

## Tıkayıcı uyku apnesi sendromlu hastaların serum adiponektin düzeylerinin değerlendirilmesi

### Evaluation of serum adiponectin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome

Dr. Esmâ Öztürk, Dr. Neşe Dursunoğlu, Dr. Dursun Dursunoğlu,<sup>#</sup> Dr. Sibel Özkurt, Dr. Simin Rota\*

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,

<sup>#</sup>Kardiyoloji Anabilim Dalı, \*Biyokimya Anabilim Dalı, Denizli

#### ÖZET

**Amaç:** Serum adiponektin düzeylerinin obezite, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı olan hastalarda daha düşük olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda tıkayıcı uyku apnesi sendromunda (TUAS) serum adiponektin düzeyleri ve hastalığın şiddeti ile bu düzeylerin ilişkisi değerlendirildi.

**Çalışma planı:** Polisomnografik yöntemle tanı konan TUAS'lı 62 hasta (39 erkek, 23 kadın) ve 32 olguluk kontrol (23 erkek, 9 kadın) grubunda serum adiponektin düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçüldü. Hastalar apne hipopne indeksine (AHI) göre hafif (AHI: 5-14), orta (AHI: 15-29) ve ağır (AHI  $\geq$ 30) TUAS olarak sınıflandırıldı. Kontrol grubu AHI  $<$ 5 olarak tanımlandı. Açlık kan şekeri (AKŞ), total kolesterol (TK), trigliserid (TG), yüksek (HDL) ve düşük (LDL) molekül ağırlıklı kolesterol ölçümleri yapıldı ve sonuçlar gruplar arasında karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Hastaların ortalama yaşı (51.6 $\pm$ 10.7 yıl) ve beden kütle indeksi (32.9 $\pm$ 6.0 kg/m<sup>2</sup>), kontrol grubuna (48.3 $\pm$ 10.8 yıl ve 31.3 $\pm$ 5.6 kg/m<sup>2</sup>) göre anlamlı bir fark oluşturmadı (p>0.05). Hasta ve kontrol grupları arasında hipertansiyonu ve diyabeti olanlar ile sigara içenlerin sayısı açısından da anlamlı bir fark saptanmadı. Serum TK, TG ve HDL kolesterol düzeyleri, hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark oluşturmazken; serum adiponektin düzeyleri, hasta grubunda (3.0 $\pm$ 3.4  $\mu$ g/dl), kontrol grubuna (5.2 $\pm$ 5.2  $\mu$ g/dl) göre anlamlı olarak daha düşüktü (p=0.01). Serum adiponektin düzeyleri, AHI ile anlamlı negatif korelasyon, (r=-0.221, p=0.03); minimum ve ortalama oksijen satürasyonları ile anlamlı olarak pozitif korelasyon gösterdi (r=0.213, p=0.04 ve r=0.205, p=0.05).

**Sonuç:** TUAS'lı hastalarda, özellikle ağır TUAS grubunda, serum adiponektin düzeyleri anlamlı olarak azalmaktadır. Serum adiponektin düzeyleri, TUAS şiddeti ve arteriyel oksijen satürasyonları ile ilişkili bulunmuştur.

#### ABSTRACT

**Objectives:** Serum adiponectin levels have been found to be lower in patients with obesity, hypertension, and coronary artery diseases. In this study, we aimed to evaluate serum adiponectin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and to correlate these levels with the severity of OSAS.

**Study design:** In 62 OSAS patients (39 males, 23 females) and 32 controls (23 males, 9 females) determined by polysomnography, serum adiponectin levels were analyzed by the ELISA method. Patients were classified as having either mild (apnea hypopnea index, AHI: 5-14), moderate (AHI: 15-29) or severe (AHI  $\geq$ 30) OSAS, and controls were defined as AHI  $<$ 5. Plasma fasting glucose, total cholesterol (TC), triglyceride (TG), and high (HDL-C) and low (LDL-C) density lipoprotein cholesterol levels were analyzed, and the results were compared between the groups.

**Results:** There was no significant difference in mean age (51.6 $\pm$ 10.7 years for patients, 48.3 $\pm$ 10.8 years for controls) or body mass index (32.9 $\pm$ 6.0 kg/m<sup>2</sup> for patients, 31.3 $\pm$ 5.6 kg/m<sup>2</sup> for controls, p>0.05) in our study population. There was no significant difference in the number of hypertensive, diabetics, or smokers between the patients and controls. While serum TC, TG, and HDL cholesterol levels were not significantly different between two groups, the serum adiponectin levels of patients (3.0 $\pm$ 3.4  $\mu$ g/dl) were significantly lower than those of the controls (5.2 $\pm$ 5.2  $\mu$ g/dl, p=0.01). While serum adiponectin levels showed a significantly negative correlation with AHI (r=-0.221, p=0.03), there was a significantly positive correlation with minimum and mean oxygen saturations (r=0.213, p=0.04 and r=0.205, p=0.05).

**Conclusion:** Serum adiponectin levels were significantly lower in patients with OSAS, especially for those in the severe OSAS group. Serum adiponectin levels are related to the severity of OSAS and arterial oxygen saturation.

