

UYKU APNE SENDROMU VE ENDOKRİNOLOJİ

Sleep Apne Syndrome and Endocrinology

Elif TURAN, Yalçın ARAL

ÖZET

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), uyku esnasında solunum durması sonucu oluşan yaygın görülen bir hastalıktır. Uykuda oluşan solunum bozuklukları neticesinde vücutta çeşitli metabolik değişiklikler de meydana gelmektedir. Ayrıca bazı metabolik bozukluklar da uykuda solunum bozukluğu oluşumunu kolaylaştırmaktadır. Bu sebeple OUAS ile endokrinolojik, kardiyovasküler ve pulmoner bazı hastalıklar zaman zaman birliktelik göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: *Obstrüktif uyku apne sendromu; Obezite; Glukoz intoleransı; Hipotiroidi.*

ABSTRACT

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a common disease that occurs as a result of respiratory pause during sleep. As a result of sleep related breathing disorders, various metabolic changes occur in the body. In addition; some metabolic disorders also facilitate sleep disordered breathing. For this reason, endocrinological, cardiovascular and pulmonary diseases occasionally coexist with OSAS.

Keywords: *OSAS; Obesity; Glucose intolerance; Hypothyroidism*

Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları- Endokrinoloji Anabilim Dalı, Yozgat

Elif TURAN, Dr. Öğr. Üyesi
Yalçın ARAL, Prof. Dr.

İletişim:

Dr. Öğr. Üyesi Elif TURAN,
Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları-Endokrinoloji Anabilim Dalı, Adnan Menderes Bulvarı
No: 44, 66200, Yozgat
Tel: +90 555 2804182
e-mail:
drelifturan@hotmail.com

Geliş tarihi/Received:25.12.2017
Kabul tarihi/Accepted:27.03.2018

Bozok Tıp Derg 2018;8(Özel Sayı):53-7
Bozok Med J 2018;8(Özel Sayı):53-7

Bu çalışma Üniversitemizin **13 Mayıs 2017** tarihinde düzenlediği **Uyku Sempozyumu**'nda sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

GİRİŞ

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), uyku sırasında tekrarlayan apne atakları veya hipopne sonucunda hipoksemi ve hiperkapni ile karakterize yaygın bir hastalıktır. OUAS'ın endokrinoloji açısından önemi mevcuttur. Bazı endokrin ve metabolik hastalıklarda (obezite, akromegali, hipotiroidi) yüksek oranda OUAS görülme sıklığı mevcut ve altta yatan endokrin bozukluğun tedavisi ile OUAS tedavi olmaktadır.

OUAS'ın hormonal akslar üzerindeki etkileri:

OUAS'ın hormonal aks üzerinde farklı sonuçları olabilir. Farklı derecelerde hipogonadizmin OUAS ile ilişkisi tespit edilmiştir (1, 2). Pituitar-gonadal akstaki bu bozulma ilerleyen yaş ve obeziteden bağımsız olarak hipoksinin derecesi ve solunum bozukluğu ile bağlantılıdır (3). Erkek hastalarda hipogonadizm CPAP ile düzelebilir (4). OUAS, kadın hastalarda düşük serum östrojen ve progesteron düzeyleri ve sonuçta bozulmuş over fonksiyonu ile ilişkidir (5). OUAS'da hipoksi ve uyku bölünmelerinin aktive ettiği sempatik deşarj ile renin anjiyotensin aldesteron sistem aracılığıyla hipertansiyon gelişebilmektedir. OUAS'da obezite ile tek başına açıklanamayan Kortikotropin Salgılatıcı Hormona karşı aşırı derecede ACTH yanıtı vardır (4, 6). Tiroid fonksiyonları üzerine herhangi değişiklik tespit edilmemiştir (6).

Obezite ve OUAS:

Obezitenin majör komplikasyonlarından birisi OUAS'dır. Ciddi obezitesi olan hastalarda OUAS prevalansı %55-100 arasında değişmektedir (7, 8). Boyun çapının genişliği ve santral obezite OUAS ile ilişkili gözlenmektedir. Boyun çevresindeki yağ kalınlığı ekstraluminal basınç artışına, hava yolu obstrüksiyonunun artışına neden olmakta ve obstrüktif apneler şiddetlenmektedir (9). Normal kilodaki popülasyonla karşılaştırıldığında OUAS'ın kilolu ve obez olan popülasyonda belirgin olarak arttığı tespit edilmiştir (10). Morbid obez hastalarda (VKİ>40) büyük abdominal volüm, diafragma hareketlerinin kısıtlanması ve göğüs kompliyansının azalması nedeniyle akciğer perfüzyonunda azalma meydana gelir (11). Supin pozisyonda akciğer parankimi normal olsa bile hastalarda karbondioksit retansiyonu ve hipoksi sonucunda hipoventilasyon daha şiddetli olur. Supin

