



TRABAJO DE FIN DE GRADO

GRADO EN MEDICINA

CURSO ACADÉMICO 2022/2023

**RELACIÓN ENTRE EL SÍNDROME DE APNEA
HIPOPNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO Y LA
PRODUCCIÓN ENDÓGENA DE TESTOSTERONA**

AUTORA

LAURA BARRETO DÍAZ

TUTORES

Dra. YANIRA ORTEGA GONZÁLEZ

Dr. PEDRO GUTIÉRREZ HERNÁNDEZ

Departamento de Cirugía, Urología

Facultad de Ciencias de la Salud, Sección de Medicina

Hospital Universitario de Canarias

ÍNDICE

1)	RESUMEN.....	3
2)	INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN	5
	La testosterona como hormona.....	5
	El sueño	6
	Producción de testosterona durante el sueño.....	6
	Alteración en la producción de testosterona si se altera el sueño	7
	Trastornos del sueño.....	8
	SAHS y alteración en los niveles de testosterona	8
3)	HIPÓTESIS DE ESTUDIO.....	10
4)	OBJETIVOS Y FINALIDAD DEL ESTUDIO	10
	Objetivo principal.....	10
	Objetivos secundarios.....	10
5)	MATERIAL Y MÉTODOS	11
	5.1. Diseño del estudio	11
	5.2. Estudio del sueño.....	11
	5.3. Sujetos del estudio.....	11
	5.4. Criterios de inclusión.....	12
	5.5. Criterios de exclusión	12
	5.6. Variables del estudio	13
	5.7. Recogida de datos.....	13
	5.8. Análisis estadístico de los datos	14
6)	RESULTADOS	15
	6.1. Características basales de la muestra.....	15
	6.2. Resultados polisomnográficos y testosterona total	16
	6.3. Análisis inferencial.....	16
7)	DISCUSIÓN.....	22
	7.1. Relación de la testosterona con la alteración del sueño	23
	7.2. Relación de la tesosterona con la hipoxia	24
	7.3. Relación de la testosterona con la edad.....	25
	7.4. Relación de la testosterona con el IMC.....	26
8)	CONCLUSIONES.....	28
9)	¿QUÉ HE APRENDIDO CON LA REALIZACIÓN DE ESTE TRABAJO?	28
10)	BIBLIOGRAFÍA.....	29
11)	FIGURAS	35
12)	TABLAS	36
13)	ANEXOS.....	37
	ANEXO I. APROBACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS.....	37
	ANEXO II. TEST DE EPWORTH.	38

1) RESUMEN

Antecedentes: La testosterona es una hormona fundamental en la homeostasis corporal, pero hay factores que pueden alterar sus niveles, como el sueño. Es posible que patologías del sueño, como el Síndrome de Apnea Hipopnea del Sueño (SAHS), cause disminución de su concentración.

Objetivo: Analizar la asociación entre niveles de testosterona y las horas de sueño en pacientes que acuden a realizarse un estudio polisomnográfico por sospecha de SAHS.

Metodología: Se está realizando un estudio prospectivo observacional de todos los varones que acuden a realizarse un estudio del sueño en el Hospital Universitario de Canarias. A todos ellos, se les realizó poligrafía + EEG + oculografía o polisomnografía, además de una determinación de testosterona matutina. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético y todos los pacientes han dado su consentimiento. Se presentan los resultados preliminares de los primeros 20 pacientes. El análisis estadístico se llevó a cabo mediante RStudio Ghost Orchid v.2021.09.2+382.

Resultados: No existió relación significativa entre la testosterona total y el tiempo de sueño, pero se pudo ver una asociación marginalmente significativa e inversa entre los niveles de testosterona y el T90. En el análisis multivariante se observaron relaciones estadísticamente significativas entre la testosterona y el Índice de Hipopnea (IH) y el Índice de Desaturación de Oxígeno (IDO).

Conclusiones: A pesar del tamaño muestral reducido, se han visto asociaciones entre los niveles de testosterona y las variables relacionadas con la hipoxia (IH, IDO, T90). El análisis final del estudio permitirá analizar los resultados con una muestra mayor.

Palabras clave: Síndrome de Apnea e Hipopnea del Sueño (SAHS), testosterona, hipogonadismo, alteraciones del sueño.

ABSTRACT

Background: Testosterone is a fundamental hormone in body homeostasis, however, there are different factors that can disrupt its levels, such as sleep. Therefore, it is possible that sleep disturbances, such as Sleep Apnea Hypopnea Syndrome (SAHS), may cause a decrease in testosterone concentration.

Objective: To analyze the association between testosterone levels and hours of sleep in patients who come for a sleep study due to suspected SAHS.

Methodology: A prospective observational study is currently ongoing involving all male participants who undergo a sleep study at the Hospital Universitario de Canarias. All of them underwent polygraphy + EEG + oculography or polysomnography, as well as a morning total testosterone determination. The study protocol was approved by the Ethical Committee and all patients gave their consent. We present the preliminary results of the first 20 patients. The statistical analysis was performed using RStudio Ghost Orchid v.2021.09.2+382.

Results: There was no significant relationship between total testosterone and sleep duration, but a marginally significant inverse association was observed between testosterone levels and T90. In the multivariate analysis, statistically significant relationships were observed between testosterone levels and Hypopnea Index (HI), and Oxygen Desaturation Index (ODI).

Conclusions: Despite the small sample size, associations were found between testosterone levels and variables related to hypoxia (HI, ODI, T90). The final analysis of the study will allow the results with a larger sample.

Keywords: Sleep Apnea and Hypopnea Syndrome, testosterone, hypogonadism, sleep disorders.

2) INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

La testosterona como hormona

La testosterona es una hormona de especial relevancia, no solo en la función sexual (1,2), especialmente la masculina (3), sino en numerosas funciones de la homeostasis corporal. Poco más del 30% viaja unida a la albúmina y a otras proteínas por las que tiene baja afinidad. Con ellas mantiene una unión débil que le permite disociarse a nivel tisular y ser biológicamente activa. En un pequeño porcentaje, la testosterona viaja de forma libre (4). En torno a un 60-70% viaja unida a la *globulina transportadora de hormonas sexuales* (SHBG). Esta proteína tiene una alta afinidad por la testosterona, de modo que no permitirá su disociación a nivel tisular y la fracción de hormona unida a este transportador no será biológicamente activa. Es por eso que a la suma del porcentaje de testosterona libre y unido a albúmina se le denomina *testosterona biodisponible* (5).

Cuando los niveles séricos de testosterona total descienden por debajo del límite inferior de la normalidad, establecido en 270 - 350 ng/dL (9 - 12 nmol/L) (6-9), pueden aparecer múltiples patologías asociadas (10-13), dado que existen receptores de andrógenos en todo el organismo (órganos sexuales, sistema nervioso central y periférico, médula ósea, músculo, etc. (14)). Aunque son ampliamente conocidas la osteopenia y la anemia como consecuencia del descenso en los niveles de testosterona (15-16), recientemente se ha descrito además un aumento de la cardiopatía isquémica y la enfermedad cardiovascular en pacientes con niveles de testosterona por debajo del rango normal (17-20), así como un mayor riesgo de cáncer de próstata de alto riesgo (probablemente asociado a una menor expresión de antígeno prostático específico (PSA), una enzima de expresión andrógeno-dependiente) (21-22). Por ello, es de vital importancia que los niveles de esta hormona se encuentren dentro del rango normal, según recomiendan todas las sociedades científicas (6-9).

Uno de los síntomas clínicos del descenso de testosterona es la aparición de alteraciones del sueño. Cuando un paciente tiene unos niveles de testosterona por debajo del rango normal y presenta además síntomas clínicos, hablamos de *hipogonadismo* (6).

El testículo produce la testosterona en respuesta al estímulo de LH hipofisaria de manera cíclica, con un marcado incremento en sus niveles séricos asociados al sueño y una fase de descenso progresivo a lo largo del día (23).

El sueño

El estudio del sueño comenzó a través de Berger con la fabricación del electroencefalograma (EEG) (24). En 1953, Aserinsky y Kleitman descubrieron el sueño REM y NREM (25). Desde entonces, se ha ido profundizando en este tema hasta determinar que el sueño consiste en un proceso complejo, dinámico y activo, que ocupa un tercio de la vida (26) y cuya alteración puede afectar a la salud física (incrementando el riesgo de diabetes (27), hipertensión (28), etc.) y psíquica (29).

Podemos clasificar el sueño en dos fases principalmente: REM (movimientos oculares rápidos (25), que predominan en la última mitad de la noche) y NREM (movimientos oculares no rápidos), esta última se divide a su vez en 4 subfases (30). Cuando dormimos, estas etapas las alternamos de 4 a 6 veces en periodos de 90 a 110 minutos (31).

Según las ondas que aparezcan en el EEG, podremos saber en qué fase del sueño se encuentra el paciente. Dentro del sueño NREM, en la etapa uno, podemos encontrar ondas θ (4–8 Hz) y ondas α (8–12 Hz). En la segunda etapa aparecen los complejos K y persisten las ondas θ (32). Durante el sueño de ondas lentas (etapas 3 y 4), considerada la fase más reparadora del sueño (33), observamos únicamente en la fase 3 las ondas θ , en la cual también aparecen las δ (0–4 Hz), llegando a variar la frecuencia en la cuarta etapa entre 0,5 y 2 Hz. Para finalizar, la fase REM o etapa 5, se caracteriza por la presencia de ondas σ (12 a 15 Hz), β (15 a 30 Hz) (también predominantes durante el estado de vigilia) y γ (>30 Hz) (32).

Producción de testosterona durante el sueño

Varios grupos han encontrado una asociación entre el pico de testosterona sérica y los ciclos REM/NREM del sueño (23,34). Luboshitzky y colaboradores comprobaron que al inicio del sueño nocturno comienza a incrementarse la testosterona sérica, hasta alcanzar un pico justo antes de la primera fase REM (23). Otros investigadores encontraron la misma relación entre el patrón de sueño y la producción de testosterona, con picos en la producción de esta hormona antecediendo el cambio de la fase NREM a la REM (35-37). Este aumento en los niveles séricos de testosterona se produce tanto durante el sueño nocturno como diurno (en casos de turnicidad laboral, por ejemplo); y

la consecuente disminución en los niveles de testosterona al despertar parece ocurrir independientemente de la hora del día a la que ocurra el despertar (38).