Geliş tarihi: 10.05.2010 Kabul tarihi: 18.06.2012

Yazışma adresi: Dr. Neşe Dursunoğlu. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Kınıklı Kampüsü 20200 Denizli.

Tel: +90 258 - 444 07 28 e-mail: ndursunoglu@yahoo.com

© 2012 Türk Kardiyoloji Derneği

Tıkayıcı uyku apnesi sendromu (TUAS) fizyopatolojisinde endotel disfonksiyonunun önemli rol oynadığı metabolik sendrom (MBS), tip 2 diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT) ve koroner arter hastalığına (KAH) sıklıkla eşlik edebilmekte,<sup>[1-7]</sup> ayrıca uzun dönemde kardiyovasküler (KV) komplikasyonlara neden olabilmekte ve mortalite ile morbiditeyi artırmaktadır.<sup>[8,9]</sup> TUAS için en belirgin risk faktörleri obezite ve erkek cinsiyet olurken genetik faktörler, geniş boyun çevresi, sigara, alkol ve sedatif kullanımı da diğer risk faktörlerini oluşturmaktadır.<sup>[1-4]</sup> Koroner ateroskleroz için başlıca risk faktörleri ise ileri yaş, erkek cinsiyet, HT, DM, dislipidemi, obezite ve sigara kullanımındır.

Adipoz doku kaynaklı biyolojik aktif bir peptid olan adiponektinin, fizyolojik rolü tam ortaya konulmamış olmakla birlikte, KV risk faktörleri ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir. Son yıllarda endotel hücreleri ile makrofajlarda antiaterojenik ve antiinflamatuar etkilerinin olduğu gösterilmiştir.<sup>[10-12]</sup> Bazı çalışmalarda, adiponektinin serum düzeyinin KAH, DM ve MBS varlığında azalmış olduğu bildirilmiş<sup>[13-17]</sup> ve sağlıklı bireylerde serum adiponektin düzeyinin normal hatta yüksek olmasının, KV hastalıklarının ve komplikasyonların ortaya çıkmasını engelleyebileceği ileri sürülmüştür.<sup>[18]</sup>

Bu çalışmada, KV risk faktörleri ve serum adiponektin düzeyleri, değişik TUAS gruplarında değerlendirilerek, TUAS şiddeti ile adiponektin düzeyleri arasında ilişkisi olup olmadığı araştırıldı.

## HASTALAR VE YÖNTEM

Hastanemiz uyku polikliniğine horlama, gündüz uyuklama ve tanıklı apne yakınmaları ile başvuran ve polisomnografileri yapılmış olan 122 hasta (yaş aralığı 28-74) değerlendirildi. Olguların öyküsü alındı, fizik muayeneleri yapıldı, 12 derivasyonlu istirahat EKG'leri çekildi, ekokardiyografik tetkikleri yapıldı. İskemik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı, kronik kalp yetersizliği, kor pulmonale veya kronik böbrek yetersizliği olan 28 hasta çalışma dışı bırakıldı.

Polisomnografik tetkik, tek kişilik, sessiz, karanlık, ısı kontrollü bir odada, refakatsiz olarak Compu-medics P Series Sleep system kullanılarak yapıldı.<sup>[19]</sup> Elektroensefalografi (EEG), elektrookülografi (EOG), çene elektromiyografisi (EMG), ağız ve burun hava akımı ölçümü (nazal-oral 'thermistor' ve nazal kanül kullanılarak) yapıldı. Toraks ve abdomen hareketleri

değerlendirildi. Arteriyel oksijen satürasyonu (pulse oksimetre cihazı ile) ve EKG kayıtları alındı.<sup>[19,20]</sup> 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 uyanma hipopne olarak tanımlandı.<sup>[21]</sup> Uykuda görülen apne ve hipopne sayılarının toplamının saat olarak uyku süresine bölünmesi ile elde edilen oran apne-hipopne indeksi (AHİ) olarak adlandırıldı. AHİ  $\geq 5$  olanlar uyku apnesi olarak değerlendirildi. AHİ  $< 5$  olanlarda ise uyku apnesi dışlandı.<sup>[21]</sup> Tıkayıcı uyku apnesi sendromu tanısı konmuş olan 62 hasta (39 erkek ve 23 kadın) ile AHİ  $< 5$  olan (basit horlamalı) 32 olgulu kontrol (23 erkek, 9 kadın) grubu çalışmaya alındı. Hastalar AHİ değerlerine göre hafif (AHİ 5-14), orta (AHİ 15-29), ağır (AHİ  $\geq 30$ ) TUAS olarak 3 gruba ayrıldı.

Çalışma popülasyonunun 12 saatlik açlık sonrası venöz kanında açlık kan şekeri (AKŞ), total kolesterol (TK) trigliserid (TG), düşük (LDL) ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol tetkikleri ile diğer rutin biyokimyasal analizleri yapıldı. Adiponektin için venöz kan örnekleri alınarak 4000 rpm 7 dakika santrifüj edildi ve elde edilen serum örnekleri godelelere ayrılıp -20 °C'de laboratuvar koşullarında bekletildi. Adiponektin düzeyleri Elisa yöntemi (Adiponektin ELISA BioVendor, BioVendor lab. Medicine, Inc., Czech Rep) ile ölçüldü.

