

VNIVERSIDAD DE SALAMANCA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



“CAUSAS Y CONSECUENCIAS DEL
HIPOGONADISMO EN VARONES CON
DIABETES MELLITUS TIPO 2”

TESIS DOCTORAL

ANA HERRERO RUIZ

DIRECTOR: JUAN JOSÉ CORRALES HERNÁNDEZ

2015

VNIVERSIDAD DE SALAMANCA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



“CAUSAS Y CONSECUENCIAS DEL
HIPOGONADISMO EN VARONES CON
DIABETES MELLITUS TIPO 2”

TESIS DOCTORAL

ANA HERRERO RUIZ

DIRECTOR: JUAN JOSÉ CORRALES HERNÁNDEZ

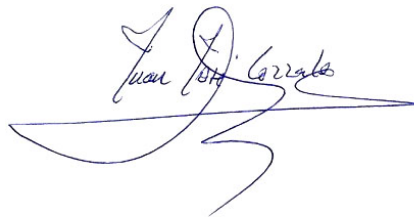
2015

D. **JUAN JOSÉ CORRALES HERNÁNDEZ**, Catedrático de Endocrinología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Salamanca.

CERTIFICA:

Que el trabajo realizado bajo mi dirección por Dña. ANA HERRERO RUIZ, titulado “CAUSAS Y CONSECUENCIAS DEL HIPOGONADISMO EN VARONES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2”, reúne méritos suficientes de originalidad, metodología y rigor científico, para optar al grado de Doctor en Medicina.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firmo la siguiente certificación, en Salamanca, a veintisiete de octubre de dos mil quince.

A handwritten signature in blue ink, reading "Juan José Corrales". The signature is stylized with a large, sweeping flourish that extends to the right and then loops back down.

Fdo.: Prof. Dr. Juan José Corrales Hernández

A mi pequeña Sara

Tu sonrisa ha sido mi fuerza

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo se abre con un apartado de agradecimientos, que no por rutinario se convierte en menos sincero.

En primer lugar, agradezco a mi director de tesis, Juan José Corrales, la confianza depositada en mí hace años brindándome la oportunidad de desarrollar este trabajo de investigación. Por su dedicación, sus enseñanzas, paciencia y permanente disponibilidad. Me ha orientado y supervisado de manera continua y sus sugerencias y rigurosidad han sido la clave de la calidad de este trabajo.

A todos mis compañeros del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario de Salamanca, por su colaboración, sus muestras de apoyo y por todo lo compartido cada día.

También quiero expresar mi más sincera gratitud a aquellas personas que han colaborado en la parte estadística, en especial a Purificación Galindo del Departamento de Estadística de la Facultad de Medicina, a Miguel Marcos, y a mis amigas Ana y Lucía.

Como no, a los profesionales sanitarios que de una forma u otra han participado en este trabajo, en especial a los servicios de Medicina Nuclear y Bioquímica Clínica, por su inestimable ayuda.

A mi familia y amigos, por todos los ánimos que me han dado y por haber entendido mi ausencia estos últimos meses.

Mis padres y hermana, cuyo apoyo incondicional en éste y en todos los proyectos que he emprendido en mi vida, se merecen un apartado especial en estos agradecimientos. Por todos los esfuerzos y sacrificios que han hecho por mí, por enseñarme tantas cosas buenas y por hacer posible todo lo que hoy soy.

A Óscar, por sus ánimos diarios, su paciencia, sus consejos y ayuda infinita, por levantarme cuando me había caído, por sacrificar su tiempo para que yo pudiese cumplir con el mío. Por toda la confianza que me ha dado. Gracias por estar siempre a mi lado, sin él nada de esto hubiera sido posible.

A todos los que me han ayudado de alguna forma y se han interesado por la evolución de esta tesis doctoral.

Y por supuesto, a los pacientes que han colaborado en este estudio.

ÍNDICE

Abreviaturas.....	5
1. INTRODUCCIÓN.....	9
1. Eje hipotálamo-hipofisario-testicular.....	11
2. Hipogonadismo.....	16
2.1. Definición.....	16
2.2. Etiología.....	17
2.3. Epidemiología.....	20
2.4. Clínica.....	21
2.5. Diagnóstico.....	31
2.6. Testosterona y edad.....	42
2.7. Testosterona y enfermedad cardiovascular.....	43
2.8. Testosterona y mortalidad.....	43
2.9. Screening de hipogonadismo.....	45
3. Diabetes e hipogonadismo.....	46
3.1. Prevalencia de hipogonadismo en la diabetes.....	46
3.2. Predisposición a diabetes.....	48
3.3. Etiopatogenia.....	50
3.4. Consecuencias del hipogonadismo en la diabetes.....	55
3.5. Estudios de intervención en diabetes.....	58
2. BASE RACIONAL Y OBJETIVOS.....	63
Base racional.....	65
Objetivos.....	67
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	69
4. RESULTADOS.....	81
I. Características de la muestra.....	83
II. Estudio de hipogonadismo en pacientes diabéticos.....	90

A.	Cuestionario.....	90
B.	Resultados de los estudios hormonales y correlaciones según métodos de cuantificación.....	95
C.	Prevalencia de déficit androgénico y de hipogonadismo.....	101
D.	Origen del hipogonadismo.....	103
E.	Influencia de factores clínicos, antropométricos, analíticos y terapéuticos sobre el perfil de esteroides sexuales en diabéticos.....	105
F.	Influencia del hipogonadismo en parámetros clínicos, antropométricos y analíticos en pacientes diabéticos.....	119
G.	Influencia de las complicaciones crónicas de la diabetes sobre el perfil de esteroides sexuales en diabéticos.....	123
H.	Análisis de la prevalencia de variables clínicas, antropométricas, terapéuticas y analíticas según concentraciones normales o bajas de testosterona.....	128
I.	Estudio comparativo de la prevalencia de complicaciones crónicas de la diabetes en función del umbral normal o bajo de testosterona.....	149
J.	Riesgo de hipogonadismo en función de diversas variables clínicas, antropométricas, terapéuticas y analíticas.....	152
K.	Correlaciones de los niveles de testosterona con distintas variables.....	154
L.	Estratificación de distintas variables y su influencia sobre el perfil hormonal.....	163
M.	Análisis multivariante de factores relacionados con el hipogonadismo en varones diabéticos.....	173
III.	Supervivencia y perfil de esteroides sexuales.....	174
A.	Comparación de la tasa de mortalidad en función de los umbrales de testosterona.....	174

B.	Estudio descriptivo de los esteroides sexuales en función del éxito.....	176
C.	Análisis de supervivencia: curvas de Kaplan Meier	178
5.	DISCUSIÓN	187
1.	Prevalencia de hipogonadismo en varones con DM tipo 2.....	190
2.	Origen y patogenia del hipogonadismo en pacientes con DM tipo 2.....	195
3.	Cuestionario para la recogida de síntomas de hipogonadismo.....	198
4.	Factores relacionados con el hipogonadismo.....	200
5.	Análisis de la supervivencia en función del déficit androgénico y del hipogonadismo.....	227
6.	Análisis de la supervivencia en función de otras hormonas reproductivas.....	231
7.	Limitaciones y fortalezas del estudio.....	234
6.	CONCLUSIONES	237
7.	BIBLIOGRAFÍA	241
	Índice de figuras	281
	Índice de tablas.....	285

ABREVIATURAS

AAI: anticuerpos anti insulina

ACV: accidente cerebrovascular

ADA: American Diabetes Association

ADAM: Androgen Deficiency in Aging Male

ADOS: antidiabéticos orales

ALT: alanina aminotransferasa

AMSS: Aging Male Symptoms Scale

ARA 2: antagonista del receptor de la angiotensina II

ASA: American Society of Andrology

AST: aspartato aminotransferasa

BIA: impedancia bioeléctrica

CC: circunferencia de cintura

Cr: creatinina

Ccr: aclaramiento de creatinina

CT: colesterol total

CV: coeficiente de variación

DE: desviación estándar

DHEA: dehidroepiandrosterona

DHEAS: dehidroepiandrosterona sulfato

DHT: dihidrotestosterona

DM: diabetes mellitus

DMO: densidad mineral ósea

EAA: European Academy of Andrology

EAU: European Association of Urology

E2: estradiol

FA: fosfatasa alcalina

FG: filtrado glomerular

FSH: hormona foliculoestimulante

GAD.: anti glutamato decarboxilasa

GGT: gamma glutamil transpeptidasa

GnRH: hormona liberadora de gonadotropina

Hb: hemoglobina

HbA1c: hemoglobina glicosilada

HDL: lipoproteína de alta densidad

HIT: hipogonadismo de inicio tardío

HOMA: índice de resistencia a la insulina (homeostasis model assessment)

HR: hazard ratio

HTA: hipertensión arterial

IA2: anticuerpos antitirosin fosfatasa

IC: intervalo de confianza

ICA: anticuerpos anti células de los islotes

IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina

IL: interleucina

IMC: índice de masa corporal

IR: intervalo de referencia

ISA: International Society of Andrology

ISSAM: International Society for the study of the Aging Male

LDL: lipoproteína de baja densidad

LH: hormona luteinizante

MDRD: Modificación of Diet in Renal Disease

MG: masa grasa

MM: masa magra

NKF: National Kidney Foundation

OR: Odds ratio

PA: presión arterial

PCR: proteína C reactiva

PCRus: proteína C reactiva ultrasensible

PRL: prolactina

PSA: antígeno prostático específico

RIA: radioinmunoanálisis

RIC: rango intercuartílico

S: sensibilidad

SEEDO: Sociedad Española para el estudio de la obesidad

SHBG: globulina fijadora de hormonas sexuales

T: testosterona

TB: testosterona biodisponible

TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada

TG: triglicéridos

TL: testosterona libre

TLC: testosterona libre calculada

TLD: testosterona libre determinada directamente

TNF α : factor de necrosis tumoral alfa

TT: testosterona total

QL: quimioluminiscencia

1. INTRODUCCIÓN

1. EJE HIPOTÁLAMO- HIPOFISARIO-TESTICULAR

El testículo es un órgano con una doble función: la función productora de espermatozoides (exocrina) y la secretora de testosterona (endocrina), estando ambas funciones interrelacionadas; el déficit de espermatogénesis provocará problemas de infertilidad y el déficit en la secreción de testosterona será el causante del hipogonadismo.

Los testículos están formados por el intersticio, constituido por tejido conectivo laxo y las células de Leydig que secretan los esteroides, y por los túbulos seminíferos constituidos por células germinales (espermatozoides y sus precursores) y las células de Sertoli. Éstas favorecen la espermatogénesis y producen activina e inhibina, que a su vez regulan la secreción de la hormona folículo estimulante (FSH) y la hormona antimulleriana, que interviene en la diferenciación de los genitales internos masculinos (1). La testosterona (T) (17β -hidroxi-4androsteno-3-ona), cuyo peso molecular es 288,4 Da, es la hormona androgénica producida por el testículo en mayor cantidad y constituye el principal andrógeno circulante. Bajo la regulación de la hormona luteinizante (LH), las células de Leydig sintetizan el 90 % de los aproximadamente 7 mg de testosterona producidos cada día. El 5-10 % restante, proviene de las glándulas suprarrenales. El proceso de síntesis (esteroidogénesis) tiene lugar mediante la intervención de diversas actividades enzimáticas siendo similar hasta la formación de androstenediona en las adrenales y en los testículos. Sin embargo, el paso de androstenediona a testosterona es exclusivamente testicular.

Las proteínas que transportan la mayor parte de la testosterona son la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) y la albúmina. La SHBG es una globulina β que liga a la testosterona con alta afinidad (K_{shbg-T} : 1×10^9) y un largo tiempo de disociación ($t^{1/2}$ T-SHBG: 20 segundos), aunque con capacidad limitada por su relativa baja concentración. Sin embargo, la albúmina tiene una alta capacidad de transporte de esteroides por su elevada concentración, pero tiene una baja afinidad por ella ($K_{albúmina-T}$: 3×10^4) y un tiempo de disociación rápido ($t^{1/2}$ T-Alb: 1 segundo). Una proporción importante, del 44 al 60 %, de la testosterona circula ligada firmemente a la SHBG, mientras que otra, estimada en un 38-54 %, lo hace unida laxamente a la albúmina, y únicamente el 0,5-3 % circula como testosterona libre (TL). Se considera testosterona biodisponible (TB) la suma de la TL y la unida a la albúmina y es la que

origina la mayor acción hormonal. A pesar de la unión a la SHBG, la semivida de la testosterona en la sangre es de solo 10 minutos, se cataboliza en el hígado y se elimina por la orina en forma de 17-cetosteroides y sulfatos.

Además de la testosterona, los testículos secretan pequeñas cantidades de un potente andrógeno, la dihidrotestosterona (DHT), así como de andrógenos más débiles, la dehidroepiandrosterona (DHEA) y la androstenediona. Las células de Leydig también segregan pequeñas cantidades de estradiol (E2), estrona, pregnenolona, progesterona, 17 α -hidroxipregnenolona y 17 α -hidroxiprogestero (2).

La testosterona ejerce sus acciones de forma directa e indirecta. Así, es convertida en DHT mediante la 5 α reductasa en tejidos como el hígado, la piel, el tejido adiposo, la próstata, el cerebro y los testículos. También es aromatizada hasta E2 mediante la acción de las aromatasas en el hígado, el tejido adiposo, el cerebro y los testículos (3). El origen de la DHT y del E2 es fundamentalmente periférico y los testículos solo contribuyen a alrededor de un 20 % de sus concentraciones circulantes.

En la tabla 1 se representa la contribución relativa (porcentajes aproximados) de los testículos, suprarrenales y tejidos periféricos a los niveles circulantes de esteroides sexuales en los varones (2).

Tabla 1. Contribución de testículos, suprarrenales y tejidos periféricos a los esteroides sexuales

Hormona	Secreción testicular (%)	Secreción suprarrenal (%)	Conversión periférica (%)
Testosterona	95	< 1	< 5
DHT	< 20	< 1	80
E2	< 20	< 1	80
Estrona	< 2	< 1	98
DHEA-Sulfato	< 10	90	-

La testosterona cumple múltiples acciones durante la vida fetal, prepuberal, puberal y adulta, que condicionan los cambios morfológicos y fisiológicos propios del sexo masculino. La secreción testicular de testosterona y sus concentraciones sanguíneas

varían a lo largo de la vida. Durante la infancia y hasta el inicio de la pubertad se produce un estado de depresión funcional testicular y a lo largo de la pubertad la producción de testosterona aumenta hasta alcanzar valores propios del adulto. Antes de que se inicie la senescencia, a partir de los 40 años, comienza a producirse un descenso gradual en la secreción de testosterona (4).

La secreción de testosterona se ajusta a un ritmo circadiano, con máximos al final de la madrugada y primeras horas de la mañana y mínimos a últimas horas de la tarde. Las variaciones pueden llegar a tener una amplitud del 36 %. Con la edad se pierde el ritmo circadiano normal de la testosterona y la biodisponibilidad de la testosterona sérica no ligada a la SHBG. La frecuencia y la amplitud de los pulsos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y de la LH disminuyen. Así, la cantidad de GnRH producida por pulso está reducida, lo que unido a un descenso de células de Leydig, da lugar a una disminución de la secreción testicular de testosterona (5). Además, está descrito un descenso de los receptores de andrógenos y una reducción de la actividad de las enzimas implicadas en la síntesis testicular de testosterona. La existencia de cambios tanto a nivel hipofisario como periférico explica que en el envejecimiento las cifras de gonadotropinas no se eleven apropiadamente con el descenso de testosterona. A este fenómeno también contribuye un incremento en la sensibilidad de las células gonadotropas al nivel circulante de andrógenos. Además, hay que tener en cuenta que las concentraciones de testosterona en el anciano están artefactualmente elevadas debido al incremento de la secreción de SHBG asociada al envejecimiento. En la regulación de la esteroidogénesis no solo intervienen las gonadotropinas, sino también numerosos factores intratesticulares tales como diversas interleucinas (IL) (IL-1, IL-6), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), el factor de crecimiento transformador beta 1 (TGF- β 1), y el interferón gamma (IFN- γ), que desempeñan un papel en la regulación paracrina de la función esteroidogénica de las células de Leydig (6).

Las principales acciones de los andrógenos se pueden resumir (1):

- Intervienen en el desarrollo del fenotipo masculino durante la diferenciación sexual
- Inducen la maduración y función sexual después de la pubertad provocando: crecimiento de escroto, epidídimo, conductos deferentes, vesículas seminales, próstata y pene, crecimiento musculo-esquelético y de epífisis óseas, desarrollo

de vello axilar, pubiano y sexual, estimulación de glándulas sebáceas, aumento de la eritropoyesis, disminución de la grasa subcutánea, agravamiento de la voz, aumento de la libido

- Regulan la secreción de gonadotropinas
- Mantienen la función sexual
- Participan en la espermatogénesis manteniendo la capacidad reproductiva
- Mantienen la composición corporal
- Presentan acciones inmunosupresoras y antiinflamatorias

El hipotálamo (particularmente el núcleo arcuato) sintetiza un decapeptido, la GnRH, y la secreta en pulsaciones cada 30 a 120 minutos al torrente sanguíneo portal hipotálamo hipofisario. Su secreción está modulada por varias hormonas, neurotransmisores y citocinas. Al llegar a la hipófisis anterior, la GnRH se une a las células gonadotropas y estimula la liberación, tanto de LH como, en menor grado, de FSH a la circulación general por un mecanismo calcio dependiente. La cantidad de FSH y LH liberadas depende de la frecuencia y magnitud de los pulsos de GnRH y la respuesta de la hipófisis a la GnRH (2)(3).

Las células de Leydig captan la LH, donde se une a receptores específicos de membrana activando el sistema adenilciclase-AMPC, que a su vez, estimula la subunidad catalítica de la proteinkinasa. Dicha activación estimula la liberación de colesterol a la membrana mitocondrial interna. El colesterol es transportado dentro de la mitocondria por el sistema de la proteína reguladora de la esteroidogénesis, lo que lleva a la síntesis y liberación de andrógenos. A su vez, la elevación androgénica inhibe la secreción de LH de la hipófisis anterior, a través de una acción directa sobre la hipófisis y de un efecto inhibitorio a nivel hipotalámico (2)(3).

La FSH interactúa con los receptores de membrana de las células de Sertoli que estimula la generación de AMP cíclico y la activación de la proteinkinasa. Como resultado, se estimula la síntesis de varias proteínas, incluida la proteína de fijación de andrógenos (ABP). La FSH es necesaria para la iniciación de la espermatogénesis pero la maduración completa de los espermatozoides requiere también de la testosterona. Además, la FSH estimula la secreción de factor de crecimiento tipo I similar a la

insulina (IGF-1), transferrina, factor inhibidor mulleriano e inhibina B. La inhibina inhibe selectivamente la liberación de FSH, sin afectar a la secreción de LH (2)(3).

En los hombres, la secreción de GnRH y gonadotropinas está influenciada por un feedback negativo ejercido por la testosterona, el estradiol, activinas e inhibinas. Los esteroides gonadales actúan en el hipotálamo enlenteciendo el pulso generador hipotalámico y disminuyendo la frecuencia de pulso de LH; además parece que la testosterona inhibe la liberación de LH directamente a nivel de la hipófisis. Por otro lado, la disminución de los niveles de testosterona y estradiol aumentan la secreción de GnRH y gonadotropinas en un intento de reactivar la secreción esteroidea y restablecer la normosecreción. Algunos de estos efectos pueden estar mediados por la conversión de testosterona a estradiol. En adultos, los estrógenos actúan en consonancia con los andrógenos inhibiendo la secreción de gonadotropinas. De los 50 mg de estradiol formados diariamente en el adulto, al menos el 80 % es sintetizado en los tejidos extraglandulares, principalmente en el tejido adiposo, y el resto en los testículos. El aumento en la concentración de LH estimula la secreción de estradiol por los testículos. La tasa de síntesis de estrógenos en los tejidos extraglandulares aumenta con el peso corporal y la edad avanzada (2)(3).

La leptina, segregada por el tejido adiposo, y la grelina y el péptido YY, originados en el tracto gastrointestinal, también regulan la secreción de gonadotropinas. La leptina es uno de los mecanismos a través del cual se regula a la baja la función reproductora en situaciones de déficit nutricional. La kisspeptina, el ligando natural para el receptor 54 de la proteína G, integra señales indicadoras de la ingesta nutricional y las reservas energéticas y establece comunicación cruzada con las neuronas secretoras de GnRH y los gonadotropos. Parece que actúan como transmisores centrales implicados en la mediación de fenómenos clave de este eje neuroendocrino, como la diferenciación sexual del cerebro, la pubertad y el feedback positivo y negativo de la secreción de gonadotropinas por estrógenos y andrógenos (3)(7)(8).

La SHBG es una glucoproteína formada por dos subunidades similares y peso molecular de 80-100 kDa, codificada por un gen del cromosoma 17. Se sintetiza en el hígado pero también puede producirse en otros tejidos como las glándulas mamarias y la próstata, donde puede tener funciones locales. Circula unida a DHT, testosterona y estradiol, y regula su biodisponibilidad, pero tienen un papel más complejo que el de

mero transportador. Así, se considera un predictor o marcador de diversas enfermedades como síndrome metabólico, diabetes mellitus (DM) tipo 2 y enfermedad cardiovascular y varios polimorfismos en su secuencia se han relacionado con ellas. Su producción está influida por diversos factores fisiológicos y metabólicos y su concentración varía a lo largo de la vida, en función del sexo y el estado de maduración puberal. En la pubertad, el aumento de los andrógenos puede contribuir al descenso de su producción; sin embargo en los ancianos tiende a aumentar con la disminución de la producción de testosterona. La composición corporal es un determinante importante de los niveles circulantes de SHBG, disminuyendo con la obesidad y la hiperinsulinemia. Los últimos trabajos apuntan a que la inflamación de bajo grado, las citocinas proinflamatorias y la grasa hepática desempeñan un papel fundamental en su regulación (9)(10)(11)(12)(13)(14)(15)(16).

La dehidroepiandrosterona y su sulfato (DHEA-S) son los esteroides más abundantes en el cuerpo humano. Sus niveles alcanzan un máximo entre los 25 y los 30 años y a partir de la cuarta década disminuyen un 5 % anual. La DHEA es sintetizada predominantemente en la zona reticularis de la glándula suprarrenal y se transforma a DHEA-S, la forma que tiene una semivida mayor, en la glándula suprarrenal y en el hígado, por acción de la sulfotransferasa. En las glándulas suprarrenales y tejidos periféricos pequeñas cantidades de DHEA y DHEAS se convierten a andrógenos más activos como androstenediona, testosterona y DHT, y estrógenos como estradiol y estrona. Se han descrito múltiples acciones, incluyendo un efecto vasodilatador, antiedad, antiinflamatorio y acciones antiateroescleróticas y antidepresivas (17).

2. HIPOGONADISMO

2.1. DEFINICIÓN

Un panel de expertos de la Endocrine Society definió hipogonadismo como un síndrome clínico resultado del fallo testicular para producir niveles fisiológicos de testosterona (deficiencia androgénica) y/o un número normal de espermatozoides, debido a la disrupción en uno o más niveles del eje hipotálamo-hipofisario-testicular (18)(19).

El hipogonadismo de inicio tardío fue definido por Wang *et al.* (20)(21) como un síndrome clínico y bioquímico de deficiencia de testosterona asociado a la edad. El síndrome se caracteriza por síntomas típicos y disminución de las concentraciones de

testosterona sérica, que puede afectar a múltiples órganos y sistemas y puede deteriorar la calidad de vida (22). El diagnóstico requiere la presencia de signos y síntomas sugestivos de deficiencia de testosterona.

En los últimos años se vienen utilizando las denominaciones LOH (late-onset hypogonadism in male) y SLOH (symtomatic late-onset hypogonadism), traducido al castellano como síndrome de HIT (hipogonadismo de inicio tardío). Estos términos fueron los consensuados en el año 2004 en el IV Congreso celebrado en Praga y publicados en 2005 por la ISA (International Society of Andrology), la ISSAM (International Society for the study of the Aging Male) y la EAU (European Association of Urology) y actualizados en 2008 (20).

2.2.ETIOLOGÍA (1)(3)(6)(23)

Podemos diferenciar un hipogonadismo primario y uno secundario. Si la causa del hipogonadismo se encuentra en el propio testículo se trata de un hipogonadismo primario o hipergonadotropo y si la alteración se encuentra a nivel hipotálamico o hipofisario sería un hipogonadismo secundario o hipogonadotropo.

La distinción entre hipogonadismo primario y secundario se realiza mediante la medición de las concentraciones séricas de LH y FSH. De tal forma, que se trata de un hipogonadismo primario cuando las concentraciones de FSH y LH están por encima del rango superior de la normalidad y secundario cuando las concentraciones de estas hormonas son inapropiadamente normales o están reducidas.

2.2.1. Causas de hipogonadismo primario

Las principales causas de hipogonadismo primario se representan en la tabla 2:

Tabla 2. Causas de hipogonadismo primario

ALTERACIONES CONGÉNITAS
Trastornos genéticos: síndrome de Klinefelter, distrofia miotónica, síndrome del varón XX, síndrome XYY, otras alteraciones cromosómicas
Defectos enzimáticos de la biosíntesis de testosterona
Trastornos del desarrollo: anorquia congénita, criptorquidia, torsión testicular bilateral, síndrome de Noonan

Síndromes de resistencia hormonal: déficit de 5- α -reductasa, insensibilidad androgénica (completa o incompleta), resistencia a LH

ENFERMEDADES ADQUIRIDAS

Orquiectomía quirúrgica

Infecciones (orquitis)

Radiación

Fármacos (agentes alquilantes, suramina, ketoconazol, glucocorticoides)

Toxinas ambientales

Traumatismo

Torsión testicular

Daño autoinmune. Enfermedad poliglandular autoinmune

Enfermedad sistémica crónica: cirrosis hepática, hemocromatosis, enfermedad renal crónica, enfermedades infecciosas (lepra, VIH), hemopatías (anemia drepanocítica, talasemia mayor)

Idiopática

2.2.2. Causas de hipogonadismo secundario

En la tabla 3 están representadas las principales causas de hipogonadismo secundario:

Tabla 3. Causas de hipogonadismo secundario

CONGÉNITO
Síndrome de Kallman-Maestre de San Juan
Mutación DAX 1
Mutación GPR 54
Mutación de leptina o del receptor de leptina
Defectos moleculares de LH
Síndrome de Prader Willi
Síndrome de Laurence–Moon-Bardet-Bield
Idiopático

ADQUIRIDO
<p>Trastornos funcionales</p> <p>Malnutrición calórica</p> <p>Enfermedades sistémicas crónicas: nefropatía, hepatopatía, enfermedades neurológicas, artritis reumatoide, VIH, EPOC, tratamiento con glucocorticoides, diabetes mellitus</p> <p>Hiperprolactinemia</p> <p>Obesidad mórbida</p> <p>Tumores testiculares</p> <p>Análogos de GnRH</p> <p>Opiáceos</p> <p>Esteroides anabolizantes</p> <p>Glucocorticoides</p>
<p>Trastornos orgánicos</p> <p>Tumores benignos y quistes</p> <p>Tumores malignos</p> <p>Enfermedades infiltrativas</p> <p>Cirugía en región selar</p> <p>Radiación en región selar</p> <p>Infecciones</p> <p>Síndrome de Sheehan</p> <p>Apoplejía hipofisaria</p> <p>Silla turca vacía</p> <p>Hipofisitis linfocitaria</p> <p>Traumatismo</p> <p>Hemocromatosis</p>

Algunas condiciones, como la edad, el alcohol, la administración de glucocorticoides, trastornos alimentarios, infección por VIH y la hemocromatosis, pueden afectar a la función gonadal por efecto sobre el testículo y sobre el hipotálamo-hipófisis.

2.3. EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de hipogonadismo no se conoce con exactitud (18) y a veces difiere de forma importante entre los estudios, en parte debido a los diferentes umbrales utilizados para definir el hipogonadismo y a la heterogeneidad de los mismos en cuanto a la técnica empleada para las determinaciones hormonales. Además, suele ser más baja si se emplea la testosterona total (TT) y más elevada si la medición es de la TL o la TB (24). También es importante distinguir aquellos estudios que solo han tenido en cuenta los niveles hormonales, de otros que además han constatado la presencia de clínica compatible, necesaria para el correcto diagnóstico. Por último, se debe diferenciar si los estudios se han realizado en población general o en grupos más reducidos con mayor riesgo de hipogonadismo.

En el Massachusetts Male Aging Study (MMAS), realizado en 1709 varones con edades comprendidas entre 39 y 70 años, y seguimiento durante 8,8 años, se observó una prevalencia de síndrome de HIT (criterio clínico y bioquímico con $TT < 400$ ng/dl y $TL < 8,91$ ng/dl) del 6 % al inicio del estudio y del 12,3 % al final (25). El estudio Boston Area Community Health (BACH) reportó una prevalencia de hipogonadismo sintomático ($TT < 300$ ng/dl y $TL < 5$ ng/dl) de 5,6 %, siendo de 4,2 % en varones entre 39 y 50 años y de 8,4 % entre 50 y 79 años (26)(27). Se observó que la prevalencia aumentaba con la edad, el perímetro de cintura y un peor estado de salud.

En el reciente European Male Aging Study (EMAS), llevado a cabo en 8 ciudades europeas, Wu *et al.* considerando también criterios clínico y bioquímico (al menos tres síntomas sexuales asociadas con una nivel de $TT < 3,2$ ng/ml y $TL < 64$ pg/ml), encontraron que la prevalencia global de HIT en una muestra de 3219 varones de 40 a 79 años fue de 2,1%, observando que aumentaba con la edad desde 0,1 % para hombres entre 40 y 49 años, 0,6 % entre 50 y 59 años, 3,2 % entre 60 y 69 años y 5,1 % entre 70 y 79 años (28). El 4,1% de los sujetos tenía un nivel de TT menor de 2,31 ng/ml, y el 17 % tenía una TT por debajo de 3,16 ng/ml. La prevalencia de HIT aumentaba en relación con el índice de masa corporal (IMC) y con un número creciente de enfermedades coexistentes.

Un estudio transversal español de 230 varones mayores de 50 años (29) estimó una prevalencia de hipogonadismo bioquímico de 4,8 % cuando se utilizaba como criterio

las concentraciones de TT ($< 2,5$ ng/ml) y un 24,8 % si se utilizaba la TL calculada (TLc) estimada mediante la fórmula de Vermeulen ($< 0,228$ nmol/l) (30)

El estudio Hypogonadism in Males (HIM) llevado a cabo en 2162 varones mayores de 45 años encontró una prevalencia de hipogonadismo bioquímico (TT < 300 ng/dl) del 38,5 %. El incremento de 10 años de edad suponía un aumento del riesgo de deficiencia androgénica del 17 %. Utilizando la TL (TL < 52 pg/ml), la prevalencia de hipotestosteronemia fue del 40 % (31).

En general, la prevalencia del síndrome de HIT aumenta con la edad y es más elevada en determinados grupos de pacientes como diabéticos, obesos, afectados por disfunción eréctil y diversas comorbilidades (18)(26)(32)(33).

2.4. CLÍNICA (6)(18)(23)(34)

La presentación clínica del hipogonadismo depende de la edad de inicio, la severidad y la duración del déficit androgénico. Puede estar afectada la espermatogénesis, la síntesis de testosterona o ambas. La alteración de la espermatogénesis provoca infertilidad y el fallo en la síntesis de testosterona condiciona la aparición de diferentes signos y síntomas en función del momento del desarrollo en el que ocurra el hipogonadismo.

Si el déficit de testosterona se produce en el primer trimestre de gestación se manifiesta como genitales ambiguos al nacimiento. Una falta completa de producción o acción de los andrógenos resulta en genitales externos femeninos. Si es incompleta, causa virilización parcial, fusión labioescrotal posterior y micropene cuando la deficiencia es severa o hipospadias si es leve. Si el déficit se produce en el tercer trimestre se observa micropene al nacimiento.

Cuando el comienzo es prepuberal, la pubertad es incompleta o no se desarrolla y los caracteres sexuales secundarios están ausentes o pobremente desarrollados. Se caracteriza por presentar aspecto aniñado, retraso en el cierre de las epífisis óseas, que se manifiesta con proporciones corporales eunucoides (segmento corporal inferior (del suelo al pubis) más de 2 cm más largo que el superior (del pubis a la corona) y una envergadura de brazo 5 cm más larga que la altura), distribución ginecoide de la grasa, voz aguda, menor desarrollo muscular, pene pobremente desarrollado, volumen testicular disminuido, maduración ósea retrasada, densidad mineral ósea (DMO)

disminuida, anemia ligera, descenso de libido y potencia sexual con disfunción eréctil, eyaculación escasa o ausente e infertilidad.

Si el comienzo del hipogonadismo se produce después de la pubertad, el cuadro clínico se manifiesta con un descenso en la libido y potencia sexual, disfunción eréctil y ánimo deprimido, que puede ocurrir en días o semanas. Los caracteres sexuales secundarios están conservados o moderadamente disminuidos. Un descenso significativo de la masa muscular, vello corporal y DMO suele tardar uno o varios años, aunque una deficiencia profunda puede causar un descenso más rápido. Los flujos de calor ocurren solo cuando el hipogonadismo es severo y especialmente cuando la caída es rápida. Las proporciones corporales, el tamaño del pene y el timbre de voz no cambian. Los testículos generalmente disminuyen de tamaño si el hipogonadismo es primario, lo cual daña preferentemente los tubulos seminíferos, pero generalmente no se produce en grado reconocible cuando el hipogonadismo es secundario. Una complicación común del hipogonadismo es el defecto secundario de la espermatogénesis, que condiciona un estado de infertilidad. Para un desarrollo espermatogénico normal se necesita una elevada concentración intratesticular de testosterona, al igual que para una adecuada secreción por parte de las vesículas seminales y de la próstata, lo que explica el bajo volumen del eyaculado. El hipogonadismo primario es más probable que se asocie a ginecomastia debido al efecto estimulante de las concentraciones elevadas de FSH y LH sobre la actividad aromatasa testicular, resultando en un aumento de la conversión de testosterona a estradiol y un aumento de la secreción testicular respecto a testosterona.

Ante una sospecha de hipogonadismo se deben evaluar los signos y síntomas compatibles con dicho cuadro, observando si los caracteres primarios y secundarios son normales. Se debe valorar la posición, el tamaño y la consistencia testicular. Si los testículos no están fijos en las bolsas escrotales es preciso buscarlos a lo largo del trayecto de emigración embriológica. La exploración también puede revelar la presencia de varicocele, que se produce por la insuficiencia de la vena espermática interna. Para valorar el volumen testicular se utiliza el orquidómetro, que es un conjunto de elipses de distintos tamaños. Los testículos en el adulto normalmente tienen un volumen superior a 15 ml y valores inferiores deben ser considerados como patológicos. La consistencia testicular puede estar disminuida en casos de hipogonadismo. Durante la exploración del pene se evalúa su longitud midiendo desde la base del mismo; la longitud en estado

de flacidez debe ser superior a 6 cm, aunque normalmente mide de 10 a 17 cm. La anchura es superior a 3 cm.

En el HIT los síntomas son inespecíficos, pueden ser muy variables de unos individuos a otros y no siempre guardan relación con las concentraciones de testosterona. Muchos de los síntomas son similares a los propios del envejecimiento como son cansancio, falta de energía, ánimo deprimido, cambios de humor, disminución de fuerza o fragilidad (35). El síntoma más asociado con el hipogonadismo es el la disminución de libido. Otras manifestaciones de hipogonadismo incluyen disfunción eréctil, disminución de masa muscular, aumento de masa grasa (MG) y osteoporosis. Ninguno de estos síntomas es específico de déficit androgénico pero pueden hacerlo sospechar (36).

Por tanto, entre los síntomas del síndrome de HIT, podemos diferenciar un primer grupo referido al área genitosexual y un segundo grupo integrado por alteraciones metabólicas con repercusión en otras áreas del organismo (tejidos muscular y adiposo, tejido óseo, resistencia insulínica, metabolismo hidrocarbonado y lipídico, alteraciones hemáticas, en piel y faneras, en sistema nervioso y de comportamiento).

1) Manifestaciones de la función sexual

La afección genitosexual suele ser la más llamativa y generalmente es la principal preocupación de los pacientes afectados por este síndrome. Las alteraciones que pueden estar en relación con bajas concentraciones de testosterona son: la disminución de libido y de la actividad sexual, disfunción eréctil, disminución de las erecciones espontáneas nocturnas y menor volumen y peor calidad del eyaculado.

En el estudio EMAS identificaron que los únicos síntomas que se asociaron a un descenso significativo de la testosterona sérica fueron tres síntomas sexuales (disfunción eréctil, disminución de libido y menor frecuencia de erecciones matutinas) (28). En relación con la libido, las opiniones son contradictorias, algunos estudios no han encontrado relación con las concentraciones de testosterona (37), pero otros sí (38). En un reciente metaanálisis se observó mejoría de la libido con el tratamiento con testosterona (39). La disfunción eréctil es un hallazgo común con la edad, de origen multifactorial, que también se considera parte del síndrome clínico de hipogonadismo y las preguntas al respecto forman parte de la valoración clínica de estos pacientes (40)(41). En este

sentido existen resultados dispares, de tal forma que aunque los andrógenos parecen ser esenciales para una erección peneana normal, en algunos estudios como el MMAS no se ha encontrado correlación entre la disfunción eréctil y los niveles de testosterona (25). En la revisión de Mikhail *et al.* se encontró que el déficit de testosterona no era un hallazgo habitual en la disfunción eréctil, observándose solo en alrededor del 5% de los casos (42). Sin embargo, otros estudios señalan una proporción más elevada de hipotestosteronemia (20-37 %) entre los varones con disfunción eréctil (43) y algunos trabajos han encontrado relación entre disfunción eréctil y concentraciones de TB (44) y TL (45). En un reciente estudio español realizado en varones con disfunción eréctil se detectó una tasa de deficiencia androgénica del 13,5 % con un umbral de TT de 8 nmol/l y del 33 % con un límite de 12 nmol/l (46). También se observó que los niveles bajos de testosterona se relacionaban con mayor severidad de la disfunción eréctil (47). Algunos autores consideran que, sin ser la causa principal de impotencia, sí puede influir como factor secundario en un 6-45% de los casos y se han observado efectos favorables del tratamiento con testosterona en pacientes con disfunción eréctil y déficit androgénico en los que la terapia con sildenafil era ineficaz (48)(49).

2. Manifestaciones metabólicas y extrasexuales

Los signos y síntomas no sexuales pueden incluir fatiga, dificultad de concentración, ánimo deprimido, descenso de vitalidad, anemia, osteopenia u osteoporosis, obesidad abdominal y síndrome metabólico, entre otros (34). Aunque la testosterona se relaciona clásicamente con las funciones genitosexuales, las repercusiones metabólicas generales tienen tanta o más importancia para la salud y la calidad de vida del individuo que las estrictamente relacionadas con la sexualidad. Traish *et al.* diferenciaron manifestaciones físicas (descenso de DMO, de masa y fuerza muscular, aumento de masa grasa y de IMC, ginecomastia, anemia, fragilidad), síntomas psicológicos (ánimo deprimido, disminución de energía, falta de vitalidad, alteración en la cognición y en la memoria) y sexuales (50).

- Síntomas y alteración de la composición corporal

El envejecimiento se acompaña de modificaciones de la composición corporal, con aumento de la MG del 22% en jóvenes al 30% en ancianos y disminución de la masa

libre de grasa alrededor de un 30% (51). El hipogonadismo también se asocia con descenso de masa magra (MM) y aumento de MG, con predominio de la grasa visceral o central (20)(32)(52)(53)(54).

Por el contrario, el tratamiento con testosterona en varones con hipogonadismo, ha revertido estas alteraciones (55)(56)(57)(58)(59)(60). Isidori *et al.* en un metaanálisis en 2005 encontraron que el tratamiento con testosterona conseguía una reducción del 6,2 % de la MG, un incremento de un 2,7 % de la MM y de un 3,7 % de la DMO en columna lumbar, sin cambios en el peso corporal (61).

- Fuerza muscular

Varios trabajos han demostrado relación entre déficit de testosterona y disminución de masa y fuerza muscular, resistencia y capacidad física (62)(63)(64). Algunos estudios han demostrado mejoría con el tratamiento sustitutivo con testosterona respecto a la fuerza y masa muscular, lo cual podría disminuir la frecuencia de caídas (48)(65)(66), aunque otros no han encontrado esa relación (57)(64)(67).

- Síntomas y alteraciones óseas

El déficit de testosterona se asocia a disminución de la DMO, con mayor reabsorción ósea y aumento del riesgo de caídas y fracturas (20)(53)(68)(69)(70)(71). En un reciente metaanálisis se reconoce el hipogonadismo como un factor de riesgo de osteoporosis secundaria (72) y de acuerdo con las últimas guías de osteoporosis de la Endocrine Society, se sugiere la medición de TT en los varones que se evalúan por osteoporosis (73).

En algunos estudios se ha observado que el tratamiento con testosterona mejora la DMO (48)(57)(61)(74)(75) y el mecanismo principal parece ser la disminución de la resorción ósea. Además, hay que tener en cuenta que los estudios en este sentido pueden infraestimar los efectos debido a la corta duración de los mismos.

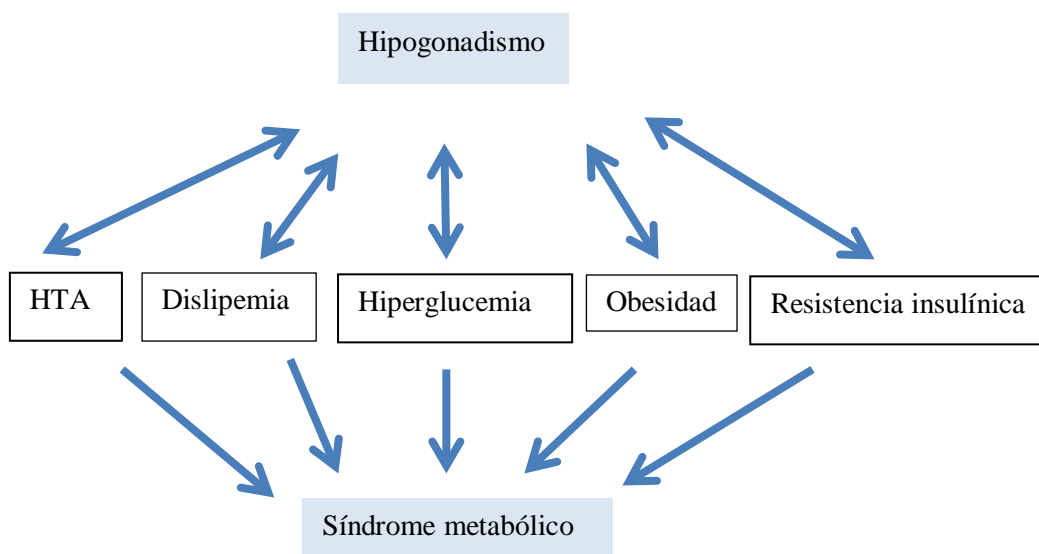
- Síntomas y alteraciones metabólicas

Se ha observado una fuerte relación entre déficit de testosterona y síndrome metabólico (11)(12)(35)(76)(77)(78)(79)(80)(81) incluido un reciente metaanálisis que incluyó 22.043 varones, en el que los niveles de TT y TL fueron significativamente más bajos en varones con síndrome metabólico que en los controles, aunque en ancianos la diferencia

tendía a ser menos pronunciada (82), hallazgo ya descrito en estudios previos (83). Se ha propuesto una relación bidireccional, compleja y con múltiples vías fisiopatológicas implicadas, muchas de ellas interrelacionadas (figura 1) (50)(84), incluyendo hipertensión arterial (HTA), dislipemia, hiperglucemia, acúmulo de grasa visceral, resistencia insulínica, aumento de citocinas inflamatorias y disfunción endotelial.

Diversos estudios han confirmado que el hipogonadismo puede conducir a resistencia insulínica, obesidad, alteración del perfil lipídico e HTA (85). El estudio EMAS demostró que el hipogonadismo severo ($TT < 8 \text{ nmol/l}$) se asociaba a mayor circunferencia de cintura (CC), resistencia insulínica y síndrome metabólico (86). En un estudio epidemiológico de más de 1150 varones de mediana edad se observó que la probabilidad de síndrome metabólico se asociaba con niveles bajos de TT (87). Kupelian *et al.* analizaron la relación entre las concentraciones de testosterona, SHBG y la deficiencia clínica androgénica, con el síndrome metabólico en 950 varones, encontrando que niveles bajos de TT y SHBG predecían el síndrome metabólico, especialmente en varones con $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$ (76). En el estudio de Laaksonen *et al.* realizado en 1896 varones sin DM, también detectaron que niveles disminuidos de TT y de SHBG predecían de forma independiente el desarrollo de síndrome metabólico y diabetes en varones de mediana edad (88), sugiriendo que las hormonas sexuales podrían contribuir a su patogenia. En el estudio The Health in Men (HIMS), realizado en 2470 varones mayores de 70 años sin diabetes, encontraron que los varones con niveles bajos de TT y SHBG presentaban mayor riesgo de síndrome metabólico, aunque la asociación fue más fuerte para SHBG, sugiriendo que la relación podía estar mediada por SHBG. También detectaron correlación inversa entre TT, TL y SHBG respecto al índice de resistencia a la insulina -homeostatis model assessment- (HOMA) (89)(90). Hajamor *et al.* encontraron asociación de niveles reducidos de SHBG con mayor riesgo de síndrome metabólico en un estudio realizado en 203 varones (91). Li *et al.* detectaron asociación entre concentraciones bajas de TT y SHBG con el síndrome metabólico, pero no de TL y TB tras ajustar por posibles factores de confusión como la resistencia insulínica (14). Estos resultados sugieren que el déficit de testosterona y de SHBG pueden considerarse marcadores o factores de riesgo emergentes para el síndrome metabólico.

Figura 1. Relación entre hipogonadismo y síndrome metabólico



Modificada de Traish et al. (50)

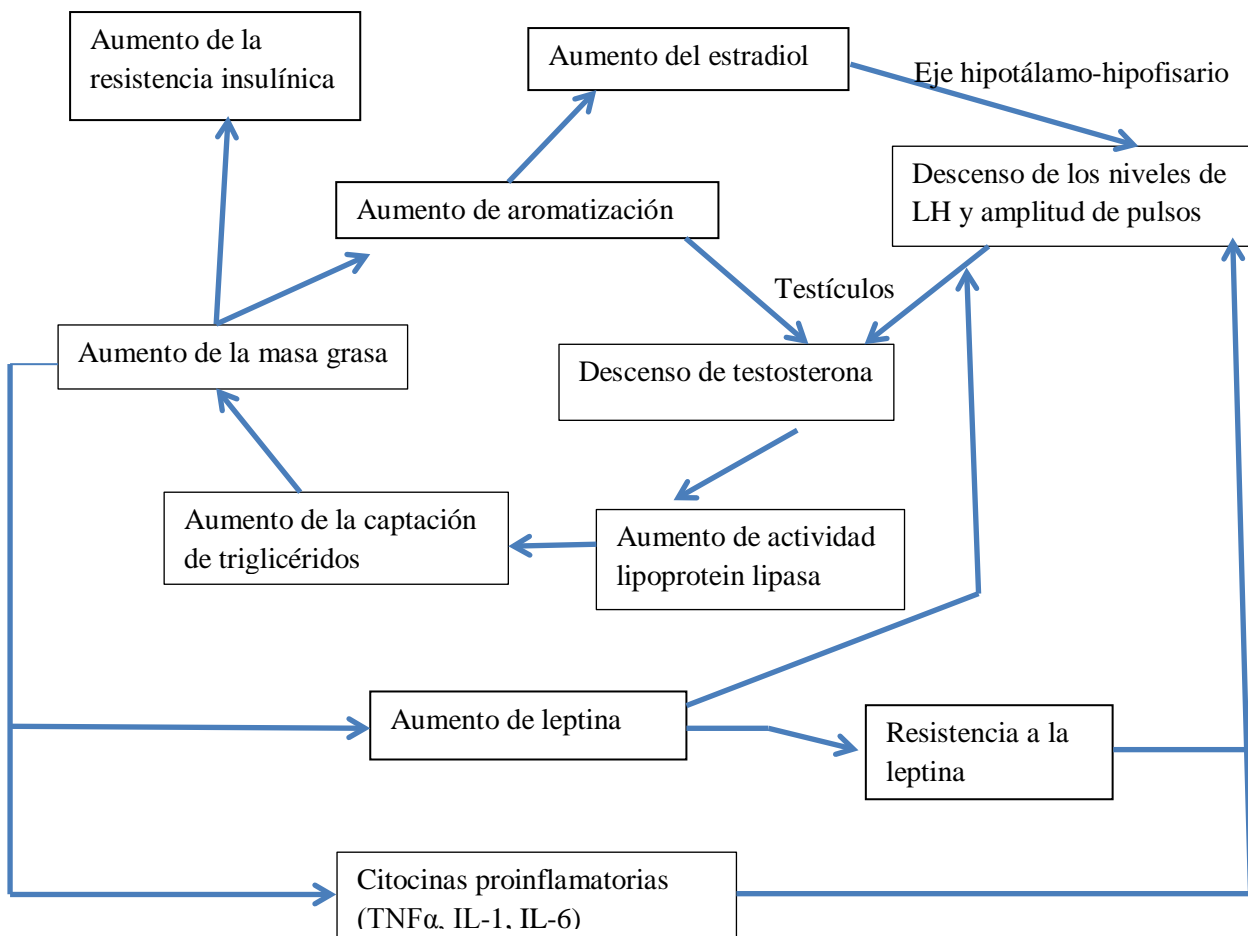
Se ha postulado que la obesidad puede ser el mecanismo de unión entre niveles bajos de testosterona y resistencia insulínica, diabetes y enfermedad cardiovascular, con diferentes hallazgos en los estudios realizados (88)(89)(92)(93)(94)(95). Tsai *et al.* encontraron que la asociación entre déficit de testosterona y resistencia insulínica era independiente de la SHBG, pero dependiente de la grasa corporal (93), aunque otros estudios han detectado una relación independiente del grado de obesidad central (89).

Varios autores han encontrado relación entre concentraciones disminuidas de testosterona y/o de SHBG con la obesidad central (33)(86)(96)(97)(98)(99)(100) y algunos estudios prospectivos han demostrado que los niveles de testosterona pueden predecir el desarrollo de obesidad central (101)(102). En España, Soriguer *et al.* en el estudio PIZARRA también encontraron que niveles reducidos de TT y TB se asociaron inversamente con el riesgo de obesidad (103). Esta relación es compleja y puede ser bidireccional, ya que la obesidad puede contribuir al descenso de testosterona y el hipogonadismo también puede promover la acumulación de grasa, la resistencia insulínica y el síndrome metabólico (104). Tajar *et al.* encontraron que el hipogonadismo secundario era el que más se asociaba a la obesidad (105).

El mecanismo de asociación de la testosterona con la obesidad visceral y la resistencia insulínica no está claro y se han propuesto diversas teorías que incluyen la disminución

de la amplitud de pulso de LH (106)(107), un efecto inhibitorio de los estrógenos en el hipotálamo y la hipófisis y el efecto de la leptina y otros péptidos centrales en el eje hipotálamo hipofisario y en las células de Leydig (108)(109). La testosterona inhibe la lipoproteinlipasa, con la consiguiente disminución de la recaptación lipídica por los adipocitos y la reducción del tejido adiposo (110). Este efecto se produce de forma predominante en la grasa visceral (111), que presenta mayor concentración de receptores androgénicos y vascularización en comparación con la subcutánea (112). Además, la testosterona tiene efectos sobre la generación de musculo y tejido adiposo visceral al influir en las células stem pluripotenciales. Los receptores androgénicos regulan de forma negativa la diferenciación de preadipocitos a adipocitos maduros (113)(114). En la figura 2 se representa el ciclo hipogonadismo-obesidad-citocina para explicar esta relación (35)(115).

Figura 2. Cicho hipogonadismo-obesidad-citocina



En este modelo, el aumento de tejido adiposo puede originar un incremento de la actividad aromataza y esto conduce a una mayor conversión de testosterona a estradiol (116)(117)(118)(119). Un aumento en la concentración de estradiol podría conducir a una supresión de la liberación de GnRH y gonadotropinas, con la consiguiente reducción de la secreción de testosterona por las células de Leydig. Además, el aumento de la acción de la aromataza para metabolizar la testosterona a estrógenos reduce los niveles de testosterona, lo que a su vez induce mayor acumulación de grasa visceral. El incremento de masa grasa, en adición a la resistencia insulínica, conduce a un perfil lipídico adverso y a un aumento de los niveles de leptina. Niveles elevados de leptina y otros posibles factores como citocinas inflamatorias actuarían en la hipófisis suprimiendo la liberación de gonadotropinas y exacerbando el hipogonadismo (115).

Algunos estudios epidemiológicos y de intervención han evidenciado que el tratamiento sustitutivo con testosterona puede ser útil en la prevención o atenuación del síndrome metabólico en varones con HIT y en diabéticos tipo 2 con hipogonadismo, pero se necesitan ensayos controlados mayores para confirmar estas hipótesis. Algunos autores han descrito una mejoría en la sensibilidad a la insulina con el tratamiento con testosterona (120), aunque esto no ha sucedido en todos los casos (121). Saad *et al.* en un estudio de 255 varones con hipogonadismo encontraron que el tratamiento con testosterona durante 5 años produjo disminución de peso, IMC y perímetro de cintura (122). Resultados similares se han obtenido en otro estudio reciente (123). Traish *et al.* han propuesto recientemente a la testosterona como un tratamiento para la obesidad en varones obesos con hipogonadismo (124). Por otro lado, algunos estudios observacionales han evidenciado que la reducción de peso se asocia a un aumento de las concentraciones de testosterona. En tres estudios prospectivos de varones con obesidad, una reducción de 16-50 kg de peso, alcanzada mediante dieta o cirugía bariátrica, se asoció a un aumento de TT del 22 al 46 % y de TL del 12 al 43 %. El aumento de la TL indica que el efecto no se debe únicamente al aumento de SHBG (125)(126)(127).

También se ha descrito relación del hipogonadismo con la HTA (128)(129). Torkler *et al.* demostraron tras un seguimiento de 5 años a 1484 varones, que concentraciones bajas de TT podían ser predictoras de HTA y por tanto ser un biomarcador de mayor riesgo cardiovascular (130), resultados concordantes con los de otro estudio posterior (131). En el estudio HIM se observó que la HTA era más prevalente en los pacientes con hipogonadismo (31).