Algunos autores han estudiado si esta variación cíclica en los niveles de testosterona durante el sueño depende de cambios en la secreción de LH, siendo un tema controvertido (39,40). También se ha postulado que la secreción de melatonina pueda intervenir en los cambios en los niveles de testosterona a lo largo del ciclo sueño-vigilia. Sin embargo, esto sigue siendo debatible (34,41).

Cooke y colaboradores observaron, en un estudio realizado en 5 varones sanos, que los niveles de albúmina y SHBG disminuían durante el sueño, de modo que su valle coincidía con el pico de testosterona. Por tanto, postularon que los incrementos en los niveles de testosterona también dependen de la disminución de su unión a proteínas (42). Por otro lado, el aumento matutino de los niveles de testosterona libre se ha relacionado también con el aumento de los niveles de cortisol (40,42), ya que esta hormona podría desplazar a la testosterona de los lugares de unión a la albúmina y aumentar sus niveles de hormona libre (42).

Sin embargo, existe gran controversia al respecto de las causas que producen estas variaciones cíclicas en los niveles de testosterona.

Alteración en la producción de testosterona si se altera el sueño

Se ha demostrado que cuando se altera la arquitectura normal del sueño, con pérdida de la fase REM, los niveles séricos de testosterona disminuyen (34,43-44). Mayores períodos de latencia hasta la primera fase REM parecen dar lugar a un incremento más lento de los niveles de testosterona (23).

Del mismo modo, la privación de sueño, especialmente de la segunda mitad del mismo, parece disminuir los niveles de testosterona (40,43,45-46), hasta el punto que numerosos estudios han comprobado que los niveles de testosterona matutina tienen una relación directa con la cantidad de sueño nocturno (38,47-50). De ahí que en un momento surgiera la hipótesis de que en la estación estival, con más horas de sol, y posiblemente menos sueño nocturno, los niveles de testosterona sean menores que en invierno (51). Sin embargo, esta hipótesis no se ha confirmado (52).

Trastornos del sueño

Se han descrito diferentes trastornos del sueño que pueden estar relacionados con mecanismos cerebrales de la vigilia y del sueño REM y NREM. El Síndrome de Apnea e Hipopnea Obstructiva del Sueño (SAHS) es un trastorno respiratorio recurrente en el que las vías respiratorias superiores se colapsan total (apnea) o parcialmente (hipopnea) durante el sueño, dando lugar a hipoxia episódica y a un deterioro de la arquitectura del sueño. Es una patología con una prevalencia estimada del 9 al 38% de la población (53-54), frecuentemente infradiagnosticada (55). Puede clasificarse según el número de apneas que presente el paciente por hora (denominado *índice de apnea-hipopnea*, IAH) en leve (IAH 5-14,9/hora), moderado (IAH 15-29,9/hora) y grave (>30/hora) (56).

El SAHS suele producir una sintomatología típica consistente en ronquidos y/o despertares a causa de la apnea, sensación de sueño no reparador, somnolencia diurna, cefalea, nicturia o trastornos neurológicos (57). Se ha demostrado que además produce alteraciones en el sistema endocrino, en especial del eje hipotálamo-hipófiso-testicular (45,58).

Otros trastornos del sueño son el bruxismo, el Síndrome de Piernas Inquietas, el trastorno conductual del sueño o la narcolepsia.

SAHS y alteración en los niveles de testosterona

Parece que podría existir una relación bidireccional entre el sueño y la testosterona. En este sentido, los niveles de testosterona en rango de hipogonadismo parecen reducir la eficiencia del sueño, y la cantidad de sueño de onda lenta (59).

Aunque las guías de práctica clínica habían siempre contraindicado el tratamiento con terapia de reemplazo con testosterona en aquellos pacientes con hipogonadismo y SAHS, por un supuesto riesgo de empeoramiento del SAHS, lo cierto es que la evidencia actual va en contra de esta corriente (60).

Varios estudios han comprobado que los pacientes que presentan SAHS tienen niveles inferiores de testosterona total y testosterona libre, en comparación con el grupo de control (45,58,61-66).

Es por ello que se ha postulado que pueda haber un vínculo entre el SAHS y el hipogonadismo, incluso controlando otras comorbilidades como la obesidad o la hipoxia (45,58,67). Sin embargo, existe controversia sobre si esta relación entre la disminución de los niveles de testosterona y el SAHS están mediados por la obesidad, la edad o la hipoxia (44,58,61-63,65-66).

Para comprobar la relación entre la hipoxia y los niveles de testosterona, Soukhova-O'Hare y colaboradores realizaron un estudio en ratones, a los que sometieron a hipoxia crónica intermitente, de un modo similar a lo que ocurre en el SAHS, pero sin alterar su patrón de sueño. En su estudio comprobaron que los ratones mantenían unos niveles de testosterona sérica normales tras estar sometidos a 24 semanas de hipoxia crónica intermitente (68). No parece por tanto, que la hipoxia *per se* sea responsable del descenso en la producción de testosterona que se observa en los pacientes con SAHS. Es posible que la relación que algunos estudios han encontrado entre menores niveles de testosterona y mayor grado de hipoxia (61-63,65-66), se deba a no haber controlado los resultados según el efecto en la alteración de la arquitectura del sueño (44).

El objetivo fundamental de este estudio es valorar si existe un vínculo directo entre la fragmentación del sueño que produce el SAHS y los niveles de testosterona, o si bien, estos están mediados por otros factores como la obesidad, la edad o la hipoxia, como hemos comentado previamente, dado que esta hormona tiene funciones imprescindibles en toda la economía del organismo y su déficit debe identificarse y tratarse correctamente.

3) HIPÓTESIS DE ESTUDIO

Los varones con SAHS presentan niveles de testosterona total sérica menor que los varones sin esta patología debido a la fragmentación del sueño que presentan, incluso controlando por factores como la obesidad, la edad o la hipoxia.

4) OBJETIVOS Y FINALIDAD DEL ESTUDIO

Objetivo principal

Analizar la asociación entre niveles de testosterona y las horas de sueño.

Objetivos secundarios

- Examinar si existe asociación entre el Test de Epworth y los niveles de testosterona.
- Indagar sobre posibles relaciones entre la testosterona y el Tiempo en que la Saturación de Oxígeno (SatO₂) está por debajo de 90% (T90).
- Valorar si la testosterona se modifica conforme varía el Índice de Hipopnea (IH).
- Estudiar si el Índice de Desaturación de Oxígeno (IDO) tiene influencia en los niveles de testosterona.
- Evaluar la relación entre la concentración de testosterona y la edad.
- Analizar la correlación entre el Índice de Masa Corporal (IMC) y el nivel de testosterona.

5) MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional prospectivo en el que se invitó a participar a todos varones que acudían a realizarse un estudio del sueño en el Hospital Universitario de Canarias (HUC). El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación con Medicamentos (anexo I).

Se analizaron tanto los pacientes sometidos a poligrafía + EEG + oculografía como aquellos sometidos a polisomnografía, que dieron previamente su consentimiento. A todos ellos se les realizó una determinación de testosterona total matutina al despertar del estudio.

5.2. Estudio del sueño

En la polisomnografía se monitorizaron los siguientes parámetros: EEG frontal, central y occipital, electrooculograma, electromiograma submental, flujo aéreo nasal y oral, electromiograma tibial anterior, posición corporal y electrocardiograma. Los movimientos torácicos y abdominales se registraron mediante pletismografía de inductancia. La saturación de oxígeno se controló usando un oxímetro de pulso. La lectura del estudio se realizó según las recomendaciones de la Academia Americana de Sueño (69).

Para la poligrafía con canal EEG se monitorizaron los mismos parámetros con la diferencia de que solo se registró EEG frontal con intención de diferenciación entre sueño y vigilia, determinando tiempo total de sueño, pero sin estadificación de las fases de sueño y sin determinación de hipopneas asociadas a arousals.

5.3. Sujetos del estudio

Se incluyeron en el estudio a todos los varones mayores de edad que acudieron a realizarse una poligrafía + EEG + oculografía o una polisomnografía. Todos estos pacientes habían sido ya valorados en la Unidad del Sueño del Servicio de Neumología del HUC, donde se les había indicado el estudio por sospecha clínica de SAHS, y habían cumplido con la Lista de Espera para la realización de la prueba, igual que el resto de pacientes no analizados.

5.4. Criterios de inclusión

- Sospecha clínica de SAHS: la sospecha clínica se establece si los pacientes cumplen al menos uno de los siguientes criterios mayores y alguno de los menores:
 - *Criterios mayores:*
 - Ronquidos.
 - Pausas de apnea.
 - *Criterios menores:*
 - Somnolencia diurna.
 - Sueño no reparador.
 - Cefalea matutina.
 - Nicturia.
- Haber sido valorados ya en la Consulta de Neumología y haber cumplido la lista de espera como el resto de pacientes no incluidos en el estudio.
- Ser mayor de edad.
- Ser varón.
- Realizarse un estudio del sueño que determine al menos EEG, SatO₂ y parámetros respiratorios.
- Firmar el consentimiento informado.

5.5. Criterios de exclusión

- Tener una discapacidad cognitiva.
- Tener una patología diagnosticada del eje hipotálamo-hipófiso-testicular que modifique los niveles de testosterona.
- Tomar o haber tomado en la última semana algún tipo de medicación que afecte al sueño (benzodiazepinas u otro fármaco hipnótico).

A los pacientes que cumplieron todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión se les incluyó en la revisión tras la aprobación por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm).