Tüm olgulardan bilgilendirilmiş onam formu alındı ve çalışmamız, hastanemiz yerel etik kurulu tarafından da onaylandı.

## İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz, "Statistical Package for Social Sciences version 15.0" (SPSS-15.0, for Windows vista) paket programı ile yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma, nitel değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Ölçümsel verilerin karşı-

### Kısaltmalar:

AHİ	Apne-hipopne indeksi
AKŞ	Açlık kan şekeri
BKİ	Beden kütle indeksi
DM	Diabetes mellitus
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
HT	Hipertansiyon
KAH	Koroner arter hastalığı
KV	Kardiyovasküler
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
MBS	Metabolik sendrom
TG	Trigliserid
TK	Total kolesterol
TUAS	Tıkayıcı uyku apnesi sendromu
YMA	Yüksek moleküler ağırlıklı

laştırılmasında, TUAS olan ve olmayan grupların değerlendirilmesinde Student's t-testi ve TUAS hasta gruplarının kendi içinde karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kontrol grubu ve TUAS hasta gruplarının ikili grup karşılaştırmalarında ise Mann-Whitney U-testi uygulandı. Nitel değişkenler ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Serum adiponektin düzeylerinin bazı parametreler ile korelasyonlarının analizinde ise Pearson korelasyon testi kullanıldı.  $P < 0.05$  olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### BULGULAR

Hasta ve kontrol gruplarının temel özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 1'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 kütle indeksi (BKİ), diyastolik kan basıncı değerleri, HT'si, diyabeti olan ve sigara içen olgu sayıları bakımından da anlamlı bir fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Ancak hasta grubunda sistolik kan basıncı, kontrollere göre anlam-

**Tablo 2. Tıkayıcı uyku apnesi sendromlu hastalar ile kontrol grubunda açlık kan şekeri, lipid düzeyleri ve serum adiponektin düzeylerinin değerlendirilmesi**

	Hasta (n=62)	Kontrol (n=32)	p
AKŞ (mg/dl)	111.2±24.7	100.7±17.7	<b>0.04</b>
TK (mg/dl)	202.5±40.0	217.7±32.3	AD
TG (mg/dl)	179.2±118.0	190.3±90.2	AD
HDL (mg/dl)	43.2±15.0	41.8±9.7	AD
LDL (mg/dl)	123.5±35.6	140±31.3	<b>0.02</b>
Adiponektin ( $\mu\text{g/dl}$ )	3.0±3.4	5.2 ± 5.2	<b>0.01</b>
(Min.-Maks.)	0.42 - 36.0	0.40 - 24.2	

AKŞ: Açlık kan şekeri; TK: Total kolesterol; TG: Trigliserid; HDL: Yüksek molekül ağırlıklı kolesterol; LDL: Düşük molekül ağırlıklı kolesterol; AD: Anlamlı değil.

lı olarak daha yüksekti ( $p=0.001$ ). Hastaların ortalama AHİ değerleri  $33.0 \pm 27.6$  idi (Tablo 1).

Serum adiponektin düzeyleri, TUAS grubunda ( $3.0 \pm 3.4 \mu\text{g/dl}$ ) kontrol grubuna ( $5.2 \pm 5.2 \mu\text{g/dl}$ ) göre

**Tablo 1. Tıkayıcı uyku apnesi sendromlu hastalar ve kontrol grubunda temel, polisomnografik özellikler ve kardiyovasküler riskin karşılaştırılması**

	Hasta grubu (n=62)			Kontrol grubu (n=32)			p
	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	
Cinsiyet							
Erkek	39	62		23	72		AD
Kadın	23	38		9	28		AD
Yaş			51.6±10.7			48.3±10.8	AD
Beden kütle indeksi ( $\text{kg/m}^2$ )			32.9±6			31.3± 5.6	AD
Sistolik kan basıncı (mmHg)			127.4±17.7			115.6±14.5	<b>0.001</b>
Diyastolik kan basın (mmHg)			80.8±11.6			78.5±12.7	AD
Hipertansiyon	24	39		12	38		AD
Diabetes mellitus	13	21		6	19		AD
Sigara içenler	18	29		6	19		AD
İlaç kullanımı							
Antihipertansif	24	39		12	38		AD
Statin	10	16		4	13		AD
Oral antidiyabetik	13	21		6	19		AD
Apne hipopne indeksi			33.0±27.6			1.8±1.4	-
SatO <sub>2</sub> (%)			90.3±5.3			94.6±1.9	-
Minimum SatO <sub>2</sub> (%)			76.3±9.9			87.0±5.6	-
Uyku zamanı (saat)			6.8±1.1			5.5±1.34	AD

SatO<sub>2</sub>: Ortalama oksijen satürasyonu; AD: Anlamlı değil.