Los resultados de los estudios realizados sobre la relación entre hipogonadismo y dislipemia son controvertidos. Varios trabajos han analizado la relación entre los niveles de testosterona y el HDL con resultados dispares; en la mayoría, el déficit de testosterona se asoció a un perfil lipídico desfavorable con aumento de triglicéridos y descenso de colesterol HDL (129)(132)(133)(134)(135)(136)(137)(138)(139). Se ha postulado que las hormonas sexuales afectan a los niveles del colesterol HDL (lipoproteína de alta densidad), regulando la actividad de dos importantes enzimas implicadas en la producción y catabolismo de HDL, la lipoproteinlipasa y la lipasa hepática endotelial (140)(141). Otros estudios no han encontrado asociación entre testosterona y colesterol HDL (142)(143) o han detectado relación inversa (141). Parece que la SHBG podría ser clave en la asociación entre hormonas sexuales y lípidos, de tal forma que la disparidad en los resultados en parte podría ser explicada por diferencias interindividuales o cambios en la SHBG (144), aunque otros autores no han encontrado dicha relación (145). Otro posible mecanismo de relación entre los niveles de testosterona y el colesterol HDL sería la composición corporal y la adiposidad central, debido a que la obesidad se asocia con concentraciones reducidas de testosterona y HDL. Tajar *et al.* observaron que esta relación entre déficit de testosterona y perfil lipídico desfavorable dependía del IMC (86). Sin embargo, Page *et al.* demostraron que la relación entre el colesterol HDL y la testosterona se mantenía al ajustar por IMC y CC en varones con enfermedad cardiovascular (135).

Los resultados con el tratamiento con testosterona son igualmente conflictivos. En algunos se observa una mejoría del perfil lipídico con descenso de colesterol total (CT) (146) y del colesterol LDL (lipoproteína de baja densidad) (147)(148) y aumento del colesterol HDL (148)(149). Sin embargo, en otros se ha observado disminución del HDL (147) o no se han detectado cambios (150)(151). En el metaanálisis de Isidori *et al.* se observó una reducción del CT de 0,23 mmol/l, especialmente en los varones con concentraciones más bajas de testosterona, sin cambios en el colesterol LDL (61). Una reducción significativa del HDL solo se encontró en los estudios con niveles de testosterona más elevados al inicio.

- Síntomas y alteraciones de la hemoglobina

Se ha descrito una discreta anemia en los varones de edad avanzada con hipogonadismo (86)(152), pudiendo beneficiarse en este sentido del tratamiento con testosterona (57). Por

otro lado, el exceso de testosterona puede conducir a eritrocitosis (153), y por ello en las recomendaciones de la ISA, ISSAM y EAU se establecen medidas de determinación de la hemoglobina, previa al tratamiento y durante la monitorización (21).

- Síntomas y alteraciones de piel y faneras

El síndrome HIT se acompaña de alteraciones en la piel y en el vello corporal (154); hay sequedad cutánea y menor elasticidad. En un estudio llevado a cabo en varones mayores de 50 años con bajas concentraciones séricas de testosterona, se encontró una disminución del vello púbico en el 70 % y del vello axilar en el 55 %. El vello facial disminuye, siendo más fino.

- Síntomas y alteraciones del sistema nervioso y del comportamiento

La testosterona parece influir de forma importante en el estado de ánimo y en las funciones cognitivas del individuo. Síntomas depresivos, de nerviosismo, irritabilidad, ansiedad, cansancio e insomnio se han relacionado con bajas concentraciones de testosterona en varones de edad avanzada (155)(156)(157)(158)(159). En algunos estudios se ha comprobado su mejoría con el tratamiento con testosterona (55)(160)(161)(162), aunque no en otros (163)(164). Sin embargo, en otros trabajos no se ha encontrado asociación entre síntomas psicológicos y niveles de testosterona (28)(41)(165).

De la misma forma, ciertas alteraciones de la memoria, la capacidad mental y la actividad intelectual, se han puesto en relación con el descenso en los valores de testosterona sérica (166)(167). También se ha descrito asociación de déficit de TL y enfermedad de Alzheimer (168).

2.5. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de hipogonadismo se fundamenta en la consideración de datos clínicos y bioquímicos (18) es decir, consiste en documentar la coexistencia de un conjunto de signos y síntomas indicativos de hipogonadismo y valores plasmáticos de testosterona reducidos. Recientes guías han intentado establecer el diagnóstico de síndrome de hipogonadismo de inicio tardío como un estadio clínico y bioquímico con edad avanzada caracterizado por síntomas típicos y testosterona baja (19)(20).

En el 2002 se publicaron unas recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento y monitorización del hipogonadismo de inicio tardío por la ISSAM (169) que fueron

actualizadas en 2005 por un comité formado por la ISA, la ISSAM, y la EAU (170)(171)(172) y revisadas en 2008 por estas mismas sociedades junto a la European Academy of Andrology (EAA) y la American Society of Andrology (ASA) (20)(21)(173). Lunenfeld *et al.* revisaron recientemente lo publicado desde entonces y propusieron una nueva actualización (34), definiendo hipogonadismo en varones adultos como un síndrome clínico y bioquímico asociado a bajos niveles de testosterona, que puede afectar a múltiples funciones de órganos y a la calidad de vida. Seftel *et al.* también han realizado una revisión en 2015 de las novedades publicadas desde la última guía de la Endocrine Society, publicada en 2010 (174).

2.5.1.VALORACIÓN CLÍNICA

Los síntomas atribuidos al hipogonadismo son inespecíficos y a veces puede ser difícil diferenciar si se trata de una insuficiencia androgénica o la clínica simplemente refleja el declive biológico natural del organismo. Tanto el hipogonadismo como el envejecimiento cursan con descensos de la potencia y actividad sexual, de la masa y fuerza muscular y de la DMO, además de otros cambios metabólicos.

Para la valoración clínica se han propuesto diversos cuestionarios sobre síntomas relacionados con la deficiencia androgénica; los más utilizados como métodos de cribado del síndrome de HIT son el cuestionario ADAM (Androgen Deficiency in Aging Male) o de la Universidad de Sant Louis (Missouri, Estados Unidos) y el cuestionario AMSS (Aging Male Symptoms Scale).

Cuestionario ADAM

El cuestionario ADAM fue desarrollado en el 2000 por Morley *et al.* (175), tras realizar un estudio en 316 canadienses de 40 a 62 años. Es un cuestionario muy simple que consta de 10 preguntas. Se considera positivo si se contesta afirmativamente a las preguntas 1 o 7 o al menos a tres de las restantes preguntas (figura 3)

Morley *et al.* sugirieron su utilidad como test de screening, al mostrar que el cuestionario tenía una sensibilidad del 88% y una especificidad del 60 % para identificar a los sujetos con bajas concentraciones de TB (< 70 ng/dl). En otro estudio posterior en 148 varones, concluyeron que su sensibilidad podía llegar al 97 %, pero la especificidad era solo del 30% (176). Otros autores han descrito sensibilidades más bajas. Jabaloyas *et al.* en España estudiaron este cuestionario en 230 pacientes mayores de 50

años y observaron una sensibilidad y especificidad inferiores (84 % y 36,6 %, respectivamente). Encontraron TL y DHEAS más bajas en varones con puntuación positiva y solo la edad, la TL y la DM se relacionaron de forma independiente con un cuestionario ADAM positivo (40). Blummel *et al.* observaron una sensibilidad del 83,3 % y una especificidad del 19,7% en 96 varones (177). Además, encontraron que la primera pregunta sobre la libido fue mejor predictora que el cuestionario completo (sensibilidad 63,3 % y especificidad 66,7 %). Tancredi *et al.* en un estudio en 5028 varones concluyeron que el test ADAM tiene una alta sensibilidad pero debido a su falta de especificidad no puede utilizarse como un sustituto de la medición hormonal (41). Todos ellos coinciden en la baja especificidad de este cuestionario, lo que aumentaría el número de falsos positivos, y lo relacionan con la elevada prevalencia de síntomas psicológicos o depresivos. Debido a su amplio uso y aceptación, ha sido publicado en varias versiones y diferentes lenguas (178)(179).

Figura 3. Cuestionario ADAM

Cuestionario ADAM
1. ¿Tiene usted una disminución de la libido?
2. ¿Tiene usted una pérdida de energía vital?
3. ¿Tiene usted una disminución en la fuerza muscular o en su resistencia?
4. ¿Ha perdido estatura?
5. ¿Ha percibido una disminución en las ganas de vivir?
6. ¿Se siente usted triste o de malhumor?
7. ¿Han disminuido sus erecciones?
8. ¿Ha disminuido su capacidad para hacer deporte?
9. ¿Tiene somnolencia después de la cena?
10. ¿Ha notado usted una disminución de su capacidad de trabajo?

Una modificación de este cuestionario fue utilizado por Corrales *et al.* en 2004 en una población con DM tipo 2 (180). Las cuatro primeras preguntas coincidían con las del cuestionario ADAM por ser las que proporcionaban la mayor significación estadística para diferenciar entre varones con niveles normales y disminuidos de testosterona biodisponible. Además, incluía otras cuatro preguntas que consideraban que reflejaban

mejor la clínica del déficit androgénico que las 6 restantes del cuestionario ADAM, mejorando su especificidad (figura 4).

Figura 4. Cuestionario ADAM modificado por Corrales *et al.*

1. ¿Ha notado descenso del deseo de actividad sexual (libido)?
2. ¿Ha notado descenso en la fuerza o en la resistencia?
3. ¿Se encuentra triste o gruñón?
4. ¿Sus erecciones son menos fuertes?
5. ¿Ha presentado descenso de actividad sexual?
6. ¿Ha notado pérdida de vello corporal?
7. ¿Ha notado descenso de memoria para eventos recientes?
8. ¿Ha notado flujos de calor?

Se consideraba que el cuestionario era positivo y por tanto el paciente cumplía criterios clínicos de andropausia cuando respondía afirmativamente a la pregunta 1 o 4, o al menos a 4 de las restantes preguntas. Este cuestionario tenía una sensibilidad del 90 % y una especificidad del 74 % cuando se aplicaba a pacientes con DM tipo 2 (181).

Cuestionario AMS

El Aging Males Symptoms Scale (AMS) se desarrolló en 1999 (182), inicialmente para medir la severidad de los síntomas relacionados con la edad y su impacto en la calidad de vida, así como para medir los cambios que ocurrían antes y después del tratamiento androgénico. Consiste en 17 preguntas sobre síntomas relacionados con la deficiencia androgénica y, en caso de haberlos, valora la intensidad de los mismos. Posteriormente ha demostrado ser una herramienta útil para el cribado de la deficiencia androgénica con una sensibilidad entre 83-96 % (183)(184). Moore *et al.* aplicaron la escala AMS en 1174 varones con déficit androgénico para valorar la respuesta al tratamiento con testosterona (185), con una sensibilidad del 96 %, pero una especificidad de solo el 30 % .

Cuestionario MMAS

El Massachusetts Male Aging Study o cuestionario Smith se desarrolló en el 2000 (186) y consiste en una escala de 8 ítems basada no solo en una valoración subjetiva de

síntomas, sino que además tiene en cuenta la edad, el IMC y posibles comorbilidades (187).

Cuestionario The New England Research Institutes Hypogonadism

Se desarrollo en 2009 específicamente como screening de hipogonadismo (188) Inicialmente constaba de 67 items pero se modificó para dejar los 25 que se consideraron los más efectivos para identificar hipogonadismo (189). Todavía está pendiente de valorarse como herramienta en la práctica clínica.

Morley *et al.* compararon los tres cuestionarios principales utilizando la testosterona biodisponible como el gold standard para el diagnóstico de hipogonadismo (176) y encontraron una sensibilidad del 97 % para el de ADAM, del 83 % para el AMS y del 60 % para el MMAS. La especificidad fue del 30 % para el ADAM, 59 % para el MMAS y 39 % para el AMS. Concluyeron, que a pesar de su baja especificidad, los cuestionarios pueden ser útiles para valorar la presencia y severidad de los síntomas y para monitorizar la respuesta al tratamiento, aunque la TT se correlacionó pobremente con la mayoría de las preguntas.

Aunque los cuestionarios puedan ser herramientas útiles para el cribado de pacientes con síndrome de HIT, hay que tener en cuenta que los síntomas climatéricos masculinos no son predictores de las concentraciones de andrógenos y por sí solos no son suficientes para el diagnóstico del síndrome de HIT. Morales *et al.* encontraron falta de correlación entre el cuadro clínico y la mayoría de los test bioquímicos confirmatorios (190). Tampoco en el estudio prospectivo de Emmelot Vonk realizado en 587 varones de 60 a 80 años se encontró asociación significativa entre los niveles de TT y la puntuación de los cuestionarios ADAM y AMS (191). Zitzmann *et al.* no encontraron un punto de corte claro que relacionara las concentraciones de testosterona con los síntomas, detectando distintos umbrales para cada unos de ellos (32) y observando que una especificidad del 90 % solo se obtenía con valores de TT < 2,3 ng/ml.

Según Wu *et al.*, el HIT puede ser definido por la presencia de al menos tres síntomas sexuales (disfunción eréctil, disminución de libido y descenso de frecuencia de erecciones matutinas), asociados con un nivel de TT < de 3,2 ng/ml y un nivel de TL < de 64 pg/ml (28). Observaron una relación inversa entre el número de síntomas sexuales y el nivel de descenso de testosterona e identificaron distintos umbrales para cada uno

de los síntomas, tanto para la TT como la TL, siendo los límites para la TT: 2,3 ng/ml para el descenso de libido, 2,5 ng/ml para la disfunción eréctil, 3,2 ng/ml para el descenso de erecciones matutinas y 3,7 ng/ml para el descenso de fuerza.

En las últimas directrices de 2009, cuestionarios como el AMS y el ADAM no se recomiendan para el diagnóstico de hipogonadismo por su baja especificidad (20)(41). El carácter inespecífico de las manifestaciones asociadas con el hipogonadismo masculino de comienzo tardío, habituales en diversos trastornos comunes en edad avanzada y basados en la apreciación subjetiva del paciente, refuerza la importancia de su combinación con una valoración analítica fiable de la función androgénica (192).

2.5.2. VALORACIÓN BIOQUÍMICA

La prueba recomendada en las guías institucionales para el estudio diagnóstico del hipogonadismo masculino es la TT (21)(34). La evaluación de la deficiencia androgénica no debe hacerse durante una enfermedad aguda o subaguda, ya que puede existir un hipogonadismo funcional transitorio (18)(19)(20).

La dificultad diagnóstica estriba en marcar el umbral o corte analítico, que separa la normalidad de la insuficiencia, ya que existe falsa de consenso respecto a los niveles de testosterona que definen mejor el hipogonadismo. Los límites de TT propuestos generalmente oscilan entre 2 y 3,5 ng/ml (6,94 - 12,15 nmol/l). Los niveles normales en los varones adultos se mantienen entre 3 y 10 ng/ml y valores inferiores sugieren la presencia de hipogonadismo. Sin embargo, cada laboratorio debería proponer sus rangos de normalidad en función del método empleado y de los resultados en su población control. También hay que tener en cuenta que este límite puede cambiar con el método analítico empleado, con la edad u otros factores, ya que los niveles de testosterona descienden progresivamente con la edad en la mayoría de las varones sanos a partir de los 40-50 años. Además, hay factores como la obesidad que influyen en las concentraciones de SHBG y por tanto en la TT.

Debido al carácter indefinido de las cifras comprendidas entre 2,5 y 3,5 ng/ml, en caso de duda se prefiere determinar o calcular la TL y la TB, especialmente cuando la TT esté cerca del límite bajo de la normalidad, en situaciones de disparidad entre las dos mediciones de TT o cuando se sospechen alteraciones de la SHBG (19)(173). Aunque hay

un acuerdo general de que la TL o la TB proporcionan una mejor estimación del estado de la testosterona, no existe certeza de la fiabilidad de los métodos. Wu *et al.* encontraron que la adición de TL al diagnóstico cuando la TT es $< 2,3$ ng/ml no aporta diferencias, en concordancia con estudios previos (22)(26)(32)(36), aunque puede ser útil en pacientes con múltiples síntomas y valores entre 2,3 y 3,2 ng/ml. Por tanto, apoya la recomendación de que la TT se use como principal criterio bioquímico para el diagnóstico de HIT (19)(21).

Una vez confirmado el hipogonadismo se recomienda determinar la FSH y la LH para diferenciar entre hipogonadismo primario y secundario (19). En caso de fallo testicular primario se sugiere la realización de un cariotipo para excluir síndrome de Klinefelter, especialmente si hay disminución marcada del volumen testicular. En varones con hipogonadismo secundario se recomienda completar la evaluación para identificar la etiología de la disfunción hipotálamo-hipofisaria, que puede incluir la determinación de prolactina, el estudio del metabolismo del hierro o la realización de una RMN hipofisaria. Los valores normales de gonadotropinas dependen del laboratorio y de la técnica de medición, pero generalmente oscilan entre 2 y 15 mU/ml. Los niveles normales de prolactina suelen estar comprendidos entre 2 y 15 ng/ml.

TESTOSTERONA TOTAL:

La determinación bioquímica básica e inicial en la evaluación diagnóstica del hipogonadismo masculino es la del valor de la TT, que se debe confirmar con otra ulterior determinación al objeto de fundamentar sólidamente el diagnóstico, debido a la variabilidad biológica. Las muestras de sangre deben ser extraídas entre las 8 y las 11 de la mañana, teniendo en cuenta el ritmo circadiano de la secreción de testosterona (193), coincidiendo con las máximas concentraciones, aunque hay estudios indicando que la hora de extracción es irrelevante (194) y otros que apuntan a que con la edad se pierde este ritmo (195). Es dudoso si se necesita estar o no en ayunas al realizar la analítica aunque los últimos estudios apuntan que la glucosa podría hacer disminuir los niveles de testosterona (196). Cuando se interpreta una determinación de TT se debe tener en cuenta la posible existencia de condiciones que pueden reducirla, tales como enfermedades sistémicas, obesidad y síndrome metabólico, situaciones de estrés metabólico agudo y crónico, uso de medicación, etilismo, trastornos de alimentación o exceso de ejercicio.

La TT debe determinarse a través de un método exacto y fiable (197)(198), puede hacerse mediante radioinmunoanálisis (RIA), enzimoimmunoanálisis (ELISA) o ensayo inmunoquimioluminiscente (ICLA). Los métodos de mayor precisión y dificultad son los que emplean técnicas de cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (199), pero esta técnica no está disponible en la mayoría de centros. Para convertir los valores de nmol/l a ng/dl hay que multiplicar por 28,8. Para pasar de ng/dl a nmol/l se multiplica por el factor 3,467. En general, los distintos métodos comerciales disponibles son capaces de clasificar adecuadamente los sueros de varones hipogonádicos, aunque algunos pueden sobrestimar o subestimar los resultados obtenidos con un método de referencia (200).

No hay consenso respecto al límite inferior de la normalidad de TT (201). Las últimas guías al respecto consideran que niveles de TT por debajo de 8 nmol/l (2,3 ng/ml) demuestran invariablemente la existencia de hipogonadismo y es probable que se beneficien del tratamiento (20)(35), mientras que niveles por encima de 12 nmol/l (3,45 ng/ml) lo descartan casi con total seguridad y el tratamiento no estaría indicado. En caso de niveles intermedios, entre 8-12 nmol/l, se recomienda determinar la TL y la TB y en caso de confirmarse y si presentan sintomatología compatible con hipogonadismo se les puede ofrecer tratamiento tras descartar otras causas reversibles de hipogonadismo (171). La Endocrine Society, en la última guía publicada en 2010, recomienda utilizar el límite inferior del rango normal en adultos jóvenes y consideran el límite de 10,4 nmol/l (3 ng/ml) (19). Recientemente el grupo EMAS propuso 3,2 ng/ml como punto de corte inferior de TT (28). Otros autores han descrito que pueden observarse síntomas de déficit de testosterona con niveles de TT de 4,32 ng/ml (32) o de 4 ng/ml en varones jóvenes (201). Vermeulen considera el límite de 3,17 ng/ml (202). Lunenfeld *et al.* recientemente han recomendado el límite de 3,45 ng/ml (34). Dadas las variaciones conocidas entre métodos es importante que cada laboratorio disponga de sus rangos de referencia (197), ya que según las últimas recomendaciones son los que se deberían utilizar (21).

SHBG

Su determinación puede ser necesaria para calcular la TL en situaciones en las que los valores de TT sean dudosos; si se sospecha que existen factores que pueden modificar las concentraciones de SHBG o si no hay concordancia entre la clínica y los resultados

hormonales. En la tabla 4 se presentan algunos factores que pueden modificar la concentración de SHBG en varones, y por tanto aumentar o disminuir falsamente los valores de testosterona total.

Tabla 4. Factores que pueden modificar la concentración de SHBG

DISMINUCIÓN	INCREMENTO
Obesidad moderada	Edad avanzada
Síndrome nefrótico	Cirrosis hepática
Hipotiroidismo	Hipertiroidismo
Acromegalia	Anticonvulsivos
Glucocorticoides	Estrógenos
Progestágenos	Infección por VIH
Andrógenos	Anorexia nerviosa
DM tipo 2	Hipogonadismo

Aquellas situaciones clínicas en las que estén disminuidas las concentraciones de SHBG, pueden reducir los niveles de TT. De igual forma, cuando la SHBG está aumentada, podemos encontrar concentraciones elevadas de TT. Esto es especialmente importante en ancianos, dado que una simple determinación de TT puede mostrar valores falsamente normales. En estas situaciones clínicas la valoración de TL o TB aporta una información complementaria importante para no cometer errores diagnósticos, debido a que la TT no reflejaría correctamente la situación hormonal del paciente (203).

En cuanto al método de análisis existen varios métodos enzimoimmométricos y radioimmométricos, que forman parte de plataformas automatizadas, para determinar las concentraciones de SHBG. No se requieren condiciones preanalíticas especiales. Los valores de referencia en varones son 13-71 nmol/l (0,325-1775 µg/dl) (204). La conversión de nmol/l a µg/dl se realiza multiplicando por 0,025. El factor de conversión de µg/dl a nmol/l es por 40.

TESTOSTERONA LIBRE

Aunque la determinación de TT se considera suficiente para el correcto diagnóstico en la mayoría de los varones, en algunas situaciones la fracción libre de testosterona, que es la única activa sobre los tejidos diana, no se corresponde con la concentración total de hormona circulante. Esto puede ocurrir por alteraciones en la SHBG y resulta especialmente relevante en varones con valores limítrofes o moderadamente bajos de testosterona.

La diálisis de equilibrio, descrita en 1979, es el método de referencia para la medición de la TL (18)(20)(30)(205), pero resulta compleja y costosa, por lo que en muchos laboratorios se utiliza RIA que, en algunos casos, puede no ser fiable (206). En 2007 un grupo de expertos comisionado por la Endocrine Society revisaron el conjunto de técnicas para la determinación de TL y consideraron inadecuadas las determinaciones de TL por RIA por carecer de fiabilidad (198)(207)(208).

El valor de TL y TB también puede ser calculado usando fórmulas basadas en la ley de acción de masas o midiendo las concentraciones de TT y de SHBG, si bien en ambos casos la precisión de las determinaciones es esencial (198). Para el cálculo de la TL calculada mediante la fórmula de Vermeulen (figura 5) se requiere de la determinación de la TT, albúmina y SHBG (30) por lo que sus resultados podrían verse afectados en caso de errores de medición de estos parámetros.

Figura 5. Fórmula de Vermeulen

$$\text{Testosterona libre} = \frac{TT - (N \times TL)}{Kt - (SHBG - TT) + (N \times TL)}; N = Ka \times Ca + 1$$

*Ca: concentración del albúmina, Ka: constante de asociación testosterona-albúmina;
Kt: constante de asociación de testosterona-SHBG*

Modificado de Becerra et al. (22)

La determinación de testosterona libre calculada es una alternativa defendida por diversos grupos de expertos para la evaluación del estado androgénico en varones adultos. Morley *et al.* compararon diversos métodos con el de diálisis y la mejor correlación se observó con la TL calculada con la fórmula de Vermeulen (209). Las correlaciones fueron bastante más débiles con la determinada por RIA. Ronde *et al.* compararon cinco algoritmos para el cálculo de TL y TB, siendo superiores los de Sodegard y Vermeulen (210); sin embargo recomendaron establecer valores de referencia

propios de TL ya que los cálculos dependían de la fiabilidad de las mediciones de TT y SHBG. Sin embargo, en un reciente estudio, encontraron una robusta correlación de la TL determinada por equilibrio de diálisis con la determinada por RIA y con la TL calculada (211).

No hay límites aceptados de TL para el diagnóstico de hipogonadismo. De acuerdo con las recomendaciones de la ISA, ISSAM y EAU de 2009 unos niveles de TL por debajo de 65 pg/ml pueden apoyar el tratamiento con testosterona (20), criterio similar al utilizado por Vermeulen (202). La última guía de la Endocrine Society de 2010 recomienda utilizar el límite inferior del rango normal en adultos jóvenes y sanos determinado en cada laboratorio y consideran 5-9 pg/ml para la TL medida por diálisis de equilibrio (19).

También se puede determinar el índice androgénico o de andrógeno libre o de testosterona libre con la fórmula: testosterona total (nmol/l) / SHBG (nmol/l) x 100.

La testosterona salivar también se ha mostrado como un sustituto fiable de la medición de TL, pero su aplicación no se ha estandarizado. Los rangos en varones adultos no están disponibles en la mayoría de hospitales y laboratorios de referencia y por el momento no se recomienda su empleo como método sistemático (21)(212). En un reciente estudio realizado en España no se encontró buena correlación entre la testosterona salivar y la TT, TL y la TB (213).

TESTOSTERONA BIODISPONIBLE

La testosterona biodisponible, formada por la unión de la testosterona libre y la unida a la albúmina, representa la fracción útil de testosterona y, al igual que la TL, es importante determinarla en casos dudosos y cuando hay alteraciones en la SHBG. Para su determinación se mide el valor de testosterona tras precipitar la SHBG con sulfato amónico. Tiene el inconveniente de la falta de uniformidad en la metodología realizada en diferentes lugares. El umbral para TB depende del método utilizado y generalmente no está disponible. Vermeulen consideró el límite de 5,3 nmol/l (202). Gheorghiu evaluó en qué medida la determinación de TB podía ofrecer una información adicional a la proporcionada por la determinación de TT que fuera relevante para el diagnóstico de hipogonadismo, encontrando que la mayoría de discordancias se produjeron dentro del intervalo de concentraciones de TT de 6,5-13 nmol/l (214).

2.6. TESTOSTERONA Y EDAD

En el síndrome de HIT va implícito que su comienzo se produce en adultos de edad avanzada, pero establecer una edad de aparición concreta es cuestionable. A título orientativo se ha señalado la edad de 60 años como la de mayor riesgo de aparición del síndrome. Jockenhovel señala que un 15-25% de los varones mayores de 50 años tienen concentraciones de testosterona inferiores a las consideradas normales para los 20-40 años (215), por lo que aunque cabe esperar que el HIT se manifieste principalmente en varones de edad avanzada, no se puede descartar que aparezca en cualquier momento a partir de los 50 años, e incluso antes.

A diferencia de la insuficiencia gonadal brusca de la menopausia femenina, los hombres presentan una disminución gradual de los andrógenos, como se ha demostrado en diversos estudios transversales (106)(216) y longitudinales como el MMAS y el Baltimore Longitudinal Study of Aging (24)(133)(165)(217). El MMAS encontró que la TT disminuía una media de 1,6 % al año, mientras que la TL y TB lo hacía de un 2 a un 3 % por año (165) y este descenso se aceleraba cuando se acompañaba de comorbilidades como la obesidad u otros factores ambientales (218). El Baltimore Longitudinal Study reveló que con la edad aumentaba la proporción de varones con déficit androgénico (TT < 3,25 ng/ml), encontrándose en el 19 % de los hombres con edad > 60 años, 28 % tras los 70 y 49 % a partir de los 80 años, siendo mayor al considerar la TL (40, 70 y 90 % para las décadas de los 60, 70 y 80 años respectivamente) (217). Se observó un descenso longitudinal de las concentraciones de TT de 3,2 ng/dl/año y de 110 ng/dl por década, que fue independiente del grado de obesidad, comorbilidades, medicaciones y hábitos tóxicos. En el estudio New Mexico Aging Process, donde participaron 77 varones, la TT también descendió 110 ng/dl por década (24). Por lo general, las reducciones de la TL y la TB con la edad son mayores respecto a la TT, debido a que la edad se asocia con un incremento de SHBG (165)(217). Sin embargo, Yeap *et al.* en el estudio The Health in Men realizado en varones mayores de 70 años, no encontraron descenso de la TT con la edad aunque sí de la TL, que también se relacionó con el IMC y los niveles de LH (219). Los cambios en los niveles de testosterona asociados a la edad se ven afectados por diversos factores como distintas comorbilidades o la adiposidad, con mayor descenso de TT y SHBG en los varones con sobrepeso u obesidad (96).

Se desconoce si el descenso de los niveles de testosterona con la edad es una respuesta adaptativa o patológica que deba ser corregida mediante el tratamiento con testosterona. Tampoco se sabe si las necesidades de andrógenos a esas edades son las mismas que en los varones jóvenes. Hay indicios de que con la edad se produce mayor sensibilidad de algunos tejidos a los andrógenos y que cada tejido tiene unas necesidades diferentes de testosterona (6). Por otro lado, la testosterona en los tejidos, por la acción de la α reductasa, se transforma en su forma activa DHT, y se desconoce la evolución de los mecanismos intracelulares y contenidos enzimáticos de los órganos diana con la edad. Algunos autores proponen establecer unos intervalos de normalidad específicos para cada edad (220).

2.7. TESTOSTERONA Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

El papel de la testosterona en la enfermedad cardiovascular es controvertido y diversos estudios apuntan que puede influir en su desarrollo (221). Sin embargo, cada vez hay mayor evidencia de que la testosterona puede tener efectos protectores en el sistema cardiovascular y que niveles reducidos de esta hormona podrían estar asociados con mayor riesgo cardiovascular y aumento de morbilidad y mortalidad en varones.

En diversos estudios se ha observado que el hipogonadismo se asocia con varios factores de riesgo cardiovascular como son la HTA, la DM tipo 2, la dislipemia, la obesidad, el síndrome metabólico y en la mayoría de los estudios epidemiológicos se ha descrito asociación inversa entre niveles de testosterona y la arterioesclerosis (222)(223)(224)(225) y la enfermedad coronaria (133)(226)(227)(228)(229)(230). Otros autores no han encontrado una asociación tan clara (231)(232). También se han realizado estudios que han demostrado asociación entre niveles bajos de testosterona y futuro desarrollo de accidente isquémico transitorio (AIT) (233) aunque no se ha observado en otros, que sin embargo, sí encontraron relación con niveles elevados de estradiol (234).

2.8. TESTOSTERONA Y MORTALIDAD

Múltiples estudios han observado que niveles bajos de TT se asocian con mayor riesgo de mortalidad, generalmente de origen cardiovascular (235)(236)(237)(238)(239)(240)(241)(242)(243). Otros han encontrado relación entre mortalidad y concentración de TL (244)(245)(246)(247)(248), TB (249), o con el déficit simultáneo de varias

hormonas (DHEAS, IGF-1 y T) (250). Otros trabajos no encontraron relación con ningún esteroide sexual (251) o ésta fue muy débil (252).

En el metaanálisis de Araujo *et al.* observaron que el déficit de testosterona se asociaba con aumento de riesgo de todas las causas de mortalidad y también con la mortalidad cardiovascular (253). Estos resultados fueron concordantes con los de otro metaanálisis, aunque la asociación fue más débil y únicamente se observó en ancianos (254). Otro metaanálisis encontró que la testosterona baja y el estradiol alto predecían de forma independiente un aumento del riesgo de enfermedad y mortalidad cardiovascular (255) y evidenció mayor asociación en sujetos con normopeso (256). Sin embargo, los diversos metaanálisis tienen limitaciones debido en gran parte a la heterogeneidad de los estudios y a las diferencias entre las poblaciones estudiadas, por lo que la contribución de los esteroides sexuales a la enfermedad cardiovascular en varones no está clara.

Existen diversas teorías para explicar esta relación entre testosterona y mortalidad. Cattabiani describe los mecanismos por los que el déficit de testosterona podría aumentar la mortalidad destacando la relación bidireccional de dicho déficit con una composición corporal desfavorable, con aumento de MG y descenso de MM, y con el aumento de citocinas inflamatorias. Además, el déficit de testosterona puede contribuir a anemia, dislipemia y resistencia insulínica, entre otros. Todos estos factores podrían aumentar la prevalencia de enfermedad cardiovascular y/o la mortalidad en general (257). Pueden existir varios escenarios posibles para la relación de testosterona y mortalidad (258)(259); la cuestión por resolver es si el déficit de testosterona está directamente involucrado en la patogenia de estas condiciones o si es meramente un biomarcador de enfermedad o de severidad de un proceso subyacente.

La asociación de otras hormonas esteroideas diferentes a la testosterona con la mortalidad ha sido menos estudiada en varones. Respeto a la SHBG los resultados son muy dispares, encontrando relación inversa (12), directa (248) y ausencia de relación con la mortalidad (12)(13)(252)(260). En cuanto a la DHEAS, se ha descrito relación inversa en varios estudios (242)(252)(261)(262)(263)(264). De esta forma, Phillips *et al.* en 2010 en un estudio en 4255 varones y un seguimiento de 15 años, encontraron que se asoció negativamente con todas las causas de mortalidad (265), aunque no específicamente con muerte por enfermedad cardiovascular. Sin embargo, otros autores no observaron asociación significativa (266)(267). Cappola *et al.* concluyeron que eran las fluctuaciones

de DHEAS lo que realmente influía en el estado de salud (268). Respecto al estradiol también existen resultados discordantes en cuanto a la mortalidad encontrando relación inversa en algunos (235), pero no en otros estudios (242)(269). En relación con las gonadotropinas, en un estudio se encontró que niveles más elevados de FSH y LH se asociaron con todas las causas de mortalidad (270) y en otro se describió relación de niveles elevados de LH con mayor mortalidad cardiovascular (248).

2.9. SCREENING DE HIPOGONADISMO

Según las últimas guías no se recomienda screening de hipogonadismo en la población general por no ser coste efectivo, pero sí la medición de testosterona en algunos grupos en los que la prevalencia de hipogonadismo es elevada (19) (tabla 5).

Tabla 5. Condiciones en las que se recomienda screening de hipogonadismo

- Masa sejar, irradiación en región sejar u otras enfermedades de la región sejar
- Tratamiento con medicación que pueda afectar a la producción o metabolismo de la testosterona, como glucocorticoides u opioides
- Infección por VIH asociada a pérdida de peso
- Enfermedad renal terminal y hemodiálisis
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica moderada o severa
- Infertilidad
- Osteoporosis o fracturas por trauma de baja intensidad, especialmente en varones jóvenes
- DM tipo 2

La Endocrine Society recomienda la medición de testosterona de forma rutinaria en diabéticos tipo 2 (19) debido a la elevada prevalencia de hipogonadismo en este grupo de pacientes. En el último documento de consenso de la ISA, ISSAM, EAU, EAA y ASA, Wang *et al.* también recomiendan la medición de testosterona en pacientes con DM tipo 2 y síntomas sugestivos de deficiencia de testosterona (20).

Lunenfeld *et al.* recientemente también han recomendado medir los niveles de testosterona en todos los varones con obesidad, síndrome metabólico, HTA, resistencia insulínica y DM tipo 2, entre otros (34), debido a que el tratamiento sustitutivo con

testosterona, además de mejorar los síntomas de déficit de testosterona, puede tener otros beneficios en parámetros de riesgo metabólico tales como reducción en la glucosa basal, el HOMA, triglicéridos y perímetro de cintura (81)(271)

3. DIABETES E HIPOGONADISMO

3.1. PREVALENCIA DEL HIPOGONADISMO EN LA DIABETES

La prevalencia real de hipogonadismo en la DM (definido como la presencia de signos/síntomas compatibles con un déficit de andrógenos junto a unas concentraciones de testosterona inequívocamente bajas) se desconoce, especialmente de manera independiente a la edad o la adiposidad.

Desde hace años se ha observado que individuos con DM presentaban niveles más bajos de TT pero se desconocía si este hallazgo se debía a la asociación de ambas con la edad o si existía una relación directa entre ellos. Dos recientes metaanálisis han confirmado la mayor prevalencia de deficiencia androgénica en pacientes con DM tipo 2 (272)(273). El metaanálisis de Ding *et al.* analizó 36 estudios transversales con un total de 850 varones con diabetes tipo 2 y 2000 controles, encontrando niveles de TT más baja en diabéticos en comparación con los no diabéticos, con una diferencia media de 76,6 ng/dl, que se mantuvo significativa, aunque en menor grado, tras ajustar por edad, IMC o CC (272). Estos hallazgos fueron replicados por un metaanálisis posterior de Corona *et al.* de 37 estudios incluyendo a 1822 varones con diabetes y 10.009 controles, donde también se observó que la TT fue más baja en los diabéticos con una diferencia media de 86,1 ng/dl. La diabetes se asoció con niveles más bajos de testosterona, independientemente de la edad y el IMC, aunque las diferencias se reducían con la edad y aumentaban con la obesidad (273). También observaron niveles inferiores de TL y SHBG en los diabéticos, lo cual no se demostró en el de Ding *et al.*, donde los niveles de SHBG fueron marginalmente inferiores en DM tipo 2 respecto a los controles, pero la diferencia no alcanzó la significación estadística. Fukui *et al.* demostraron concentraciones más bajas de TL por RIA en un grupo de 331 diabéticos de entre 40 y 70 años en comparación con 524 controles en las distintas décadas (274). También se ha evidenciado una prevalencia más elevada de hipotestosteronemia en situaciones de alto riesgo de diabetes como intolerancia a la glucosa o resistencia a la insulina (275).

Diversos estudios han analizado la prevalencia de hipogonadismo en pacientes con DM tipo 2, aunque la mayoría de ellos han tenido en cuenta únicamente el criterio bioquímico para su diagnóstico. Se han descrito distintas tasas de prevalencia, dependiendo de la edad, el grado de obesidad, de control glucémico, el tiempo de evolución de la DM y de los criterios para definir el hipogonadismo.

Entre 1972 y 1974 Barrett-Connor *et al.* en el estudio Rancho Bernardo detectaron una prevalencia de déficit androgénico (TT < 3,5 ng/ml) del 21 % en el grupo con DM, superior a los que no presentaban DM (276). Además, observaron una correlación inversa entre la TT y la glucemia. Otro estudio en 2002 encontró que el 64 % de los diabéticos tenían niveles de TT < 3 ng/ml, en comparación con el 38 % de los no diabéticos (245). En 2004 Dhindsa *et al.* analizaron la prevalencia de hipotestosteronemia en un grupo de 103 DM tipo 2, encontrando que el 43,7 % presentaban niveles disminuidos de TT (< 3 ng/ml), el 33 % de TL (TLc < 64,8 pg/ml o TL < 50 pg/ml a través de diálisis de equilibrio), y el 36 % al considerar la TB (< 150 ng/dl). No se observaron cambios significativos con la edad (277).

Un estudio transversal realizado en Brasil en 2005 encontró una prevalencia de deficiencia androgénica en 116 pacientes con DM tipo 2 de 44 % al considerar la TL (< 0,043 nmol/l), del 34 % si el criterio usado era la TT (< 13,87 nmol/l) y del 20,7 % al combinar TT y TL (278).

En el Reino Unido, Kapoor *et al.* en 2007 analizaron la prevalencia de hipogonadismo, considerando conjuntamente el criterio clínico y el bioquímico, en una muestra de 355 varones con DM tipo 2 y encontraron que el 20 % presentaban niveles de TT < 2,3 ng/ml (17 % si además se consideraban los síntomas) y el 31 % niveles de TT < 3,45 ng/ml (25 % al valorar también la clínica)(279).

Grossman *et al.* en Australia hallaron una prevalencia de hipotestosteronemia (TT < 10 nmol/l) del 43 % y del 57 % al considerar la TL (< 0,23 nmol/l) en un grupo de 259 pacientes con DM tipo 2. En este estudio la mayoría tenían DM de larga evolución y la prevalencia de complicaciones era elevada (1/3 complicaciones macrovasculares y 2/3 microvasculares)(280). Aunque las concentraciones de testosterona se relacionaron inversamente con la edad y con el IMC, el 20 % de los jóvenes y el 40 % de los delgados tenían concentraciones bajas de testosterona.

En el 2009 Ganesh *et al.* analizaron la prevalencia de deficiencia androgénica a través de dos determinaciones de TLc en una población asiática de 100 diabéticos tipo 2, encontrando que el 15 % presentaban niveles de TLc < 64,8 pg/ml, superior al grupo control (281). También en Egipto se ha analizado recientemente, encontrando una prevalencia de 33,2 % de pacientes con niveles de TT < 3 ng/ml en una muestra de 380 DM tipo 2 (282).

En 2012 Anderson *et al.* analizaron los niveles de TT en 391 varones con DM tipo 2 y encontraron que solo el 4,4 % presentaban TT < 2,3 ng/ml, aunque el 32,1 % tenían concentraciones de TT entre 2,3 y 3,45 ng/ml (283). Un estudio polaco en 2013 reportó que el 46 % de los diabéticos tipo 2 analizados presentaron niveles de TT < 2,43 ng/ml (284).

Hayek *et al.* en un reciente estudio consideraron también el criterio clínico para el diagnóstico y encontraron una prevalencia de hipogonadismo (TT < 3 ng/ml) del 29 % en 1089 varones con DM tipo 2, y del 36,5 % si solo se valoraba el criterio bioquímico (285). Este mismo grupo, en otro estudio posterior, encontraron una prevalencia de hipogonadismo (TT < 3 ng/ml junto a TLc < 5 ng/dl y cuestionario patológico) del 24,3 % en DM tipo 2, superior a los no diabéticos (286).

En España, Corrales *et al.* en 2004 encontraron niveles descendidos de TT (< 3,4 ng/ml) en el 20 % y de TL medida por RIA (< 11 pg/ml) en el 53 % en un grupo de 55 varones con DM tipo 2 (180). Un estudio más reciente, realizado por Hernandez-Mijares *et al.* en 192 diabéticos tipo 2, encontró una prevalencia de hipotestosteronemia del 23 % al considerar como umbral la TT < 350 ng/dl y del 21,8 % al valorar la TLc (< 65 pg/ml) (287).

3.2. PREDISPOSICIÓN A DIABETES

Múltiples estudios epidemiológicos han demostrado que concentraciones bajas de testosterona se asocian con el desarrollo futuro de DM tipo 2 y síndrome metabólico y pueden predecir su aparición. Esto se ha demostrado en estudios transversales (288)(289) y análisis longitudinales (11)(290)(291)(292).

Haffner *et al.* en 1996 ya encontraron una relación inversa entre las concentraciones de SHBG y TL con el riesgo de diabetes, sugiriendo que la testosterona y la SHBG podían formar parte de un estado de prediabetes en varones, en adición a otros factores ya

definidos como obesidad, intolerancia a la glucosa o resistencia insulínica (293). En el año 2000 Stellato *et al.* analizaron la cohorte del MMAS y también demostraron que niveles disminuidos de TL y SHBG predecían la incidencia de DM tipo 2, tras 10 años de seguimiento (290). En el 2002 Oh *et al.*, después de un seguimiento de 8 años a 294 varones, también encontraron que concentraciones bajas de TT predecían el riesgo de DM (291). En el estudio ya citado previamente de Laaksonen *et al.*, tras un seguimiento de 11 años, observaron que niveles descendidos de TT y SHBG eran factores predictores independientes para síndrome metabólico y DM tipo 2 en varones (11).

Lakshman *et al.* en 2010 analizaron la cohorte del MMAS de 1128 varones sin DM al inicio y tras 15 años de seguimiento encontraron que la TT, pero sobre todo la SHBG, eran predictores de DM, no así la TL (292), apuntando a que el hipogonadismo podría estar implicado en la patogenia de la DM y sugiriendo que la SHBG podría contribuir al riesgo de DM tipo 2 a través de mecanismos no androgénicos. Selvin *et al.* en la cohorte del Third National Health and nutrition Examination Survey que incluyó a 1413 varones, demostró mayor riesgo de DM en los varones con la TL en el tercil más bajo. Se demostró también asociación con la TB, pero no con la TT ni la SHBG (289). A diferencia de éstos, Bhasin *et al.* en 2011 no encontraron asociación entre la incidencia de DM y la testosterona, tanto la total como la libre, después de ajustar para la SHBG (294), pero destacaron el papel de la SHBG como predictor independiente de incidencia de DM tipo 2.

Los metaanálisis de Ding y Corona también analizaron estudios prospectivos y demostraron, respectivamente, que niveles elevados de TT y de SHBG podían tener un papel protector de DM tipo 2 en varones, y que aquellos que tenían niveles más bajos presentaban mayor riesgo de DM tipo 2 (272)(273).

Menéndez *et al.* en España encontraron que los varones con concentraciones más bajas de TT tenían mayor riesgo de presentar intolerancia a la glucosa o diabetes, independientemente de la edad y el IMC (295).

Otros estudios apuntan a que concentraciones elevadas de estradiol (296)(297) y un descenso de las de DHEAS (298) pueden asociarse a la progresión a DM en varones. Vikan *et al.* demostraron recientemente que los varones con niveles más elevados de estradiol tenían un riesgo aumentado de diabetes, independientemente del grado de

obesidad, al igual que aquellos con concentraciones disminuidas de TT y SHBG, aunque en este caso la relación parecía ser dependiente del perímetro de cintura (296).

3.3. ETIOPATOGENIA

Existe una relación bidireccional entre el hipogonadismo y la diabetes, de tal forma que la DM puede contribuir al desarrollo de hipogonadismo y éste, también puede contribuir al de la DM tipo 2.

La mayor parte de los estudios apoyan que el hipogonadismo no es propio de la diabetes en general, sino de la DM tipo 2 (283)(299)(300)(301), lo que implica que además de la hiperglucemia, debe haber otros factores involucrados, como la resistencia insulínica. Tomar *et al.* compararon las concentraciones de testosterona en pacientes con DM tipo 1 y tipo 2, encontrando una prevalencia de déficit de testosterona muy inferior en el grupo de diabéticos tipo 1 (300). Estos hallazgos se confirmaron en un subgrupo de jóvenes con DM tipo 1 y tipo 2 (301). Grossman *et al.* también detectaron una prevalencia de hipotestosteronemia inferior en DM tipo 1 que en DM tipo 2 al considerar la TT, pero esta diferencia desapareció al incluir la SHBG en el modelo, y detectaron una prevalencia similar al considerar la TL (280).

En cuanto al origen del hipogonadismo en varones diabéticos, la mayoría de trabajos apuntan a que se trata de un hipogonadismo hipogonadotropo (116)(277)(279)(280)(284)(299), pero algún estudio también ha detectado niveles elevados de LH en el hipogonadismo asociado a la diabetes (302).

El mecanismo por el que los pacientes con diabetes tienen hipogonadismo no está claro y probablemente sea multifactorial (303)(304)(305). La **obesidad** y la resistencia insulínica representan probablemente los factores implicados más importantes en su patogenia, pero existen otros como la SHBG o la leptina.

En varones con obesidad, síndrome metabólico y DM tipo 2 se han observado niveles bajos de TT, TL y SHBG. Todavía no está claro si es una causa o una consecuencia, ya que el hipogonadismo puede inducir obesidad y la obesidad puede inducir hipogonadismo, contribuyendo ambos a esta relación bidireccional. Asimismo, la disminución del peso corporal aumenta las concentraciones de testosterona, y el tratamiento con testosterona reduce la masa adiposa y la resistencia a la insulina. Como comentamos anteriormente, el déficit de testosterona y la adiposidad pueden reforzarse

mutuamente en un círculo autoperpetuado al que se denomina ciclo de hipogonadismo-obesidad (115)

En gran parte de los estudios realizados en DM tipo 2 los niveles de testosterona se correlacionaron inversamente con el IMC (277)(283)(284)(299) y con el perímetro de cintura (279)(283)(287). Como explicamos previamente, la obesidad, sobre todo la visceral, puede originar un incremento de la actividad aromatasa produciendo una mayor conversión de testosterona a estradiol, que a su vez puede conducir a una supresión de la liberación de GnRH y gonadotropinas, con la consiguiente reducción de la secreción de testosterona por las células de Leydig. Sin embargo, Dhindsa *et al.* en un estudio reciente, encontraron que la supresión del eje hipotálamo hipofisario en diabéticos con niveles disminuidos de TL no se asociaba con un aumento de estradiol (306). Por otro lado, la grasa visceral produce citocinas inflamatorias, adipocinas, moduladores bioquímicos y otros factores proinflamatorios como IL-6, IL-1 β o TNF- α , que pueden contribuir a la relación entre adiposidad e hipogonadismo (304). Así, se ha demostrado que el TNF- α y la IL-1 β reducen la secreción de GnRH y de LH en animales y también in vitro (116)(307)(308)(309)(310). La hipótesis hipogonadismo-obesidad-citocina explica el motivo por el que no aumenta la producción de testosterona a través del aumento de secreción de gonadotropinas cuando hay niveles disminuidos de testosterona. El estradiol, el TNF- α y la IL-6 suprimirían la producción hipotalámica de GnRH, lo cual conduciría a un descenso de la liberación de FSH y LH por la hipófisis. Además, los andrógenos, a través de los receptores altamente expresados en la grasa visceral, disminuyen la masa grasa regulando negativamente la diferenciación de células stem mesenquimales a adipocitos (113)(114).

Sin embargo, además de la obesidad, debe haber otros factores implicados. Esto se evidenció en un gran estudio que incluyó a 400 varones diabéticos y 1400 controles sin diabetes (311) en el que se observó que el 51 % de los diabéticos (IMC 32 kg/m²) y el 30 % de los controles sin diabetes (IMC 29 kg/m²) presentaron la TL disminuida. Sin embargo, después de ajustar para el IMC, los diabéticos seguían teniendo una TT y una TL más bajas.

Otro posible mecanismo implicado en el déficit de testosterona asociado a la obesidad es la **resistencia insulínica**. Varios estudios han asociado el hipoandrogenismo con la resistencia insulínica (78)(93)(312)(313)(314)(315)(316) y algunos realizados específicamente

en diabéticos han confirmado dicho hallazgo (280)(287)(291)(317)(318), sugiriéndose en muchos de ellos, que la asociación se produce a través del tejido adiposo. También se ha descrito que en casos de obesidad y resistencia insulínica la estereoidogénesis en las células de Leydig puede estar alterada por la resistencia insulínica a este nivel o por la acción de hormonas y citocinas de la grasa visceral (317)(319).

El hecho de que no solo las concentraciones bajas de testosterona tengan valor predictivo para la DM tipo 2 y el síndrome metabólico, sino también en sentido inverso, que el síndrome metabólico tenga valor predictivo para la futura aparición de concentraciones bajas de testosterona, indica la existencia de una relación bidireccional entre la testosterona y la resistencia a la insulina (61)(101)(317)(320)(321), sugiriendo que este descenso puede ser en parte prevenido a través del manejo de factores de estilo de vida (218).

En cuanto a la **SHBG**, muchos estudios prospectivos han demostrado que bajos niveles de SHBG también pueden ser predictores de diabetes y síndrome metabólico, incluso en mayor grado que la testosterona (11)(13)(14)(272)(290)(291)(292)(293)(296), aunque en un reciente trabajo no se ha encontrado esta relación (322).

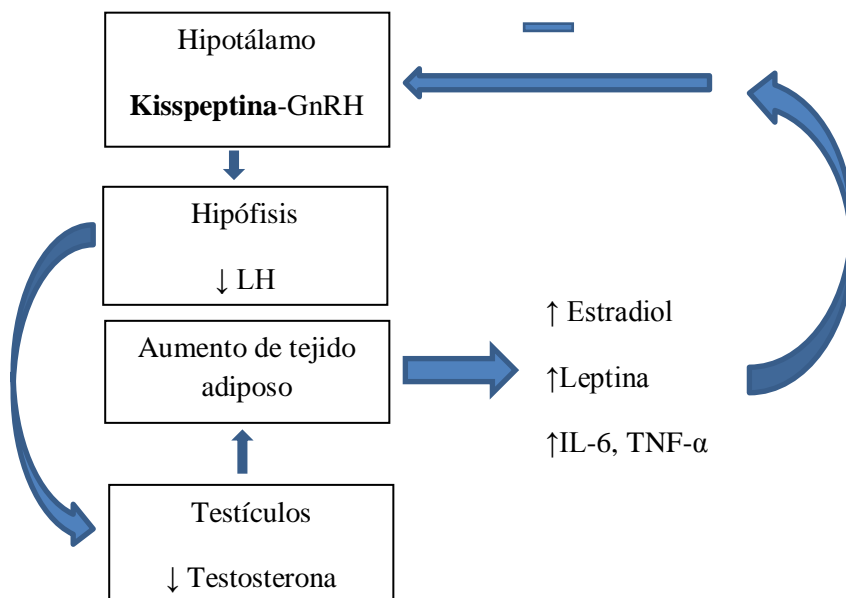
Algunos estudios han evidenciado una relación entre la testosterona y la resistencia insulínica independiente de la SHBG (89)(93)(280)(317) y han demostrado que la TL y la TB se asocian a DM tipo 2 y síndrome metabólico (88)(275)(277)(279)(289). Sin embargo, otros trabajos han demostrado una relación inversa más intensa entre la SHBG y la DM y el síndrome metabólico que la existente con la TT o la TL (11)(76)(78)(88)(90)(290). Además, el hecho de que la disminución de la SHBG intervenga en la relación entre testosterona y resistencia a la insulina sería una posible explicación de la asociación menos consistente de la TL con la DM tipo 2 y el síndrome metabólico, respecto a la TT. En un estudio de casos y controles se identificaron variantes de la línea germinal-SHBG que tenían valor predictivo, tanto para valores bajos de SHBG como para una futura aparición de DM tipo 2 (13) aportando evidencia de una asociación causal de las concentraciones bajas de SHBG con la resistencia a la insulina. Por tanto, las relaciones entre la SHBG, la testosterona y la resistencia insulínica son complejas y todavía no están bien aclaradas. Es probable que otros factores no determinados jueguen un papel importante.

Otra posible vía de relación entre el hipogonadismo y la diabetes está basada en la **leptina**, que puede ejercer un efecto inhibitorio en el eje hipotálamo hipofisario

gonadal(108). Jockenhovel *et al.* encontraron que la concentración de leptina en varones con hipogonadismo era mayor que en varones sin hipogonadismo y con similar IMC, y observaron una reducción significativa de la leptina con el tratamiento con testosterona (109).

Recientemente, algunos estudios han destacado las neuronas hipotalámicas secretoras de **kisspeptina** como un lugar que integra múltiples señales de retroalimentación (figura 6). La kisspeptina parece jugar un papel central en la modulación de la secreción de GnRH, regulando también la secreción de gonadotropinas y testosterona en varones (323). Las kisspeptinas son productos peptídicos, que actúan sobre el receptor KiSS1R en las neuronas de GnRH, aumentando los niveles de LH y testosterona. Existe evidencia que apoya la capacidad de estas neuronas para responder a cambios en las concentraciones de estrógenos, leptina, mediadores inflamatorios o la propia hiperglucemia (8)(324). Recientemente, George *et al.* demostraron que la kisspeptina-10 aumentaba la frecuencia de pulso y la secreción de LH en varones con DM tipo 2 y déficit androgénico, produciendo un aumento de testosterona (8).

