

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ

**NARKOLEPSİLİ HASTALARDA AKUT UYKU DEPRİVASYONUNUN
LEPTİN, GHRELİN VE GLUKOZ TOLERANSI ÜZERİNE ETKİSİ VE
SAĞLIKLI KİŞİLERLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Proje No: TSA-11-3372

Normal Araştırma Projesi

SONUÇ RAPORU

Proje Yürütücüsü:
Prof. Dr. Murat AKSU
Nöroloji Anabilim Dalı

Dr. Merva KOÇYİĞİT
Nöroloji Anabilim Dalı

Temmuz 2013

KAYSERİ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	3
ABSTRACT	4
1. GİRİŞ	5
2. YÖNTEM	6
I. ORAL GLUKOZ TOLERANS TESTİ	7
II. GHRELİN DÜZEY ÖLÇÜMÜ	7
III. LEPTİN DÜZEY ÖLÇÜMÜ	7
IV. UYKU DEPRİVASYONU	7
V. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	8
3. BULGULAR	8
4. TARTIŞMA	14
5. KAYNAKLAR	18

NARKOLEPSİLİ HASTALARDA AKUT UYKU DEPRİVASYONUNUN LEPTİN,
GHRELİN VE GLUKOZ TOLERANSI ÜZERİNE ETKİSİ VE SAĞLIKLI KİŞİLERLE
KARŞILAŞTIRILMASI

ÖZET

Amaç: Narkolepsi, aşırı gündüz uykululuğu ile birlikte katapleksi, uyku paralizisi ve hipnagogik halüsinasyonlar gibi REM uyku evresine ait bulguların eşlik ettiği nadir bir uyku bozukluğudur. Bu çalışmada akut uyku deprivasyonu yapılan narkoleptik hastalarda ve sağlıklı erişkinlerde uyku deprivasyonunun leptin ve ghrelin üzerine ve glukoz toleransına olan etkileri araştırılmıştır.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmaya 2010-2012 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı Uyku Polikliniğine başvuran ICSD-2 ye göre narkolepsi tanısı almış 10 gönüllü hasta ve hastalarla yaş, cinsiyet ve VKİ uyumlu herhangi bir uyku hastalığı ve endokrinolojik hastalığı olmayan 5 kadın ve 5 erkek sağlıklı gönüllü dahil edildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden olgulara 24 saatlik uyku deprivasyonu öncesi leptin ve ghrelin için serum numuneleri alındı, açlık kan şekeri ölçümü ve glukoz toleransını değerlendirmek amacı ile 75 gram glukoz ile OGTT yapıldı. 75 gram glukoz alımı sonrası 30. dakika, 60. dakika 90. dakika ve 120 dakikada ölçümler yapıldı. Çalışmaya katılan olgulara gece olağan uykusu sonrasında 24 saat süreli olarak uyku deprivasyonu uygulandı. Uyku deprivasyonunun leptin, ghrelin ve glukoz toleransı üzerine etkisini anlamak için 24 saatlik uyku deprivasyonu sonrası yeniden serum örnekleri alındı ve açlık kan şekeri ölçümünün ardından 75 gram glukoz ile OGTT tekrarlandı.

Bulgular: Her iki grup arasında yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy ve vücut kitle indeksi açısından anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Narkolepsi ve sağlıklı kontrol gruplarının 24 saatlik uyku deprivasyonu öncesi ve sonrası leptin değerlerinde anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Narkolepsi hastalarında 24 saatlik uyku deprivasyonu öncesi ve sonrası leptin değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark gözlemlendi ($p = 0,015$). Her iki grup arasında 24 saatlik uyku deprivasyonu öncesi ve sonrası leptin değerlerinde anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Narkolepsi grubunda 24 saatlik uyku deprivasyonu öncesi ve sonrası ghrelin değerleri

karşılaştırıldığında anlamlı fark gözlemlendi ($p = 0,043$). Her iki grup arasında 24 saatlik uyku deprivasyonu öncesi ve sonrası açlık kan şekeri değerlerinde anlamlı farklılık yoktu ($p > 0,05$).
Sonuç: Biz çalışmamızda iştah azaltan leptin ve tam tersi iştah artıran ghrelin düzeyinin narkoleptik hastalarda nasıl bir değişim gösterdiğini ve glukoz toleransında bir bozulma olup olmadığını saptamayı amaçladık. Çalışmamız, narkoleptik hasta ve sağlıklı kontroller arasında leptin ve ghrelin düzeyi açısından fark olmadığını göstermiştir. Ayrıca akut uyku deprivasyonu hem narkoleptik hastalarda hem de sağlıklı kişilerde glukoz toleransında bozulmaya yol açmamıştır. Akut uyku deprivasyonu sağlıklı kişilerde leptin ve ghrelin düzeylerinde değişikliğe neden olmazken narkoleptik hastalarda uyku deprivasyonu sonrası leptin düzeyinde artma ve ghrelin düzeyinde azalmaya neden olmuştur. Her iki grupta deprivasyon aynı ortamda ve şartlarda yapılmasına rağmen narkoleptik grupta gözlenen bu değişimler hipotalamik iştah mekanizmaları ile anatomik ve fonksiyonel olarak bağlantıları ve etkileşimi bulunan hipokretinin eksikliği ile ilişkili olabilir ya da narkolepsi hastalarında obezite oluşumunda, enerji dengesindeki bozulma dışında belirli başka biyokimyasal ve fizyolojik değişiklikler önemlidir. Bu nedenle çoklu etkileşim gösteren faktörlerden sadece bir kısmını değerlendirmek yanıltıcı sonuçlar verebilir.

Anahtar Kelimeler: narkolepsi, akut uyku deprivasyonu, leptin, ghrelin, glukoz toleransı

THE EFFECTS OF ACUTE SLEEP DEPRIVATION ON LEPTIN, GHRELIN AND
GLUCOSE TOLERANCE IN PATIENTS WITH NARCOLEPSY AND THE
COMPARISON WITH THE HEALTHY SUBJECTS

ABSTRACT

Aim: Narcolepsy is a rare sleep disorder which accompanied REM phase of sleep disorder such as excessive daytime sleepiness with cataplexy, sleep paralysis and hypnagogic hallucinations. In this study, we aimed to examine the effects of acute sleep deprivation on the leptin, ghrelin and glucose tolerance in the narcoleptic patients and control group.

Patients and Methods: We recruited 10 healthy subjects who are matching with patients group as age, body mass index, no diagnosed with endocrinological and sleep disorders and eligible narcoleptic patients (5 male and 5 female) diagnosed according to ICSD-2. Patients who agreed to participate in the study prior to 24 hours of sleep deprivation, serum samples were collected to measure leptin, ghrelin. Additionally, 75 gram OGTT was performed at 30, 60, 90 and 120. minute for diagnosing of fasting blood glucose and glucose tolerance. 24 hours of sleep deprivation was performed in the all study patients. Serum samples were collected from

each patient after the test to reveal the effect of sleep deprivation on leptin, ghrelin and glucose tolerance.

