

REFERATE GENERALE

Modificări ale nivelului seric de testosteron asociate comorbidităților sindromului de apnee în somn obstructiv

Raluca Bercea^{1,2}, Bogdan Bercea³, Traian Mihăescu^{1,2}

1. Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa” Iași, România; 2. Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie Iași, România; 3. Spitalul Clinic „Dr. C. I. Parhon”, Clinica de Urologie și Transplant Renal, Iași, România

REZUMAT

Testosteronul pare să aibă un rol în fiziopatologia sindromului de apnee în somn obstructiv (SASO), dar mecanismele nu sunt încă foarte bine definite. Cercetarea acestei relații s-a concentrat în jurul a două ipoteze principale: prima ipoteză susține apariția sau augmentarea severității SASO la bărbații tratați cu preparate hormonale cu testosteron pentru hipogonadism simptomatic; cea de-a doua ipoteză sugerează apariția deficitului de testosteron seric ca urmare a hipoxiei și a microtrezirilor generate de SASO, cu impact direct asupra axului hipotalamo-hipofizo-gonadal. Corelația dintre apneea de somn și tulburările androgenice trebuie privită din prisma intervenției a multor alți factori ce pot avea rol de factori de confuzie: vârsta, obezitatea și alte patologii asociate (boli pulmonare cronice, statusul de fumător). Multe dintre studiile care s-au efectuat până în prezent referitor la această interrelație (apnee de somn-sistem endocrin) au ignorat acești factori. Terapia cu CPAP (continuous positive airway pressure) produce ameliorarea nivelului seric de testosteron până la normalizare în majoritatea cazurilor. Statusul depresiv și fatigabilitatea, ca și consecințe asociate SASO cu hipogonadism, au fost raportate în literatură și pot avea aspecte semnificative clinic prin efect de sumare, cu remediare notabilă sub tratament cu CPAP, cu evitarea efectelor adverse tratamentului hormonal sau antidepressiv. Prin implicațiile clinice și consecințele majore asocierii disfuncțiilor de androgeni cu sindromul de apnee în somn, această relație necesită un management corect în recunoașterea și tratamentul sindromului de apnee în somn obstructiv asociat de comorbidități.

Cuvinte-cheie: SASO, testosteron, comorbidități

ABSTRACT

Association between the serum level of testosterone and other comorbidities in obstructive sleep apnea

Testosterone seems to play a role in the pathophysiology of OSAS but the mechanisms are not yet well defined. Research of this relationship has focused on two main assumptions: first case support the emergence of OSAS or augmentation of OSAS severity in men treated with testosterone for symptomatic hypogonadism; the second hypothesis suggest that serum testosterone deficiency is due to hypoxia and microarousals generated by OSAS with direct impact on hypothalamic-pituitary-gonadal axis. The correlation between sleep apnea and androgenic disorders should be considered in the light of the intervention of many other factors which can act as confounding factors: age, obesity and other associated pathologies (chronic lung disease, smoking status). Many studies conducted so far on this interrelation (sleep apnea, endocrine system) have ignored these factors. In most cases CPAP (continuous positive airway pressure) therapy revert low serum testosterone levels to normal levels. Depressive status and fatigue, as OSAS consequences associated with hypogonadism have been reported in the literature and may have clinically significant aspects due to summary effect, with notable improvement after CPAP therapy avoiding adverse effects of hormonal or antidepressant treatment. The clinical implications and major consequences of association between androgen dysfunction and sleep apnea syndrome require a correct management in the recognition and treatment of obstructive sleep apnea syndrome associated with comorbidities.

Keywords: OSAS, testosterone, comorbidities

Introducere

Fiziologia umană a sistemului metabolic și neuroendocrin este frecvent influențată de starea de veghe sau de stadiul de somn în care ne aflăm. Cercetările în domeniu au reușit să aducă o serie de explicații ale fenomenelor asociate funcției endocrine, cu atât mai mult cu cât s-au extins și asupra studiului somnului atât prin intermediul polisomnografului cât și prin urmărirea impactului ventilației cu presiune pozitivă continuă (CPAP – *continuous positive airway pressure*) la pacienții cu sindrom de apnee în somn obstructiv (SASO) sever asupra diverselor mecanisme implicate. Datele acumulate până în prezent demonstrează relația dintre fazele somnului și secreția hormonală, precum și a diversilor reglatori hormoni. Există încă puține dovezi de interrelație între apnea de

somn (definită prin pauze respiratorii nocturne mai mari de 10 secunde asociate cu fragmentare a somnului și hipoxie)¹ și fiziopatologia endocrină și metabolică. Unii hormoni (de exemplu, progesteronul) au fost utilizați ca terapie în cadrul SASO, iar alții (testosteronul sau hormonul de creștere) pot influența negativ respirația la acești pacienți.

