmamış olmasına karşın; OUAS hastalarında sistolik kan basıncı, kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksekti. Çalışmamızın sınırlı sayıda popülasyon içermesi, randomize olmaması önemli bir kısıtlamadır.

Adiponektinin aktif türü olan yüksek moleküler ağırlıklı (YMA) türü, intraselüler adiponektinin büyük kısmını oluşturmaktadır ve glukoz ile lipid metabolizmasında total adiponektine göre daha etkin rol oynamaktadır (76). Inoue ve ark, 149 kişide yaptıkları bir çalışmada, azalmış YMA adiponektin düzeylerinin vazospastik anjina pektoris, stabil anjina pektoris ve miyokard infarktüsü ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (128). Anılan çalışmada, çok damar KAH olanlarda, tek damar hastalarına göre YMA adiponektin düzeylerinin daha da düşük olduğu ve azalmış YMA adiponektin düzeylerinin DM, insülin direnci, yüksek duyarlıklı CRP ile birlikte kardiyovasküler olaylar için öngördürücü olduğu gösterilmiştir (128). Çalışmamızda ise, adiponektinin serumdaki düzeyleri ölçülmüş, moleküler formları değerlendirilmemiştir. Ancak, çalışmamızda OUAS hastalarında, kontrollere göre total adiponektin düzeylerinin azalmış olması, YMA adiponektin düzeylerinin de azalmış olabileceğini akla getirmektedir.

Çalışmamız, serum adiponektin düzeylerinin, gelişebilecek yeni kardiyovasküler olaylar üzerine etkilerinin araştırılmasını, amaç ve yöntem olarak içermemektedir. Çalışmamızın kısıtlaması olan bu durum için, deneysel çalışmaların yanı sıra randomize, ileriye dönük uzun dönem çalışmalara da gereksinim olduğu açıktır. Çalışmamızın bir diğer kısıtlaması ise, serum adiponektin düzeyleri ile yaş,

cinsiyet, BKİ, hipertansiyon ve DM arasında çoklu değişken analizin yapılmamış olmasıdır. Çalışmamızda yaş ile serum adiponektin düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamış olmasına karşın, serum adiponektin düzeylerinin yaştan etkilendiği ve yaş ile pozitif bir ilişki gösterdiği bilinmektedir (129). Aralarında anlamlı bir fark olmasa da çalışma grubumuzdaki OUAS hastaları (51.6 yaş), kontrol grubundan (48.3 yaş) daha yaşlı idi. Dolayısıyla daha yaşlı grupta artması beklenen serum adiponektin düzeylerinin OUAS hastalarında azalmış olması dikkat çekicidir ve bu durum OUAS ile ilişkilidir. Ayrıca hasta ve kontrol grupları arasında BKİ, DM, HT ve sigara içiciliği açısından anlamlı bir farkın saptanmamış olması, serum adiponektin düzeylerindeki azalmanın OUAS'na bağlı olduğunu desteklemektedir.

Sonuç olarak, obstrüktif uyku apne sendromu hastalarında serum adiponektin düzeyleri anlamlı olarak azalmaktadır ve bu azalma, ağır OUAS hastalarında daha belirgindir. Serum adiponektin düzeyleri, arteriyel oksijen saturasyonları ve hastalığın şiddetini yansıtan AHİ ile ilişkilidir.

SONUÇ

Obstrüktif uyku apne hastalarında serum adiponektin düzeyleri anlamlı olarak azalmaktadır ve bu azalma, ağır OUAS hastalarında daha belirgindir. Serum adiponektin düzeyleri, arteriyel oksijen satürasyonları ve hastalığın şiddetini yansıtan AHI ile ilişkilidir. Obstrüktif uyku apne sendromu hastalarında, gelişebilecek kardiyovasküler olayları öngörmeye serum adiponektin düzeyleri; hipertansiyon, obezite, diyabet, metabolik sendrom ve dislipidemi gibi belli başlı kardiyovasküler risk faktörlerine ilave, yeni bir belirteç olabilir.