5.6. Variables del estudio

- Testosterona total post-estudio: las muestras se recogieron mediante venopunción, al despertar el paciente del estudio, en tubos de suero con gel separador. Tras centrifugación fueron almacenadas a -20°C hasta su análisis. La determinación de testosterona se realizó mediante un inmunoensayo competitivo que emplea tecnología quimioluminiscente directa en la plataforma Atellica® IM Analyzer Siemens Healthcare Diagnostics, con un rango dinámico entre 7 ng/dL - 1500 ng/dL y un CV (Cociente de Variación) $\leq 10\%$ para muestras entre 20 ng/dL - 1000 ng/dL. Los resultados se expresan en ng/dL.
- Tiempo total de sueño (medido en minutos).
- Edad.
- Comorbilidades: presencia de diabetes, hipertensión, dislipemia, tabaquismo (e Índice Paquete-Año (IPA)), insuficiencia renal, enfermedades pulmonares y otras.
- Medicación que tome el paciente de forma habitual y que haya tomado en la semana previa al estudio.
- Índice de Masa Corporal (IMC).
- Test de Epworth (anexo II). Es una escala que mide la somnolencia diurna determinando la probabilidad de quedarse dormidos en ocho situaciones distintas, proporciona una aproximación diagnóstica de algún posible trastorno del sueño (70). Se realiza de rigor en la consulta de Neumología, por lo que ya estaba recogido en las historias clínicas de todos los pacientes reclutados.
- Índice de Hipopnea (IH). Es el número total de apneas por hora de sueño, clasificándose en normal si $\text{IH} < 5$; leve si presenta de 5 - 14,9; moderado si IH 15 - 29,9 y grave si muestra más de 30 eventos por hora (56).
- T90 (tiempo en que la SatO_2 está por debajo de 90%).
- IDO (Índice de Desaturación de Oxígeno). Consiste en el número de desaturaciones de oxígeno arterial $\geq 3\%$ por hora de sueño (69).

5.7. Recogida de datos

Los datos se recogieron de las historias clínicas y fueron codificados en una base de datos en un ordenador del Servicio de Neumología al cual solo tuvieron acceso los

investigadores del estudio mediante usuario y contraseña. Los datos fueron seudonomizados y en ningún caso se recogieron datos personales identificativos de los pacientes.

5.8. Análisis estadístico de los datos

Las variables categóricas se describieron como frecuencias y porcentajes, y las cuantitativas como medias y desviaciones estándar (SD). Se realizaron pruebas de normalidad de las variables de interés para comprobar si era factible el uso de pruebas paramétricas. Para el análisis inferencial bivariado se utilizó la correlación de Pearson, con el objetivo de contrastar la posible relación entre las variables de interés propuestas. Mientras que se realizó una regresión lineal múltiple, tomando como variable respuesta a la testosterona total y analizando las diversas variables de interés propuestas en presencia de las variables confusoras. Los análisis se han llevado a cabo mediante la aplicación informática: RStudio (RStudio Ghost Orchid versión 2021.09.2+382, Release para macOS). Se ha considerado que un p-valor era significativo cuando fuera $< 0,05$ y marginalmente significativo cuando p-valor $< 0,1$.

6) RESULTADOS

6.1. Características basales de la muestra

Durante los primeros 31 días de reclutamiento del estudio, se invitó a participar a 28 pacientes, de los cuales tres no desearon participar en el estudio, dos no cumplían con los criterios de inclusión y dos no acudieron a realizarse el estudio. Además, hubo que retirar a un paciente por un problema con la muestra de suero que impidió la determinación de la testosterona total. Por ello, la muestra preliminar del estudio consistió en 20 varones.

La edad media de la muestra estudiada fue de 51,9 años (rango: 29-72). El 65% de los pacientes presentaban obesidad (el 40% de grado I, el 15% de grado II y el 10% de grado III). Un 20% tenía sobrepeso y sólo un 15% de los pacientes tenían un IMC dentro de la normalidad. El IMC medio fue de 32,11 (\pm SD 5,49). Del total, 15 eran fumadores y dentro de ellos, 8 tenían un IPA>10. También se tuvieron en cuenta los Factores de Riesgo Cardiovascular (FRCV). Ver tabla 1.

Ninguno de los pacientes incluidos en la muestra tomó medicación que afectara a los resultados del estudio del sueño durante la semana previa al mismo, ni tampoco a los niveles de testosterona.

Tabla 1. Características clínicas de la muestra

	N=20
Edad (años)	51,9 \pm 11,14
IMC (kg/m²)	32,11 \pm 5,49
IPA	22,71 \pm 23,78
Hipertensión, n (%)	8 (40%)
Dislipemia, n (%)	12 (60%)
Diabetes Mellitus, n (%)	4 (20%)
Enfermedad renal crónica, n (%)	1 (5%)
Enfermedad cardiovascular, n (%)	2 (10%)
Infección por VIH, n (%)	2 (10%)
Patología pulmonar, n (%)	2 (10%)

Media \pm SD

6.2. Resultados polisomnográficos y testosterona total

En la tabla 2 se observan los resultados medios \pm desviación estándar de cada variable analizada durante el estudio del sueño, además de la testosterona total y el test de Epworth realizado en la consulta. En cuanto a los parámetros relacionados con la hipoxia, se obtuvo que la media del IH fue de 48,35 (\pm SD 32,76), el T90 medio 22,805% (\pm SD 31,02) y el IDO medio 46,9 (\pm SD 34,21). La media de la testosterona total sérica matutina fue de 31,68 ng/dL (\pm SD 16,47). Y por último, la puntuación media del test de Epworth fue de 7,7 puntos (rango: 3-19 puntos).

Tabla 2. Resultados medios de las variables de los estudios del sueño

	N=20
IH	48,35 \pm 32,76
Testosterona total (ng/dL)	31,68 \pm 16,47
Test de Epworth (puntos)	7,7 \pm 4,77
Tiempo total de sueño (minutos)	335,205 \pm 43,76
T90 (%)	22,805 \pm 31,02
IDO	46,9 \pm 34,21

Media \pm SD

6.3. Análisis inferencial

Para determinar si existe relación estadística entre cada una de las variables estudiadas y la testosterona se realizó un análisis bivariante usando la correlación de Pearson.

No se observaron relaciones estadísticamente significativas entre la testosterona total y el tiempo de sueño ($p > 0.05$).

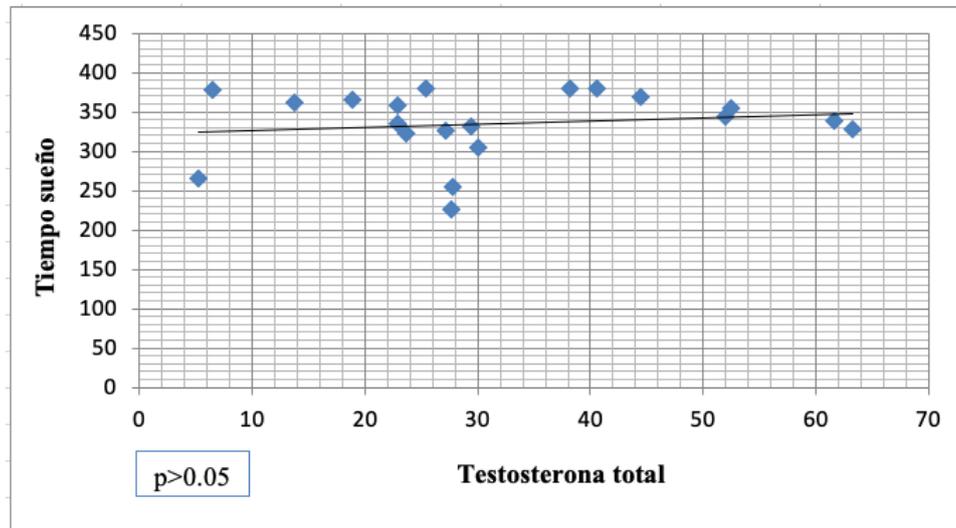


Figura 1. Relación bivalente entre la testosterona total y el tiempo de sueño.

Se observó que existe una relación marginalmente significativa ($p < 0.10$) e inversa entre la testosterona y el T90.

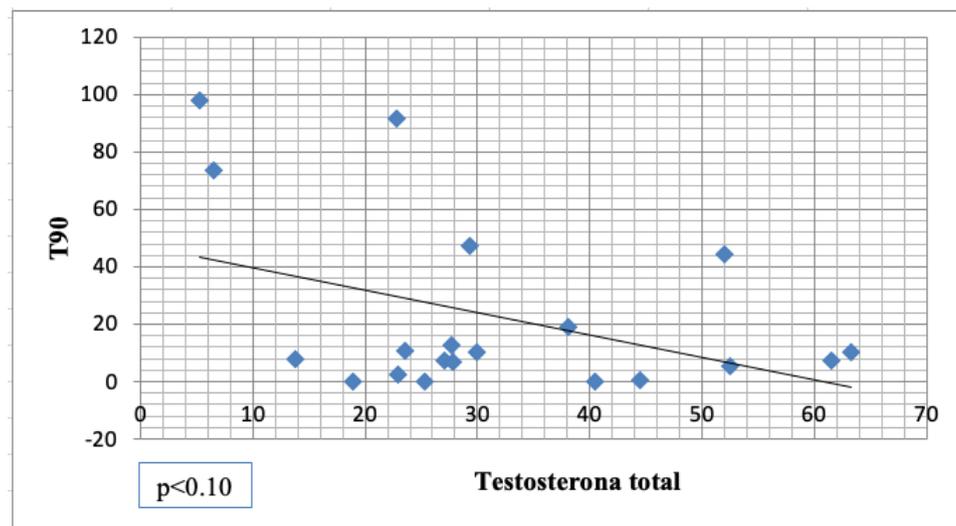


Figura 2. Relación bivalente entre la testosterona total y el T90.

En cambio, no se hallaron relaciones estadísticamente significativas entre testosterona y el resto de variables ($p > 0.05$). Aunque se aprecia cierta tendencia a la significación entre:

- Mayor puntuación en el test de Epworth y menores niveles de testosterona.
- Mayor IH y menores niveles de testosterona.
- Mayor IDO y menores valores de testosterona.
- Mayor IMC y menores concentraciones de testosterona.