Apnea în somn interacționează cu ritmul hormonal prin mai multe mecanisme. Mecanismul preponderent este cel prin care pauzele respiratorii repetate produc fragmentarea somnului, dezorganizarea ciclurilor și ale stadiilor somnului. Fenomenul hipoxic, prin care desaturările nocturne au un efect direct central asupra neurotransmițătorilor, duce la tulburări în producerea normală a hormonilor hipotalamo-hipofizari.² De asemenea trezirile și microtrezirile de la sfârși-

tul apneilor produce un „stress” la nivel central responsabil de modificări hormonale.³ S-a remarcat că episoadele de somn din timpul zilei pot interacționa cu ritmul hormonal diurn.³

Mecanisme de producere a tulburărilor nivelului seric de androgeni în SASO

Testosteronul pare să aibă un rol în fiziopatologia SASO dar mecanismele nu sunt încă foarte bine definite. Scăderea libidoului și asocierea cu disfuncții sexuale la pacienții cu apnee de somn obstructivă ridică o întrebare referitoare la implicarea nivelului seric de testosteron și a dereglărilor de la nivelul axului hipotalamo-hipofizo-gonadal.

În urma cercetării datelor din literatură reiese că primul studiu efectuat asupra asocierii dintre testosteron și SASO a fost realizat în 1978, când au fost explorate pentru prima dată mecanismele fiziopatologice de acțiune a nivelului de testosteron asupra căilor respiratorii și a respirației din timpul somnului.⁴

Cercetarea acestei relații s-a concentrat în jurul a două ipoteze principale: prima ipoteză susține apariția SASO sau augmentarea severității SASO la bărbații tratați cu preparate hormonale cu testosteron pentru hipogonadism simptomatic, iar cea de a doua ipoteză sugerează apariția deficitului de testosteron seric ca urmare a hipoxiei și a microtrezirilor generate de SASO, cu impact direct asupra axului hipotalamo-hipofizo-gonadal.

S-a demonstrat exacerbară SASO o dată cu creșterea nivelului de testosteron prin creșterea colapsibilității căilor aeriene superioare, aspecte îmbunătățite de altfel după întreruperea administrării hormonului. Alte date sugerează că mecanismul prin care administrarea de testosteron (excesul de testosteron) induce exacerbară SASO se explică prin influența sa asupra controlului neuromuscular al căilor aeriene în timpul somnului.⁵ La bărbații cu hipogonadism, înlocuirea medicamentoasă a testosteronului poate afecta controlul respirației și poate induce sau exacerba SASO, astfel încât s-a lansat ipoteza prin care se susține ideea că SASO este una din complicațiile administrării pe termen lung a tratamentului cu testosteron.⁶ Mateika și colab. (2004) demonstrează că administrarea de leuprolid acetat, un agonist al hormonilor eliberatori de gonadotropină, scade pragul de răspuns ventilator la dioxid de carbon la bărbații sănătoși, fiind astfel un potențial stabilizator al respirației. Din acest motiv, hormonii sexuali masculini au fost considerați factorii cei mai probabili de creștere a pragului de apnee la bărbați.⁷ S-a demonstrat că deși pacienții cu SASO mențin un nivel normal al testosteronului diurn, creșterea nocturnă a fost suprimată semnificativ în comparație cu un grup de control.⁸ Se ridică problema inhibiției la nivel central, probabil prin hipoxie, a descărcării de LH și implicit urmată de scăderea serică a testosteronului.⁸

Date raportate anterior indică răspuns pozitiv, cu ameliorarea nivelului seric de testosteron sub tratament cu CPAP. Grunstein și colab. (1989) raportează efecte pozitive după 3 luni de tratament cu CPAP cu normalizarea nivelului seric de testosteron⁹, pe când Luboshitzky (2003) evidențiază efecte parțiale pozitive după 9 luni de terapie.¹⁰

Factori de confuzie în modificările testosteronului seric la pacienții cu SASO

Caracteristicile epidemiologice ale sindromului de apnee în somn includ preponderența acestuia la nivelul populației

masculine și asocierea frecventă cu obezitatea și vârsta avansată.^{11,12} Atunci când declinul fiziologic al testosteronului seric este accentuat apar o serie de fenomene caracteristice hipogonadismului clinic manifest: fatigabilitate, diminuarea libidoului, scăderea densității osoase și a masei musculare.¹³ Marea majoritate dintre aceste semne și simptome se regăsesc și în cadrul sindromului de apnee în somn, în special SASO sever.

