

T.C.  
ERC YES ÜN VERS TES  
B L MSEL ARA TIRMA PROJELER  
KOORD NASYON B R M

**PROJE BA LI I**  
**Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu Hastalarda Hipotalamo-hipofizer-adrenal Aks,n**  
**Dinamik Testlerle De erlendirilmesi**

**Proje No: TSA-08-452**

Proje Türü  
Ara tırma

**SONUÇ RAPORU**

**Proje Yürütücüsü:**  
Ad, Soyad,: Fahri Bayram  
Birimi/Bölümü: ç Hastal,klar,-Endokrinoloji

Ara tırmac,n,n Ad, Soyad,: Züleyha C. Ö. KARACA  
Birimi/Bölümü: ç Hastal,klar,-Endokrinoloji

Mart-2012

KAYSER



**PDF**  
Complete

*Your complimentary  
use period has ended.  
Thank you for using  
PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to  
Unlimited Pages and Expanded Features](#)



Your complimentary  
use period has ended.  
Thank you for using  
PDF Complete.

[Click Here to upgrade to  
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

## Ç NDEK LER

	Sayfa No
ÖZET	4
ABSTRACT	5
1. G R	6
2. GEREÇ-YÖNTEM	6
3. SONUÇLAR	7
4. TARTI MA	8
5. KAYNAKLAR	9
6. TABLOLAR	10

**Amaç:** Obstrüktif uyku apnesi sendromu (OUAS) apne ve asfiksiye neden olan tekrarlayan, üst hava yolları, tıkanması, ile karakterize bir solunum problemi. Noktürnal hipoksi nedeniyle gece tekrarlayan uyanmaların hiperkortizolemiye neden olabileceği düşünüldüğü halde yapılan çalışmalarda bu doğrultusunda OUASlı hastalarda HPA-aksiyonu hem hipoksi hem de uyku ile ilgili bozukluklar sonucunda etkilendiği düşünülmektedir. Bu çalışmada OUASlı hastalarda HPA-aksiyonu dinamik testlerle değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç-yöntem:** Polisomnografi (PSG)'de apne-hipopne indeksi 10 veya üzerinde olanlar OUAS, 10'un altında olanlar ise normal kabul edildi. PSG ile OUAS tanınan, konan 26 obez hasta ve 15 fazla kilolu veya obez OUAS olmayan gönüllü kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Katılımcılar HPA-aksiyonu yönünden düşük doz deksametazon supresyonu, 1 µg ve 250 µg ACTH uyarı ve glukagon uyarı testleriyle değerlendirildi.

**Bulgular:** 1 µg ve glukagon uyarı testlerinde bazal ve pik kortizol değerleri kontrol grubuna göre düşük bulundu, ancak 250 µg ACTH testinde bazal ve pik kortizollerde fark saptanmadı. Dinamik uyarı testlerine kortizol yanıtları, e risinin altında kalan alan hesaplandı, burada her 3 testte de e risinin altında kalan alanın kontrollere göre düşük olduğu saptandı. OUAS'nun şiddetini belirleyen apne-hipopne indeksinin dinamik testler sonucunda elde edilen kortizol yanıtları e risinin altında kalan alanla anlamlı negatif korelasyon gösterdiği bulundu.

**Sonuç:** OUAS rölatif sabah hipokortizolemi ve 1 µg, 250 µg ACTH ve glukagon uyarı testlerine obeziteden bağımsız olarak azalmış yanıtları karakterizedir. Bu rölatif hipokortizolemi hastaların gündüz uykululuk hali ve yorgunluğuna sebep olan faktörlerden biri olabilir.

**Context:** The investigations regarding the effect of obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS) on hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis revealed conflicting results.

**Objective:** Evaluation of the effects of OSAS on HPA-axis with dynamic tests.

**Setting:** Referral hospital

**Patients and other participants:** This study was carried out on 26 patients with OSAS (apnoea-hypopnoea index (AHI) equal or higher than 10) and 15 overweight or obese subjects without OSAS (AHI lower than 10). Patients were enrolled from either Endocrinology outpatient clinic or Neurology sleep center. Participants for the control group were included from the patients admitting to Endocrinology Department with the complaint of obesity or volunteers from hospital staff.