Results: Age, sex, body weight, height and body mass index were not different in both groups ($p > 0.05$). Leptin levels were not different significantly in both patients and control group. ($p > 0.05$). Compared leptin levels before and after 24 hours of sleep deprivation were statistically significant in patients with narcolepsy ($p = 0.015$). Among the two groups leptin levels were not different significantly before and after 24 hours of sleep deprivation ($p > 0.05$). Ghrelin levels have been found significantly different before and after 24 hours of sleep deprivation in narcoleptic group. ($p = 0,043$). Between the two groups before and after 24 hours of sleep deprivation, fasting blood glucose levels were not different significantly ($p > 0.05$).

Conclusion: This study has been demonstrated that leptin and ghrelin levels were not different in narcoleptic patients and healthy controls. Moreover, acute sleep deprivation did not disrupt glucose tolerance neither narcoleptic patients nor healthy subjects. However, acute sleep deprivation did not change leptin and ghrelin levels in healthy subjects; narcoleptic patients were shown that increased leptin levels and decreased ghrelin levels after sleep deprivation. Although, there are same environment and conditions, these changes may be due to link between anatomical and functional mechanisms of hypothalamic appetite and lack of hypocretin. Therefore, only a portion of multiple interacting factors which may give misleading results to evaluate of narcolepsy.

Keywords: narcolepsy, acute sleep deprivation, leptin, ghrelin, glucose tolerance

GİRİŞ

Narkolepsi, aşırı gündüz uykululuğu ile birlikte katapleksi, uyku paralizisi ve hipnagojik halüsinasyonlar gibi REM uyku evresine ait bulguların eşlik ettiği nadir bir uyku bozukluğudur (1). Narkolepsinin klasik tetradı; aşırı gündüz uykululuğu, katapleksi, uyku paralizisi ve hipnagojik halüsinasyonlardır. Bu belirtiler klinik tanıda yer almakla birlikte, bir hastada semptomların tümü olmayabilir. Yapılan çalışmalarda katapleksili narkoleptik olguların hemen hemen tamamında, katapleksisiz narkoleptiklerde ise daha ender olarak; hipotalamik nöropeptid olan hipokretin/oreksin eksikliği saptanmıştır (2,3). Hipokretin/oreksin lateral hipotalamusta sentezlenir ve olfaktor bulbus, serebral korteks, talamus, hipotalamus ve beyin sapı olmak üzere oldukça geniş bir alana yayılım gösterir. Hipokretinerjik nöronlar; lokus seruleus, tuberomamiller nukleus, rafe nukleus ve bulber retiküler formasyona da yoğun projeksiyon gösterirler (4,5). Hipokretin/oreksin, liflerin

sinapslarındaki salgı veziküllerinde immünohistokimyasal yolla tespit edilmiştir. Bu lifler yeme davranışı ve hormon sekresyonundan sorumlu olduğu posterior hipotalamusa, kardiyovasküler fonksiyonlardan ve uyku-uyanıklık düzenlenmesinden sorumlu olduğu spinal kordu da içeren diğer beyin bölgelerine projekte olur (4). Hipokretin gıda alımın arttırıcı yönde rol oynayan bir nöropeptid olmasına rağmen hipokretin eksikliğinin patogeneizde rol aldığı narkolepsi hastalığında hastalar obeziteye eğilimlidir.

Uyku nöroendokrin fonksiyonlarda ve glukoz metabolizmasında major rol oynamaktadır. İnsanlarda uyku süresi leptin ve ghrelin seviyelerinin düzenlenmesinde önemli rol oynar. Yapılan bazı çalışmalarda tekrarlayan kısmi uyku deprivasyonu ve kronik kısa uykunun leptin seviyelerinde azalma ve ghrelin seviyelerinde artma ile ilişkili olduğunu göstermiştir (6-9). Bu yönde yapılan çalışmalarda kronik uyku kaybının obezite ve kilo artışı riskini arttırabileceği ön görülmüştür. Uyku deprivasyonun glukoz toleransında ve insulin sensitivitesinde azalmayla, ghrelin seviyelerinde yükselmeye, leptin seviyelerinde azalmayla ve iştah ve açlık artışıyla sonuçlanacağını belirten çalışmalar bulunmaktadır (6-9).

Bu çalışmada akut uyku deprivasyonu yapılan narkoleptik hastalarda ve sağlıklı erişkinlerde uyku deprivasyonunun leptin ve ghrelin üzerine ve glukoz toleransına olan etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmanın hipotezi, akut uyku deprivasyonu enerji metabolizmasını ve glukoz toleransını olumsuz yönde etkileyerek ghrelin seviyesinde artmaya ve leptin seviyesinde azalmaya neden olur. Bunun yanısıra uyku deprivasyonu sonucunda glukoz toleransında bozulmada gözlenir. Narkolepsi hastalarında uyku deprivasyonu sonrası oluşacak cevap sağlıklı kişilere oranla daha belirgin olur. Bu durum narkoleptik hastalarda aşırı kiloluluğun nedenidir.

YÖNTEM

Çalışmaya 2010-2012 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı Uyku Polikliniğine başvuran ve en az üç aydır artmış gündüz uykululuğu şikayeti olan, hikayede katapleksi/hipnagojik halüsinasyon/uyku paralizisi tarifleyen, PSG'de ortalama uyku latansı 8 dakika veya daha kısa ve MSLT'de 2 ya da daha fazla SoREM saptanmasıyla ICSD-II ye göre narkolepsi tanısı almış ve eşlik eden başka hastalığı olmayan 10 gönüllü hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların tümüne yapılacak testler, bu testlerde kullanılacak yöntemler ve yan etkileri hakkında bilgi verildi. Bütün hastalardan testlerin uygulanabilmesi için gerekli yazılı izin belgesi alındı. Tüm hastaların isim, soy isim, yaş, cinsiyet ve diğer demografik özellikleri kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen hastalarla yaş, cinsiyet ve beden kitle indeksi uyumlu, herhangi bir uyku hastalığı ve endokrinolojik hastalığı olmayan 5 kadın ve 5 erkekten

oluşan sağlıklı grup alındı. Çalışmaya katılmayı kabul eden olguların rutin serum elektrolitleri, karaciğer fonksiyon testleri ve böbrek fonksiyon testleri, tam kan sayımları ve tiroid fonksiyon parametreleri çalışıldı. Hasta grubu ve sağlıklı kontrol gruplarında çalışılan parametrelerde patoloji saptanmadı. Narkolepsi nedeniyle ilaç kullanımı olan hastaların kullandıkları ilaçlara, ilaç yarı ömrü x 5 saat süre ile ara verildi.

ORAL GLUKOZ TOLERANS TESTİ

Çalışmaya katılmayı kabul eden olgulara 24 saatlik uyku deprivasyonu öncesi açlık kan şekeri ölçümü ve glukoz toleransını değerlendirmek amacı ile 75 gram glukoz ile OGTT yapıldı. Tüm katılımcıların OGTT'leri aynı saatlerde yapıldı. Açlık kan şekeri ölçümünün ardından teste başlandı. 75 gram glukoz alımı sonrası 30. dakika, 60. dakika 90. dakika ve 120 dakikada ölçümler yapıldı. Uyku deprivasyonunun glukoz toleransı üzerine etkisini anlamak için 24 saatlik uyku deprivasyonu sonrası 75 gram glukoz ile OGTT tekrarlandı. 24 saatlik uyku deprivasyonu sonrası 75 gram glukoz alımının ardından 30. dakika, 60. dakika 90. dakika ve 120. dakikada ölçümler yapıldı.

