



Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Erkeklerde Erken Yaşta Osteoporoz Gelişimi için Bir Risk Faktörü Olabilir Mi?

Obstructive Sleep Apnea Syndrome May Be a Risk Factor for the Development of Osteoporosis in Men at an Early Age?

Saadet Han ASLAN¹, Şebnem YOSUNKAYA², Aysel KIYICI³, Oktay SARI⁴

¹Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Konya, Türkiye

²Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Bölümü, Konya, Türkiye

³Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Bölümü, Konya, Türkiye

⁴Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Bölümü, Konya, Türkiye

Özet

Amaç: Obstrüktif uyku apne sendromunda (OUAS) uyku esnasında meydana gelen solunumsal olaylar nedeniyle gelişen kronik aralıklı hipoksi veya arousallar nedeniyle gelişen uyku bölünmeleri direkt kemik mineral dansitesine (KMD) etki edebilir veya hormonlar üzerine etki ederek KMD'de değişikliğe yol açabilirler. Biz, OUAS'lı orta yaşlı erkek hastalarda normal kişiler ile karşılaştırıldığında, KMD değerleri veya KMD ile ilişkili olabilecek hormon seviyelerinde: büyüme hormonu (GH), insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), serbest testosteron, total testosteron ve seks hormonu bağlayan globulin (SHBG) değişiklik olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya alınan tüm olgulara tanı için uygulanan polisomnografi sonrası sabah 07.00-08.00'de kan örnekleri alındı, GH, IGF-1, total testosteron ve SHBG düzeyleri ELISA yöntemi ile serbest testosteron düzeyi ise Radio Immuno Assay yöntemi ile ölçüldü. KMD femur boynu ve lomber vertebra seviyelerinden Dual enerji X-ray absorpsiyometre (DEXA) yöntemi ile ölçüldü.

Bulgular: İki grup arasında hormon seviyeleri ve T-skoru değerleri açısından istatistiksel bir farklılık elde edilmedi. OUAS'lı grupta, yaş ile T-skor femur ($p<0,001$) ve T-skor vertebra ($p=0,017$) arasında; REM uyku süresi ve T-skor femur ($p=0,032$) arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki mevcuttu. KMD $<2,5$ 'in altında tespit edilen hasta sayısı OUAS'lı grupta (5/24) kontrol grubundan (0/22) daha fazla tespit edilmiş olsa da, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,05$).

Sonuç: Bu çalışmada, OUAS'ın orta yaşlı erkek hastalarda osteoporozu bir eğilime sebep olmadığı gösterilmiştir. Ek olarak, KMD ile kronik intermitten hipoksi, apne-hipopne indeksi veya aşırı uyku hali ile direkt bir ilişki tespit edilmemiştir. Ayrıca, OUAS ile KMD'ye etki edebilecek hormonal parametreler arasında açık bir ilişki ortaya konamamıştır.

Anahtar Kelimeler: Obstrüktif uyku apne sendromu, osteoporoz, GH, IGF-1, testosteron, SHBG

Abstract

Objective: Chronic intermittent hypoxia due to respiratory events occurring during sleep and sleep fragmentation due to arousals in obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) may affect bone mineral density (BMD) directly or may be by causing a change in BMD through effects on hormones. We aimed to investigate whether any BMD change or any change in the level of hormones [growth hormone (GH), insulin-like growth factor-1 (IGF-1), free testosterone, total testosterone, and sex hormone-binding globulin (SHBG)], which may be related to BMD, occurs in middle-aged male patients with OSAS and compare the same with normal individuals.

Material and Methods: Blood samples were collected from the participants in the morning (07.00–08.00 AM) after applying polysomnography for diagnosis. GH, IGF-1, total testosterone, and SHBG levels were measured using the enzyme-linked immunosorbent assay method, whereas the free testosterone level was measured using the radioimmunoassay method. BMD was measured at the femoral neck and lumbar vertebra using the Dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) method.

Results: Between the two groups of hormones levels and T-score values statistically significant difference was not obtained. There was a statistically significant positive relationship between age and T-score femur ($p<0,001$) and T-score vertebra ($p=0,017$) and between rapid eye movement sleep time and T-score femur ($p=0,032$) in the OSAS group. Although patients who have BMD <2.5 in the OSAS group (5/24) was detected to be higher than the control group (0/22), the difference was not statistically significant ($p=0,05$).

Conclusion: In this study, we demonstrated that OSAS may not be a risk factor in the development of osteoporosis in middle-aged male patients. In addition, there was no direct relation between BMD and chronic intermittent hypoxia, apnea-hypopnea index, or excessive sleepiness. Furthermore, we could not obtain any distinct relationship between OSAS and hormonal parameters that affects BMD.

Keywords: Obstructive sleep apnea syndrome, osteoporosis, GH, IGF-1, testosterone, SHBG

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Dr. Şebnem Yosunkaya, E-posta: syosunkaya@selcuk.edu.tr

Geliş Tarihi/Received: Mayıs/May 2014 Kabul Tarihi/Accepted: Eylül/September 2014

©Copyright 2015 by Turkish Society of Physical Medicine and Rehabilitation - Available online at www.ftdergisi.com
©Telif Hakkı 2015 Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Derneği - Makale metnine www.ftdergisi.com web sayfasından ulaşılabilir.

Cite this article as:

Aslan SH, Yosunkaya Ş, Kıyıcı A, Sarı O. Obstructive Sleep Apnea Syndrome May Be a Risk Factor for Development of Osteoporosis in Men at an Early Age? Turk J Phys Med Rehab 2015;61:216-22.