Corelația dintre apnea de somn și tulburările androgenice trebuie privită din prisma intervenției a multor alți factori ce pot avea rol de factori de confuzie: vârsta, obezitatea și alte patologii asociate (de exemplu, bolile pulmonare cronice). Mai mult decât atât, intervenția unor factori extrinseci, de exemplu fumatul, poate genera modificări ale nivelului seric de androgeni independente de SASO¹⁴, determinând astfel un hipogonadism sever prin efect de sumare. Multe dintre studiile care s-au efectuat până în prezent referitor la această interrelație (apnee de somn-sistem endocrin) au ignorat acești factori.

Vârsta înaintată este un factor cu influență clară asupra multor parametri hormonal. Aceste modificări trebuie interpretate cu atenție pentru că ele pot fi atât patologice, cât și modificate firesc în contextul vârstei înaintate¹⁵, deoarece bărbații de vârstă mijlocie și înaintată prezintă în mod fiziologic un declin al nivelului seric de testosteron.¹⁶

Obezitatea (în special cea centrală) este de asemenea un factor care poate influența modificările hormonale, fiind prezentă la două treimi dintre pacienții adulți cu apnee în somn și se asociază cu o serie de tulburări metabolice ce potenează morbiditatea și mortalitatea la acest grup de pacienți.¹⁷ Mai mult decât atât, obezitatea la bărbați se asociază cu reducerea secreției de androgeni.¹⁸ În unele situații nivelul seric scăzut de androgeni poate fi reversibil secundar scăderii în greutate, fapt ce poate sugera că o simplă tulburare (de exemplu, la nivelul hipotalamusului) poate induce ambele tulburări, endocrine și obezitate. Este o explicație care stă la baza faptului că scăderea în greutate rezolvă problema obezității, dar nu tratează de cele mai multe ori apneea de somn obstructivă severă. La fel, tratamentul cu CPAP a apneei de somn nu constituie o rezolvare a obezității.¹⁹

Un alt factor cu rol important este hipoxia, despre care se credea că are influență majoră asupra anumitor parametri endocrini. Există evidențe ale asocierii hipogonadismului și la pacienții cu BPOC.²⁰ Hipoxia este considerată un factor de stress și poate fi implicată atât prin efect direct asupra axului neuroendocrin, cât și indirect, prin efectul de stress realizat prin asfixie repetată în somn (apnei); aceste studii au fost realizate însă pe modele animale sau fetale,^{21,22} desfășurându-se fără a se măsura saturația O₂ și CO₂ în sângele arterial. De asemenea, nu a fost studiat îndeajuns nici efectul expunerii la hipoxia hipercapnică. Expunerea cronică la hipoxie, datorită diagnosticului tardiv al SASO, a dus la adaptarea permanentă a organismului la stresul hipoxic.²³

Fumatul reprezintă unul dintre factorii care influențează nivelul seric de testosteron, majoritatea studiilor cross secționale sugerând creșterea nivelului seric de testosteron la pacienții fumători.¹³ Alte studii au la bază ipoteza scăderea nivelului seric de testosteron sub influența fumatului care pe termen lung poate produce degenerarea celulelor Leyding.²⁴

Oricare dintre mecanismele de mai sus pot interacționa sau produc modificări la nivelul controlului central al somnului și ritmului hormonal.