GRELİN DÜZEYİ ÖLÇÜMÜ

Çalışmaya katılmayı kabul eden olguların 24 saatlik uyku deprivasyonu öncesi ve deprivasyon sonrası glukoz yüklemesi yapılmadan önce serum numuneleri alındı. Tüm katılımcılardan deprivasyon öncesi ve deprivasyon sonrası numuneler aynı saatlerde alındı. Alınan numuneler çalışma gününe kadar -20 derecelik dondurucularda saklandı. Numunelerin değerlendirilmesi Millipore™ marka; Human Ghrelin (total)-elisa kiti (Massachusetts-USA) kullanılarak yapıldı. Sonuçlar pg/mL cinsinden verildi.

LEPTİN DÜZEYİ ÖLÇÜMÜ

Çalışmaya katılmayı kabul eden olguların 24 saatlik uyku deprivasyonu öncesi ve deprivasyon sonrası glukoz yüklemesi yapılmadan önce serum numuneleri alındı. Tüm katılımcılardan deprivasyon öncesi ve deprivasyon sonrası numuneler aynı saatlerde alındı. Alınan numuneler çalışma gününe kadar -20 derecelik dondurucularda saklandı. Numunelerin değerlendirilmesi DIAsource™ marka Leptin-EASIA (Louvain-la-Neuve-Belgium) kiti kullanılarak yapıldı. Sonuçlar ng/mL cinsinden verildi.

UYKU DEPRİVASYONU

Çalışmaya katılan olgulara gece olağan uykusu sonrasında 24 saat süreli olarak uyku deprivasyonu uygulandı. Test kapsamında, katılımcıların hem gündüz hem de gece uyumamaları sağlandı. Çalışmaya katılmayı kabul eden olguların Trackit SleepWalker with Built™ portable PSG cihazı ile uyanıklıkları kaydedildi ve uyku varlığında hastaya sosyal

uyaran verildi. Uyanıklığın sağlanması amacıyla ek besin veya ilaç verilmedi. PSG’de frontal, santral ve oksipital kayıtlama yapıldı. Test süreci boyunca hasta ve kontrol grubuna uyku teknisyeni eşlik etti.

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Veriler IBM SPSS Statistics 21™ ve SigmaStat 3.5™ istatistik paket programlarında değerlendirilmiştir. Sayısal değerlerin normal dağılımına Shapiro-Wilk normallik testi ile bakılmıştır. Özet istatistikler birim sayısı (n), normal dağılım gösteren değişkenlerde ortalama standart sapma (normal dağılım göstermeyen değişkenlerde medyan, birinci kartil (Q1) ve üçüncü kartil (Q3)) olarak verilmiştir. Normal dağılım gösteren değişkenlerin gruplar arası karşılaştırması bağımsız örneklerde t testi ile grup içi karşılaştırması tek yönlü tekrarlı varyans analizi ile yapılmıştır. Normal dağılmayan değişkenlerin gruplar arası karşılaştırması Mann-Whitney U testi ve grup içi karşılaştırması Wilcoxon ve Friedman analizi ile yapılmıştır. Çoklu karşılaştırma testleri olarak parametrik ve parametrik olmayan Student-Newman-Keuls testleri kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında kıkare testinin exact yöntemi ile McNemar testi kullanılmıştır. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamıza Narkolepsi tanısı ile takip edilen 5 erkek ve 5 kadın olmak üzere 10 hasta ve bu hastalarla yaş, cinsiyet ve VKI uyumlu 10 sağlıklı kontrol alındı. Çalışmaya katılan tüm olgular çalışmayı tamamladı. Narkolepsi ve sağlıklı kontrol gruplarının yaş ortalaması sırası ile $24,70 \pm 5,07$ ve $24,40 \pm 5,16$ yıl idi. Narkolepsi ve sağlıklı kontrol gruplarının VKI’leri sırası ile $25,51 \pm 2,64$ ve $24,27 \pm 2,16$ kg/m^2 idi. Narkolepsi grubunda 8 hasta katapleksili narkolepsi tanısı ile takip edilmekteydi. Her iki grup arasında yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy ve vücut kitle indeksi açısından anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$) (Tablo 1).

Tablo1. Her iki grubun bazal karakteristik özellikleri

Parametreler	Hasta grubu (n=10)	Kontrol grubu (n=10)	P
Yaş (yıl)	$24,70 \pm 5,07$	$24,40 \pm 5,16$	0,89
Cinsiyet, kadın (%)	5 (50)	5 (50)	
Katapleksi (%)	8 (80)	0 (0)	0,01

Vücut ağırlığı (kg)	73,70±8,61	73,60±9,55	0,98
Boy (cm)	170±7,424	174±9,35	0,30
VKI (kg/m ²)	25,51±2,64	24,27±2,16	0.26

Narkolepsi ve sağlıklı kontrol gruplarının 24 saatlik uyku deprivasyonu öncesinde ve sonrasında leptin ve ghrelin ölçümleri değerlendirildi. Narkolepsi ve sağlıklı kontrol gruplarının 24 saatlik uyku deprivasyonu öncesinde leptin median değeri sırası ile 3,54 (0,44-16,81) ve 1,95 (0,24-3,33) ng/ml idi. Narkolepsi ve sağlıklı kontrol gruplarının 24 saatlik uyku deprivasyonu sonrasında leptin median değeri sırası ile 9,61 (1,44-21,15) ve 1,42 (0,51-6,18) ng/ml idi. Her iki grup arasında 24 saatlik uyku deprivasyonu öncesi ve sonrası leptin değerlerinde anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Bununla birlikte narkolepsi hastalarında 24 saatlik uyku deprivasyonu öncesi ve sonrası leptin değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark gözlemlendi ($p = 0,015$) (Tablo2).

Tablo 2. Leptin değerlerinin deprivasyon öncesi ve sonrası her iki grup arasında karşılaştırılması

Parametreler	Hasta (n=10)	Kontrol (n=10)	P
Deprivasyon öncesi leptin (ng/ml)	3,54 (0,44-16,81)	1,95 (0,24-3,33)	0,165
Deprivasyon sonrası leptin (ng/ml)	9,61 (1,44-21,51)	1,42 (0,51-6,18)	0,105

p	0,015	0,139	
---	-------	-------	--

Narkolepsi ve sağlıklı kontrol gruplarının 24 saatlik uyku deprivasyonu öncesinde ghrelin median değeri sırası ile 5800 (3049-5800) ve 3876 (2828-5580) pg/ml idi. Narkolepsi ve sağlıklı kontrol gruplarının 24 saatlik uyku deprivasyonu sonrasında ghrelin median değeri sırası ile 5442 (2381-5800) ve 3237 (2857-4130) pg/ml idi. Her iki grup arasında 24 saatlik uyku deprivasyonu öncesi ve sonrası ghrelin değerlerinde anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Narkolepsi grubunda 24 saatlik uyku deprivasyonu öncesi ve sonrası ghrelin değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark gözlemlendi ($p=0,043$) (Tablo 3).