**Intervention:** All the participants were evaluated polysomnography (PSG) and dynamic tests of HPA axis

**Main outcome measure:** Compare basal and stimulated cortisol responses to 1 and 250  $\mu\text{g}$  ACTH and glucagon stimulation tests in obese OSAS patients and obese subjects without OSAS

**Results:** Serum basal and peak cortisol levels were found to be lower in OSAS patients when compared to control group during 1 $\mu\text{g}$  ACTH and glucagon stimulation tests. When the area under curve (AUC) of cortisol responses to dynamic stimulation tests were calculated according to trapezoid formula, patients with OSAS were found to have lower values compared to control group. AUC responses of all three dynamic stimulation tests were found to be negatively correlated with AHI.

**Conclusion:** OSAS is associated with relative hypocortisolemia in the morning with reduced responses to 1 and 250  $\mu\text{g}$  ACTH and glucagon stimulation tests independent from the effect of obesity.

Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) tekrarlayan apneye yol açan üst solunum yolu tıkanmasıyla karakterize bir solunum problemi. Gecede 100-600 kez tekrarlayabilir ve hava yolu açılarak, uykudan uyanarak sağlanır (1). Patofizyolojisi tam bilinmemekte obezite ve erkek cinsiyetin önemli risk faktörleri olduğu düşünülmektedir (2).

Noktürnal hipoksi uyanma ve buna bağlı olarak kortizol sekresyonu artması, nedeni nedir. Ancak birçok çalışmada OSASlı hastalarda serum kortizol düzeylerinde farklılık gösterilememiştir. Ayrıca OSAS'ın altın standard tedavisi olan sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP) kortizol düzeylerinde azalmaya yol açmadığı gibi CPAP uygulamasının kesilmesi de kortizol artmasına yol açmamaktadır (3-7).

Birçok çalışmada serum ya da tükürük kortizolünün sabah ölçülmesiyle de erlendirmeler yapılmıştır. Serbest kortizol ölçümlerinin yapıldığı çalışmalarda günlük kortizol miktarı, dehidrokortizon gece kortizol düzeylerinde artması gösterilmiştir (7;13). OSASlı hastalarda dinamik testlerden deksametazon supresyon testinde tükürük kortizolünde daha az baskılanma görülürken CRH uyarı testine ACTH ve kortizol yanıtları açısından fark saptanmamıştır (7;9).

Bu çalışmanın amacı OSASlı hastalarda HPA aksını de erlendirilmesi ve solunum kontrollerle karşılaştırılmasıdır. Bunun için HPA aksını de erlendiren iyi tanımlanmış 1 ve 250 µg ACTH ve glukagon stimulation testleri uygulanmıştır. Belirtilen dinamik testler daha önce OSASlı hastalarda çalışılmamıştır.

## Gereç-Yöntem

Polisomnografi (PSG) ile OSAS tanısı konan 26 hasta (apne-hipopne indeksi 10 veya üzeri) ve beden kitle indeksleri benzer OSAS olmayan 15 kontrol ile karşılaştırıldı. Ek hastalar, olan günde 10 taneden fazla sigara içen ve HPA aksını etkileyebilecek ilaç kullanan hastalar çalışmaya alınmadı. Tüm katılımcılar PSG ile de erlendirildi. PSG kayıtları bilgisayarlı bir sistemle (Somnostar Alpha®, Grass Telefactor®) alındı. Akşam saat 21-30 civarında uyku ünitesine gelen hastaya önce gündüz uykululukları, subjektif de erlendirecekleri Eppworth uykululuk skalası ve uyku öncesi soru formunu doldurmaları istendi. Daha sonra hastaya standart polisomnografi çekimi için gerekli olan yüzeysel elektrodlar bağlanarak; uykusunu kaydetmek üzere hasta odasına alındı ve normal uyku saati de göz önüne alınarak uyku kaydı başlatıldı. Tüm gece uykusu teknisyen tarafından hem kamera sistemiyle, hem de nörofizyolojik olarak bilgisayardan izlendi. Sabah uyanıklarında ise uyku sonrası soru formu ile yaptıkları geceyi

si günü yine uyku ünitesinde kalan hastan, n gündüz uykululu unu de erlendirmek amac,yla saat 10 00, 12 00, 14 00, 16 00 ve 18 00 de 20ø er dakika gündüz uyku kay,tlar, yap,ld,.