**Tablo 3.** Tıkayıcı uyku apnesi sendromu alt grupları ile kontrol grubunun temel özellikler, uyku kaydı değişkenleri ve laboratuvar değerleri yönünden karşılaştırılması

	Kontrol AHI <5 (n=32)	Hafif TUAS AHI 5-14 (n=25)	Orta TUAS AHI 15-29 (n=12)	Ağır TUAS AHI ≥30 (n=25)	p*
Yaş (yıl)	49.4±10.2	48.8±10.6	58.7±8.6	50.0±11.7	AD
Beden kütle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	31.0±5.6	32.1±6.6	32.7±5.8	34.0±5.5	AD
Sistolik kan basıncı (mmHg)	116.0±14.5	124.4±19.0	129.2±16.2	129±17.7	<b>0.01</b>
Diastolik kan basıncı (mmHg)	78.5±12.7	79.0±11.0	84.2±15.0	81.2±10.5	AD
Apne hipopne indeksi	1.8±1.4	9.0±2.6	23.4±4.6	61.6±20.4	<b>0.0001</b>
SatO <sub>2</sub> (%)	94.6±1.9	94.0±2.0	90.6±3.8	86.6±5.8	<b>0.0001</b>
Minimum SatO <sub>2</sub> (%)	87.0±5.7	83.0±5.9	76.4±7.3	69.7±10.1	<b>0.0001</b>
Total kolesterol (mg/dL)	218.0±32.4	210.0±43.0	196.3±31.3	197.8±40.4	AD
Trigliserid (mg/dL)	193.0±90.2	189±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	123.0±27.0	AD
Açlık kan şekeri (mg/dL)	103.4±27.4	107.9±23.2	111.8±32.3	114.2±22.5	<b>0.03</b>
Adiponektin (µg/dl)	5.2±5.2	3.5±4.2	2.3±1.2	2.7±3.2	<b>0.01</b>
(Min.-Maks.)	0.40 - 24.2	0.42 - 15.8	0.56 - 36	0.58 - 28.1	

\*Tüm grupların karşılaştırmasına ait. TUAS: Tıkayıcı uyku apnesi sendromu; SatO<sub>2</sub>: Oksijen saturasyonu; HDL: Yüksek molekül ağırlıklı kolesterol; LDL: Düşük molekül ağırlıklı kolesterol; AD: Anlamli değil.

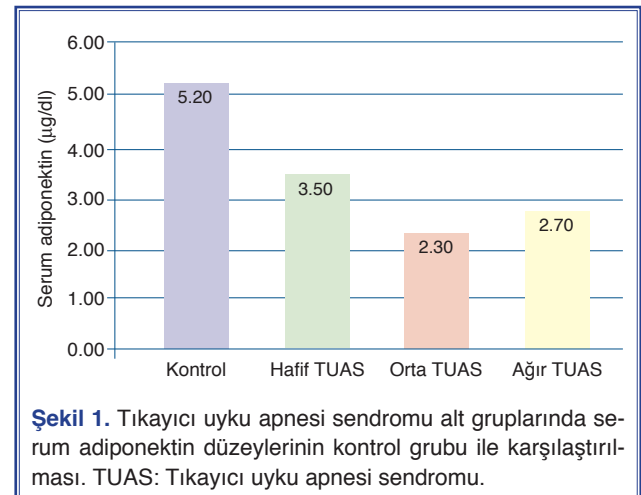
anlamli olarak daha düşüktü (p=0.01) (Tablo 2). Ayrıca TUAS'lı hastalar ile kontrol grubu arasında serum TK, TG ve HDL kolesterol düzeyleri yönünden anlamli bir fark görülmezken; LDL kolesterol değerleri hasta grubunda anlamli olarak daha düşüktü (Tablo 2). AKŞ değerleri ise hastalarda (111.2±24.7 mg/dl), kontrol grubuna (100.7±17.7 mg/dl) göre anlamli olarak yüksekti (p=0.04).

Tıkayıcı uyku apnesi sendromu alt grupları ile kontrol grubunun temel özellikler, uyku kaydı değişkenleri, laboratuvar değerleri yönünden karşılaştırılması Tablo 3'de gösterilmektedir. Tıkayıcı uyku apnesi sendromu alt grupları ile kontrol grubu arasında serum adiponektin düzeyleri anlamli olarak farklıydı (p=0.01) (Şekil 1 ve Tablo 3). Gruplar arasında ayrıca sistolik kan basıncı ve açlık kan şekeri değerleri açısından anlamli farklar vardı (p=0.01 ve p=0.03).