Tablo 3. Ghrelin değerlerinin deprivasyon öncesi ve sonrası her iki grup arasında karşılaştırılması

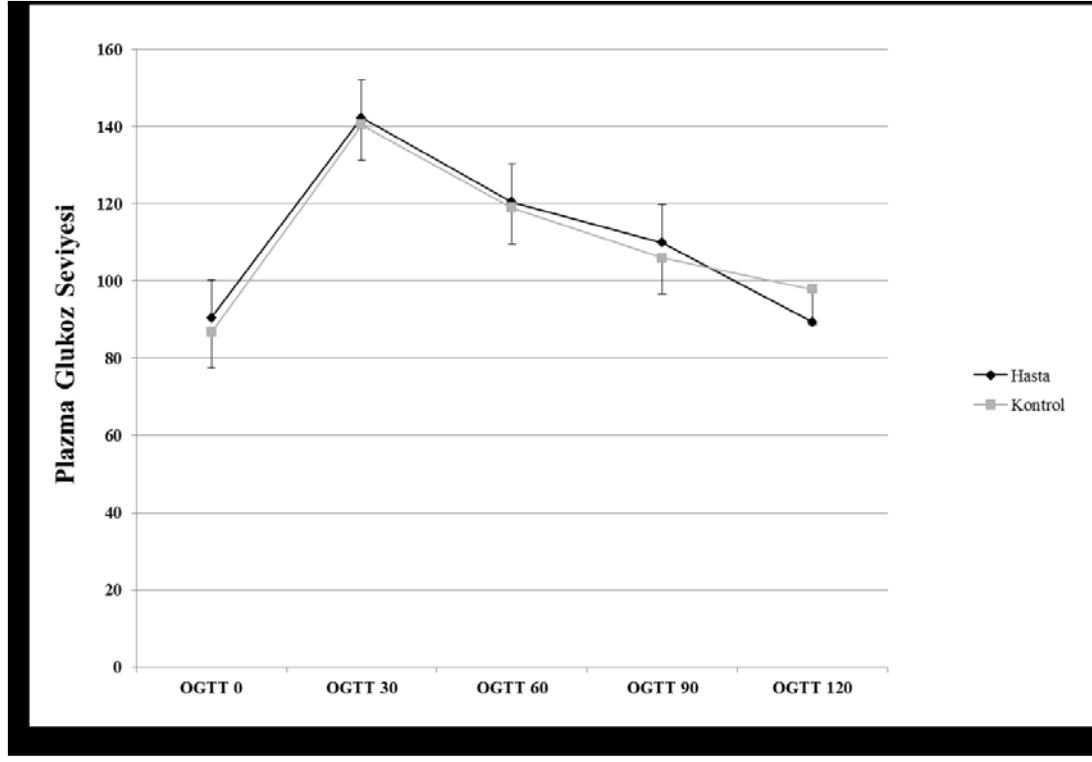
Parametreler	Hasta grubu (n=10)	Kontrol grubu (n=10)	P
Deprivasyon öncesi ghrelin (pg/ml)	5800 (3049-5800)	3876 (2828-5580)	0,063
Deprivasyon sonrası ghrelin (pg/ml)	5442 (2381-5800)	3237 (2857-4130)	0,247
P	0,043	0,445	

Narkolepsi ve sağlıklı kontrol gruplarının 24 saatlik uyku deprivasyonu öncesinde açlık kan şekeri değerlerinin ortalaması sırası ile $90,50\pm 15,88$ ve $86,70\pm 7,11$ mg/dL idi. Narkolepsi ve sağlıklı kontrol gruplarının 24 saatlik uyku deprivasyonu sonrasında açlık kan şekeri

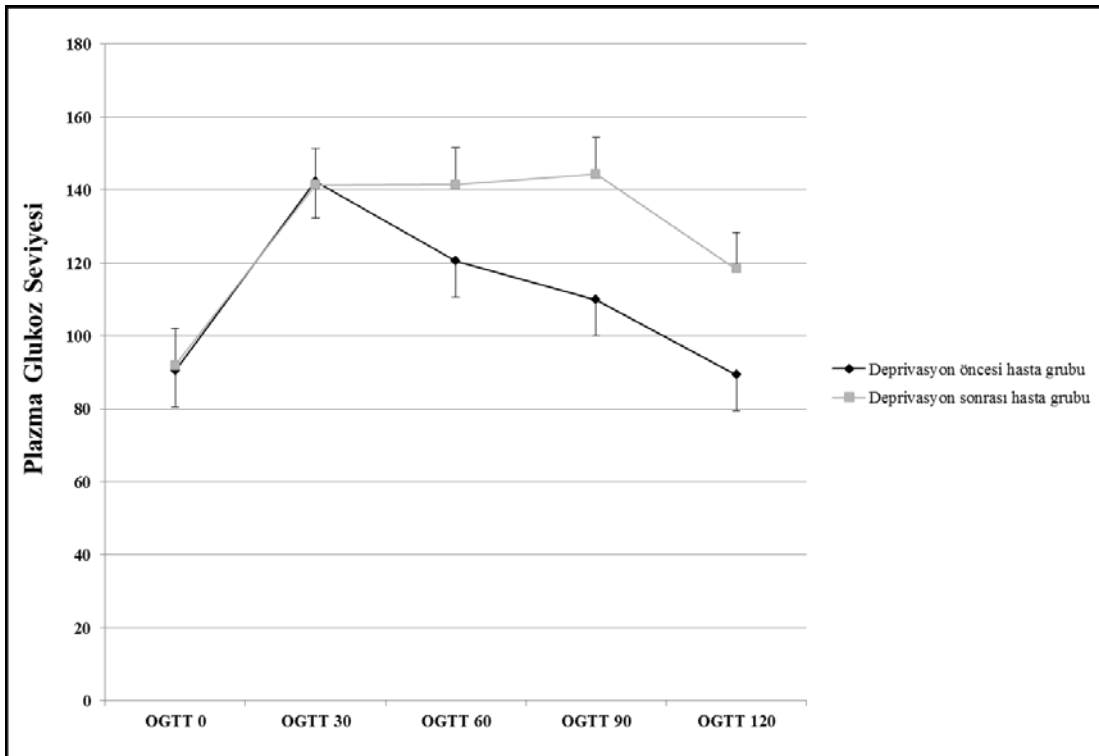
değerlerinin ortalaması sırası ile $91,90 \pm 12,82$ ve $87,20 \pm 5,18$ mg/dL idi. Her iki grup arasında 24 saatlik uyku deprivasyonu öncesi ve sonrası açlık kan şekeri değerlerinde anlamlı farklılık yoktu ($p > 0,05$) (Tablo 4, Şekil 2, 3,4,5)

Tablo 4. Deprivasyon öncesi ve sonrası OGTT değerlerinin her iki grup arasında karşılaştırılması