Hastalara deksametazon supresyon testi için gece saat 1100 de 1 mg deksametazon verildi ve sabah kortizol ölçümü için örnek al,nd,. Dinamik testler farklı günlerde yap,ld,. ACTH stimülasyon testi için 0.25 mg intravenous Tetracosactrin (1-24) (Synacthen, Novartis, Switzerland) kullan,ld,. 1 µg ACTH stimülasyon testi için 0.25 mg Tetracosactrin serum fizyolojik içerisinde seyreltilerek kullan,ld,. 1 ve 250 µg ACTH stimülasyon testlerinde bazal ve 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda kortizol düzeyleri için örnek al,nd,.

Glukagon 1mg (GlucaGen hypokit, Novo Nordisk, Denmark) intramusküler uygulanmadan önce ve 90, 120, 150, 180, 210 ve 240. dakikalarda kortizol için örnek al,nd,.

250 µg ACTH stimulation testi synacthene di er hastalarda temin edilemedi inden 16 OSAS ve 8 kontrolde uyguland,. Di er testler tüm kat,l,mc,larda ba ar,l, bir ekilde tamamland,.

Serum kortizol düzeyleri radioimmunoassay (RIA) yöntemiyle DSL-2100 (Texas, USA) (intraassay coefficient of variation: 8.4%, interassay coefficient of variation: 9.1% and sensitivity of 0.3 µg/dl) ölçüldü.

## Sonuçlar

Kat,l,mc,lar,n özellikleri Tablo 1de yer almaktadır. OSASø, hastalar,n ya , kontrollerden daha fazla olup cinsiyet ve beden kitle indeksleri aras,nda fark saptanmam, t,r. Beklendi i gibi AHI ve uykudan uyanma indeksleri OSASø, hastalarda daha yüksekken minimum oksijen saturasyonu daha dü ük bulunmu tur.

Tüm OSASø, hastalar ve kontrol grubunda deksametazon sonrası, kortizol yan,t, bask,l, bulunmu tur (<1.8 µg/dl). Serum bazal ve pik kortizol de erleri 1 µg ACTH ve glukagon stimülasyon testleri s,ras,nda OSASø, hastalarda kontrollere göre daha dü ük bulunmu tur. 250 µg ACTH testinde ise kortizol düzeyleri aç,s,ndan 2 grup aras,nda farklı,l,k saptanmam, t,r. Dinamik testlere kortizol yan,t, grafikleri çizilerek e ri alt,nda kalan alan hesaplanm, ve OSASl, hastalarda kontrollere göre daha dü ük bulunmu tur (Tablo 2).

Korelasyon analizlerinde AHIønin glukagona pik kortizol yan,t,yla negatif korelasyon gösterdi i (p=0.02, r=-0.38), ancak di er bazal ve pik kortizol de erleriyle ili kili olmad, , saptanm, t,r. Ayr,ca AHIønin tüm testlerdeki e ri alt,nda kalan alanla negatif korelasyonu oldu u saptanm, t,r (1 ve 250 µg ACTH, ve glukagon stimülasyon testleri için s,ras,yla

=0.02,  $r=-0.36$ ). EPSS ile bazal veya uyarılm, kortizol de erleri aras,nda herhangi bir korelasyon saptanmam, t,r.