Figura 6. Regulación sistema kisspeptina



Modificado de Gibb *et al.* (324)

Por otro lado, en un estudio reciente, Costanzo *et al.* encontraron menor frecuencia de pulsos hipotalámicos en diabéticos tipo 2, sin cambios en la respuesta hipofisaria a la GnRH ni en la respuesta testicular a la hCG. Los niveles de glucosa se correlacionaron negativamente con el número de pulsos de LH, sugiriendo un efecto negativo de la hiperglucemia en la secreción hipotalámica de GnRH (325).

Varios trabajos han demostrado que la frecuencia de hipogonadismo también aumenta con la **edad** en pacientes con DM tipo 2 (274)(279)(280)(285)(286)(326)(327). Dhindsa *et al.* demostraron que la prevalencia de hipogonadismo aumentaba con cada década de edad; el 55 % presentaban hipogonadismo en el grupo de 70-79 años frente al 24 % en el grupo de 50-59 años (277).

Según algunos estudios el **control glucémico** también podría influir sobre los niveles de testosterona en los varones con DM tipo 2. Corona *et al.* observaron que el riesgo de hipogonadismo aumentaba en función de los terciles de hemoglobina glicosilada (HbA1c), siendo máximo en el tercil más alto (HbA1c > 8 %) (113). Sin embargo, otros estudios han encontrado resultados dispares, mostrando asociación (276)(284)(287)(327)(328)(329)(330), o ausencia de relación (274)(277)(280)(281), entre el control glucémico y los niveles de testosterona. Brand *et al.*, en una población de 1292 varones, observaron una relación inversa entre la HbA1c con la TT y la TL, también en los varones no diabéticos (331). Además, demostraron que 156 varones con HbA1c \geq 6,5 % o DM reportada por ellos mismos, tenían una TT 69,1 ng/dl y una TL 30 pmol/l más bajas al comparar con varones con HbA1c < 5 %. Sin embargo, Grossman *et al.* encontraron que niveles disminuidos de SHBG se asociaron de forma independiente a un peor control glucémico en DM tipo 2, dato que no se observó con la testosterona (280).

Otros factores como la **HTA** (284)(285) y la **dislipemia** (275)(280)(285)(299) también han mostrado relación con el déficit androgénico en diabéticos de tipo 2 en algunos estudios. Barret Connor analizó la cohorte del Rancho Bernardo y observaron que los niveles de TT, pero no los de TL, se correlacionaban directamente con el HDL colesterol e inversamente con los triglicéridos (275). En un reciente estudio sobre la relación entre niveles de testosterona y perfil lipídico en DM tipo 2, encontraron correlación inversa del colesterol total y el LDL con la TT y la SHBG, pero no con la TL. Tampoco detectaron relación entre testosterona y triglicéridos o HDL (327).

Diversos tratamientos de uso frecuente en los diabéticos también pueden influir sobre los niveles de testosterona. Algunos estudios han encontrado hipotestosteronemia en relación con la toma de estatinas en varones con DM tipo 2 (332). Ozata *et al.* demostraron disminución de las concentraciones de TT con el tratamiento con metformina junto a una dieta hipocalórica en obesos con DM tipo 2, a pesar de conseguir un efecto beneficioso sobre el peso (333). También se ha observado descenso de TT, TL y TB en varones con DM tipo 2 tras la toma de pioglitazona durante un periodo de 6 meses (334). Sin embargo, Kapoor *et al.* encontraron un aumento de TT, TL, TB y SHBG con el tratamiento con rosiglitazona en diabéticos tipo 2 (335).

3.4. CONSECUENCIAS DEL HIPOGONADISMO EN LA DIABETES

Síntomas de disfunción sexual:

La prevalencia de disfunción eréctil es elevada en los pacientes con DM tipo 2 y generalmente presenta un origen multifactorial, con influencia de factores metabólicos, vasculares, neuropáticos, hormonales, farmacológicos y psicológicos.

Varios estudios han demostrado una elevada prevalencia de disminución de libido, disfunción eréctil y fatiga en varones con DM tipo 2 (279). Sin embargo, estos síntomas también pueden estar presentes en diabéticos sin hipogonadismo (116). Kapoor *et al.* analizaron la relación entre disfunción eréctil y niveles de testosterona en 198 diabéticos tipo 2 y encontraron que ésta se asociaba a niveles más bajos de TL y TB. La SHBG también estaba reducida, pero no se observaron cambios en la TT (336). Corona *et al.* evidenciaron que, aunque el hipogonadismo no se asociaba con mayor severidad de la disfunción eréctil en pacientes con DM, sí se relacionaba con mayor sintomatología depresiva (299).

Varios estudios han evidenciado una respuesta menos satisfactoria a los inhibidores de la 5 fosfodiesterasa en pacientes diabéticos (337) y se cree que el hipogonadismo puede tener un importante papel. No está claro el mecanismo por el que los andrógenos pueden influir en los mecanismos de erección del pene. En algunos modelos se ha observado que los andrógenos estimulan la expresión de fosfodiesterasa tipo 5 en el cuerpo cavernoso (338). En un estudio se observó que los varones diabéticos en los que fracasaba al tratamiento con inhibidores de la 5 fosfodiesterasa, tenían niveles más bajos

de testosterona (339) y se demostró una mejoría de la respuesta al combinarlos con testosterona.

Sensibilidad insulínica:

Diversos estudios han documentado que el hipogonadismo en DM tipo 2 se asocia a mayor resistencia insulínica (280)(287)(340), IMC, masa grasa e índice cintura cadera, en comparación con diabéticos tipo 2 eugonádicos (277)(279). Una relación bidireccional entre obesidad y resistencia insulínica y la testosterona se ha descrito en varios trabajos (317)(319).

Dhindsa *et al.* en 2007 demostraron una fuerte relación inversa entre la TL determinada por diálisis de equilibrio y la TT con la grasa subcutánea medida por densitometría en 138 varones con DM tipo 2, concluyendo que esto podría influir en la mayor resistencia insulínica de los diabéticos con hipogonadismo (341).

Anemia

Los diabéticos tipo 2 con hipogonadismo tienen un hematocrito más bajo que aquellos con concentraciones normales de testosterona (116)(342). En un estudio transversal de 464 varones con DM tipo 2, Grossman *et al.* encontraron relación directa entre las concentraciones de TT y TL con la hemoglobina, de manera independiente a algunos factores de confusión como edad, función renal, disponibilidad del hierro o la inflamación (343). Los varones con TT < 10 nmol/l y con TLc < 0,23 nmol/l presentaron mayor riesgo de anemia. Bhatia *et al.* encontraron que la hipotestosteronemia (TLc < 6,5 ng/dl) observada en DM tipo 2 se asoció con un descenso del hematocrito y anemia normocítica normocromica (prevalencia de 38 % en el grupo con déficit androgénico frente al 3 % en los que tenían testosterona normal). También encontraron una relación directa entre testosterona y hematocrito en sujetos con DM tipo 2, sugiriendo que una baja concentración de testosterona puede contribuir a la patogenia de la anemia en estos pacientes (342). Fukui *et al.* evidenciaron que la TB se correlacionaba positivamente con la concentración de hemoglobina en DM tipo 2 (344).

Densidad ósea

El hipogonadismo se ha asociado con descenso en la DMO e incremento de fracturas (345)(346) en los varones. Un estudio realizado en 138 diabéticos tipo 2 mostró que las concentraciones de TL se asociaban directamente con la DMO en miembros superiores

y costillas pero no con la de la columna, la cadera, ni con la DMO global (341). Otro trabajo reciente observó correlación significativa entre la TT y TL con la DMO de la columna lumbar y demostró que la TT era un determinante independiente de la DMO en varones con DM tipo 2 (347). Está por determinar la influencia que pueden tener las concentraciones de estradiol sobre la DMO en este grupo de pacientes, ya que los varones con hipogonadismo generalmente tienen concentraciones de estradiol más bajas, debido a que la testosterona es el sustrato para la formación de estradiol (105), y en algunos estudios las concentraciones de estradiol se han relacionado, de forma más robusta que la testosterona, con la DMO en varones (348).

Respuesta inmunológica

Se ha descrito que la testosterona puede tener efectos inmunomoduladores (146)(349). Corrales *et al.* objetivaron que los varones con hipogonadismo presentan alteraciones inmunológicas proinflamatorias, con diferencias en los marcadores de superficie de las células dendríticas tras estímulo antigénico *in vitro*. Además, demostraron que el tratamiento sustitutivo con testosterona en varones con DM tipo 2 con deficiencia parcial androgénica tenía efectos antiinflamatorios, con una reducción de la producción *ex vivo* de IL-1 β , IL-6 y TNF- α por las células presentadoras de antígenos. Esto supone un aumento de la respuesta inmune al estímulo antigénico en varones con hipogonadismo, lo cual podría tener implicaciones clínicas en cuanto a la susceptibilidad de enfermedades autoinmunes, en la respuesta inflamatoria y en la arterioesclerosis (350)(351)(352).

Enfermedad cardiovascular

Múltiples estudios han demostrado relación entre la testosterona y la arterioesclerosis (223) y entre testosterona y morbimortalidad cardiovascular (237), sugiriendo que la testosterona endógena protege contra el desarrollo de arterioesclerosis en varones. La relación inversa entre la testosterona y diferentes factores de riesgo cardiovascular como la obesidad, la HTA, la dislipemia y la hiperglucemia (277)(353) también apoyan la relación entre déficit de testosterona y enfermedad cardiovascular.

Hay evidencia de que el grado de arterioesclerosis medido por el grosor de la íntima media carotídea se asocia inversamente con los niveles de testosterona en varones con DM tipo 2 (354)(355). Fukui *et al.* también demostraron relación inversa entre los niveles

de DHEAS y de estradiol con el grosor de la íntima media en este grupo de pacientes (356)(357).

Mortalidad

La principal causa de muerte en diabéticos tipo 2 es la enfermedad cardiovascular y ésta se ha asociado con el déficit de testosterona en varios estudios (235)(236)(237)(240)(244). Existen pocos trabajos sobre déficit de testosterona y mortalidad en pacientes con DM tipo 2. Un estudio reciente analizó el efecto de las concentraciones de testosterona sobre la mortalidad en 581 pacientes con DM tipo 2, durante un periodo de seguimiento de 5,8 años. Encontraron que aquellos con TT < 3 ng/ml presentaban mayor riesgo de fallecimiento. Además, se demostró que el tratamiento con testosterona podría mejorar la supervivencia en DM tipo 2 con hipotestosteronemia (358). Ponikowska *et al.* demostraron que el déficit de testosterona y de DHEAS se relacionaron con elevada mortalidad cardiovascular en 153 diabéticos con enfermedad coronaria estable (359). Sin embargo, Haffner *et al.* no encontraron asociación entre hormonas sexuales con la mortalidad por cardiopatía isquémica en varones diabéticos (360).

A pesar de la fuerte asociación entre niveles reducidos de testosterona y DM tipo 2, el papel de la testosterona en la patogenia de la enfermedad cardiovascular no está clara, entre otros motivos porque la DM también se asocia a mayor prevalencia de otros factores de riesgo cardiovascular independientes como la HTA, el descenso del colesterol HDL, la hipertrigliceridemia, la obesidad, la microalbuminuria, la inflamación, la resistencia a la insulina o la propia hiperglucemia, que a su vez también podrían aumentar el riesgo de fallecimiento.

3.5. ESTUDIOS DE INTERVENCIÓN EN DIABETES

Los estudios de intervención farmacológica con andrógenos en pacientes con deficiencia de testosterona asociada a DM tipo 2 son más bien escasos. La base para plantear el tratamiento sustitutivo con testosterona en estos pacientes se fundamenta en varias razones, aparte del propio déficit de testosterona, debido a que la terapia sustitutiva con testosterona puede ofrecer efectos beneficiosos adicionales en cuanto a parámetros glicometabólicos y resultados cardiovasculares.

Boyanov *et al.* analizaron el efecto del tratamiento con testosterona en 24 DM tipo 2 durante 12 semanas y observaron mejoría en el control metabólico (glucemia basal y

HbA1c), obesidad visceral y disfunción eréctil, sin cambios en la TA y el perfil lipídico (328). Kapoor *et al.* analizaron 24 pacientes (12 casos y 12 controles) con hipogonadismo asociado a DM tipo 2 y encontraron que el tratamiento con testosterona durante 3 meses disminuía el perímetro de cintura, el HOMA, la HbA1c (descenso medio 0,37%), la glucemia basal, el colesterol total (sin cambios en el HDL), concluyendo que mejoraba la sensibilidad insulínica, el control glucémico y con efectos positivos en factores de riesgo cardiovascular definidos en pacientes con DM tipo 2 (329). Sin embargo, no se detectaron cambios en la TA, el IMC o la masa magra, quizá debido al corto tiempo de estudio. En un estudio posterior realizado en 20 DM tipo 2 con hipogonadismo que recibieron tratamiento con testosterona durante 3 meses, observaron reducción de los niveles de leptina y de adiponectina así como del perímetro de cintura. No se detectaron cambios en la proteína C reactiva (PCR), IL-6, TNF- α o resistina ni tampoco en el IMC o el porcentaje de masa grasa, aunque en este caso se aproximó a la significación estadística (361). Un estudio en DM tipo 2 con deficiencia androgénica parcial demostró que el tratamiento con testosterona redujo *ex vivo* la producción de IL-6, IL-1 β y TNF- α por las células presentadoras de antígenos (350).

En 2011 Jones *et al.* publicaron datos del mayor estudio controlado con placebo (TIMES2), que evaluó el efecto de la testosterona durante 12 meses en 220 varones hipogonádicos con DM tipo 2 y/o síndrome metabólico (362). El subanálisis del estudio realizado en diabéticos, demostró que el tratamiento con testosterona era capaz de mejorar el índice HOMA en un 16 %, la HbA1c en 0,45 % (a partir de los 9 meses de tratamiento) y el porcentaje de masa grasa. Además, observaron una reducción de la lipoproteína a. Sin embargo, también disminuyó el colesterol HDL a los 6 meses (362).

Cornoldi *et al.* analizaron el efecto del tratamiento con testosterona, comparada con placebo, durante 3 meses en 87 diabéticos con enfermedad coronaria, encontrando mejoría del perfil lipídico (CT y TG), de la resistencia insulínica y del número de anginas y de episodios de isquemia silente, que atribuyen a los efectos metabólicos y propiedades vasoactivas de la hormona (363).

En un reciente metaanálisis sobre estudios de intervención en DM, Corona *et al.* observaron que el tratamiento con testosterona se asociaba con reducción significativa de la glucemia, la HbA1c, la masa grasa y los triglicéridos, concluyendo que parece

mejorar el control glicometabólico y la composición corporal en DM tipo 2 (273), sin encontrar diferencias en el colesterol total, HDL, tensión arterial e IMC.

El estudio de mayor duración, publicado en 2014 por Haider *et al.*, se realizó en 156 diabéticos con obesidad que recibieron tratamiento con testosterona durante 6 años, con mejoría en el peso, perímetro de cintura, glucemia, HbA1c, TA, perfil lipídico, hepático y marcadores inflamatorios (PCR) (364). Proponen que la testosterona podría considerarse en el tratamiento de pacientes con DM tipo 2 y obesidad, con mejoría también en el riesgo cardiovascular.

Hackett *et al.* en el estudio BLAST, realizado en 211 varones con DM tipo 2 e hipogonadismo sintomático, compararon el efecto del tratamiento con testosterona con placebo durante 30 y 52 semanas, encontrando mejoría de la función sexual y de la calidad de vida en la semana 30, siendo menor si presentaban depresión. A las 52 semanas, la mejoría en este sentido fue todavía mayor, siendo superior en los varones menos obesos y sin depresión, Además, se observó una marcada reducción de la HbA1c de los 6 a los 18 meses (disminución de 0,46 % desde el inicio), que fue mayor en los que partían de peor control glucémico y en los que presentaban un hipogonadismo más leve. También encontraron mejoría en el colesterol total, el peso, el perímetro de cintura y el IMC, en varones sin depresión. El índice HOMA, que solo se midió en aquellos con hipogonadismo severo, también experimentó mejoría en la semana 52 con el tratamiento con testosterona. Los varones con hipogonadismo más severo respondieron mejor en términos de función sexual y los que la tenían la testosterona más elevada mejoraban más en cuanto a la obesidad y el control glucémico, sugiriendo que podía haber distintos umbrales para alcanzar las respuestas. La presencia de depresión redujo la respuesta en términos de parámetros metabólicos y de función sexual (365)(366)(367).

Heufelder *et al.* en 2009 presentaron un pequeño estudio randomizado controlado donde estudiaron los efectos del tratamiento con testosterona transdérmica en 32 varones diabéticos de inicio reciente, con síndrome metabólico y deficiencia androgénica. La mitad recibieron tratamiento con testosterona, con mejoría en la circunferencia de cintura, control glucémico, colesterol HDL, triglicéridos, sensibilidad insulínica, PCR ultrasensible (PCRus) y adiponectina tras 52 semanas de tratamiento (120). Janjgava *et al.* en 2014 publicaron los resultados de un estudio en 85 varones con DM tipo 2 en el

que compararon el efecto de tratamiento con dieta, ejercicio y antidiabéticos respecto a la adición de testosterona, encontrándose mejoría superior en la HbA1c, perfil lipídico (reducción de CT y TG y aumento de HDL) y resistencia insulínica en el grupo de testosterona (368). Cai *et al.* revisaron recientemente los efectos metabólicos del tratamiento con testosterona en DM tipo 2 (369) y el metaanálisis mostró que la testosterona reducía los niveles de glucemia, insulina, HbA1c y triglicéridos.

Sin embargo, otros autores no encontraron mejoría en el control metabólico. Corrales *et al.* en España evaluaron el impacto del tratamiento con testosterona sobre el control glucémico durante 24 semanas en 10 pacientes con DM tipo 2. No observaron mejoría en el control metabólico, la glucemia basal o los niveles de insulina (180). No obstante, en una extensión del estudio durante otros 6 meses, se apreció un descenso significativo de la glucemia media y de la fructosamina, pero no de la HbA1c ni de la insulinemia, sugiriendo también que el efecto del tratamiento con testosterona tarda tiempo en ser apreciado (370). Este mismo grupo analizó los efectos del tratamiento sustitutivo con testosterona sobre factores de riesgo cardiovascular no clásico (PCR, lipoproteína a, ferritina, homocisteína, fibrinógeno), sin encontrar cambios a los 12 meses de tratamiento (371). Lee *et al.* estudiaron el efecto de tratamiento con testosterona en 11 pacientes con DM tipo 2 e hipogonadismo durante 12 semanas y tampoco observaron diferencias en la sensibilidad insulínica y el control glucémico, aunque la dosis recibida fue solo de 100 mg cada 3 semanas (372). En un pequeño ensayo aleatorizado controlado con placebo realizado en 22 varones diabéticos asiáticos que recibieron tratamiento con testosterona durante 12 semanas, se observó un efecto neutral sobre el control glucémico, la resistencia insulínica, la dislipemia, la TA o parámetros antropométricos (373). Gianatti *et al.* en un estudio reciente realizado en 88 varones con DM tipo 2 e hipogonadismo, en el que la mitad recibieron tratamiento con testosterona durante 40 semanas, no se observó mejoría sobre el control glucémico, la resistencia insulínica, el IMC o el perímetro de cintura, a pesar de un descenso en la masa grasa y un aumento en la masa magra (374).

Algunos trabajos han analizado el efecto del tratamiento sustitutivo con testosterona sobre la función sexual y parámetros de calidad de vida en pacientes con DM tipo 2 encontrándose mejoría en algunos (365), pero no en otros (375). Sin embargo, en un estudio más pequeño, no se apreció mejoría sustancial en los síntomas sexuales o constitucionales en obesos con DM tipo 2, lo que atribuyeron a que la sintomatología

puede ser consecuencia de la edad y distintas comorbilidades mas que a un déficit de testosterona (280)(376).

El único estudio que ha analizado las consecuencias del tratamiento con testosterona sobre la supervivencia en DM tipo 2 demostró mejoría de la supervivencia con el tratamiento sustitutivo en este grupo de pacientes (358).

La variabilidad en los resultados de los estudios de intervención puede deberse a diversos factores como el tiempo de tratamiento, debido a que los beneficios del tratamiento con testosterona en DM pueden tardar meses en objetivarse (362)(365), o a los diferentes puntos de corte utilizados para el diagnóstico de hipogonadismo, ya que generalmente la respuesta es superior cuando el hipogonadismo es más severo. La vía de administración también es importante (377) debido a su eficacia y a la estabilidad de los niveles de testosterona. Además, hay que tener en cuenta que las cifras de HbA1c para evaluar el control de la glucemia pueden ser problemáticas en estos pacientes por las acciones eritropoyéticas de la testosterona (343).

2. BASE RACIONAL Y OBJETIVOS

BASE RACIONAL

La base racional en la que se basa el presente trabajo es la siguiente:

1. Existe una elevada prevalencia de déficit androgénico en los varones con DM tipo 2 y no está claro el mecanismo por el que ambos están relacionados. Por ello, sería interesante conocer qué factores clínicos, antropométricos, analíticos o terapéuticos suponen un riesgo para el déficit de testosterona en el diabético.
2. Se han efectuado varios estudios sobre las relaciones del nivel endógeno de testosterona con la diabetes en varones, para analizar la prevalencia y factores de riesgo del déficit androgénico. Sin embargo, pocos trabajos han evaluado estos objetivos en pacientes con hipogonadismo, tal como se define institucionalmente, sumando criterios bioquímicos de hipotestosteronemia con sintomatología propia de déficit androgénico.
3. Las relaciones del nivel endógeno de estradiol con los factores de riesgo de hipogonadismo en el varón con DM tipo 2, con sus parámetros clínicos, con sus comorbilidades y consecuencias en términos de supervivencia son desconocidos.
4. Los criterios diagnósticos de hipogonadismo en varones de edad avanzada no están claramente definidos y se desconoce si éstos pueden diferir en la población con DM. Continúa siendo controvertido el nivel hormonal que mejor define el hipogonadismo.
5. La identificación de criterios diagnósticos de hipogonadismo es importante, dado que es el primer paso para un tratamiento que puede ofrecer beneficios adicionales en cuanto a control metabólico, parámetros antropométricos, riesgo cardiovascular e incluso en la propia supervivencia.
6. Existe una relación bidireccional entre el hipogonadismo y diversas variables en los pacientes con DM como son la obesidad, el grado de control metabólico, las complicaciones metadiabéticas o diversas comorbilidades, pero la heterogeneidad de los estudios en este sentido es muy elevada.
7. En varones no diabéticos el déficit de testosterona y de otras hormonas reproductivas se asocia con diversos factores de riesgo cardiovascular y con un incremento de mortalidad. Sin embargo, las posibles consecuencias del hipogonadismo en varones con DM tipo 2 sobre su supervivencia son poco conocidas.

8. La gran mayoría de estudios que analizan las relaciones del déficit de testosterona en la DM tipo 2 adolecen de defectos tales como la medición de la testosterona en una sola ocasión, la ausencia de criterios clínicos de hipogonadismo y un sesgo en la población evaluada, por la exclusión de varones con diversas patologías.

OBJETIVOS

Los objetivos principales del presente estudio son:

1. Determinar la prevalencia de hipogonadismo en varones adultos no seleccionados con DM tipo 2 en nuestro medio, en base a la adición de criterios clínicos y bioquímicos de déficit androgénico.
2. Evaluar de qué manera diversos umbrales de definición del déficit androgénico y distintas técnicas de cuantificación de los niveles de testosterona, influyen en la prevalencia del hipogonadismo en varones con DM tipo 2.
3. Conocer si la adición de criterios clínicos de hipogonadismo modifica la prevalencia respecto a la utilización de únicamente criterios bioquímicos.
4. Evaluar de qué manera distintas formas de caracterizar el hipogonadismo y la deficiencia androgénica, influyen en la prevalencia de diversas variables clínicas, antropométricas y analíticas, así como en la tasa de complicaciones metadiabéticas y en la mortalidad de varones con DM tipo 2.
5. Estudiar el efecto de distintas variables clínicas, antropométricas, bioquímicas y terapéuticas en la prevalencia del déficit androgénico y del hipogonadismo en varones con DM tipo 2, e indagar su potencial como factores de riesgo del mismo.
6. Analizar los efectos de diversas variables clínicas, antropométricas, bioquímicas y terapéuticas sobre la SHBG y el estradiol en pacientes diabéticos.
7. Estudiar la relación de otras hormonas reproductivas con parámetros clínicos y analíticos en diabéticos tipo 2.
8. Analizar en qué medida las complicaciones micro y macrovasculares se relacionan con el hipogonadismo en diabéticos tipo 2.
9. Estudiar el efecto del hipogonadismo sobre la supervivencia en los varones con DM tipo 2.
10. Investigar las desconocidas relaciones entre el estradiol y la supervivencia en varones con DM tipo 2.
11. Evaluar el efecto de otras hormonas reproductivas sobre la supervivencia de varones con DM tipo 2.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

POBLACIÓN DE ESTUDIO

En nuestro estudio se incluyeron un total de 325 pacientes con DM tipo 2 consecutivos no seleccionados valorados en consultas externas o la planta de hospitalización del servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Clínico Universitario de Salamanca. El periodo de reclutamiento se extendió desde 2001 a 2014 y abarcó tres fases: de marzo de 2001 a marzo de 2003, de enero a diciembre de 2005 y de febrero de 2008 a marzo de 2014.

Criterios de inclusión

Varones con DM tipo 2. El diagnóstico de diabetes se realizó en base a la historia clínica del paciente o de acuerdo con los criterios de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) de 1997 en el caso de pacientes con DM de inicio reciente (378). Desde 2010 se añadió como criterio diagnóstico la HbA1c > 6,5% (379)(380). El diagnóstico de diabetes tipo 2 se realizó en base a la historia de tratamiento exitoso con dieta o ADOS y/o reserva pancreática demostrada a través de péptido C detectable junto a autoinmunidad pancreática negativa (anticuerpos antiglutamato decarboxilasa (GAD), anticuerpos anti células de los islotes (ICA), anticuerpos antitirosinofosfatasa (IA2), anticuerpos antiinsulina (AAI)). El criterio de la autoinmunidad se utilizó desde 2008.

Criterios de exclusión

- DM tipo 1
- Antecedente de tratamiento con testosterona
- Proceso agudo intercurrente

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional, transversal y descriptivo de pacientes varones con DM tipo 2. Se incluyeron 325 pacientes consecutivos no seleccionados y se les realizó historia clínica, cuestionario de ADAM modificado según Corrales *et al.* (180), exploración física, analítica completa con determinaciones hormonales e impedanciometría. Además, en marzo de 2015, se procedió a la revisión de historias clínicas de los pacientes y/o a la realización de entrevistas telefónicas a los mismos pacientes o familiares para constatar si permanecían vivos.

Este estudio tiene la autorización del Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario de Salamanca. A cada paciente se le solicitó un consentimiento informado por escrito de cara a la toma de datos, de acuerdo con la declaración de Helsinki.

VARIABLES DEL ESTUDIO

Características clínicas:

- Edad.
- Pareja e hijos. Se recogió si tenían pareja y/o hijos
- Hábitos tóxicos. Respecto al tabaco se diferenció si eran: no fumadores, exfumadores o fumadores, considerándose fumadores a los que hubieran consumido asiduamente tabaco en los 3 meses previos. En cuanto al alcohol se recogió si eran: no bebedores, bebedores o exbebedores de una cantidad moderada de alcohol habitual.
- Tiempo de evolución de la diabetes: años desde el diagnóstico.
- Tratamiento: se registró el tratamiento completo de cada paciente y posteriormente se diferenció si recibían tratamiento únicamente con dieta, ADOS, insulina, o con ADOS e insulina. También se recogió el número de fármacos y se clasificaron según si recibían tratamiento psiquiátrico, con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA 2) o con estatinas. También se separaron por el tipo de estatina.
- Comorbilidades: Se agruparon según si tenían HTA o no. Se consideraron hipertensos aquellos que tenían diagnóstico previo de HTA o si recibían tratamiento para la misma. La HTA se definió por la presencia mantenida de cifras de presión arterial (PA) sistólica ≥ 140 mmHg y/o PA diastólica ≥ 90 mmHg. También se agruparon según si presentaban dislipemia o no. Para ello se tuvo en cuenta si recibían tratamiento o si se constató en dos o más analíticas realizadas, tras un periodo de ayuno de 12 horas. En el caso del criterio analítico se consideró dislipemia si el colesterol era mayor de 200 mg/dl y/o los triglicéridos superaban el límite de 150 mg/dl. Además se diferenció si se trataba de hipercolesterolemia y/o de hipertrigliceridemia.

- **Complicaciones metadiabéticas:**
Microvasculares: Retinopatía: se recogió la presencia o ausencia de la misma y el tipo de retinopatía diabética (fondo o proliferativa) mediante la revisión de la historia clínica de oftalmología de cada paciente. La neuropatía se diagnosticó en base a la presencia o ausencia de sintomatología referida en la consulta y/o a través de la exploración con monofilamento de 10 gramos. La nefropatía diabética albuminúrica se definió en base a dos determinaciones de microalbuminuria positiva en orina de 24 horas.
Macrovasculares: se recogió el antecedente de cardiopatía isquémica a través de la anamnesis y/o revisión de historia clínica de cada paciente, así como de accidente cerebrovascular (ACV) y de isquemia arterial de miembros inferiores.
- **Antecedente de insuficiencia cardiaca y de neoplasia maligna:** se valoraron a través de la anamnesis y de la revisión de la historia clínica del paciente.

Exploración física

Antropometría

- **Peso:** se midió sin ropa y sin zapatos empleando una báscula manual homologada, hasta el 0,1 kg más cercano.
- **Talla:** se midió con el paciente en bipedestación con la espalda en contacto con el estadiómetro hasta el centímetro más cercano y sin calzado.
- **IMC:** se calculó dividiendo el peso corporal del paciente expresado en kilogramos por su altura expresada en metros y elevada al cuadrado [peso (kg)/Talla (m²)]. Para el análisis se agruparon los pacientes según su IMC, atendiendo a la clasificación establecida por la Sociedad Española para el estudio de la obesidad (SEEDO) de 2007 (381) (tabla 6).
- **Circunferencia de cintura:** El perímetro de cintura se determinó con el sujeto en bipedestación, sin ropa, utilizando como punto de referencia el punto medio entre la arcada costal inferior y la cresta iliaca y, por encima del mismo, se rodeó la cintura del individuo con una cinta métrica. Se midió en centímetros. Se consideró que presentaban obesidad central cuando era superior a 102 cm (382).

Tabla 6. Clasificación de IMC según la SEEDO

IMC(kg/m ²)	SEEDO 2007
< 18,5	Bajo peso
18,5-24,9	Normopeso
25-26,9	Sobrepeso I
27-29,9	Sobrepeso II
30-34,9	Obesidad I
35-39,9	Obesidad II
40-50	Obesidad mórbida
>50	Obesidad extrema

- Impedanciometría: se realizó un análisis de impedancia bioeléctrica (BIA) para lo cual se utilizó el bioimpedanciómetro TANITA BC-418. Los resultados se describieron como masa grasa (kg), masa magra (kg), agua (kg) y porcentaje de masa grasa (%). Se realizó el cálculo del porcentaje de masa magra. Se agruparon los pacientes según si el porcentaje de masa grasa era superior al 25 % (381)
- Exploración general incluyendo exploración genital: pene, testículos. Mediante el orquidómetro de Prader se procedió a la medición del tamaño testicular.
- Estudio ingresado o ambulatorio
- Fecha de fallecimiento y causa del mismo.

Cuestionario de hipogonadismo

Se utilizó el cuestionario ADAM modificado descrito en el trabajo de Corrales *et al.* (180) (figura 4). Las cuatro primeras preguntas fueron las mismas que el cuestionario Androgen Deficiency in the Aging Male (ADAM) de la Universidad de Saint Louis, junto a cuatro preguntas adicionales para mejorar la especificidad del mismo. El cuestionario se consideraba positivo cuando el paciente respondía afirmativamente a las preguntas 1 o 4, o a cuatro de las restantes.

Parámetros analíticos:

Glucosa: test por radiación ultravioleta (cobas 701/702 de Roche Diagnostics) con sensibilidad (S): 2 mg/dl, coeficiente de variación (CV): 1 % e intervalo de referencia

(IR):70-100 mg/dl. La HbA1c se determinó mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) calibración NGSP (HA-8180 Menarini Diagnostics); CV: 1,19 % e IR: 4-6 %

Creatinina (Cr): método colorimétrico (método de Jaffé) con S: 0,17 mg/dl, CV: 1% e IR: 0,70-1,20 mg/dl. Se agruparon los pacientes según si presentaban creatinina superior o inferior a 1,2 mg/dl.

Ácido Úrico: método colorimétrico (cobas 701/702 de Roche Diagnostics) con S: 0,2 mg/dl, CV: 0,4 % e IR: 3,4-7 mg/dl.

Albúmina: método colorimétrico (cobas 701/702 de Roche Diagnostics) con S: 0,2 g/dl, CV: 0,5 % e IR: 3,5-5 g/dl.

Perfil lipídico: se determinaron colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos a través de método colorimétrico (cobas 701/702 de Roche Diagnostics). Colesterol total con S: 3,86 mg/dl, CV: 0,6 % e IR: 140-200 mg/dl; Colesterol LDL con S: 3,86 mg/dl, CV: 2,1 % e IR: 71-130 mg/dl. Colesterol HDL con S: 3 mg/dl, CV: 0,5 % e IR: 40-120 mg/dl; TG con S: 8,85 mg/dl, CV: 0,6 % e IR: 40-150 mg/dl. Se agruparon los pacientes que presentaban colesterol HDL por debajo de 40 mg/dl. También se calcularon colesterol no HDL (Colesterol total – HDL) y el índice aterogénico (Colesterol total/HDL) (383)

Pruebas de función hepática: se determinaron a través de prueba calorimétrica (cobas 701/702 de Roche Diagnostics). Aspartato aminotransferasa (AST) con S: 5 U/l, CV: 0,5 % e IR: 1-37 U/l; Alanina aminotransferasa (ALT) con S: 5 U/l, CV: 0,5 % e IR: 1-41 U/l; fosfatasa alcalina (FA) con S: 5 U/l, CV: 0,5% e IR: 40-129 U/l; gamma glutamil transpeptidasa (GGT) con S: 3 U/l, CV: 0,5 % e IR: 9-61 U/l; bilirrubina con S: 0,146 mg/dl, CV: 0,6 % e IR: 0,1-1,2 mg/dl . Se agruparon los pacientes según si presentaban alteración significativa de las pruebas de función hepática (elevación superior a 1,5 veces el limite superior de la normalidad).

PCR y PCRus: método inmunoturbidimétrico (cobas 701/702 de Roche Diagnostics); PCR con S: 0,3 mg/l, CV: 1,3% e IR: 0-0,5 mg/dl y PCRus con S: 0,15 mg/l, CV: 0,7 % e IR: 0-0,3 mg/dl.

Hierro: test colorimétrico (cobas 701/702 de Roche Diagnostics) con S: 5 µg/dl, CV: 0,7 % e IR: 59-158 µg/dl. Ferritina: prueba inmunturbidimétrica (cobas 701/702 de Roche Diagnostics) con S: 5 ng/ml, CV: 0,9 % e IR: 30-400 ng/ml. Transferrina: prueba inmunturbidimétrica (cobas 701/702 de Roche Diagnostics) con S: 10 mg/dl, CV: 0,7 % e IR: 200-360 mg/dl.

Hormona estimulante del tiroides (TSH) y tiroxina libre (T4L) mediante inmunoanálisis por quimioluminiscencia de Roche Diagnostic; TSH con S: 0,005 µUI/ml, CV: 1,2% e IR: 0,27-4,2 µU/ml y T4L con S: 0,023 ng/dl, CV: 1,6 % e IR: 0,4-1,9 ng/dl. Se consideró hipotiroidismo cuando la TSH se encontraba por encima de 4,2 µU/ml.

La insulina se determinó mediante dos métodos: inmunoanálisis por quimioluminiscencia (QL) de Roche Diagnostic con S: 0,200 µU/ml, CV: 0,8 % e IR: 0-25 µU/ml y por RIA con S: 0,5 µU/ml, CV: 3,4 % e IR: 2,1-22 µU/ml. El péptido C se determinó también mediante dos métodos: inmunoanálisis por QL de Roche Diagnostic con S: 0,010 ng/ml, CV: 0,6 % e IR: 1,1-5 ng/ml y por RIA con S: 0,015 ng/ml, CV: 3,1 % e IR: 1-3,5 ng/ml. Se calculó el índice HOMA = insulina (µU/ml) x glucosa (mmol/l)/22,5 en los pacientes que no recibían tratamiento con insulina y se agruparon los pacientes según si lo tenían o no elevado (> 3,8).

La leptina se analizó mediante enzimoimmunoanálisis/ELISA (mediagnost) con S: 0,2 ng/ml, CV: 5,5 % e IR: 0-13 ng/ml. Se agruparon los pacientes según si tenían la leptina elevada (> 13 ng/ml) o no.

Creatinina en orina: método colorimétrico (Cobas 8000c de Roche Diagnostics) con S: 4,2 mg/dl, CV: 1,1 % e IR: orina aislada varón 39-259 mg/dl. Orina 24 horas varón 1,04-2,35 g/24 h. Albuminuria: método inmunturbidimétrico (Cobas 8000c de Roche Diagnostics). Con S: 3 mg/l. CV: 0,9 % e IR orina aislada < 20 mg/l. Orina 24 horas < 30 mg/24 h. Se agruparon los pacientes en función de si tenían albuminuria macroscópica (> 300 mg/ 24 h) o no.

Aclaramiento de creatinina (CCr) para cuyo cálculo se utilizó la fórmula habitual: $CCr = \frac{\text{Diuresis (orina/24h)} \times \text{Cr orina (mg/dl)}}{[1440 \times \text{Cr plasma (mg/dl)}]}$. Se expresó en ml/min

Se analizó la función renal con determinación de la tasa estimada de filtrado glomerular (TFGe) con la fórmula de MDRD (modification of diet in renal disease) normalizada

por superficie corporal. $\text{TFGe (ml/min/1,73 m}^2) = 186 \times \text{Cr plasma}^{-1,54} \text{ (mg/dl)} \times \text{Edad}^{-0,20}$. El resultado se expresó en ml/min/1,73 m².

Se diferenciaron los pacientes según tuvieran el TFGe $>$ o \leq 60 ml/min/1,73 m². También se agruparon según estadios de insuficiencia renal de la National Kidney Foundation (NKF) (tabla 7)

Tabla 7. Estadios de insuficiencia renal de la NKD

Estadio	Descripción	TFGe (ml/min/1,73 m ²)
1	Daño renal con FG normal o aumentado	≥ 90
2	Daño renal con FG ligeramente disminuido	60-89
3	FG moderadamente disminuido	30-59
4	FG severamente disminuido	15-29
5	Insuficiencia renal terminal	< 15

TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada; FG: filtrado glomerular

Hemograma: se determinaron hemoglobina, leucocitos, número y porcentaje de neutrófilos, número y porcentaje de linfocitos. Se utilizaron los analizadores CELL-DYN Sapphire y Sysmex XE-2100.

PSA mediante dos métodos: inmunoanálisis Elecsys de Roche Diagnostics con S: 0,002 ng/ml, CV: 2,2 % e IR: 0-4 ng/ml y RIA-React (CIS Bio International), con S: 0,04 ng/ml, CV: 2,2 % e IR: 0-4 ng/ml. Se consideró elevado en aquellos pacientes que lo presentaban por encima de 4 ng/ml.

Estudio hormonal:

Las muestras de sangre se obtuvieron entre las 8 y las 10 am. Se utilizaron 2 métodos para las determinaciones hormonales:

1) Radioinmunoanálisis:

Se determinaron FSH, LH, Prolactina, Testosterona total, SHBG, testosterona libre, estradiol y DHEAS. TT, TL y estradiol fueron medidas por fase sólida ¹²⁵I RIA (Coat a count, DPL, Los Angeles CA). LH, FSH y prolactina mediante RIA (RIA-gnost; CIS Bio International, Gif-sur-Yvette, France). DHEAS utilizando un comercial RIA

(immunotech, Marseille, France). La sensibilidad, coeficientes de variación intra e interensayo e intervalo de referencia fueron:

- FSH: S: 0,1 mU/ml; CV intraensayo: 3,4% y CV interensayo: 3%; IR: 2,2-10 mU/ml
- LH: S: 0,1 mU/ml; CV intraensayo: 2,9% y CV interensayo: 3%; IR: 1,8-8,4 mU/ml
- Prolactina (PRL): S: 0,35 ng/ml; CV intraensayo: 6,9% y CV interensayo: 7,8%; IR: 1,8-15,9 ng/ml
- Testosterona total (TT): S: 0,04 ng/ml; CV intraensayo: 5,7% y CV interensayo: 6,7 %; IR: 2,67-10,12 ng/ml.
- SHBG: S: 0,26 nmol/l; CV intraensayo: 3,3 % y CV interensayo 4,6 %; IR: 9-55 nmol/l.
- A partir de la testosterona total, la SHBG y la albúmina se calcularon la testosterona libre (TLc) y la testosterona biodisponible (TB) mediante la fórmula de Vermeulen, a través de una herramienta recomendada por la ISSAM (www.issam.ch/freetesto.htm).
- Testosterona libre (TL): S: 0,15 pg/ml, CV intraensayo: 5,4% y CV interensayo: 8,5%; IR: 4,9-21,6 pg/ml
- Estradiol (E2): S: 4 pg/ml; IR 15-60 pg/ml.
- DHEAS: S: 6 µg/dl, CV intraensayo: 7,4% y CV interensayo: 10,6%; IR: 133-441 µg/dl

2) Electroquimioluminiscencia:

- FSH mediante electroquimioluminiscencia (Elecsys y Cobas de Roche Diagnostics) con S < 100 mU/ml, CV: 1,4 % e IR: 1,5-12,4 mU/ml
- LH mediante electroquimioluminiscencia (Elecsys y Cobas de Roche Diagnostics) con S: 0,100 mU/ml, CV: 0,9 % e IR: 1,7-8,6 mU/ml.
- Prolactina (PRL) mediante electroquimioluminiscencia (Elecsys y Cobas de Roche Diagnostics) con S: 0,047 ng/ml, CV: 0,9 % e IR: 4,04-15,2 ng/ml.
- Testosterona total (TT) mediante inmunoensayo quimioluminiscente (Immulite 2000 de siemens) con S: 0,5 nmol/L, CV: 24 % para una concentración de 27,1, 13 % para una concentración de 86,1 y menor de 10 % para concentraciones superiores a 153. IR: 212-742 ng/dl

- SHBG se determinó desde abril de 2013 por este método, mediante inmunoensayo quimioluminiscente (Immulite 2000 de Siemens) con S: 0,2 nmol/l, CV intraensayo menor de 8 % en todo el rango de concentraciones e interensayo de 13 % para una concentración de 6 nmol/l y menor de 10 % para concentraciones superiores a 12 nmol/l. IR: 13-71 nmol/l.
- A partir de ellas se calculó la testosterona libre (TLc) y la testosterona biodisponible (TB) mediante la fórmula de Vermeulen, a través de una herramienta recomendada por la ISSAM (www.issam.ch/freetesto.htm).
- Testosterona libre (TL) por enzimoimmunoensayo ELISA (DRG Diagnostics) con S: 0,06 pg/ml; CV intraensayo $\leq 10\%$ e interensayo $\leq 10\%$; IR: 4,5-42 pg/ml
- Estradiol (E2) mediante electroquimioluminiscencia (Cobas de Roche Diagnostics) con S: 12 pg/ml, CV: 3,6 % e IR: 8-42 pg/ml.
- DHEAS mediante electroquimioluminiscencia (Cobas de Roche Diagnostics) con S: 0,100 $\mu\text{g/dl}$, CV: 2,4 % e IR: 11-480 $\mu\text{g/dl}$.

Se utilizaron diversos umbrales de testosterona total para definir el hipogonadismo: 1) Testosterona total $\leq 3,4$ ng/ml, que representa la media menos una desviación estándar en población joven y sana de nuestro medio y con nuestro método de laboratorio y también recomendado en la última guía de la ISA, ISSAM, EAU, EAA y ASA (20)(180), 2) Testosterona total ≤ 3 ng/ml, recomendado por la Endocrine Society (19), 3) Testosterona total $\leq 2,3$ ng/ml, recomendado en la última guía de la ISA, ISSAM, EAU, EAA y ASA (20). Se utilizaron dos métodos de laboratorio para el análisis y en 177 pacientes (54,5%) dispusimos de dos determinaciones (una con cada método). Para la TLc se utilizó el umbral de 6,5 ng/dl (173) y para la TB 150 ng/dl (22)(277).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó con la utilización del software Paquete Estadístico para Ciencias Sociales SPSS/PC 20.

Análisis descriptivo, sobre las variables clínicas y analíticas, a través de análisis de frecuencias, medidas de tendencia central y de dispersión, según los casos, y análisis gráfico correspondiente. Se verificó si las variables continuas analizadas seguían una distribución normal mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Aquellas variables con distribución paramétrica se describieron como media y desviación estándar, mientras que las que no se ajustaron a la misma se expresaron como mediana y rango

intercuartílico (RIC). Las variables categóricas (cualitativas) se definieron porcentualmente.

Posteriormente, se procedió a un análisis inferencial sobre las variables clínicas y analíticas. Las comparaciones entre variables cualitativas fueron realizadas utilizando el test Chi cuadrado de Pearson o la prueba exacta de Fisher cuando fue apropiado. Las comparaciones entre dos grupos de variables normales se efectuaron mediante el test t-Student. Las comparaciones entre las variables no normales se evaluaron con el test U de Mann-Whitney. Las comparaciones de datos cuantitativos normales entre más de dos grupos independientes se trataron con el uso del análisis de la varianza de un factor (ANOVA) y el test estadístico de Kruskal Wallis cuando la distribución no era normal. Mediante el coeficiente de correlación lineal de Pearson se estimó la relación entre las variables cuantitativas del estudio.

En el análisis multivariante se realizó un modelo de regresión logística para las variables más relevantes que habían resultado significativas en la etapa anterior, considerando como variable respuesta la existencia o no de hipogonadismo.

El análisis de la supervivencia univariado se realizó mediante el método de Kaplan Meier. El nivel de significación de las diferencias entre las curvas de supervivencia se efectuó con el test de rangos logarítmicos. El análisis de la supervivencia multivariante se llevó a cabo mediante una regresión de Cox con el cálculo de la tasa de riesgo o Hazard Ratio (HR) y su intervalo de confianza (IC) del 95%. En él se incluyeron las variables que obtuvieron significación estadística en el análisis univariante y aquellas con asociación conocida en la literatura.

Para todos los análisis se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p \leq 0,05$.

4. RESULTADOS

I. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

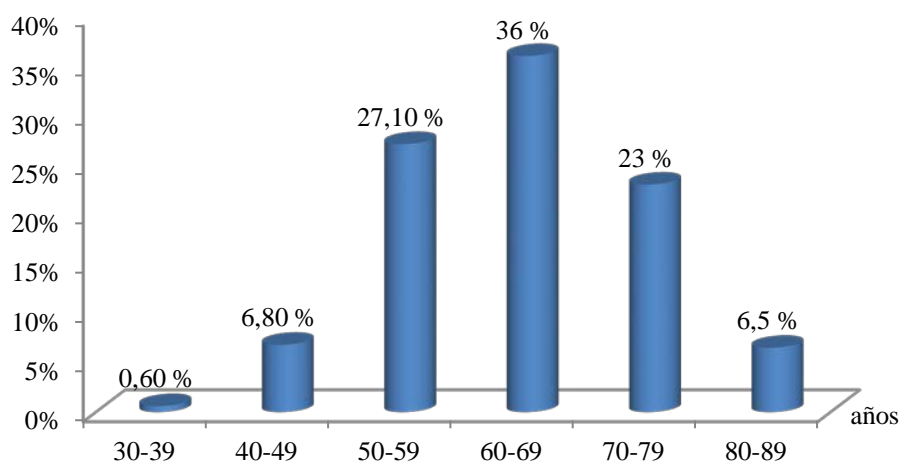
La población base del estudio incluyó 325 pacientes varones con DM tipo 2, no seleccionados, valorados consecutivamente en su mayor parte la consulta de Endocrinología (86,5 %). El resto (13,5 %), fueron vistos durante el ingreso en planta de Endocrinología. Se estudiaron durante tres periodos: 2001-2002, 2005-2006 y 2009-2015.

A. Edad y tiempo de evolución de la diabetes

La edad media era de $64 \pm 10,49$ años; un 44,9 % (146) eran mayores de 65 años y el 29,5 % (96) mayores de 70 años.

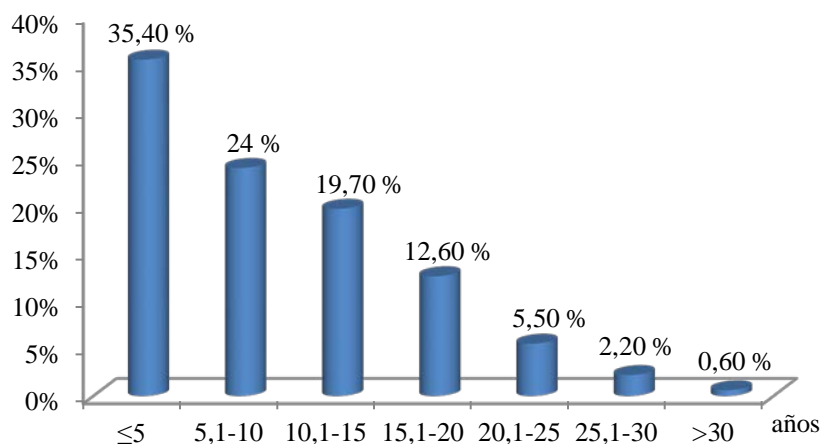
En la figura 7 se representa la distribución de los pacientes por grupos de edad (décadas).

Figura 7. Distribución de los pacientes por décadas



La mediana del tiempo de evolución de la diabetes fue 9 años, RIC [4-14,5]. 132 pacientes (40,6 %) tenían DM de más de 10 años de evolución, 68 pacientes (20,9 %) DM de más de 15 años de evolución y 27 pacientes (8,3 %) DM de más de 20 años de evolución. 37 varones (11,7 %) presentaban una diabetes de reciente diagnóstico (≤ 1 año de evolución). En la figura 8 se representa el tiempo de evolución de la diabetes.

Figura 8. Distribución de los pacientes según el tiempo de evolución de la diabetes



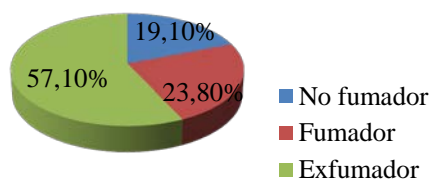
El 84 % tenía pareja y el 86,5 % tenía hijos.

B. Hábitos tóxicos:

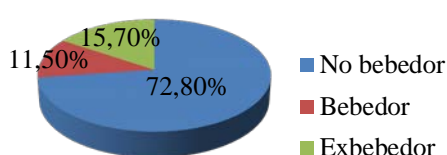
En cuanto a los hábitos tóxicos, 77 pacientes eran fumadores, 185 exfumadores y 62 no fumadores. Respecto a la ingesta enólica, 37 pacientes eran bebedores, 51 exbebedores y 235 no bebedores (figura 9)

Figura 9. Distribución de los pacientes según hábitos tóxicos

Fumador



Bebedor



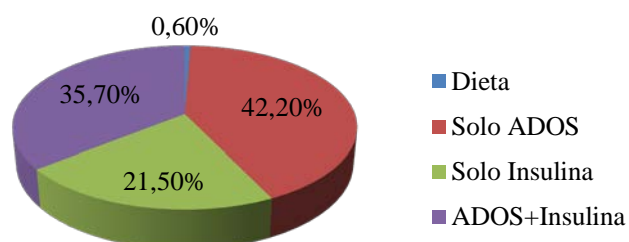
C. Comorbilidades

Se detectó HTA en 230 pacientes (70,8%) y 260 (80%) estaban diagnosticados de dislipemia: 226 (69,5%) tenían hipercolesterolemia y 126 (38,8%) hipertrigliceridemia. 14 pacientes (4,3 %) tenían antecedente de insuficiencia cardiaca y 27 (8,4%) de cáncer.

D. Tratamiento

Respecto al tratamiento: 2 pacientes recibían tratamiento únicamente dietético, 137 solo con ADOS, 70 pacientes únicamente con insulina y 116 con ADOS e insulina (figura 10).

Figura 10. Distribución de los pacientes según su tratamiento hipoglucemiante

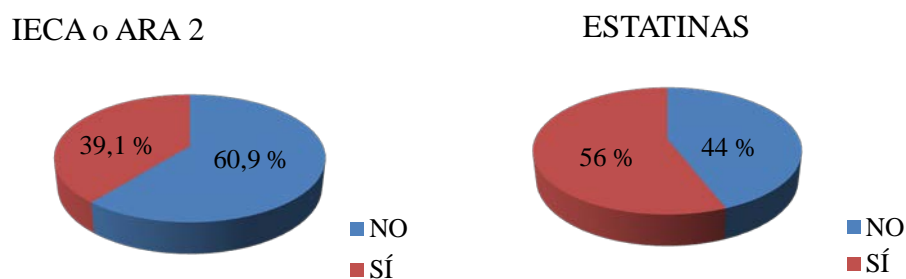


ADOS: antidiabéticos orales

De los 253 pacientes que recibían ADOS: 120 (47,4 %) solo recibían uno, 93 (36,8 %) tomaban dos, 39 (15,4 %) tres y sólo 1 paciente (0,4 %) tomaba cuatro antidiabéticos orales.

En la figura 11 se muestra la proporción de pacientes que recibían tratamiento con IECAS o ARA 2 y con estatinas. En cuanto a la distribución de las estatinas se representan en la tabla 8.

Figura 11. Proporción de pacientes con IECAS y/o ARA 2 y con estatinas



IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. ARA 2: antagonistas del receptor de la angiotensina II

Tabla 8. Distribución de los pacientes según el tipo de estatina empleado

ESTATINA	Número	Porcentaje
Simvastatina	47	25,9 %
Atorvastatina	97	53,3 %
Pravastatina	19	10,4 %
Fluvastatina	4	2,2 %
Lovastatina	2	1,1 %
Rosuvastatina	8	4,4 %
Pitavastatina	4	2,2 %
Cerivastatina	1	0,5 %

Si se consideraba el total de fármacos utilizados para el tratamiento de la DM y sus comorbilidades, el 66,1 % recibía cinco o más fármacos. Si se excluye el tratamiento con insulina y ADOS, el 54,5 % recibían un mínimo de cuatro fármacos y el 67,4 % al menos tres. 46 pacientes (14,2%) tomaban tratamiento psiquiátrico.

E. Características antropométricas

En la tabla 9 se representan las características antropométricas de la muestra.