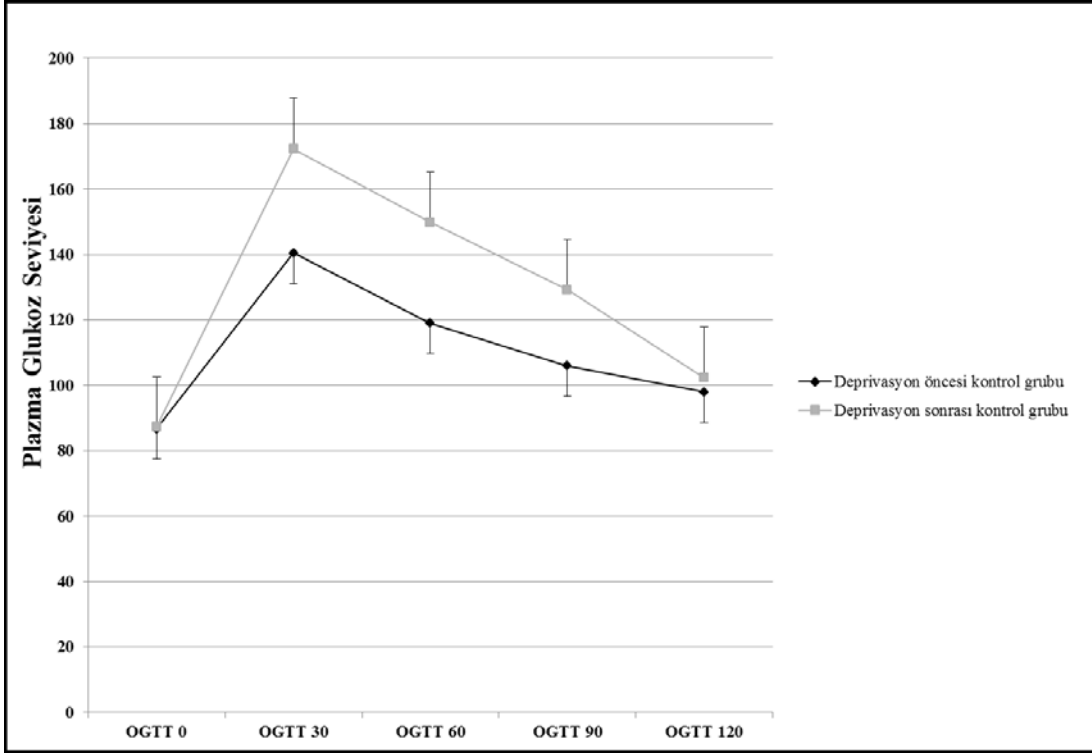
Parametreler		Hasta grubu (n=10)	Kontrol grubu (n=10)	P
Deprivasyon öncesi				
	0. dk	90.50 ± 15.88	86.70 ± 7.11	0.499
	30. dk	142.30 ± 41.13	140.40 ± 24.33	0.901
	60. dk	120.50 ± 22.55	118.90 ± 40.69	0.915
	90. dk	109.90 ± 23.45	105.90 ± 18.06	0.674
	120. dk	89.40 ± 13.37	92.92 ± 22.04	0.311
Deprivasyon sonrası				
	0. dk	91.90 ± 12.82	87.20 ± 5.18	0.297
	30. dk	141.30 ± 37.11	172.30 ± 28.41	0.050
	60. dk	141.50 ± 50.94	149.80 ± 14.83	0.627
	90. dk	144.30 ± 46.27	129.10 ± 22.13	0.361
	120. dk	118.30 ± 41.35	102.30 ± 28.65	0.328



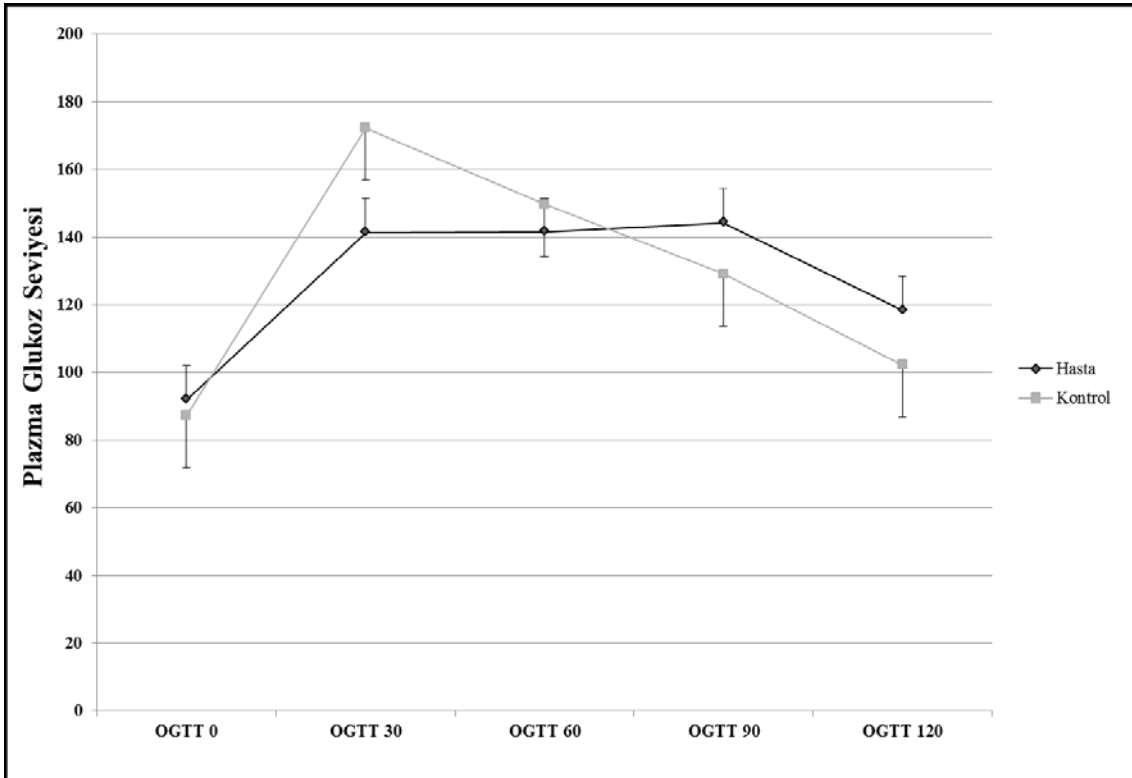
Şekil 2. Deprivasyon öncesi her iki grup arasındaki OGTT değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 3. Hasta grubunun deprivasyon öncesi ve sonrası OGTT değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 4. Kontrol grubunun deprivasyon öncesi ve sonrası OGTT değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 5. Deprivasyon sonrası her iki grup arasındaki OGTT değerlerinin karşılaştırılması

TARTIŞMA

Narkolepsi tanı ve tedavisinde en önemli gelişme hipokretin yetersizliğinin gösterilmesidir. Narkolepsi sendromunun en azından bir kısmında temel sorunun hipotalamik hipokretinerjik hücre hasarı olduğu ortaya konmuştur (2,3). Klinik olarak narkoleptik hastalar obeziteye eğilimlidirler (10,11). Obezite eğiliminin, hipokretinin enerji dengesi üzerine kilo arttırıcı yönde etkisi ve glukoz metabolizmasındaki düzenleyici rolü ile ortaya çıktığı öne sürülmektedir (12,13). Hipokretin sistemi hipotalamusun arkuat nükleusunda bulunan iştah arttırıcı nöropeptid Y nöronlarının aktive eder. Lateral hipotalamusta bulunan hipokretin nöronlarının gıda alımının hedonik kontrolünde önemli olan dopaminerjik ventrotegmental alanı (VTA) ve nükleus accumbens (NA) ile yoğun projeksiyonları vardır (12). Oreksin sisteminin aktivasyonu hedonik ve homeostatik beslenmede artışa yol açacaktır. Narkolepside hipokretin eksikliği olmasına rağmen kilo artışına eğilim mevcuttur.