Serum adiponektin düzeylerinin en belirgin olarak ağır OUAS grubunda azalmış olması, bu hastalarda görülen noktürnal hipoksemi ve aşırı sempatik aktivasyonun sonucu olabilir. Nitekim, serum adiponektin düzeylerinin arteriyel oksijen satürasyonu ile anlamlı olarak pozitif korelasyon göstermesi bu savı desteklemektedir. Obstrüktif uyku apne sendromu hastalarında serum adiponektin düzeylerinde azalmanın önlenmesi ya da bir artışın sağlanması, belki de bu hastalarda ileride gelişebilecek kardiyovasküler olayları önleyebilecek ya da azaltabilecektir. Bunun için ileriye dönük randomize büyük çalışmalara gereksinim olduğu açıktır. Obstrüktif uyku apne sendromu hastalarında kardiyovasküler risklerin değerlendirilmesinde, serum adiponektin düzeylerinin de analiz edilmesi, belki de ileride kılavuzlarda yer alabilecektir.

ÖZET

OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU HASTALARINDA SERUM ADİPONEKTİN DÜZEYLERİ İLE KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Esmâ ÖZTÜRK

Amaç: Obstrüktif uyku apne sendromunun (OUAS) en önemli morbidite ve mortalite nedeni kardiyovasküler olaylardır. Son yıllarda obezite, hipertansiyon ve koroner arter hastalığında serum adiponektin düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. Bu çalışmada, OUAS hastalarında serum adiponektin düzeylerinin ve hastalığın şiddeti (apne-hipopne indeksi: AHİ) arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Polisomnografik tanı 62 OUAS hastası (39 erkek, 23 kadın) çalışmaya alındı. Hastalar AHİ değerlerine göre hafif (AHİ:5-14.9), orta (AHİ:15-29.9) ve ağır (AHİ \geq 30) olarak üç gruba ayrıldı. Kontrol grubunu ise, AHİ değeri $<$ 5 olan 32 kişi (23 erkek, 9 kadın) oluşturdu. Hasta ve kontrollerde serum adiponektin düzeyleri ELISA yöntemiyle analiz edildi ve ayrıca açlık kan şekeri (AKŞ), total kolesterol (TK), trigliserid (TG), yüksek molekül ağırlıklı (HDL) kolesterol ve düşük molekül ağırlıklı (LDL) kolesterol düzeyleri çalışıldı ve sonuçlar gruplar arasında karşılaştırıldı. Serum adiponektin düzeylerinin AHİ ve oksijen saturasyonları ile korelasyonlarının analizinde Pearson korelasyon testi uygulandı.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı (51,6 \pm 10,7 yıl) ve beden kitle indeksi (32,9 \pm 6.0 kg/m²), kontrol grubuna (48,3 \pm 10,8 yıl ve 31,3 \pm 5,6 kg/m²) göre anlamlı bir fark oluşturmadı (p>0.05). Hasta ve kontrol grupları arasında hipertansiyonu ve diyabeti olanlar ile sigara içenlerin sayısı açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Serum TK, TG ve HDL kolesterol düzeyleri, hasta ve kontroller arasında anlamlı bir fark oluşturmazken; serum adiponektin düzeyleri, hasta grubunda (3,0 \pm 3,4 μ g/dl), kontrol grubuna (5,2 \pm 5,2 μ g/dl) göre anlamlı olarak daha düşüktü (p=0.01). Serum adiponektin düzeyleri, kontrol grubu ile OUAS'un her bir alt grubu arasında anlamlı bir fark oluşturdu. Serum adiponektin düzeyleri, AHİ ile anlamlı negatif bir korelasyon

gösterirken ($r = -0.221$, $p=0.03$); minimum ve ortalama oksijen satürasyonları ile anlamlı olarak pozitif korelasyonlar gösterdi ($r = 0.213$, $p=0.04$ ve $r = 0.205$, $p=0.05$).

Sonuç: Obstrüktif uyku apne hastalarında serum adiponektin düzeyleri anlamlı olarak azalmaktadır ve bu azalma, ağır OUAS hastalarında daha belirgindir. Serum adiponektin düzeyleri, arteriyel oksijen satürasyonları ve hastalığın şiddetini yansıtan AHİ ile ilişkilidir.