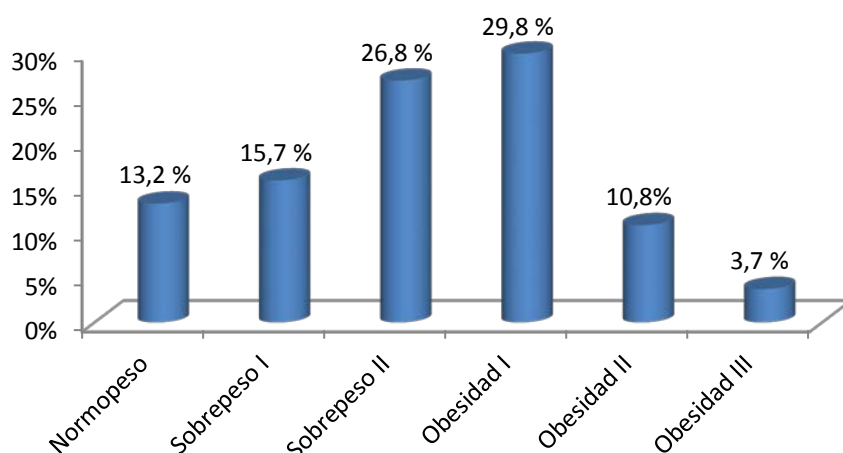
Tabla 9. Características antropométricas de la muestra

Variable	Media/ Mediana	DE/ RIC	N
Peso (kg)	82,80	14,50	325
IMC (kg/m²)	29,06	26,75-32,69	325
CC (cm)	105,14	12,07	238
Masa grasa (%)	27,96	6,57	163
Masa magra (%)	72,03	6,57	163
Masa grasa (kg)	23,78	9,17	163
Masa magra (kg)	58,49	9,59	163
Agua (kg)	43,02	6,54	163

Las variables de distribución normal se acompañan de la media y la desviación estándar y las no paramétricas de mediana y rango intercuartílico. DE: desviación estándar. RIC: rango intercuartílico. IMC: índice de masa corporal. CC: circunferencia de cintura.

La distribución de los varones según el IMC se presenta en la figura 12.

Figura 12. Distribución de los pacientes según IMC (clasificación SEEDO)



282 pacientes (86,8 %) tenían el IMC mayor a 25 kg/m². 144 pacientes (44,3 %) tenían obesidad (IMC \geq 30 kg/m²) y 47 pacientes (14,5 %) obesidad grado II o superior. De los 238 en los que se midió la CC, en 140 (58,8 %) era \geq a 102 cm. 109 (66,9 %) de los 163 sujetos en que se realizó la impedanciometría tenían un porcentaje de grasa superior al 25 %.

F. Bioquímica y hemograma

En la tabla 10 se representan las características analíticas de la muestra.

Tabla 10. Características analíticas de la muestra

Variable	Media o Mediana	DE o RIC	N
Glucemia (mg/dl)	144,7	50,9	325
HbA1c (%)	7,1	6,4-8,6	325
Colesterol total (mg/dl)	167,1	147,1-194,2	325
LDL (mg/dl)	95,2	79,1-117,5	309
HDL (mg/dl)	43,5	11,1	315
Triglicéridos (mg/dl)	126,5	88,4-171,6	324
Colesterol no HDL (mg/dl)	123,2	102,1-148,9	315
Índice aterogénico	3,8	3,2-4,8	315
Creatinina (mg/dl)	1	0,83-1,18	325

Microalbuminuria (mg/24 h)	18,5	6,3-94,6	320
CCr (ml/min)	107,8	50,3	320
TFGe (ml/min/1,73 m ²)	77,4	24,6	325
Hemoglobina (g/dl)	14,6	1,7	322
Leucocitos/ μ L	7225	6030-8660	322
Neutrófilos/ μ L	4135	3232-4985	322
Linfocitos/ μ L	2190	1750-2672	322
Insulina RIA (μ IU/ml)	9,7	7,2-15,2	62
Insulina QL (μ IU/ml)	8,6	5,5-14,4	81
Péptido C RIA (pmol/ml)	0,8	0,5-1,4	163
Péptido C QL (ng/ml)	2,1	1,3-3,7	146
HOMA	3,1	2,1-4,4	93
PSA (ng/ml)	1	0,6-2,20	273
PCRus (mg/dl)	0,2	0,096-0,592	115
Leptina (ng/ml)	10,5	6,4-14,8	126

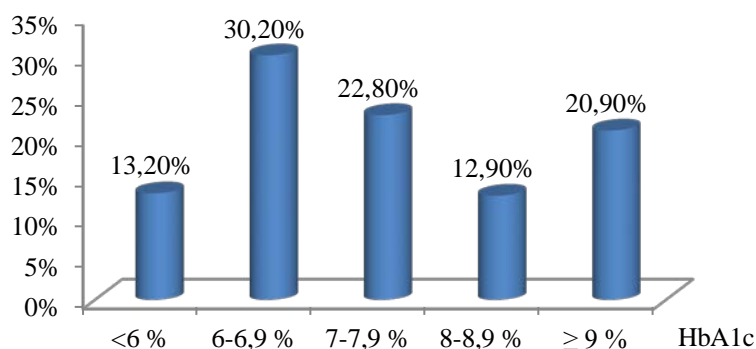
Las variables con distribución normal se acompañan de la media y la desviación estándar y las no paramétricas de mediana y rango intercuartílico. DE: desviación estándar; RIC: intercuartílico; HbA1c: hemoglobina glicosilada; CCr: aclaramiento de creatinina; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada; RIA: radioinmunoanálisis; QL: quimioluminiscencia; HOMA: homeostatic model assessment; PSA: antígeno prostático específico; PCRus: proteína C reactiva ultrasensible.

Únicamente 5 pacientes (8,8 %) de los 57 en que se cuantificó, tenían el péptido C menor de 0,2 ng/ml. Se analizó el HOMA en 150 pacientes, descartándose 57 por recibir tratamiento con insulina. De los 93 restantes, 34 (36,6 %) tenían el HOMA elevado (> 3,8). 43 pacientes (13,4 %) tenían hiperuricemia y 133 (42,2 %) tenían el HDL colesterol por debajo de 40 mg/dl. El 13,5 % de los pacientes tenían alteración significativa de las pruebas de función hepática. Se analizó la leptina en 126 pacientes, de los cuales 40 (31,7%) la tenían elevada (>13 ng/ml). 51 pacientes (15,5 %) presentaban anemia (Hb < 13 g/dl). Se determinó la PCR ultrasensible en 115 pacientes y 45 (39,1%) la presentaban elevada. 27 pacientes (10,3%), de los 261 en que se determinó la TSH tenían hipotiroidismo subclínico. Un paciente con PSA de 621 ng/ml fue diagnosticado poco después de cáncer de próstata. 31 pacientes (11,4 %), de los 273 en que se determinó el PSA lo tenían elevado (\geq 4 ng/ml)

G. Grado de control glucémico

En la figura 13 se muestra la distribución de los pacientes según el grado de control glucémico (HbA1c). La HbA1c media fue 7,1%; RIC [6,4-8,65]. Casi la mitad de los pacientes (49,2 %) presentaban un grado de control glucémico aconsejable (HbA1c \leq 7%) y 97 (29,8 %) \leq 6,5%.

Figura 13. Distribución de los pacientes según el grado de control glucémico

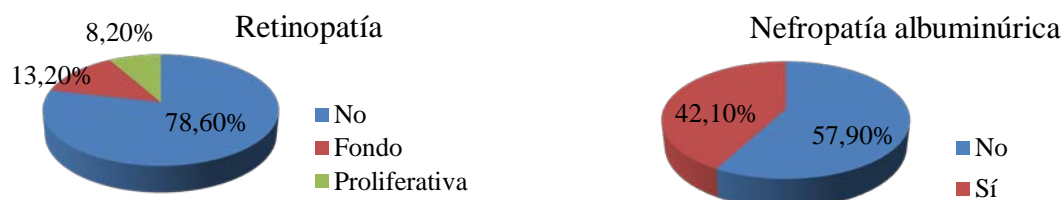


H. Complicaciones metadiabéticas

1-Microangiopatía:

La distribución de los varones en base a la presencia o no de retinopatía y nefropatía se presenta en la figura 14. Se consideró la existencia de nefropatía albuminúrica cuando habían presentado microalbuminuria $>$ 30 mg/24 h en al menos dos ocasiones.

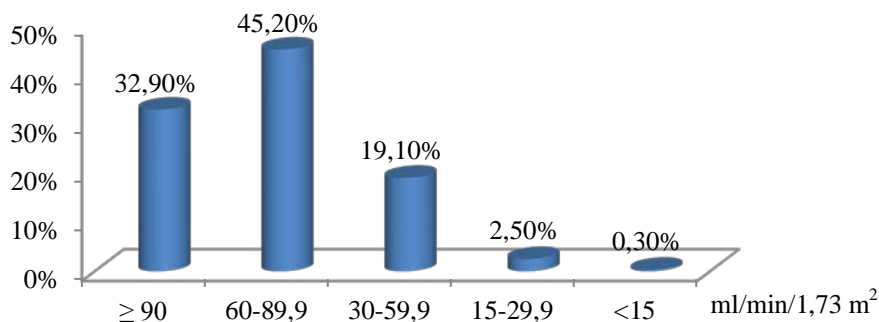
Figura 14. Distribución de los pacientes según la presencia de retinopatía y de nefropatía albuminúrica



136 pacientes estaban diagnosticados de nefropatía albuminúrica en el momento del estudio. 39 pacientes (12,2 %) presentaban macroalbuminuria ($>$ 300 mg/24 h). El 24,6

% tenían niveles de creatinina $\geq 1,2$ mg/dl. 74 pacientes (22,8%) tenían TFGe ≤ 60 ml/min/1,73 m². En la figura 15 se muestra la distribución de los varones según los estadios de nefropatía.

Figura 15. Distribución de los pacientes según tasa de filtrado glomerular estimada



En cuanto a la neuropatía 35 pacientes (10,8 %) manifestaron clínica concordante con polineuropatía diabética. En 16 de ellos se contó con estudio neurofisiológico compatible con el diagnóstico.

2-Macroangiopatía:

El 33,5 % de los pacientes (109) padecían algún tipo de afectación macroangiopática. 59 pacientes (18,2 %) habían presentado cardiopatía isquémica, 67 pacientes (20,6 %) isquemia de miembros inferiores en distinto grado y 14 (4,3 %) ACV. 29 varones (8,9 %) habían presentado dos o más complicaciones macrovasculares y 6 (1,8 %) habían sufrido amputaciones.

II. ESTUDIO DE HIPOGONADISMO EN PACIENTES DIABÉTICOS

A. CUESTIONARIO

El cuestionario resultó patológico en el 79,9 % de los 323 pacientes en los que se realizó. 255 respondieron de forma afirmativa a las preguntas 1 (disminución de libido) o a la 4 (erecciones menos fuertes) y los 3 pacientes restantes a la combinación de otras cuatro preguntas. Se analizó la relación existente entre el resultado del cuestionario y algunas variables clínicas y analíticas (tabla 11).

Tabla 11. Análisis descriptivo de las variables cuantitativas en función del cuestionario

	Cuestionario	N	Media	DE	p
Edad (años)	negativo	65	54,37	9,92	< 0,001
	positivo	258	66,47	9,17	
Edad al diagnóstico (años)	negativo	65	49,49	8,82	< 0,001
	positivo	258	55,84	9,25	
Años de evolución de DM	negativo	65	5,248	5,03	< 0,001
	positivo	258	10,95	7,28	
Peso (kg)	negativo	65	87,97	15,43	< 0,001
	positivo	258	81,45	14,02	
IMC (kg/m ²)	negativo	65	30,84	5,03	0,093
	positivo	258	29,73	4,67	
CC (cm)	negativo	52	106,76	12,56	0,276
	positivo	186	104,69	11,93	
Masa grasa (%)	negativo	37	27,66	6,04	0,750
	positivo	126	28,05	6,74	
Masa magra (%)	negativo	37	72,34	6,04	0,750
	positivo	126	71,94	6,74	
Masa grasa (kg)	negativo	37	25,70	9,41	0,149
	positivo	126	23,22	9,06	
Masa magra (kg)	negativo	37	64,52	8,56	< 0,001
	positivo	126	56,72	9,18	
Agua total (kg)	negativo	37	47,23	6,26	< 0,001
	positivo	126	41,78	6,11	
Colesterol (mg/dl)	negativo	65	184,80	59,60	0,063
	positivo	258	170,23	35,94	
Triglicéridos (mg/dl)	negativo	65	173,11	180,6	0,256
	positivo	257	146,51	97,92	
LDL(mg/dl)	negativo	63	109,22	50,63	0,076
	positivo	244	97,24	29,67	
HDL (mg/dl)	negativo	64	41,79	10,04	0,160
	positivo	249	43,99	11,36	
Índice aterogénico	negativo	64	4,75	2,41	0,084
	positivo	249	4,19	2,24	
Colesterol no HDL (mg/dl)	negativo	64	143,58	61,39	0,031
	positivo	249	125,94	35,53	
Glucosa (mg/dl)	negativo	65	143,98	54,15	0,877
	positivo	258	145,08	50,25	

PCRus (mg/dl)	negativo	28	,36	,43	0,363
	positivo	87	,68	1,84	
HbA1c (%)	negativo	65	7,92	2,24	0,338
	positivo	258	7,67	1,82	
Creatinina (mg/dl)	negativo	65	,95	,24	< 0,001
	positivo	257	1,13	,51	
Microalbuminuria (mg/24h)	negativo	65	126,24	397,3	0,343
	positivo	253	213,94	716,4	
CCr (ml/min)	negativo	65	137,59	50,82	< 0,001
	positivo	253	99,95	47,49	
TFGe (ml/min/1,73m ²)	negativo	65	88,65	23,12	< 0,001
	positivo	258	74,48	24,27	
HOMA	negativo	26	4,42	4,92	0,368
	positivo	67	3,51	1,87	
Leptina (ng/ml)	negativo	65	10,43	5,24	0,179
	positivo	253	14,17	14,57	
Hemoglobina (g/dl)	negativo	65	15,23	1,57	< 0,001
	positivo	255	14,47	1,71	
PSA (ng/ml)	negativo	58	1,21	1,71	0,512
	positivo	213	4,88	42,48	

DE: desviación estándar; DM: diabetes mellitus; IMC: índice de masa corporal; CC: circunferencia de cintura; PCRus: proteína C reactiva ultrasensible; HbA1c: hemoglobina glicosilada; CCr: aclaramiento de creatinina, TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada; HOMA: homeostatic model assessment; PSA: antígeno prostático específico.

Los varones con cuestionario patológico tenían mayor edad, más tiempo de evolución de la diabetes, menor peso, menor masa magra, menor colesterol no HDL, mayor creatinina, menor aclaramiento de creatinina y TFGe y menor hemoglobina, respecto a aquellos que respondieron de forma negativa al mismo.

Se analizó la relación existente entre el resultado del cuestionario y los niveles hormonales (tablas 12 y 13)

Tabla 12. Análisis descriptivo de las hormonas determinadas por RIA según el resultado del cuestionario

	Cuestionario	N	Media	DE	p
TT (ng/ml)	negativo	57	4,94	1,49	0,004
	positivo	208	4,15	1,88	
TLc (ng/dl)	negativo	47	11,19	3,42	< 0,001
	positivo	156	7,69	3,85	
TB (ng/dl)	negativo	47	278,49	90,33	<0,001
	positivo	156	187,51	95,63	
TLd (pg/ml)	negativo	57	8,66	2,78	0,400
	positivo	208	8,15	4,34	
SHBG (nmol/l)	negativo	47	28,64	13,13	< 0,001
	positivo	156	40,71	24,60	
FSH (mU/ml)	negativo	57	7,24	5,63	0,041
	positivo	208	9,86	9,15	
LH (mU/ml)	negativo	57	5,11	2,36	0,006
	positivo	208	7,30	5,85	
PRL (ng/ml)	negativo	37	6,29	3,28	0,779
	positivo	122	7,02	3,86	
E2 (pg/ml)	negativo	37	15,95	26,18	0,217
	positivo	132	28,03	57,53	
DHEAS (μg/dl)	negativo	34	152,76	123,49	0,218
	positivo	116	126,81	102,48	

DE: desviación estándar; TT: testosterona total; TLc: testosterona libre calculada; TB: testosterona biodisponible; TLd: testosterona libre medida por RIA; SHBG: globulina fijadora de hormonas sexuales; FSH: hormona folículoestimulante; LH: hormona luteinizante; PRL: prolactina; E2: estradiol; DHEAS: dehidroepiandrosterona sulfato.

Los varones con cuestionario patológico presentaron concentraciones inferiores de TT, TLc y TB, y superiores de SHBG, FSH y LH, todas ellas por RIA, que los que tuvieron un cuestionario negativo.

Tabla 13. Análisis descriptivo de las hormonas determinadas por QL según el resultado del cuestionario

	Cuestionario	N	Media	DE	p
TT (ng/ml)	negativo	49	3,46	1,15	0,770
	positivo	184	3,40	1,37	
TLc (ng/dl)	negativo	41	7,09	2,30	0,103
	positivo	130	6,41	2,32	
TB (ng/dl)	negativo	41	178,22	59,13	0,023
	positivo	130	154,77	56,17	
TLd (pg/ml)	negativo	5	10,73	6,45	0,059
	positivo	28	6,21	4,44	
SHBG (nmol/l)	negativo	5	25,67	11,26	0,061
	positivo	37	37,76	13,34	
FSH (mU/ml)	negativo	49	5,62	3,19	<0,001
	positivo	187	9,16	7,65	
LH (mU/ml)	negativo	49	5,02	2,38	<0,001
	positivo	187	7,15	4,64	
PRL (ng/ml)	negativo	25	8,47	3,09	0,004
	positivo	111	11,10	6,86	
E2 (pg/ml)	negativo	25	28,79	12,41	0,741
	positivo	110	29,70	12,22	
DHEAS (μg/dl)	negativo	18	153,89	92,39	0,021
	positivo	59	106,25	69,15	

DE: desviación estándar; TT: testosterona total; TLc: testosterona libre calculada; TB: testosterona biodisponible; TLd: testosterona libre medida por QL; SHBG: globulina fijadora de hormonas sexuales; FSH: hormona foliculoestimulante; LH: hormona luteinizante; PRL: prolactina; E2: estradiol; DHEAS: dehidroepiandrosterona sulfato.

En cuanto a las determinaciones por QL, los pacientes con cuestionario patológico presentaron menor TB y DHEAS y mayor FSH, LH y prolactina, que los que tuvieron un cuestionario negativo.

Observamos que había más pacientes que respondieron de forma positiva al cuestionario en aquellos con deficiencia androgénica definida como dos determinaciones de TT \leq 3,4 ng/dl, que en los que presentaban niveles hormonales normales (88,9 % vs 72,7 %; p= 0,026). Al utilizar los umbrales de TT de 2,3 ng/ml y 3 ng/ml, aunque la proporción también fue superior, ésta no alcanzó la significación estadística (p= 0,092 y p= 0,185) para los umbrales de TT de 2,3 ng/ml y 3 ng/ml,

respectivamente. En cuanto a la testosterona libre calculada, había mayor prevalencia de varones con clínica compatible con hipogonadismo en aquellos con dos determinaciones de TLc $\leq 6,5$ ng/dl, que en los que tenían TLc $> 6,5$ ng/dl (93,9 % vs 71,5 %; $p= 0,006$). Resultados similares se obtuvieron con la TB, al considerar dos determinaciones de TB ≤ 150 ng/dl (90 % vs 72,7 %; $p= 0,049$)

B. RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS HORMONALES Y CORRELACIONES SEGÚN MÉTODOS DE CUANTIFICACIÓN

Los resultados de las determinaciones hormonales mediante RIA se presentan en la tabla 14

Tabla 14. Estudio descriptivo de las hormonas medidas por RIA

Hormona	Media	DE	Mediana	RIC	N
TT (ng/ml)	4,32	1,83	3,30	3,01 – 5,51	267
TLc (ng/dl)	8,50	4,03	8,61	5,31 – 11,38	203
TB (ng/dl)	208,6	101,7	205,4	128,7 – 277,8	203
TLd (pg/ml)	8,27	4,04	8,00	6,00 – 10,00	267
SHBG (nmol/l)	37,91	4,05	33,00	22,00– 47,00	203
FSH (mU/ml)	9,27	8,54	7,00	4,00 – 11,00	267
LH (mU/ml)	6,81	5,35	6,00	3,70 – 8,10	267
PRL (ng/ml)	6,84	3,73	6,00	4,40 – 8,56	236
E2 (pg/ml)	25,26	52,16	10,00	5,00 – 20,00	171
DHEAS (μ g/dl)	131,82	107,27	111,00	55,00 – 173,70	152

DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico; TT: testosterona total; TLc: testosterona libre calculada; TB: testosterona biodisponible; TLd: testosterona libre medida por RIA; SHBG: globulina fijadora de hormonas sexuales; FSH: hormona foliculoestimulante; LH: hormona luteinizante; PRL: prolactina; E2: estradiol; DHEAS: dehidroepiandrosterona sulfato.

Se observó correlación directa de la TT con la TLc ($r: 0,798$; $p < 0,001$), de la TT con la TB ($r: 0,779$; $p < 0,001$) y de la TT con la TLd ($r: 0,525$; $p < 0,001$), todas ellas por

RIA. También se demostró correlación directa significativa de la TLc con la TL medida por RIA (r: 0,463; p < 0,001) y con la TB por RIA (r: 0,448; p < 0,001).

Se analizó la correlación de la testosterona con el resto de hormonas (FSH, LH, PRL, SHBG, Estradiol y DHEAS).

Cuantificada por RIA, la TT presentaba una correlación inversa con FSH (r: - 0,185; p= 0,002) y directa con SHBG (r: 0,243; p < 0,001) y con DHEAS (r: 0,200; p= 0,014). No se encontró correlación de la TT con LH, prolactina y estradiol. La TLc y la TB por RIA se relacionaron inversamente con la SHBG (r: - 0,282; p < 0,001) y (r: - 0,264; p < 0,001), respectivamente, y con la FSH (r: - 0,249; p < 0,001) y (r: - 0,235; p= 0,001), respectivamente. Se observó correlación directa de DHEAS con la TLc (r: 0,343; p < 0,001) y con la TB (r: 0,357; p < 0,001). La TL medida por RIA se relacionó negativamente con la FSH (r: - 0,132; p= 0,031), pero no con la SHBG. Se detectó correlación positiva entre FSH y LH (r: 0,672; p < 0,001).

En la figura 16 se muestra la correlación de la TT con la TLc, en la figura 17 la correlación de la TT con la TB, en la figura 18 la correlación de la TT con la TL medida por RIA y en la figura 19 la correlación de la TLc con la TL determinada directamente, todas ellas por RIA.

Figura 16. Correlación de la TT por RIA y la testosterona libre calculada por RIA

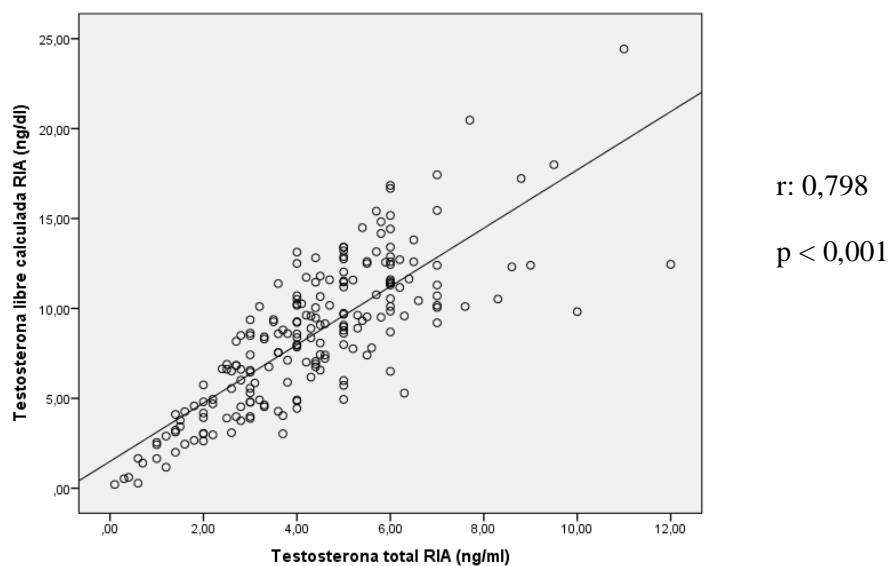


Figura 17. Correlación de la TT por RIA y la testosterona biodisponible por RIA

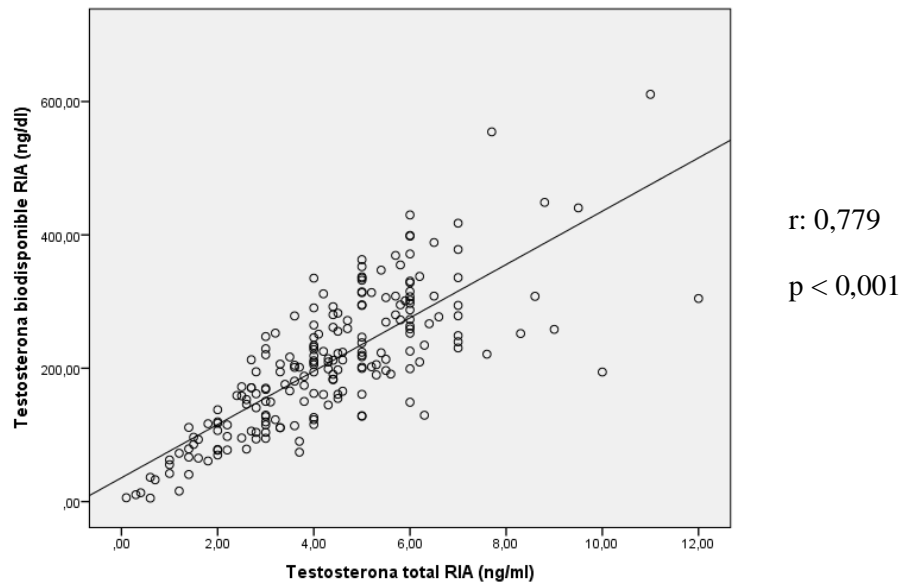


Figura 18. Correlación de la TT por RIA y la testosterona libre medida por RIA

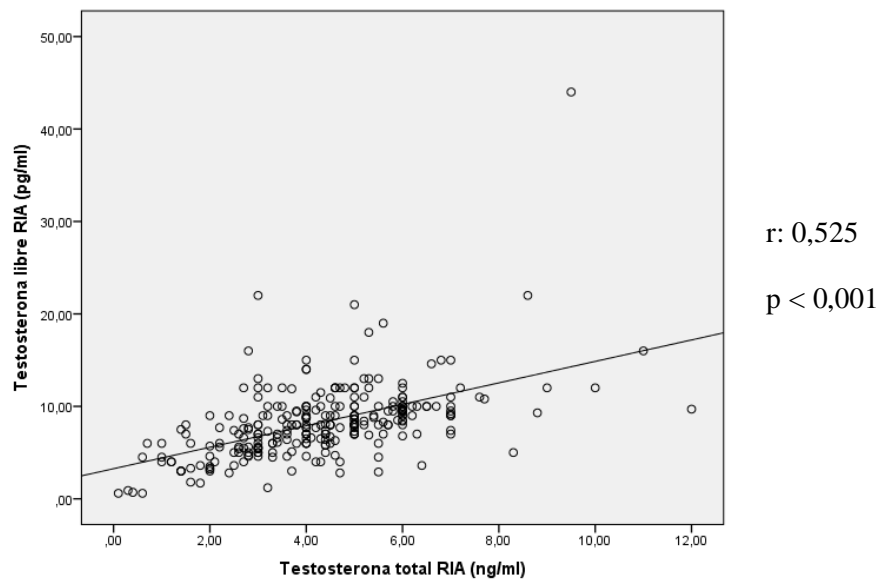
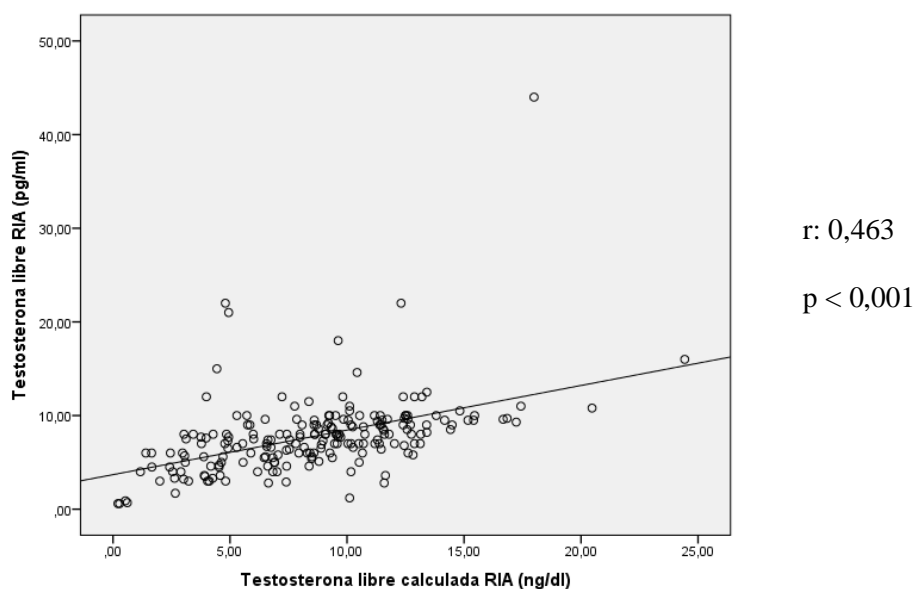


Figura 19. Correlación de la TL calculada y la TL medida por RIA



Los resultados de las determinaciones hormonales mediante QL se representan en la tabla 15:

Tabla 15. Estudio descriptivo de las hormonas medidas por QL

Hormona	Media	DE	Mediana	RIC	N
TT (ng/ml)	3,41	1,32	3,28	2,44 – 4,20	233
TLC (ng/dl)	6,38	2,26	6,25	4,87 – 8,07	210
TB (ng/dl)	155,5	55,5	152,7	117,2 – 200,1	210
TLd (pg/ml)	6,89	4,96	5,98	3,30 – 8,77	33
SHBG (nmol/l)	36,32	13,57	36,65	24,75 – 46,05	42
FSH (mU/ml)	8,42	7,10	6,05	4,19 – 10,17	236
LH (mU/ml)	6,70	4,35	5,63	4,06 – 7,90	236
PRL (ng/ml)	10,61	6,41	5,63	6,32 – 12,84	236
E2 (pg/ml)	29,53	12,21	27,96	20,07 – 37,53	135
DHEAS (μg/dl)	244,07	77,27	95,35	62,55 – 160,00	77

DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico; TT: testosterona total; TLC: testosterona libre calculada; TB: testosterona biodisponible; TLd: testosterona libre medida por QL; SHBG: globulina fijadora de hormonas sexuales; FSH: hormona folículoestimulante; LH: hormona luteinizante; PRL: prolactina; E2: estradiol; DHEAS: dehidroepiandrosterona sulfato.

Respecto a las hormonas determinadas por QL, se observó correlación directa de la TT con la TL calculada ($r: 0,702; p < 0,001$) y con la TB calculada ($r: 0,655; p < 0,001$). No se observó correlación entre la TT por QL y la TL medida por QL. Sin embargo, sí se demostró correlación directa entre la testosterona libre calculada y la determinada directamente por QL ($r: 0,541; p < 0,001$). La TLc y la TB estaba fuertemente correlacionadas ($r: 0,967; p < 0,001$). En la figura 20 se presenta la correlación entre TT y TL calculada por QL y en la figura 21 la correlación entre TT y TB por QL.

La TT, medida por QL, se correlacionaba directamente con la SHBG ($r: 0,655; p < 0,001$) y el estradiol ($r: 0,267; p = 0,002$). No había correlaciones significativas entre SHBG y el resto de fracciones de testosterona (TLc, la TB o la TLd). La TLc se correlacionaba inversamente con FSH ($r: -0,174; p = 0,024$) y la TB con la LH ($r: -0,159; p = 0,043$). La DHEAS se correlacionaba directamente con la TLd ($r: 0,522; p = 0,007$). El estradiol se relacionó directamente, además de con la TT, con la TLc ($r: 0,335; p = 0,003$), la TB ($r: 0,319; p = 0,004$) y la LH ($r: 0,189; p = 0,029$). Había una correlación positiva entre FSH y la LH ($r: 0,692; p < 0,001$).

Figura 20. Correlación de la TT y la testosterona libre calculada por QL

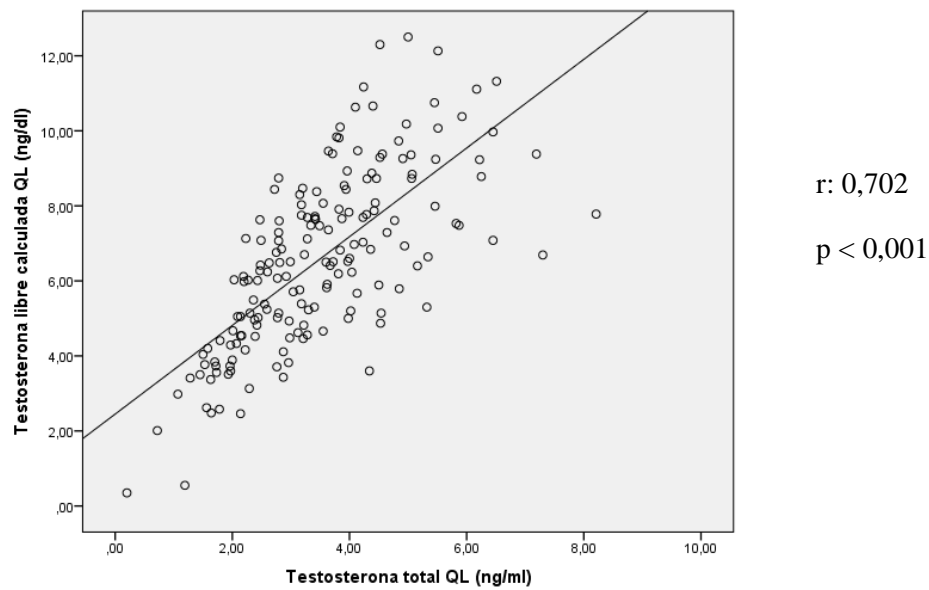
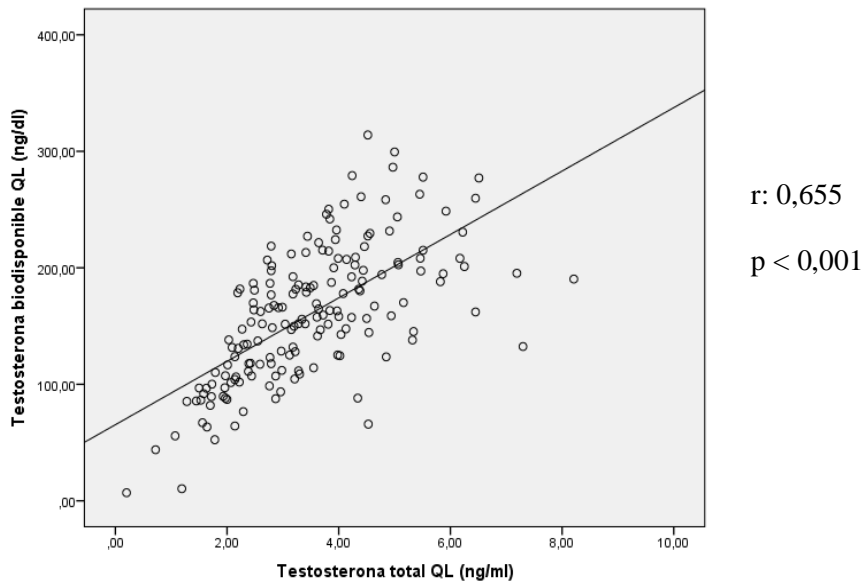


Figura 21. Correlación de la TT y la testosterona biodisponible por QL



Asimismo, al comparar los dos métodos (RIA y QL), se observó correlación positiva entre ambas TT ($r: 0,616; p < 0,001$), entre las dos TL calculadas ($r: 0,525; p < 0,001$) y entre las dos TB ($r: 0,551; p < 0,001$). No se observó correlación entre las dos TL determinadas directamente por RIA y por QL ($p= 0,079$). En la figura 22 se representa la correlación entre TT medida por RIA y por QL y en la figura 23 la correlación entre la TL calculada por RIA y por QL.

Figura 22. Correlación de la testosterona total medida por RIA y por QL

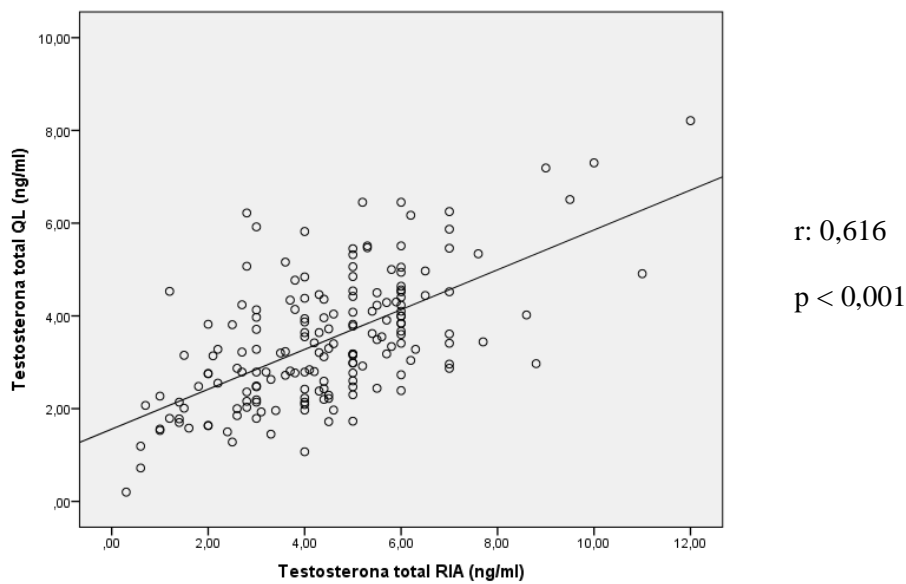
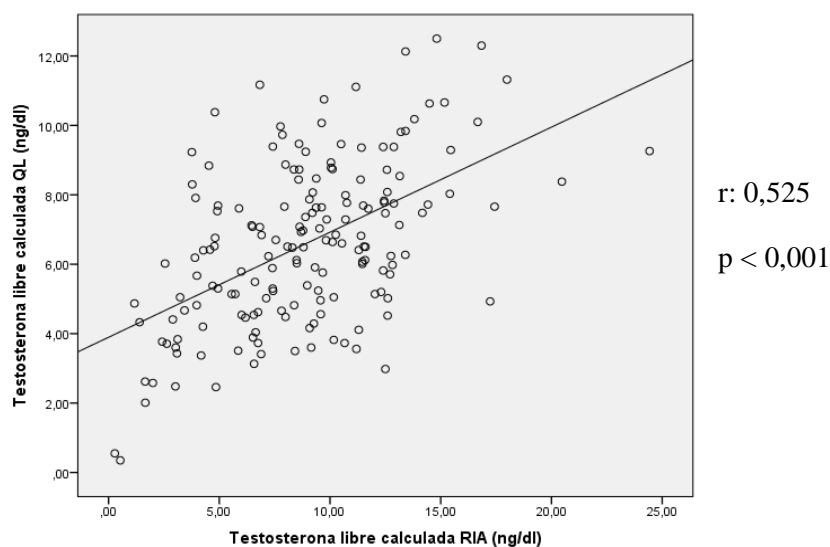


Figura 23. Correlación de la TL calculada medida por RIA y por QL



C. PREVALENCIA DE DÉFICIT ANDROGÉNICO Y DE HIPOGONADISMO

Para definir el hipogonadismo se utilizaron diversos criterios y dos métodos de laboratorio

1. Resultados obtenidos usando la testosterona total:

Del total de 267 diabéticos en los que se determinó la TT por RIA, 82 tenían $TT \leq 3,4$ ng/ml, 54 ≤ 3 ng/ml y 33 $\leq 2,3$ ng/ml. Si además, para establecer el diagnóstico, se consideraba la presencia de un cuestionario patológico: 71 $\leq 3,4$ ng/ml, 46 ≤ 3 ng/ml y 31 $\leq 2,3$ ng/ml (tabla 16). De los 235 pacientes en los que se determinó la TT por QL: 125 tenían $TT \leq 3,4$ ng/ml, 100 ≤ 3 ng/ml y 50 $\leq 2,3$ ng/ml. Si se consideraba también el cuestionario: 99 $\leq 3,4$ ng/ml, 81 ≤ 3 ng/ml y 41 $\leq 2,3$ ng/ml (tabla 16).

Tabla 16. Proporción de pacientes con hipogonadismo según diferentes criterios:

Criterio bioquímico	RIA	QL	Criterio bioquímico y clínico	RIA	QL
$\leq 3,4$ ng/ml	30,7%	53,2%	$\leq 3,4$ ng/ml	26,7%	42,1%
≤ 3 ng/ml	20,3%	42,6 %	≤ 3 ng/ml	17,2%	34,5%
$\leq 2,3$ ng/ml	12,4%	21,5 %	$\leq 2,3$ ng/ml	11,6%	17,6%

Criterio bioquímico: porcentaje de pacientes con TT por debajo de cada uno de los umbrales. Criterio bioquímico y clínico: porcentaje de pacientes con TT por debajo de cada uno de los umbrales y con clínica compatible con deficiencia androgénica constatada con el cuestionario. RIA: radioinmunoanálisis; QL: quimioluminiscencia.

La prevalencia de deficiencia androgénica en los 177 pacientes en que disponíamos de la TT medida por ambos métodos (RIA y QL) era: 45 la tenían $\leq 3,4$ ng/ml, 36 ≤ 3 ng/ml y 15 $\leq 2,3$ ng/ml. Si además se incluía el criterio de un cuestionario patológico: 40 $\leq 3,4$ ng/ml, 31 ≤ 3 ng/ml y 14 $\leq 2,3$ ng/ml (tabla 17)

Tabla 17. Proporción de pacientes con hipogonadismo considerando dos determinaciones hormonales, una por RIA y otra por QL

Criterio bioquímico	Proporción	Criterio bioquímico y clínico	Proporción
$\leq 3,4$ ng/ml	25,4%	$\leq 3,4$ ng/ml	22,6%
≤ 3 ng/ml	20,3%	≤ 3 ng/ml	17,5%
$\leq 2,3$ ng/ml	8,6%	$\leq 2,3$ ng/ml	8%

Criterio bioquímico: porcentaje de pacientes con TT por debajo de cada uno de los umbrales. Criterio bioquímico y clínico: porcentaje de pacientes con TT por debajo de cada uno de los umbrales y con clínica compatible con deficiencia androgénica constatada con el cuestionario

2. Resultados considerando la testosterona libre calculada y la testosterona biodisponible:

De los 203 pacientes diabéticos en los que se determinaron las hormonas por RIA: 62 (30,5 %) tenían la TL $\leq 6,5$ ng/dl y 59 (29,1 %) la TB ≤ 150 ng/dl. De los 171 pacientes diabéticos en los que se determinaron las hormonas por QL: 85 (49,7%) tenían la TL $\leq 6,5$ ng/dl y 73 (42,7%) la TB ≤ 150 ng/dl.

En 171 pacientes disponíamos de dos determinaciones de TLc. Si consideramos dos determinaciones de TL $\leq 6,5$ ng/dl, una con cada método, la prevalencia desciende al 19,4 % (33 pacientes) y si además tenemos en cuenta la clínica compatible con la deficiencia androgénica, ésta baja al 18,2 % (31 pacientes).

En 171 pacientes disponíamos de dos determinaciones de testosterona biodisponible. Si consideramos como criterio dos determinaciones de TB ≤ 150 ng/dl, una con cada método, la prevalencia desciende al 17,8 % (30 pacientes) y si además tenemos en cuenta el cuestionario, ésta baja al 16 % (27 pacientes).

D. ORIGEN DEL HIPOGONADISMO

Se clasificó a los pacientes según el **origen primario o secundario del hipogonadismo**, para lo cual se analizaron la FSH y la LH.

Se compararon las medias y las medianas de los pacientes con y sin deficiencia androgénica ($TT \leq 2,3$ ng/ml determinada por RIA) (tabla 18), observándose que tanto la media de la FSH como de la LH eran más elevadas en los pacientes con hipotestosteronemia ($\leq 2,3$ ng/ml) pero la diferencia no alcanzó la significación estadística.

Tabla 18. Comparación de la media y la mediana de FSH y LH entre pacientes con y sin deficiencia androgénica

	FSH	FSH	LH	LH
	Mediana (RIC)	Media \pm DE	Mediana (RIC)	Media \pm DE
Hipotestosteronemia	7,20 (4-21,75)	13,62 \pm 14,82	5,5 (2,25-9,9)	7,87 \pm 8,43
Eugonadismo	7 (4-10)	8,65 \pm 7,08	6 (4-8)	6,67 \pm 4,77
p	0,270	0,067	0,408	0,429

Hipotestosteronemia se consideró $TT \leq 2,3$ ng/ml por RIA. FSH: hormona foliculoestimulante; LH: hormona luteinizante; RIC: rango intercuartílico; DE: desviación estándar, TT: testosterona total; RIA: radioinmunoanálisis.

No se observaron diferencias en la media y la mediana de la FSH y de la LH entre los pacientes con y sin deficiencia androgénica definido como $TT \leq 2,3$ ng/ml determinada por RIA.

Se analizó si existían diferencias en el porcentaje de pacientes con FSH y LH elevadas (> 10 μ U/ml) y el porcentaje de pacientes con FSH y LH descendidas (< 2 μ U/ml) o inapropiadamente normales (< 10 μ U/ml) entre los pacientes con y sin hipotestosteronemia (tabla 19). Se utilizó el mismo criterio (TT por RIA $\leq 2,3$ ng/ml).

Tabla 19. Comparación de porcentaje de pacientes con FSH y LH elevadas y FSH y LH descendidas o inapropiadamente normales entre pacientes con y sin déficit androgénico

	HIPOTESTOSTERONEMIA (TT RIA \leq 2,3 ng/ml)	EUGONADISMO (TT RIA $>$ 2,3 ng/ml)	p
% pacientes con FSH elevada ($>$ 10 mU/ml)	45,5 %	23,9%	0,012
% pacientes con LH elevada ($>$ 10 mU/ml)	21,2 %	11,5%	0,158
% pacientes con FSH baja ($<$ 2 mU/ml)	15,2 %	5,6 %	0,056
% pacientes con LH baja ($<$ 2 mU/ml)	21,2 %	4,7 %	0,003
% pacientes con FSH normal o baja ($<$ 10 mU/ml)	45,5 %	23,9 %	0,012
% pacientes con LH normal o baja ($<$ 10 mU/ml)	35,7 %	12,4 %	0,032

Hipotestosteronemia se consideró TT \leq 2,3 ng/ml por RIA. RIA: radioinmunoanálisis; FSH: hormona folículoestimulante; LH: hormona luteinizante

De los 33 pacientes con TT por RIA \leq 2,3 ng/ml: el 21,2% presentaba un hipogonadismo primario (LH $>$ 10 mU/ml), el 78,8 % un hipogonadismo secundario (LH $<$ 10 mU/ml) y un 21,2 % tenía valores de LH $<$ 2 mU/ml.

De los 14 pacientes con hipogonadismo, definido con dos determinaciones de TT por debajo de 2,3 ng/ml (una por RIA y otra por QL) y cuestionario patológico, el 35,7 % presentaban un hipogonadismo hipergonadotropo (LH $>$ 10 mU/ml), el 64,3 % un hipogonadismo hipogonadotropo (LH $<$ 10 mU/ml) y un 21,4 % presentaba valores de LH $<$ 2 mU/ml.

De los 31 pacientes con hipogonadismo, definido con dos determinaciones de TT \leq 3 ng/ml y cuestionario patológico, el 16,1 % presentaba un hipogonadismo hipergonadotropo (LH $>$ 10 mU/ml), el 83,9 % un hipogonadismo hipogonadotropo (LH $<$ 10 mU/ml) y el 19,4 % tenía valores de LH $<$ 2 mU/ml.

De los 40 pacientes con hipogonadismo, definido con dos determinaciones de TT \leq 3,4 ng/ml y cuestionario patológico, el 20 % presentaba un hipogonadismo hipergonadotropo (LH $>$ 10 mU/ml), el 80 % un hipogonadismo hipogonadotropo (LH $<$ 10 mU/ml) y el 15 % tenía valores de LH $<$ 2 mU/ml.

Se comparó el estradiol en los pacientes con y sin hipogonadismo encontrándose en éstos, niveles más bajos por QL con todos los umbrales de testosterona considerando

dos determinaciones y cuestionario positivo. Al considerar el umbral de TT de 3 ng/ml, el estradiol fue 23,1 pg/ml en los varones con hipogonadismo frente a 33,4 pg/ml en los eugonádicos ($p= 0,001$). No se encontraron diferencias para el estradiol determinado por RIA según si presentaban o no hipogonadismo.

En la comparación de los valores de la SHBG en los pacientes con y sin hipogonadismo se observaron niveles más bajos, tanto por RIA como por QL, con umbrales diagnósticos de TT de 3 ng/ml y 3,4 ng/ml. De esta forma, la SHBG por RIA en los varones con $TT \leq 3$ ng/ml con cuestionario positivo fue 40,1 nmol/l frente a 31,6 nmol/l en los eugonádicos ($p= 0,020$). Por QL, la SHBG fue de 40,6 nmol/l en aquellos con $TT \leq 3$ ng/ml y clínica compatible, frente a 30,1 nmol/l en los que no tenían hipogonadismo ($p= 0,011$).

Se comparó la DHEAS en los pacientes con y sin hipogonadismo, encontrándose niveles más bajos por RIA con los límites de TT de 3 ng/ml y 3,4 ng/ml. De esta forma, la DHEAS por RIA en los varones con $TT \leq 3$ ng/ml con cuestionario positivo fue 71,3 $\mu\text{g/dl}$ frente a 131,2 $\mu\text{g/dl}$ en los eugonádicos ($p= 0,001$).

E. INFLUENCIA DE FACTORES CLÍNICOS, ANTROPOMÉTRICOS, ANALÍTICOS Y TERAPÉUTICOS SOBRE EL PERFIL DE ESTEROIDES SEXUALES EN DIABÉTICOS

1. Testosterona total, testosterona libre calculada y testosterona biodisponible calculada.

1.1. Resultados determinados por RIA:

En las tablas 20 y 21 se presentan los resultados expresados como media y desviación estándar del estudio comparativo de los valores de TT, TLc y TB por RIA, según distintas variables.

Tabla 20. Niveles de testosterona por RIA según diversas variables clínicas y antropométricas

	TT (ng/ml)			TLc (ng/dl)			TB (ng/dl)		
	Media	DE	p	Media	DE	p	Media	DE	p
Edad > 65 años									
No	4,54	1,71		9,46	4,04		234,45	103,99	
Sí	4,02	1,94	0,022	7,17	3,62	<0,001	172,65	87,14	<0,001
Fumador									
No	4,16	1,94		7,48	4,18		183,17	103,64	
Sí	4,34	1,61		9,04	3,74		221,59	96,69	
Ex fumador	4,35	1,89	0,804	8,60	4,05	0,216	211,29	102,17	0,229
Bebedor									
No	4,26	1,74		8,53	4,06		207,89	101,71	
Sí	4,47	1,83		8,86	3,35		224,05	91,00	
Ex bebedor	4,49	2,32	0,707	8,06	4,41	0,762	200,13	111,52	0,691
DM<1 año evolución									
No	4,29	1,83		8,22	3,88		201,84	97,47	
Sí	4,60	1,85	0,383	10,37	4,52	0,011	254,42	119,55	0,014
IMC ≥ 30 kg/m²									
No	4,36	1,89		8,31	4,09		200,23	100,01	
Sí	4,27	1,74	0,697	8,70	3,95	0,480	217,35	102,34	0,232
CC ≥ 102 cm									
No	4,61	2,03		8,72	3,55		210,59	87,01	
Sí	4,17	1,88	0,142	8,66	4,33	0,924	216,47	112,02	0,707
MG ≥ 25%									
No	5,18	2,08		9,81	3,62		231,41	90,69	
Sí	4,59	2,02	0,149	9,13	4,17	0,412	224,32	108,91	0,739
ADOS									
No	4,13	1,91		7,97	4,47		187,64	108,99	
Sí	4,37	1,81	0,372	8,63	3,92	0,364	213,56	99,67	0,153
Insulina									
No	4,40	1,76		8,66	3,81		218,84	98,30	
Sí	4,26	1,88	0,530	8,37	4,20	0,609	200,57	104,11	0,205
IECA o ARA 2									
No	4,43	1,72		9,10	3,95		224,65	103,78	
Sí	4,26	1,89	0,460	8,21	4,04	0,140	200,83	100,24	0,119
T.Psiquiátrico									
No	4,36	1,76		8,58	3,81		210,07	96,64	
Sí	4,03	2,24	0,329	8,01	5,21	0,479	199,61	130,05	0,610
Estatina									
No	4,41	1,70		8,69	3,76		212,89	94,95	
Sí	4,25	1,92	0,480	8,37	4,20	0,584	205,77	106,25	0,628
HTA									
No	4,61	1,72		9,36	3,97		232,56	104,21	
Sí	4,19	1,87	0,091	8,17	4,01	0,061	199,44	99,66	0,038
Dislipemia									
No	4,87	1,71		9,30	4,01		226,27	104,03	
Sí	4,19	1,84	0,020	8,34	4,02	0,213	205,14	101,27	0,276
Hipercolesterolemia									
No	4,57	1,79		8,83	3,75		217,07	97,24	
Sí	4,22	1,84	0,155	8,39	4,12	0,501	205,65	103,43	0,486
Hipertrigliceridemia									
No	4,51	1,78		8,84	4,06		215,73	102,01	
Sí	4,01	1,87	0,028	8,01	3,95	0,152	198,24	101,14	0,230

Neoplasia									
No	4,38	1,79		8,65	4,01		212,62	101,69	
Sí	3,59	2,06	0,049	7,02	4,10	0,094	167,45	99,83	0,066
I. Cardíaca									
No	4,32	1,81		8,44	3,98		208,26	100,96	
Sí	4,21	2,29	0,852	9,51	4,87	0,392	214,04	120,22	0,555
Ingreso									
No	4,39	1,81		8,64	4,01		213,74	101,73	
Sí	3,77	1,85	0,071	7,52	4,10	0,185	173,41	96,65	0,059

TT: testosterona total; TLc: testosterona libre calculada; TB: testosterona biodisponible; DE: desviación estándar; DM: diabetes mellitus; IMC: índice de masa corporal; CC: circunferencia de cintura; MG: masa grasa; ADOS: antidiabéticos orales; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ARA 2: antagonista de los receptores de angiotensina II; T. Psiquiátrico: tratamiento psiquiátrico; HTA: hipertensión arterial; I. Cardíaca: insuficiencia cardíaca.