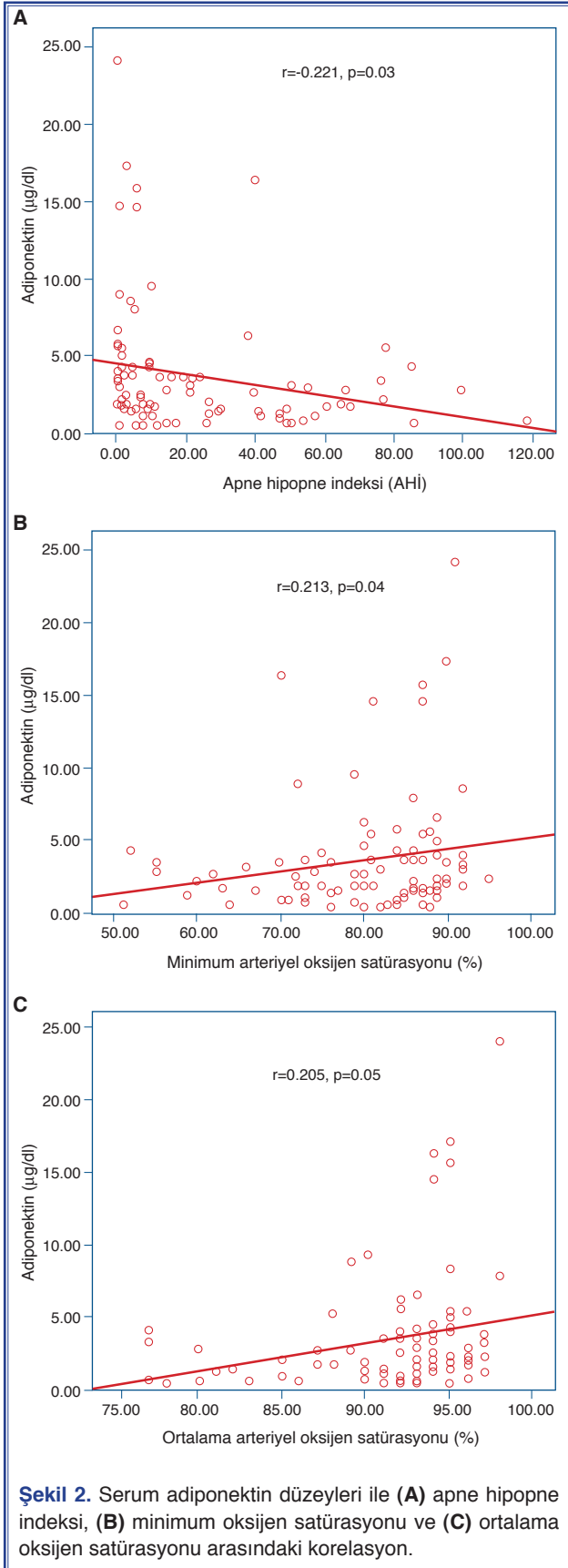
Serum adiponektin düzeyleri, sistolik kan basıncı ve açlık kan şekeri düzeyleri yönünden TUAS alt (hafif, orta, ağır) grupları arasında anlamli bir fark bulunmadı. Kontrol grubu ile TUAS'nin her bir alt grubu arasında bu parametrelerin tümünde anlamli fark vardı (kontrol/hafif TUAS, kontrol/orta TUAS ve kontrol/ağır TUAS karşılaştırmaları için sırasıyla p

değerleri: adiponektin için 0.03, 0.01 ve 0.007; sistolik kan basıncı için 0.04, 0.02 ve 0.003; kan şekeri için 0.04, 0.04 ve 0.004).

Çalışmamızda, serum adiponektin düzeyleri ile yaş, BKİ ve lipid parametreleri arasında anlamli bir korelasyon saptanmadı (p>0.05). Ancak serum adiponektin düzeyleri, AHI ile anlamli negatif bir korelasyon, (r= -0.221, p=0.03) (Şekil 2a); minimum ve ortalama oksijen saturasyonları ile anlamli olarak pozitif



**Şekil 1.** Tıkayıcı uyku apnesi sendromu alt gruplarında serum adiponektin düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması. TUAS: Tıkayıcı uyku apnesi sendromu.



korelasyonlar gösterdi ( $r=0.213, p=0.04$ ) (Şekil 2b), ( $r=0.205, p=0.05$ ) (Şekil 2c).

## TARTIŞMA

Son yıllarda yağ dokusundan salgılanan adiponektinin, kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>[12-17]</sup> TUAS'da uzun dönemde kardiyovasküler komplikasyonların gelişebileceği dikkate alınırsa,<sup>[1,8,9]</sup> bu hastalarda serum adiponektin düzeylerinin değerlendirilmesi ve arteriyel oksijen satürasyonları ve hastalığın şiddeti ile ilişkisinin olup olmadığının araştırılması önem taşımaktadır. Serum adiponektin düzeylerinin, kontrol grubuna göre, TUAS'lı hastalarda anlamlı olarak azalması ve hastalığın şiddetini yansıtan AHİ ile ilişkili bulunması, çalışmamızın temel sonucudur. Minimum ve ortalama serum adiponektin düzeylerinin, arteriyel oksijen satürasyonları ile pozitif korelasyon göstermesi de çalışmamızın diğer önemli bir sonucudur. Bir çalışmada, TUAS'lı hastalarda serum adiponektin düzeylerinin basit horlayanlara göre azalmış olduğu gösterilmiş ve TUAS'ın adiponektin düzeylerinde azalmaya neden olabileceği ileri sürülmüştür.<sup>[22]</sup> Kanbay ve ark.'nın<sup>[23]</sup> yaptıkları bir çalışmada, benzer şekilde adiponektin düzeyleri obeziteden bağımsız olarak TUAS grubunda belirgin olarak düşük saptanmıştır. Masserini ve ark.<sup>[24]</sup> tarafından yapılan bir diğer çalışmada, 46 obez hastadan oluşan TUAS grubu ile normal kilolu sağlıklı 37 olgulu kontrol grubu karşılaştırılmış ve serum adiponektin düzeyleri, BKİ ve insülin direncinden bağımsız olarak TUAS grubunda belirgin olarak düşük bulunmuştur. Ancak başka bir çalışmada, TUAS şiddeti (AHİ) ile serum leptin düzeyleri arasında pozitif bir ilişki saptanmasına karşın; serum adiponektin düzeyleri ile AHİ arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı gösterilmiş ve serum adiponektin düzeylerinin TUAS'dan bağımsız olarak regüle edildiği ileri sürülmüştür.<sup>[25]</sup>