Giriş

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) uyku sırasında üst solunum yolunda tekrarlayan tam (apne) veya parsiyel (hipopne) kapanma atakları ve bu solunumsal olaylar sonucunda gelişen oksijen desatürasyonları ile karakterize, sıklıkla beyindeki uyanıklık reaksiyonlarının (arousal) eşlik ettiği bir sendromdur (1). Toplumda özellikle orta yaşlı erkeklerde sık görüldüğü bildirilmektedir (2). Gece boyu yaşanan desatürasyonlar kronik intermitten hipoksiye (KIH), arousallar ise normal gece uykusunun bozulması ve gündüz aşırı uyku haline (GAUH) neden olmaktadır. Solunumsal olaylar aynı zamanda gece boyu sempatik tonus artışına neden olmaktadır (3). Hipoksinin hipotalamo-hipofizer aksta ve periferik endokrin bezlerin salgılarında değişikliklere neden olabileceği bildirilmektedir (4). Ek olarak KIH sistemik enflamasyon, oksidatif stres ve endotelial disfonksiyon yaratarak direk kemik hücre fonksiyonlarında bozulmaya neden olabilir (5,6). Uyku düzeninin bozulması, uyku-kontrollü endokrin ritimlerde bozulma ve sonuç olarak endokrin ve metabolik anormalliklere neden olabilir. OUAS'ın özellikle kardiyovasküler ve metabolik sistem olmak üzere pek çok sistem üzerine olumsuz sonuçları bilinmektedir (7).

Obstrüktif uyku apne sendromunun büyüme hormonu (Growth Hormon: GH) ve İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) seviyelerinde (8,9) androjenler ve seks hormonu bağlayan globulin (SHBG) seviyelerinde düşmeye neden olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (10-12). Orta yaşlı erkeklerde IGF-1 düzeylerindeki düşmenin osteoporozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (13,14). Ayrıca, androjen seviyelerindeki düşmenin erkeklerde erken yaşta osteoporozla ilişkisi uzun yıllardır bilinmektedir (15). SHBG spesifik olarak testosteron ve östradiolü bağlayan bir glikoproteindir. SHBG seviyelerinin artırılması ve azaltılması hassas bir denge ile kontrol edilmektedir. İnsülin, IGF-1 ve androjen yükseldiğinde düzeyleri azalır. Aynı zamanda SHBG seviyeleri, GH, östrojen ve tiroksin seviyeleri arttığında yükselir (16).

Osteoporoz, Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization-WHO) tarafından, kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikro yapısında bozulma sonucu kemik kırılma riskine yatkınlık ve kırık riskinde artış ile karakterize sessiz, epidemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir, daha çok kadınların bir hastalığı olarak algılanmaktadır, erkeklerde kadınlardaki menopoza eş değer bir hormonal değişim olmadığı için erken yaşta osteoporoz beklenmez ve erkeklerde yaşa bağlı osteoporoz 70 yaş üzerinde gelişir (17). Buradan yola çıkarak, yukarıda sözü edilen hormonal değişimler nedeniyle, OUAS'ın da KMD değişimlerine neden olabileceği düşünülebilir. Bu çalışmada, orta yaşlı OUAS'lı erkek hastalarda kemik KMD'de değişim olup olmadığı ve KMD ile ilişkili olabilecek GH, IGF-1, serbest testosteron, total testosteron ve SHBG seviyeleri ve bunların ilişkili olduğu klinik parametrelerin normallere göre değişiklik gösterip göstermediği araştırılmıştır. Bu çalışmada, yaşın, yağ dağılımının, obezitenin ve sigara içiminin hormonlar ve osteoporoz üzerindeki etkisinin dışlanabilmesi için; hasta ve kontrol grupları yaş, bel çevresi, vücut kitle indeksi ve sigara içiciliği açısından eşleştirilmiştir. Elde edilecek sonuçlar hem OUAS'ta GH, IGF-1, testosteron ve SHBG hormonlarının seviyelerindeki değişimi gösterecek, hem de OUAS'ın osteoporoz gibi toplum sağlığı açısından önemli sonuçları olan bir hastalıkla ilişkisini gösterecektir.

Gereç ve Yöntemler

Hastalar

Horlama, gündüz aşırı uyku hali, gece tanıklı apne şikayetlerinden biri veya birkaçı olan, OUAS ön tanısıyla kliniğimize yönlendirilen 40-68 yaş aralığındaki erkek hastalar çalışmaya dahil edilme ve dışlama kriterleri yönünden ayrıntılı fizik muayene ve öyküye dayanılarak tarandı. Fizik muayene esnasında antropometrik ölçümleri (boy, kilo, VKI, boyun çevreleri, bel çevreleri) yapıldı. VKI ağırlığın (kilogram) boy uzunluğunun (metre) karesine bölünmesi ile hesaplandı. Boyun çevresi krikoid membran hizasından, bel çevresi en geniş yerinden, hafif bir ekspiryumda iken, mezure ile çok sıkıştırmadan ölçüldü. Kan basıncı bir sfingomanometre (ERKA, Chemnitz, Germany) ile sabah uyanır uyanmaz ölçüldü. Çalışmaya alınan vakalara komorbid hastalıkları ekarte etmek için PA akciğer grafisi, solunum fonksiyon testi, açlık kan şekeri, karaciğer fonksiyon testi, üre, kreatin, kan yağları ölçümü yapıldı.

Aşağıdaki özelliklerden herhangi birine sahip kişiler çalışmadan çıkarıldı: Herhangi bir sistemik hastalığı olanlar: diyabet mellit (AKŞ >126 mg/dL), orta-ağır dereceli hipertansiyon (daha önce tanı konmuş olanlar ve kan basıncı >140/90 mmHg olanlar), kronik böbrek yetmezliği, kanser, hiperkolesterolemi (halihazırda lipid düşürücü ilaç alanlar ya da serum trigliserid seviyesi ≥ 150 mg/dL ve/veya yüksek dansite lipoprotein-kolesterol (HDL-C) ≤ 40 mg/dL) yaş <40 veya >68, şiddetli kronik obstrüktif akciğer hastalığı veya astıma ait klinik bulguları olanlar (post-bronkodilatör FEV₁ <%70 beklenen değere göre), osteoporoz, hipogonadizm, hipotiroidi, hiperparatiroidi, Cushing sendromu olanlar veya hormon replasman tedavisi, Ca, D vitamini, bifosfanat, proton pompa inhibitörleri kullananlar ve VKI >35 olanlar.