Hipogonadismul și statusul psihologic asociate în cadrul SASO

Statusul depresiv este unul dintre simptomele generale determinate de nivelul scăzut de testosteron și a fost pus în evidență prin evaluarea hipogonadismului la grupe de bărbați fără apnee de somn.²⁵

În ceea ce privește statusul depresiv la pacienții cu SASO, datele din literatură sunt controversate. Majoritatea studiilor au evidențiat corelații între depresie și severitatea SASO²⁶, în timp ce alți autori nu au găsit nici o asociere între cele două afecțiuni.²⁷ De asemenea un studiu recent confirmă că obezitatea este una dintre cauzele semnificative de apariție a statusului depresiv.²⁸

Terapia cu CPAP pare să inducă modificări pozitive asupra simptomelor depresive după o anumită perioadă de timp conform evidențelor din literatură. Means și colab. (2003) raportează efecte pozitive asupra simptomelor depresive după 3 luni de tratament cu CPAP.²⁹

Nu sunt date în literatură referitoare la evaluarea simptomelor depresive concomitent cu nivelul seric de testosteron la pacienții cu SASO. Scurte comunicări evidențiază un nivel accentuat al statusului depresiv până la un nivel clinic semnificativ, determinat prin chestionarul de evaluare a depresiei Beck la pacienții care asociază SASO sever și nivel seric redus de testosteron, cu ameliorare concomitentă a nivelului scăzut de testosteron și a statusului psihologic sub tratament cu CPAP. Mai mult, testosteronul seric a fost predictor pentru simptomele depresive asociate pacienților cu SASO în grupul studiat.³⁰

Hipogonadismul și fatigabilitatea la pacienții cu SASO

Fatigabilitatea, ca și consecință a modificărilor survenite în cadrul compoziției corporale este unul dintre simptomele asociate hipogonadismului. Van Vliet și colab. (2005) au evidențiat corelații între forța musculară a quadricepsului și concentrația serică de testosteron.³¹ Această afirmație se află într-o zonă de controversă în literatura de specialitate, deoarece multe alte date sugerează elemente contradictorii. Debigare și colab. (2003) au arătat că prevalența hipogonadismului la bărbații cu BPOC este echivalentă la pacienții cu și fără oboseală musculară.³²

Pe de altă parte, modificările compoziției corporale la pacienții cu SASO³³ sunt consistente cu cele asociate hipogonadismului. Conform majorității opiniilor, suplimentele anabolice steroidiene administrate la pacienții cu boli obstructive cronice în stadiu avansat contribuie la echilibrarea masei proteice corporale și la îmbunătățirea oboselii musculare scheletale, precum și la ameliorarea funcției sexuale și a calității vieții. Cu toate acestea, astfel de intervenție nu înlocuiește capacitatea exercițiilor fizice în îmbunătățirea funcției cardiorespiratorii.³⁴ În aceeași manieră, fatigabilitatea asociată SASO cu hipogonadism poate fi corectată sau ameliorată prin terapie CPAP fără a necesita suplimente steroidiene.

Testosteronul, disfuncțiile erectile (DE) și SASO

Datele recente din literatură aduc evidențe ale asocierii dintre concentrația serică de testosteron și tulburările somnului și a funcției sexuale. S-a dovedit că privarea de somn determină reducerea nivelului seric de testosteron, care se asociază la rândul său cu tulburări ale libidoului.³⁵ Autorii care s-au

concentrat asupra disfuncțiilor erectile la pacienții cu apnee în somn confirmă această corelație și raportează efecte pozitive ale terapiei cu CPAP. În mod cert însă pacienții cu SASO la care terapia CPAP nu produce îmbunătățirea DE necesită asocierea terapiei cu preparate de testosteron.³⁶

Margel și colab. au confirmat aceeași ipoteză într-un studiu din 2004, dar asocierea celor două disfuncții este slabă la pacienții cu SASO ușoară și moderată, evidențiind o corelație puternică doar la pacienții cu SASO sever. Același studiu raportează ca predictorii principali ai DE la pacienții cu SASO ca fiind vârsta, oboseala matinală și indicele de apnee-hipopnee.³⁷

Concluzii și implicații clinice

Deși pacienții cu SASO au un nivel seric diminuat al testosteronului, este bine știut că administrarea de tratament hormonal cu preparate de testosteron poate induce sau augmenta severitatea SASO.³⁸ Pe de altă parte utilizarea cronică de antidepressive are potențialul de a produce exces ponderal³⁹ și prin aceasta de a potența severitatea SASO.⁴⁰

Există ipoteze care susțin faptul că la pacienții cu hipogonadism și SASO, statusul depresiv este mult accentuat, până la un nivel clinic semnificativ, iar intervenția cu terapie CPAP modifică favorabil atât nivelul testosteronului seric cât și simptomele depresive.³⁰ În consecință, terapia cu CPAP, asociată cu efecte adverse minime poate deveni, cu excepția unor anumite situații, tratamentul standard în situația asocierii simptomelor depresive cu nivel scăzut de testosteron la pacienții cu SASO, în scopul de a evita terapia cu medicație antidepressivă sau hormonală urmată de multiple efecte secundare.