### Tart, ma

OSASØ, hastalarda hem hipoksinin hem de uykunun yol açt, , de i ikliklerin HPA aks, etkileyebilece i dü ünülmektedir (15-17). Bu çal, mada OSASl, hastalarda serum bazal kortizol düzeyleri kontrollere göre dü ük bulunmu tur. Her ne kadar OSAS gece kortizol düzeylerinde artmaya yol açsa da (7), birçok çal, mada sabah kortizol düzeyleri aras,nda farklı,k saptanmam, t,r (8-13). Obezitenin azalm, tükrük ve plazma kortizolüyle ili kisi bilinse de OSASØn kortizol düzeyine etkisi gösterilememi tir (13). Gece uyanmalar, pulsatil kortziol salg,s,na yol açmakta (16;18) ard,ndan kortizol sekresyonunda geçici bir azalma olmaktadır. Uyku HPA aks,n negatif geri beslemeyle inhibisyonunu engellerken uyan,kl,k duyarlı, , art,rmaktadır (19). HPA aks,n negatif geri beslemeyle inhibisyonunun tekrarlayan uyanmalarla daha duyarlı, hale gelmesi sabah kortizol düzelerindeki azalmay, aç,klayabilir. Schmoller ve ark. da bizim çal, mam,za paralel olarak CPAP tedavisinin gece kortziol düzeylerini azaltt, ,n, ve ö len kortizol düzeylerini art,rd, ,n, göstermi lerdir. Ancak çal, malar, kontrol grubu içermeyen ö len kortizol düzeylerinin dü ük olup olmad, , ile ilgili yorum yapamam, lard,r (5).

Bu çal, mada deksametazon supresyon testine yan,t aç,s,ndan 2 grup aras,nda farklı,k saptanmam, , ancak bazal düzeylere göre azalma yüzdesi kontrol grubundan daha dü ük bulunmu tur. Daha önce yap,lan bir çal, mada OSASØn deksametazon sonrası, tükrük kortizolünde daha az bask,lanmaya yol açt, , gösterilmi tir (9). Dolay,s,yla OSASl, hastalarda deksametazona kortizol yan,t,nda obeziteden ba ,ms,z olarak da k,smen de olsa bir azalma olmaktadır.

Bu çal, ma OSASl, hastalar, kontrol grubuyla ACTH (1 ve 250 µg ACTH) ve glukagon stimülasyon testlerine kortizol yan,tlar, bak,m,ndan kar ,la t,ran ilk çal, mad,r. Her üç testte de kortizol yan,t, azalm, bulunmu tur. Kontrol grubunun da benzer beden kitle indekslerine sahip olmas, nedeniyle bu farklı, , sadece obezite ile izah etmek mümkün de ildir. 2 grup aras,nda en önemli fark OSASl, hastalar,n ya ortalamas,n,n daha yüksek olmas,d,r. Ya ,n HPA aks üzerine etkisini de erlendiren bir metaanalizde ilerleyen ya la beraberle dinamik uyar,ya kortizol yan,t,n,n artmas, eklindedir (20). Gece kortizol düzeylerinin ise 50 ya ,ndan sonra artm, REM uykusuyla ili kili olarak artt, , gösterilmi tir (21). Bir ba ka çal, mada da sa l,kl, ki ilerde ne bazal ne de uyarılm, kortizol düzeylerinin ya la ve cinsiyetle farklı,k



y,s,yla bu hipokortizoleminin ileri ya a ba l, oldu unu

dü ünme k mümkün de ildir. .

Sirkadyan kortizol ritminde bozulma (5;7) sabah kortizol düzeylerinde azalma ve dinamik testlere yan,tta da küntle meye neden olabilir. Ancak teknik nedenlerle bu hastalarda ritim bak,lmad, ,ndan bunu göstermek mümkün olmam, t,r.

Sonuç olarak , OSASl, hastalarda HPA aks, uyarın dinamik stimölasyon testlerine kortziol yan,t,n,n azald, , gösterilmi tir. Bu rölatif hipokortizolemi hastalarda yorgunlu a sebep olan faktörlerden birisi olabilir.