Sonuç olarak başvuran 287 kişiden çalışmaya katılmayı kabul eden ve dışlama kriterlerini taşımayan 40 ile 68 yaşları arasında toplam 46 erkek çalışmaya dahil edildi. Tüm katılanlardan apne-hipopne indeksine göre (AHI) <5 olanlar kontrol grubu olarak (n=22), AHI ≥ 6 olanlar OUAS grubu olarak (n=24) tanımlandı.

Gündüz aşırı uyku halini değerlendirmek için Epworth uykululuk ölçeğinin (EUÖ) Türkçe validasyonu yapılmış hali uygulandı. Bu test sekiz ayrı durumda uyuma ihtimalinin skorlanmasıdır, 0 (uykulu değil) ve 24 (çok uykulu) arasında bir değer elde edilir. 10 ve üzeri değerler GAUH tanısı koydurur (18).

Çalışmaya alınan tüm hastalara tanı için polisomnografi çalışması yapıldı ve sabah serum örnekleri alındı. GH, IGF-1, SHBG, total testosteron, serbest testosteron değerlendirmeleri ve lomber vertebra ve femur boynu bölgelerinden KMD ölçümü yapıldı.

Çalışmaya Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 2009/048 sayılı karar ile onay verilmiştir. Çalışmaya alınan hastalardan yazılı onay alınmıştır.

Polisomnografi

Çalışmaya alınan hastalara tüm gece standart polisomnografi (PSG) çalışması yapıldı. Polisomnografi, dijital polisomnografik sistem kullanılarak kaydedildi (VIASYS Healthcare GmbH, Germany). Temel olarak uyku ve solunum ile ilgili fizyolojik değişiklikler kaydedildi. Uyku değerlendirmesi için elektroensefalografi, elektrookülografi, submental elektromiyografi (EMG) kayıtları

Tablo 1. OUAS'lı hasta ve kontrol gruplarının PSG ve demografik özellikleri

	OUAS (n=24)	Kontrol (n=22)	p
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
VKI, (kg/m ²)	29,13±3,60	27,81±3,30	0,205
UE, (%)	87,04±6,36	84,64±7,77	0,256
REM süresi, (%)	14,17±5,60	15,23±8,80	0,981
	Ortanca (min-maks)	Ortanca (min-maks)	
AHI, (olay/saat)	45,2 (15-84,2)	3,4 (0,7-5)	0,000*
Minimum SaO ₂ (%)	76 (44-88)	89 (69-91)	0,000*
Ort SaO ₂ (%)	92 (54-94)	94 (91-97)	0,000*
SaO ₂ ≥%90 süresi	84,7 (0,4-98,4)	98,2 (79,7-100)	0,000*
NREM3 süresi, (%)	5,3 (0-17,1)	7 (2-25)	0,708
GAUH	11	2	0,000*
Sigara, (paket/yıl)	20 (0-40)	7 (0-40)	0,119
Yaş, (yıl)	48,50 (40-68)	44,50 (40-59)	0,079

VKI: Vücut kitle indeksi; UE: uyku etkinliği; %REM süresi: REM uyku süresinin total uyku süresine oranı; AHI: apne hipopne indeksi; Ort SaO₂ (%): gece boyu ölçülen oksijen satürasyonunun ortalaması; SaO₂ ≥%90 süresi: 90 ve üzeri satürasyonda geçen sürenin total uyku süresine oranı; NREM3 süresi (%): NREM3 uyku süresinin total uyku süresine oranı; GAUH: gündüz aşırı uyku hali

Tablo 2. OUAS'lı hasta ve kontrol gruplarının biyokimyasal analiz ve kemik mineral dansitesi (KMD) değerleri

	OUAS (n=24)	Kontrol (n=22)	p değeri
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
IGF-1 (ng/mL)	126,91±33,09	135,26±49,91	0,504
Serbest testosteron (pg/mL)	6,12±2,49	5,01±2,89	0,170
SHBG (nmol/Lt)	25,07±9,16	22,60±7,27	0,320
T skoru AP	-0,683±1,36	-0,536±0,94	0,676
T skoru femur	-0,567±1,32	-0,241±1,290	0,404
	Ortanca (min-maks)	Ortanca (min-maks)	
GH (ng/mL)	0,99 (0,50-1,33)	0,50 (0,50-0,801)	0,113
Total testosteron (ng/dL)	309,5 (120-569)	337,5 (171-757)	0,904

SS: standart sapma; SHBG: seks hormonu bağlayan globulin; GH: growth hormon; IGF-1: insülin benzeri büyüme faktörü-1; OUAS: obstrüktif uyku apne sendromu

rı yapıldı. Solunum takibi için buruna oro-nazal akım ölçer ve termistör yerleştirilerek hava akımı; torako-abdominal efor sensörü ile toraks ve abdomen hareketleri kaydı yapıldı. Ek olarak hemoglobin oksijen satürasyonu ve kalp hızı puls oksimetre ile takip edildi. Tek bacağa anterior tibialis kası üzerine yerleştirilen EMG sensörü ile bacak hareketleri kaydedildi. Uyku evrelerinin skorlaması manuel olarak AASM standart skorlama kriterlerine

göre yapıldı (1). Toplam apne ve hipopne epizodları sayısının uyku süresine (saat) bölünmesi ile apne-hipopne indeksi (AHI) değeri hesaplandı. AHI >5 OUAS'lı olarak tanımlandı. OUAS tanısı alan 24 hasta çalışma grubuna alındı. OUAS olmadığı tespit edilen (AHI <5) 22 erişkin ise kontrol grubuna dahil edildi.