Referitor la statutul de fumător la pacienții cu apnee în somn severă, se pare că implicațiile sunt mult mai generoase în prezența acestei asocieri, nu numai prin augmentarea efectelor locale produse de fumat, dar și prin consecințe asupra celorlalte sisteme din organism, implicit asupra nivelului de testosteron seric, motiv pentru care managementul pacientului cu SASO fumător ar trebui să fie unul mai atent, prin evaluarea inclusiv al statusului psihologic și al nivelului de testosteron seric.

Conform datelor din literatură, DE și hipogonadismul (cu nivele serice scăzute de testosteron) asociate SASO, necorectate prin tratament cu CPAP, pot necesita suplimentare terapeutică cu preparate de testosteron.

Nu sunt suficiente date în literatura cu privire la relația dintre nivelul seric de testosteron și SASO la femei, însă se presupune o implicare a acestuia după menopauză, când nivelul seric crește în mod fiziologic.

Corelația între disfuncția androgenică și SASO este insuficient studiată, lăsând loc unor cercetări viitoare. În mod cert, hormonul sexual masculin, testosteronul, este un element care nu trebuie neglijat în managementul corect al SAS.

Mulțumiri

Autorii doresc să mulțumească AMPOSDRU pentru suportul financiar alocat cercetării în cadrul proiectului „Parteneriat interuniversitar pentru creșterea calității și interdisciplinarității cercetării doctorale medicale prin acordarea de burse doctorale – DocMed.net” (POSDRU/107/1.5/S/78702)