### Kaynaklar

1. Flemons,WW. and Remmers,J.E. (1996): The diagnosis of sleep apnea: questionnaires and home studies. *Sleep*, 19:S243-S247
2. Bixler,E.O., Vgontzas,A.N., Ten Have,T., Tyson,K., and Kales,A. (1998): Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am.J.Respir.Crit Care Med.*, 157:144-148.
3. Henley,D.E., Russell,G.M., Douthwaite,J.A., Wood,S.A., Buchanan,F., Gibson,R., Woltersdorf,W.W., Catterall,J.R., and Lightman,S.L. (2009): Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation in obstructive sleep apnea: the effect of continuous positive airway pressure therapy. *J.Clin.Endocrinol.Metab*, 94:4234-4242.
4. Nakamura,T., Chin,K., Shimizu,K., Kita,H., Mishima,M., Nakamura,T., and Ohi,M. (2001): Acute effect of nasal continuous positive airway pressure therapy on the systemic immunity of patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*, 24:545-553.
5. Schmoller,A., Eberhardt,F., Jauch-Chara,K., Schweiger,U., Zabel,P., Peters,A., Schultes,B., and Oltmanns,K.M. (2009): Continuous positive airway pressure therapy decreases evening cortisol concentrations in patients with severe obstructive sleep apnea. *Metabolism*, 58:848-853.
6. Tomfohr,L.M., Edwards,K.M., and Dimsdale,J.E. (2011): Is obstructive sleep apnea associated with cortisol levels? A systematic review of the research evidence. *Sleep Med.Rev.*,
7. Vgontzas,A.N., Pejovic,S., Zoumakis,E., Lin,H.M., Bentley,C.M., Bixler,E.O., Sarrigiannidis,A., Basta,M., and Chrousos,G.P. (2007): Hypothalamic-pituitary-adrenal axis

at sleep apnea: effects of continuous positive airway pressure therapy. *J.Clin.Endocrinol.Metab*, 92:4199-4207.

8. Barcelo,A., Barbe,F., de la,P.M., Martinez,P., Soriano,J.B., Pierola,J., and Agusti,A.G. (2008): Insulin resistance and daytime sleepiness in patients with sleep apnoea. *Thorax*, 63:946-950.

9. Carneiro,G., Togeiro,S.M., Hayashi,L.F., Ribeiro-Filho,F.F., Ribeiro,A.B., Tufik,S., and Zanella,M.T. (2008): Effect of continuous positive airway pressure therapy on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function and 24-h blood pressure profile in obese men with obstructive sleep apnea syndrome. *Am.J.Physiol Endocrinol.Metab*, 295:E380-E384

10. Lam,J.C., Yan,C.S., Lai,A.Y., Tam,S., Fong,D.Y., Lam,B., and Ip,M.S. (2009): Determinants of daytime blood pressure in relation to obstructive sleep apnea in men. *Lung*, 187:291-298.

11. Lanfranco,F., Gianotti,L., Pivetti,S., Navone,F., Rossetto,R., Tassone,F., Gai,V., Ghigo,E., and Maccario,M. (2004): Obese patients with obstructive sleep apnoea syndrome show a peculiar alteration of the corticotroph but not of the thyrotroph and lactotroph function. *Clin.Endocrinol.(Oxf)*, 60:41-48.

12. Panaree,B., Chantana,M., Wasana,S., and Chairat,N. (2011): Effects of obstructive sleep apnea on serum brain-derived neurotrophic factor protein, cortisol, and lipid levels. *Sleep Breath.*, 15:649-656.

13. Dadoun,F., Darmon,P., Achard,V., Boullu-Ciocca,S., Philip-Joet,F., Alessi,M.C., Rey,M., Grino,M., and Dutour,A. (2007): Effect of sleep apnea syndrome on the circadian profile of cortisol in obese men. *Am.J.Physiol Endocrinol.Metab*, 293:E466-E474

14. Karaca,Z., Lale,A., Tanriverdi,F., Kula,M., Unluhizarci,K., and Kelestimur,F. (2011): The comparison of low and standard dose ACTH and glucagon stimulation tests in the evaluation of hypothalamo-pituitary-adrenal axis in healthy adults. *Pituitary.*, 14:134-140.