Glukoz toleransı vücudun eksojen glukozun metabolize edilip bazal normoglisemik düzeye dönebilme yeteneğidir (14). Yapılan farklı çalışmalarda narkoleptik hastalarda glukoz toleransında bozulma olduğu öne sürülmüştür (15-17). Glukoz toleransında bozulma, obezite için önemli bir risk faktörüdür. Narkoleptiklerdeki glukoz toleransındaki bozulma hipokretin yetersizliği ile açıklanmaya çalışılmıştır.

Yapılan hayvan ve insan çalışmalarında, hipokretin ve leptin-ghrelin arasında ilişki kurulmaya çalışılmıştır. Literatürde az sayıda yapılan çalışmada narkoleptik hastalarda leptin düzeyi değerlendirilmiş ve sonuçlar birbiri ile çelişkili bulunmuştur (18-21). Leptin ve narkolepsi ilişkisine dair az sayıdaki çalışmaya karşın, ghrelin ve narkolepsi ilişkisi günümüze kadar hiç değerlendirilmemiştir. Oysa narkoleptik hastalardaki obezite eğilimi temel olarak iştah ile ilişkili ise bir yanda leptin diğer yanda ise ghrelin olmalıdır. Biz çalışmamızda iştah azaltan leptin ve tam tersi iştah arttıran ghrelin düzeyinin narkoleptik hastalarda nasıl bir değişim gösterdiğini ve glukoz toleransında bir bozulma olup olmadığını saptamayı amaçladık.

Çalışma sonuçlarımız, narkoleptik hasta ve sağlıklı kontroller arasında leptin düzeyi açısından fark olmadığını göstermiştir. Narkoleptik hastalarda serum leptin düzeyini değerlendiren iki çalışmada leptin düzeyi düşük bulunmuş (18,19), bazılarında ise değişim olmadığı gösterilmiştir (20,21). Leptin düzeyindeki azalmanın hipokretin eksikliğine bağlı olabileceği öne sürülmüştür. Diğer çalışmalardaki hasta gruplarına benzer olarak çalışma grubumuz büyük oranda katapleksili narkolepsili hastalardan oluşturulmuştur. Yani çalışma grubumuzda hipokretin düzeyine bakılmamış olmakla birlikte büyük oranda hipokretin yetersizliğinin var

olduğu düşünölebilir. Narkolepsi hasta grubunda leptin düzeyinde fark saptanmayışı, hipokretin ve leptin arasında ilişki olmadığı ya da bilemediğimiz başka faktörlerin etkisinde olan bir ilişkinin varlığı şeklinde dolaylı olarak yorumlanabilir. Aslında literatürde; uyku süresi, sempatik aktivite, kortisol, tirod stimölan hormon ve karbonhidrat metabolizması gibi bazı faktörlerin leptin salınımı üzerine etkili olduğu öne sürölmektedir (22-26). Çalışma hipotezimizde beklentimiz, narkolepsi hastalarında leptin düzeyinin sağlıklı popülasyona göre daha düşük olmasıdır. Ancak çalışma sonucumuz bu hipotezi desteklememiştir. Belki, çalışma grubumuzun az kilolu hasta popülasyonu olması leptin seviyesinin sağlıklı popülasyondan farklı bulunmayışını açıklayabilir.

Enerji dengesinde rol oynayan bir diğer peptid yapılı hormon ghrelindir. Ghrelin ve narkolepsi arasındaki ilişki günümüze kadar henüz değeriendirilmemiştir. Ghrelin iştah artırıcı bir hormon olarak tanımlanmıştır. Narkoleptik hastaların obezite eğilimi ile ghrelin arasında bir ilişki olup olmadığı bilinmemektedir. Bu çalışmada hipotez olarak, narkolepsi hastalarında ghrelin düzeyinin sağlıklı kontrol grubundan daha fazla olabileceğini düşünöldü. Ancak çalışma sonuçlarımız narkolepsi ve hasta grubu arasında ghrelin açısından anlamlı fark olmadığını göstermiştir.

Diğer bir çalışma sonucumuz, narkoleptik hastalarda deprivasyon öncesi ve sonrası glukoz toleransında anlamlı bozulma saptanmayışıdır. Ayrıca hem deprivasyon öncesi hem de deprivasyon sonrası, hasta ve kontroller arasında glukoz toleransı açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Narkoleptiklerde glukoz toleransını değeriendiren çalışmalarda büyük oranda glukoz toleransında bozulma saptanmıştır (15-17), ancak en son yapılan yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi eş sağlıklı kontrollerle narkoleptik hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada, narkoleptik hastalarda glukoz toleransında bozulma saptanmamıştır (27). Bizim çalışmamız bu veriyi destekler niteliktedir. Glukoz toleransında bozulma varlığını öne süren çalışmalar için hem narkolepsi tanı kriterleri, hem de sağlıklı kontrollerin olmayışı nedeniyle eleştiride bulunulmuştur.

Sonuç olarak, narkolepsi hastalarında iştah azaltan leptin ve iştah artıran ghrelin düzeyinde ve glukoz toleransında sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı fark bulunmamıştır. Bu hastalardaki obezite eğiliminin tek sorumlusu bu iki hormon ve glukoz toleransında bozulma gibi gözükmemektedir. Narkolepsi, hastalık patogenezi ve komplikasyonları tam olarak ortaya konmuş bir hastalık değildir. Bu nedenle bu hastalarda enerji dengesinin hangi faktörlerce düzenlendiğı de tam olarak bilinmemektedir.

Uyku deprivasyonu ve enerji dengesi arasındaki ilişki günümüze kadar yapılmış az sayıdaki çalışmada değerlendirilmiştir. Uyku deprivasyonu çalışmaları sağlıklı populasyonda yapılmıştır. Leptin ve uyku deprivasyonu arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmaların çoğunda uyku deprivasyonu sonrasında leptin düzeyinde azalma olduğu gösterilmiştir (6,7,28-30). Bunun nedeni, sempatik aktivite artışı, uyku süresi ve stres hormonlarındaki artma ile açıklanmaya çalışılmıştır. Ancak uyku deprivasyonu sonrasında leptin düzeyinde artma olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (31-34).