Çalışmamız için tüm hastaların polisomnografi raporlarında bulunan şu veriler kaydedildi: AHI; minimum oksijen satürasyonu (min SaO₂): uyku sırasındaki en düşük oksijen satürasyon değeri; ortalama oksijen satürasyonu (ort SaO₂): gece boyu kaydedilen oksijen satürasyonun ortalama değeri; %90 ve üzeri satürasyonda geçen süre (SaO₂ ≥ %90 süresi): uyku süresince, %90 ve üzeri satürasyonda geçen sürenin tüm uyku süresine oranı; uyku etkinliği (UE): uykuda geçen sürenin yatakta geçen süreye oranı; %NREM3 süresi: derin uyku dönemi (NREM3) süresinin tüm uyku süresine oranı; % REM süresi: REM uyku dönemi süresinin tüm uyku süresine oranı

Numune Toplama

Hasta ve kontrol gruplarındaki bireylerden 8-12 saat açlığı takiben polisomnografi yapılan gecenin sabahında saat 07.00-08.00 arasında venöz kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri 4000 rpm/dk hızla 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Biyokimyasal analizler için yeterli miktarda serum örneği ayrılarak -80°C'de derin dondurucuda analiz süresine kadar saklandı.

Biyokimyasal Analiz

Serum örneklerinin tamamı oda sıcaklığına getirilerek aynı anda analizleri gerçekleştirildi. Serum GH, IGF-1, total testosteron ve SHBG düzeylerinin ölçümü Immulite 2000 marka ticari kitler kullanılarak kemilüminesan yöntemle Immulite 2000 sisteminde (Immulite 2000, Siemens, UK) gerçekleştirildi. Serbest testosteron düzeyleri ise Free Testosterone-RIA-CT (DIAsource Immunoassays, Belgium) marka serbest testosteron kiti kullanılarak Radio Immuno Assay (RIA) yöntemi ile değerlendirildi.

Kemik Mineral Dansitesinin Değerlendirilmesi

Kemik mineral dansitesi ölçümü, femur boynu ve lomber vertebra (L1-L4) seviyelerinden tüm vücut DEXA tarama yöntemiyle (Lunar DPX, NT+A40G5-252PG-6N5NO-O26GA, USA) yapıldı. KMD g/cm² olarak ifade edilmiştir; T skoru, aynı cinsten genç sağlıklı bireylerin (20-35 yaş, genç-erişkin) KMD ortalamasından standart deviasyon (SD) olarak ifade edilmiştir. Osteoporoz tanısı femur veya vertebra için ölçülen T skoru'nun -2,5 SD'den düşük olması ile kondu (19).

İstatistiksel Analiz

Hasta ve kontrol gruplarına ait tüm verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS 17.0 (Statistical Package for the Social Sciences, Armonk, NY, USA) programı kullanıldı. %NREM3 süresi, min SaO₂, ort SaO₂, SaO₂ ≥ %90 oranı, AHI, GH ve total testosteron değerleri parametrik dağılım göstermediğinden iki bağımsız grup karşılaştırması için Mann-Whitney U, diğer değişkenler için ise bağımsız t-testi kullanıldı. Bel çevresi, boyun çevresi, VKI, % REM süresi ile IGF-1, serbest testosteron, SHBG, T-skoru vertebra, T skoru femur seviyeleri arasında ilişki olup olmadığını ortaya koymak için Pearson korelasyon testi; AHI, NREM3 süresi %, min SaO₂, ort SaO₂, SaO₂ ≥%90 oranı ile GH, total testosteron değerleri arasında ilişki olup olmadığını ortaya koymak için ise

Tablo 3. OUAS'lı hastaların biyokimyasal parametreleri ve kemik mineral dansitesi (KMD) değerleri ile PSG ve demografik verilerin korelasyonu

	GH	IGF-1	Total testosteron	Serbest testosteron	SHBG	T skoru vertebra	T skoru femur
	r	r	r	r	r	r	r
	p	p	p	p	p	p	p
Yaş	0,177	-0,071	0,072	0,103	0,337	-0,350	-0,531
	0,240	0,640	0,637	0,495	0,022	0,017	<0,001
VKI	-0,230	0,036	-0,204	0,016	-0,153	-0,018	-0,073
	0,124	0,814	0,174	0,917	0,310	0,906	0,630
AHI	0,245	-0,167	0,003	0,152	0,114	-0,199	-0,177
	0,101	0,267	0,982	0,312	0,450	0,185	0,240
NREM3 süresi	0,305	-0,069	-0,175	-0,046	-0,196	0,108	0,152
	0,039*	0,649	0,245	0,761	0,193	0,476	0,315
REM süresi	-0,021	0,154	0,168	-0,027	0,002	0,167	0,317
	0,892	0,307	0,266	0,861	0,991	0,269	0,032*
Minimum SaO ₂	-0,124	0,098	-0,032	-0,145	0,097	0,179	0,229
	0,413	0,518	0,831	0,336	0,523	0,235	0,125
Ort SaO ₂	-0,109	0,125	-0,038	-0,146	-0,235	0,008	0,082
	0,471	0,409	0,800	0,332	0,116	0,958	0,590
SaO ₂ ≥ %90 süresi	-0,160	0,028	-0,060	-0,206	0,265	0,142	0,139
	0,294	0,855	0,694	0,174	0,079	0,353	0,363
EUÖ	0,063	-0,072	-0,101	0,043	-0,205	-0,084	0,045
	0,675	0,634	0,505	0,778	0,172	0,581	0,766

VKI: Vücut kitle indeksi; AHI: apne hipopne indeksi; NREM3 süresi: NREM3 uykusu süresinin total uykusu süresine oranı; REM süresi: REM uykusu süresinin total uykusu süresine oranı; Ort SaO₂ (%): gece boyu ölçülen oksijen saturasyonunun ortalaması; SaO₂ ≥ %90 süresi: 90 ve üzeri saturasyonda geçen süresinin total uykusu süresine oranı; EUÖ: Epworth uyukluluk ölçeği; SHBG: seks hormonu bağlayan globülin; IGF-1: insülin benzeri büyüme faktörü-1; GH: growth hormon