Anahtar kelimeler: Obstrüktif uyku apne sendromu, adiponektin, kardiyovasküler risk.

ABSTRACT

EVALUATION OF SERUM ADIPONECTIN LEVEL AND CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN THE PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA

Dr Esma ÖZTÜRK

Aim: Cardiovascular morbidity and mortality are the most important cardiovascular complications of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). Recently, it was shown that plasma adiponectin level is low in obesity, hypertension and the coronary artery diseases. In this study, evaluation of the relation between serum adiponectin level and the severity of illness (apnea-hypopnea index: AHI) in OSAS patients is aimed.

Method: 62 OSAS (39 males, 23 females) patients with polysomnographic diagnosis were taken into the study. Patients were grouped in three groups as mild (AHI: 5-14.9), moderate (AHI: 15-29.9) and severe OSAS (AHI \geq 30) according to AHI. In case, control group was composed of 32 patients (23 males, 9 females) with AHI $<$ 5. Serum adiponectin levels were analysed with ELISA method and also plasma fasting glucose levels, total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were analysed in both patients and controls, then all the results have been compared between the groups. Pearson correlation test was used for the correlation between serum adiponectin level, AHI and oxygen saturation.

Results: There was no significant difference in mean age ($51,6 \pm 10,7$ year) and body mass index ($32,9 \pm 6,0$ kg/m²) of patients and controls ($48,3 \pm 10,8$ year ve $31,3 \pm 5,6$ kg/m²) ($p > 0,05$). It was not found any significant difference between the patients and controls in the numbers of hypertensives and diabetics and smokers. While serum TC, TG and HDL cholesterol levels were not significantly different in both groups, serum adiponectin levels in patient group ($3,0 \pm 3,4$ μ g/dl) were significantly lower than in the control group ($5,2 \pm 5,2$ μ g/dl) ($p = 0,01$). Serum adiponectin levels were significantly different between all subgroups of OSAS and the control group. While serum adiponectin levels showed significant negative correlation with AHI ($r = -0,221$,

p=0.03), it showed significant positive correlation with the minimum and mean oxygen saturations ($r = 0.213$, $p=0.04$ and $r = 0.205$, $p=0.05$).

Conclusion: Serum adiponectin level was significantly low in patients with obstructive sleep apnea syndrome and this low level was more significant in the severe OSAS patients. Serum adiponecin level is related with the arterial oxygen saturations and the AHI which reflects severity of the illness.

Key words: Obstructive sleep apnea syndrome, adiponectin, cardiovascular risk

KAYNAKLAR

- 1- Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Ann Rev Med* 1976; 27: 465 – 484.
- 2- Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230-1235.
- 3- Köktürk O, Tatlıcıoğlu O, Kemaloğlu Y, Fırat H, Çetin N. Habitüel horlaması olan olgularda obstrüktif sleep apne sedromu prevalansı. *Tüberküloz ve Toraks* 1997; 45: 7-11.
- 4- Parish JM, Somers VK. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 1036-1046.
- 5- Lattimore JD, Celermajer DS, Wilcow I. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1429-1437.
- 6- Peker Y, Hedner J, Norum Jeanette, Kraiczi H, Carlson J. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 159-165.
- 7- Doherty LS, Kiely JL, Swan V, Mc Nicholas WT. Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular outcomes in sleep apnea syndrome. *Chest* 2005; 127: 2076-2084.
- 8- Dursunoglu N, Dursunoglu D. Obstructive sleep apnea syndrome, endothelial dysfunction and coronary atherosclerosis. *Tuberk Toraks* 2005; 53: 299-306.
- 9- Dursunoglu D, Dursunoglu N. Cardiovascular diseases in obstructive sleep apnea. *Tuberk Toraks* 2006; 54: 382-396.