15. Basu,M., Sawhney,R.C., Kumar,S., Pal,K., Prasad,R., and Selvamurthy,W. (2002): Hypothalamic-pituitary-adrenal axis following glucocorticoid prophylaxis against acute mountain sickness. *Horm.Metab Res.*, 34:318-324.

Bandesapt,J.J., Libert,J.P., and Ehrhart,J. (1992):  
Nocturnal cortisol release in relation to sleep structure. *Sleep*, 15:21-27.

17. Raff,H., Tzankoff,S.P., and Fitzgerald,R.S. (1981): ACTH and cortisol responses to hypoxia in dogs. *J.Appl.Physiol*, 51:1257-1260.

18. Ekstedt,M., Akerstedt,T., and Soderstrom,M. (2004): Microarousals during sleep are associated with increased levels of lipids, cortisol, and blood pressure. *Psychosom.Med.*, 66:925-931.

19. Spath-Schwalbe,E., Gofferje,M., Kern,W., Born,J., and Fehm,H.L. (1991): Sleep disruption alters nocturnal ACTH and cortisol secretory patterns. *Biol.Psychiatry*, 29:575-584.

20. Otte,C., Hart,S., Neylan,T.C., Marmar,C.R., Yaffe,K., and Mohr,D.C. (2005): A meta-analysis of cortisol response to challenge in human aging: importance of gender. *Psychoneuroendocrinology*, 30:80-91.

21. Van Cauter,E., Leproult,R., and Plat,L. (2000): Age-related changes in slow wave sleep and REM sleep and relationship with growth hormone and cortisol levels in healthy men. *JAMA*, 284:861-868.

## TABLULAR

**Tablo 1: Kat, l, mc, lar, n genel özellikleri**

		OSAS ortalama±sd	Kontrol ortalama±sd	P de eri
Ya (y,l)		47±8	37±9	0.001
Cinsiyet (kad,n/erkek)		7/19	6/9	0.49
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		34.6±7.5	31.6±6.4	0.2
AHI		45±26	4±3	<0.001
Min O <sub>2</sub> saturation		78±10	88±5	<0.001
Uyku latans, (dk)		18.3±14.9	10.7±10.9	0.1
Uyku etkinli i		83.5±7.8	88.4±10	0.09
Uyku zaman, %	Evre 1	33.7±17 10.8±5 %	34.4±30 9.9±11 %	0.9 0.7
	Evre 2	215.6±50 70.3±11%	224±58 62±11%	0.6 0.03
	Evre 3	29.5±26.9	58.7±27	0.003
	SWS	9.3±7%	16.9±7%	0.006
	REM	29.6±22 9.5±6%	41±22 11±5.6%	0.1 0.4
Uyanma indeksi		12.8±8.17 medyan: 9.2 (4.3-32.6)	8.9±10.8 medyan: 5.8 (2.3-39.1)	0.024

Testler		OSAS	Kontrol	P
Deksametazon supresyon testi	Kortizol ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )	$0.6\pm 0.3$	$0.5\pm 0.2$	0.26
1 $\mu\text{g}$ ACTH stimülasyon testi	Bazal kortizol ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )	$6.3\pm 3.6$	$10.6\pm 4.3$	0.002
	Pik kortizol yan,t,	$16.8\pm 5.6$	$21.5\pm 6.6$	0.021
	E ri alt,nda kalan alan	$1234\pm 339$	$1624\pm 418$	0.003
250 $\mu\text{g}$ ACTH stimülasyon testi	Bazal kortizol ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )	$9.7\pm 6.2$	$9.5\pm 6.4$	0.8
	Pik kortizol yan,t,	$31.2\pm 77.8$	$35.4\pm 2.8$	0.17
	E ri alt,nda kalan alan	$2362\pm 465$	$3027\pm 604$	0.007
Glucagon stimulation test	Bazal kortizol ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )	$6.7\pm 3.5$	$11.2\pm 5.4$	0.003
	Pik kortizol yan,t,	$12.7\pm 4.8$	$19.5\pm 6.5$	<0.001
	E ri alt,nda kalan alan	$1474\pm 575$	$2233\pm 808$	0.001