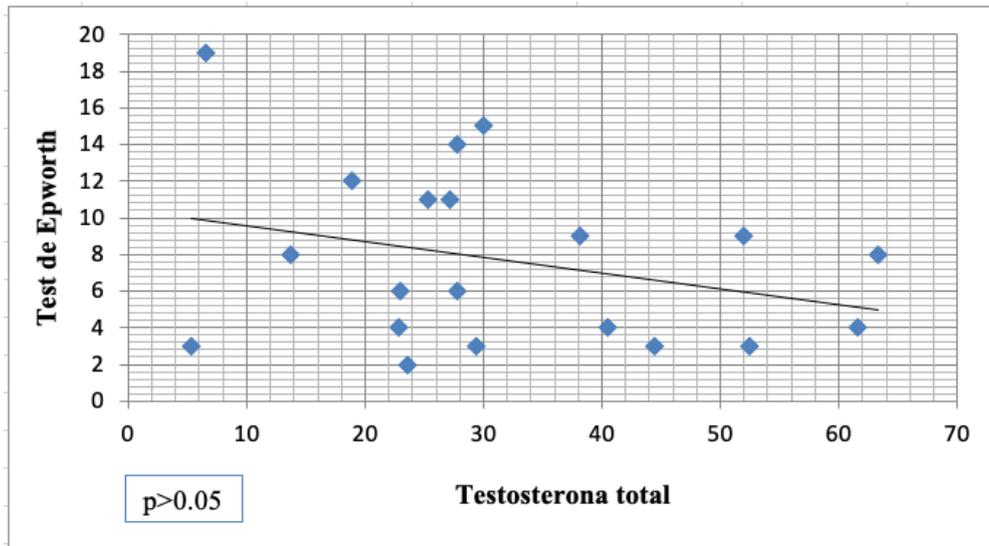


Figura 3: Relación bivalente entre la testosterona total y el test de Epworth.

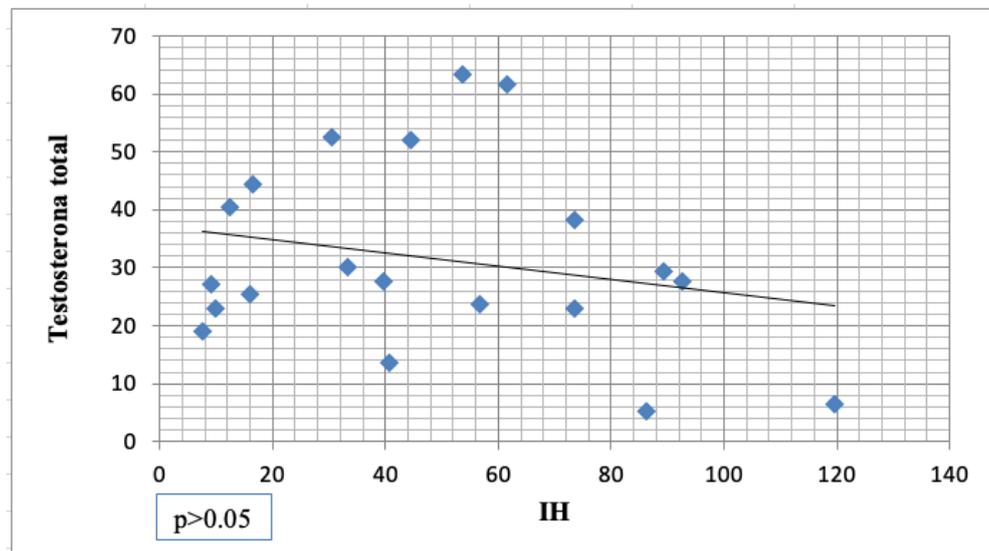


Figura 4: Relación bivalente entre la testosterona total y el IH.

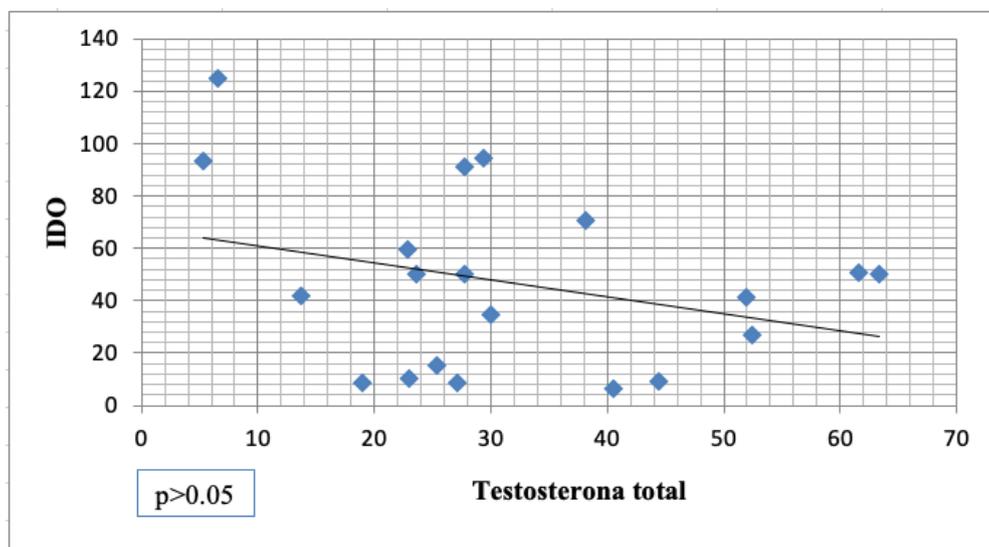


Figura 5: Relación bivalente entre la testosterona total y el IDO.

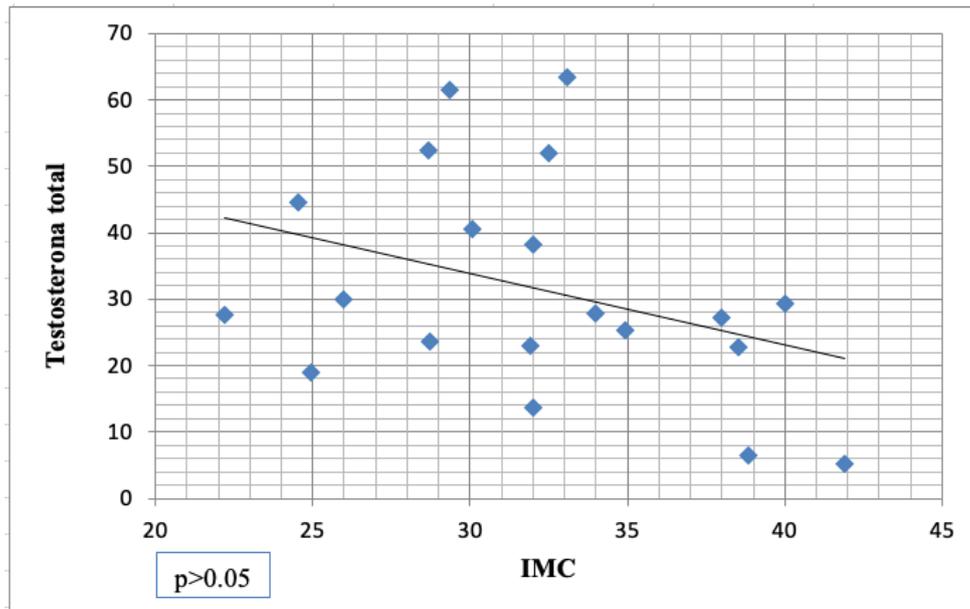


Figura 6. Relación bivalente entre la testosterona total y el IMC.

Sin embargo, no encontramos ninguna diferencia en los niveles de testosterona total de los pacientes de la cohorte según su edad.

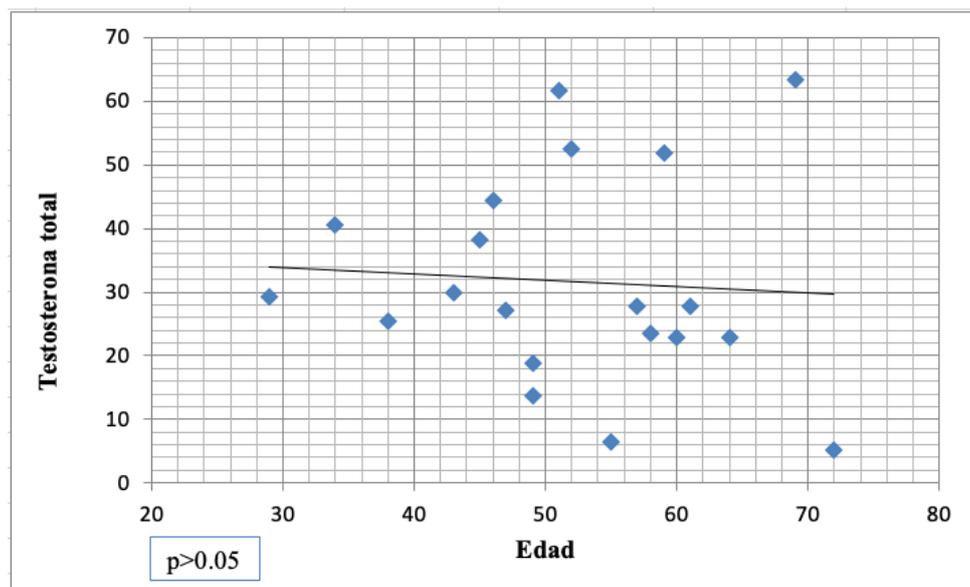


Figura 7. Relación bivalente entre la testosterona total y la edad.

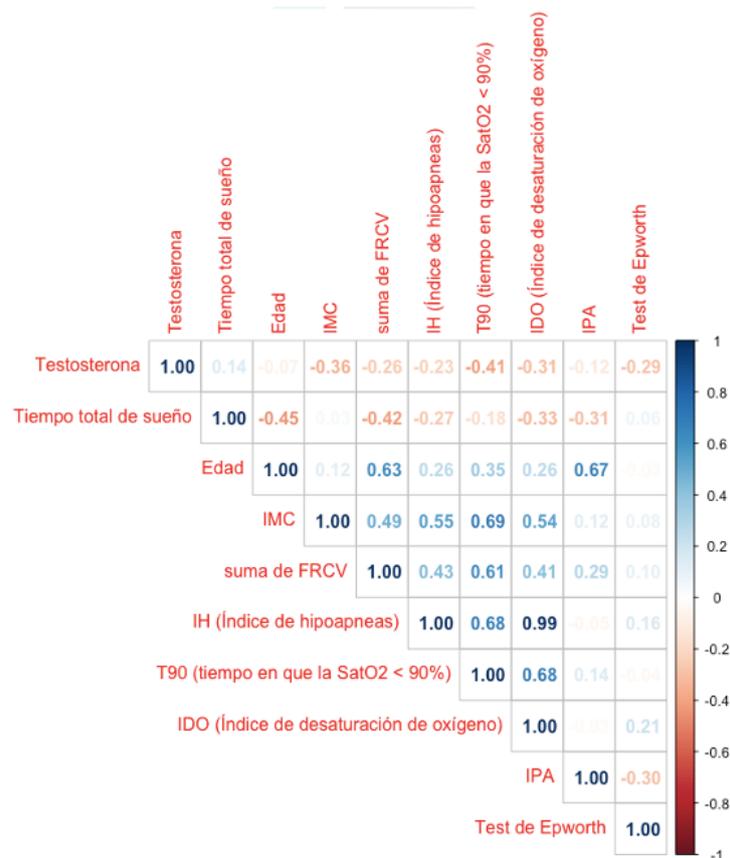


Figura 8: Correlación de Pearson entre las diferentes variables

A continuación, se usó una regresión lineal múltiple para estudiar si las diferentes variables están relacionadas con la testosterona de manera multivariante, ajustando por las variables confusoras.