- 10- Dursunoğlu D. Uyku apne ve kardiyovasküler hastalıklar. İstanbul 2009.
- 11- Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet* 1990; 336: 261-264.
- 12- Dursunoglu N, Dursunoglu D, Özkurt S, Tanriverdi H, Evrengül H, Kiter G. Severe sleep apnea syndrome diagnosed with acute myocardial infarction. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2007; 15: 3-6.
- 13- Naughton MT. The link between obstructive sleep apnea and heart failure: underappreciated opportunity for treatment. *Curr Cardiol Rep* 2005; 7: 211-215.
- 14- Javaheri S. Sleep Disorders in Systolic Heart Failure: A Prospective study of 100 male patients. The Final Report. *International Journal of Cardiology* 2006; 106: 21-28.
- 15- Dursunoglu D, Dursunoglu N, Evrengül H, S. Özkurt, Ö. Kuru, M. Kılıç, F. Fişekçi. Impact of obstructive sleep apnea on left ventricular mass and global function. *Eur Respir J* 2005; 26: 283-288.
- 16- Dursunoglu N, Dursunoglu D, Kılıç M. Impact of obstructive sleep apnea on right ventricular global function: sleep apnea and myocardial performance index *Respiration* 2005; 72: 278-284.
- 17- Dursunoglu D, Dursunoglu N, Evrengül H, et al. QT interval dispersion in obstructive sleep apnea syndrome patients without hypertension. *Eur Respir J* 2005; 25: 677-681.
- 18- Hoffstein V, Mateika S. Cardiac arrhythmias, snoring and sleep apnea. *Chest* 1994; 106: 466-71.
- 19- Palomaki H, Partinen M, Erkinjuntti I, Kaste M. Snoring, sleep apnea syndrome and stroke. *Neurology* 1992; 42: 75-82.

20- Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. JAMA 2000 ; 283: 1829-1836.

21- Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. N Engl J Med 2000; 342: 1378-1384.

22- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al.. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure and National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003; 289: 2560-2572.

23- Mansfield D, Naughton MT. Obstructive sleep apnoea, congestive heart failure and cardiovascular disease. Heart Lung and Circulation 2005; 14: 2-7.

24- Libby P. Inflammation in atherosclerosis. Nature 2002; 420: 868-874.

25- Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. N Eng J Med 2000; 342: 836-843.

26- Carlson JT, Rangemark C, Hedner JA. Attenuated endothelium dependent vascular relaxation in patients with sleep apnea. J Hypertens 1996; 14: 577-584.

27- Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Okamoto Y, Kuriyama H, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin, Circulation 1999; 100: 2473--2476.

- 28- Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease, *Circ Res* 2005; 96: 939–949.
- 29- Chen H, Montagnani M, Funahashi T, Shimomura I, Quon M.J. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells, *J Biol Chem* 2003; 78: 45021–45026.
- 30- Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kamawato T, Matsumoto S, Ouchi N, et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 85–89.
- 31- Salmenniemi U, Ruotsalainen E, Pihlajamaki J, Ilkka Vauhkonen I, Kainulainen S, Punnonen K, et al. Multiple abnormalities in glucose and energy metabolism and coordinated changes in levels of adiponectin, cytokines, and adhesion molecules in subjects with metabolic syndrome. *Circulation* 2004; 110: 3842–3848.
- 32- Sheng T, Yang K. Adiponectin and its association with insulin resistance and type 2 diabetes. *J Genet Genomics* 2008; 35: 321-326.
- 33- Meoli AL, Casey KR, Clark RW, Coleman JA, Fayle RW, Troell RJ et al. Hypopnea in sleep-disordered breathing in adults. *Clinical Practice Review Committee. Sleep* 2001; 24: 469-470.
- 34- İtil O. Uyku bozuklukları sınıflaması ve tanımlar. *Toraks Derneği Okulu Merkezi Kurslar* 2002; Ankara.
- 35- Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları. *Toraks Derneği Okulu Merkezi Kurslar* 2007; Ankara.