Bibliografie

1. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A etc. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. 1st ed. Westchester, IL: *American Academy of Sleep Medicine*, 2007.
2. Pastuszko A, Wilson DF, Erecinska. M. Neurotransmitter metabolism in rat brain synaptosomes: effect of anoxia and pH. *J Neurochem* 1982; 38:1657-1667.
3. Grunstein RR, Stewart DA, Lloyd H etc. Acute withdrawal of nasal CPAP in obstructive sleep apnea does not cause a rise in stress hormones. *Sleep* 1996; 19:774-782.
4. Hanafy HM. Testosterone therapy and obstructive sleep apnea: Is there a real connection? *J Sex Med* 2007; 4:1241-1246.
5. Howard JM. Testosterone and Sleep: Support for Sleep Theory. *Am J Resp Crit Care Med* 1994; 149:530.
6. Howard JM. Testosterone and Sleep: Support for Sleep Theory. *J Clin Endocrinol* 1985; 22:713.
7. Mateika JH, Omran Q, Rowley JA etc. Treatment with leuprolide acetate decreases the threshold of the ventilatory response to carbon dioxide in healthy males. *J Physiol* 2004; 561:637-646.
8. Luboshitzky R, Aviv A, Hefetz A etc. Decreased Pituitary-Gonadal Secretion in Men with Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:3394-3398.
9. Grunstein RR, Handelsman DJ, Lawrence SJ etc. Neuroendocrine Dysfunction in Sleep Apnea: Reversal by Continuous Positive Airways Pressure Therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 2352-2358.
10. Luboshitzky R, Lavie L, Shen-Orr Z etc. Pituitary-gonadal function in men with obstructive sleep apnea. The effect of continuous positive airways pressure treatment. *Neuro Endocrinol Lett* 2003; 24:463-467.
11. Zoung T, Palta M, Dempsey J etc. Occurrence of sleep disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328:1230-1235.
12. Bearpark H, Elliott L, Grunstein R etc. Snoring and sleep apnea: a population study in Australian men. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1459-1465.
13. Snyder PJ. Hypogonadism in elderly men: what to do until the evidence comes. *N Engl J Med* 2004; 350:440-442.
14. Trummer H, Habermann H, Haas J etc. The impact of cigarette smoking on human semen parameters and hormones. *Hum Reprod* 2002; 17:1554-1559.
15. Handelsman DJ, Staraj S. Testicular size: the effect of aging, malnutrition and illness. *J Androl* 1985; 6:144-151.
16. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD etc. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:724-731.
17. Grunstein RR, Wilcox I, Yang TS etc. Snoring and sleep apnea in men: association with central obesity and hypertension. *Int J Obesity* 1993; 17:533-540.
18. Feldman HA, Longcope C, Derby CA etc. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:589-598.
19. Veldhuis JD, Iranmanesh A. Physiological regulation of the human growth hormone (GH) – insulin-like growth factor type I (IGF-1) axis; predominant impact of age, obesity, gonadal function and sleep. *Sleep* 1996; 19:S221-S224.
20. Laghi F, Antonescu-Turcu A, Collins E etc. Hypogonadism in men with chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and quality of life. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:728-733.
21. Pastuszko A, Wilson DF, Erecinska. M. Neurotransmitter metabolism in rat brain synaptosomes: effect of anoxia and pH. *J Neurochem* 1982; 38:1657-1667.
22. Sutton JR. Effect of acute hypoxia on the hormonal response to exercise. *J Appl Physiol* 1997; 42:587-592.
23. Grunstein RR, Stewart DA, Lloyd H etc. Acute withdrawal of nasal CPAP in obstructive sleep apnea does not cause a rise in stress hormones. *Sleep* 1996; 19:774-782.
24. Yardimci S, Atan A, Delibasi T etc. Long-term effects of cigarette-smoke exposure on plasma testosterone, luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone levels in male rats. *Br J Urol* 1997; 79:66-69.
25. Hintikka J, Niskanen L, Koivumaa-Honkanen H. Hypogonadism, decreased sexual desire and long-term depression in middle-aged men. *J Sex Med* 2009; 6:2049-2057.
26. McCall WV, Harding D, O'Donovan C. Correlates of depressive symptoms in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2006; 2:424-426.
27. Schröder CM, O'Hara R. Depression and Obstructive Sleep Apnea. *Ann Gen Psychiatry* 2005; 4:13.
28. de Wit LM, Fokkema M, van Straten A etc. Depressive and anxiety disorders and the association with obesity, physical, and social activities. *Depress Anxiety* 2010; 27:1057-1065.
29. Means MK, Lichtenstein KL, Edinger JD etc. Changes in depressive symptoms after continuous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2003; 7:31-42.
30. Abstr. in: Bercea RM, Cojocaru E, Mihaescu T. Secondary hypogonadism induced by severe obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and results after two months CPAP treatment, *Eur Respir J* 2010 vol 36, suppl 54.
31. Van Vliet M, Spruit MA, Verleden G etc. Hypogonadism, quadriceps weakness, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:1105-1111.
32. Debigare R, Marquis K, Cote CH etc. Catabolic/anabolic balance and muscle wasting in patients with COPD. *Chest* 2003; 124:83-89.
33. Lovin S, Bercea R, Mihaescu T etc. Body composition in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome Bio-impedance reflects the severity of sleep apnea. *Multidiscip Resp Med* 2010; 5:44-49.
34. Svartberg J, Aasebø U, Hjalmsen A etc. Testosterone treatment improves body composition and sexual function in men with COPD, in a 6-month randomized controlled trial. *Respir Med* 2004 98:906-913.
35. Andersen ML, Alvarenga TF, Mazaro-Costa R etc. The association of testosterone, sleep and sexual function in men and women. *Brain Res* 2011; 1416:80-104.
36. Zhuravlev VN, Frank MA, Gomzhin AI. Erectile dysfunction and obstructive sleep apnea syndrome. *Urologia* 2008; 35:37-39.
37. Margel D, Cohen M, Livne PM etc. Severe, but not mild, obstructive sleep apnea syndrome is associated with erectile dysfunction. *Urology* 2004; 63:545-549.
38. Sandblom RE, Matsumoto AM, Scoene RB etc. Obstructive sleep apnea induced by testosterone administration. *N Engl J Med* 1983; 308:508-510.
39. Khawam EA, Laurencic G, Malone DA. Side effects of antidepressants: An overview. *Cleve Clin J Med* 2006; 73:351-361.
40. Carter R, Watenpaugh DE. Obesity and obstructive sleep apnea: Or is it OSA and obesity? *Pathophysiology* 2008; 15:71-77.