En nuestro modelo se observó que sólo las variables IDO e IH ejercen un efecto estadísticamente significativo ($p < 0.05$) sobre los niveles de testosterona de los pacientes analizados. Por un lado, en el caso del IDO, se puede observar que el aumento en una unidad de este produce una disminución de la testosterona en 1.608 unidades. Por otro lado, en el caso del IH, el incremento en una unidad de este índice provoca el aumento en 1.677 unidades de la testosterona.

Por tanto, al menos con el tamaño muestral actual, no podemos afirmar que exista relación entre el tiempo de sueño, la edad, el IMC o el test de Epworth y los niveles de testosterona total.

Con el tamaño muestral actual, este modelo de regresión lineal múltiple es capaz de explicar el 13.35% de la variabilidad que presenta la testosterona (R^2 ajustado: 0.1335).

Tabla 3. Análisis multivariante

	Estimador	Error estándar	Valor T	p valor	
(Intercepto)	52.913	51.057	1.036	0.321	
Tiempo total de sueño	-0.068	0.115	-0.593	0.564	
Edad	0.163	0.434	0.375	0.714	
IMC	-0.121	1.004	-0.121	0.906	
Número de FRCV	-3.114	4.379	-0.711	0.491	
IDO (Índice de desaturación de oxígeno)	-1.608	0.707	-2.275	0.042	*
IH (Índice de hipopneas)	1.677	0.717	2.341	0.037	*
T90 (tiempo en que la SatO2 < 90%)	-0.169	0.197	-0.857	0.408	

*R² ajustado: 0.1335; Signif. codes: 0 <= '****' < 0.001 < '***' < 0.01 < '**' < 0.05*

7) DISCUSIÓN

La testosterona es una hormona fundamental para el funcionamiento correcto de la homeostasis corporal (1,2). Su correcta secreción depende del sueño, debido a que su producción ocurre durante el sueño (justo antes de comenzar la fase REM) (23,35-37), llegando a su máximo al despertar y cayendo durante el periodo de vigilia (38). Por consiguiente, las alteraciones en la duración o la arquitectura del sueño pueden ser factores favorecedores en la aparición de hipogonadismo (34,43-44). El SAHS es un trastorno del sueño frecuente que produce un deterioro de la arquitectura del sueño por la hipoxia episódica (53-54), por lo que nuestro objetivo era valorar si esta alteración de la arquitectura del sueño se relaciona con menores niveles de testosterona. En nuestra muestra no hemos observado una menor secreción de testosterona en pacientes que presentaron tiempos totales de sueño menores.

Hablamos de *hipogonadismo* cuando un paciente tiene unos niveles de testosterona por debajo del rango normal y presenta además síntomas clínicos (6). La sintomatología clínica más específica del descenso de testosterona son las disfunciones sexuales (dentro de las que se encuentran con más frecuencia la disfunción eréctil, el deseo hipoactivo y el deterioro de las erecciones matutinas), la disminución de energía y vitalidad, la afectación del humor y la fatiga. Otros síntomas menos específicos que pueden aparecer cuando la producción de testosterona endógena no es la adecuada son los sofocos y la disminución de la concentración (6). Las alteraciones del sueño son un síntoma que aparece también en ocasiones en pacientes con niveles bajos de testosterona. Se ha observado una asociación de concentraciones de testosterona por debajo de la normalidad con la menor presencia de sueño de ondas lentas, un aumento de despertares nocturnos (44) y una reducción de la duración del sueño REM (61). Por tanto, se ha asociado el hipogonadismo con menor eficiencia del sueño.

De este modo, la relación de la testosterona y el sueño parece ser bidireccional, de manera que niveles de testosterona disminuidos se asocian, como decimos, a alteraciones del sueño; y alteraciones del sueño parecen asociarse a niveles bajos de esta hormona, aunque en nuestra muestra no hemos encontrado esta relación.

7.1. Relación de la testosterona con la alteración del sueño

Una de las posibles explicaciones del descenso de testosterona que se observa asociado al SAHS, es la fragmentación y la **disminución del tiempo total de sueño** que este produce. De forma fisiológica, la concentración de testosterona empieza a aumentar al inicio del sueño nocturno, con un pico de sus niveles antes de la primera fase REM (23,35-37). Por consiguiente, cabe esperar que aquellos sujetos con un tiempo de sueño inferior, tengan niveles de testosterona post-estudio más bajos que aquellos que hayan dormido durante más tiempo.

Un estudio demostró que durante el sueño fragmentado, el ritmo diurno de testosterona se interrumpe, pero no hubo una diferencia significativa entre los niveles hormonales medios comparando el sueño continuo con el fragmentado (34). Otra investigación obtuvo que la testosterona aumenta de forma lineal tanto en el sueño nocturno como diurno, disminuyendo sus niveles tras el despertar (38). Además, se han asociado de forma positiva los niveles de testosterona sérica, con el número de episodios REM y con la eficiencia del sueño, siendo esta relación independiente de la edad (43). Del mismo modo, varios estudios clínicos en humanos muestran que si se produce una privación total o parcial del sueño, la concentración de testosterona decrece notablemente (46,48), ocurriendo de la misma forma en ratas (47,49). Se ha encontrado también que la falta de sueño añadida a periodos prolongados de esfuerzo físico intenso, conlleva a una disminución de los niveles de andrógenos testiculares y suprarrenales (50). Por ello, se podría considerar que para mantener unos niveles óptimos de testosterona, es necesaria una duración del sueño adecuada.

Sin embargo, Miyatake et al. proponen que el ascenso de testosterona durante la noche puede deberse a la existencia de un ritmo circadiano endógeno, es decir, dicho aumento no se relaciona con las etapas del sueño (40).

Barrett-Connor et al., igual que nosotros (*figura 1*), no observaron relación entre los niveles séricos de testosterona total y la duración del sueño, ni con la edad. A pesar de ello, sí que observaron que aquellos varones con niveles más bajos de testosterona, tuvieron más despertares nocturnos, menor eficiencia del sueño y una duración inferior del sueño de onda lenta (44).

Numerosas condiciones afectan al sueño y podrían teóricamente afectar a los niveles de testosterona. En nuestro caso, estudiamos específicamente el SAHS, al ser uno de los más frecuentes, pero otros trastornos pueden dar lugar también a alteraciones del sueño y afectar a la esteroidogénesis en el varón.

El bruxismo es un trastorno del sueño muy prevalente, cuyas consecuencias pueden ser dolor temporomandibular, migraña (71,72), o desgaste dental mecánico severo (73). Algunos estudios han objetivado que el bruxismo puede ser secundario a otros trastornos del sueño, como el SAHS (74,75) o estar asociado a pacientes con somnolencia diurna moderada (75).

Por otro lado, la narcolepsia, descrita por primera vez por Westphal (76) y Gelineau (77), consiste en la asociación de cataplejía, excesiva somnolencia diurna, alucinaciones hipnagógicas y parálisis del sueño (78). En esta patología destacan los episodios de sueño involuntarios y la atonía muscular, por un control anormal de los mecanismos que controlan el sueño REM (79). Al igual que en el SAHS, podemos medir el grado de somnolencia diurna a través del test de Epworth (70).

El **test de Epworth** es un cuestionario ampliamente utilizado que permite valorar el grado de somnolencia diurna y nos ayuda a tener una aproximación inicial diagnóstica de diferentes trastornos del sueño. La puntuación oscila de 0 a 24 puntos (70). En nuestra muestra inicial, la puntuación media fue de 7,7 puntos, siendo el valor más bajo de 3 y el más alto de 19 puntos. Tras el análisis de los datos, no hemos encontrado una asociación estadísticamente significativa entre la puntuación de este test y los niveles séricos de testosterona post-estudio. Por consiguiente, no podemos afirmar que niveles menores de esta hormona se relacionen con mayor somnolencia diurna.

7.2. Relación de la tesosterona con la hipoxia

Algunos estudios han planteado que el SAHS, en concreto, puede dar lugar a niveles de testosterona en rango de hipogonadismo debido a la hipoxia que produce. Tančić-Gajić et al. demostraron que los niveles de testosterona total y libre tenían una correlación significativa con el SAHS en hombres obesos, e incluso tras el ajuste por IMC, edad y síndrome metabólico, seguía existiendo asociación negativa entre la testosterona y el IH y el IDO (66).

Algunas investigaciones correlacionan el IH, y por consiguiente, la gravedad del SAHS, con menores niveles de testosterona sérica (58,61-63,65-67). Asimismo, Barrett-Connor et al. demostraron que en varones no obesos con SAHS mayores de 50 años, la hipoxia y la severidad de la misma es un factor relevante que produce una reducción significativa de la testosterona. Este grupo halló que a menor nivel de testosterona, se observaban IH más altos e hipoxemia más frecuente, aunque si bien es cierto que dichas asociaciones se atenuaron tras el ajuste del IMC (44). Además, varios autores defienden que la asociación entre la hipoxia y la testosterona es independiente del IMC (62-63,67) y de la edad (62,67).

Sin embargo, un estudio sometió a ratones a hipoxia crónica intermitente durante 24 semanas, sin alterar su patrón de sueño y éstos mantuvieron unos niveles de testosterona sérica normales, poniendo en duda si realmente es la hipoxia la causante o no del descenso de testosterona (68).

En nuestro estudio, los únicos factores que se observó que modificaron los niveles de testosterona fueron aquellos relacionados con la hipoxia: el IH, el IDO ($p < 0.05$) y el T90 ($p < 0.10$). Por ello, en este estudio preliminar podemos concluir que la hipoxia producida por el SAHS puede conllevar a niveles deficitarios de testosterona, relacionando consecuentemente el SAHS con hipogonadismo.