- 36- Lindberg E, Elmasry A, Gislason T, Janson C, Bengtsson H, Hetta J, et al. Evaluation of sleep apnea syndrome in sleepy snorers. *Am J of Resp Crit Care Med* 1999; 159: 2024-2027.
- 37- Fogel RB, Malhotra A, White DP. Sleep. 2: Pathophysiology of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax* 2004; 59: 159-163.
- 38- Palmer LJ, Redline S. Genomic approaches to understanding obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol* 2003; 135: 187-205.
- 39- Alzafer S, Çuhadaroğlu Ç, Tülek B, Aydemir N, Erelel M, Erkan F. Uyku Apne/Hipopne Sendromu Genetik İlişkisi: HLA Doku Grubu Analizi. *Solunum* 2003; 5: 54-58.
- 40- Alam I, Lewis K, Stephens J.W, Baxter J. N. Obesity, metabolic syndrome and sleep apnoea: All pro-inflammatory states. *Obesity Reviews* 2006; 8: 119-127.
- 41- Salvador J, Iriarte J, Silva C, Gomez Ambrosi J, Diez Caballero A, Frühbeck G. The Obstructive sleep apnoea syndrome in obesity: A conspirator in the shadow. *Rev Med Univ Navara* 2004; 48: 55-62.
- 42- Deegan PC, McNicholas WT. Pathophysiology of obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 1995; 8: 1161-1178.
- 43- Dursunoglu N. Effects of menopause on obstructive sleep apnea. *Tub Toraks* 2009; 57: 109-114.
- 44- Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995; 96: 1897-1904.
- 45- Zwillich CW. Sleep apnoea and autonomic function. *Thorax* 1998; 53: 20-24.

- 46- Hedner J, Wilcox I, Laks L, Grunstein RR, Sullivan CE. A specific and potent pressor effect of hypoxia in patients with sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1240-1245.
- 47- Xie A, Skatrud JB, Crabtree DC, Puleo DS, Goodman BM, Morgan BJ. Neurocirculatory consequences of intermittent asphyxia in humans. *J Appl Physiol* 2000; 89: 1333-1339.
- 48- Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis 2004; 109: 27-32.
- 49- Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, Haynes WG, Winnicki M, Accurso V, et al. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2000; 102: 2607-2610.
- 50- Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 934-939.
- 51- Schulz R, Schmidt D, Blum A, Lopes-Ribeiro X, Lücke C, Mayer K, et al. Decreased plasma levels of nitric oxide derivatives in obstructive sleep apnoea: Response to CPAP therapy. *Thorax* 2000; 55: 1046-1051.
- 52- Kokturk O, Ciftci UT, Mollarecep E, Ciftci B. Elevated C-reactive protein levels and increased cardiovascular risk in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Int Herat J* 2005; 46: 801-809.
- 53- Lavie L, Hefetz A, Luboshitzky R, Lavie P. Plasma levels of nitric oxide and L-Arginine in sleep apnea patients: Effects of nCPAP treatment. *J Mol Neurosci* 2003; 21: 57-64.
- 54- Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, Oda N, Minoguchi H, Yoshino G, et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive

sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation* 2003; 107: 1129-1134.

55- Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara T, Accurso V, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002; 105: 2462-2464.

56- Phillips BG, Narkiewicz K, Pesek CA, Haynes WG, Dyken ME, Somers VK. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. *J Hypertens* 1999; 17: 61-66.

57- Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA* 2000; 283: 1829-1836.

58- Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342: 1378-1384.

59- Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnea syndrome as a risk factor for hypertension: Population study. *BMJ* 2000; 320: 479-482.

60- Dursunoğlu N, Dursunoğlu D. Obstrüktif uyku apne sendromu günümüzde sistemik hipertansiyon için tanımlanabilir bir risk faktörüdür. *MN Krd Der* 2005; 2: 139-143.

61- Dyken ML, Somers VK, Yamada T, Ren ZY, Zimmerman MB. Investigating the relationship between stroke and obstructive sleep apnea. *Stroke* 1996; 27: 401-407.

62- Hedner J, Ejsnell H, Caidahl K. Left ventricular hypertrophy independent of hypertension in patients with obstructive sleep apnea. *J Hypertens* 1990; 8: 941-946.