Tabla 21. Niveles de testosterona por RIA según diversas variables analíticas

	TT (ng/ml)			TLc (ng/dl)			TB (ng/dl)		
	Media	DE	p	Media	DE	p	Media	DE	p
HbA1C > 7%									
No	4,35	1,78		8,23	3,74		204,38	93,92	
Sí	4,28	1,88	0,768	8,75	4,27	0,358	212,57	109,01	0,568
Colesterol > 200 mg/dl									
No	4,38	1,87		8,61	4,12		211,86	104,69	
Sí	4,08	1,65	0,268	8,06	3,63	0,450	194,78	88,26	0,347
Triglicéridos > 150 mg/dl									
No	4,47	1,74		8,72	3,93		213,41	98,54	
Sí	3,95	1,89	0,025	7,94	4,05	0,189	195,91	104,48	0,242
HDL < 40 mg/dl									
No	4,37	1,85		8,11	3,72		200,06	94,34	
Sí	4,26	1,82	0,645	9,12	4,44	0,087	200,75	112,38	0,129
Cr > 1,2 mg/dl									
No	4,49	1,81		8,86	3,90		220,07	99,76	
Sí	3,82	1,81	0,008	7,45	4,27	0,030	175,35	102,12	0,006
Macroalbuminuria(>300 mg/24h)									
No	4,26	1,75		8,41	3,84		208,49	97,49	
Sí	4,50	2,13	0,485	8,29	4,15	0,877	191,56	102,42	0,405
TFGe < 60 ml/min/1,73 m²									
No	4,49	1,82		8,86	3,95		220,08	100,89	
Sí	3,78	1,78	0,007	7,37	4,09	0,024	172,42	99,84	0,004
Alteración PFH									
No	4,38	1,76		8,67	3,91		213,27	98,93	
Sí	3,99	2,27	0,312	7,58	4,49	0,158	184,74	115,01	0,147
HOMA > 3,8									
No	4,75	1,48		9,26	3,35		232,56	87,19	
Sí	4,14	1,81	0,142	9,81	4,92	0,660	252,57	132,12	0,547

Leptina > 13 ng/ml									
No	5,09	2,04		9,43	3,54		233,19	95,39	
Sí	4,56	2,11	0.301	9,35	4,74	0.934	224,33	119,23	0.724
PCRus > 0,3 mg/dl									
No	5,10	2,19		10,20	4,65		253,51	121,04	
Sí	5,12	2,29	0.971	9,51	3,78	0.531	230,91	99,06	0.432
Hb < 13 g/dl									
No	4,35	1,63		8,67	3,77		215,02	90,23	
Sí	4,12	2,75	0.611	7,66	5,07	0.279	176,55	122,39	0.044
PSA > 4 ng/ml									
No	4,45	1,79		9,10	3,99		222,16	101,19	
Sí	4,16	2,32	0.471	7,04	3,92	0.045	168,52	92,28	0.038

TT: testosterona total; TLc: testosterona libre calculada; TB: testosterona biodisponible; DE: desviación estándar; HbA1c: hemoglobina glicosilada; HDL: lipoproteína de alta densidad; Cr: creatinina; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada; PFH: pruebas de función hepática; HOMA: homeostatic model assessment, PCRus: proteína C reactiva ultrasensible; Hb: hemoglobina; PSA: antígeno prostático específico.

Nuestros resultados mostraron que los diabéticos mayores de 65 años presentaban TT, TLc y TB más bajas por RIA, que los más jóvenes. Los valores de TT medidos por este método estaban significativamente disminuidos en pacientes con dislipemia, hipertrigliceridemia y antecedente de neoplasia. Los pacientes con DM de inicio reciente tenían niveles de TL y TB más elevados. La TB estaba disminuida en pacientes con diagnóstico de HTA y con anemia. No se objetivaron cambios en función de la existencia de obesidad, del grado de adiposidad, la resistencia insulínica o la alteración de las pruebas de función hepática. El ingreso no produjo cambios significativos en los niveles hormonales determinados por RIA, aunque bordeaba el límite aceptado de significación estadística para la testosterona biodisponible, que tendía a ser más baja en los pacientes ingresados. El grado de control metabólico tampoco influyó sobre las determinaciones. El deterioro de la función renal, analizada tanto por niveles de creatinina como por TFGe, se asoció de forma consistente y repetitiva con un descenso significativo de TT, TL y TB. Los pacientes con un PSA elevado presentaron niveles disminuidos de TL y TB.

Analizando los pacientes según tuvieran un IMC mayor o menor de 27 kg/m², se apreció que los primeros tenían una TT, una SHBG y una LH inferiores, así como un estradiol más elevado, todos ellos por RIA (tabla 22)

Tabla 22. Estudio comparativo de TT, SHBG, LH y estradiol por RIA según IMC \leq o $>$ 27 kg/m²

IMC (kg/m ²)	TT RIA	SHBG RIA	LH RIA	Estradiol RIA
≤ 27	4,69 \pm 1,86	43,64 \pm 30,68	7,92 \pm 6,09	15,88 \pm 14,77
>27	4,16 \pm 1,80	35,89 \pm 19,33	6,36 \pm 4,96	29,37 \pm 61,40
p	0,032	0,035	0,029	0,026

IMC: índice de masa corporal; TT: testosterona total; RIA: radioinmunoanálisis; SHBG: globulina fijadora de hormonas sexuales; LH: hormona luteinizante

1.2.Resultados determinados por QL

En las tablas 23 y 24 se presentan los resultados expresados como media y desviación estándar del estudio comparativo de los valores de TT, TLc y TB por QL según distintas variables:

Tabla 23. Niveles de testosterona por QL según diversas variables clínicas y antropométricas

	TT (ng/ml)			TLc (ng/dl)			TB (ng/dl)		
	Media	DE	p	Media	DE	p	Media	DE	p
Edad > 65 años									
No	3,35	1,22		6,78	2,33		167,15	58,44	
Sí	3,49	1,45	0,422	6,27	2,31	0,166	150,17	55,16	0,048
Fumador									
No	3,53	1,56		6,85	2,75		167,42	68,11	
Sí	3,35	1,10		7,05	2,22		171,28	57,86	
Ex fumador	3,41	1,34	0,799	6,34	2,24	0,227	154,78	54,16	0,258
Bebedor									
No	3,41	1,34		6,61	2,38		160,59	58,65	
Sí	3,31	1,12		6,66	1,87		165,64	43,58	
Ex bebedor	3,53	1,43	0,779	6,35	2,49	0,856	155,24	64,03	0,821
DM < 1 año evolución									
No	3,45	1,32		6,55	2,91		159,77	54,91	
Sí	3,26	1,38	0,437	6,73	2,22	0,720	163,88	71,99	0,739
IMC \geq 30 kg/m²									
No	3,62	1,40		6,66	2,35		160,49	59,62	
Sí	3,20	1,21	0,015	6,49	2,32	0,629	160,30	55,84	0,983
CC \geq 102 cm									
No	3,72	1,42		6,89	2,13		166,16	53,58	
Sí	3,23	1,18	0,007	6,44	2,33	0,212	159,89	58,34	0,493
MG \geq 25%									
No	3,72	1,51		6,29	2,18		146,88	55,85	
Sí	3,24	1,18	0,043	6,44	2,23	0,763	156,24	54,08	0,449
ADOS									
No	3,33	1,57		6,49	2,99		151,45	70,38	
Sí	3,44	1,26	0,656	6,60	2,16	0,844	162,54	54,19	0,322

Insulina									
No	3,40	1,25		6,42	2,15		160,50	54,04	
Sí	3,43	1,38	0,838	6,70	2,47	0,423	160,32	60,52	0,985
IECA o ARA 2									
No	3,44	1,26		6,88	2,19		169,29	56,65	
Sí	3,40	1,36	0,824	6,44	2,39	0,253	156,29	57,81	0,171
T. Psiquiátrico									
No	3,45	1,31		6,62	2,21		161,05	54,74	
Sí	3,24	1,35	0,370	6,35	2,99	0,678	156,57	73,38	0,772
Estatina									
No	3,54	1,46		6,77	2,49		165,05	61,31	
Sí	3,32	1,20	0,210	6,44	2,22	0,367	157,33	55,11	0,392
HTA									
No	3,66	1,32		7,11	2,30		176,30	58,58	
Sí	3,33	1,32	0,096	6,38	2,32	0,071	154,55	56,35	0,028
Dislipemia									
No	3,80	1,44		7,29	2,27		175,63	56,68	
Sí	3,32	1,28	0,023	6,42	2,32	0,063	157,16	57,47	0,111
Hipercolesterolemia									
No	3,76	1,47		7,11	2,31		173,27	58,36	
Sí	3,26	1,23	0,008	6,39	2,31	0,080	155,94	56,89	0,085
Hipertrigliceridemia									
No	3,53	1,27		6,72	2,26		163,16	55,29	
Sí	3,24	1,39	0,106	6,37	2,44	0,348	156,32	61,05	0,448
Neoplasia									
No	3,45	1,29		6,64	2,30		162,30	57,21	
Sí	2,97	1,54	0,095	5,89	2,67	0,207	139,36	60,72	0,121
I. Cardíaca									
No	3,43	1,31		6,57	2,27		161,04	56,30	
Sí	3,11	1,51	0,395	6,72	3,30	0,844	150,10	78,74	0,562
Ingresado									
No	3,47	1,29		6,68	2,18		164,26	53,97	
Sí	3,11	1,50	0,127	5,95	3,09	0,158	136,77	73,21	0,030

TT: testosterona total; Tlc: testosterona libre calculada; TB: testosterona biodisponible; DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; CC: circunferencia de cintura; MG: masa grasa; ADOS: antidiabéticos orales; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ARA 2: antagonista de los receptores de angiotensina II; T. Psiquiátrico: tratamiento psiquiátrico; HTA: hipertensión arterial; I. Cardíaca: insuficiencia cardíaca.

Tabla 24. Niveles de testosterona por QL según diversas variables analíticas

	TT (ng/ml)			Tlc (ng/dl)			TB (ng/dl)		
	Media	DE	p	Media	DE	p	Media	DE	p
HbA1C > 7%									
No	3,57	1,33		6,52	2,24		160,75	54,57	
Sí	3,28	1,31	0,093	6,63	2,42	0,752	160,07	60,57	0,938
Colesterol > 200 mg/dl									
No	3,49	1,31		6,70	2,28		163,94	56,52	
Sí	3,07	1,34	0,070	6,04	2,52	0,153	145,01	60,59	0,094
Triglicéridos > 150 mg/dl									
No	3,57	1,26		6,79	2,22		165,85	54,64	
Sí	3,07	1,35	0,006	6,07	2,43	0,048	147,85	60,19	0,047

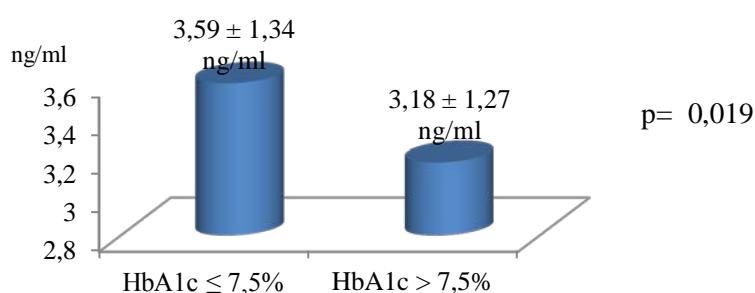
HDL < 40 mg/dl									
No	3,53	1,23		6,39	2,10		156,06	52,65	
Sí	3,30	1,43	0,199	6,97	2,57	0,110	169,79	62,78	0,130
Cr > 1,2 mg/dl									
No	3,44	1,28		6,62	2,18		163,98	54,08	
Sí	3,34	1,45	0,640	6,44	2,73	0,699	150,19	66,22	0,210
Macroalbuminuria (>300 mg/24h)									
No	3,35	1,29		6,53	2,29		161,39	57,19	
Sí	3,79	1,52	0,101	6,77	2,63	0,654	152,29	61,10	0,483
TFGe < 60 ml/min/1,73 m²									
No	3,44	1,29		6,62	2,23		164,06	55,66	
Sí	3,32	1,44	0,542	6,46	2,61	0,700	149,51	62,45	0,153
Alteración PFH									
No	3,45	1,33		6,63	2,35		162,20	57,94	
Sí	3,27	1,34	0,490	6,37	2,31	0,607	152,88	57,77	0,451
HOMA > 3,8									
No	3,45	1,09		6,58	2,45		163,80	58,94	
Sí	2,73	1,03	0,016	6,34	1,62	0,791	161,11	43,90	0,901
Leptina > 13 ng/ml									
No	3,71	1,45		6,81	2,20		166,16	56,92	
Sí	3,36	1,22	0,196	6,86	2,57	0,928	163,53	58,18	0,857
PCRus > 0,3 mg/dl									
No	3,62	1,20		7,14	2,06		174,86	52,5	
Sí	3,27	1,45	0,168	5,95	2,46	0,042	141,22	53,56	0,016
Hb < 13 g/dl									
No	3,44	1,23		6,68	2,30		164,67	56,70	
Sí	3,31	1,71	0,596	6,09	2,46	0,217	139,49	58,41	0,032
PSA > 4 ng/ml									
No	3,37	1,26		6,58	2,41		159,26	58,61	
Sí	3,65	1,81	0,390	6,68	1,54	0,895	160,97	42,50	0,922

TT: testosterona total; TLc: testosterona libre calculada; TB: testosterona biodisponible; DE: desviación estándar; HbA1c: hemoglobina glicosilada; HDL: lipoproteína de alta densidad; Cr: creatinina; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada; PFH: pruebas de función hepática; HOMA: homeostatic model assessment, PCRus: proteína C reactiva ultrasensible; Hb: hemoglobina; PSA: antígeno prostático específico.

Nuestros resultados mostraron que, en el caso de las determinaciones hormonales por QL, los valores de TT estaban significativamente disminuidos en pacientes con obesidad, tanto al considerar el IMC como el perímetro de cintura y el exceso de masa grasa corporal, y con resistencia insulínica; también en pacientes con dislipemia y con hipercolesterolemia diagnosticadas. Los diabéticos con TG > 150 mg/dl presentaron concentraciones más bajas de TT, TLc y TB. Los valores de TB, de manera similar a lo observado midiendo la testosterona por RIA, estaban descendidos en varones hipertensos y con anemia; también en pacientes ingresados, y en personas ancianas (> 65 años). Los pacientes con PCRus elevada presentaron niveles descendidos de TL y TB. No se encontró relación con la HbA1c, la función renal ni las pruebas hepáticas.

Cuando la muestra fue dividida en función de que presentaran valores de HbA1c $\leq 7,5\%$ o $> 7,5\%$ se encontraron diferencias significativas en los niveles medios de TT por QL (figura 24); aquellos pacientes que tenían mejor control metabólico (HbA1c $\leq 7,5\%$) presentaban niveles más elevados de TT. Además, los pacientes con HbA1c $> 7,5\%$ presentaban niveles más altos de FSH tanto por RIA (10,12 vs 8,1 mU/ml; p 0,045) como por QL (9,2 vs 7,4 mU/ml; p 0,049), que aquellos con HbA1c inferior.

Figura 24. Niveles de TT por QL en función del control glucémico (HbA1c $\leq 7,5\%$)



Los resultados se expresan como media \pm DE. HbA1c: hemoglobina glicosilada.

Por otro lado, los pacientes con MG $> 25\%$, mostraron niveles más elevados de FSH (9,88 vs 6,11 mU/ml; p $< 0,001$) y de LH (7,45 vs 6,13 mU/ml; p= 0,046), ambos por QL, que los pacientes con porcentaje de MG inferior al 25%. Los varones con anemia (Hb < 13 g/dl) también presentaban diferencias en la LH y la prolactina, por ambos métodos (tabla 25)

Tabla 25. LH y prolactina en función de la existencia de anemia

	Anemia	Media	DE	p
LH RIA (mU/ml)	no	6,35	4,03	0,047
	si	9,52	9,63	
LH QL (mU/ml)	no	6,34	3,86	0,036
	si	8,39	5,89	
PRL RIA (ng/ml)	no	6,41	3,55	0,002
	si	8,64	3,99	
PRL QL (ng/ml)	no	10,03	6,23	0,046
	si	12,68	6,72	

DE: desviación estándar; LH: hormona luteinizante; PRL: prolactina; RIA: radioinmunoanálisis; QL: quimioluminiscencia.

Sin embargo, no se observaron diferencias en cuanto a FSH y DHEAS. Las diferencias en la TL medida por RIA bordearon la significación estadística, siendo más baja en aquellos con anemia (7,13 pg/ml vs 8,42 pg/ml; (p= 0,061)).

2.SHBG y Estradiol

2.1.Resultados por RIA

En las tabla 26 y 27 se presentan los resultados expresados como media y desviación estándar del estudio comparativo de los valores en plasma de SHBG y estradiol por RIA en función de las mismas variables incluidas en el apartado anterior.

Tabla 26. Niveles de SHBG y estradiol por RIA, según diversas variables clínicas y antropométricas

	SHBG (nmol/l)			ESTRADIOL (pg/ml)		
	Media	DE	p	Media	DE	p
Edad > 65 años						
No	33,41	19,94		27,49	56,48	
Sí	44,16	25,53	0,001	22,48	46,42	0,534
Fumador						
No	46,43	36,23		19,72	33,27	
Sí	32,24	17,07		16,51	13,45	
Ex fumador	37,44	19,29	0,024	30,47	64,73	0,301
Bebedor						
No	37,58	23,61		27,58	57,43	
Sí	33,43	15,26		14,57	13,04	
Exbebedor	43,03	24,63	0,305	21,33	40,42	0,569
DM < 1 año evolución						
No	39,19	23,91		25,06	50,84	
Sí	29,27	12,97	0,040	27,25	65,56	0,873
IMC ≥ 30 kg/m²						
No	40,33	25,76		23,41	56,62	
Sí	35,38	19,54	0,127	27,65	46,11	0,599
CC ≥ 102 cm						
No	39,32	21,77		33,81	84,56	
Sí	34,16	17,85	0,087	23,74	45,64	0,458
MG ≥ 25 %						
No	43,50	22,97		29,28	82,11	
Sí	38,45	25,84	0,328	17,70	27,92	0,326
ADOS						
No	38,79	21,88		29,94	60,24	
Sí	37,71	23,34	0,792	24,15	50,22	0,568

	SHBG (nmol/l)			ESTRADIOL (pg/ml)		
	Media	DE	p	Media	DE	p
Insulina						
No	38,66	26,53		29,90	66,12	
Sí	437,33	19,96	0,684	22,21	40,49	0,347
IECA o ARA 2						
No	34,63	20,07		14,51	13,41	
Sí	39,49	24,22	0,159	31,87	64,65	0,009
T. Psiquiátrico						
No	37,90	24,02		24,92	52,93	
Sí	38,00	16,08	0,983	28,22	46,29	0,800
Estatina						
No	37,27	20,89		18,05	19,28	
Sí	38,33	24,37	0,749	30,77	66,82	0,078
HTA						
No	35,66	18,88		14,97	14,10	
Sí	38,78	24,41	0,390	30,02	61,84	0,014
Dislipemia						
No	42,54	22,28		15,04	17,87	
Sí	37,02	23,11	0,208	27,10	55,99	0,279
Hipercolesterolemia						
No	40,42	22,42		18,32	19,05	
Sí	37,05	23,23	0,364	27,67	59,37	0,307
Hipertrigliceridemia						
No	39,43	19,56		17,37	32,33	
Sí	37,72	27,23	0,260	37,22	71,25	0,034
Neoplasia						
No	38,27	23,77		24,92	52,26	
Sí	33,21	14,87	0,364	31,45	55,19	0,690
I. Cardíaca						
No	37,41	20,29		25,56	52,87	
Sí	46,72	52,39	0,193	15,60	14,72	0,675
Ingreso						
No	37,46	20,37		23,54	48,16	
Sí	41,04	37,72	0,460	37,62	75,25	0,413

SHBG: globulina fijadora de hormonas sexuales; DE: desviación estándar; DM: diabetes mellitus; IMC: índice de masa corporal; CC: circunferencia de cintura; MG: masa grasa; ADOS: antidiabéticos orales; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ARA 2: antagonista de los receptores de angiotensina II; T. Psiquiátrico: tratamiento psiquiátrico; HTA: hipertensión arterial; I. Cardíaca: insuficiencia cardíaca. Test estadístico utilizado para las variables fumador y bebedor fue el ANOVA de un factor. El análisis poshoc (test de Tukey), encontró diferencias entre fumador y no fumador ($p= 0,019$).

Tabla 27. Niveles de SHBG y estradiol por RIA según diversas variables analíticas

	SHBG (nmol/l)			ESTRADIOL (pg/ml)		
	Media	DE	p	Media	DE	p
HbA1C > 7%						
No	42,79	26,51		28,15	58,56	
Sí	33,27	18,05	0,003	22,06	44,13	0,447
Colesterol > 200 mg/dl						
No	38,94	23,94		28,20	58,82	
Sí	33,61	18,27	0,195	15,97	16,97	0,191
Triglicéridos > 150 mg/dl						
No	39,25	19,26		19,84	35,55	
Sí	35,23	29,01	0,242	36,13	74,36	0,122
HDL < 40 mg/dl						
No	40,87	20,95		15,81	21,13	
Sí	33,68	25,70	0,033	37,28	72,82	0,023
Cr > 1,2 mg/dl						
No	37,11	20,80		23,27	51,66	
Sí	40,46	28,70	0,368	32,03	53,97	0,359
Macroalbuminuria (>300 mg/24h)						
No	37,09	23,17		22,63	46,02	
Sí	44,04	21,97	0,146	47,63	86,93	0,233
TFGe < 60 ml/min/1,73 m²						
No	38,03	24,41		23,22	51,08	
Sí	37,55	18,17	0,899	32,94	56,11	0,322
Alteración PFH						
No	38,18	23,01		25,45	52,87	
Sí	36,84	23,79	0,764	25,70	53,18	0,982
HOMA > 3,8						
No	33,85	13,49		23,82	46,71	
Sí	28,40	17,04	0,256	29,22	36,59	0,674
Leptina > 13 ng/ml						
No	41,51	23,26		17,66	30,69	
Sí	36,39	16,52	0,337	23,00	27,43	0,533
PCRus > 0,3 mg/dl						
No	36,61	18,49		15,89	32,58	
Sí	47,11	36,83	0,134	30,58	64,91	0,312
Hb < 13 g/dl						
No	36,21	18,36		25,63	54,45	
Sí	46,41	37,92	0,134	24,60	37,16	0,935
PSA > 4 ng/ml						
No	35,57	18,37		21,17	35,62	
Sí	43,71	24,92	0,097	45,06	110,36	0,388

SHBG: globulina fijadora de hormonas sexuales; DE: desviación estándar; HbA1c: hemoglobina glicosilada; HDL: lipoproteína de alta densidad; Cr: creatinina; TFGGe: tasa de filtrado glomerular estimada; PFH: pruebas de función hepática; HOMA: homeostatic model assessment, PCRus: proteína C reactiva ultrasensible; Hb: hemoglobina; PSA: antígeno prostático específico.

En las determinaciones por RIA, los valores de SHBG estaban significativamente elevados en los pacientes de más edad, en no fumadores y en DM de más de un año de evolución. Sin embargo, estaban reducidos si la DM presentaba un deficiente control metabólico y cuando el colesterol HDL era inferior a 40 mg/dl. La concentración plasmática de estradiol era significativamente mayor en pacientes hipertensos, en los tratados con IECA o ARA 2 y en varones con colesterol HDL disminuido y con hipertrigliceridemia. No se objetivaron diferencias en los niveles de SHBG y estradiol en función del ingreso hospitalario.

2.2.Resultados por QL

En las tablas 28 y 29 se presentan los resultados expresados como media y desviación estándar del estudio comparativo de los valores en plasma de SHBG y estradiol por QL, en función de las mismas variables incluidas en el apartado anterior

Tabla 28. Niveles de SHBG y estradiol por QL según diversas variables clínicas y antropométricas

	SHBG (nmol/l)			ESTRADIOL (pg/ml)		
	Media	DE	p	Media	DE	p
Edad ≥ 65 años						
No	29,46	11,17		29,96	12,74	
Sí	41,48	13,10	0,003	28,88	11,45	0,616
Fumador						
No	37,18	14,81		28,63	12,66	
Sí	35,40	13,35		29,09	9,91	
Ex fumador	36,37	13,69	0,956	29,90	12,85	0,891
Bebedor						
No	36,95	15,01		29,49	12,54	
Sí	28,74	8,33		28,27	9,83	
Ex bebedor	37,99	12,36	0,412	30,53	12,82	0,835
DM < 1 año evolución						
No	37,00	13,85		29,54	12,03	
Sí	31,32	11,29	0,386	29,49	13,23	0,986
IMC ≥ 30 kg/m²						
No	42,62	13,06		28,48	11,47	
Sí	30,04	11,14	0,002	30,60	11,93	0,314
CC ≥ 102 cm						
No	39,77	12,61		27,91	11,67	
Sí	34,78	13,92	0,277	30,36	12,55	0,279
MG ≥ 25%						
No	43,95	16,21		28,21	10,94	
Sí	32,25	11,96	0,031	27,20	10,87	0,677

	SHBG (nmol/l)			ESTRADIOL (pg/ml)		
	Media	DE	p	Media	DE	p
ADOS						
No	41,44	12,92		33,67	17,52	
Sí	34,51	13,54	0,148	28,45	10,23	0,140
Insulina						
No	34,07	15,87		28,34	11,93	
Sí	38,37	11,07	0,311	30,46	12,43	0,321
IECA o ARA 2						
No	39,04	10,34		26,35	11,03	
Sí	35,24	14,69	0,419	30,92	12,50	0,045
T.Psiquiátrico						
No	35,54	13,56		29,28	12,09	
Si	40,24	14,01	0,410	30,70	12,99	0,607
Estatina						
No	34,48	14,92		29,37	10,40	
Sí	38,17	12,17	0,384	29,77	14,55	0,860
HTA						
No	36,57	10,68		25,01	10,92	
Sí	36,26	14,41	0,553	30,72	12,30	0,027
Dislipemia						
No	35,15	13,34		28,83	11,11	
Sí	40,64	14,33	0,287	32,64	16,13	0,271
Hipercolesterolemia						
No	34,79	14,56		28,43	10,56	
Sí	38,37	12,25	0,405	32,25	15,38	0,161
Hipertrigliceridemia						
No	32,75	11,73		27,92	11,44	
Sí	38,76	14,42	0,162	30,68	12,68	0,196
Neoplasia						
No	46,16	18,75		25,09	12,07	
Sí	34,99	12,47	0,084	30,17	12,15	0,109
I. Cardíaca						
No	29,50	16,55		33,43	11,87	
Sí	36,67	13,57	0,473	29,25	12,24	0,323
Ingresado						
No	36,63	13,44		29,34	14,05	
Sí	36,27	13,79	0,950	29,57	11,87	0,934

SHBG: globulina fijadora de hormonas sexuales; DE: desviación estándar; DM: diabetes mellitus; IMC: índice de masa corporal; CC: circunferencia de cintura; MG: masa grasa; ADOS: antidiabéticos orales; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ARA 2: antagonista de los receptores de angiotensina II; T. Psiquiátrico: tratamiento psiquiátrico; HTA: hipertensión arterial; I. Cardíaca: insuficiencia cardíaca.

Tabla 29. Niveles de SHBG y estradiol por QL según diversas variables analíticas:

	SHBG (nmol/l)			ESTRADIOL (pg/ml)		
	Media	DE	p	Media	DE	p
HbA1c > 7%						
No	36,87	12,71		30,38	12,47	
Sí	35,88	14,52	0,818	28,91	12,07	0,491
Colesterol > 200 mg/dl						
No	36,38	13,88		30,93	12,33	
Sí	35,80	11,88	0,936	21,92	8,26	0,002
Triglicéridos > 150 mg/dl						
No	38,77	14,09		30,78	12,67	
Sí	31,92	11,76	0,119	27,17	11,18	0,100
HDL < 40 mg/dl						
No	37,25	12,73		27,02	10,97	
Sí	33,61	13,94	0,390	31,74	13,29	0,029
Cr > 1,2 mg/dl						
No	35,32	12,64		28,78	12,26	
Sí	39,16	16,25	0,428	31,53	12,08	0,263
Macroalbuminuria (>300 mg/24 h)						
No	41,04	11,63		34,82	11,58	
Sí	35,54	13,86	0,364	27,95	10,97	0,012
TFGe < 60 ml/min/1,73 m²						
No	42,81	13,97		31,55	10,96	
Sí	34,56	13,12	0,107	28,98	12,52	0,317
Alteración PFH						
No	31,05	8,69		34,56	11,78	
Sí	36,59	13,79	0,580	28,61	12,00	0,048
HOMA > 3,8						
No	30,31	12,45		26,90	6,64	
Sí	32,49	19,16	0,782	28,56	14,50	0,668
Leptina > 13 ng/ml						
No	35,17	16,65		26,85	11,55	
Sí	35,54	11,42	0,947	29,64	14,87	0,382
PCRus > 0,3 mg/dl						
No	37,10	14,83		23,08	7,89	
Sí	33,88	12,69	0,491	33,12	15,85	0,003
Hb < 13 g/dl						
No	35,46	13,85		28,52	11,98	
Sí	39,97	12,47	0,405	33,24	12,56	0,065
PSA > 4 ng/ml						
No	32,46	13,68		30,13	12,51	
Sí	40,57	16,43	0,222	26,12	12,87	0,264

SHBG: globulina fijadora de hormonas sexuales; DE: desviación estándar; HbA1c: hemoglobina glicosilada; HDL: lipoproteína de alta densidad; Cr: creatinina; TFGGe: tasa de filtrado glomerular estimada; PFH: pruebas de función hepática; HOMA: homeostatic model assessment, PCRus: proteína C reactiva ultrasensible; Hb: hemoglobina; PSA: antígeno prostático específico.

De manera similar a lo observado con las mediciones por RIA, los valores de SHBG estaban significativamente más elevados en los pacientes de más edad. Sin embargo, en este caso, los valores de SHBG estaban reducidos en los obesos, tanto al considerar el IMC como el porcentaje de grasa corporal. La concentración plasmática de estradiol también era significativamente mayor en pacientes hipertensos, en los tratados con IECA o ARA 2 y en los que tenían HDL colesterol < 40, al igual que lo observado cuando se midieron por RIA. Además, en este caso, también estaba elevado en los que presentaban cifras altas de PCRus. Los pacientes con colesterol elevado, macroalbuminuria y alteración de las PFH en la analítica, presentaban estradiol más bajo. Tampoco se observaron diferencias en los niveles de SHBG y estradiol por QL en función del ingreso hospitalario.

Al dividir la muestra según existiese o no obesidad ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) también se encontraron diferencias en los niveles de LH y prolactina por QL (tabla 30), estando ambas más bajas en los diabéticos con obesidad

Tabla 30. LH y prolactina por QL en función de la obesidad

IMC (kg/m^2)	LH (mU/ml)	Prolactina (ng/ml)
<30	7,39 ± 5,05	11,78 ± 7,77
≥30	5,99 ± 3,35	9,45 ± 4,42
p	0,012	0,034

Los resultados se expresan como media ± DE. IMC: índice de masa corporal; LH: hormona luteinizante.

Por otro lado, en pacientes hipertensos se observaron valores de FSH (8,8 mU/ml vs 7,1 mU/ml; $p=0,046$) y de LH (7,2 mU/ml vs 5,3 mU/ml; $p < 0,001$) más elevadas por QL que en los normotensos.

F. INFLUENCIA DEL HIPOGONADISMO EN PARÁMETROS CLÍNICOS, ANTROPOMÉTRICOS Y ANALÍTICOS EN PACIENTES DIABÉTICOS

En la tabla 31 se presentan los resultados más significativos expresados como media y desviación estándar del estudio comparativo de distintas variables según si los pacientes presentaban no hipogonadismo, definido como dos determinaciones de TT por debajo del umbral y clínica compatible.

Tabla 31. Media y desviación estándar de diversas variables en función de si los pacientes presentaban o no hipogonadismo

	Media	DE	p
TT ≤ 2,3 ng/ml			
Edad (años)			
No hipogonadismo	62,33	11,07	
Sí hipogonadismo	68,80	10,67	0,031
Glucosa (mg/dl)			
No hipogonadismo	141,93	51,69	
Sí hipogonadismo	175,43	77,91	0,028
HbA1c (%)			
No hipogonadismo	7,80	1,91	
Sí hipogonadismo	9,18	2,76	0,014
TFGe (ml/min/1,73 m²)			
No hipogonadismo	79,24	27,20	
Sí hipogonadismo	62,23	24,39	0,025
Hemoglobina (g/dl)			
No hipogonadismo	14,66	1,68	
Sí hipogonadismo	13,15	1,87	0,002
PCRus (mg/dl)			
No hipogonadismo	0,44	0,80	
Sí hipogonadismo	1,02	1,09	0,061
Leptina (ng/ml)			
No hipogonadismo	12,58	14,38	
Sí hipogonadismo	25,90	19,71	0,071
TT ≤ 3 ng/ml			
Edad (años)			
No hipogonadismo	62,21	11,40	
Sí hipogonadismo	66,77	9,21	0,038
CC (cm)			
No hipogonadismo	103,32	11,38	
Sí hipogonadismo	109,04	9,92	0,015
MG (%)			
No hipogonadismo	27,38	6,47	
Sí hipogonadismo	31,17	4,97	0,059
Glucosa (mg/dl)			
No hipogonadismo	141,01	51,71	
Sí hipogonadismo	163,32	63,82	0,038
HbA1c (%)			
No hipogonadismo	7,74	1,92	
Sí hipogonadismo	8,77	2,22	0,009
Triglicéridos (mg/dl)			
No hipogonadismo	148,23	132,20	
Sí hipogonadismo	195,23	140,10	0,061
TFGe (ml/min/1,73 m²)			
No hipogonadismo	79,46	26,65	
Sí hipogonadismo	70,01	28,75	0,065

	Media	DE	p
TT ≤ 3,4 ng/ml			
IMC (kg/m²)			
No hipogonadismo	30,13	4,54	
Sí hipogonadismo	31,58	4,11	0,049
CC (cm)			
No hipogonadismo	103,14	11,59	
Sí hipogonadismo	108,23	9,48	0,016
MG (%)			
No hipogonadismo	27,22	6,52	
Sí hipogonadismo	30,73	5,10	0,049
Glucosa (mg/dl)			
No hipogonadismo	140,45	51,51	
Sí hipogonadismo	160,23	61,94	0,043
HbA1c (%)			
No hipogonadismo	7,74	1,88	
Sí hipogonadismo	8,54	2,33	0,026
Triglicéridos (mg/dl)			
No hipogonadismo	143,21	132,11	
Sí hipogonadismo	201,73	133,98	0,015
HDL colesterol (mg/dl)			
No hipogonadismo	43,36	11,16	
Sí hipogonadismo	39,65	12,03	0,065
TFGe (ml/min/1,73 m²)			
No hipogonadismo	80,12	26,89	
Sí hipogonadismo	69,90	27,02	0,036

TT: testosterona total; DE: desviación estándar; HbA1c: hemoglobina glicosilada; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada; CC: circunferencia de cintura; MG: masa grasa; IMC: índice de masa corporal; HDL: lipoproteína de alta densidad

Se dividieron los pacientes según si presentaban $TLC \leq$ o $> 6,5$ ng/dl y $TB \leq$ o > 150 ng/dl, observándose mayor circunferencia de cintura (figura 25), menor TFGe (figura 26) y menor hemoglobina (figura 27) en los que tenían baja la TLC, y mayor circunferencia de cintura (figura 25) y menor hemoglobina (figura 27) en los que presentaban descenso de TB.

Figura 25. Circunferencia de cintura según niveles de TLc y TB por QL

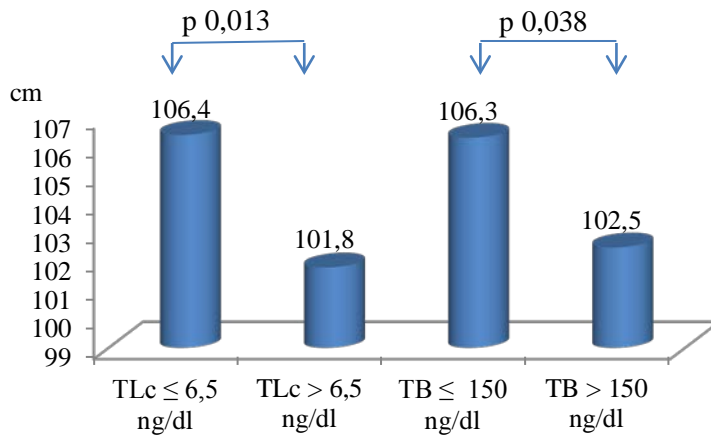


Figura 26. TFGe según niveles de TLc y TB (dos determinaciones y clínica compatible)

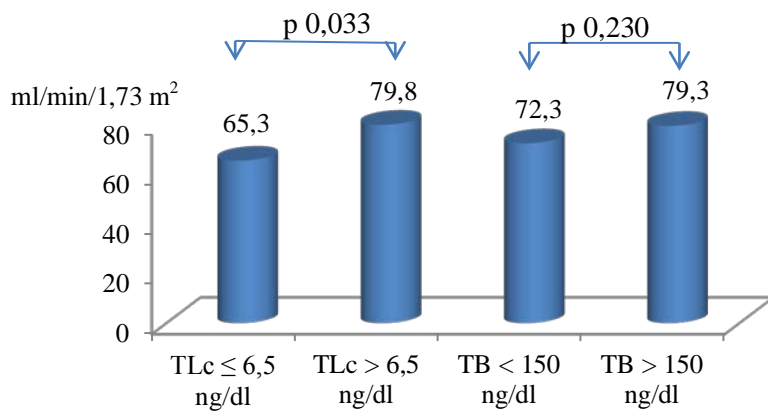
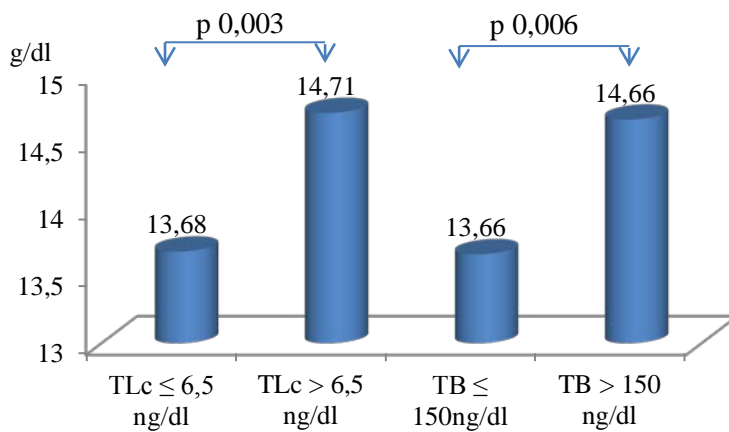


Figura 27. Hemoglobina según niveles de TLc y TB (dos determinaciones y clínica compatible)



Utilizando diversos umbrales para el diagnóstico de hipogonadismo, los pacientes tenían edad, parámetros de control glucémico, índices de exceso de adiposidad y TG significativamente más elevados que los eugonádicos. Por el contrario, tenían tasas directas o indirectas (Hb) de función renal más deterioradas que los eugonádicos.

G. INFLUENCIA DE LAS COMPLICACIONES CRÓNICAS DE LA DIABETES SOBRE EL PERFIL DE ESTEROIDES SEXUALES EN DIABÉTICOS

1. Resultados determinados por RIA

En las tablas 32 y 33 se presentan los resultados expresados como media y desviación estándar del estudio comparativo de los valores de TT, TLc, TB, SHBG y estradiol por RIA, según la presencia de distintas complicaciones crónicas de la diabetes.

Tabla 32. Niveles de Testosterona total, libre calculada y biodisponible calculada por RIA según la existencia de complicaciones crónicas de la diabetes

	TT (ng/ml)			TLc (ng/dl)			TB (ng/dl)		
	Media	DE	p	Media	DE	p	Media	DE	p
Retinopatía									
No	4,27	1,81		8,59	4,15		212,34	105,49	
Fondo	4,42	1,61		8,10	3,35		196,12	81,72	
Proliferativa	4,88	2,19	0,326	8,58	3,91	0,844	201,62	96,62	0,710
Neuropatía									
No	4,29	1,83		8,51	4,10		209,46	103,58	
Sí	4,46	1,84	0,661	8,23	3,45	0,763	196,48	86,23	0,581
Nefropatía albuminúrica									
No	4,24	1,74		8,52	4,21		213,12	108,68	
Sí	4,41	1,95	0,482	8,43	3,82	0,874	202,48	93,56	0,461
Macroangiopatía									
No	4,32	1,75		8,70	4,10		215,43	104,22	
Sí	4,30	1,99	0,933	8,14	3,89	0,346	196,37	96,74	0,201
C. Isquémica									
No	4,39	1,82		8,69	4,00		213,09	101,44	
Sí	3,96	1,84	0,136	7,74	4,08	0,174	190,73	102,31	0,210
Isquemia mmiis									
No	4,27	1,72		8,58	3,95		212,35	100,37	
Sí	4,49	2,22	0,443	8,23	4,30	0,602	196,06	106,38	0,337
ACV									
No	4,31	1,77		8,49	4,04		208,52	102,41	
Sí	4,42	2,79	0,835	8,64	3,87	0,914	209,79	92,05	0,971

TT: testosterona total; TLc: testosterona libre calculada; TB: testosterona biodisponible; DE: desviación estándar; C. Isquémica: cardiopatía isquémica; mmiis: miembros inferiores; ACV: accidente cerebrovascular.

Tabla 33. Niveles de SHBG y estradiol por RIA según la existencia de complicaciones crónicas de la diabetes

	SHBG (nmol/l)			ESTRADIOL (pg/ml)		
	Media	DE	p	Media	DE	p
Retinopatía						
No	36,56	22,98		26,78	57,14	
Fondo	43,15	24,17		15,71	20,64	
Proliferativa	46,47	21,29	0,124	29,47	46,67	0,576
Neuropatía						
No	37,42	23,02		26,39	54,87	
Sí	42,28	23,61	0,362	16,26	18,41	0,426
Nefropatía albuminúrica						
No	37,07	23,95		19,03	25,85	
Sí	39,12	21,97	0,530	33,06	72,24	0,110
Macroangiopatía						
No	35,44	19,92		24,27	53,98	
Sí	42,33	27,29	0,040	27,55	48,16	0,706
Cardiopatía isquémica						
No	37,46	21,08		25,92	54,94	
Sí	39,71	29,70	0,579	21,25	30,47	0,685
Isquemia mmiis						
No	35,53	19,07		24,19	51,94	
Sí	45,83	31,89	0,040	29,46	53,58	0,596
ACV						
No	37,31	22,38		25,72	53,19	
Sí	51,00	33,04	0,081	14,71	9,05	0,586

SHBG: globulina fijadora de hormonas sexuales; DE: desviación estándar; C. Isquémica: cardiopatía isquémica; mmiis: miembros inferiores; ACV: accidente cerebrovascular.

Las concentraciones de las tres fracciones de testosterona fueron similares en presencia o ausencia de diagnóstico de retinopatía, neuropatía, nefropatía albuminúrica, afectación macroangiopática, cardiopatía isquémica, isquemia arterial periférica o ACV. La existencia de una enfermedad macroangiopática y la isquemia arterial periférica estaban asociadas con un aumento de las concentraciones de SHBG.

2. Resultados determinados por QL:

En las tablas 34 y 35 se presentan los resultados expresados como media y desviación estándar del estudio comparativo de los valores de TT, TLc, TB, SHBG y estradiol por QL según la presencia de distintas complicaciones crónicas de la diabetes.

Tabla 34. Niveles de testosterona total, libre calculada y biodisponible calculada por QL según la existencia de complicaciones crónicas de la diabetes.

	TT (ng/ml)			TLc (ng/dl)			TB (ng/dl)		
	Media	DE	p	Media	DE	p	Media	DE	p
Retinopatía									
No	3,34	1,26		6,54	2,32		161,30	58,54	
Fondo	3,71	1,42		6,94	2,33		165,45	57,60	
Proliferativa	3,67	1,67	0,250	6,35	2,58	0,693	147,49	54,52	0,607
Neuropatía									
No	3,40	1,32		6,60	2,35		161,57	58,03	
Sí	3,56	1,43	0,562	6,36	2,30	0,671	149,99	56,04	0,423
Nefropatía albuminúrica									
No	3,32	1,17		6,54	2,42		163,14	60,93	
Sí	3,56	1,51	0,199	6,62	2,25	0,817	158,28	54,06	0,587
Macroangiopatía									
No	3,37	1,33		6,63	2,43		163,80	60,29	
Sí	3,49	1,32	0,485	6,48	2,17	0,689	154,85	52,90	0,326
C. Isquémica									
No	3,47	1,36		6,73	2,39		163,90	58,86	
Sí	3,21	1,15	0,226	5,99	1,98	0,091	147,27	51,26	0,124
Isquemia mmiis									
No	3,37	1,29		6,62	2,34		163,16	58,52	
Sí	3,57	1,43	0,320	6,44	2,32	0,675	151,93	54,50	0,274
ACV									
No	3,39	1,30		6,56	2,34		160,09	58,15	
Sí	3,93	1,86	0,261	6,93	2,02	0,678	167,64	45,58	0,735

TT: testosterona total; TLc: testosterona libre calculada; TB: testosterona biodisponible; DE: desviación estándar; C. Isquémica: cardiopatía isquémica; mmiis: miembros inferiores; ACV: accidente cerebrovascular.

Tabla 35. Niveles de SHBG y estradiol por QL según la existencia de complicaciones crónicas de la diabetes

	SHBG (nmol/l)			ESTRADIOL (pg/ml)		
	Media	DE	p	Media	DE	p
Retinopatía						
No	36,72	13,55		30,05	12,67	
Fondo	30,27	15,51		28,99	9,79	
Proliferativa	37,87	16,07	0,664	29,31	8,37	0,940
Neuropatía						
No	35,67	13,23		29,40	12,47	
Sí	44,85	18,30	0,264	30,79	10,73	0,672
Nefropatía albuminúrica						
No	34,09	11,96		26,38	11,20	
Sí	40,35	15,71	0,155	32,78	10,17	0,001

	SHBG (nmol/l)			ESTRADIOL (pg/ml)		
	Media	DE	p	Media	DE	p
Macroangiopatía						
No	32,44	12,78		29,44	13,71	
Sí	42,64	12,75	0.016	29,66	9,84	0.915
Cardiopatía isquémica						
No	34,99	13,15		29,41	12,92	
Sí	44,35	14,48	0.119	29,95	9,63	0.829
Isquemia mmiis						
No	34,31	13,78		29,69	12,87	
Sí	42,01	11,74	0.107	29,06	10,09	0.799
ACV						
No	36,33			29,41	12,30	
Sí	36,10	13,74	0.987	35,31	5,33	0.409

SHBG: globulina fijadora de hormonas sexuales; DE: desviación estándar; C. Isquémica: cardiopatía isquémica; mmiis: miembros inferiores; ACV: accidente cerebrovascular.

Reproduciendo los resultados obtenidos por RIA, las determinaciones de las tres fracciones de testosterona realizadas por quimioluminiscencia fueron similares en presencia o ausencia de un diagnóstico de retinopatía, neuropatía, nefropatía albuminúrica, afectación macroangiopática, cardiopatía isquémica, isquemia arterial periférica o ACV. Al igual que en las mediciones por RIA, la existencia de una enfermedad macroangiopática estaba asociada con un aumento de las concentraciones de SHBG. Los pacientes con nefropatía albuminúrica tuvieron valores más elevados de estradiol que en su ausencia.

La presencia o ausencia de macroangiopatía se asociaba con diferencias en la LH medida por RIA y QL y en la FSH medida por QL (tabla 36), encontrándose ambas más elevadas en los diabéticos con afectación macroangiopática.

La presencia de cardiopatía isquémica (n=59) se asociaba con diferencias en las concentraciones de FSH y LH, medidas por ambos métodos, y TLd por RIA (tabla 37). Se observaron valores de FSH y LH, por ambos métodos, más elevadas en los varones con antecedente de cardiopatía isquémica. La testosterona libre medida por RIA fue inferior en este grupo de pacientes.

Tabla 36. FSH y LH según la existencia de macroangiopatía

	Macroangiopatía	Media	DE	p
LH RIA (mU/ml)	no	5,98	3,73	0,003
	sí	8,58	7,45	
LH QL (mU/ml)	no	5,89	3,36	0,001
	sí	7,97	5,34	
FSH RIA (mU/ml)	no	8,59	6,63	0,119
	sí	10,69	11,50	
FSH QL (mU/ml)	no	7,33	5,85	0,006
	sí	10,15	8,47	

DE: desviación estándar; LH: hormona luteinizante; FSH: hormona folículoestimulante; RIA: radioinmunoanálisis; QL: quimioluminiscencia.

Tabla 37. FSH, LH y TLd según la presencia de cardiopatía isquémica

	Cardiopatía isquémica	Media	DE	p
LH RIA (mU/ml)	no	6,25	3,81	0,024
	sí	9,42	9,28	
LH QL (mU/ml)	no	6,14	3,55	0,004
	sí	8,87	6,14	
FSH RIA (mU/ml)	no	8,55	6,76	0,048
	sí	12,55	13,69	
FSH QL (mU/ml)	no	7,63	6,09	0,010
	sí	11,46	9,57	
TLd RIA (pg/ml)	no	8,49	4,23	0,049
	sí	7,26	2,87	

DE: desviación estándar; LH: hormona luteinizante; FSH: hormona folículoestimulante; TLd: testosterona libre medida por RIA; RIA: radioinmunoanálisis, QL: quimioluminiscencia.

H. ANÁLISIS DE LA PREVALENCIA DE VARIABLES CLÍNICAS, ANTROPOMÉTRICAS, TERAPÉUTICAS Y ANALÍTICAS SEGÚN CONCENTRACIONES NORMALES O BAJAS DE TESTOSTERONA

Se analizaron diversas variables clínicas, antropométricas, terapéuticas y analíticas según la existencia o no de hipogonadismo, definido a través de distintos criterios.

1. Límite de TT: 3 ng/ml

1.1. Resultados por RIA

En las tabla 38 y 39 se muestran los resultados obtenidos tras comparar a los pacientes según presentaran o no cifras bajas de testosterona total por RIA (≤ 3 ng/ml).

Tabla 38. Estudio de la prevalencia de diversas variables clínicas, antropométricas y terapéuticas en función de la presencia o ausencia de deficiencia androgénica, definida como $TT \leq 3$ ng/ml por RIA

	TT ≤ 3 ng/ml	TT > 3 ng/ml	p
Edad > 65 años			
Sí	28 (51,9 %)	88 (41,5 %)	0,219
No	26 (48,1 %)	124 (58,5 %)	
Fumador			
Sí	12 (22,2 %)	50 (23,7 %)	0,875
No	9 (16,7 %)	40 (19 %)	
Ex fumador	33 (61,1 %)	121 (57,3 %)	
Bebedor			
Sí	4 (7,4 %)	25 (11,8 %)	0,638
No	42 (77,8 %)	158 (74,9 %)	
Ex bebedor	8 (14,8 %)	28 (13,3 %)	
DM < 1 año de evolución			
Sí	6 (11,1 %)	23 (10,8 %)	0,956
No	48 (88,9 %)	189 (89,2 %)	
IMC ≥ 30			
Sí	25 (46,3 %)	92 (43,4 %)	0,760
No	29 (53,7 %)	120 (56,6 %)	
CC ≥ 102 cm			
Sí	26 (65 %)	76 (54,3 %)	0,279
No	14 (35 %)	64 (45,7 %)	
MG $\geq 25\%$			
Sí	16 (84,2%)	54 (59,3%)	0,064
No	3 (15,8%)	37 (40,7%)	
ADOS			
Sí	44 (81,5 %)	164 (77,4 %)	0,583
No	10 (18,5 %)	48 (22,6 %)	

Insulina				
Sí	29 (53,7 %)	125 (59 %)		
No	25 (46,3 %)	87 (41 %)		0,538
IECA o ARA 2				
Sí	35 (64,8 %)	135 (63,7 %)		
No	19 (35,2 %)	77 (36,3 %)		0,877
Estatina				
Sí	32(59,3%)	120 (56,6%)		
No	22(40,7%)	92 (43,4%)		0,760
HTA				
Sí	39 (72,2 %)	146 (68,9 %)		
No	15 (27,8 %)	66 (31,1 %)		0,741
Dislipemia				
Sí	47 (87 %)	171 (80,7 %)		
No	7 (13 %)	41 (19,3 %)		0,326
Hipercolesterolemia				
Sí	41 (75,9 %)	152 (71,7 %)		
No	13 (24,1 %)	60 (28,3 %)		0,610
Neoplasia				
Sí	7 (13,2 %)	14 (6,7 %)		
No	46 (86,8 %)	196 (93,3 %)		0,152
Insuficiencia cardíaca				
Sí	2 (3,7 %)	9 (4,2 %)		
No	52 (96,3 %)	203 (95,8 %)		0,858
Ingreso				
Sí	10 (18,5 %)	22 (10,4 %)		
No	44 (81,5 %)	190 (89,6 %)		0,106

TT: testosterona total; DM: diabetes mellitus; IMC: índice de masa corporal; CC: circunferencia de cintura; MG: masa grasa; ADOS: antidiabéticos orales; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ARA 2: antagonista de los receptores de angiotensina II; HTA: hipertensión arterial.

Tabla 39. Estudio de la prevalencia de diversas variables analíticas en función de la presencia o ausencia de deficiencia androgénica, definida como $TT \leq 3$ ng/ml por RIA

	TT \leq 3 ng/ml	TT > 3 ng/ml	p
HbA1c > 7%			
Sí	28 (51,9 %)	102 (48,1%)	
No	26 (48,1 %)	110 (51,9 %)	0,650
Colesterol > 200 mg/dl			
Sí	14 (25,9%)	43 (20,3 %)	
No	40 (74,1%)	169 (79,7 %)	0,359
Triglicéridos > 150 mg/dl			
Sí	26 (48,1 %)	63 (29,9 %)	
No	28 (51,9 %)	148 (70,1 %)	0,015

HDL < 40 mg/dl			
Sí	21 (40,4 %)	86 (42 %)	
No	31 (59,6 %)	119 (58 %)	0,876
Creatinina > 1,2 mg/dl			
Sí	21 (38,9 %)	48 (22,7 %)	
No	33 (61,1 %)	163 (77,3 %)	0,023
Macroalbuminuria (>300 mg/24h)			
Sí	4 (7,4 %)	28 (13,5 %)	
No	50 (92,6 %)	180 (86,5 %)	0,349
HOMA > 3,8			
Sí	7 (58,3 %)	15 (27,3 %)	
No	5 (41,7 %)	40 (72,7 %)	0,049
Leptina > 13 ng/ml			
Sí	5 (41,7 %)	18 (25 %)	
No	7 (58,3 %)	54 (75 %)	0,295
PCRus > 0,3 mg/dl			
Sí	3 (37,5 %)	23 (41,1 %)	
No	5 (62,5 %)	33 (58,9 %)	0,847
Hemoglobina < 13 g/dl			
Sí	12 (22,2 %)	28 (13,4 %)	
No	42 (77,8 %)	181 (86,6 %)	0,135
PSA > 4 ng/ml			
Sí	5 (11,6 %)	20 (10,8 %)	
No	38 (88,4 %)	165 (89,2 %)	0,793

TT: testosterona total; HbA1c: hemoglobina glicosilada; HDL: lipoproteína de alta densidad; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada; HOMA: homeostatic model assessment, PCRus: proteína C reactiva ultrasensible; PSA: antígeno prostático específico.