7.3. Relación de la testosterona con la edad

Otro factor conocido que afecta también a la producción de testosterona es la edad. Luboshitzky et al. en 2002 propusieron que en pacientes con SAHS, la vejez podría ser un factor causante de la supresión central de testosterona (58). Posteriormente, tras comparar hombres jóvenes y de edad media, determinaron que estos últimos tenían más déficit de testosterona, además de que los jóvenes presentaban una mejor calidad del sueño (64). Aunque tras el ajuste por el IMC y la edad puede seguir existiendo una relación negativa entre la testosterona y la hipoxia, lo cierto es que observaron que la testosterona libre sí que estaba influenciada por la edad, siendo esta hormona menor cuanto más edad tienen los varones (66). Otro estudio determinó que la testosterona biodisponible disminuye con la edad, pero no existieron diferencias en la testosterona total. Este mismo grupo encontró además que en varones mayores, se produce un descenso de la actividad gonadal durante el sueño (43). Aunque hay estudios que no encuentran esta relación (44,62,67),

proponiendo que el SAHS severo se asocia a disminución de la testosterona independientemente de la edad (62,67).

En nuestro estudio no observamos menores cifras de testosterona en pacientes de mayor edad (*figura 7*), probablemente debido a que el factor hipoxia altera esta conocida relación entre edad y testosterona (58).

7.4. Relación de la testosterona con el IMC

Múltiples estudios han observado menores niveles de testosterona en pacientes con sobrepeso y obesidad (80-81). En concreto, los estudios que analizaron la relación entre testosterona y alteraciones del sueño en general han determinado que el IMC afecta negativamente a los niveles de testosterona (45,58,61,64-66). Incluso se ha visto que los sujetos con sobrepeso sin obesidad, presentan niveles de testosterona más bajos (61). Por ello se postula que la obesidad puede ser un factor agravante en las disfunciones sexuales (45). No obstante, pese a que Luboshitzky et al. vieron que el exceso de grasa corporal contribuía notablemente a un decreciente nivel de testosterona, las concentraciones más bajas fueron independientes de la obesidad (64).

Aunque esta relación entre IMC y testosterona parece ser directa, bien es verdad que aquellos varones con mayores IMC suelen padecer SAHS más severas (45). Por eso quizás algunos autores no han encontrado asociación entre los niveles de testosterona y la obesidad (62-63,67). En nuestro caso, solo un 15% de los pacientes se encontraban dentro del rango normal de peso, el 20% tenía sobrepeso y el 65% restante presentaban obesidad (40% grado I, 15% grado II y 10% grado III). No encontramos un efecto estadísticamente relevante entre el IMC y la testosterona, aunque sí que se observó una tendencia entre menores niveles de testosterona en pacientes con mayor IMC.

Ciertamente, presentamos los resultados preliminares de un estudio aún en marcha. Por tanto, la mayor de nuestras **limitaciones** es un pequeño tamaño muestral. El bajo número de sujetos analizado puede sin duda influir en los resultados hallados. Sin embargo, el estudio final estima reclutar a más de 100 pacientes. Otro factor que puede afectar a los resultados es que el 65% de los pacientes presentaron obesidad, como

hemos comentado, existe controversia sobre si la obesidad puede influir en tener valores de testosterona sérica < 270 ng/dL. Sin embargo, una de las **fortalezas** de este estudio es que se trata de un estudio prospectivo realizado *ad hoc* para determinar la relación entre la testosterona y el tiempo de sueño. La inclusión prospectiva de los pacientes en el estudio permite un mayor control sobre la recopilación de datos, lo que favorece la precisión de los resultados. Además, como sabemos, es en los estudios prospectivos en los que se pueden identificar mejor las relaciones causales entre variables (82). Además, nuestro estudio, al contrario que la mayor parte de investigaciones en este campo, no sólo analiza los niveles de testosterona y el tiempo de sueño, sino que también lo asocia a otras variables como la edad, el IMC, el test de Epworth y diferentes valores relacionados con la hipoxia.

A pesar de que se necesita un tamaño muestral mayor para poder confirmar nuestros resultados, parece que la hipoxia sí que se puede relacionar con niveles menores de testosterona, puesto que se ha observado que valores más elevados de IH, IDO y en menor medida T90, favorecen una disminución de los niveles de testosterona sérica matutina. Asimismo, aunque estadísticamente no se vio que fuera relevante, hemos visto una tendencia a la significación entre dicha hormona y el IMC y el test de Epworth.

8) CONCLUSIONES

Las alteraciones del sueño parecen inducir un descenso en los niveles de testosterona total, y esto repercute negativamente en la homeostasis corporal. A día de hoy se discute cuál es el mecanismo por el que estas alteraciones del sueño inducen la disminución en los niveles de testosterona. Muchos grupos han encontrado que la mera alteración en la duración y la arquitectura del sueño puede desencadenar este descenso hormonal. En nuestro estudio preliminar no hemos observado relación entre el tiempo total de sueño y los niveles de testosterona. No obstante, sí que encontramos relación entre mayores indicadores de hipoxia durante el sueño y menores niveles de testosterona.

9) ¿QUÉ HE APRENDIDO CON LA REALIZACIÓN DE ESTE TRABAJO?

Durante estos meses he aprendido a realizar un trabajo científico y con ello, todo lo que implica, como la realización de un protocolo de un estudio de investigación para que sea evaluado por el CEIm, llevar a cabo una revisión bibliográfica, la creación de una base de datos, el posterior análisis e interpretación de los mismos y contrastar la información obtenida con los estudios publicados anteriormente.

Por otro lado, con este proyecto he recalcado mi idea de que la investigación es un pilar fundamental para la medicina y con ello la salud de nuestros pacientes; debido a que con este estudio, hemos identificado a varones que aparte de tener SAHS también sufrían hipogonadismo y por consiguiente, podrán ser tratados mejorando así su calidad de vida. Asimismo, se trata de un trabajo multidisciplinar que conlleva la colaboración entre distintas especialidades para desempeñarse correctamente.

Y por último, me gustaría recalcar que hasta este momento no sabía las implicaciones éticas de la investigación médica y gracias a este trabajo he aprendido la relevancia de que exista una regularización adecuada para garantizar la seguridad, integridad y deseo de los pacientes.

10) BIBLIOGRAFÍA

- 1) G Ciocca, E Limoncin, E Carosa, S Di Sante, G L Gravina, D Mollaioli, et al. Is Testosterone a Food for the Brain? *Sex Med Rev.* 2016 Jan;4(1):15-25. doi: 10.1016/j.sxmr.2015.10.007.
- 2) G Bachmann, J Bancroft, G Braunstein, H Burger, S Davis, L Dennerstein, et al. Female androgen insufficiency: the Princeton consensus statement on definition, classification, and assessment. *Fertil Steril.* 2002 Apr;77(4):660-5. doi: 10.1016/s0015-0282(02).
- 3) D B O'Connor, D M Lee, G Corona, G Forti, A Tajar, T W O'Neill, et al. The relationships between sex hormones and sexual function in middle-aged and older European men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Oct;96(10):E1577-87. doi: 10.1210/jc.2010-2216.
- 4) A Manni, WM Pardridge, W Cefalu, BC Nisula, CW Bardin, SJ Santner, et al. Bioavailability of albumin-bound testosterone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985 Oct;61(4):705-10. doi: 10.1210/jcem-61-4-705.
- 5) HR Nankin, JH Calkins. Decreased bioavailable testosterone in aging normal and impotent men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986 Dec;63(6):1418-20. doi: 10.1210/jcem-63-6-1418.
- 6) A Salonia, C Bettocchi, L Boeri, P Capogrosso, J Carvalho, NC Cilsesiz, et al. European Association of Urology guidelines on sexual and reproductive health-2021 update: Male sexual dysfunction. *Eur Urol.*, vol. 80(3), p. 333–57, 2021.
- 7) J P Mulhall, L W Trost, R E Brannigan, E G Kurtz, J B Redmon, K A Chiles, et al. Evaluation and Management of Testosterone Deficiency: AUA Guideline. *J Urol.* 2018 Aug;200(2):423-432. doi: 10.1016/j.juro.2018.03.115.
- 8) G Corona, D G Goullis, I Huhtaniemi, M Zitzmann, J Toppari, G Forti, et al. European Academy of Andrology (EAA) guidelines on investigation, treatment and monitoring of functional hypogonadism in males: Endorsing organization: European Society of Endocrinology. *Andrology.* 2020 Sep;8(5):970-987. doi: 10.1111/andr.12770.
- 9) S Bhasin, J P Brito, G R Cunningham, F J Hayes, H N Hodis, A M Matsumoto, et al. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 May 1;103(5):1715-1744. doi: 10.1210/jc.2018-00.
- 10) SA Hall, GR Esche, AB Araujo, TG Travison, RV Clark, RE Williams, et al. Correlates of low testosterone and symptomatic androgen deficiency in a population-based sample. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Oct;93(10):3870-7. doi: 10.1210/jc.2008-0021.
- 11) A Tajar, IT Huhtaniemi, TW O'Neill, JD Finn, SR Pye, DM Lee, et al. Characteristics of androgen deficiency in late-onset hypogonadism: results from the European Male Aging Study (EMAS). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 May;97(5):1508-16. doi: 10.1210/jc.2011.
- 12) A Tivesten, L Vandenput, F Labrie, MK Karlsson, O Ljunggren, D Mellström, et al. Low serum testosterone and estradiol predict mortality in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Jul;94(7):2482-8. doi: 10.1210/jc.2008-2650.
- 13) GA Laughlin, E Barrett-Connor, J Bergstrom. Low serum testosterone and mortality in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Jan;93(1):68-75. doi: 10.1210/jc.2007-1792.