- 63- Gula LJ, Krahn AD, Skanes C, Yee R, Klein GJ. Clinical relevance of arrhythmias during sleep: Guidance for clinicians. *Heart* 2004; 90: 347-352.
- 64- Harbison J, O'Reilly P, McNicholas WT. Cardiac rhythm disturbances in the obstructive sleep apnea syndrome: Effects of nasal continuous positive airway pressure therapy. *Chest* 2000; 118: 591-595.
- 65- Roux F, D'Ambrosio C, Mohsenin V. Sleep-related breathing disorders and cardiovascular disease. *Am J Med* 2000; 108: 396-402.
- 66- Hamilton GS, Solin P, Naughton MT. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Intern Med J* 2004; 34: 420-426.
- 67- Mooe T, Gullsbj S, Rabben T, Erksso P. Sleep disordered breathing: a novel predictor of atrial fibrillation after coronary bypass surgery. *Coron Artery Dis* 1996; 7: 475-478.
- 68- Sanner BM, Konermann M, Sturm A, Müller HJ, Zidek W. Right ventricular dysfunction in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 1997; 10: 2079-2083.
- 69- Alchanatis M, Tourkhoriti G, Kakouros S, Kosmas E, Podaras S, Jordanoglou JB. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea: the effect of continuous positive airway pressure on pulmonary hemodynamics. *Respiration* 2001; 68: 566-572.
- 70- Dursunoglu N, Dursunoglu D, Ozkurt S, Gur S, Özalp G, Evyapan F. Effects of CPAP on right ventricular myocardial performance index in obstructive sleep apnea patients without hypertension. *Respir Res* 2006; 6: 22-30.
- 71- Fischer AQ, Chaudhary BA, Taormina MA, Akhtar B. Intracranial hemodynamics in sleep apnea. *Chest* 1992; 102: 1402-1406.

- 72- Bassetti C, Aldrich MS. Sleep apnea in acute cerebrovascular diseases: final report on 128 patients. *Sleep* 1999; 22: 217-223.
- 73- Marler JR, Price TR, Clark GL, Muller JE, Robertson T, Mohr JP, et al. Morning increase in onset of ischemic stroke. *Stroke* 1989; 20: 473-476.
- 74- Kaneko Y, Hajek VE, Zivanovic V, Raboud J, Bradley TD. Relationship of sleep apnea to functional capacity and length of hospitalization following stroke. *Sleep* 2003; 26: 761-762.
- 75- Valsamakis G, McTernan PG, Chetty R, Daghiri NA, Field A, Hanif W, et al. Modest weight loss and reduction in waist circumference after medical treatment are associated with favorable changes in serum adipocytokines. *Metabolism* 2004; 53: 430-434.
- 76- Han SH, Quon MJ, Kim J, Koh KK. Adiponectin and cardiovascular disease. *JACC* 2007; 49: 531-538.
- 77- Lin Y, Rajala MW, Berger JP, Moller DE, Barzilai N, Scherer PE. Hyperglycemia-induced production of acute phase reactants in adipose tissue. *J Biol Chem* 2001; 276: 42077-42083.
- 78- Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocrine Reviews* 2005; 26: 439-451.
- 79- Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, Ebbets-Reed D, Erickson MR, Yen FT, et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 2005-2010.
- 80- Shapiro L, Scherer PE. The crystal structure of a complement-1q family protein suggests an evolutionary link to tumor necrosis factor. *Curr Biol* 1998; 8: 335-338.

- 81- Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257: 79-83.
- 82- Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003; 423: 762-769.
- 83- Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, Maeda N, Kuriyama H, Nagaretani H, et al. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes* 2002; 51: 2734-2741.
- 84- Dyck JRB. The ischemic heart: Starving to stimulate the adiponectin-AMPK signaling axis. *Circulation* 2007; 116: 2779 – 2781.
- 85- Mora S, Pessin JE. An adipocentric view of signaling and intracellular trafficking. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18: 345-346.
- 86- Abbasi F, Chu JW, Lamendola C, McLaughlin T, Hayden J, Reaven GM, et al. Discrimination between obesity and insulin resistance in the relationship with adiponectin. *Diabetes* 2004; 53: 585-590.
- 87- Li J, Yu X, Pan W, Unger RH. Gene expression profile of rat adipose tissue at the onset of high-fat-diet obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 282: 1334-1341.
- 88- Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 1996; 271: 10697-10703.
- 89- Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med* 2001; 7: 941-946.