pozisyonundaki bu duruma obezite hipoventilasyon sendromu denir (12). OUAS'lı hastalarda yapılan çalışmalar normal kilolu hastalarda çoğunlukla hafif, kilolu hastalarda çoğunlukla orta, obez hastalarda ise çoğunlukla şiddetli OUAS tespit edilmiştir (10). Kilo artışı ile birlikte değişik yerlerdeki obstrüksiyonun şiddetinde artış ile hastalığın şiddetinde de artış meydana gelmektedir. Metabolik sendrom OUAS'lı hastalarda 9 kat fazla görülmektedir. Proinflamatuvar sitokinler IL-6 ve TNF obeziteden bağımsız olarak kardiovasküler sonuçları kötüleştirir (13).

Leptin enerji homeostazında rolü olan bir peptittir. Plazma leptin düzeyleri, yağ dokusu depolarının büyüklüğü ile yakından ilişkili bulunmuştur. Obezitede leptin etkisi uzun süredir bilinmektedir. OUAS'lı hastalarda leptin seviyeleri yaş ve VKİ eşit gruplarda daha yüksek bulunmuştur (14). Hayvan deney çalışmalarında leptinin solunum kontrol mekanizmaları üzerine etkili olabileceği desteklenmiştir (14).

Diyabetes mellitus, bozulmuş glikoz metabolizması ve OUAS

Epidemiolojik çalışmalarda obeziteden bağımsız olarak OUAS ciddiyeti ile Tip 2 diyabetes mellitus riski artmaktadır (15, 16). Bu durum iki şekilde açıklanabilir; ilki OUAS glikoz toleransını etkileyebilir, diğeri ise diyabetes mellitus'da otonom nöropati nedeniyle uyku sırasında nefes kontrolünü bozarak OUAS'a neden olabilir. İnsülin direnci ile ilgili veriler OUAS'da çelişkilidir. OUAS'ın kendisinin, obeziteden (özellikle visseral yağ dokusu) bağımsız olarak, bireylerde diyabet yatkınlığı oluşturduğu net değildir. Bazı çalışmalarda CPAP tedavisi ile etki gözlenirken (17), farklı çalışmada CPAP ile insülin direnci veya glikolize hemoglobin üzerine etki bulunmamıştır (18). OUAS uyku bölünmeleriyle birlikte total uyku süresinde azalma ile ilişkilidir. Hatta nefes alma bozukluğu dışında uyku bozukluğunun da glikoz metabolizmasını etkilediği bazı çalışmalarca desteklenmektedir (19, 20). Ayrıca uyku süresindeki kısıtlanma iştah üzerine de etkilidir (21). Uyku parçalanmaları, sempatik sinir aktivasyonu ile de glikoz metabolizması bozukluğu ile ilişkilendirilebilir (22).

Akromegali ve OUAS

Uykudaki solunum bozuklukları (basit horlamadan

ağır OUAS'a kadar) araştırmalara göre akromegali hastalarının çoğunu etkiler (23, 24). Polisomnografi ile değerlendirilen, prospektif veya retrospektif olan bu çalışmalarda, aktif hastalığı olan hastaların ortalama % 69'unda uykuda solunum bozukluğu bulunmuştur. GH ve IGF-1 düzeyinin vücuttaki somatik etkileri deri, kemik, kıkırdak, bağ dokularında ve diğer epitelyal dokularında büyümenin uyarılması akromegalinin iyi bilinen bir özelliğidir. GH/IGF-1'in santral solunum merkezine direkt etkiyle solunum kontrolünün bozulması (solunum instabilitesi) ve artmış hormon düzeylerinin, santral apnelerin gelişimine katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Ancak santral apneden daha sıkça yumuşak doku değişikliği nedeniyle solunum mukozası ve üst solunum yolu yumuşak dokularında hipertrofi ve makroglossi tıkaçıcı tipte uyku apne sendromu gelişmesine neden olur. Diğer faktörler ise kilo fazlalığı, obezite, sıkça birliktelik gösteren santral veya primer hipotiroidi ve son olarak farengial kaslardaki değişen nöromusküler kontrolün de rolü olduğu düşünülmektedir. Medikal veya cerrahi yolla akromegali tedavisi sonrasında hastanın OUAS bulgularında düzelme görüldüğü çalışmalarda tespit edilmiştir (23, 25).