Tablo 4. OUAS'lı hastaların biyokimyasal parametreleri ile kemik mineral dansitesi (KMD) değerlerinin korelasyonu

		GH	IGF-1	Total testosteron	Serbest testosteron	SHBG
T skoru,	r	-0,059	0,193	0,244	0,250	0,042
Vertebra,	p	0,698	0,198	0,102	0,094	0,782
T skoru,	r	-0,178	0,273	0,013	0,035	-0,181
Femur,	p	0,236	0,067	0,934	0,816	0,227

SHBG: Seks hormonu bağlayan globulin; GH: growth hormon; IGF-1: insülin benzeri büyüme faktörü-1

Spearman korelasyon testi yapıldı. OUAS'lı grupta T skoru femur ve T skoru vertebra ile korelasyon saptanan değerler ile multipl regresyon analizi yapılmıştır. p değeri 0,05'in altında olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Obstrüktif uykusu apne sendromlu hasta ve kontrol gruplarının polisomnografik ve demografik özellikleri Tablo 1'de sunuldu. Çalışmada OUAS grubunda 24 ve kontrol grubunda 22 erişkin erkek yer aldı. İki grup arasında EUÖ, AHI, min SaO₂, ort SaO₂, SaO₂ ≥ %90 süresi değerleri istatistiksel olarak farklıydı (tüm p değerleri p < 0,05), hasta grubunda 11 kişi, kontrol grubunda 2 kişi EUÖ'ye göre 10 ve üzeri skor olarak aşırı uyuklu bulundu. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş, sigara kullanımı, VKI, UE,

% NREM3 süresi ve % REM süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 1).

Obstrüktif uykusu apne sendromlu hasta grubunda 5 kişide femur veya vertebraya ait T skoru değeri -2,5 SD'den düşük tespit edildi (%20,8). Kontrol grubunda hiçbir kişide -2,5 SD'nin altında bir T skoru tespit edilmedi (%0). Fisher exact testi ile bakıldığında bu durum gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,05).

Obstrüktif uykusu apne sendromlu hasta ve kontrol gruplarının biyokimyasal analiz ve KMD değerleri Tablo 2'de sunuldu. İki grup arasında GH, IGF-1, serbest testosteron, total testosteron, SHBG, T skoru vertebra ve T skoru femur değerleri açısından istatistiksel bir farklılık bulunmuyordu (Tablo 2).

Obstrüktif uykusu apne sendromlu hastaların biyokimyasal parametreleri ve KMD değerleri ile polisomnografik ve demog-

rafik verilerin korelasyonu Tablo 3'de sunuldu. OUAS'lı grupta GH ve % NREM3 süresi arasında spearman korelasyon testi ile bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcuttu ($p=0,039$, $r=0,305$). OUAS'lı grupta T skoru femur ile % REM süresi ($p=0,032$, $r=0,317$) ve yaş ($p<0,05$, $r=-0,531$) arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki saptandı (Tablo 3). Regresyon analizi ile bakıldığında T skoru femur üzerine REM süresinin anlamlı bir etkisi olduğu ($\beta=0,048$, $p=0,038$), bir diğer etki eden parametrenin yaş olduğu bulundu ($\beta=-0,091$, $p<0,001$). Diğer parametreler arasındaki korelasyon analizlerinde ise anlamlı ilişki saptanmadı.

T skoru vertebra ile de yaş arasında anlamlı negatif yönlü bir korelasyon saptandı ($p=0,017$, $r=-0,350$) regresyon analizi de yaşın T skoru vertebra üzerine etkisi olduğunu gösterdi ($\beta=-0,054$, $p=0,022$). T skoru vertebra ile korelasyon kurulan başka bir parametre tespit edilmedi.

Obstrüktif uyku apne sendromlu hastaların biyokimyasal parametreleri ile KMD değerlerinin korelasyonu Tablo 4'de sunuldu. T skoru vertebra ve T skoru femur ile hormonal parametreler arasındaki korelasyon analizlerinde anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 4).

Tartışma

Bu çalışmada, OUAS'lı hastalarda görülmesi beklenen hormonal bozukluklar çalışmaya alınan OUAS'lı hastalarda tespit edilmiştir. Vertebra ve femura ait T skorları ortalamaları açısından da gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. OUAS'lı grupta KMD'yi $-2,5'$ in altında bulunan hasta sayıları (%20,8) kontrol grubundan (%0) daha fazla tespit edilmiştir ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Izumotani ve ark. (20), 40-59 yaşlarındaki sağlıklı erkeklerde T skoru $<-2,5$ SD kriterini kullanarak osteoporoz oranını %9,5 olarak bulmuşlardır. Erkeklerde, ikincil osteoporozun en sık üç sebebi, alkol tüketimi, glukokortikoidlerin fazlalığı (Cushing sendromu ya da daha sıklıkla uzun süreli glukokortikoid tedavisi) ve hipogonadizmdir (15). Sekonder osteoporoz sebeplerini dışlayarak yaptığımız bu çalışma, OUAS'ın osteoporoz üzerine ek bir katkısının olmadığını düşündürmüştür. Diğer çalışmalar ile uyumlu bir şekilde (21) T-skoru femur ve vertebra değerleri üzerine yaşın önemli bir etkisi olduğunu tespit ettiğimiz bu çalışmada, OUAS'lı hasta grubunda kontrol grubuna göre daha fazla 65 yaş üzeri kişi olması bu grupta daha fazla KMD'si düşük hasta tespit etmemizin sebebi olabileceğini düşündürmüştür. Şimdiye kadar bu konu ile ilgili yapılan klinik çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir: Tomiyama ve ark. (22) ve Uzkeser ve ark. (23) OUAS'ın KMD'yi bozduğunu bildirmektedirler. Mariani ve ark. (21) obezlerde yürüttükleri çalışmada OUAS'ın KMD'yi etkilemediğini bildirmektedirler. Fareler üzerinde yapılan bir başka çalışma da (24) bu çalışma ile uyumlu olarak KIH'in KMD'yi üzerine etki etmediğini göstermektedir Yaşlı OUAS'lı hastalarda yapılan bir çalışma ise (25), OUAS'lılarda KMD'nin artmış olduğunu göstermiştir ve bunun kronik intermitten hipoksinin kemikte bulunan mezenşimal hücreleri uyarmasından kaynaklandığı savunulmuştur.