- 90- Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, Carr DB, Sinha MK, Boyko EJ, et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: Evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 2003; 46: 459-469.
- 91- Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type2 diabetes: Close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1930-1935.
- 92- Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1595-1599.
- 93- Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, Tomita M, Taniyama M, Matsubara K, et al. Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population. *Clin Sci (Lond)* 2002; 103: 137-142.
- 94- Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nishida M, Kumada M, et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* 2003; 107: 671-674.
- 95- Xu A, Wang Y, Keshaw H, Xu LY, Lam KS, Cooper GJ. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J Clin Invest* 2003; 112: 91-100.
- 96- Wang Y, Xu A, Knight C, Xu LY, Cooper GJ. Hydroxylation and glycosylation of the four conserved lysine residues in the collagenous domain of adiponectin. Potential role in the modulation of its insulin-sensitizing activity. *J Biol Chem* 2002; 277: 19521-19529.

- 97- Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, Matsuzawa Y, Tanaka S, Tataranni PA, et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet* 2002; 360: 57-58.
- 98- Spranger J, Kroke A, Mohlig M, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H, et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2003; 361: 226-228.
- 99- Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, Ortmeier HK, Arita Y, Hansen BC, et al. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes* 2001; 50: 1126-1133.
- 100- Yang WS, Jeng CY, Wu TJ, Tanaka S, Funahashi T, Matsuzawa Y, et al. Synthetic peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, rosiglitazone, increases plasma levels of adiponectin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002; 25: 376-380.
- 101-Tsatsanis C, Zacharioudaki V, Androulidaki A, Dermitzaki E, Charalampopoulos I, Minas V, et al. Adiponectin induces TNF-alpha and IL-6 in macrophages and promotes tolerance to itself and other pro-inflammatory stimuli. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 335: 1254-1263.
- 102- Chasson AL, Ferber AR, Fry MJ, Grigg-Dambarger M, Hartse MK, Hurwitz DT, et al. The indications for polysomnography and related procedures. An American Sleep Disorders Association Review. *Sleep* 1997; 20: 423-487.
- 103- Bonnet M, Carley D, Carskadom M, Easton P, Guilleminault C, Harper R, et al. EEG arousals: Scoring rules and examples: A preliminary report from the sleep disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. *Sleep* 1992;15:173-184.

- 104- The report of 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.
- 105- Carlson JT, Hedner JA, Ejsnell H, Peterson LE. High prevalence of hypertension in sleep apnea patients independent of obesity. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 72-77.
- 106- Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea and hypertension in large community based study. *JAMA* 2000; 283: 1829-1836.
- 107- Zhang XL, Yin KS, Wang H, Su S. Serum Adiponectin Levels in Adult Male Patients with Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome. *Respiration* 2006; 73: 73-77.
- 108- Kanbay A, Kokturk O, Ciftci TU, Tavit Y. Comparison of serum adiponectin and tumor necrosis factor-alpha levels between patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration* 2008; 76: 324-330.
- 109- Masserini B, Morpurgo PS, Donadio F, Baldessari C, Bossi R, Beck-Peccoz P, et al. Reduced levels of adiponectin in sleep apnea syndrome. *J Endocrinol Invest* 2006; 29: 700-705.
- 110- Tokuda F, Sando Y, Matsui H, Koike H, Yokoyama T. Serum levels of adipocytokines, adiponectin and leptin, in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Inter Med* 2008; 47: 1843-1849.
- 111- Nakagawa Y, Kishida K, Kihara S, Sonoda M, Hirata A, Yasui A, et al. Nocturnal reduction in circulating adiponectin concentrations related to hypoxic stress in severe obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 294: 778-784.