La prevalencia de pacientes con edad superior a 65 años, presencia o ausencia de tabaquismo y de enolismo, diagnóstico reciente de diabetes (< 1 año), tratamiento con ADOS, tratamiento con insulina, con IECA o ARA 2, con estatinas, presencia de HTA, dislipemia, hipercolesterolemia, neoplasia, insuficiencia cardíaca e ingreso hospitalario fue similar en pacientes con TT \leq 3 ng/ml en comparación con aquellos con valores > 3 ng/ml. Sin embargo, el porcentaje de pacientes con hipertrigliceridemia, creatinina elevada y resistencia insulínica, era superior en el grupo de pacientes con deficiencia androgénica respecto al grupo con niveles normales.

El porcentaje de pacientes que recibían **tratamiento psiquiátrico** en el grupo de varones con TT \leq 3 ng/ml duplicaba al que lo recibía en los pacientes con niveles de testosterona superiores a 3 ng/ml (figura 28). El porcentaje de pacientes con TT \leq 3 ng/ml era mayor en el grupo de varones que tomaban tratamiento psiquiátrico que en el que no lo tomaban (figura 29)

Figura 28. Proporción de pacientes con tratamiento psiquiátrico según tengan o no déficit androgénico (TT \leq 3 ng/ml por RIA)

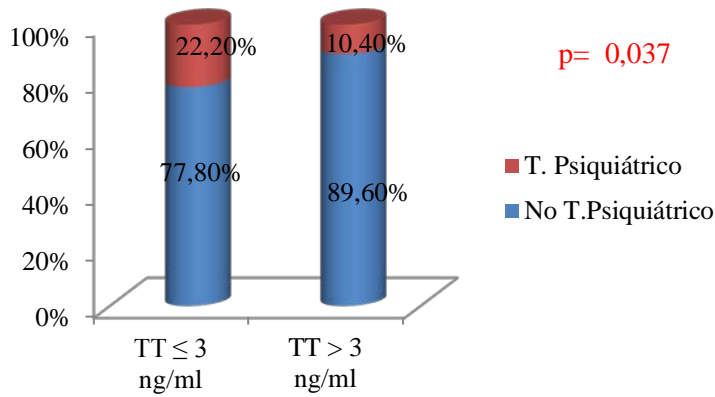
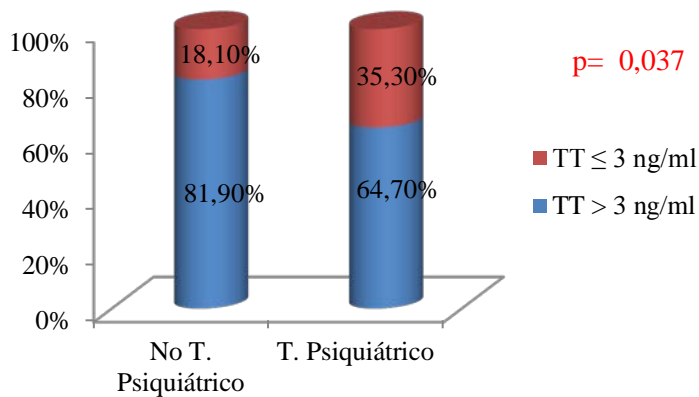


Figura 29. Proporción de pacientes con hipotestosteronemia (TT \leq 3 ng/ml) según reciban o no tratamiento psiquiátrico



El porcentaje de pacientes con diagnóstico de **hipertrigliceridemia** era significativamente superior en los varones con TT \leq 3 ng/ml que en aquellos con niveles superiores de TT (figura 30). Existía mayor prevalencia de varones con TT \leq 3 ng/ml en aquellos con hipertrigliceridemia, que en los que no la presentaban (figura 31).

Figura 30. Proporción de pacientes con diagnóstico de hipertrigliceridemia según tengan o no criterio bioquímico de hipogonadismo (TT \leq 3 ng/ml)

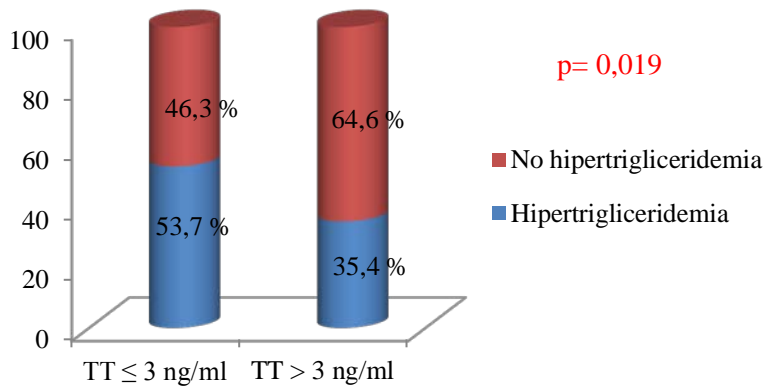
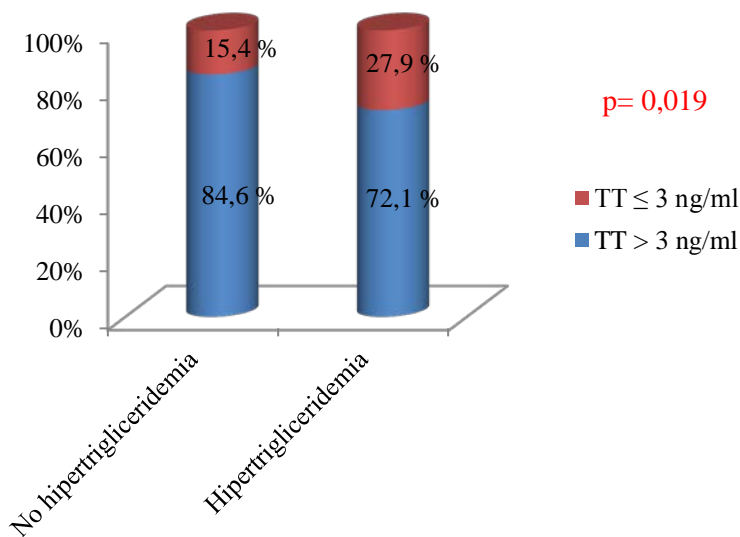


Figura 31. Proporción de pacientes con hipotestosteronemia (TT \leq 3 ng/ml) según tengan o no diagnóstico de hipertrigliceridemia



El porcentaje de varones con **deterioro de la función renal** era significativamente superior en el grupo de varones con TT \leq 3 ng/ml (figura 32) que en aquellos con TT superior. Asimismo, en el grupo de pacientes con TFGe < 60 ml/min/1,73 m² la proporción de pacientes con TT \leq 3 ng/ml era mayor que en aquellos con TFGe \geq 60 ml/min/1,73 m² (figura 33)

Figura 32. Proporción de pacientes con TFGe < 60 ml/min/1,73 m² según tengan o no criterio bioquímico de hipogonadismo (TT ≤ 3 ng/ml)

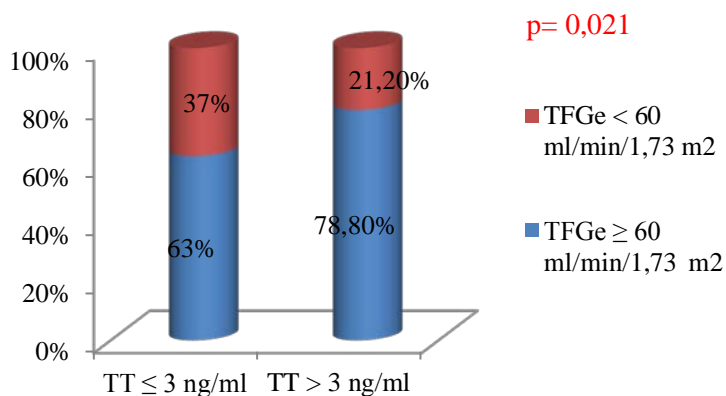
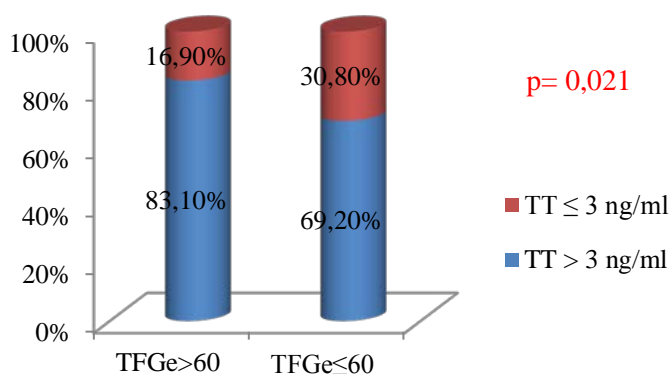


Figura 33. Proporción de pacientes con déficit androgénico (TT ≤ 3 ng/ml) según tengan la TFGe mayor o menor de 60 ml/min/1,73 m²



El porcentaje de pacientes con **alteración de pruebas hepáticas** en el grupo de varones con TT ≤ 3 ng/ml duplicaba al porcentaje encontrado en el grupo con niveles superiores de testosterona (figura 34). Asimismo, la proporción de pacientes con TT ≤ 3 ng/ml era el doble en el grupo con hepatopatía respecto a aquellos con pruebas hepáticas normales (figura 35)

Figura 34. Proporción de pacientes con alteración de pruebas de función hepática (PFH) según tengan o no deficiencia androgénica ($TT \leq 3$ ng/ml)

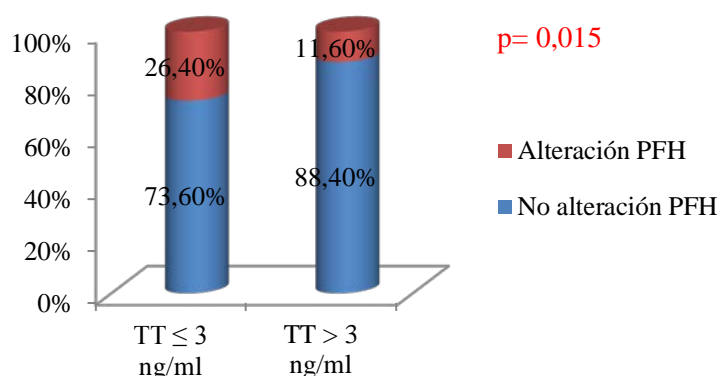
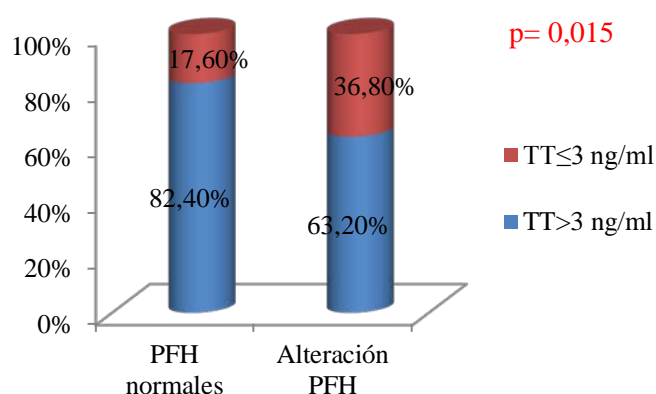


Figura 35. Proporción de pacientes con deficiencia androgénica ($TT \leq 3$ ng/ml) según tengan o no alteración de las pruebas de función hepática (PFH)



En resumen, cuando los pacientes tenían deficiencia androgénica, conforme al criterio de $TT \leq 3$ ng/ml por RIA, la tasa de pacientes sometidos a tratamiento psiquiátrico, portadores de hipertrigliceridemia, resistencia insulínica, insuficiencia renal y con alteración de las PFH era superior respecto a los eugonádicos ($TT > 3$ ng/ml).

Si para definir el hipogonadismo, además de considerar la $TT \leq 3$ ng/ml por RIA, se valoraba que tuvieran el cuestionario positivo, se observó mayor frecuencia de pacientes con tratamiento psiquiátrico ($p= 0,025$), con hipertrigliceridemia diagnosticada ($p= 0,021$), con creatinina $> 1,2$ mg/dl ($p= 0,001$), con TFGe < 60 ml/min/1,73 m² ($p= 0,002$), con TG > 150 mg/dl ($p= 0,015$), con alteración de PFH ($p= 0,019$) y con anemia ($p= 0,039$), en aquellos varones con hipogonadismo que en los eugonádicos.

1.2.Resultados por QL:

En las tabla 40 y 41 se muestran los resultados obtenidos tras comparar a los pacientes según presenten o no cifras bajas de testosterona total por QL (≤ 3 ng/ml).

Tabla 40. Estudio de la prevalencia de diversas variables clínicas, antropométricas y terapéuticas en función de la presencia o ausencia de déficit androgénico definido como $TT \leq 3$ ng/ml por QL

	TT ≤ 3 ng/ml	TT > 3 ng/ml	p
Edad > 65 años			
Sí	43 (43 %)	60 (44,4 %)	0,894
No	57 (57 %)	75 (55,6 %)	
Fumador			
Sí	22 (22 %)	31 (23,1 %)	0,964
No	17 (17 %)	24 (17,8 %)	
Ex fumador	61 (61 %)	80 (59,3 %)	
Bebedor			
Sí	13 (13 %)	16 (11,9 %)	0,515
No	72 (72 %)	90 (67,2 %)	
Ex bebedor	15 (15 %)	28 (20,9 %)	
DM < 1 año de evolución			
Sí	15 (15 %)	20 (14,8 %)	0,969
No	85 (85 %)	115 (85,2 %)	
CC ≥ 102 cm			
Sí	63 (67,7 %)	67 (53,2 %)	0,037
No	30 (32,3 %)	59 (46,8 %)	
MG $\geq 25\%$			
Sí	43 (72,9 %)	44 (65,1%)	0,364
No	16 (27,1 %)	29 (34,9 %)	
ADOS			
Sí	74 (74 %)	112 (83 %)	0,106
No	26 (26 %)	23 (17 %)	
Insulina			
Sí	58 (58 %)	74 (54,8 %)	0,690
No	42(42 %)	61 (45,2 %)	
IECA o ARA2			
Sí	70 (70 %)	88 (65,2 %)	0,483
No	30 (30 %)	47 (34,8 %)	
T. Psiquiátrico			
Sí	16 (16 %)	24 (17,8 %)	0,861
No	84 (84 %)	111 (82,2 %)	
Estatinas			
Sí	61 (61 %)	72 (53,3 %)	0,287
No	39 (39 %)	63 (46,7 %)	

Hipercolesterolemia			
Sí	76 (76 %)	87 (64,4 %)	
No	24 (24 %)	48 (35,6 %)	0,064
Hipertrigliceridemia			
Sí	47 (47 %)	47 (34,8%)	
No	53 (53 %)	88 (65,2 %)	0,080
Neoplasia			
Sí	15 (15 %)	10 (7,5 %)	
No	85 (85 %)	123 (92,5 %)	0,087
Insuficiencia cardíaca			
Sí	7 (7 %)	6 (4,4%)	
No	93 (93 %)	129 (95,6%)	0,405
Ingreso			
Sí	18 (18 %)	18 (13,3 %)	
No	82 (82 %)	117 (86,7 %)	0,362

TT: testosterona total; DM: diabetes mellitus; CC: circunferencia de cintura; MG: masa grasa; ADOS: antidiabéticos orales; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ARA 2: antagonista de los receptores de angiotensina II; T. Psiquiátrico: tratamiento psiquiátrico.

Tabla 41. Estudio de diversas variables analíticas en función de la presencia o ausencia de déficit androgénico definido como $TT \leq 3$ ng/ml por QL

	TT \leq 3 ng/ml	TT > 3 ng/ml	p
Colesterol > 200 mg/dl			
Sí	20 (20 %)	20 (14,8 %)	
No	80 (80 %)	115 (85,2 %)	0,299
Triglicéridos > 150 mg/dl			
Sí	44 (44 %)	37 (27,6 %)	
No	56 (56 %)	97 (72,4 %)	0,012
HDL < 40 mg/dl			
Sí	49 (51%)	53 (40,5 %)	
No	47(49 %)	78 (59,5 %)	0,137
Creatinina > 1.2 mg/dl			
Sí	28 (28 %)	32 (23,9 %)	
No	72 (72 %)	102 (76,1%)	0,545
Macroalbuminuria(>300 mg/24h)			
Sí	10 (10,1%)	19 (14,3 %)	
No	89 (89,9 %)	114 (85,7 %)	0,424
TFGe < 60 ml/min/1.73 m²			
Sí	26(26 %)	29 (21,5 %)	
No	74(74 %)	106 (78,5 %)	0,439
Alteración de PFH			
Sí	14 (14,1%)	18 (13,4 %)	
No	85 (85,9 %)	116 (86,6 %)	0,877
Leptina > 13 ng/ml			
Sí	17 (38,6 %)	21 (26,9 %)	
No	27(61,4 %)	57 (73,1 %)	0,223

PCRus > 0.3 mg/dl			
Sí	19 (41,3 %)	25 (36,8 %)	
No	27 (58,7 %)	43 (63,2 %)	0,696
Hemoglobina < 13 g/dl			
Sí	20 (20 %)	21 (15,6 %)	
No	80 (80 %)	114 (84,4 %)	0,390
PSA > 4 ng/ml			
Sí	9 (10,7 %)	11 (9,8%)	
No	75 (89,3 %)	101(90,2%)	0,838

TT: testosterona total; HDL: lipoproteína de alta densidad; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada; PFH: pruebas de función hepática; HOMA: homeostatic model assessment, PCRus: proteína C reactiva ultrasensible; PSA: antígeno prostático específico.

La prevalencia de pacientes con edad $> o \leq$ a 65 años, presencia o ausencia de tabaquismo o enolismo, diagnóstico reciente de DM ($<$ de un año), hipertrigliceridemia, diferentes tratamientos hipoglucemiantes, tratamiento psiquiátrico, tratamiento con IECA o ARA 2 y con estatinas, era similar en pacientes con valores de testosterona total ≤ 3 ng/ml por QL, en comparación con aquellos con valores $>$ a 3 ng/ml.

En cambio, el porcentaje de pacientes con **obesidad** ($IMC \geq 30$ kg/m²) era significativamente más alto en varones con cifras bajas de TT por QL (≤ 3 ng/ml), que en aquellos con valores superiores a 3 ng/ml (figura 36). El porcentaje de pacientes con $TT \leq 3$ ng/ml por QL era superior en los varones con obesidad que en aquellos con $IMC < 30$ kg/m² (figura 37)

Figura 36. Proporción de pacientes con obesidad en los grupos con y sin déficit androgénico ($TT \leq 3$ ng/ml)

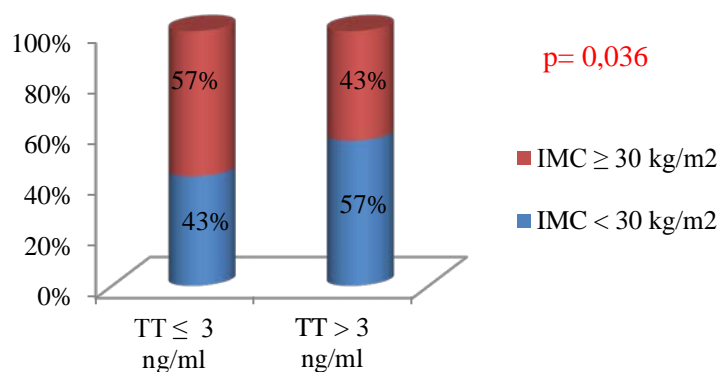
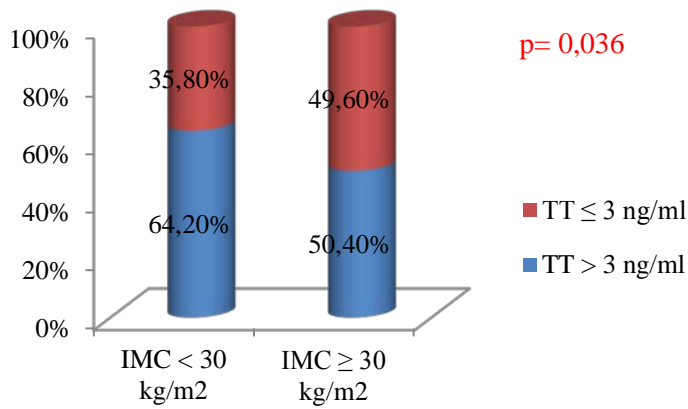


Figura 37. Proporción de pacientes con déficit androgénico ($TT \leq 3$ ng/ml) en los grupos con y sin obesidad.



El porcentaje de pacientes **hipertensos** con niveles de testosterona total ≤ 3 ng/ml era significativamente más alto que en aquellos con valores de $TT > 3$ ng/ml (figura 38). Asimismo, el porcentaje de varones con $TT \leq 3$ ng/ml era significativamente superior en aquellos varones con HTA que en los normotensos (figura 39)

Figura 38. Proporción de pacientes con HTA en los grupos con y sin déficit androgénico ($TT \leq 3$ ng/ml)

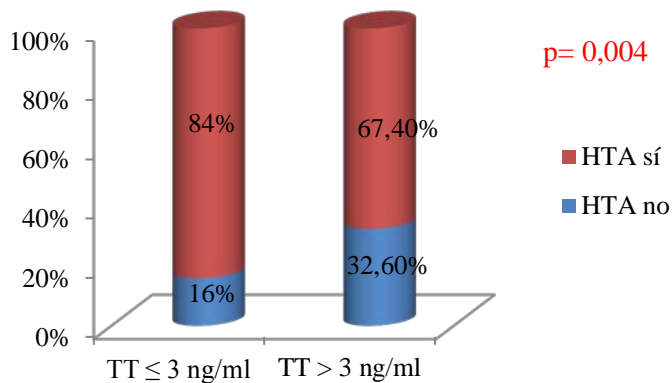
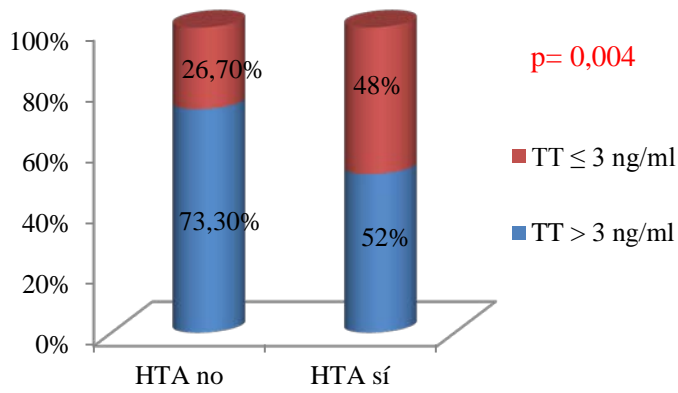


Figura 39. Proporción de pacientes con déficit androgénico ($TT \leq 3$ ng/ml) en los grupos con y sin HTA



El porcentaje de pacientes con **dislipemia** fue significativamente más alto en varones con $TT \leq 3$ ng/ml que en aquellos con valores superiores a 3 ng/ml (figura 40). El porcentaje de pacientes con $TT \leq 3$ ng/ml fue superior en el grupo de varones con dislipemia que en los que no tenían este diagnóstico (figura 41).

Figura 40. Proporción de pacientes con dislipemia en los grupos con y sin déficit androgénico ($TT \leq 3$ ng/ml)

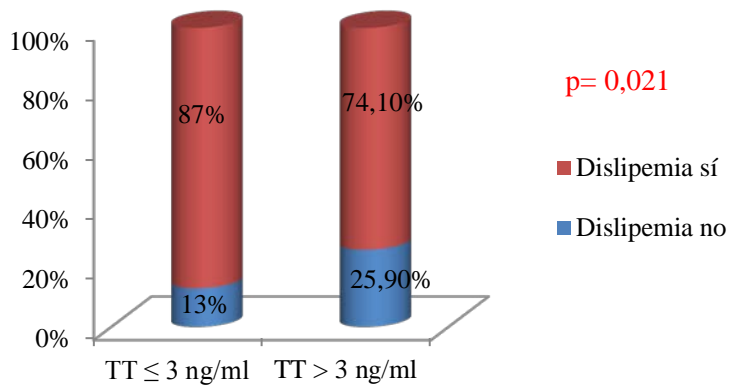
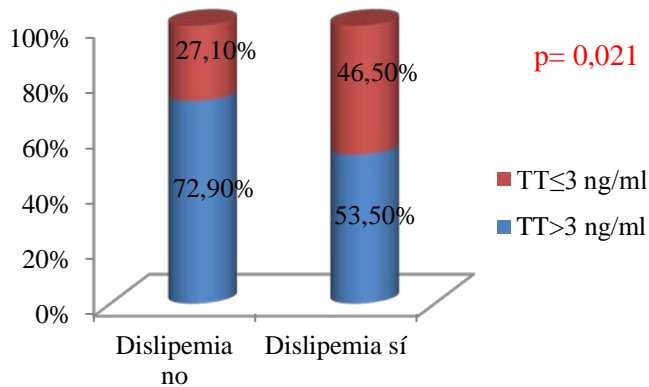


Figura 41. Proporción de pacientes con $TT \leq 3$ ng/ml en los grupos con y sin dislipemia



El porcentaje de pacientes con buen **control glucémico** ($HbA1c < 7\%$) era significativamente superior en aquellos varones con niveles de $TT > 3$ ng/ml que en los que tenían niveles de $TT \leq 3$ ng/ml (figura 42). Asimismo, la proporción de pacientes con $TT \leq 3$ ng/ml era mayor en el grupo de varones con deficiente control metabólico ($HbA1c > 7\%$) (figura 43)

Figura 42. Proporción de pacientes con $HbA1c > 7\%$ en los grupos con y sin deficiencia androgénica ($TT \leq 3$ ng/ml)

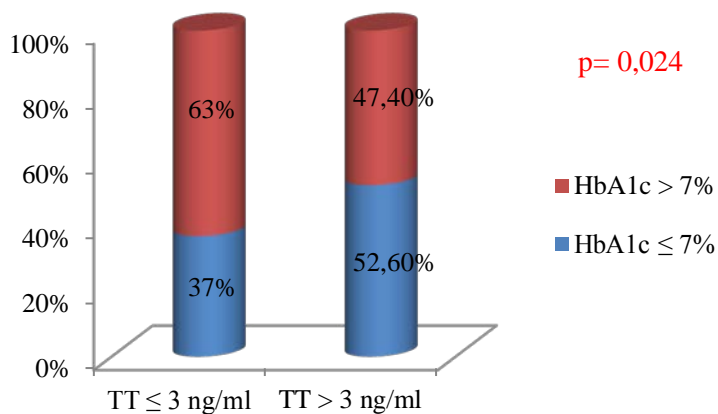
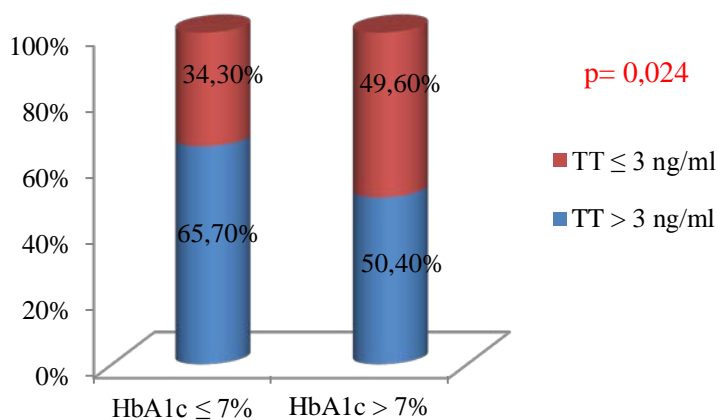


Figura 43. Proporción de pacientes con déficit androgénico ($TT \leq 3$ ng/ml) según mostrasen valores de HbA1c \leq o $>$ de 7%.



En resumen, cuando los pacientes tenían deficiencia androgénica ($TT \leq 3$ ng/ml), medida por QL, aumentaba significativamente la proporción de pacientes con obesidad, valorando tanto el IMC como la CC, dislipemia, $TG > 150$ mg/dl, HTA y deficiente control glucémico.

Si además de la $TT \leq 3$ ng/ml por QL se consideraba la clínica compatible con hipogonadismo (cuestionario patológico), los varones con hipogonadismo presentaron mayor frecuencia de HTA ($p < 0,001$), dislipemia ($p= 0,027$), hipertrigliceridemia diagnosticada ($p= 0,037$), cáncer ($p= 0,007$), triglicéridos > 150 mg/dl en la analítica ($p= 0,014$) y menor frecuencia de tratamiento con ADOS ($p= 0,019$), que aquellos sin hipogonadismo.

1.3.Resultados por ambos métodos

Adicionalmente se realizó un estudio de los 177 pacientes en los que se disponía de dos determinaciones y se consideró que presentaban deficiencia androgénica si ambas (una por RIA y otra por QL), se encontraban por debajo de 3 ng/ml. Se observó mayor frecuencia de varones con peor control glucémico -HbA1c > 7 %- ($p= 0,008$) y de hipertrigliceridemia ($p= 0,030$) en aquellos con hipotestosteronemia. Se acercó a la significación estadística la mayor frecuencia de pacientes con porcentaje de masa grasa $>$ al 25 % ($p= 0,052$). Asimismo, se analizaron los pacientes que además de dos determinaciones compatibles con el criterio bioquímico de hipogonadismo tenían el cuestionario patológico (tablas 42 y 43)

Tabla 42. Prevalencia de diversas variables clínicas, antropométricas y terapéuticas en función de la presencia o ausencia de hipogonadismo, definido como dos determinaciones de TT \leq 3 ng/ml y clínica de hipogonadismo

	TT \leq 3 ng/ml	TT >3 ng/ml	p
Edad > 65 años			
Sí	15 (48,4 %)	58 (39,7 %)	0,424
No	16 (51,6 %)	88 (60,3 %)	
Fumador			
Sí	6 (19,4 %)	32 (21,9 %)	0,867
No	6 (19,4 %)	23 (15,8 %)	
Ex fumador	19 (61,3 %)	91 (62,3 %)	
Bebedor			
Sí	3 (9,7 %)	19 (13 %)	0,768
No	22 (70,9 %)	105 (71,9 %)	
Ex bebedor	6 (19,4 %)	22 (15,1 %)	
DM < 1 año evolución			
Sí	2 (6,5 %)	24 (16,4 %)	0,261
No	29 (93,5 %)	122 (83,6%)	
IMC \geq 30 kg/m²			
Sí	17 (54,8 %)	72 (49,3 %)	0,693
No	14 (45,2 %)	74 (50,7 %)	
CC \geq 102 cm			
Sí	21 (75 %)	72 (53,7 %)	0,057
No	7 (25 %)	62 (46,3 %)	
MG \geq 25%			
Sí	9 (90 %)	50 (62,5 %)	0,155
No	1 (10 %)	30 (37,5 %)	
ADOS			
Sí	22 (71 %)	120 (82,2 %)	0,212
No	9 (29 %)	26 (17,8 %)	
Insulina			
Sí	22 (71 %)	78 (53,4%)	0,110
No	9 (29 %)	68 (46,6%)	
IECA o ARA 2			
Sí	26 (83,9 %)	97 (66,4%)	0,084
No	5 (16,1 %)	49 (33,6%)	
T. Psiquiátrico			
Sí	8 (25,8 %)	20 (13,7 %)	0,107
No	23 (74,2 %)	126 (86,3 %)	
Estatina			
Sí	22 (71 %)	83 (56,8 %)	0,164
No	9 (29 %)	63 (43,2 %)	
HTA			
Sí	29 (93,5 %)	102 (69,9 %)	0,006
No	2 (6,5 %)	66 (31,1 %)	

Dislipemia			
Sí	28 (90,3 %)	118(80,8 %)	
No	3 (9,7 %)	28(19,2 %)	0,299
Hipercolesterolemia			
Sí	27 (87,1 %)	104 (71,2 %)	
No	4 (12,9 %)	42 (28,8 %)	0,075
Hipertrigliceridemia			
Sí	18 (58,1 %)	54 (37%)	
No	13 (41,9 %)	92 (63%)	0,043
Neoplasia			
Sí	6 (19,4 %)	13 (9 %)	
No	25 (80,6 %)	131 (91 %)	0,112
Insuficiencia cardíaca			
Sí	2 (6,5 %)	8 (5,5 %)	
No	29 (93,5 %)	138 (94,5 %)	0,688
Ingreso			
Sí	7 (22,6 %)	17 (11,6 %)	
No	24 (77,4 %)	129 (88,4 %)	0,144

TT: testosterona total; CC: circunferencia de cintura; MG: masa grasa; ADOS: antidiabéticos orales; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ARA 2: antagonista de los receptores de angiotensina II; T. Psiquiátrico: tratamiento psiquiátrico

Tabla 43. Prevalencia de diversas variables analíticas en función de la presencia o ausencia de hipogonadismo definido como dos determinaciones de TT \leq 3 ng/ml y clínica de hipogonadismo

	TT \leq 3 ng/ml	TT > 3 ng/ml	p
HbA1c > 7%			
Sí	22 (71 %)	70 (47,9%)	
No	9 (29 %)	76 (52.1%)	0,028
Colesterol > 200 mg/dl			
Sí	6 (19,4%)	27 (18,5%)	
No	25 (80,6 %)	119 (81,5 %)	0,911
Triglicéridos >150 mg/dl			
Sí	17 (54,8 %)	43 (29,7 %)	
No	14 (45,2 %)	102 (70,3 %)	0,012
HDL < 40 mg/dl			
Sí	16 (55,2 %)	61 (43,3 %)	
No	13 (44,8 %)	80 (56,7 %)	0,306
Creatinina > 1,2 mg/dl			
Sí	14 (45,2 %)	35 (24,1 %)	
No	17 (54,8 %)	110 (75,9 %)	0,026
Macroalbuminuria (>300 mg/24h)			
Sí	2 (6,5 %)	20 (13,9 %)	
No	29 (93,5 %)	124 (86,1 %)	0,374

TFGe < 60 ml/min/1,73 m²			
Sí	13 (41,9 %)	33 (22,6 %)	
No	18 (58,1 %)	113 (77,4 %)	0,041
Alteración de PFH			
Sí	6 (19,4 %)	21 (14,6 %)	
No	25 (80,6 %)	123 (85,4 %)	0,583
HOMA > 3,8			
Sí	1 (33,3 %)	7 (20,6 %)	
No	2 (66,7 %)	27 (79,4 %)	0,530
Leptina > 13 ng/ml			
Sí	4 (44,4 %)	17 (23,6 %)	
No	5 (55,6 %)	55 (76,4 %)	0,228
PCRus > 0,3 mg/dl			
Sí	2 (25 %)	23 (41,1 %)	
No	6 (75 %)	33 (58,9 %)	0,466
Hemoglobina < 13 g/dl			
Sí	8 (25,8 %)	22 (15,1 %)	
No	23 (74,2 %)	124 (84,9 %)	0,186
PSA > 4 ng/ml			
Sí	3 (11,5 %)	11 (8,7 %)	
No	23 (88,5 %)	115 (91,3 %)	0,709

TT: testosterona total; HbA1c: hemoglobina glicosilada; HDL: lipoproteína de alta densidad; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada; PFH: pruebas de función hepática; HOMA: homeostatic model assessment, PCRus: proteína C reactiva ultrasensible; PSA: antígeno prostático específico

Globalmente se observó que la prevalencia de HTA, hipertrigliceridemia, mal control glucémico (HbA1c > 7%) y deterioro de la función renal, por doble criterio (TFGe < 60 ml/min/1,73 m² y Cr > 1,2 mg/dl) era significativamente mayor en pacientes con hipogonadismo.

2. Límite de TT: 3,4 ng/ml

En la tabla 44 se presentan los resultados de las variables clínicas, antropométricas y terapéuticas que son significativamente distintas en varones con deficiencia androgénica y/o hipogonadismo.

Tabla 44. Prevalencia de diversas variables en función de la presencia de déficit androgénico (TT≤3,4 ng/ml) por RIA, QL, o ambos, con y sin cuestionario compatible

	RIA	RIA y cuestionario	QL	QL y cuestionario	Ambos métodos	Ambos y cuestionario
% Edad > 65 años						
TT ≤ 3,4 ng/ml		56,3%		52,5%		
TT > 3,4ng/ml		39%		37,5%		
p		0,012		0,024		
% DM < 1 año evolución						
TT ≤ 3,4 ng/ml		4,2%				
TT > 3,4 ng/ml		13,3%				
p		0,044				
% IMC ≥ 30 kg/m²						
TT ≤ 3,4 ng/ml			55,2%			
TT > 3,4 ng/ml			41,8%			
p			0,049			
% CC ≥ 102 cm						
TT ≤ 3,4 ng/ml						73%
TT > 3,4 ng/ml						52,8%
p						0,037
% Estatina						
TT ≤ 3,4 ng/ml				65,7%		
TT > 3,4 ng/ml				50%		
p				0,023		
% HTA						
TT ≤ 3,4 ng/ml		80,3%		84,8%		90%
TT > 3,4 ng/ml		66,2%		66,9%		69,3%
p		0,034		0,002		0,008
% Dislipemia						
TT ≤ 3,4 ng/ml			86,4%	86,9%		
TT > 3,4 ng/ml			71,8%	74,3%		
p			0,006	0,022		
% Hipercolesterolemia						
TT ≤ 3,4 ng/ml			76,8%	76,8%		
TT > 3,4 ng/ml			60,9%	64%		
p			0,011	0,045		
% Hipertrigliceridemia						
TT ≤ 3,4 ng/ml		49,3%			60%	65%
TT > 3,4 ng/ml		35,4%			34,1%	33,6%
p		0,047			0,003	<0,001
% Neoplasia						
TT ≤ 3,4 ng/ml				16,2%		
TT > 3,4 ng/ml				6,7%		
p				0,045		
% Éxito						
TT ≤ 3,4 ng/ml				16,3%	20,9%	23,1%
TT > 3,4 ng/ml				5,3%	8,5%	8,2%
p				0,007	0,049	0,020
% HOMA > 3,8						
TT ≤ 3,4 ng/ml	60%	63,6%	44,4%			
TT > 3,4 ng/ml	24,5%	26,3%	15,4%			
p	0,014	0,030	0,026			
% TG > 150 mg/dl						
TT ≤ 3,4 ng/ml	42,7%	45,1%	41,6%		55,6%	60%
TT > 3,4 ng/ml	29,3%	29,4%	26,6%		26,7%	26,5%
p	0,036	0,019	0,019		0,001	<0,001

	RIA	RIA y cuestionario	QL	QL y cuestionario	Ambos métodos	Ambos y cuestionario
% HbA1c > 7%						
TT ≤ 3,4 ng/ml			61,6%		66,7%	
TT > 3,4 ng/ml			45,5%		47%	
p			0,018		0,025	
% Cr > 1,2 mg/dl						
TT ≤ 3,4 ng/ml		38%				42,5%
TT > 3,4 ng/ml		21,6%				23,5%
p		0,011				0,027
% TFGe < 60 ml/min/1,73m²						
TT ≤ 3,4 ng/ml		36,6%				40%
TT > 3,4 ng/ml		20%				21,9%
p		0,009				0,020
% Hemoglobina < 13 g/dl						
TT ≤ 3,4 ng/ml				24,2%		
TT > 3,4 ng/ml				12,5%		
p				0,024		

RIA: radioinmunoanálisis; QL: quimioluminiscencia; DM: diabetes mellitus; IMC: índice de masa corporal; CC: circunferencia de cintura; HTA: hipertensión arterial; HOMA: homeostatic model assessment; TG: triglicéridos; HbA1c: hemoglobina glicosilada, Cr: creatinina; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

3. Límite de TT: 2,3 ng/ml

En la tabla 45 se presentan los resultados de las variables de las variables clínicas, antropométricas y terapéuticas que son significativamente distintas en varones con déficit androgénico y/o hipogonadismo que en eugonadismo

Tabla 45. Prevalencia de diversas variables en función de la presencia de déficit androgénico (TT ≤ 2,3 ng/ml) por RIA, por QL o por ambos métodos, con y sin cuestionario compatible

	RIA	RIA y cuestionario	QL	QL y cuestionario	Ambos métodos	Ambos y cuestionario
% Edad > 65 años						
TT ≤ 2,3 ng/ml	66,7%	67,7%				71,4%
TT > 2,3 ng/ml	40,2%	40,3%				37,9%
p	0,005	0,006				0,021
% IMC ≥ 30						
TT ≤ 2,3 ng/ml			68%	68,3%		
TT > 2,3 ng/ml			43,7%	44,8%		
p			0,002	0,009		
% CC ≥ 102 cm						
TT ≤ 2,3 ng/ml			76,6%	76,3%		
TT > 2,3 ng/ml			54,7%	55,9%		
p			0,007	0,028		

	RIA	RIA y cuestionario	QL	QL y cuestionario	Ambos métodos	Ambos y cuestionario
% MG ≥ 25% TT ≤ 2,3 ng/ml TT > 2,3 ng/ml p				87% 64,7% 0,049		
% IECA o ARA 2 TT ≤ 2,3 ng/ml TT > 2,3 ng/ml p				80,5% 64,1% 0,045		
% HTA TT ≤ 2,3 ng/ml TT > 2,3 ng/ml p				87,8% 71,4% 0,031		
% Hipertrigliceridemia TT ≤ 2,3 ng/ml TT > 2,3 ng/ml p	57,6% 36,3% 0,023	61,3% 36% 0,010	56% 35% 0,009	58,5% 35,4% 0,008		
% Neoplasia TT ≤ 2,3 ng/ml TT > 2,3 ng/ml p				19,5% 7,9% 0,040		
% Ingreso TT ≤ 2,3 ng/ml TT > 2,3 ng/ml p					40% 11,2% 0,008	42,9% 11,2% 0,005
% Éxitus TT ≤ 2,3 ng/ml TT > 2,3 ng/ml p	28,1% 12,6% 0,029	30% 12,4% 0,023	22,9% 6,1% 0,001	27,5% 5,9% <0,001	35,7% 8,9% 0,010	38,5% 8,9% 0,007
% Colesterol > 200 mg/dl TT ≤ 2,3 ng/ml TT > 2,3 ng/ml p			30% 13,7% 0,010			
% TG > 150 mg/dl TT ≤ 2,3 ng/ml TT > 2,3 ng/ml p	51,5% 30,9% 0,029	54,8% 30,6% 0,014	56% 28,6% 0,001	58,5% 29,3% 0,001	60% 31,4% 0,042	64,3% 31,2% 0,018
% HDL < 40 mg/dl TT ≤ 2,3 ng/ml TT > 2,3 ng/ml p			60,9% 40,8% 0,020	62,2% 41,5% 0,029		
% Cr > 1,2 mg/dl TT ≤ 2,3 ng/ml TT > 2,3 ng/ml p	51,5% 22,3% 0,001	54,8% 22,1% <0,001		39% 23% 0,048	60% 25,2% 0,013	64,3% 25% 0,004
% TFGe < 60 ml/min/1,73m² TT ≤ 2,3 ng/ml TT > 2,3 ng/ml p	48,5% 20,9% 0,002	51,6% 20,8% 0,001		36,6% 20,8% 0,042	53,3% 23,8% 0,027	57,1% 23,6% 0,011
% Alteración de PFH TT ≤ 2,3 ng/ml TT > 2,3 ng/ml p	36,4% 11,4% 0,001	35,5% 11,7% 0,002				33,3% 13,3% 0,049

	RIA	RIA y cuestionario	QL	QL y cuestionario	Ambos métodos	Ambos y cuestionario
% PCRus > 0,3 mg/dl						
TT ≤ 2,3 ng/ml			60%			
TT > 2,3 ng/ml			34,4%			
p			0,044			
% Hemoglobina < 13 g/dl						
TT ≤ 2,3 ng/ml	36,4%	38,7%			46,7%	50%
TT > 2,3 ng/ml	12,1%	12%			13,8%	13,7%
p	0,001	0,001			0,004	0,003

RIA: radioinmunoanálisis; QL: quimioluminiscencia; IMC: índice de masa corporal; CC: circunferencia de cintura; MG: masa grasa; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ARA 2: antagonista de los receptores de angiotensina II; HTA: hipertensión arterial; TG: triglicéridos; HDL: lipoproteína de alta densidad; Cr: creatinina; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimado; PFH: pruebas de función hepática; PCRus: proteína C reactiva ultrasensible

En resumen, la proporción de pacientes con múltiples variables antropométricas, evolutivas, analíticas o pronósticas anormales o desfavorables es significativamente menor en aquellos pacientes con criterios bioquímicos de eugonadismo (TT > 2,3 ng/ml). Es de destacar, que tomando este umbral propio de un hipogonadismo severo, se hace más evidente y consistente la proporción aumentada de pacientes con mal pronóstico, con hipertrigliceridemia, con deterioro de la función renal y con anemia. Así, la tasa de éxitos en pacientes con TT ≤ 2,3 ng/ml cuadriplica la observada con valores superiores, y la tasa de pacientes con deterioro de la función renal al menos se duplica.

Considerando en conjunto los hallazgos apreciados usando ambos criterios de deficiencia de testosterona (≤ 3,4 ng/ml y ≤ 2,3 ng/ml), los pacientes con deficiencia androgénica o hipogonadismo tenían una prevalencia de edad superior a 65 años, perímetro de cintura ≥ 102 cm, HTA, hipertrigliceridemia, deterioro de la función renal (medida por la elevación de la creatinina y/o la TFGe), cáncer y tasa de éxitos superiores que en aquellos sin deficiencia androgénica ni hipogonadismo.

I. ESTUDIO COMPARATIVO DE LA PREVALENCIA DE COMPLICACIONES CRÓNICAS DE LA DIABETES EN FUNCIÓN DEL UMBRAL NORMAL O BAJO DE TESTOSTERONA

En las tablas 46 y 47 se presentan los resultados obtenidos al comparar las tasas de complicaciones crónicas de la diabetes en varones según presenten o no cifras bajas de testosterona total (≤ 3 ng/ml).

1.Resultados por RIA

Tabla 46. Frecuencia de complicaciones según niveles de TT $> 0 \leq 3$ ng/ml por RIA

	TT ≤ 3 ng/ml	TT > 3 ng/ml	p
Retinopatía			
No	45 (86,5 %)	159 (76,1 %)	
Fondo Proliferativa	4 (7,7 %) 3 (5,8 %)	32 (15,3 %) 18 (8,6 %)	0,252
Neuropatía			
Sí	4 (7,4 %)	24 (11,4 %)	
No	50 (92,6 %)	187 (88,6 %)	0,468
Nefropatía albuminúrica			
Sí	21 (38,9 %)	96 (45,5 %)	
No	33 (61,1 %)	115 (54,5 %)	0,444
Macroangiopatía			
Sí	20 (37 %)	66 (31,1 %)	
No	34 (63 %)	146 (68,9 %)	0,419
Cardiopatía isquémica			
Sí	11 (20,4 %)	37 (17,5 %)	
No	43 (79,6 %)	175 (82,5 %)	0,692
Isquemia mmiis			
Sí	13 (24,1 %)	41 (19,3 %)	
No	41 (75,9 %)	171 (80,7 %)	0,451
ACV			
Sí	5 (9,3 %)	8 (3,8 %)	
No	49 (90,7 %)	204 (96,2 %)	0,147

TT: testosterona total; mmiis: miembros inferiores; ACV: accidente cerebrovascular

Los resultados no mostraron diferencias en la prevalencia de ninguna de las complicaciones macro o microangiopáticas en función de las cifras normales o bajas de TT por RIA. Al considerar los pacientes que, además del criterio bioquímico (TT ≤ 3 ng/ml) cumplían el clínico, presentaron mayor frecuencia de dos o más complicaciones macroangiopáticas que aquellos con TT > 3 ng/ml (19,6 % vs 7,7 %; p= 0,025).

Al considerar otros umbrales de testosterona (3,4 ng/ml y 2,3 ng/ml), tampoco se observaron diferencias en la prevalencia de las distintas complicaciones. Sin embargo se detectó que aquellos pacientes con $TT \leq 2,3$ ng/ml también presentaron mayor frecuencia de dos o más complicaciones macrovasculares de la diabetes (21,2 % vs 8,1 %, $p= 0,027$), diferencia que se mantuvo al considerar también el cuestionario patológico (22,6 % vs 8,1 %, $p= 0,019$).

2.Resultados por QL

Tabla 47. Frecuencia de complicaciones según niveles de $TT > o \leq 3$ ng/ml por QL

	TT \leq 3 ng/ml	TT $>$ 3 ng/ml	p
Retinopatía			
No	78 (80,4 %)	99 (75,6 %)	0,683
Fondo	11 (11,3 %)	19 (14,5 %)	
Proliferativa	8 (8,3 %)	13 (9,9 %)	
Neuropatía			
Sí	9 (9 %)	16 (11,9 %)	0,527
No	91 (91 %)	118 (88,1 %)	
Nefropatía albuminúrica			
Sí	42 (42,9%)	55 (41%)	0,789
No	56 (57,1%)	79 (59%)	
Macroangiopatía			
Sí	34 (34 %)	56 (41,5 %)	0,278
No	66 (66 %)	79 (58,5 %)	
Cardiopatía isquémica			
Sí	23 (23 %)	25 (18,5)	0,417
No	77 (77 %)	110 (81,5)	
Isquemia mmiis			
Sí	19 (19 %)	37 (27,4)	0,164
No	81 (81 %)	98 (72,6)	
ACV			
Sí	2 (2 %)	6 (4,4 %)	0,472
No	98 (98 %)	129 (95,6 %)	

TT: testosterona total; mmiis: miembros inferiores; ACV: accidente cerebrovascular

Los resultados tampoco mostraron diferencias en la prevalencia de ninguna de las complicaciones micro o macroangiopáticas en función de las cifras normales o bajas de testosterona por QL. Si además de los niveles de testosterona, se consideraba la clínica, se observó mayor prevalencia de cardiopatía isquémica en aquellos varones con niveles de $TT \leq 3$ ng/ml y cuestionario positivo que en aquellos con niveles superiores de testosterona (28,4 % vs 16,2 %; $p= 0,040$). Esto mismo se observó al considerar el umbral de 3,4 ng/ml y cuestionario positivo (28,3 % vs 14,7 %; $p= 0,014$).

3.Resultados por ambos métodos

En los 177 pacientes con medición de la TT por ambos métodos, se analizó si existían diferencias en la prevalencia de las complicaciones crónicas de la diabetes según presentaran o no déficit androgénico (en este caso definido como dos determinaciones de TT \leq 3 ng/ml, una RIA y otra por QL) y tampoco se encontraron diferencias. De forma similar, se analizaron aquellos que además de tener dos determinaciones de TT \leq 3 ng/ml cumplían criterios clínicos de hipogonadismo (tabla 48).

Tabla 48. Frecuencia de complicaciones crónicas según niveles de TT $>$ o \leq 3 ng/ml por ambos métodos y cuestionario positivo

	TT \leq 3 ng/ml	TT $>$ 3 ng/ml	p
Retinopatía			
No	24 (82,8 %)	108 (75,5 %)	
Fondo	2 (6,9 %)	22 (15,4 %)	
Proliferativa	3 (10,3 %)	13 (9,1 %)	0,484
Neuropatía			
Sí	4 (12,9 %)	14 (9,7 %)	
No	27 (87,1 %)	131 (90,3 %)	0,528
Nefropatía albuminúrica			
Sí	16 (51,6 %)	63 (43,4 %)	
No	15 (48,4 %)	82 (56,6 %)	0,432
Macroangiopatía			
Sí	14 (45,2%)	53 (36,3%)	
No	17 (54,8%)	93 (63,7%)	0,416
Cardiopatía isquémica			
Sí	11 (35,5%)	26 (17,8%)	
No	20 (64,5%)	120 (82,2%)	0,049
Isquemia mmiis			
Sí	8 (25,8%)	35 (24%)	
No	23 (74,2%)	111 (76%)	0,820
ACV			
Sí	0 (0%)	7 (4,8%)	
No	31 (100%)	139 (95,2%)	0,608

TT: testosterona total; mmiis: miembros inferiores; ACV: accidente cerebrovascular

Se observó mayor prevalencia de cardiopatía isquémica en los pacientes con hipogonadismo definido como dos determinaciones de TT \leq 3 ng/ml y clínica compatible.

Al considerar otros umbrales de TT (3,4 ng/ml y 2,3 ng/ml) también se observó que la prevalencia de pacientes con cardiopatía isquémica en aquellos con hipogonadismo (dos determinaciones de TT por debajo del umbral y clínica compatible) duplicaba a la

detectada en los eugonádicos, siendo para el umbral de $TT \leq 3,4$ ng/ml (32,5 % vs 17,5 %; $p= 0,037$) y para $TT \leq 2,3$ ng/ml (42,9 % vs 19,3 %; $p= 0,048$).

También se observó que el porcentaje de pacientes con dos determinaciones de $TT \leq 2,3$ ng/ml que presentaban dos o más complicaciones macroangiopáticas triplicaba el porcentaje apreciado en aquellos con niveles superiores de testosterona (26,7 % vs 8,8 %; $p= 0,049$), diferencia que se mantuvo al considerar también el cuestionario (28,6 % vs 8,7 %; $p= 0,041$)

J. RIESGO DE HIPOGONADISMO EN FUNCIÓN DE DIVERSAS VARIABLES CLÍNICAS, ANTROPOMÉTRICAS, TERAPÉUTICAS Y ANALÍTICAS

Se analizó la razón de probabilidad-odds ratio- (OR) de presentar déficit de testosterona ($TT \leq 3$ ng/ml) en función de diversas variables clínicas y de la existencia de complicaciones crónicas. En la tabla 49 se muestran los resultados por RIA, en la tabla 50 los resultados por QL y en la 51 los resultados por ambos métodos. Se presentan los resultados estadísticamente significativos, por orden a la magnitud de riesgo.