*In vivo* ve *in vitro* olarak deneysel bir modelde Nagakawa ve ark.<sup>[26]</sup> tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, TUAS'lı hastalarda hipoksik stresin, serum adiponektin düzeylerinde anlamlı bir azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Bu çalışmada araştırmacılar, TUAS'lı hastaların serum adiponektin seviyesinde geceye ilişkin azalmanın kardiyovasküler olaylar için bir risk oluşturabileceğini ileri sürmüşlerdir.<sup>[26]</sup>

Tıkayıcı uyku apnesi sendromu, yaş, cinsiyet, obezite, sigara alışkanlığından bağımsız olarak kardiyovasküler

vasküler hastalıklar için bir risk faktörüdür.<sup>[8,27]</sup> Serum adiponektin düzeyleri ile anjiyografik olarak gösterilen koroner lezyon ciddiyeti arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışmada, koroner hastalarında serum adiponektin düzeylerinin azaldığı, koroner lezyonunun şiddeti arttıkça bu azalmanın daha belirgin olduğu gösterilmiş ve serum adiponektin düzeylerindeki azalmanın tek damar hastalığından ziyade, çok damar hastalığına işaret edebileceği ileri sürülmüştür.<sup>[28]</sup> Uyku apnesi sendromu hastalarında kardiyovasküler biyobelirteçlerin değerlendirildiği bir derlememizde, TUAS'lı hastalarda serum adiponektin düzeylerinin azaldığı ve bunun gelecekteki kardiyovasküler olaylar için bir belirteç olabileceği vurgulanmıştır.<sup>[29]</sup>

Çalışmamızda çoklu değişken analiz yapılmamış olsa da, hasta ve kontrol grupları arasında, yaş, BKİ, diyastolik kan basıncı değerleri, HT'si ve diyabeti olan ve sigara içen olgu sayıları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farkın saptanmamış olması, hastalarda serum adiponektin düzeylerindeki azalmanın doğrudan TUAS ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Serum adiponektin düzeylerinin AHİ ile anlamlı olarak negatif bir korelasyon göstermesi de bu sonucu desteklemektedir. Başka bir deyişle, hastalığın şiddetini gösteren AHİ arttıkça, serum adiponektin düzeyleri azalmaktadır. Ayrıca serum adiponektin düzeylerinin minimum ve ortalama arteriyel oksijen satürasyonları ile anlamlı pozitif korelasyonlar göstermesi de çalışmamızın bir diğer önemli sonucudur. Arteriyel oksijen satürasyonlarının azalması (hipoksi) durumunda serum adiponektin düzeyleri de azalmakta, oksijen satürasyonlarındaki artış durumunda serum adiponektin düzeylerinde de artış gözlenmektedir.

Tıkaçıcı uyku apnesi sendromunun kardiyovasküler sonuçları, sempatik sistem aktivasyonu ile adiponektin gibi bazı sitokinlerin sekresyonunun azalması ile meydana gelebilmektedir. TUAS'nin şiddeti ile KAH riski arasındaki ilişki, TUAS'lı hastalarda gözlenen hipoksinin endotel fonksiyonları üzerine olumsuz etkilerinden, sempatik hiperaktivasyondan, enflamatuvar yanıt artışından ve/veya TUAS'a sıklıkla eşlik eden klasik kardiyovasküler risk faktörlerinden (obezite, HT, insülin direnci, hiperlipidemi) kaynaklanabilir.<sup>[30]</sup> TUAS'lı hastalarda izlenen sempatik hiperaktivasyon, obez olmayan hastalarda dahi insülin direncine neden olmakta, insülin direnci ise damar duvarında oksidatif stresin etkilerini artırarak HT gelişimine ve vasküler yeniden biçimlenmeye katkıda

bulunmaktadır.<sup>[31]</sup> Bir çalışmada, serum adiponektin düzeylerindeki azalmanın (hipoadiponektinemi), sempatik sistem aktivasyonu ve TUAS'ın ciddiyeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>[32]</sup>