Cushing sendromu ve OUAS

Uzun süreli glukokortikoid fazlalığı, aydede yüzü, sentripedal obezite, hipertansiyon, çabuk yorulma, amenore, hirsutismus, kolay zedelenme, stria, kaslarda zayıflama, osteoporoz gibi belirti ve bulgulardan oluşan sendroma Cushing sendromu adı verilir. Sentripedal yağ birikimi aynı zamanda parafaringeal boşluklar, yüz ve gövde dahil boynu da kapsar. İskelet kaslarındaki zayıflık üst solunum yollarının stabilitesine katkıda bulunan genioid ve genioglossal kasların aktivitesini azaltabilir. Tüm bu özellikler Cushing sendromlu hastalarda OUAS patogenezi ile ilişkilidir (26).

Hormon Eksiklikleri ve OUAS

1) Hipotiroidi

Hipotiroidizm ve OUAS genel popülasyonda sık görülmekte ve klinik örtüşme göstermektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda hipotiroidi tanısı olan hastalarda OUAS prevalansı %25-35 arasında tespit edilmiştir (27, 28). Türkiye'de Karakaş ve arkadaşlarının (29) 93 OSAS'lı olguyu kapsayan çalışmasında hipotiroidi

oranı %5,4, Güven ve arkadaşlarının (30) 111 olguluk çalışmasında ise %4,5 olarak bildirilmiştir. Hipotiroidi ile birlikte santral apne de görülebilir. Hipotiroidide OUAS'ın ana patofizyolojik belirleyicisi, deri ve yumuşak dokuda mukopolisakaritlerin birikimine bağlı farens daralması gibi gözükme (31). Hastanın hipotiroid olmasına bakılmaksızın, büyük guatrların varlığı da farinkste oklüzyon ve OUAS bulgularına katkıda bulunabilir (32). Hipotiroidizm için replasman tedavisi hastaların çoğunda OUAS'ı tedavi etmiştir (33, 34). Hastalar obez değilse tedaviden beklenen etki fazla, obez ise OUAS'ın düzelme oranı düşük olabilir (35).

2) Hipogonadizm, androjen tedavisi ve OUAS

Genel popülasyonda, düşük testosteron düzeyleri, 65 yaş üstü erkeklerde uyku apnesi ve uyku bozuklukları riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur ve bu durum daha çok obezite etkisiyle ilişkilendirilmiştir (36). Yapılan kesitsel bir çalışmada OUAS'lı olan erkeklerde şiddetli hipoksi, yaş ve obeziteden bağımsız olarak serbest ve total testosteron düzeyleri düşüklüğü ile ilişkili bulunmuş, CPAP tedavisi ile testosteron düzeylerinde artış gözlenmiştir (37). Mekanizma açık olmamakla birlikte uyku yoksunluğunun hipotalamo-hipofizer aks üzerine etkisi ile ilişkilendirilmiştir. Prospektif çalışmalarda hipogonad erkeklerde androjen tedavisi uyku apne gelişimini tetiklediği veya şiddetini arttırdığı gözlenmiştir (38, 39).

3) GH eksikliği ve replasman tedavisi

OUAS'lı hastalarının herhangi bir GH eksikliği nedeni olmaksızın GH seviyeleri düşüktür (37). GH salgısı çoğunlukla uyku sırasında oluşur ve gece döngüsü GH pulslarının % 70'i yavaş dalga uykuya ilişkilidir (40, 41). OUAS'da, GH sekresyon azalması sadece obezite nedeniyle değil, düşük yavaş dalgalarda azalmayla oluşan uyku parçalanması nedeniyle de oluşur (42). GH replasman tedavisinin OUAS üzerinde farklı etkileri gösterilmiştir; az sayıda hastada tedaviden sonra OUAS düzeliyor, bazı hastalarda ise tedavi sırasında OUAS gelişmiştir, hastaların genelinde ise değişiklik olmadığı rapor edilmiştir (43). Açıkçası, OUAS ve GH eksikliği veya tedavisi arasındaki muhtemel ilişki hakkında kesin sonuçlar çıkarmadan önce daha fazla veriye ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Bazı endokrin ve metabolik durumlar OUAS ile ilişkilidir. Bazı nadir durumlarda altta yatan endokrin bozukluğun tedavisi ile tamamen düzelebilir. Farengial duvarların geri dönüşlü kalınlaşması nedeniyle OUAS gelişebilen hipotiroidi ve akromegali bu hastalıklardandır. Bununla birlikte, geri dönüşümsüz iskelet kusurları ve/veya obezite mevcutsa, endokrin bozukluğun tedavisine rağmen OUAS düzelmeyebilir.