1.Resultados por RIA:

Tabla 49. Riesgo de déficit androgénico por RIA en función de diversas variables clínicas, antropométricas, terapéuticas y analíticas

Variables	REGRESIÓN LOGÍSTICA UNIVARIANTE			
		I. C. 95%		
	OR	Inferior	Superior	p
HOMA > 3,8	3,73	1,03	13,59	0,049
Alteración de PFH	2,74	1,30	5,76	0,015
Tratamiento Psiquiátrico	2,47	1,13	5,37	0,037
Triglicéridos > 150 mg/dl	2,18	1,18	4,01	0,015
TGF _e < 60 ml/min/1,73 m ²	2,18	1,15	4,15	0,021
Creatinina > 1,2 mg/dl	2,16	1,14	4,07	0,023
Hipertrigliceridemia	2,12	1,16	3,88	0,019

IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; HOMA: homeostatic model assessment; PFH: pruebas de función hepática; TFG_e: tasa de filtrado glomerular estimada

Aumentan significativamente el riesgo de déficit androgénico ($TT \leq 3$ ng/ml; determinada por RIA): la existencia de HOMA elevado, alteración de las PFH, el tratamiento psiquiátrico, una TFGe < 60 ml/min/1,73 m², Cr $> 1,2$ mg/dl y la hipertrigliceridemia.

2.Resultados por QL:

Tabla 50. Riesgo de déficit androgénico por QL en función de diversas variables clínicas, antropométricas, terapéuticas y analíticas

Variables	REGRESIÓN LOGÍSTICA UNIVARIANTE			
		I. C. 95%		
	OR	Inferior	Superior	p
Éxitus	2,80	1,14	6,90	0,026
HTA	2,54	1,33	4,83	0,004
Dislipemia	2,34	1,16	4,71	0,021
Triglicéridos > 150 mg/dl	2,06	1,19	3,56	0,012
HbA1c $> 7\%$	1,89	1,11	3,26	0,024
CC ≥ 102 cm	1,85	1,06	3,23	0,037
IMC ≥ 30 kg/m ²	1,76	1,04	2,97	0,036

IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; HTA: hipertensión arterial; HbA1c: hemoglobina glicosilada; CC: circunferencia de cintura; IMC: índice de masa corporal.

Aumentaron significativamente el riesgo de detectar bajos niveles de testosterona total ($TT \leq 3$ ng/ml; determinada por QL): el éxitus, la HTA, la dislipemia, presentar TG > 150 mg/dl, la HbA1c $> 7\%$, el perímetro de cintura ≥ 102 cm y la obesidad.

3. Resultados por ambos métodos:

En 177 pacientes que tenían 2 determinaciones de testosterona total, una por cada método, al considerar como criterio de déficit androgénico que ambas fueran < 3 ng/ml, se observó que las variables que aumentaban el riesgo de hipotestosteronemia eran: porcentaje de masa grasa $\geq 25\%$ (OR 6,87; p= 0,049), éxitus (OR 3,25; p= 0,031), HbA1c $> 7\%$ (OR 2,95; p= 0,008) y triglicéridos > 150 mg/dl (OR 2,33; p= 0,030). También se analizaron aquellos que además de ambas determinaciones de TT < 3 ng/ml tuvieron el cuestionario patológico (tabla 51)

Tabla 51. Riesgo de hipogonadismo (dos determinaciones de TT \leq 3 ng/ml y clínica compatible con hipogonadismo), en función de diversas variables clínicas, antropométricas, analíticas y terapéuticas.

Variables	REGRESIÓN LOGÍSTICA UNIVARIANTE			
		I. C. 95%		
	OR	Inferior	Superior	p
HTA	6,25	1,43	27,36	0,006
Éxito	3,97	1,46	10,81	0,009
Triglicéridos > 150 mg/dl	2,88	1,30	6,36	0,011
HbA1c > 7%	2,65	1,14	6,15	0,028
Creatinina > 1,2 mg/dl	2,59	1,16	5,77	0,026
CC \geq 102 cm	2,58	1,02	6,48	0,047
Cardiopatía isquémica	2,54	1,08	5,93	0,049
TFGe < 60 ml/min/1,73 m ²	2,47	1,09	5,57	0,041
Hipertrigliceridemia	2,36	1,07	5,19	0,043

IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; HTA: hipertensión arterial; HbA1c: hemoglobina glicosilada; CC: circunferencia de cintura; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

Aumentaron significativamente el riesgo de hipogonadismo: la existencia de HTA, el éxito, HbA1c > 7%, Cr > 1,2 mg/dl, perímetro de cintura \geq 102 cm, antecedente de cardiopatía isquémica, TFGe < 60 ml/min/1,73 m² y la hipertrigliceridemia.

K. CORRELACIONES DE LOS NIVELES DE TESTOSTERONA CON DISTINTAS VARIABLES

En la tabla 52 se presentan las correlaciones significativas entre la TT, la TLc y la TB medidas por ambos métodos (RIA y QL) con el resto de variables.

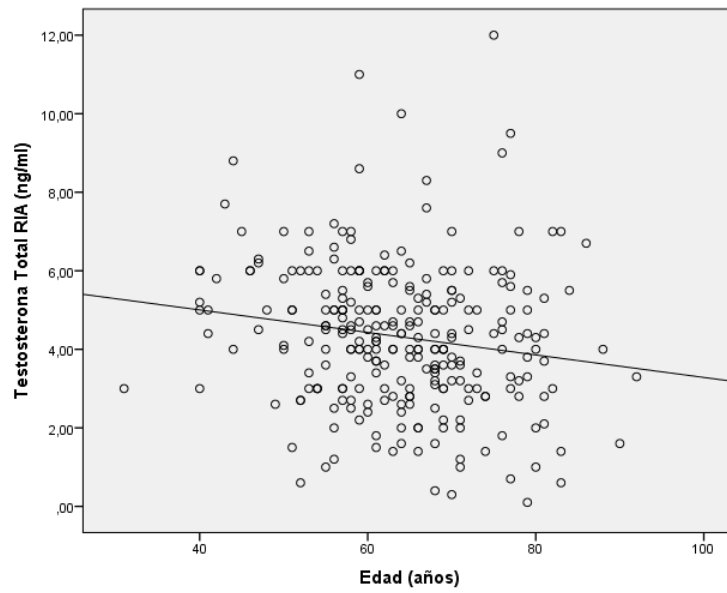
Tabla 52. Correlaciones de diversas variables con TT, TL y TB por ambos métodos

Variable	TT RIA	TT QL	TL RIA	TL QL	TB RIA	TB QL
Edad (años)	-0,164**		-0,378**	-0,157*	-0,405**	-0,207**
CC (cm)	-0,197**	-0,345**		-0,221**		-0,194*
MG (kg)		-0,318**				
MM (kg)			0,219*		0,223*	
MG (%)		-0,330**				
MM (%)		0,330**				
LDL (mg/dl)		0,157*				
IA						-0,160*
Péptido C (ng/ml)	-0,167*	-0,206*				
Microalbuminuria (mg/24h)		0,157*				
Hierro (µg/dl)		0,205**		0,179*		0,173*
Ferritina (ng/ml)		-0,167*				
PCRus (mg/dl)		-0,257**		-0,300*		-0,328**
Hb (g/dl)			0,171*	0,157*	0,234**	0,233**
Neutrófilos/µl		-0,132*				

* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$; TT: testosterona total; TL: testosterona libre; TB: testosterona biodisponible; RIA: radioinmunoanálisis; QL: quimioluminiscencia; CC: circunferencia de cintura; MG: masa grasa; MM: masa magra; LDL: lipoproteína de baja densidad; IA: índice aterogénico; PCRus: proteína C reactiva ultrasensible; Hb: hemoglobina.

Se observó una correlación inversa entre la edad y la TT determinada por RIA (figura 44), la edad y la TLc por ambos métodos (RIA y QL) (figura 45) y entre la edad y la TB, también determinada por ambos métodos. La testosterona libre medida directamente por RIA también se correlacionó inversamente con la edad ($r: -0,117$; $p=0,049$). Asimismo, se observó correlación directa de la edad con FSH, tanto por RIA ($r: 0,295$; $p < 0,001$), como por QL ($r: 0,269$; $p=0,026$) y con la LH, tanto por RIA ($r: 0,349$; $p < 0,001$), como por QL ($r: 0,314$; $p < 0,001$).

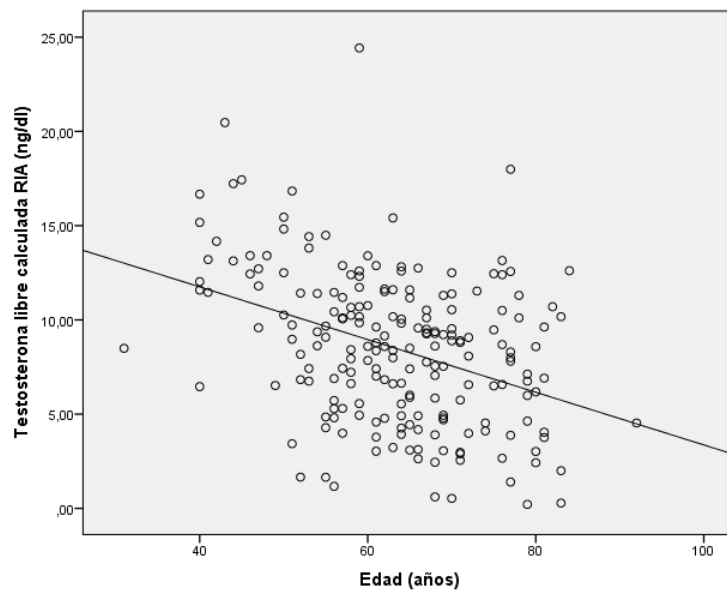
Figura 44. Correlación de la edad con la testosterona total por RIA



$r: -0,164$

$p= 0,007$

Figura 45. Correlación de la edad con la testosterona libre calculada por RIA



$r: -0,378$

$p < 0,001$

En cuanto a los parámetros antropométricos, la testosterona total medida por quimioluminiscencia se correlacionó inversamente con el peso ($r = -0,219$; $p = 0,001$), el IMC (figura 46), la CC (figura 47) y la masa grasa.

Figura 46. Correlación entre testosterona total por QL y el IMC

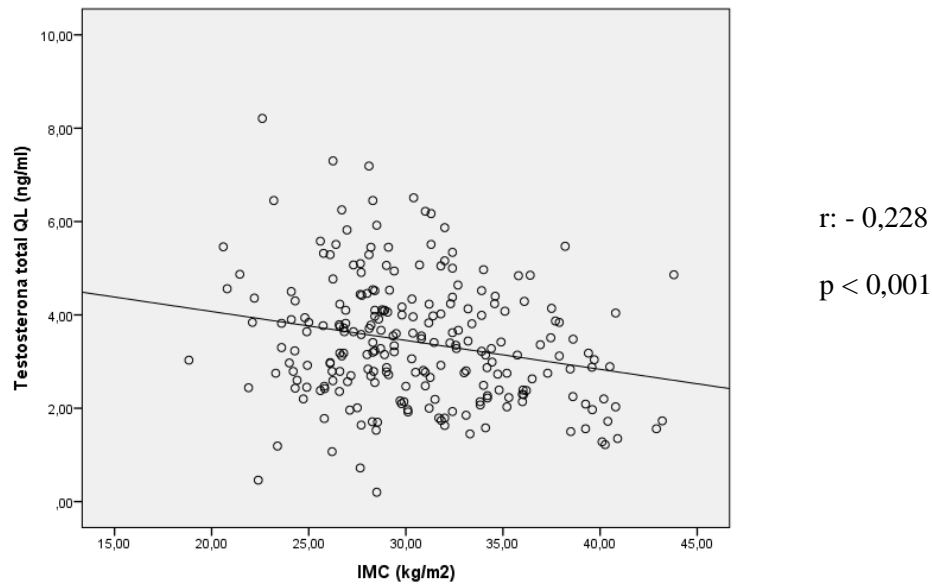
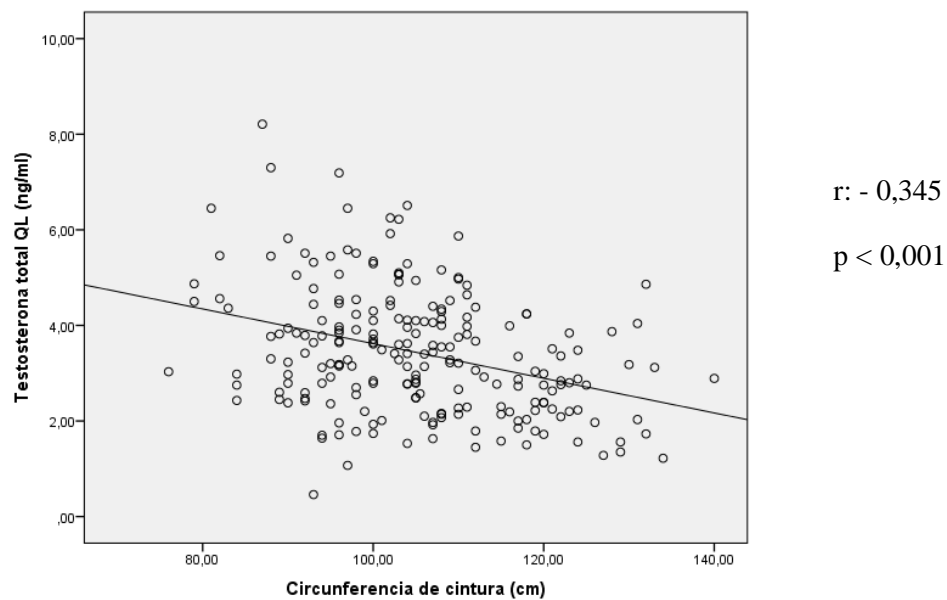


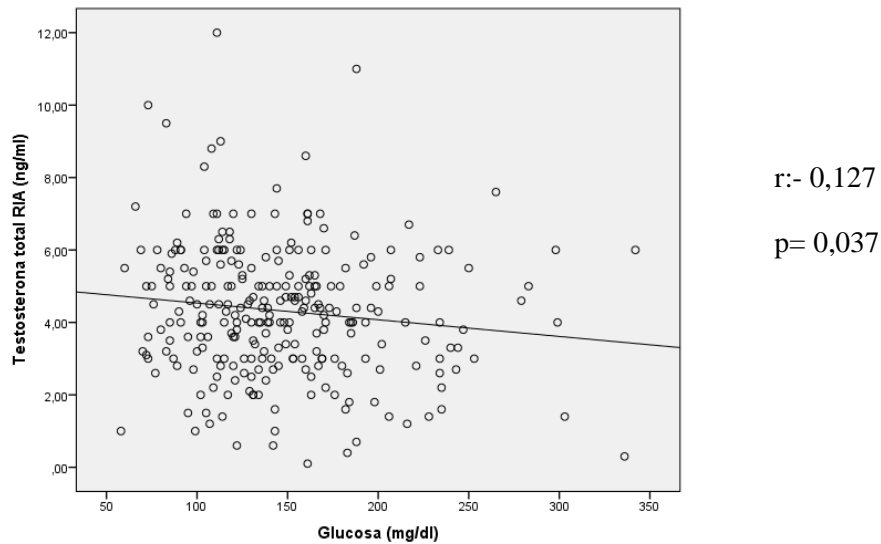
Figura 47. Correlación entre testosterona total por QL y el perímetro de cintura



Respecto al control glucémico, se observó correlación inversa de la glucemia basal con la TT por RIA (figura 48) y la TT por QL ($r = -0,146$; $p = 0,026$). No así con la HbA1c, que solo se relacionó de forma inversa con la FSH por RIA ($r = -0,160$; $p = 0,009$) y por

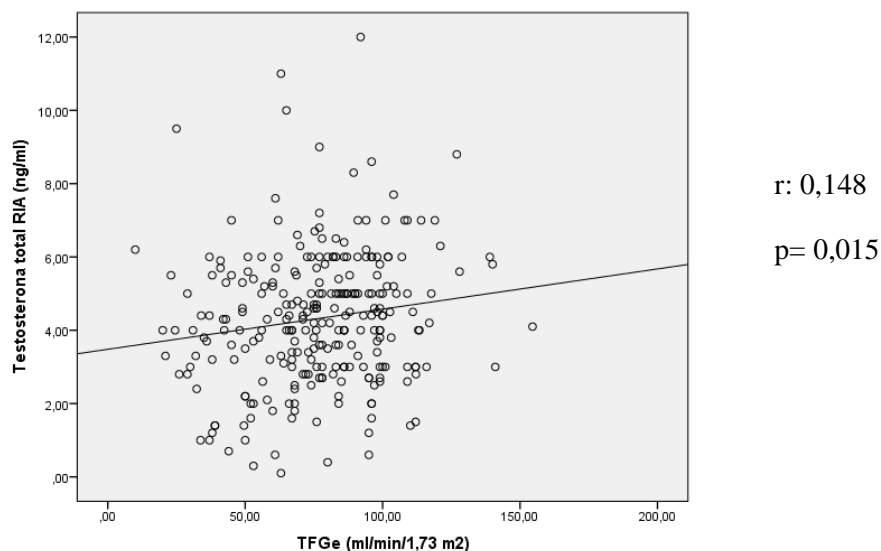
QL ($r: - 0,200; p= 0,002$) y la SHBG por RIA ($r: - 0,197, p= 0,005$). La correlación entre HbA1c y TT no alcanzó la significación estadística por QL ($r: - 0,118, p= 0,072$), ni por RIA.

Figura 48. Correlación de la testosterona total por RIA con la glucemia



En cuanto a la función renal, se observó una correlación directa entre la TFGe y la TT por RIA (figura 49), la TLc por RIA ($r: 0,159; p= 0,024$), la TB por RIA ($r: 0,202, p= 0,004$) y correlación inversa con LH por RIA ($r: - 0,199, p= 0,001$) y por QL ($r: - 0,231, p < 0,001$) y con prolactina por RIA ($r - 0,165; p= 0,011$) y por QL ($r - 0,241; p= 0,005$).

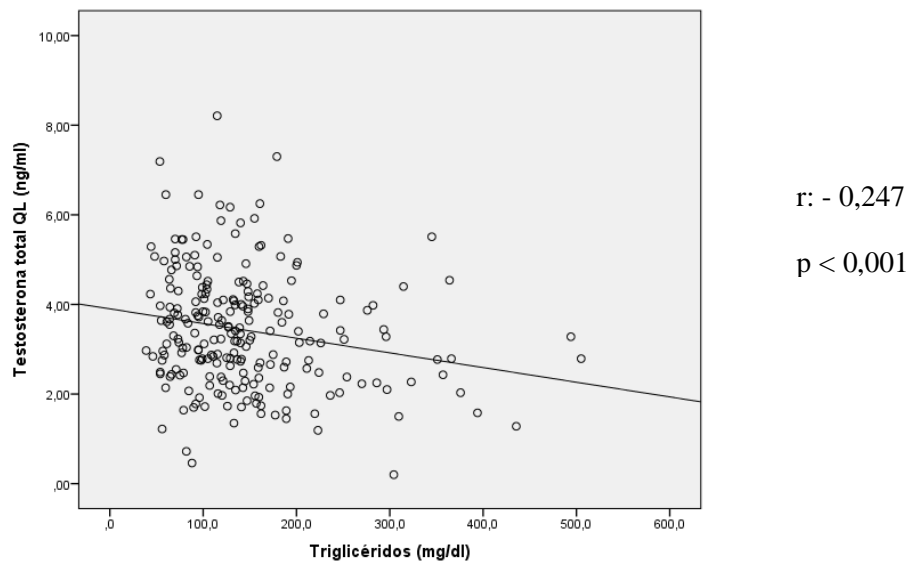
Figura 49. Correlación de la testosterona total por RIA con la TFGe



Respecto al aclaramiento de creatinina, se encontró una correlación directa con la TT determinada por RIA ($r: 0,158$; $p= 0,010$), la TLc por RIA ($r: 0,236$; $p= 0,001$) y la TB por RIA ($r: 0,272$; $p < 0,001$); el aclaramiento de creatinina estaba relacionado de forma inversa con la concentración de LH medida por RIA ($r: - 0,234$; $p < 0,001$) y por QL ($r: - 0,254$; $p < 0,001$), la prolactina por QL ($r: - 0,248$, $p= 0,004$) y la SHBG por QL ($r: - 0,316$, $p= 0,042$).

Se observó una correlación inversa de los triglicéridos con la TT, tanto por RIA ($r: - 0,134$, $p= 0,029$), como por QL (figura 50)

Figura 50. Correlación de la testosterona total por QL con los triglicéridos



Se encontró correlación inversa del colesterol total con la FSH por RIA ($r: - 0,132$; $p= 0,031$) y LH por RIA ($r: - 0,152$; $p= 0,013$). El colesterol LDL también se correlacionó inversamente con la FSH por RIA ($r: - 0,132$; $p= 0,036$) y la LH por RIA ($r: - 0,135$; $p= 0,032$) y de forma directa con la testosterona libre medida directamente por RIA ($r: 0,135$; $p= 0,032$).

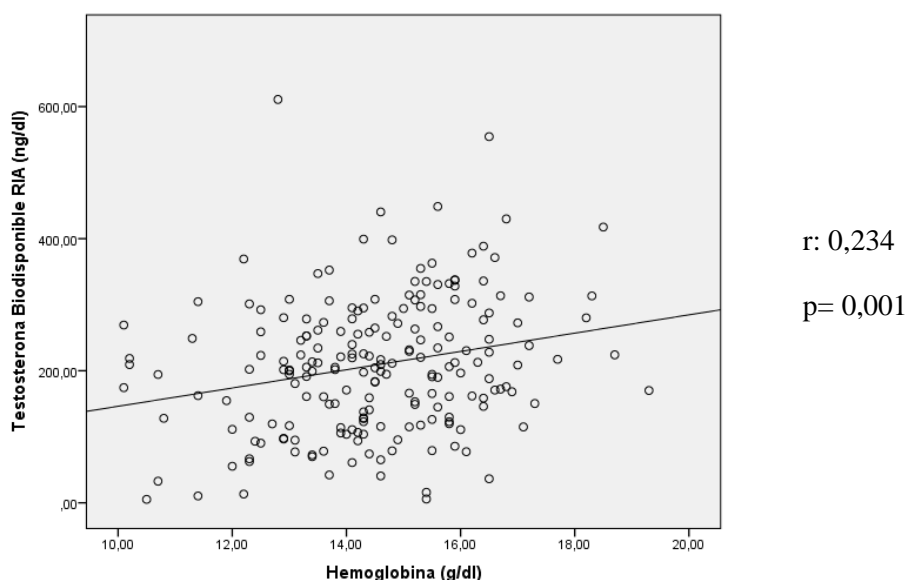
Evaluando el grupo de los 144 pacientes que no tomaban estatinas, para aclarar si existía alguna diferencia en las correlaciones entre la testosterona y el perfil lipídico, se apreció persistencia de la correlación negativa de los triglicéridos con la TT por QL ($r: - 0,308$; $p= 0,002$) y correlación inversa también con la TL calculada por QL ($r: - 0,258$; $p= 0,034$) y la TB por QL ($r: - 0,283$, $p= 0,019$). Se observó también una correlación

directa de los TG con la testosterona libre medida directamente por RIA ($r: 0,516$; $p=0,034$).

Al seleccionar los 120 pacientes que no recibían ningún tipo de tratamiento hipolipemiente, se mantuvo la correlación inversa de los triglicéridos con la TT por QL ($r: -0,265$; $p=0,016$) y la testosterona biodisponible por QL ($r: -0,273$; $p=0,046$).

Se encontró correlación directa significativa de la hemoglobina con la testosterona libre calculada por RIA ($r: 0,171$; $p=0,015$) y por QL ($r: 0,157$; $p=0,041$), con la testosterona biodisponible por RIA (figura 51) y por QL ($r: 0,233$; $p=0,002$) e inversa con la LH por RIA ($r: -0,235$, $p < 0,001$) y por QL ($r: -0,263$, $p < 0,001$).

Figura 51. Correlación de la hemoglobina con la testosterona biodisponible por RIA



No se observó correlación del tiempo de evolución de la diabetes con TT, TL o TB. Sí se relacionó de forma directa con la FSH por RIA ($r: 0,193$; $p=0,002$), con LH -tanto por RIA ($r: 0,266$; $p < 0,001$), como por QL ($r: 0,258$; $p < 0,001$)-, y SHBG por RIA ($r: 0,231$; $p=0,001$).

Se observó correlación inversa significativa entre el número de fármacos y la testosterona total por RIA ($r: -0,140$; $p=0,023$), la testosterona libre calculada por RIA ($r: -0,152$; $p=0,030$), la testosterona biodisponible calculada por RIA ($r: -0,171$; $p=0,015$) y la testosterona libre medida directamente por RIA ($r: -0,168$; $p=0,006$) y correlación directa del número de fármacos con la LH por RIA ($r: 0,242$; $p < 0,001$).

En la tabla 53 se presentan las correlaciones significativas entre la SHBG y el estradiol medidos por ambos métodos (RIA y QL) con el resto de variables.

Tabla 53. Correlaciones de diversas variables con SHBG y estradiol medidos por RIA y por QL

Variable	SHBG RIA	SHBG QL	E2 RIA	E2 QL
Edad (años)	0,327**	0,463**		
Peso (kg)	-0,213**	-0,402**		
IMC (kg/m²)	-0,201**	-0,451**		
CC (cm)	-0,221**	-0,402**		
MG (kg)	-0,332**	-0,426*		
MG (%)	-0,293**	-0,325*		
HDL (mg/dl)			-0,196*	-0,171*
TG(mg/dl)	-0,165*			-0,181*
IA	0,266**			
Glucosa (mg/dl)	-0,155*			
HbA1c (%)	-0,197**			
Bilirrubina (mg/dl)	0,163*			
AST (U/L)				0,253**
ALT (U/L)	-0,187**			0,227**
FA (U/L)				0,214*
GGT (U/L)				0,214*
Urato (mg/dl)			0,213**	0,188*
HOMA	-0,290*			
Creatinina (mg/dl)			0,182*	
CCr (ml/min)		-0,316*		
TFGe(ml/min/1,73 m²)				-0,212*
Microalbuminuria (mg/24h)	0,195**			
Ferritina (ng/ml)	-0,170*			
PCRus (mg/dl)			0,657**	0,251*
Leptina (ng/ml)			0,267*	

Insulina (μU/ml)	0,394**			
Péptido C (ng/ml)	-0,197*		0,199*	
Hemoglobina (g/dl)	-0,241**			
Leucocitos/μl	-0,219**			
Neutrófilos/μl	-0,192**			
Linfocitos/μl	-0,211**			

*: $p < 0,05$; **: $p < 0,001$; SHBG: globulina fijadora de hormonas sexuales; E2: estradiol; RIA: radioinmunoanálisis; QL: quimioluminiscencia; IMC: índice de masa corporal; CC: circunferencia de cintura; MG: masa grasa; MM: masa magra; HDL: lipoproteína de alta densidad; TG: triglicéridos; IA: índice aterogénico; HbA1c: hemoglobina glicosilada; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa, FA: fosfatasa alcalina, GGT: gamma glutamil transpeptidasa; HOMA: homeostatic model assessment, CCr: aclaramiento de creatinina; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada; PCRus: proteína C reactiva ultrasensible.

La SHBG, se correlacionó de forma directa con la edad, tanto por RIA (figura 52) como por QL, y negativa con el peso, el IMC (figura 53), la CC y la masa grasa.

Figura 52. Correlación de la edad con SHBG por RIA

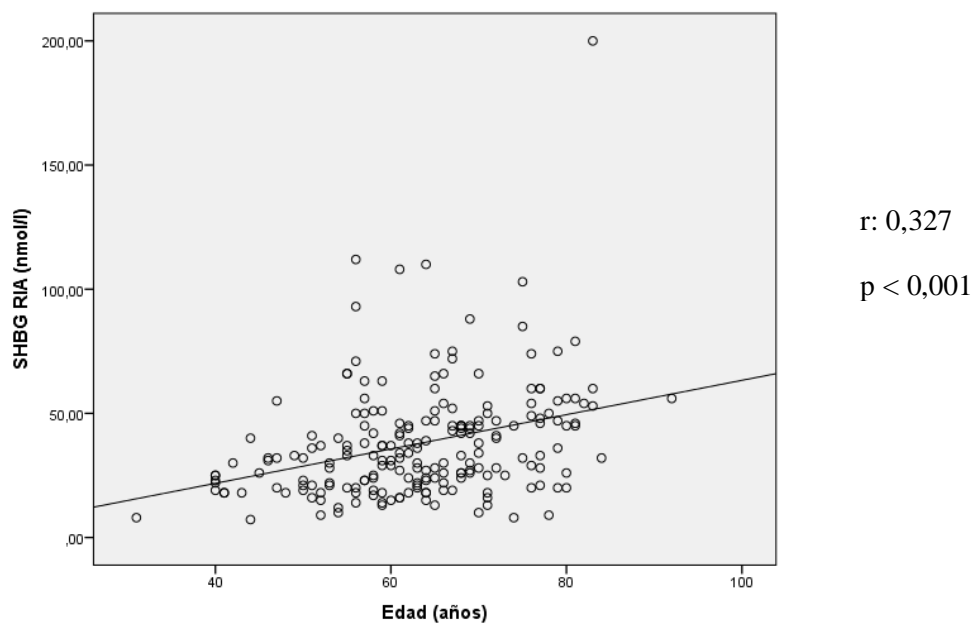
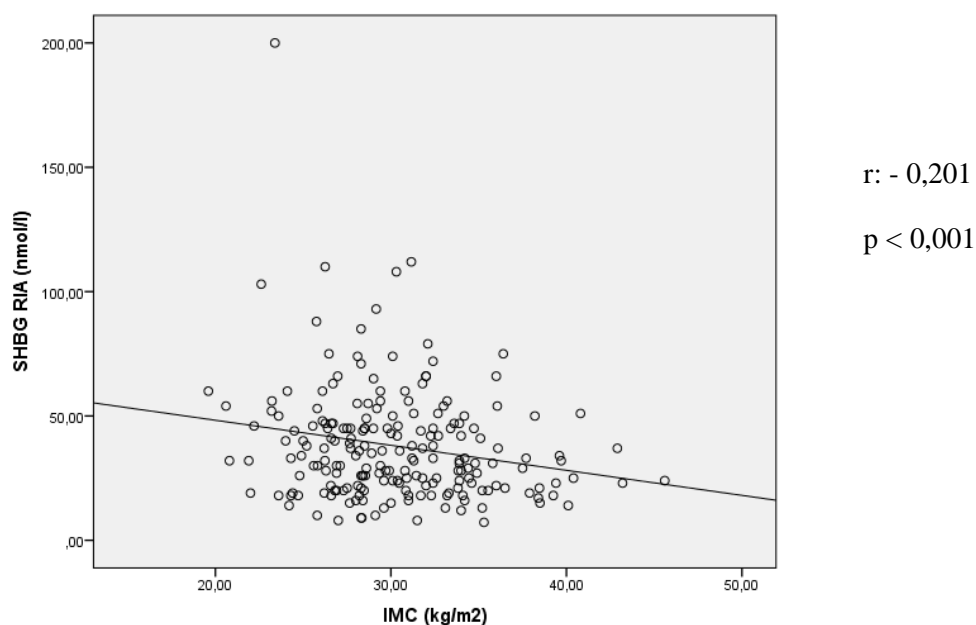


Figura 53. Correlación del IMC con la SHBG por RIA



El estradiol, por ambos métodos (RIA y QL), se relacionó de forma inversa con el colesterol HDL y de forma directa con la PCRus y el ácido úrico. El estradiol por QL se relacionó inversamente con los triglicéridos y directamente con las pruebas de función hepática (AST, ALT, FA y GGT).

En los 144 varones que no recibían tratamiento con estatinas, el colesterol HDL se siguió relacionando inversamente con el estradiol ($r: - 0,328$, $p= 0,019$) y además se detectó una correlación directa con la SHBG por RIA ($r: 0,239$; $p= 0,037$). El colesterol no HDL se correlacionó de forma inversa con la SHBG por RIA ($r: -0,230$; $p= 0,046$).

L. ESTRATIFICACIÓN DE DISTINTAS VARIABLES Y SU INFLUENCIA SOBRE EL PERFIL HORMONAL

1. Rangos de edades

Se dividieron los pacientes en cuatro grupos según la edad y se analizó si existían diferencias en los niveles hormonales entre ellos (tablas 54, 55, 56 y 57). El grupo de < 50 años de considero el grupo 1, el de 51-60 años el grupo 2, el de 61-70 años el grupo 3 y el de > 70 años el grupo 4. En la figura 54 y las tablas 54 y 56 se presentan los valores medios de TT, TLd, TLc y TB por RIA y por QL, respectivamente, según estos

cuatro grupos de edad. En la tabla 55 y 57 las concentraciones medias de FSH, LH, PRL, estradiol, DHEAS y SHBG por RIA y por QL, respectivamente, según estos cuatro grupos de edad.

1.1 Resultados por RIA

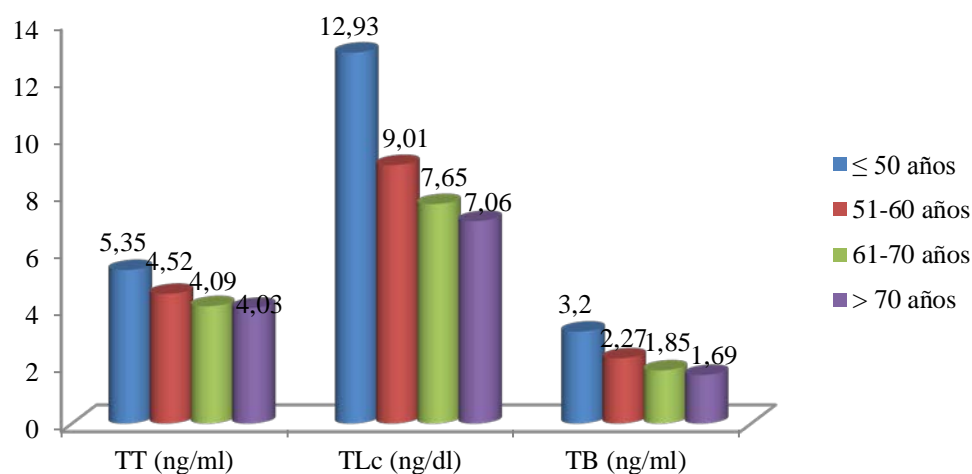
Tabla 54. Concentraciones de testosterona total, testosterona libre medida directamente por RIA, testosterona libre calculada y testosterona biodisponible determinados por RIA en función de la edad

Años	TT (ng/ml)	TL medida RIA (pg/ml)	TL calculada (ng/dl)	TB (ng/dl)
≤ 50	5,35 (24)	8,56 (24)	12,93 (24)	320,25 (24)
51-60	4,52 (78)	9,23 (78)	9,01 (55)	227,27 (55)
61-70	4,09 (100)	7,95 (100)	7,65 (74)	185,11 (74)
> 70	4,03 (65)	7,51 (65)	7,06 (50)	169,13 (50)
p	0,008 χ0,013;¥0,013	0,057	< 0,001 *<0,001;χ<0,001 ¥<0,001;£0,032	< 0,001 *<0,001;χ<0,001 ¥<0,001;Ψ0,049 £0,007

Los resultados se expresan como media (número de pacientes). Test estadístico utilizado fue el ANOVA de un factor. El análisis poshoc (test de Tukey si la varianza era homogénea y test de Games-Howell si no lo era): (*) entre grupo 1 y 2; (χ) entre grupo 1 y 3; (¥) entre grupo 1 y 4; (Ψ) entre grupo 2 y 3; (£) entre grupo 2 y 4; (ω) entre grupo 3 y 4. TT: testosterona total, TL testosterona libre; TB: testosterona biodisponible; RIA: radioinmunoanálisis

Los pacientes ≤ 50 años presentaron niveles superiores de TT medida por RIA, que aquellos entre 61-70 años y los > 70 años. Los varones > 70 años presentaron valores inferiores de TLc y TB, medidos por RIA, que aquellos ≤ 50 años y entre 51 y 60 años. Los varones más jóvenes (≤ 50 años) tenían niveles más elevados de TLc y TB, que los que se encontraban en el resto de rangos de edad.

Figura 54. Concentraciones de TT, TLc y TB por RIA en función de la edad



Los resultados se expresan como media de TT (ng/ml), de TLc (ng/dl) y de TB (ng/ml)

Tabla 55. Concentraciones de FSH, LH, prolactina, estradiol, DHEAS y SHBG determinadas por RIA en función de la edad

Años	FSH mU/mL	LH mU/ml	PRL ng/ml	Estradiol pg/ml	DHEAS µg/dl	SHBG nmol/l
≤ 50	4,75 (24)	4,99(24)	6,60(21)	21,47(13)	157,89(9)	24,80(24)
51-60	8,60(78)	5,94(78)	6,54(70)	24,91(54)	150,58(48)	34,63(55)
61-70	8,89(100)	5,87(100)	6,69(90)	26,06(52)	138,17(60)	38,73(74)
> 70	12,32(65)	10,01(65)	7,09(55)	25,73 (42)	88,54(35)	46,62(50)
p	< 0,001 *0,002;χ<0,001 ¥<0,001	< 0,001 ¥<0,001;£0,002 ω0,002	0,861	0,993	0,046 £0,044	0,001 *0,029;χ<0,001 ¥<0,001

Los resultados se expresan como media (número de pacientes). Test estadístico utilizado fue el ANOVA de un factor. El análisis poshoc (test de Tukey si la varianza era homogénea y test de Games-Howell si no lo era): (*) entre grupo 1 y 2; (χ) entre grupo 1 y 3; (¥) entre grupo 1 y 4; (£) entre grupo 2 y 4; (ω) entre grupo 3 y 4. FSH: hormona folículoestimulante; LH: hormona luteinizante; PRL: prolactina; DHEAS: dehidroapiandrosterona sulfato; SHBG: globulina fijadora de hormonas sexuales

Los varones ≤ 50 años presentaban niveles de FSH y de SHBG inferiores al resto de rangos de edades. Los pacientes > 70 años tenían concentraciones de LH superiores al resto.

1.2. Resultados por QL

Tabla 56. Concentraciones de TT, TL medida directamente por QL, TL calculada y TB determinadas por QL, en función de la edad

Décadas (años)	TT (ng/ml)	TL QL (pg/ml)	TL c (ng/dl)	TB (ng/dl)
≤ 50	3,15 (29)	9,05 (5)	7,48 (23)	186,06 (23)
51-60	3,35 (65)	6,23 (5)	6,48 (49)	160,98 (49)
61-70	3,52 (75)	6,60 (14)	6,53 (58)	157,68 (58)
> 70	3,49 (64)	6,51 (9)	6,25 (41)	149,14 (41)
p	0,572	0,786	0,220	0,098

Los resultados se expresan como media (número de pacientes). Test estadístico utilizado fue el ANOVA de un factor. TT: testosterona total, TL testosterona libre; TLc: testosterona libre calculada; TB: testosterona biodisponible; QL: quimioluminiscencia

No hemos detectado diferencias en los niveles de TT, TL y TB, medidas por QL; en función de la edad según estos rangos.

Tabla 57. Concentraciones de FSH, LH, prolactina, estradiol, DHEAS y SHBG determinados por QL, por grupos de edad

Años	FSH mU/mL	LH mU/mL	Prolactina ng/ml	Estradiol pg/ml	DHEAS µg/dl	SHBG nmol/l
≤ 50	5,01 (29)	5,01 (29)	8,98 (16)	27,82 (15)	142,02 (12)	17,81 (4)
51-60	8,16 (64)	6,06 (64)	8,66 (42)	32,04 (42)	106,82 (23)	33,52 (8)
61-70	7,76 (78)	6,02 (78)	12,01 (36)	26,54 (44)	148,44 (24)	34,74 (13)
> 70	10,99 (65)	8,93 (65)	12,02 (42)	31,06 (34)	73,07 (18)	43,22 (17)
p	< 0,001 *0,019;χ0,009 ¥<0,001	< 0,001 ¥<0,001;£0,007 ω0,004	0,032 £0,008	0,155	0,007 ω0,007	0,003 ¥0,002

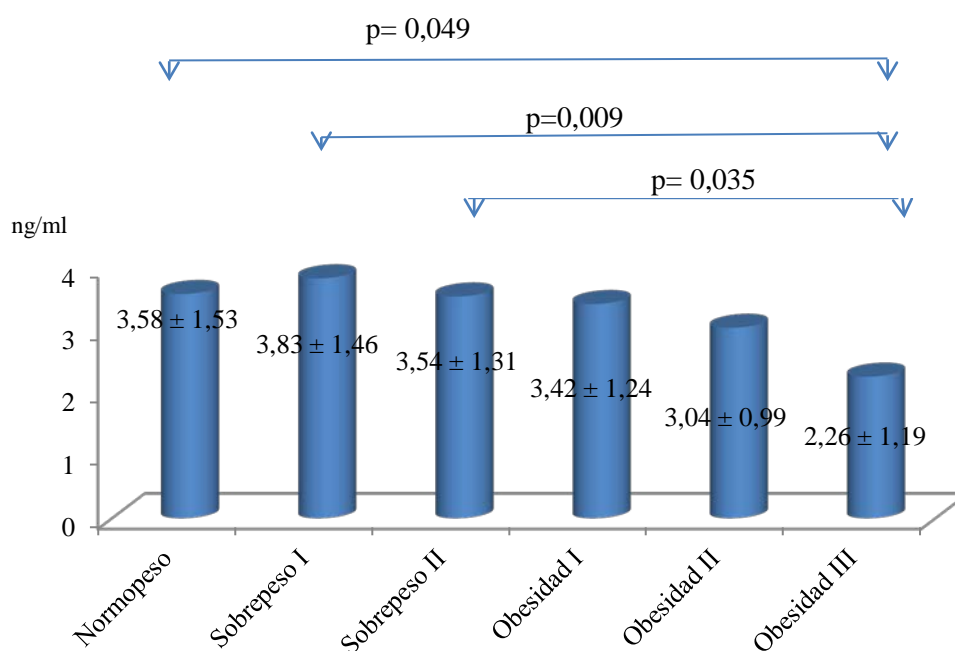
Los resultados se expresan como media (número de pacientes). Test estadístico utilizado ANOVA de un factor. El análisis poshoc (test de Tukey si varianza homogénea y test de Games-Howell si no): (*) entre grupo 1 y 2; (χ) entre grupo 1 y 3; (¥) entre grupo 1 y 4; (£) entre 2 y 4; (ω) entre 3 y 4. FSH: hormona foliculoestimulante; LH: hormona luteinizante; DHEAS: dehidroepiandrosterona sulfato; SHBG: globulina fijadora de hormonas sexuales

De forma similar a los encontrado en las mediciones por RIA, los pacientes ≤ 50 años, presentaban niveles de FSH inferiores al resto de rangos de edad y los > de 70 años concentraciones de LH superiores al resto de grupos. Los varones ≤ de 50 años tenían niveles de SHBG significativamente inferiores a aquellos > 70 años.

2. Grados de IMC

Se dividió a los pacientes según el IMC (clasificación SEEDO) y se analizó si existían diferencias entre las diversas categorías de IMC para las concentraciones medias de las distintas hormonas. No se encontraron diferencias en las hormonas determinadas por RIA entre los distintos grupos. En cambio, sí se observaron en los niveles de testosterona total por QL, según el grado de IMC ($p=0,010$) (figura 55)

Figura 55. Niveles de testosterona total por QL en función del IMC



Los resultados se expresan como media \pm DE en ng/ml. El test estadístico utilizado en la comparación fue el ANOVA de un factor. El análisis poshoc (Test de Tukey) encontró diferencias entre normopeso y obesidad grado III, sobrepeso I y obesidad grado III y sobrepeso II y obesidad grado III.

La testosterona libre calculada y la biodisponible, ambas por QL, descendieron a medida que aumentaba el IMC en pacientes con $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$, pero las diferencias no alcanzaron la significación estadística.

3. Circunferencia de cintura

Se dividió la muestra en terciles según el perímetro de cintura para valorar si los niveles hormonales se modificaban en función del mismo. El primer tercil fue una CC $< 98,86$ cm, el segundo tercil de $98,87$ cm a 109 cm y el tercero > 109 cm.

No se observaron diferencias significativas en cuanto a la testosterona por RIA. Sí en la SHBG por RIA ($p=0,047$), que fue disminuyendo al aumentar la CC, siendo la media \pm DE para el primer tercil $40,47 \pm 22,51$ nmol/l, para el segundo tercil $36,88 \pm 19,40$ nmol/l y para el tercer tercil $31,40 \pm 15,76$ nmol/l.

En cuanto a las hormonas por QL, sí se observaron diferencias en los niveles de TT, SHBG y TLc en función de los terciles de CC (tabla 58), siendo significativamente más bajos conforme aumentaba el perímetro de cintura. Los varones con CC > 109 cm (tercer tercil) presentaban TT y TLc por QL más bajas que los pacientes con CC inferiores (primer y segundo tercil). La concentración de SHBG de los varones con CC > 109 cm (tercer tercil) era significativamente inferior que la de los que tenían CC $< 98,8$ cm (primer tercil)

Tabla 58. Niveles de testosterona total, SHBG y testosterona libre calculada por QL según terciles de circunferencia de cintura.

CC	TT (ng/ml)	SHBG (nmol/l)	TL c (ng/dl)
Primer tercil	$3,78 \pm 1,47$	$43,91 \pm 11,28$	$6,92 \pm 2,18$
Segundo tercil	$3,63 \pm 1,17$	$38,33 \pm 14,73$	$6,96 \pm 2,20$
Tercer tercil	$2,86 \pm 1,04$	$29,18 \pm 11,83$	$5,93 \pm 2,29$
p	$< 0,001$ $\chi 0,001; \Psi 0,001$	$0,046$ $\chi 0,037$	$0,027$ $\chi 0,034; \Psi 0,031$

Los resultados se expresan como media \pm desviación estándar. Test estadístico utilizado fue el ANOVA de un factor. El análisis poshoc (test de Tukey): (χ) entre primer y tercer tercil; (Ψ) entre segundo y tercer tercil. CC: circunferencia de cintura; TT: testosterona total; SHBG: globulina fijadora de hormonas sexuales; TLc: testosterona libre calculada.

4. Porcentaje de masa grasa

Se dividió la muestra en cuartiles según la proporción de masa grasa. El primer cuartil incluyó MG $< 23,70$ %, el segundo cuartil de $23,71$ a $28,40$ %, el tercer cuartil de $28,41$ a $32,40$ %, y el cuarto cuartil $> 32,40$ %. Se analizó la distribución de las hormonas según los cuartiles (tabla 59), apreciándose que las concentraciones de las diferentes fracciones de testosterona y de la SHBG se reducían gradualmente conforme aumentaba la masa grasa, al determinarlas por QL.

Tabla 59. Niveles de testosterona total, SHBG, testosterona libre calculada y testosterona biodisponible por QL, según cuartiles de porcentaje de masa grasa.

MG (%)	TT (ng/ml)	SHBG (nmol/l)	TL c (ng/dl)	TB (ng/dl)
Primer cuartil	3,89 ± 1,45	43,05 ± 12,43	7,04 ± 2,02	170,03 ± 51,91
Segundo cuartil	3,39 ± 1,36	39,53 ± 15,34	7,37 ± 2,39	178,42 ± 59,42
Tercer cuartil	3,30 ± 1,05	38,54 ± 12,28	6,36 ± 2,26	158,01 ± 57,56
Cuarto cuartil	2,61 ± 0,84	28,18 ± 11,55	5,56 ± 2,02	139,39 ± 50,64
p	< 0,001 ¥ 0,004	0,036 ¥ 0,048	0,003 £ 0,037	0,020 £ 0,025

Los resultados se expresan como media ± desviación estándar. Test estadístico utilizado fue el ANOVA de un factor. El análisis poshoc (test de Tukey): (¥) entre primer y cuarto cuartil; (£) entre segundo y cuarto cuartil. MG: masa grasa; TT: testosterona total; SHBG: globulina fijadora de hormonas sexuales; TLc: testosterona libre calculada, TB: testosterona biodisponible.

Se observó que los varones con MG > 32,40 % (cuarto cuartil) presentaban niveles más bajos de TT que aquellos con MG < 23,70 % (primer cuartil), así como concentraciones inferiores de TLc y TB que aquellos con MG entre 23,71 y 28,40 % (segundo cuartil). Las concentraciones de SHBG eran significativamente superiores en los pacientes con MG < 23,70 % respecto a aquellos con MG > 32,40 %.

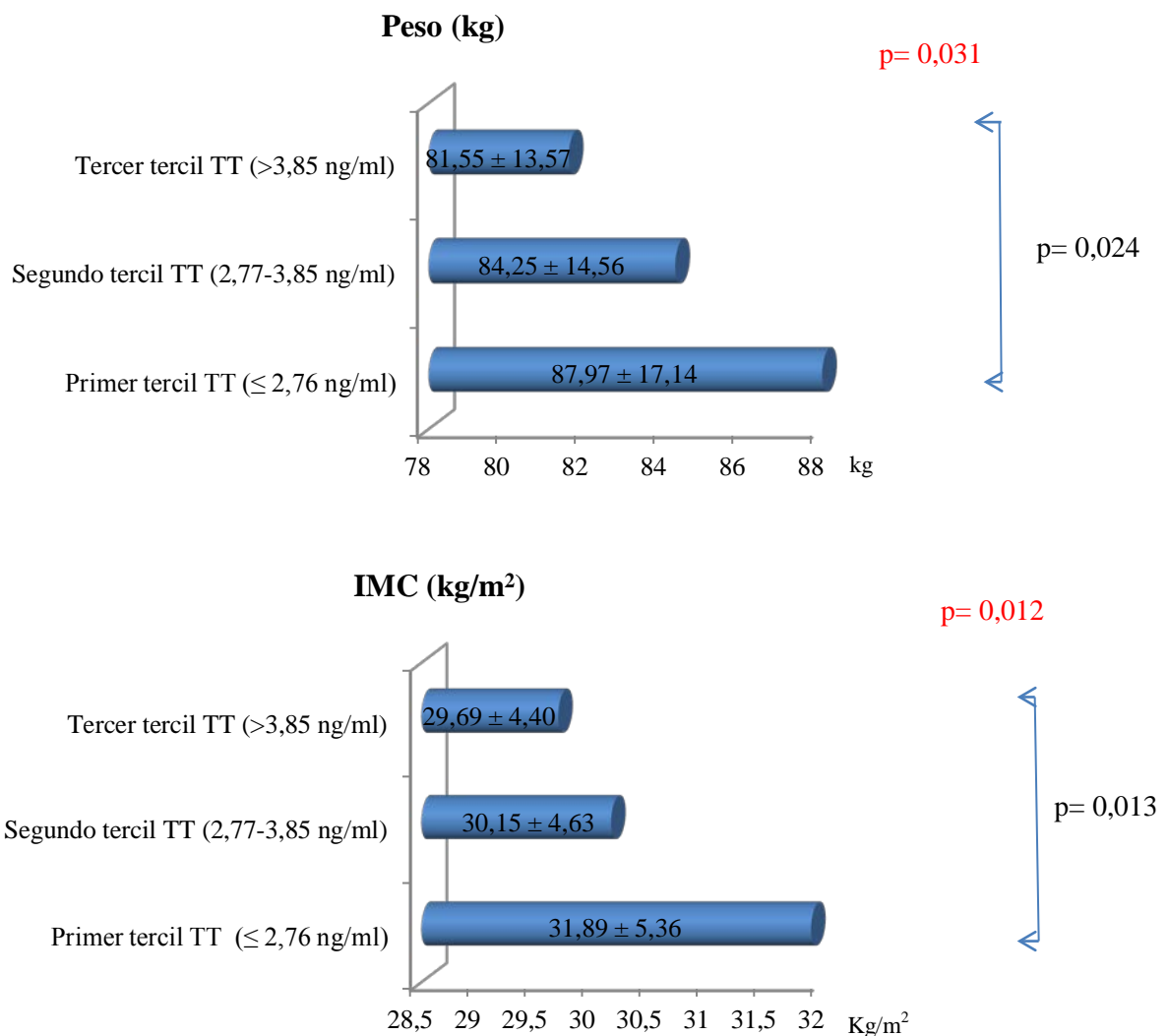
5. Parámetros antropométricos según terciles de testosterona

Se dividió la muestra según terciles de testosterona total determinada por QL (primer tercil: ≤ 2,76 ng/ml; segundo tercil 2,77-3,85 ng/ml y tercer tercil > 3,85 ng/ml) y se analizaron distintos parámetros antropométricos. Se encontraron diferencias significativas respecto al peso, el IMC, la circunferencia de cintura, el porcentaje de masa grasa, el porcentaje de masa magra y la masa grasa (kg) (figura 56).

Globalmente, los índices de adiposidad (peso, IMC, CC, MG (%) y MG (kg)) mostraron valores gradualmente más elevados conforme se reducían las concentraciones de testosterona. En cambio, cuanto más elevadas eran las concentraciones de testosterona,

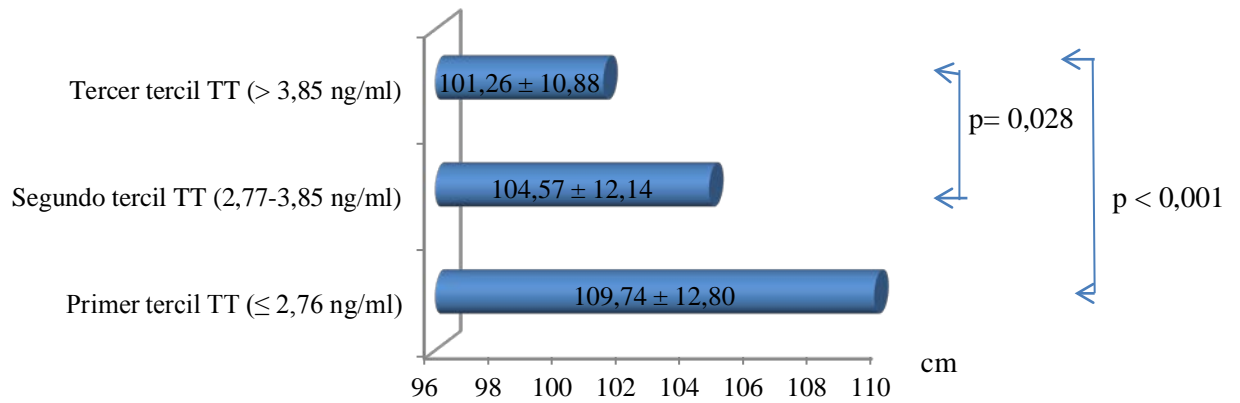
más bajos eran estos índices. La masa magra era tanto mayor cuanto más elevados fuesen los valores de testosterona. Los varones con niveles más elevados de TT por QL (TT > 3,85 ng/ml) presentaban menor peso, IMC, CC, porcentaje de masa grasa y masa grasa (kg), que aquellos con niveles inferiores. Sin embargo, el porcentaje de masa magra fue significativamente superior en estos pacientes que en aquellos con TT ≤ 2,76 ng/ml.