Enflamasyonun aterosklerotik hastalığın başlaması ve ilerleyişinde önemli rol oynadığı bilinmesine rağmen, ateroskleroza başlatan ve ilerlemesine yol açan biyokimyasal ve hücrel olaylar tümüyle açıklanamamıştır. Enflamasyonu tetikleyen mekanizmalar da halen tanımlanamamıştır. Bazı çalışmalarda, adiponektinin serum düzeyinin KAH, DM ve MBS varlığında azalmış olduğu gösterilmiştir.<sup>[30-32]</sup> Sağlıklı bireylerde serum adiponektin düzeyinin normal hatta yüksek olmasının, kardiyovasküler hastalıkların ve komplikasyonların ortaya çıkmasını engelleyebileceği ileri sürülmüştür.<sup>[18]</sup> Ancak paradoksal olarak, kalp yetersizliği olan hastalarda serum adiponektin düzeylerinin, kalp yetersizliği olmayanlardan, anlamlı olarak daha yüksek olduğu çeşitli çalışmalarda ortaya konmuş olmakla birlikte bunun nedeni de tam olarak açıklığa kavuşmamıştır.<sup>[33-35]</sup>

Serum adiponektin düzeylerinin açlık plazma insülin düzeyi, açlık kan şekeri ve glukoz tolerans testinin 2. saatindeki glukoz düzeyi, sistolik ve diyastolik kan basıncı, total ve LDL kolesterol, TG ve ürik asit düzeyleriyle negatif, insülin duyarlılığı ve HDL kolesterol konsantrasyonlarıyla pozitif korelasyon gösterdiği bazı çalışmalarda ortaya konulmuştur.<sup>[36,37]</sup> Çalışmamızda ise, serum adiponektin düzeyleri ile söz konusu parametreler arasında anlamlı bir korelasyon gösterilememiştir. Bu durum, çalışmaya alınan olgu sayılarının az olmasından kaynaklanabilir. Çalışmamızda, hasta ve kontrol grupları arasında HT sıklığı açısından anlamlı bir fark saptanmamış olmasına karşın, TUAS'lı hastalarda sistolik kan basıncı, kontrolere göre anlamlı olarak daha yüksekti.

Adiponektinin aktif türü olan yüksek moleküler ağırlıklı (YMA) adiponektin, intraselüler adiponektinin büyük kısmını oluşturmaktadır ve glikoz ile lipit metabolizmasında total adiponektine göre daha etkin rol oynamaktadır.<sup>[12]</sup> Inoue ve ark.<sup>[38]</sup> 149 kişide yaptıkları bir çalışmada, azalmış YMA adiponektin düzeylerinin vazospastik anjina pektoris, kararlı anjina pektoris ve miyokart enfarktüsü ile ilişkili olduğunu saptamışlardır. Bu 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 duyarlılık

CRP ile birlikte kardiyovasküler olaylar için öngördürücü olduğu gösterilmiştir.<sup>[38]</sup> Çalışmamızda ise, adiponektinin serumdaki düzeyleri ölçülmüş, moleküler formları değerlendirilmemiştir. Ancak, çalışmamızda TUAS'lı hastalarda, kontrollere göre total adiponektin düzeylerinin azalmış olması, YMA adiponektin düzeylerinin de azalmış olabileceğini akla getirmektedir.

### Çalışmanın kısıtlılıkları

Çalışmamızın az sayıda olgu içermesi önemli bir kısıtlılıktır. Çalışma olgularımızda diyabetik hastalar değerlendirilmeye alınmasına karşın, insülin direnci ve MBS'nin ayrıca değerlendirilmemiş olması diğer bir kısıtlılıktır. Çalışmamızda, serum adiponektin düzeylerinin, gelişebilecek yeni kardiyovasküler olaylar üzerine etkileri de araştırılmamıştır. Çalışmamızın kısıtlılığı olan bu durum için, deneysel çalışmaların yanı sıra randomize, ileriye dönük uzun dönemli çalışmalara da gereksinim olduğu açıktır. Bir diğer kısıtlılık, serum adiponektin düzeyleri ile yaş, cinsiyet, BKİ, HT ve DM arasında çoklu değişken analizin yapılmamış olmasıdır. Serum adiponektin düzeylerinin yaştan etkilendiği ve yaş ile pozitif bir ilişki gösterdiği bilinmekte olup,<sup>[39]</sup> çalışmamızda TUAS'lı hastaların, kontrol grubundakilerden daha yaşlı olmalarına rağmen, serum adiponektin düzeylerinin azalmış olması dikkat çekicidir ve bu durum kısıtlılığı kısmen gidermektedir.

### Sonuç

Tıkayıcı uyku apnesi olan hastaların serum adiponektin düzeyleri anlamlı olarak azalmaktadır ve bu azalma, ağır TUAS'lı hastalarda daha belirgindir. Serum adiponektin düzeyleri, TUAS şiddetini yansıtan AHİ ve arter oksijen saturasyonları ile ilişkilidir. Serum adiponektin düzeylerinin TUAS grubunda daha çok azalmış olması, bu hastalarda görülen noktürnal hipoksemi ve aşırı sempatik aktivasyonun sonucu olabilir. Nitekim, serum adiponektin düzeylerinin arteriyel oksijen saturasyonu ile anlamlı olarak pozitif korelasyon göstermesi bu savı desteklemektedir. TUAS'lı hastalarda serum adiponektin düzeyleri HT, obezite, diyabet, MBS ve dislipidemi gibi belli başlı kardiyovasküler risk faktörlerine ilaveten yeni bir belirteç olabilir.