Bizim çalışmamızda gruplar arasında bakılan hormon seviyeleri açısından fark tespit edilmedi, ancak OUAS'lı grupta GH seviyesi ile % NREM3 süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcuttu. Bu bulgu literatürde uykuyu kontrol eden me-

kanizmalar ve GH sekresyonu arasında bir ilişki olduğu bulgusu ile uyumludur; GH salınımının, erişkinlerde en hızlı olarak gece meydana geldiği (20) ve uyku sırasında özellikle yavaş dalga uykusunda (NREM3) somatotrop salgının arttığı, gece GH pulsularının da %70'inin yavaş dalga uykusu (NREM3) süresi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (26). OUAS'da niteliksel ve niceliksel uyku değişimleri iyi tanımlanmıştır: yüzeysel uyku süresi (NREM evre 1, 2) artmış, derin uyku (NREM evre 3) periyodu azalmıştır (27). Bu değişikliklerin GH/IGF-1 sekresyonunun azalması ile ilişkili olduğunu (28) ve hem GH'nin hem de IGF-1 sekresyonunun CPAP tedavisi ile arttığını gösteren çalışmalar vardır (9). Ursavas ve ark. (29) OUAS'lı hastalarda IGF-1 seviyelerinin düştüğünü ve ancak uyku evreleri ile değil, AHI, apne-hipopne süresi, arousal indeksi, ortalama desatürasyon ve oksijen desatürasyon indeksi arasında ters bir ilişki olduğunu göstermişlerdir.

Bizim çalışmamızda tespit edilen GH ve % NREM3 süresi arasındaki ilişki bu literatür bulguları ile uyumludur. Ancak bizim çalışmamızda % NREM3 süreleri OUAS'lı grup ve kontrol grubunun her ikisinde de düşüktü ve istatistiksel olarak bir fark tespit edilemedi bu nedenle, bu çalışmada gruplar arasında GH seviyeleri arasında fark tespit edilmemiş olabileceği düşünüldü. Çalışmamızda OUAS'lı hasta grubu ve kontrol grubu VKI'leri ortalamaları hastaların çoğunun aşırı kilolu ve obez ($VKI \geq 25$ kg/ m^2) (30) ve hepsinin 40 yaş üstü olduğunu göstermektedir, literatürde kilolu kişilerde OUAS bulunmasa da uyku yapısının bozulduğu (31-33), yaş artışının NREM3 uykusu sürelerini azaltabileceğini bildirilmektedir (32). Uyku yapısının polisomnografik olarak izlendiği obez ve nonobez hastalarla yapılan bir çalışmada obezlerde uyku apne olmadığı halde GH, IGF-1 ve uyku süreleri azalmış olarak bulunmuştur (33). Ghigo ve ark. (34) bizim çalışmamızla uyumlu bir şekilde OUAS'lı obez hastalarda bazal GH seviyelerini basit obeziteli hastalarda kaydedilene benzer ve normal olgulardan daha düşük bulmuşlardır. Gianotti ve ark. (35) yaptığı bir çalışmada ise OUAS'lı ve OUAS'lı olmayan obez hastalar arasında GH/IGF-1 aksı fonksiyonel profilinde belirgin farklılık olduğu gösterilmiştir. Ancak bizim çalışmamızla uyumlu olarak onların çalışmasında da bazal GH ve IGF-1 seviyeleri yaşa göre düzeltilindiğinde gruplar arasında fark bulunamamıştır.

Bizim çalışmamızda, gruplar arasında serbest testosteron, total testosteron, SHBG değerleri açısından istatistiksel bir farklılık bulunmuyordu. Literatürde, obez OUAS'lı erkeklerde yaş ve vücut kitle indeksi eşleştirilmiş kontrollere göre, hem total hem de serbest testosteron düzeyleri daha düşük bulunmuş ve OUAS'ın ciddiyeti ile testosteron düzeyleri arasında negatif bir korelasyon gösterilmiştir (36). Düşük serum testosteron seviyeleri için esas etkileyici faktör, apne ve hipopne epizodları sonucu oluşan hipoksi olduğu düşünülmektedir (37,38). Bizim çalışmamızda da OUAS'lı grupta SHBG ile $So_2 \geq 90$ süresi arasında spearman korelasyon analizi ile bakıldığında zayıf bir ilişki vardı.

Obstrüktif uyku apne varlığının kendisinin mi testosteron düzeylerini düşürdüğü yoksa ileri yaştaki, obez, insülin rezistansı, metabolik sendromu ve diyabetes mellitusu bulunan OUAS'lıların hipogonadal testosteron düzeylerine daha yatkın mı oldukları belirsizdir. Biz bu çalışmada, VKI ve ek hastalıklar yönünden eşleştirdiğimiz gruplarda hormon seviyelerinde anlamlı bir farklılık tespit edemedik.