REFERANSLAR

1. Luboshitzky R, Aviv A, Hefetz A, Herer P, Shen-Orr Z, Lavie L, et al. Decreased pituitary-gonadal secretion in men with obstructive sleep apnea. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002 Jul;87(7):3394-8.
2. Penev PD. Association between sleep and morning testosterone levels in older men. *Sleep*. 2007 Apr;30(4):427-32.
3. Gambineri A, Pelusi C, Pasquali R. Testosterone levels in obese male patients with obstructive sleep apnea syndrome: relation to oxygen desaturation, body weight, fat distribution and the metabolic parameters. *Journal of endocrinological investigation*. 2003 Jun;26(6):493-8.
4. Meston N, Davies RJ, Mullins R, Jenkinson C, Wass JA, Stradling JR. Endocrine effects of nasal continuous positive airway pressure in male patients with obstructive sleep apnoea. *Journal of internal medicine*. 2003 Nov;254(5):447-54.
5. Netzer NC, Eliasson AH, Strohl KP. Women with sleep apnea have lower levels of sex hormones. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*. 2003 Mar;7(1):25-9.
6. Lanfranco F, Gianotti L, Pivetti S, Navone F, Rossetto R, Tassone F, et al. Obese patients with obstructive sleep apnoea syndrome show a peculiar alteration of the corticotroph but not of the thyrotroph and lactotroph function. *Clinical endocrinology*. 2004 Jan;60(1):41-8.
7. Frey WC, Pilcher J. Obstructive sleep-related breathing disorders in patients evaluated for bariatric surgery. *Obesity surgery*. 2003 Oct;13(5):676-83.
8. O'Keeffe T, Patterson EJ. Evidence supporting routine polysomnography before bariatric surgery. *Obesity surgery*. 2004 Jan;14(1):23-6.
9. Schwartz AR, Patil SP, Laffan AM, Polotsky V, Schneider H, Smith PL. Obesity and obstructive sleep apnea: pathogenic mechanisms and therapeutic approaches. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2008 Feb 15;5(2):185-92.
10. Dacal Quintas R, Tumbreiro Novoa M, Alves Perez MT, Santalla Martinez ML, Acuna Fernandez A, Marcos Velazquez P. Obstructive sleep apnea in normal weight patients: characteristics and comparison with overweight and obese patients. *Archivos de bronconeumologia*. 2013 Dec;49(12):513-7.
11. Piper AJ, Grunstein RR. Obesity hypoventilation syndrome: mechanisms and management. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011 Feb 1;183(3):292-8.
12. Lin CC, Tsan KW, Chen PJ. The relationship between sleep apnea syndrome and hypothyroidism. *Chest*. 1992 Dec;102(6):1663-7.
13. Vgontzas AN. Does obesity play a major role in the pathogenesis of sleep apnoea and its associated manifestations via inflammation, visceral adiposity, and insulin resistance? *Archives of physiology and biochemistry*. 2008 Oct;114(4):211-23.
14. Imayama I, Prasad B. Role of Leptin in Obstructive Sleep Apnea. *Annals of the American Thoracic Society*. 2017 Nov;14(11):1607-21.
15. Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, Young T. Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005 Dec 15;172(12):1590-5.
16. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *American journal of epidemiology*. 2004 Sep 15;160(6):521-30.
17. Chin K, Shimizu K, Nakamura T, Narai N, Masuzaki H, Ogawa Y, et al. Changes in intra-abdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome following nasal continuous positive airway pressure therapy. *Circulation*. 1999 Aug 17;100(7):706-12.
18. West SD, Nicoll DJ, Wallace TM, Matthews DR, Stradling JR. Effect of CPAP on insulin resistance and HbA1c in men with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes. *Thorax*. 2007 Nov;62(11):969-74.
19. Tasali E, Mokhlesi B, Van Cauter E. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: interacting epidemics. *Chest*. 2008 Feb;133(2):496-506.
20. Tasali E, Leproult R, Ehrmann DA, Van Cauter E. Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008 Jan 22;105(3):1044-9.
21. Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Cauter E. Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Annals of internal medicine*. 2004 Dec 7;141(11):846-50.
22. Tiemeier H, Pelzer E, Jonck L, Moller HJ, Rao ML. Plasma catecholamines and selective slow wave sleep deprivation. *Neuropsychobiology*. 2002;45(2):81-6.
23. Davi MV, Dalle Carbonare L, Giustina A, Ferrari M, Frigo A, Lo Cascio V, et al. Sleep apnoea syndrome is highly prevalent in acromegaly and only partially reversible after biochemical control of the disease. *European journal of endocrinology*. 2008 Nov;159(5):533-40.
24. Weiss V, Sonka K, Pretl M, Dostalova S, Klozar J, Rambousek P, et al. Prevalence of the sleep apnea syndrome in acromegaly population. *Journal of endocrinological investigation*. 2000 Sep;23(8):515-9.
25. van Haute FR, Taboada GF, Correa LL, Lima GA, Fontes R, Riello AP, et al. Prevalence of sleep apnea and metabolic abnormalities in patients with acromegaly and analysis of cephalometric parameters by magnetic resonance imaging. *European journal of endocrinology*. 2008 Apr;158(4):459-65.
26. Bottini P, Tantucci C. Sleep apnea syndrome in endocrine diseases. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2003 May-Jun;70(3):320-7.
27. Grunstein RR, Sullivan CE. Sleep apnea and hypothyroidism:

mechanisms and management. The American journal of medicine. 1988 Dec;85(6):775-9.

28. Rajagopal KR, Abbrecht PH, Derderian SS, Pickett C, Hofeldt F, Tellis CJ, et al. Obstructive sleep apnea in hypothyroidism. Annals of internal medicine. 1984 Oct;101(4):491-4.

29. Karakaş MS, Altekin RE, Bakır AO, Er A, Özbek SC, Yanıkoğlu A, et al. Obstrüktif Uyku Sendromu Olan Hastalarda Hipotiroidi Taraması Yapılmalı mı? Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi. 2011;18(4).

30. Güven F, Çiftçi B, Aydoğdu M. Obstrüktif uyku apne sendromu şüphesi olan olgularda hipotiroidi taraması yapılmalı mı. Türk Toraks Derneği VIII Yıllık Kongre. 2009;27.

31. Devdhar M, Ousman YH, Burman KD. Hypothyroidism. Endocrinology and metabolism clinics of North America. 2007 Sep;36(3):595-615.

32. Deegan PC, McNamara VM, Morgan WE. Goitre: a cause of obstructive sleep apnoea in euthyroid patients. The European respiratory journal. 1997 Feb;10(2):500-2.

33. Jha A, Sharma SK, Tandon N, Lakshmy R, Kadiravan T, Handa KK, et al. Thyroxine replacement therapy reverses sleep-disordered breathing in patients with primary hypothyroidism. Sleep medicine. 2006 Jan;7(1):55-61.

34. Skjoldt NM, Atkar R, Easton PA. Screening for hypothyroidism in sleep apnea. American journal of respiratory and critical care medicine. 1999 Aug;160(2):732-5.

35. Grunstein R. Obstructive sleep apnea syndrome and hypothyroidism. Chest. 1994 Apr;105(4):1296-7.

36. Barrett-Connor E, Dam TT, Stone K, Harrison SL, Redline S, Orwoll E. The association of testosterone levels with overall sleep quality, sleep architecture, and sleep-disordered breathing. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2008 Jul;93(7):2602-9.

37. Grunstein RR, Handelsman DJ, Lawrence SJ, Blackwell C, Caterston ID, Sullivan CE. Neuroendocrine dysfunction in sleep apnea: reversal by continuous positive airways pressure therapy. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1989 Feb;68(2):352-8.

38. Calof OM, Singh AB, Lee ML, Kenny AM, Urban RJ, Tenover JL, et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences. 2005 Nov;60(11):1451-7.

39. Liu PY, Swerdloff RS, Veldhuis JD. Clinical review 171: The rationale, efficacy and safety of androgen therapy in older men: future research and current practice recommendations. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2004 Oct;89(10):4789-96.

40. Van Cauter E, Caufriez A, Kerkhofs M, Van Onderbergen A, Thorner MO, Copinschi G. Sleep, awakenings, and insulin-like growth factor-I modulate the growth hormone (GH) secretory response to GH-releasing hormone. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1992 Jun;74(6):1451-9.

41. Van Cauter E, Kerkhofs M, Caufriez A, Van Onderbergen A, Thorner MO, Copinschi G. A quantitative estimation of growth hormone secretion in normal man: reproducibility and relation to sleep and time of day. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1992 Jun;74(6):1441-50.

42. Issa FG, Sullivan CE. The immediate effects of nasal continuous positive airway pressure treatment on sleep pattern in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Electroencephalography and clinical neurophysiology. 1986 Jan;63(1):10-7.

43. Attal P, Chanson P. Endocrine aspects of obstructive sleep apnea. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2010 Feb;95(2):483-95.