Enerji dengesinde önemli rolü olan bir diğer hormon ghrelindir. Ghrelin ve uyku deprivasyonu arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışma sonuçları da leptine benzer şekilde çelişki göstermektedir. Uyku deprivasyonu sonrasında ghrelin düzeyi bazı çalışmalarda artma (7,35) gösterirken bazılarında azalma (36) göstermiştir. Ghrelin ile ilişkili sonuçlar da leptine benzer şekilde açıklanmaya çalışılmıştır. Aslında, tüm çalışmalar göze alındığında leptin-ghrelin ve uyku deprivasyonu arasındaki ilişki tam olarak bilinmemektedir.

Uyku deprivasyonu sonrasında, narkoleptik hasta ve sağlıklı kontrol grupları arasında leptin-ghrelin ve glukoz metabolizması açısından fark bulunmamıştır. Sağlıklı kontrol grubunda, deprivasyon öncesi ve sonrasındaki değerler arasında da fark bulunmamıştır. Ancak, narkolepsi hastalarında uyku deprivasyonu öncesi ve sonrası arasında leptin düzeyinde anlamlı olarak artma ve ghrelin düzeyinde anlamlı olarak azalma saptanmıştır.

Çalışmamızın önemli sonucu deprivasyon öncesi sağlıklı kontrollerle leptin ve ghrelin düzeyleri arasında fark olmamasına rağmen uyku deprivasyonu sonrası narkoleptik hasta grubunda leptinde artma ve ghrelinde azalma gözlenmesidir. Her iki grupta deprivasyon aynı ortamda ve şartlarda yapılmasına rağmen narkoleptik grupta gözlenen bu değişimler hipotalamik iştah mekanizmaları ile anatomik ve fonksiyonel olarak bağlantıları ve etkileşimi bulunan hipokretinin eksikliği ile ilişkili olabilir. Sağlıklı kontrollerde saptanmayan leptin ve ghrelindeki bu değişim belki de hipokretin eksikliği bulunan kişilerin uyku deprivasyon sonrası hipotalamopituiter aksta meydana gelen değişikliklere daha duyarlı olması ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda istatistiksel açıdan anlamlılık göstermemesine karşın narkoleptik hasta grubunun deprivasyon öncesi ve deprivasyon sonrası OGTT cevabında farklılık izlenmiştir. Narkoleptik hasta grubunda deprivasyon sonrası oral glukoz alımını takiben, artmış kan şekeri düzeyinin normoglisemik düzeye dönüşü sırasında normal kontrollerde ve deprivasyon öncesi aynı narkoleptik hasta grubunda izlenen dramatik düşüşün izlenmemesidir. Yani normoglisemik düzeye dönüş sağlıklı kontrollere oranla daha yavaş bir seyir göstermiştir.

Deprivasyon öncesi OGTT' de her iki grup arasında fark olmamasına rağmen deprivasyon sonrası narkoleptik hasta grubunda oral glukoz alımının ardından OGTT' de plato şeklinde bir seyir izlenmiştir. Oluşan bu plato şeklindeki seyrin sebebi glukoz insulina cevabında gecikme ile ilişkili olabilir. Sağlıklı kontrollerde deprivasyon sonrası normal cevap alınmasına rağmen narkoleptik hasta grubunda izlenen bu gecikmiş cevabın hipotalamik hipokretinerjik hücre hasarı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Glukoz toleransında, sağlıklı kişilerde uyku deprivasyonu ile oluşan değişimi değerlendiren az sayıdaki çalışmada; uyku deprivasyonu sonrasında glukoz toleransı bozulmuş (37,38) ya da değişmemiş (39,40) olarak bulunmuştur.

Sağlıklı popülasyonda yapılan uyku deprivasyonu ile enerji dengesi ve glukoz toleransı arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmaların ötesinde, literatürde narkoleptik hastalarda böylesi bir değerlendirme yapılmamıştır. Bu çalışma narkolepsi hastalarında uyku deprivasyonu sonrası, leptin, ghrelin seviyesi ve glukoz metabolizmasındaki değişimi değerlendirmeyi amaçlayan ilk ve tek çalışmadır. Çalışmamızda narkolepsi hastalarında uyku deprivasyonu sonrası leptin-ghrelin düzeyi ve glukoz metabolizmasında nasıl bir değişim olduğunu ve bu değişimin sağlıklı popülasyondan farklı olup olmadığını göstermeyi amaçladık. Temel beklentimiz uyku deprivasyonunun narkolepsi hastalarında obeziteye eğilim oluşturacak şekilde olasılıkla leptinde azalma, ghrelinde artma ve glukoz toleransında bozulmayı ortaya koymaktır.

Ancak test sonuçlarımız hipotezimizi destekler nitelikte değildir. Bu sonuçlar, çalışma grubumuzun obez olmayışı ile ilişkili olabilir. Ya da sirkadyen özellikteki iki hormonun belirlenmiş iki dönemde ölçümü, narkolepsi hastalarındaki değişimi göstermede yetersiz kalmış olabilir. Belki de narkolepsi hastalarında obezite oluşumunda, enerji dengesindeki bozulma dışında belirli başka biyokimyasal ve fizyolojik değişiklikler önemlidir. Bu nedenle, burada olduğu gibi, çoklu etkileşim gösteren faktörlerden sadece bir kısmını değerlendirmek yanıltıcı sonuçlar verebilir.

Bunun yanısıra, çalışmamızda, narkoleptik hastalarda uyku deprivasyonunun leptin ve ghrelin üzerine etkisinin, sağlıklı kişilerden farklı olduğu gösterilmiştir. Yani narkoleptik hastalarda, sağlıklı kişilerden farklı olarak akut uyku deprivasyonu sonrasında leptin anlamlı derecede artmakta, ghrelin ise anlamlı derecede azalmaktadır. Bu bulgu aslında, narkoleptik hastaların temel semptomlarından olan uyku deprivasyonu ve fragmentasyonunun, leptin-ghrelin metabolizması üzerine normalden farklı bir etki oluşturduğunu göstermektedir. Bu da hem narkolepsinin patogenezi için önemlidir; hem de narkolepsi hastalarında gece

uykusunu düzelten tedavilerin leptin-ghrelin metabolizması üzerine de olumlu etki oluşturabileceği düşüncesini desteklemektedir.

KAYNAKLAR

- 1- American Academy of Sleep Medicine. The International Classification of Sleep Disorders: diagnostic and coding manual. 2nd edn. Chicago, IL: AASM, 2005.
- 2- Nishino S, Ripley B, Overeem S, Lammers GJ, Mignot E. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet* 2000;355:39-40.
- 3- Mignot E. Narcolepsy: Pharmacology, Pathophysiology, and Genetics. Ed by Kryger MH, Roth T, Dement WC. *Principles and Practice of Sleep Medicine* 4 th ed. Elsevier Saunders 2005 Sec 10 Neurologic disorders 780-90.
- 4- Sutcliffe JG, de Lecea L. The hypocretins: excitatory neuromodulatory peptides for multiple homeostatic systems, including sleep and feeding. *J Neurosci Res* 2000;62:161-8
- 5- Peyron C, Tighe DK, van den Pol AN, de Lecea L, Heller HC, Sutcliffe JG, Kilduff TS. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *J Neurosci* 1998;18(23):9996-10015.
- 6- Spiegel K, Leproult R, L'Hermite-Baleriaux M, Copinschi G, Penev PD, Van Cauter E. Leptin levels are dependent on sleep duration: relationships with sympathovagal balance, carbohydrate regulation, cortisol, and thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(11):5762-71.
- 7- 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. *Ann Intern Med* 2004;141(11):846-50.
- 8- Taheri S, Lin L, Austin D, Young T, Mignot E. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med* 2004;1(3):e62.
- 9- Chaput JP, Despres JP, Bouchard C, Tremblay A. Short sleep duration is associated with reduced leptin levels and increased adiposity: Results from the Quebec family study. *Obesity* 2007;15(1):253-61.
- 10- Schuld A, Hebebrand J, Geller F, Pollmächer T. Increased body-mass index in patients with narcolepsy. *Lancet* 2000;355:1274-5.
- 11- Dahmen N, Bierbrauer J, Kasten M. Increased prevalence of obesity in narcoleptic patients and relatives. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2001;251(2):85-9.