Çalışmamızda OUAS'lı grupta T skoru femur ile REM uyku süresi oranları arasında istatistik olarak anlamlı pozitif bir ilişki saptandı. Luboshitzky ve ark. (39) uyku bölünmesinin testosteron seviyelerinin gün içi değişimini engellediği ve birinci REM uyku periyodu ile bağlantılı gece yükselmesini azalttığını göstermiştir; ancak bizim çalışmamızda REM uyku süresi ile testosteron seviyesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır bu nedenle REM uyku süresinin KMD üzerine hangi yolla etki ettiği konusunu açıklayacak bir bulgu tespit edilememiştir. Ancak hasta grubu ile kontrol grubu arasında REM süresi oranları açısından da istatistik olarak anlamlı farklılık saptanmadığından muhtemelen, bu ilişkiye bağlı olarak gruplar arasında T skoru femur değerlerinde farklılık tespit edilemedi. OUAS'lı hastaların polisomnografik özelliklerinden biri olan REM süresi oranının kısalığı tesadüfi olarak seçilen kontrol grubundaki hastalarda da mevcuttu. Ayrıca normal kişilerde polisomnografi çekiminin ilk gece etkisi denilen bir etki ile uyku yapısını bozabileceği bildirilmektedir (26) bu nedenle kontrol grubunun REM sürelerinin gerçekte daha uzun olabileceği düşünüldü.

Sonuç

Yaşın KMD üzerinde etkili olduğu ancak OUAS'lı erkek hastalarda erken yaşta osteoporozu bir eğilim olmadığı söylenebilir ayrıca, bu çalışmada araştırılan hormonal parametreler ile KMD arasında açık bir ilişki ortaya konamamıştır. Çalışmada hasta ve kontrol gruplarının uyku yapılarının benzer olması uyku yapısı bozukluğuna bağlı olabilecek bir hormonal anormalliği ortaya koymamıza engel olmuş olabilir. Ayrıca osteoporozu neden olabilecek aktivite azlığı, D vitamini ve kalsiyum alımı azlığının incelenmemiş olması bu çalışmanın kısıtlılıklarıdır. Konunun aydınlatılması için, gelecekte yapılacak, daha büyük prospektif kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi'nden alınmıştır.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - Ş.Y., S.H.A.; Tasarım - Ş.Y., S.H.A., A.K., O.S.; Denetleme - Ş.Y.; Kaynaklar - S.H.A., O.S., A.K.; Malzemeler - Ş.Y., S.H.A.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - Ş.Y., S.H.A., A.K., O.S.; Analiz ve/veya yorum - Ş.Y., S.H.A., A.K., O.S.; Literatür taraması - Ş.Y., S.H.A.; Yazıyı yazan - Ş.Y., S.H.A., A.K., O.S.; Eleştirel İnceleme - Ş.Y., S.H.A., A.K., O.S.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 09102031 proje numarası ile desteklenmiştir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Selçuk University Meram Faculty of Medicine.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - Ş.Y., S.H.A.; Tasarım - Ş.Y., S.H.A., A.K., O.S.; Denetleme - Ş.Y.; Kaynaklar - S.H.A., O.S., A.K.; Malzemeler - Ş.Y., S.H.A.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - Ş.Y., S.H.A., A.K., O.S.; Analiz ve/veya yorum - Ş.Y., S.H.A., A.K., O.S.; Literatür taraması - Ş.Y., S.H.A.; Yazıyı yazan - Ş.Y., S.H.A., A.K., O.S.; Eleştirel İnceleme - Ş.Y., S.H.A., A.K., O.S.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: This study was supported by the 09102031 project number Selçuk University Scientific Research Projects Coordinator.

Kaynaklar

1. American Academy of Sleep Medicine. ICSD-2: The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual, Ed.2, Westchester, Illinois: AASM, 2005.
2. Bearpark H, Elliot L, Grunstein R, Hedner J, Cullen S, Schneider H, et al. Occurrence and correlates of sleep disordered breathing in the Australian town of Busselton: a preliminary analysis. *Sleep* 1993;16:3-5.
3. Späth-Schwalbe E, Gofferje M, Kern W, Born J, Fehm HL. Sleep disruption alters nocturnal ACTH and cortisol secretory patterns. *Biol Psychiatry* 1991;29:575-84. [CrossRef]
4. Semple PD, Beastall GH, Watson WS, Hume R. Hypothalamic-pituitary dysfunction in respiratory hypoxia. *Thorax* 1981;36:605-9. [CrossRef]
5. Lavie L. Oxidative stress inflammation and endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. *Front Biosci* 2012;4:1391-403. [CrossRef]
6. Williams AR, Hare JM. Mesenchymal stem cells: biology, pathophysiology, translational findings and therapeutic implications for cardiac disease. *Circ Res* 2011;109:923-40. [CrossRef]
7. Ünlü M, Sezer M. Consequences of Obstructive Sleep Apnea Syndrome-II (Non-Cardiovascular Consequences). *Türkiye Klinikleri J Pulm Med- Special Topics* 2008;1:82-9.
8. Saini J, Krieger J, Brandenberger G, Wittersheim G, Follenius M. Continuous positive airway pressure treatment effects on growth hormone, insulin, and glucose profiles in obstructive sleep apnea patients. *Horm Metab Res* 1993;25:375-81. [CrossRef]
9. Cooper BG, White JE, Ashworth LA, Alberti KG, Gibson GJ. Hormonal and metabolic profiles in subjects with obstructive sleep apnea syndrome and the acute effects of nasal continuous positive airway pressure (CPAP) treatment. *Sleep* 1995;18:172-9.
10. Luboshitzky R, Aviv A, Hefetz A, Herer P, Shen-Orr Z, Lavie L, Lavie P. Decreased pituitary-gonadal secretion in men with obstructive sleep apnea. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3394-8. [CrossRef]
11. Luboshitzky R, Lavie L, Shen-Orr Z, Herer P. Altered luteinizing hormone and testosterone secretion in middle-aged obese men with obstructive sleep apnea. *Obes Res* 2005;13:780-6. [CrossRef]
12. Gambineri A, Pelusi C, Pasquali R. Testosterone levels in obese male patients with obstructive sleep apnea syndrome: relation to oxygen desaturation, body weight, fat distribution and the metabolic parameters. *J Endocrinol Invest* 2003;26:493-8. [CrossRef]
13. Kurland ES, Roson CJ, Comsan F, McMahon D, Chan F, Shane E, et al. Insulin-like growth factor-1 men with idiopathic osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2799-805. [CrossRef]
14. Ljunghall S, Johansson AG, Burman P, Kämpe O, Lindh E, Karlsson FA. Low plasma levels of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in male patients with idiopathic osteoporosis. *J Intern Med* 1992;232:59-64. [CrossRef]