- 14) M Sar, D B Lubahn, F S French, E M Wilson. Immunohistochemical localization of the androgen receptor in rat and human tissues. *Endocrinology*. 1990 Dec;127(6):3180-6. doi: 10.1210/endo-127-6-3180.
- 15) G Golds, D Houdek, T Arnason. Male Hypogonadism and Osteoporosis: The Effects, Clinical Consequences, and Treatment of Testosterone Deficiency in Bone Health. *Int J Endocrinol*. 2017;2017:4602129. doi: 10.1155/2017/4602129.
- 16) L Ferrucci, M Maggio, S Bandinelli, S Basaria, F Lauretani, A Ble, et al. Low testosterone levels and the risk of anemia in older men and women. *Arch Intern Med*. 2006 Jul 10;166(13):1380-8. doi: 10.1001/archinte.166.13.1380.
- 17) J Svartberg, D von Mühlen, E Mathiesen, O Joakimsen, K H Bønaa, E Stensland-Bugge. Low testosterone levels are associated with carotid atherosclerosis in men. *J Intern Med*. 2006 Jun;259(6):576-82. doi: 10.1111/j.1365-2796.2006.01637.x.
- 18) J Svartberg, D von Mühlen, H Schirmer, E Barrett-Connor, J Sundfjord, R Jorde. Association of endogenous testosterone with blood pressure and left ventricular mass in men. The Tromsø Study. *Eur J Endocrinol*. 2004 Jan;150(1):65-71. doi: 10.1530/eje.0.15000.
- 19) A Tivesten, D Mellström, H Jutberger, B Fagerberg, B Lernfelt, E Orwoll, et al. Low serum testosterone and high serum estradiol associate with lower extremity peripheral arterial disease in elderly men. The MrOS Study in Sweden. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Sep 11;50(11):1070-6. doi: 10.1016/j.jacc.2007.04.088.
- 20) G Corona, G Rastrelli, G Di Pasquale, A Sforza, E Mannucci, M Maggi. Testosterone and Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of Interventional Studies. *J Sex Med*. 2018 Jun;15(6):820-838. doi: 10.1016/j.jsxm.2018.04.641.
- 21) F Saad, M Caliber, G Doros, KS Haider, A Haider. Long-term treatment with testosterone undecanoate injections in men with hypogonadism alleviates erectile dysfunction and reduces risk of major adverse cardiovascular events, prostate cancer, and mortality. *Aging Male*. 2020 Mar;23(1):81-92. doi: 10.1080/13685538.2019.1575354.
- 22) S Loeb, Y Folkvaljon, JE Damber, J Alukal, M Lambe, P Stattin. Testosterone Replacement Therapy and Risk of Favorable and Aggressive Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2017 May 1;35(13):1430-1436. doi: 10.1200/JCO.2016.69.5304.
- 23) R Luboshitzky, P Herer, M Levi, Z Shen-Orr, P Lavie. Relationship between rapid eye movement sleep and testosterone secretion in normal men. *J Androl*. 1999 Nov-Dec;20(6):731-7.
- 24) H Berger. Ueber das elektroenkephalogramm des menschen. *J Psychol Neurol* 1930;40:160–79.
- 25) E Aserinsky, N Kleitman. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science*. 1953 Sep 4;118(3062):273-4. doi: 10.1126/science.118.3062.273.
- 26) A Giuditta, M V Ambrosini, P Montagnese, P Mandile, M Cotugno, G Grassi Zucconi, S Vescia. The sequential hypothesis of the function of sleep. *Behav Brain Res*. 1995 Jul-Aug;69(1-2):157-66. doi: 10.1016/0166-4328(95)00012-i.
- 27) E Tasali, R Leproult, DA Ehrmann, E Van Cauter. Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Jan 22;105(3):1044-9. doi: 10.1073/pnas.0706446105.
- 28) MM Fung, K Peters, S Redline, MG Ziegler, S Ancoli-Israel, E Barrett-Connor, KL Stone; Osteoporotic Fractures in Men Research Group. Decreased slow wave sleep increases risk of developing hypertension in elderly men. *Hypertension*. 2011 Oct;58(4):596-603. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.174409.

- 29) C Baglioni, S Nanovska, W Regen, K Spiegelhalder, B Feige, C Nissen, C F Reynolds, D Riemann. Sleep and mental disorders: A meta-analysis of polysomnographic research. *Psychol Bull.* 2016 Sep;142(9):969-990. doi: 10.1037/bul0000053.
- 30) A Rechtschaffen, A Kales. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. U.S. Public Health Service, U.S. Government Printing Office, Washington D.C. 1968
- 31) EA Wolpert. A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1969;20(2):246-247. doi:10.1001/archpsyc.1969.01740140118016
- 32) H Adeli, S Ghosh-Dastidar. Automated EEG-Based Diagnosis of Neurological Disorders - Inventing the Future of Neurology. Boca Raton, CRC Press, Taylor & Francis, 2010.
- 33) BL Su, Y Luo, CY Hong, ML Nagurka, CW Yen. Detecting slow wave sleep using a single EEG signal channel. *J Neurosci Methods.* 2015 Mar 30;243:47-52. doi: 10.1016/j.jneumeth.2015.01.023.
- 34) R Luboshitzky, Z Zabari, Z Shen-Orr, P Herer, P Lavie. Disruption of the nocturnal testosterone rhythm by sleep fragmentation in normal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Mar;86(3):1134-9. doi: 10.1210/jcem.86.3.7296.
- 35) JI Evans, AW MacLean, AA Ismail, D Love. Concentrations of plasma testosterone in normal men during sleep. *Nature.* 1971 Jan 22;229(5282):261-2. doi: 10.1038/229261a0.
- 36) HP Roffwarg, EJ Sachar, F Halpern, L Hellman. Plasma testosterone and sleep: relationship to sleep stage variables. *Psychosom Med.* 1982 Mar;44(1):73-84. doi: 10.1097/00006842-198203000-00009.
- 37) JD Veldhuis, A Iranmanesh, M Godschalk, T Mulligan. Older men manifest multifold synchrony disruption of reproductive neurohormone outflow. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Apr;85(4):1477-86. doi: 10.1210/jcem.85.4.6546.
- 38) J Axelsson, M Ingre, T Akerstedt, U Holmbäck. Effects of acutely displaced sleep on testosterone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Aug;90(8):4530-5. doi: 10.1210/jc.2005-0520.
- 39) MJ Walton, RA Anderson, AT Kicman, RA Elton, K Ossowska, DT Baird. A diurnal variation in testicular hormone production is maintained following gonadotrophin suppression in normal men. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007 Jan;66(1):123-9. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02696.x.
- 40) A Miyatake, Y Morimoto, T Oishi, N Hanasaki, Y Sugita, S Iijima, et al. Circadian rhythm of serum testosterone and its relation to sleep: comparison with the variation in serum luteinizing hormone, prolactin, and cortisol in normal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980 Dec;51(6):1365-71. doi: 10.1210/jcem-51-6-1365.
- 41) R Luboshitzky, S Lavi, P Lavie. The association between melatonin and sleep stages in normal adults and hypogonadal men. *Sleep.* 1999 Nov 1;22(7):867-74. doi: 10.1093/sleep/22.7.867.
- 42) RR Cooke, JE McIntosh, RP McIntosh. Circadian variation in serum free and non-SHBG-bound testosterone in normal men: measurements, and simulation using a mass action model. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1993 Aug;39(2):163-71. doi: 10.1111/j.1365-2265.1993.tb01769.x.
- 43) R C Schiavi, D White, J Mandeli. Pituitary-gonadal function during sleep in healthy aging men. *Psychoneuroendocrinology.* 1992 Nov;17(6):599-609. doi: 10.1016/0306-4530(92)90018-3.

- 44) E Barrett-Connor, TT Dam, K Stone, SL Harrison, S Redline, E Orwoll, Osteoporotic Fractures in Men Study Group. The association of testosterone levels with overall sleep quality, sleep architecture, and sleep-disordered breathing. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Jul;93(7):2602-9. doi: 10.1210/jc.2007-2622.
- 45) TA Alvarenga, GL Fernandes, LR Bittencourt, S Tufik, ML Andersen. The effects of sleep deprivation and obstructive sleep apnea syndrome on male reproductive function: a multi-arm randomised trial. *J Sleep Res.* 2022 Jun 7;e13664. doi: 10.1111/jsr.13664.
- 46) SM Schmid, M Hallschmid, K Jauch-Chara, H Lehnert, B Schultes. Sleep timing may modulate the effect of sleep loss on testosterone. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012 Nov;77(5):749-54. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04419.x.
- 47) MM Oh, JW Kim, MH Jin, JJ Kim, DG Moon. Influence of paradoxical sleep deprivation and sleep recovery on testosterone level in rats of different ages. *Asian J Androl.* 2012 Mar;14(2):330-4. doi: 10.1038/aja.2011.153.
- 48) V Cortés-Gallegos, G Castañeda, R Alonso, I Sojo, A Carranco, C Cervantes, et al. Sleep deprivation reduces circulating androgens in healthy men. *Arch Androl.* 1983 Mar;10(1):33-7. doi: 10.3109/01485018308990167.
- 49) ML Andersen, PJF Martins, V D'Almeida, M Bignotto, S Tufik. Endocrinological and catecholaminergic alterations during sleep deprivation and recovery in male rats. *J Sleep Res.* 2005 Mar;14(1):83-90. doi: 10.1111/j.1365-2869.2004.00428.x.
- 50) PK Opstad. Androgenic hormones during prolonged physical stress, sleep, and energy deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992 May;74(5):1176-83. doi: 10.1210/jcem.74.5.1314847.
- 51) J Svartberg, R Jorde, J Sundsfjord, KH Bønaa, E Barrett-Connor. Seasonal variation of testosterone and waist to hip ratio in men: the Tromsø study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Jul;88(7):3099-104. doi: 10.1210/jc.2002-021878.
- 52) I Huhtaniemi, H Martikainen, J Tapanainen. Large annual variation in photoperiodicity does not affect testicular endocrine function in man. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1982 Sep;101(1):105-7. doi: 10.1530/acta.0.1010105.
- 53) T Young, L Evans, L Finn, M Palta. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep.* 1997 Sep;20(9):705-6. doi: 10.1093/sleep/20.9.705.
- 54) CV Senaratna, JL Perret, CJ Lodge, AJ Lowe, BE Campbell, MC Matheson, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev.* 2017 Aug;34:70-81. doi: 10.1016/j.smrv.2016.07.002.
- 55) V Kapur, KP Strohl, S Redline, C Iber, G O'Connor, J Nieto. Underdiagnosis of sleep apnea syndrome in U.S. communities. *Sleep Breath.* 2002 Jun;6(2):49-54. doi: 10.1007/s11325-002-0049-5.
- 56) Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep.* 1999 Aug 1;22(5):667-89.
- 57) G Iannella, G Magliulo, A Greco, M de Vincentiis, M Ralli, A Maniaci, et al. Obstructive Sleep Apnea Syndrome: From Symptoms to Treatment. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Feb 21;19(4):2459. doi: 10.3390/ijerph19042459.
- 58) R Luboshitzky, A Aviv, A Hefetz, P Herer, Z Shen-Orr, L Lavie, et al. Decreased pituitary-gonadal secretion in men with obstructive sleep apnea. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Jul;87(7):3394-8. doi: 10.1210/jcem.87.7.8663.