- 12- Tsujino N, Sakurai T. Orexin/hypocretin: a neuropeptide at the interface of sleep, energy homeostasis, and reward system. *Pharmacol Rev.* 2009;61(2):162-76.
- 13- Yamanaka A, Beuckmann CT, Willie JT, Hara J, Tsujino N, Mieda M, Tominaga M, Yagami K, Sugiyama F, Goto K, et al. Hypothalamic orexin neurons regulate arousal according to energy balance in mice. *Neuron* 2003;38:701–713.
- 14- Knutson KL, Spiegel K, Penev P, Van Cauter E. The metabolic consequences of sleep deprivation. *Sleep Med Rev* 2007;11(3):163-78.
- 15- Roberts HJ. The syndrome of narcolepsy and diabetogenic (“functional”) hyperinsulinism, with special reference to obesity, diabetes, idiopathic edema, cerebral dysrhythmias and multiple sclerosis (200 patients). *J Am Geriatr Soc* 1964;12:926-76
- 16- Roberts HJ. The syndrome of narcolepsy and diabetogenic hyperinsulinism in the American Negro: important clinical, social and public health aspects. *J Am Geriatr Soc* 1965;13:852-85.
- 17- Honda Y, Doi Y, Ninomiya R, Ninomiya C. Increased frequency of noninsulin-dependent diabetes mellitus among narcoleptic patients. *Sleep* 1986;9:254-9.
- 18- Schuld A, Blum WF, Uhr M, Haack M, Kraus T, Holsboer F, Pollmächer T. Reduced leptin levels in human narcolepsy. *Neuroendocrinology.* 2000;72(4):195-8.
- 19- Kok SW, Meinders AE, Overeem S, Lammers GJ, Roelfsema F, Frölich M, Pijl H. Reduction of plasma leptin levels and loss of its circadian rhythmicity in hypocretin (orexin)-deficient narcoleptic humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):805-9.
- 20- Arnulf I, Lin L, Zhang J, Russell IJ, Ripley B, Einen M, Nevsimalova S, Bassetti C, Bourgin P, Nishino S, Mignot E. CSF versus serum leptin in narcolepsy: is there an effect of hypocretin deficiency? *Sleep.* 2006;29(8):1017-24.
- 21- Dahmen N, Engel A, Helfrich J, Manderscheid N, Löbig M, Forst T, Pfützner A, Tonn P. Peripheral leptin levels in narcoleptic patients. *Diabetes Technol Ther.* 2007;9(4):348-53.
- 22- Frederich RC, Hamann A, Anderson S, Löllmann B, Lowell BB, Flier JS. Leptin levels reflect body lipid content in mice: evidence for diet-induced resistance to leptin action. *Nat Med* 1995;1:1311- 4.
- 23- Ma Z, Gingerich RL, Santiago JV, Klein S, Smith CH, Landt M. Radioimmunoassay of leptin in human plasma. *Clin Chem* 1996; 42: 942- 6.
- 24- Cusin I, Sainsbury A, Doyle P, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. The ob gene and insulin, a relationship leading to clues to the understanding of obesity. *Diabetes* 1995; 44: 1467-70.

- 25- Slieker LJ, Sloop KW, Surface PL, Kriauciunas A, LaQuier F, Manetta J, Bue-Valleskey J, Stephens TW. Regulation of expression of ob mRNA and protein by glucocorticoids and cAMP. *J Biol Chem* 1996; 271: 5301-4.
- 26- Gualillo O, Lago F, García M, Menéndez C, Señarís R, Casanueva FF, Diéguez C. Prolactin stimulates leptin secretion by rat white adipose tissue. *Endocrinology* 1999;140: 5149- 53.
- 27- Beitinger PA, Fulda S, Dalal MA, Wehrle R, Keckeis M, Wetter TC, Han F, Pollmächer T, Schuld A. Glucose tolerance in patients with narcolepsy. *Sleep*. 2012;35(2):231-6.
- 28- Simon C, Gronfier C, Schlienger JL, Brandenberger G. Circadian and ultradian variations of leptin in normal man under continuous enteral nutrition: relationship to sleep and body temperature. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1893–9.
- 29- Mullington JM, Chan JL, Van Dongen HP, et al. Sleep loss reduces diurnal rhythm amplitude of leptin in healthy men. *J Neuroendocrinol* 2003;15:851–4.
- 30- Guilleminault C, Powell NB, Martinez S, et al. Preliminary observations on the effects of sleep time in a sleep restriction paradigm. *Sleep Med* 2003;4:177–84.
- 31- Bosy-Westphal A, Hinrichs S, Jauch-Chara K, et al. Influence of partial sleep deprivation on energy balance and insulin sensitivity in healthy women. *Obes Facts* 2008;1:266–73.
- 32- Omisade A, Buxton OM, Rusak B. Impact of acute sleep restriction on cortisol and leptin levels in young women. *Physiol Behav* 2010;99:651–6.
- 33- van Leeuwen WM, Hublin C, Sallinen M, et al. Prolonged sleep restriction affects glucose metabolism in healthy young men. *Int J Endocrinol* 2010:108641.
- 34- Simpson NS, Banks S, Dinges DF. Sleep Restriction Is Associated With Increased Morning Plasma Leptin Concentrations, Especially in Women. *Biol Res Nurs*. 2010
- 35- Schmid SM, Hallschmid M, Jauch-Chara K, et al. A single night of sleep deprivation increases ghrelin levels and feelings of hunger in normal-weight healthy men. *J Sleep Res*. 2008
- 36- Dzaja A, Dalal MA, Himmerich H, Uhr M, Pollmächer T, Schuld A. Sleep enhances nocturnal plasma ghrelin levels in healthy subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004;286(6):963-7.
- 37- Kuhn E, Brodan V, Brodanova M, Rysanek K. Metabolic reflection of sleep deprivation. *Act Nerv Super (Praha)* 1969;11:165–74.
- 38- Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 1999;354:1435–9.

- 39- VanHelder T, Symons JD, Radomski MW. Effects of sleep deprivation and exercise on glucose tolerance. *Aviat Space Environ Med* 1993;64:487–92.
- 40- Zielinski MR, Kline CE, Kripke DF, et al. No effect of 8-week time in bed restriction on glucose tolerance in older long sleepers. *J Sleep Res* 2008;17:412–9.