15. Bilezikian JP. Osteoporosis in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3431-4. [\[CrossRef\]](#)
16. "Too much sugar turns off gene that controls the effects of sex steroids". *Phys Org.com*. 2007-11-07. <http://www.physorg.com/news113902673.html>. Retrieved 2008-02-10.
17. Raisz LG, Prestwood KM. Epidemiology and Pathogenesis of osteoporosis. *Clin Cornerstone* 2000;2:1-10. [\[CrossRef\]](#)
18. İzci B, Ardic S, Firat H, Sahin A, Altinors M, Karacan I. Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep Breath* 2008;12:161-8. [\[CrossRef\]](#)
19. Cummings SR, Cawthon PM, Ensrud KE, Cauley JA, Fink HA, Orwoll ES; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Groups; Study of Osteoporotic Fractures Research Groups. BMD and risk of hip and nonvertebral fractures in older men: a prospective study and comparison with older women. *J Bone Miner Res* 2006;21:1550-6. [\[CrossRef\]](#)
20. Izumotani K, Hagiwara S, Izumotani T, Miki T, Morii H, Nishizawa Y. Risk factors for osteoporosis in men. *J Bone Miner Metab* 2003;21:86-90. [\[CrossRef\]](#)
21. Mariani S, Fiore D, Varone L, Basciani S, Persichetti A, Watanabe M, et al. Obstructive sleep apnea and bone mineral density in obese patients. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2012;5:395-401.
22. Tomiyama H, Okazaki R, Inoue D, Ochiai H, Shiina K, Takat Y, et al. Link between obstructive sleep apnea and increased bone resorption in men. *Osteoporos Int* 2008;19:1185-92. [\[CrossRef\]](#)
23. Uzkeser H, Yildirim K, Aktan B, Karatay S, et al. Bone mineral density in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath* 2013;17:339-42. [\[CrossRef\]](#)
24. Torres M, Montserrat JM, Pavia J, Dalmases M, Ros D, Fernandez Y, et al. Chronic intermittent hypoxia preserves bone density in a mouse model of sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol* 2013;189:646-8. [\[CrossRef\]](#)
25. Sforza E, Thomas T, Barthélémy JC, Collet P, Roche F. Obstructive sleep apnea is associated with preserved bone mineral density in healthy elderly subjects. *Sleep* 2013;36:1509-15. [\[CrossRef\]](#)
26. Parker DC, Sassin JF, Mace JW, Gotlin RW, Rossman LG. Human growth hormone release during sleep: electroencephalographic correlation. *J Clin Endocrinol Metab* 1969;29:871-4. [\[CrossRef\]](#)
27. Teofi lo Lee-Chiong. *Sleep medicine : essentials and review*. New York: Oxford University Press, Inc.; 2008.; pp:184.
28. Gronfier C, Luthringer R, Follenius M, Schaltenbrad N, Machr JP, Muzet A, et al. A quantitative evaluation of the relationships between growth hormone secretion and delta wave electroencephalographic activity during normal sleep and after enrichment delta waves. *Sleep* 1996;19:817-24.
29. Ursavas A, Karadag M, İlcol YO, Ercan I, Burgazlioglu B, Coskun F, et al. Low level of IGF-1 in obesity may be related to obstructive sleep apnea syndrome. *Lung* 2007;185:309-14. [\[CrossRef\]](#)
30. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* 2006;295:1549-55. [\[CrossRef\]](#)
31. Van Cauter E, Holmback U, Knutson K, Leproult R, Miller A, Nedeltcheva A, et al. Impact of sleep and sleep loss on neuroendocrine and metabolic function. *Horm Res* 2007;67:2-9. [\[CrossRef\]](#)
32. Morselli LL, Guyon A, Spiegel K. Sleep and metabolic function. *Pflugers Arch* 2012;463:139-60. [\[CrossRef\]](#)
33. Rasmussen MH, Wildschjædtz G, Juul A, Hilsted J. Polysomnographic sleep, growth hormone/insulin-like growth factor-I axis, leptin, and weight loss. *Obesity* 2008;16:1516-21. [\[CrossRef\]](#)
34. Ghigo E, Aimaretti G, Arvat E, Camanni F. Growth hormone-releasing hormone combined with arginine or growth hormone secretagogues for the diagnosis of growth hormone deficiency in adults. *Endocrine* 2001;15:29-38. [\[CrossRef\]](#)
35. Gianotti L, Pivetti S, Lanfranco F, Tassone F, Navone F, Vittori E, et al. Concomitant impairment of growth hormone secretion and peripheral sensitivity in obese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5052-7. [\[CrossRef\]](#)
36. Gambineri A, Pelusi C, Pasquali R. Testosterone levels in obese male patients with obstructive sleep apnea syndrome: relation to oxygen desaturation, body weight, fat distribution and the metabolic parameters. *J Endocrinol Invest* 2003;26:493-8. [\[CrossRef\]](#)
37. Lavie P, Herer P, Peled R, Berger I, Yoffe N, Zomer J, et al. Mortality in sleep apnea patients: a multivariate analysis of risk factors. *Sleep* 1995;18:149-57.
38. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000;284:3015-21. [\[CrossRef\]](#)
39. Luboshitzky R, Aviv A, Hefetz A, Herer P, Shen-Orr Z, Lavie L, et al. Decreased pituitary-gonadal secretion in men with obstructive sleep apnea. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3394-8. [\[CrossRef\]](#)