- 59) KN Paul, AD Laposky, FW Turek. Reproductive hormone replacement alters sleep in mice. *Neurosci Lett.* 2009 Oct 9;463(3):239-43. doi: 10.1016/j.neulet.2009.07.081.
- 60) IM Madaeva, ON Berdina, NV Semenova, VV Madaev, LV Rychkova, LI Kolesnikova. Obstructive sleep apnea syndrome and age-related hypohonadism. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2017;117(4. Vyp. 2):79-83. doi: 10.17116/jnevro20171174279-83.
- 61) A Viana Jr, AC Daflon, A Couto, D Neves, MH de Araujo-Melo, R Capasso. Nocturnal Hypoxemia is Associated With Low Testosterone Levels in Overweight Males and Older Men With Normal Weight. *J Clin Sleep Med.* 2017 Dec 15;13(12):1395-1401. doi: 10.5664/jcsm.6832.
- 62) AO Hammoud, JM Walker, M Gibson, TV Cloward, SC Hunt, RL Kolotkin, et al. Sleep apnea, reproductive hormones and quality of sexual life in severely obese men. *Obesity (Silver Spring).* 2011 Jun;19(6):1118-23. doi: 10.1038/oby.2010.344.
- 63) A Gambineri, C Pelusi, R Pasquali. 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 Jun;26(6):493-8. doi: 10.1007/BF03345209.
- 64) R Luboshitzky, L Lavie, Z Shen-Orr, P Herer. Altered luteinizing hormone and testosterone secretion in middle-aged obese men with obstructive sleep apnea. *Obes Res.* 2005 Apr;13(4):780-6. doi: 10.1038/oby.2005.88.
- 65) Canguven, B Salepci, S Albayrak, A Selimoglu, M Balaban, M Bulbul. Is there a correlation between testosterone levels and the severity of the disease in male patients with obstructive sleep apnea? *Arch Ital Urol Androl.* 2010 Dec;82(4):143-7.
- 66) M Tančić-Gajić, M Vukčević, M Ivović, LV Marina, Z Arizanović, I Soldatović, et al. Obstructive Sleep Apnea Is Associated With Low Testosterone Levels in Severely Obese Men. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Jul 26;12:622496. doi: 10.3389/fendo.2021.622496.
- 67) RR Grunstein, DJ Handelsman, SJ Lawrence, C Blackwell, ID Caterson, CE Sullivan. Neuroendocrine dysfunction in sleep apnea: reversal by continuous positive airways pressure therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989 Feb;68(2):352-8. doi: 10.1210/jcem-68-2-352.
- 68) GK Soukhova-O'Hare, ZA Shah, Z Lei, AD Nozdrachev, CV Rao, D Gozal. Erectile dysfunction in a murine model of sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Sep 15;178(6):644-50. doi: 10.1164/rccm.200801-1900C.
- 69) RB Berry, SF Quan, AR Abreu, ML Bibbs, L Del Rosso, SM Harding, *et al.*, for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules Terminology and Technical Specifications. Version 2.6. American Academy of Sleep Medicine. 2020.
- 70) MW Johns. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991 Dec;14(6):540-5. doi: 10.1093/sleep/14.6.540.
- 71) MC Carra, N Huynh, P Morton, PH Rompré, A Papadakis, C Remise, GJ Lavigne. Prevalence and risk factors of sleep bruxism and wake-time tooth clenching in a 7- to 17-yr-old population. *Eur J Oral Sci.* 2011 Oct;119(5):386-94. doi: 10.1111/j.1600-0722.2011.00846.x.
- 72) G Fernandes, AL Franco, DA Gonçalves, JG Speciali, ME Bigal, CM Camparis. Temporomandibular disorders, sleep bruxism, and primary headaches are mutually associated. *J Orofac Pain.* 2013 Winter;27(1):14-20. doi: 10.11607/jop.921

- 73) BW Pavone. Bruxism and its effect on the natural teeth. *J Prosthet Dent.* 1985 May;53(5):692-6. doi: 10.1016/0022-3913(85)90026-5.
- 74) MM Ohayon, KK Li, C Guilleminault. Risk factors for sleep bruxism in the general population. *Chest.* 2001 Jan;119(1):53-61. doi: 10.1378/chest.119.1.53.
- 75) J Durán-Cantolla, MH Alkhraisat, C Martínez-Null, JJ Aguirre, ER Guinea, E Anitua. Frequency of Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Dental Patients with Tooth Wear. *J Clin Sleep Med.* 2015 Apr 15; 11(4): 445–450. doi: 10.5664/jcsm.4602.
- 76) C Westphal. Eigentuemliche mit Einschlafen verbundene Anfaelle. *Arch Psychiatr Nervenkr.* 1877;7:631–635.
- 77) J Gelineau. De La narcolepsie. *Gaz des Hop (Paris)* 1880;55:635–637.
- 78) RE Yoss, DD Daly. Criteria for the diagnosis of the narcoleptic syndrome. *Proc Staff Meet Mayo Clin.* 1957 Jun 12; 32(12):320-8.
- 79) D Chabas, MO Habert, P Maksud, A Tourbah, M Minz, JC Willer, I Arnulf. Functional imaging of cataplexy during status cataplecticus. *Sleep.* 2007;30:153–156.
- 80) J Svartberg, D von Mühlen, J Sundsfjord, R Jorde. Waist circumference and testosterone levels in community dwelling men. The Tromsø study. *Eur J Epidemiol.* 2004;19(7):657-63. doi: 10.1023/b:ejep.0000036809.30558.8f
- 81) EC Tsai, EJ Boyko, DL Leonetti, WY Fujimoto. Low serum testosterone level as a predictor of increased visceral fat in Japanese-American men. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000 Apr;24(4):485-91. doi: 10.1038/sj.ijo.0801183
- 82) C Andrade. Research Design: Cohort Studies. *Indian J Psychol Med.* 2022 Mar; 44(2): 189–191. doi: 10.1177/02537176211073764

11) FIGURAS

<i>Figura 1. Relación bivariante entre la testosterona total y el tiempo de sueño.</i>	<i>17</i>
<i>Figura 2. Relación bivariante entre la testosterona total y el T90.</i>	<i>17</i>
<i>Figura 3: Relación bivariante entre la testosterona total y el test de Epworth.</i>	<i>18</i>
<i>Figura 4: Relación bivariante entre la testosterona total y el IH.</i>	<i>18</i>
<i>Figura 5: Relación bivariante entre la testosterona total y el IDO.</i>	<i>18</i>
<i>Figura 6. Relación bivariante entre la testosterona total y el IMC.</i>	<i>19</i>
<i>Figura 7. Relación bivariante entre la testosterona total y la edad.</i>	<i>19</i>
<i>Figura 8: Correlación de Pearson entre las diferentes variables.</i>	<i>20</i>

12) TABLAS

Tabla 1. Características clínicas de la muestra 15
Tabla 2. Resultados medios de las variables de los estudios del sueño..... 16

13) ANEXOS

ANEXO I. APROBACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS



El estudio de investigación titulado: "**Relación entre el síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño y la producción endógena de testosterona**", versión 3 (**febrero de 2023**), con código **CHUC_2022_103 (SLEET)**, del que son Investigadores Principales la Dra. ROSA GALLINDO MORALES y la Dra. ISABEL SUÁREZ TOSTE, ha sido evaluado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (Provincia de Santa Cruz de Tenerife) en su sesión del **27/10/2022**, y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del Protocolo con los objetivos del estudio.

El procedimiento para obtener el consentimiento informado, incluyendo la hoja de información para los sujetos y el consentimiento informado, **versión 3 (febrero 2023)**, es adecuado.

La capacidad del Investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio y no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Por todo ello, el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (Provincia de Santa Cruz de Tenerife) emite dictamen **FAVORABLE** para la realización de este estudio en el Hospital Universitario de Canarias.

Secretario Técnico en funciones del CEIm
Complejo Hospitalario Universitario de Canarias

En la dirección https://sede.gobiernodecanarias.org/sede/verifica_doc?codigo_nde=
puede ser comprobada la autenticidad de esta copia, mediante el número de
documento electrónico siguiente:
0Lg97w1lAS-Tdy4eMrAIP58NfxQNA6CDn



ANEXO II. TEST DE EPWORTH.

PREGUNTA: ¿Con qué frecuencia se queda usted dormido en las siguientes situaciones? Incluso si no ha realizado recientemente alguna de las actividades mencionadas a continuación, trate de imaginar en qué medida le afectarían.

0 = nunca se ha dormido

1 = escasa posibilidad de dormirse

2 = moderada posibilidad de dormirse

3 = elevada posibilidad de dormirse

SITUACIÓN	PUNTUACIÓN
Sentado y leyendo	
Viendo la T.V.	
Sentado, inactivo en un espectáculo (teatro...)	
En coche, como copiloto de un viaje de una hora	
Tumbado a media tarde	
Sentado y charlando con alguien	
Sentado después de la comida (sin tomar alcohol)	
En su coche, cuando se para durante algunos minutos debido al tráfico	
Puntuación total (máx. 24)	

ESCALA DE EPWORTH	RANGO	DIAGNÓSTICO	EDAD
5.9 ± 2.2	2 -10	NORMALES	30 ± 9
6.5 ± 3.0	0-11	RONQUIDO	45.7 ± 10
11.7 ± 4.6	4-23	SAOS	48.4 ± 10
17.5 ± 3.5	13-23	NARCOLEPSIA	46.6 ± 12
17.9 ± 3.1	12-24	HIPERSOMNIA	41.4 ± 14
2.2 ± 2.0	0-6	INSOMNIO	40.3 ± 14.6
9.2 ± 4.0	2-16	SPI+MPPS	52.5 ± 10.3