- 112- Göksoy H, Dursunoğlu D, Öztürk M, Rota S. Serum adiponektin düzeyleri ile anjiyogramda koroner lezyon ciddiyeti arasındaki ilişki. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2009; 37: 241-245.
- 113- Kazumi T, Kawaguchi A, Sakai K, Hirano T & Yoshino G. Young men with high-normal blood pressure have lower serum adiponectin, smaller LDL size, and higher elevated heart rate than that with optimal blood pressure. *Diabetes Care* 2002; 25: 971-976.
- 114- Dincer HE, O'Neill W. Deleterious effects of sleep-disordered breathing on the heart and vascular system. *Respiration* 2006; 73: 124-130.
- 115- Elmasry A, Janson C, Lindberg E, Gislason T, Tageldin MA, Boman G. The role of habituel snoring and obesity in development of diabetes: a 10-year follow-up study in male population. *J Intern Med* 2000; 248: 13-20.
- 116- Lam JCM, Xu A, Tam S, Khong P, Yao TJ, Lam DCL, et al. Hypoadiponectinemia is related to sympathetic activation and severity of obstructive sleep apnea. *Sleep* 2008; 31: 1721-1727.
- 117- Kistorp C, Faber J, Galatius S, Gustafsson F, Frystyk J, Flyvbjerg A, et al. Plasma adiponectin, body mass index and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2005; 112: 1756-1762.
- 118- Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 2001; 103: 1057-1063.
- 119- Kunihiro M, Hiroshi Y, Koji T, Keiko W, Rei O, Takefuji S, et al. Comparison of circulating adiponectin and proinflammatory markers regarding their association with metabolic syndrome in Japanese men. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol* 2006; 26: 871-876.

120- Gotsman I, Stabholz A, Planer D, Pugatsch T, Lapidus L, Novikov Y, et al. Serum cytokine tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 associated with the severity of coronary artery disease: indicators of an active inflammatory burden? *Isr Med Assoc J* 2008; 10: 529-530.

121- Fasshauer M, Kralisch S, Klier M, Lossner U, Bluer M, Klein J, et al. Adiponectin gene expression and secretion is inhibited by interleukin-6 in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 301: 1045-1050.

122- Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R. Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 290: 1084-1089.

123- Rotter V, Nagaev I, Smith U. Interleukin-6 (IL-6) Induces Insulin Resistance in 3T3-L1 Adipocytes and Is, Like IL-8 and Tumor Necrosis Factor-alpha, Overexpressed in Human Fat Cells from Insulin-resistant Subjects. *Diabetes* 2002; 278: 45777-45784.

124- Frühbeck G, Gomez-Ambrosi J, Muruzabal FJ, Burrell MA. The adipocyte : a model for integration of endocrine and metabolic signalling in energy metabolism regulation. *Am J Physical Endocrine Metal* 2001; 280: 827-884.

125- Makino S, Handa H, Suzukawa K, Fujiwara M, Nakamura M, Muraoka S, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome, plasma adiponectin levels and insulin resistance. *Clin Endocrinol* 2006; 64: 12-19.

126- Fontbonne A, Charles MA, Thibuit N, Richard JL, Claude JR, Warner JM, et al. Hyperinsulinaemia as a predictor of coronary heart disease mortality in a healthy population: the Paris Prospective Study, 15-year follow-up. *Diabetologia* 1991; 34: 356-361.

127- Lindberg E, Janson C, Gislason T, Svardsudd K, Hetta J, Boman G. Snoring and hypertension: a 10 year follow-up. *Eur Respir J* 1998; 11: 884-889.

128- Inoue T, Kotooka N, Morooka T, Komoda H, Uchida T, Aso Y, et al. High molecular weight adiponectin as a predictor of long-term clinical outcome in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2007;100: 569-574.

129- Patel JV, Abraheem A, Dotsenko O, Creamer J, Gunning M, Hughes EA, et al. Circulating serum adiponectin levels in patients with coronary artery disease: relationship to atherosclerotic burden and cardiac function. *J Intern Med* 2008; 264: 593-598.