***Yazar(lar) ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir ilgi çakışması (conflict of interest) yoktur.***

### KAYNAKLAR

1. Dursunoğlu D, Dursunoğlu N. Cardiovascular diseases in obstructive sleep apnea. *Tuberk Toraks* 2006;54:382-96.
2. Dursunoğlu N, Dursunoğlu D. Obstructive sleep apnea syndrome, endothelial dysfunction and coronary atherosclerosis. *Tuberk Toraks* 2005;53:299-306.
3. Dursunoğlu D. Uyku apne ve kardiyovasküler hastalıklar. İstanbul: Özlem Matbaacılık; 2009.
4. Lattimore JD, Celermajer DS, Wilcox I. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1429-37.
5. Dursunoglu N, Dursunoglu D, Ozkurt S, Tanriverdi H, Evrengül H, Kiter G. Severe sleep apnea syndrome diagnosed with acute myocardial infarction. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2007;15:e3-6.
6. Dursunoglu D, Dursunoglu N, Evrengül H, Ozkurt S, Kuru O, Kiliç M, et al. Impact of obstructive sleep apnoea on left ventricular mass and global function. *Eur Respir J* 2005;26:283-8.
7. Dursunoğlu N, Dursunoğlu D, Kiliç M. Impact of obstructive sleep apnea on right ventricular global function: sleep apnea and myocardial performance index. *Respiration* 2005;72:278-84.
8. Peker Y, Hedner J, Norum J, Kraiczi H, Carlson J. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:159-65.
9. Doherty LS, Kiely JL, Swan V, McNicholas WT. Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular outcomes in sleep apnea syndrome. *Chest* 2005;127:2076-84.
10. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999;100:2473-6.
11. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005;96:939-49.
12. Han SH, Quon MJ, Kim JA, Koh KK. Adiponectin and cardiovascular disease: response to therapeutic interventions. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:531-8.
13. Matsushita K, Yatsuya H, Tamakoshi K, Wada K, Otsuka R, 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;26:871-6.
14. Salmenniemi U, Ruotsalainen E, Pihlajamäki J, 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;110:3842-8.
15. 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;20:1595-9.
16. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1930-5.
  17. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:85-9.
  18. Giannessi D, Maltinti M, Del Ry S. Adiponectin circulating levels: a new emerging biomarker of cardiovascular risk. *Pharmacol Res* 2007;56:459-67.
  19. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures. Polysomnography Task Force, American Sleep Disorders Association Standards of Practice Committee. *Sleep* 1997;20:406-22.
  20. EEG arousals: scoring rules and examples: a preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. *Sleep* 1992;15:173-84.
  21. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999;22:667-89.
  22. Zhang XL, Yin KS, Wang H, Su S. Serum adiponectin levels in adult male patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Respiration* 2006;73:73-7.
  23. Kanbay A, Kokturk O, Ciftci TU, Tavil Y, Bukan N. Comparison of serum adiponectin and tumor necrosis factor-alpha levels between patients with and without obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration* 2008;76:324-30.
  24. 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;29:700-5.
  25. Tokuda F, Sando Y, Matsui H, Koike H, Yokoyama T. Serum levels of adipocytokines, adiponectin and leptin, in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Intern Med* 2008;47:1843-9.
  26. 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:E778-84.
  27. Dincer HE, O'Neill W. Deleterious effects of sleep-disordered breathing on the heart and vascular system. *Respiration* 2006;73:124-30.
  28. Göksoy H, Dursunoğlu D, Oztürk M, Rota S. The association between serum adiponectin levels and the severity of coronary artery lesions on the angiogram. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2009;37:241-5.
  29. Dursunoğlu D, Dursunoğlu N. Cardiovascular biomarkers in clinical practice of sleep apnea. *Tuberk Toraks* 2011;59:402-8.
  30. Baguet JP, Hammer L, Lévy P, Pierre H, Launois S, Mallion JM, et al. The severity of oxygen desaturation is predictive of carotid wall thickening and plaque occurrence. *Chest* 2005;128:3407-12.
  31. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Loutsikas A, Lin HM, et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1151-8.
  32. Lam JC, Xu A, Tam S, Khong PI, Yao TJ, Lam DC, et al. Hypoadiponectinemia is related to sympathetic activation and severity of obstructive sleep apnea. *Sleep* 2008;31:1721-7.
  33. 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;112:1756-62.
  34. Oztürk M, Dursunoğlu D, Göksoy H, Rota S, Gür S. Evaluation of serum adiponectin levels in patients with heart failure and relationship with functional capacity. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2009;37:384-90.
  35. Dursunoğlu D, Dursunoğlu N. Heart failure and sleep apnea. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2010;38:135-43.
  36. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1930-5.
  37. 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;103:137-42.
  38. 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;100:569-74.
  39. 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;264:593-8.
- Anahtar sözcükler:** Adiponektin; kardiyovasküler hastalık; uyku apne sendromu.
- Key words:** Adiponectin; cardiovascular diseases; sleep apnea syndromes.