Figura 56. Distribución del peso, del IMC, la CC, la MG (%), la MM (%) y la MG (kg) según terciles de TT (QL)



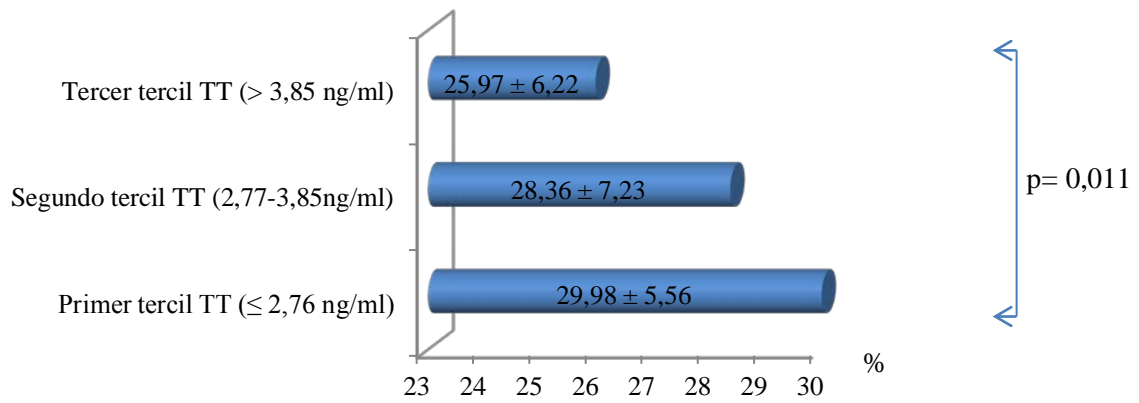
Circunferencia de cintura (cm)

$p < 0,001$



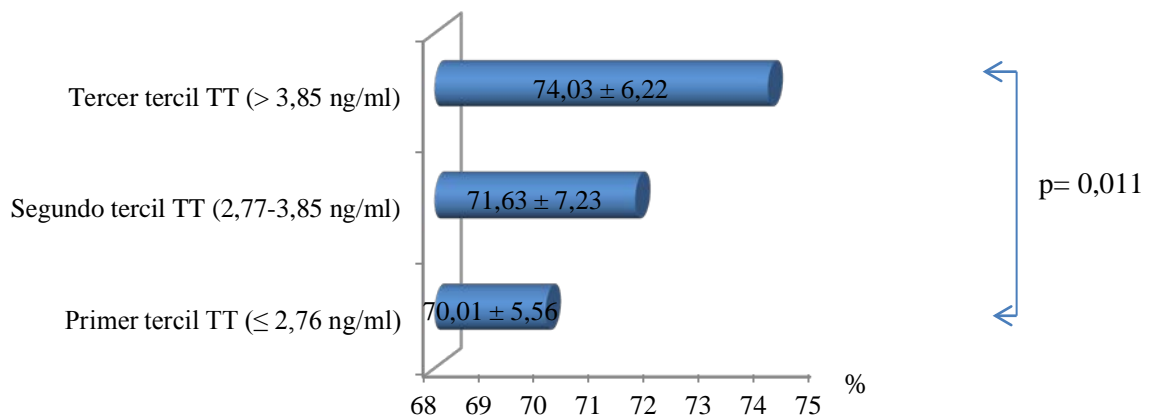
Porcentaje masa grasa (%)

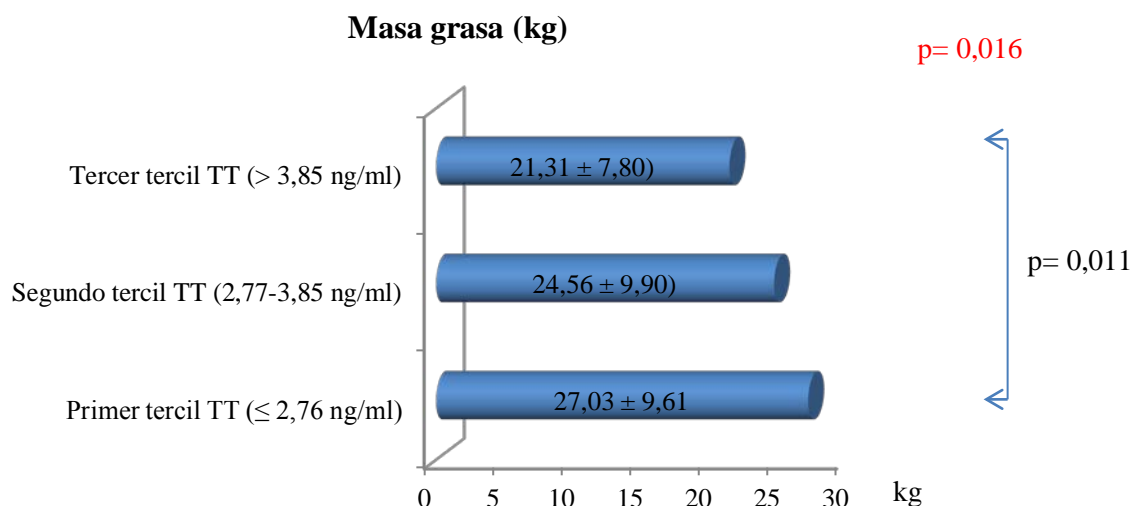
$p = 0,014$



Porcentaje masa magra (%)

$p = 0,014$





Los resultados se expresan como media \pm DE. TT: testosterona total. Test estadístico utilizado fue el ANOVA de un factor y para el análisis poshoc el test de Tukey

6. Niveles de HbA1C

Se estratificaron los pacientes por rangos de HbA1c y se compararon los niveles hormonales. En la tabla 60 se presentan las concentraciones medias de TT por RIA, TT por QL y SHBG por RIA.

Tabla 60. Concentraciones de TT por RIA, TT por QL y SHBG por RIA, según HbA1c

Rangos HbA1c(%)	TT RIA (ng/ml)	TT QL (ng/ml)	SHBG RIA (nmol/l)
< 6	3,98 \pm 1,47	3,15 \pm 1,07	40,80 \pm 36,22
6 - 6,99	4,53 \pm 1,89	3,72 \pm 1,39	43,97 \pm 22,77
7 - 7,99	4,35 \pm 1,83	3,55 \pm 1,41	38,23 \pm 23,21
8 - 8,99	4,33 \pm 1,95	3,17 \pm 1,03	31,97 \pm 15,81
\geq 9	4,18 \pm 1,89	3,15 \pm 1,33	31,16 \pm 13,64
p	0,623	0,076	0,037 (0,047)

Los resultados se expresan como media \pm desviación estándar. Test estadístico utilizado fue el ANOVA de un factor. El análisis poshoc (test de Tukey): (~~X~~) entre grupo de 6-6,99% y grupo \geq 9%. HbA1c: hemoglobina glicosilada; TT: testosterona total; SHBG: globulina fijadora de hormonas sexuales; RIA: radioinmunoanálisis; QL: quimioluminiscencia.

Observamos que los varones con peor control glucémico ($HbA1c \geq 9\%$) presentaban niveles significativamente más bajos de SHBG que aquellos con $HbA1c$ entre 6 y 6,99 % ($p=0,037$). No detectamos diferencias en las concentraciones de TT, tanto por RIA como por QL, en función de la $HbA1c$, al dividirla por estos rangos.

M. ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE FACTORES RELACIONADOS CON EL HIPOGONADISMO EN VARONES DIABÉTICOS

Con la finalidad de conocer las variables que se relacionaban de manera independiente con el hipogonadismo se realizó un análisis multivariante en el que se incluyeron las variables que habían alcanzado la significación estadística en el análisis univariante y aquellas otras con asociación conocida por la literatura científica. Se utilizó el límite de 2,3 ng/ml, junto a la existencia de clínica, para definir el hipogonadismo.

En la tabla 61 se presentan los resultados significativos del análisis multivariante definiendo hipogonadismo como dos determinaciones de testosterona total $\leq 2,3$ ng/ml y clínica compatible.

Tabla 61. Análisis multivariante de factores relacionados con el hipogonadismo ($TT \leq 2,3$ ng/ml y clínica)

Variables	OR	IC 95%		p
Edad > 65 años	14,21	1,79	112,21	0,012
Cardiopatía isquémica	5,76	1,34	24,72	0,018
Anemia	5,66	1,09	29,33	0,039
Hipertrigliceridemia	5,34	1,06	26,98	0,043
HTA	4,59	1,18	17,74	0,027
TFGe < 60 ml/min/1,73 m ²	2,69	1,07	6,73	0,034
HbA1c > 7 %	1,51	1,09	2,09	0,013

OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza; HTA: hipertensión arterial; TFG: tasa de filtrado glomerular estimada, HbA1c: hemoglobina glicosilada; IMC: índice de masa corporal.

La edad, la cardiopatía isquémica, la anemia, la hipertrigliceridemia, la HTA, el deterioro de la función renal y el mal control glucémico, se relacionaron de forma independiente con el hipogonadismo en varones con DM tipo 2.

III. SUPERVIVENCIA Y PERFIL DE ESTEROIDES SEXUALES

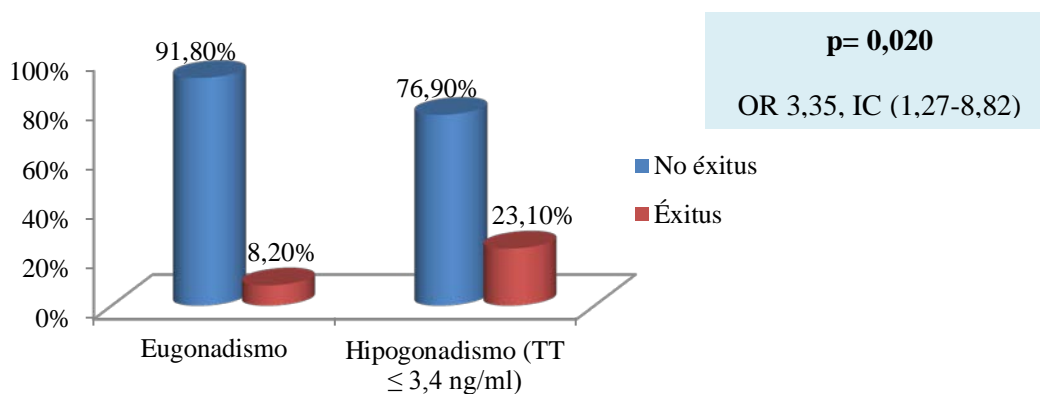
En marzo de 2015 se investigó si los pacientes seguían vivos o no encontrando que 41 de ellos habían fallecido (12,8 %). En 5 de ellos no fue posible obtener esta información. El tiempo medio de seguimiento de los varones fue de $5,08 \pm 3,69$ años, con RIC [2,5-5,9] y con un máximo de 14 años.

La causas de fallecimiento fueron: cáncer 15 %, cardiopatía isquémica 4,9 %, ACV 4,9 %, sepsis 12,2 %, otras 7,3 % y causa desconocida en 34,1 %.

A. Comparación de la tasa de mortalidad en función de los umbrales de testosterona

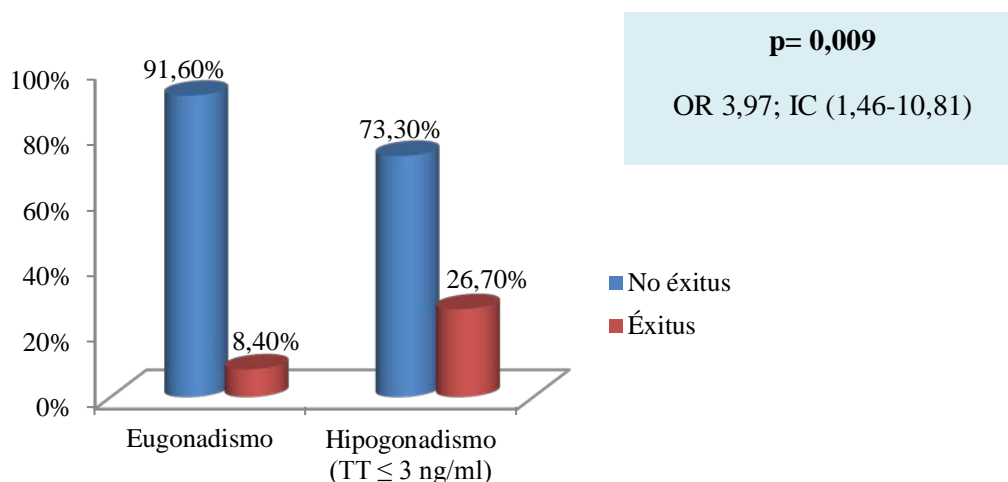
Se comparó el porcentaje de varones fallecidos en los grupos con eugonadismo y con hipogonadismo, definido a través de distintos umbrales (dos determinaciones) y con clínica compatible. Se observó, que considerando todos los umbrales diagnósticos, había una mayor proporción de pacientes fallecidos en el subgrupo de hipogonádicos en comparación con los eugonádicos (figuras 57, 58 y 59)

Figura 57. Estudio comparativo del porcentaje de pacientes fallecidos según presentasen o no hipogonadismo ($TT \leq 3,4$ ng/ml y clínica compatible)



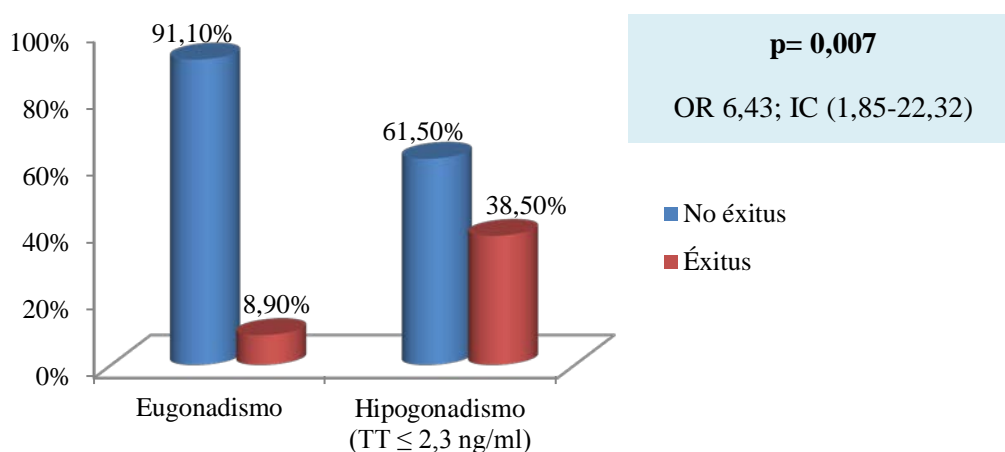
El porcentaje de pacientes fallecidos fue tres veces superior en aquellos con hipogonadismo ($TT \leq 3,4$ ng/ml). La proporción de varones con hipogonadismo ($TT \leq 3,4$ ng/ml) fue mayor en el grupo de diabéticos fallecidos, que en el de no fallecidos (45 % vs 19,6 %; $p= 0,020$)

Figura 58. Estudio comparativo del porcentaje de pacientes fallecidos según presentasen o no hipogonadismo (TT \leq 3 ng/ml y clínica compatible)



El porcentaje de pacientes fallecidos también fue tres veces superior en el grupo con hipogonadismo (TT \leq 3 ng/ml). La proporción de varones con hipogonadismo (TT \leq 3 ng/ml) fue superior en el grupo de diabéticos fallecidos, que en el de no fallecidos (40 % vs 14,4 %; p= 0,009)

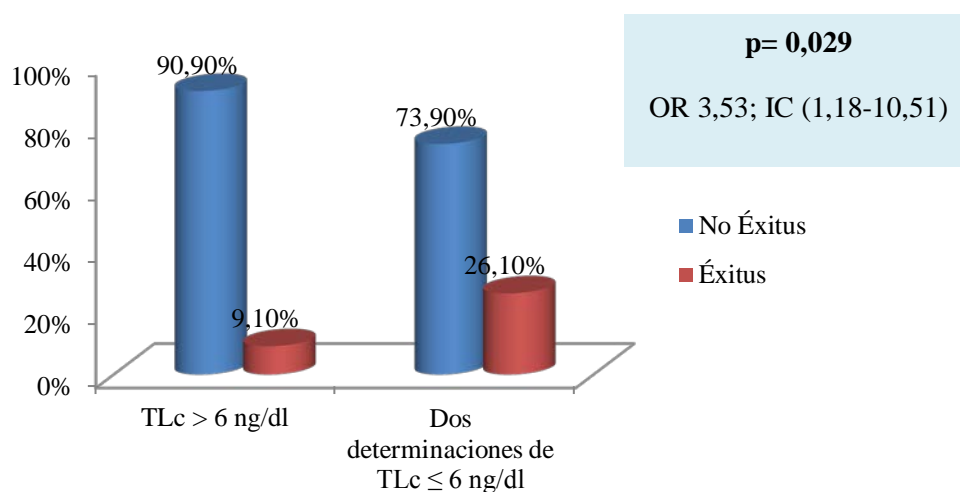
Figura 59. Estudio comparativo del porcentaje de pacientes fallecidos según presentasen o no hipogonadismo (TT \leq 2,3 ng/ml y clínica)



El porcentaje de pacientes fallecidos fue más de cuatro veces superior en los que presentaban hipogonadismo (TT \leq 2,3 ng/ml). La proporción de varones con hipogonadismo (TT \leq 2,3 ng/ml) fue superior en el grupo de diabéticos fallecidos, que en el de no fallecidos (26,3 % vs 5,3 %; p= 0,007)

Se analizó también la testosterona libre calculada, observándose que existía mayor porcentaje de varones fallecidos en aquellos con dos determinaciones de TLc < 6 ng/dl y cuestionario patológico (figura 60), que en los que tenían niveles normales. Lo mismo sucedió con el umbral de 5 ng/dl, observándose mayor prevalencia de varones fallecidos en el grupo con hipogonadismo definido en base a dos determinaciones de TLc < 5 ng/dl y cuestionario positivo, respecto a los eugonádicos (35,3 % vs 8,7 %; p= 0,006) y mayor prevalencia de varones con hipogonadismo en el grupo de los fallecidos (31,6 % vs 7,5 %; p 0,006). Al considerar el límite de 6,5 ng/dl, el porcentaje también fue mayor pero no alcanzó la significación estadística (31,6 % vs 16,3%; p= 0,117).

Figura 60. Estudio comparativo del porcentaje de pacientes fallecidos según presentasen o no testosterona libre calculada < 6 ng/dl (dos determinaciones) y clínica compatible



No se observaron diferencias en cuanto a la proporción de varones fallecidos en función de la testosterona biodisponible inferior a 150 ng/dl (p= 0,085)

B. Estudio descriptivo de los esteroides sexuales en función del éxito

Se compararon las medias de las distintas hormonas según si el paciente había fallecido o no (tabla 62 por RIA y tabla 63 por QL).

Por RIA, en el momento del estudio se observaron niveles más bajos de testosterona total, testosterona libre calculada, testosterona biodisponible calculada y DHEAS, y

concentraciones más elevadas de prolactina en los pacientes que habían fallecido a lo largo del seguimiento, respecto a los supervivientes.

Por QL, únicamente se observaron niveles más bajos de testosterona biodisponible en los pacientes que fallecieron, aunque la diferencia se aproximó a la significación en el caso de la TT, con niveles inferiores en los fallecidos, y en el caso de la prolactina, con valores más elevados.

Tabla 62. Estudio descriptivo de los esteroides sexuales por RIA en función del éxito

	Éxito	Media	DE	p
TT (ng/ml)	no	4,44	1,82	0,017
	sí	3,66	1,74	
TLc (ng/dl)	no	8,73	3,92	0,024
	sí	6,73	4,38	
TB (ng/dl)	no	215,35	99,60	0,008
	sí	155,63	104,41	
SHBG (nmol/l)	no	37,31	20,65	0,189
	si	44,04	36,73	
TLd (pg/ml)	no	8,44	4,08	0,132
	sí	7,36	3,89	
FSH (mU/ml)	no	9,01	7,46	0,352
	sí	11,11	13,45	
LH (mU/ml)	no	6,51	4,92	0,109
	sí	8,53	7,33	
Prolactina (ng/ml)	no	6,52	3,74	0,002
	sí	9,47	2,87	
Estradiol (pg/ml)	no	25,05	53,37	0,671
	sí	20,36	32,85	
DHEAS (µg/dl)	no	140,84	111,04	0,029
	sí	89,56	74,99	

DE: desviación estándar; TT: testosterona total; TLc: testosterona libre calculada; TB: testosterona biodisponible; SHBG: globulina fijadora de hormonas sexuales; TLd: testosterona libre medida por RIA, FSH: hormona folículoestimulante; LH: hormona luteinizante; DHEAS: dehidroepiandrosterona sulfato.

Tabla 63. Estudio descriptivo de los esteroides sexuales por QL en función del éxito

	Éxito	Media	DE	P
TT (ng/ml)	no	3,47	1,28	0,063
	sí	2,91	1,59	
TLc (ng/dl)	no	6,67	2,14	0,132
	sí	5,82	3,26	
TB (ng/dl)	no	163,73	53,66	0,025
	sí	132,71	73,21	
SHBG (nmol/l)	no	36,14	13,40	0,761
	sí	38,66	18,88	
TLd (pg/ml)	no	7,31	4,96	0,123
	sí	2,65	2,42	
FSH (mU/ml)	no	8,29	6,82	0,449
	sí	9,87	9,55	
LH (mU/ml)	no	6,57	4,15	0,335
	sí	7,85	6,06	
Prolactina (ng/ml)	no	10,25	6,31	0,069
	sí	13,66	7,02	
Estradiol (pg/ml)	no	29,19	11,92	0,385
	sí	32,67	14,35	
DHEAS (μ g/dl)	no	117,94	79,64	0,992
	sí	118,30	55,78	

DE: desviación estándar; TT: testosterona total; TLc: testosterona libre calculada; TB: testosterona biodisponible; SHBG: globulina fijadora de hormonas sexuales; TLd: testosterona libre medida por QL; FSH: hormona foliculoestimulante; LH: hormona luteinizante, DHEAS: dehidroepiandrosterona sulfato.

C. Análisis de supervivencia: curvas de Kaplan Meier

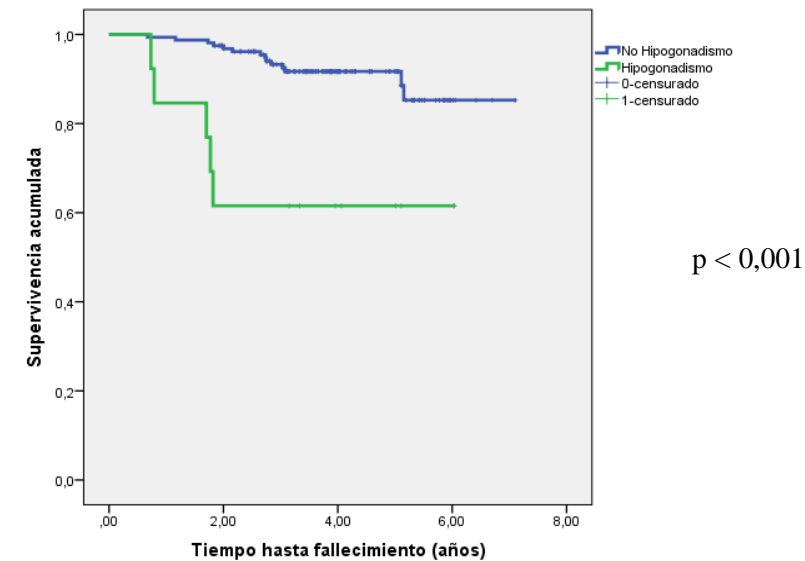
1. TESTOSTERONA TOTAL

Se comparó la supervivencia entre los pacientes con eugonadismo y con hipogonadismo definido con distintos umbrales de **testosterona total**, con dos determinaciones y clínica compatible.

1.1. Se comparó la supervivencia entre los pacientes con hipogonadismo (dos determinaciones de testosterona total, una con cada método, **inferiores a 2,3 ng/ml** y cuestionario positivo) y sin hipogonadismo con un análisis de supervivencia de Kaplan

Meier (figura 61). La supervivencia fue significativamente superior en los pacientes sin hipogonadismo: 91,1 % vs 61 % (Log Rank 12,85; $p < 0,001$)

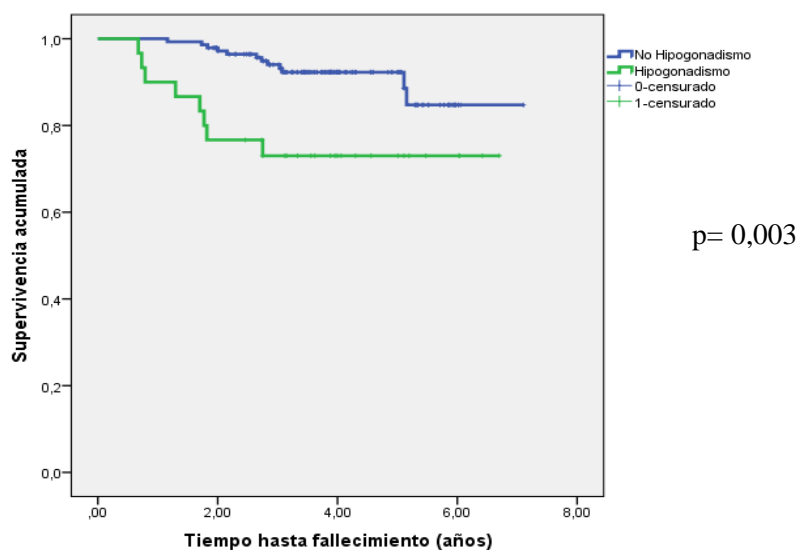
Figura 61. Curvas de supervivencia (Kaplan Meier) en hipogonadismo ($TT \leq 2,3$ ng/ml) y eugonadismo



El tiempo medio de supervivencia fue significativamente inferior en los pacientes con hipogonadismo ($p < 0,001$), con un tiempo medio de 4,23 años; IC del 95% [2,99-5,48]. Los pacientes sin hipogonadismo presentaron una supervivencia media de 6,57 años; IC 95% [6,30-6,84].

1.2. Se comparó la supervivencia entre los pacientes con hipogonadismo (definido como dos determinaciones de testosterona total, una con cada método, **inferiores a 3 ng/ml** y cuestionario positivo) y sin hipogonadismo con un análisis de supervivencia de Kaplan Meier (figura 62). La supervivencia fue significativamente superior en los pacientes sin hipogonadismo: 91,6 % vs 73,3 % (Log Rank 8,67; $p = 0,003$)

Figura 62. Curvas de supervivencia (Kaplan Meier) en hipogonadismo ($TT \leq 3 \text{ ng/ml}$) y eugonadismo

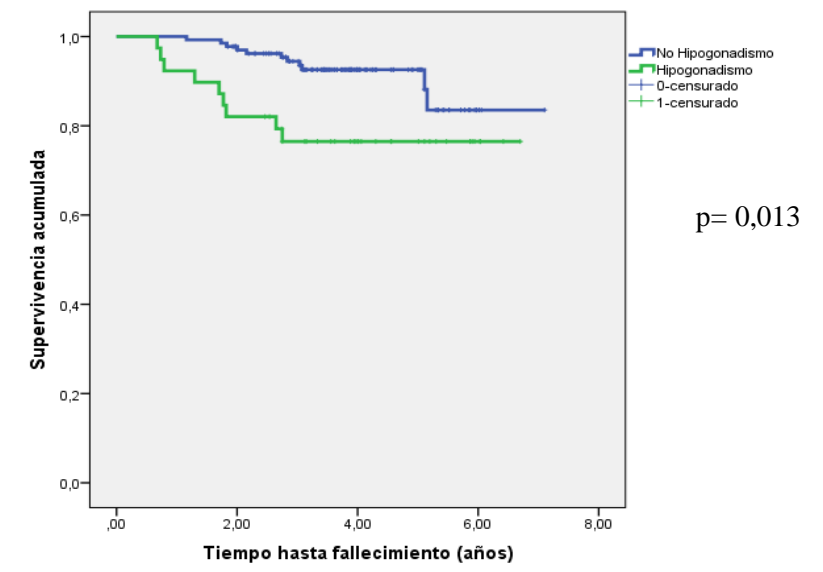


El tiempo medio de supervivencia fue significativamente inferior en los pacientes con hipogonadismo ($p= 0,003$), con un tiempo medio de 5,28 años; IC del 95% [4,44-6,13]. Los pacientes sin hipogonadismo presentaron una supervivencia media de 6,59 años; IC 95% [6,29-6,87].

1.3. Se comparó la supervivencia entre los pacientes con hipogonadismo (definido con dos determinaciones de testosterona total, una con cada método, **inferiores a 3,4 ng/ml** y con cuestionario positivo) y sin hipogonadismo con un análisis de supervivencia de Kaplan Meier (figura 63). La supervivencia fue significativamente superior en los pacientes sin hipogonadismo: 91,8% vs 76,9% (Log Rank 6,17; $p= 0,013$)

El tiempo medio de supervivencia fue significativamente inferior en los pacientes con hipogonadismo ($p= 0,013$), con un tiempo medio de 5,49 años; IC del 95% [4,80-6,19]. Los pacientes sin hipogonadismo presentaron una supervivencia media de a 6,57 años; IC 95% [6,25-6,88].

Figura 63. Curvas de supervivencia (Kaplan Meier) en hipogonadismo (TT \leq 3,4 ng/ml) y eugonadismo



1.4. Análisis multivariante. Regresión de COX

Con la finalidad de conocer las variables que se comportaban como predictoras independientes de fallecimiento en los diabéticos se realizó un análisis multivariante (regresión de Cox). En él se incluyeron las variables que habían alcanzado la significación estadística en el análisis univariante y aquellas otras con asociación conocida por la literatura científica (tabla 64).

Se encontró que la insuficiencia cardiaca, el hábito enólico y el hipogonadismo aumentaban el riesgo de fallecimiento, de forma independiente al resto de factores.

El hipogonadismo, definido como dos determinaciones de testosterona total inferiores a 2,3 ng/ml y cuestionario positivo, se manifestó como predictor independiente de fallecimiento.

Tabla 64. Análisis multivariante (regresión de Cox)

Variables	HR	IC 95%		p
Edad	1,04	0,970	1,123	0,255
Retinopatía	1,39	0,628	3,105	0,413
Dislipemia	1,32	0,781	2,293	0,109
Nefropatía albuminúrica	1,171	0,318	4,312	0,813
Macroangiopatía	1,55	0,396	6,064	0,529
Neoplasia	2,76	0,805	9,452	0,106
Estadios insuficiencia renal	1,50	0,763	2,954	0,239
Hba1c > 7,5%	1,02	0,298	3,482	0,976
Bebedor	2,3	1,082	4,988	0,031
Insuficiencia cardíaca	7,340	1,490	36,171	0,014
Hipogonadismo (2 TT ≤ 2,3 ng/ml y cuestionario)	6,21	1,665	23,182	0,007

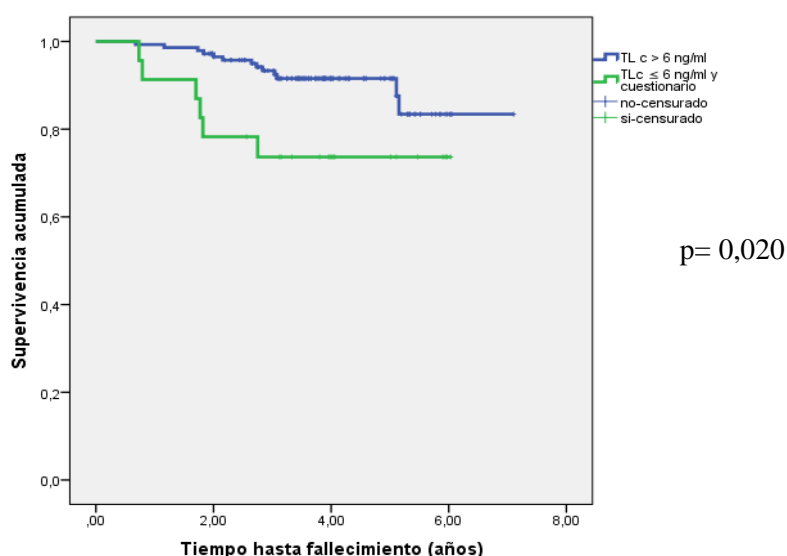
HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; HbA1c: hemoglobina glicosilada

2. TESTOSTERONA LIBRE

Se comparó la supervivencia de los pacientes con valores de **testosterona libre calculada ≤ 6 ng/dl** (dos determinaciones) y cuestionario patológico y aquellos con valores superiores, con un análisis de supervivencia de Kaplan Meier (figura 64). La supervivencia fue significativamente inferior en los pacientes con TLc descendida 90,9% vs 73,9% (Log Rank 5,41; p= 0,020)

El tiempo medio de supervivencia fue significativamente inferior en los pacientes con testosterona libre calculada descendida, con un tiempo medio de 4,86 años; IC del 95% [4,05-5,68]. Los pacientes con niveles superiores presentaron una supervivencia media de a 6,53 años; IC 95% [6,22-6,84].

Figura 64. Curvas de supervivencia (Kaplan Meier) en varones con TLc < 6 ng/dl (dos determinaciones y cuestionario patológico) y eugonadismo



Estos resultados también se confirmaron con el límite de TLc de 5 ng/dl, con el cual observamos que la supervivencia fue significativamente inferior en los pacientes con TLc descendida 91,3 % vs 64,7 % (Log Rank 12,65; $p < 0,001$).

3. TESTOSTERONA BIODISPONIBLE

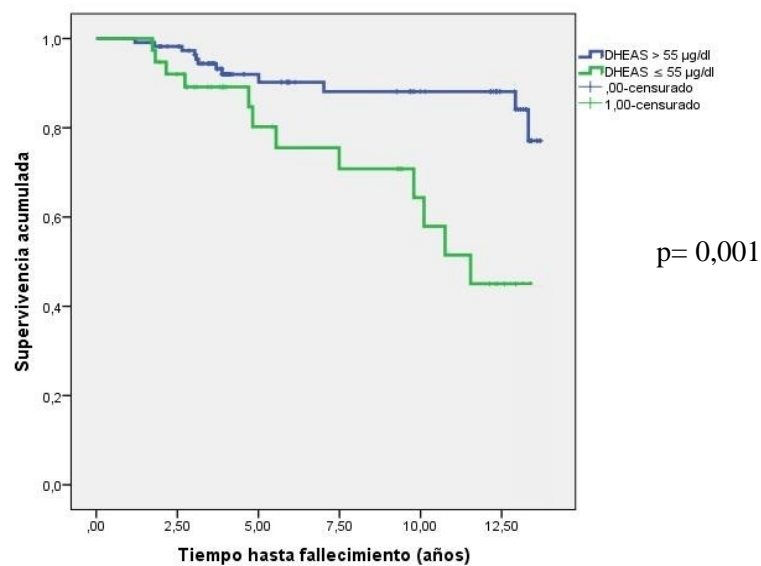
No se alcanzó la significación estadística al comparar aquellos con niveles de testosterona biodisponible (dos determinaciones) < 150 ng/dl, en los cuales la supervivencia fue del 76,9 %, frente a aquellos con TB superior, que presentaron una supervivencia del 90,6 % (Log Rank 3,42; $p = 0,064$). Sí hubo diferencias al considerar solo una determinación de TB (TB por QL < 150 ng/dl; Log Rank 4,41, $p = 0,036$)

4. DHEAS

Para analizar la relación de DHEAS con la mortalidad en varones diabéticos se dividió la muestra en cuartiles (primer cuartil DHEAS < 55 $\mu\text{g/dl}$, segundo cuartil DHEAS 55,1-111 $\mu\text{g/dl}$, tercer cuartil DHEAS 111,1-173,7 $\mu\text{g/dl}$ y cuarto cuartil DHEAS > 173,8 $\mu\text{g/dl}$) y se comparó la supervivencia de los pacientes con niveles de DHEAS en

el cuartil inferior (DHEAS < 55 µg/dl) y aquellos con niveles superiores, con un análisis de supervivencia de Kaplan Meier (figura 65). La supervivencia fue significativamente mayor en los pacientes con DHEAS en los tres cuartiles superiores (DHEAS > 55 µg/dl): 89,4% vs 65,8% (Log Rank 11,89; p= 0,001)

Figura 65. Curvas de supervivencia (Kaplan Meier) en varones con DHEAS < 55 µg/dl y con niveles superiores



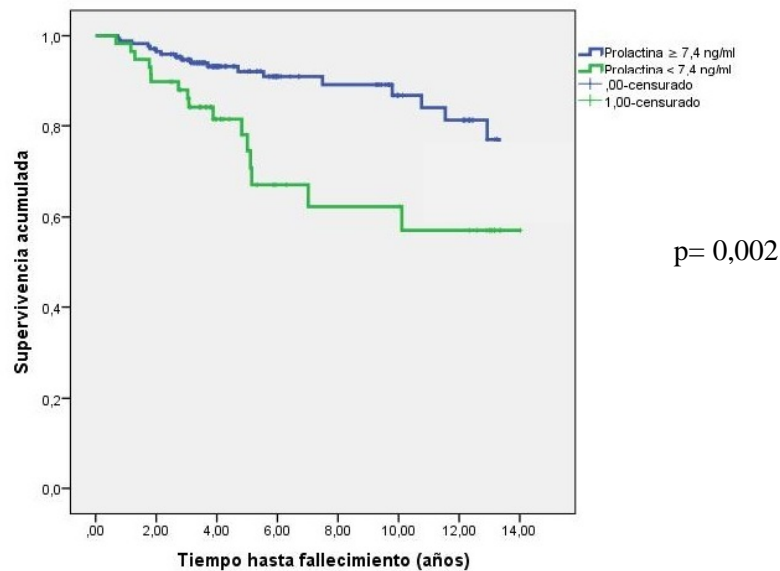
El tiempo medio de supervivencia fue significativamente inferior en los pacientes con DHEAS en el cuartil inferior (< 55 µg/dl), con un tiempo medio de 10,01 años; IC 95% [8,43-11,61]. Los pacientes con niveles superiores de DHEAS presentaron una supervivencia media de 12,48 años; IC 95% [11,79-13,18].

5. PROLACTINA

Se analizó la relación de la prolactina con la mortalidad. Para ello se dividieron los pacientes en terciles y se comparó la supervivencia de los pacientes con niveles de prolactina en el tercil superior (prolactina por RIA > 7,44 ng/ml) y aquellos con niveles inferiores, con un análisis de supervivencia de Kaplan Meier (figura 66). La

supervivencia fue significativamente inferior en los pacientes con prolactina > 7,44 ng/ml que en los varones con prolactina inferior; 89,5% vs 74,7% (Log Rank 9,73; p= 0,002)

Figura 66. Curvas de supervivencia (Kaplan Meier) en varones con prolactina > 7,44 ng/ml y con niveles inferiores

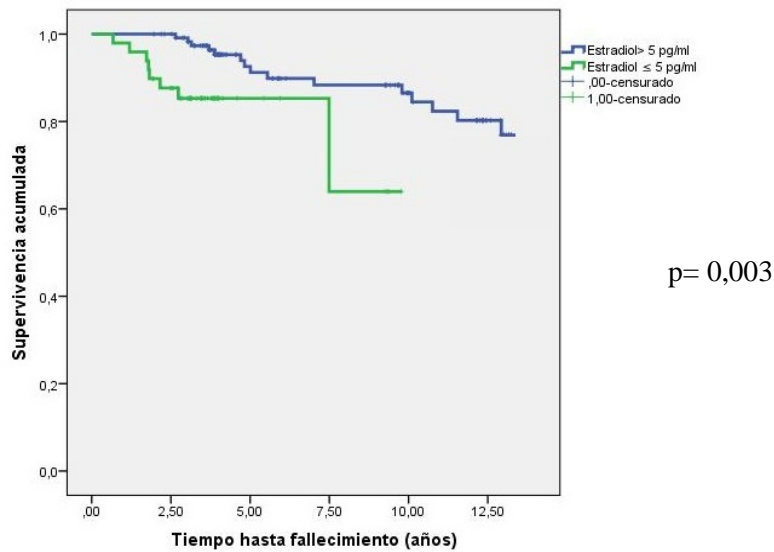


El tiempo medio de supervivencia fue significativamente inferior en los pacientes con prolactina en el tercil superior (> 7,4 ng/ml), con un tiempo medio de 10,35 años; IC 95% [8,98-11,72]. Los pacientes con niveles inferiores de prolactina presentaron una supervivencia media de 12,42 años; IC 95% [11,81-13,03]

6. ESTRADIOL

Para analizar la relación del estradiol con la mortalidad se dividieron los pacientes en cuartiles y se comparó la supervivencia de los pacientes con niveles de estradiol en el cuartil inferior por RIA (estradiol ≤ 5 pg/ml), con los que presentaban niveles superiores de estradiol mediante un análisis de supervivencia de Kaplan Meier (figura 67). La supervivencia fue significativamente inferior en los pacientes con estradiol ≤ 5 pg/ml que en los varones con estradiol superior (Log Rank 8,61 p= 0,003)

Figura 67. Curvas de supervivencia (Kaplan Meier) en varones con estradiol ≤ 5 pg/ml y con niveles superiores



El tiempo medio de supervivencia fue significativamente inferior en los pacientes con estradiol descendido (≤ 5 pg/ml), con un tiempo medio de 8,1 años; IC 95% [6,99-9,22]. Los pacientes con niveles superiores de estradiol presentaron una supervivencia media de 12,3 años; IC 95% [11,65-12,95]

7. No se encontró relación de la supervivencia con FSH, LH y SHBG

5. DISCUSIÓN

El estudio del hipogonadismo en la diabetes tiene especial interés puesto que su presencia potencialmente podría afectar a diversas variables de interés clínico en el manejo de estos pacientes, tales como la resistencia insulínica, el control glucémico, la obesidad, diversas comorbilidades o las complicaciones metadiabéticas. Por ello, es importante conocer qué factores clínicos, antropométricos, analíticos o terapéuticos pueden favorecer el desarrollo de hipogonadismo en los diabéticos. El interés del tema crece si se considera que en personas no diabéticas el déficit de testosterona aumenta el riesgo de mortalidad total y de origen cardiovascular y que las concentraciones séricas de testosterona se asocian directamente con la supervivencia (235)(236)(237)(238)(239)(240)(241)(242)(243). Además, muchas de las variables que aquí se analizan son factores de riesgo de aterosclerosis, cuyas complicaciones constituyen las primeras causas de muerte en diabéticos. Sin embargo, la información existente sobre los efectos de la función gonadal, del hipogonadismo y del perfil hormonal esteroideo sobre la supervivencia en diabéticos de tipo 2 se limita, en este momento, a solo tres estudios sobre una de estas hormonas, la testosterona (358)(359)(360), dos de los cuales están muy limitados, bien sea por la muestra o por la selección de pacientes (359)(360). Existen escasos trabajos que analicen la influencia de otros esteroides distintos a la testosterona, como el estradiol o la DHEAS, en el hipogonadismo y factores de riesgo cardiovascular en varones diabéticos.

El tratamiento con testosterona puede ofrecer beneficios adicionales a los ya conocidos sobre la función sexual, como sobre el control metabólico, el perfil lipídico, parámetros antropométricos, riesgo cardiovascular en general, o incluso disminución de la mortalidad (92)(226)(232). No obstante, para proponerlo, dadas las características de la población susceptible, con edades medias elevadas, es preciso conocer mejor cuales son las consecuencias del hipogonadismo sobre objetivos importantes.

En resumen, en este trabajo se evalúan los posibles factores que pueden asociarse con el déficit de testosterona y el hipogonadismo en pacientes varones con diabetes tipo 2 y se efectúa un estudio sobre sus consecuencias para la supervivencia.

1. PREVALENCIA DE HIPOGONADISMO EN VARONES CON DM TIPO 2

La mayoría de los estudios sobre hipogonadismo en diabéticos lo han definido basándose únicamente en un criterio bioquímico. Sin embargo, no está claro el valor que puede tener una única determinación de testosterona por debajo de un umbral, sin acompañarse de sintomatología (384). La definición de hipogonadismo incluye la presencia de manifestaciones clínicas propias de déficit androgénico, junto con valores de testosterona por debajo de un umbral de normalidad (19)(20)(385). En este trabajo añadimos el criterio clínico, lo que es importante de cara a un diagnóstico correcto (19)(173)(174) y analizamos si existe diferencia en la prevalencia del hipogonadismo con la adición de ambos criterios. Es difícil establecer cual es el umbral de testosterona que mejor define el hipogonadismo. Las distintas sociedades recomiendan la utilización de la testosterona total por ser una medida más sencilla y fiable, menos costosa, y la que mejor refleja la situación gonadal de los varones, pero en caso de dudas en el diagnóstico o de posibles variaciones en la concentración de SHBG, se aconseja la utilización de la testosterona libre o la biodisponible. Se recomienda la determinación por la mañana debido al ritmo circadiano, y en ayunas pero no todos los estudios cumplen estas dos condiciones (128)(138)(332). La SHBG aumenta con la edad y disminuye con la obesidad y según algunos estudios con la DM (273), por lo que es posible que en parte se contrarresten ambos efectos (180). Al tratarse de un estudio en varones de edad media avanzada y con diabetes de tipo 2, hemos determinado también las concentraciones de testosterona libre y biodisponible, y hemos analizado si la utilización de estas fracciones de testosterona suponen diferencias en la prevalencia de hipogonadismo y cuáles son sus asociaciones con diversas variables antropométricas, clínicas y bioquímicas, así como con las consecuencias micro y macroangiopáticas derivadas de la diabetes tipo 2. Debido a la falta de consenso sobre el umbral bioquímico a establecer para su diagnóstico, y a la utilización de criterios distintos en diferentes países de nuestro entorno (386) hemos obtenido información utilizando tres umbrales distintos: 1) $TT \leq 3,4$ ng/ml, límite ya utilizado por Corrales *et al.* (180) por ser la media menos una desviación estándar en nuestra población normal, y también recomendado en la última guía de la ISA, ISSAM, EAU, EAA y ASA de 2009 por debajo del cual se podría considerar tratamiento del hipogonadismo en caso de confirmarse con una segunda determinación (173) ; 2) $TT \leq 3$ ng/ml, recomendado por la Endocrine Society en 2010 y utilizado en muchos de los estudios (19)(277)(285)(299) y 3)

TT \leq 2,3 ng/ml, criterio universal para definir el hipogonadismo franco que, junto a la presencia de clínica compatible, hace necesario valorar iniciar tratamiento con testosterona (20).

Nosotros analizamos la prevalencia de hipogonadismo en varones adultos no seleccionados con DM tipo 2 en nuestro medio, lo que también supone otra diferencia con la mayoría de estudios efectuados anteriormente sobre el hipogonadismo en diabéticos tipo 2, que excluyen a pacientes por presentar diversas patologías (277)(281)(344), lo que sesga sus resultados. Nosotros realizamos dos tipos de determinaciones de testosterona libre, la calculada mediante la fórmula de Vermeulen, que muchos autores defienden que es precisa y fiable (30)(209), y que es la que utilizaremos para la mayoría de análisis, y la testosterona libre medida por QL o por RIA. Algunos estudios no recomiendan la utilización de esta última por razones de fiabilidad (206). Nosotros encontramos que la TL medida por RIA se correlaciona aceptablemente con la TL calculada por la fórmula de Vermeulen (r : 0,463; p < 0,001).

En nuestro estudio hemos observado una buena correlación de la TT con la testosterona libre calculada y de la TT con la testosterona biodisponible, tanto por RIA como por QL, al igual que entre las dos determinaciones de testosterona total (r : 0,616; p < 0,001), la dos de testosterona libre calculada (r : 0,525; p < 0,001) y las dos de testosterona biodisponible (r : 0,551; p < 0,001), lo que aporta validez a nuestros resultados. Aunque no disponemos de medición de la testosterona libre por diálisis de equilibrio, por no estar disponible en nuestro centro, Dhindsa *et al.* demostraron una correlación muy elevada (r : 0,91) entre la testosterona libre calculada con la fórmula de Vermeulen y la medida por diálisis de equilibrio (277).

Por otro lado, la SHBG por RIA se relacionó directamente con la TT (r : 0,243; p < 0,001), al igual que en otros estudios (277), e inversamente con la TLc y la TB. No se observó correlación con la TL medida por RIA. También detectamos correlación directa de la DHEAS con las tres fracciones de testosterona.

Sin embargo, cuando se medía por QL, la SHBG únicamente se relacionó directamente con la TT (r : 0,655; p < 0,001), sin observarse relación con TLc ni TB. Dhindsa *et al.* tampoco encontraron correlación de la TL por diálisis de equilibrio y la SHBG (277). Además, el estradiol se relacionó directamente con las tres fracciones de testosterona por este método.

Nuestro estudio demuestra que la prevalencia de hipogonadismo varía en función de numerosos factores, tales como el número de determinaciones de testosterona, el método usado para medirla y de la fracción de testosterona utilizada, así como de otros como por ejemplo la edad. El número de pacientes fue distinto en función del método empleado para las mediciones hormonales, de tal forma que 267 disponían de análisis por RIA, 235 por QL y 177 varones por ambos métodos. Nuestro estudio es el único en que, para evaluar la prevalencia del hipogonadismo en diabéticos tipo 2, establecemos el diagnóstico de hipogonadismo en base a la adición de dos determinaciones de testosterona total, como criterio bioquímico, a un criterio clínico. Habitualmente, los estudios sobre la prevalencia de hipogonadismo en varones con diabetes tipo 2 únicamente disponen de una sola determinación de testosterona (276)(278)(279)(283)(285)

Con el umbral de 3,4 ng/ml, al valorar únicamente una determinación, encontramos una importante diferencia en la prevalencia según el método empleado, siendo del 30,7 % con RIA y 53,2 % con QL. Si se asociaba el cuestionario positivo, la prevalencia descendía al 26,7 % por RIA y al 42,1 % por QL. Por último, si se incluían dos determinaciones para el diagnóstico, una con cada método, la prevalencia disminuía al 25,4 % y asociando el cuestionario al 22,6 %. Este mismo umbral diagnóstico también fue utilizado por Hernández-Mijares *et al.* (287) en el único estudio español que ha analizado la prevalencia del déficit androgénico en diabéticos tipo 2 del que se tiene conocimiento. Dicho estudio fue realizado en 192 varones con edad media de 56 años, encontrando una prevalencia de hipotestosteronemia del 33 %. Los mismos autores, considerando un umbral de TLc de 6,5 ng/dl, apreciaron una prevalencia de déficit androgénico del 21,8 %, bastante similar a la de nuestro estudio al considerar dos determinaciones de TL calculada, que fue del 19,4 % (287). La frecuencia de déficit de testosterona con el umbral de 3,4 ng/ml objetivada por Kapoor *et al.* en uno de los pocos estudios que consideró también el cuestionario, realizado en 355 varones con DM tipo 2, fue del 31 %, que se redujo al 25 % al considerar la clínica (279), bastante similar a nuestros resultados por RIA. Aunque la edad media de los pacientes era inferior a la nuestra (58 años), solo tuvieron en cuenta una determinación para el diagnóstico. En el estudio Rancho Bernardo utilizando un umbral diagnóstico para la testosterona total de 3,5 ng/ml se detectó una prevalencia de hipotestosteronemia del 21 % (276). La prevalencia en el trabajo de Grossman *et al.* para un umbral de TT de 3,2 ng/ml y de TL calculada de 6,5 ng/dl fueron muy elevadas (43 y 57 % respectivamente),

pero se valoraron únicamente los niveles hormonales. Además, aunque la edad media de los varones (65 años) así como el tiempo de duración de la DM (10 años) eran similares a nuestro estudio, la HbA1c, la prevalencia de enfermedad renal crónica y de afectación macrovascular fueron superiores (280). Rhoden *et al.* utilizaron un umbral superior de TT (4 ng/ml), encontrando una prevalencia del 34 % en 116 DM tipo 2 con edad media inferior a la de nuestro estudio (57 años), pero un control glucémico muy deficiente (HbA1c 9,6 %), que pudo influir en los resultados. Además sólo consideraron una determinación y no tuvieron en cuenta la clínica (278).

En nuestro estudio, con el umbral de 3 ng/ml, al valorar únicamente una determinación también encontramos que la prevalencia variaba ampliamente en función del método utilizado, siendo el doble al determinar la TT por QL (42,6 %) que por RIA (20,3 %). Si considerábamos el cuestionario positivo, la prevalencia descendía al 17,2 % por RIA y al 34,5 % por QL. Por último, utilizando el criterio bioquímico más estricto, es decir con dos determinaciones por debajo del umbral de 3 ng/ml para establecer el diagnóstico, una con cada método, la prevalencia era del 20,3 % y asociando el cuestionario, de 17,5 %. Dhindsa *et al.* también utilizaron el umbral de TT de 3 ng/ml y encontraron una prevalencia del 43,7 %, bastante similar a la nuestra con QL. En este estudio el tamaño muestral fue de 103 varones, inferior al nuestro, y la edad media de los pacientes era de 55 años, claramente menor a la de nuestro estudio; sin embargo, presentaban mayor grado de obesidad (IMC= 33 kg/m²) y peor control metabólico (HbA1c= 8,4 %), lo que pudo influir en los resultados, contrarrestando el efecto de la edad (277). La prevalencia considerando la TL y la TB fue también solo ligeramente superior al nuestro, del 33 % con TL calculada < 6,5 ng/dl y del 36 % con TB < 150 ng/dl, ambos límites coincidentes con los nuestros. Sin embargo, al igual que en la mayoría de trabajos, sólo consideraron una determinación y no tuvieron en cuenta la clínica. Corona *et al.*, con el mismo umbral de TT de 3 ng/ml, encontraron una prevalencia del 24,5 % en 199 diabéticos tipo 2, más parecida a lo encontrado por nosotros con RIA (20,3 %) y con la doble determinación (20,3 %), aunque no valoraron la clínica, únicamente efectuaron una determinación y el estudio fue realizado en pacientes con disfunción sexual, por lo que los resultados no pueden extrapolarse (299). En el reciente estudio de Al Hayek *et al.*, realizado en 1089 varones con DM tipo 2 y de los pocos que consideró también la clínica para el diagnóstico, utilizaron también el límite de TT de 3 ng/ml, encontrando una prevalencia del 29 %, superior a la nuestra, a

pesar de que la edad media fue de 52 años, considerablemente inferior, pero se dispone de una única determinación hormonal, por lo que no podemos descartar la existencia de falsos positivos (285). Este mismo grupo, en un trabajo posterior, definieron la deficiencia androgénica como TT < 3 ng/ml, TL < 5 ng/dl y cuestionario positivo, encontrando una prevalencia de hipogonadismo (criterio clínico y bioquímico) al considerar la TT de 39,1 % , de 27,9 % al considerar únicamente la TL y del 24,3 % al considerar ambas determinaciones, ligeramente superior a la de nuestros pacientes, aunque tenían una tasa de complicaciones bastante superior a la nuestra y la doble determinación no fue de TT (286).

Cuando utilizamos el umbral de testosterona total de 2,3 ng/ml, computando solo una determinación, la prevalencia también fue muy inferior por RIA (12,4 %), que por QL (21,5 %). Si se asociaba el cuestionario positivo, la prevalencia de hipogonadismo era del 11,6 % por RIA y del 17,6 % por QL. Finalmente, si se exigían dos determinaciones para el diagnóstico, una con cada método, la prevalencia disminuía al 8,6 % y asociando el cuestionario al 8 %. En el estudio de Kapoor realizado en 355 diabéticos, con el mismo límite de 2,3 ng/ml encontraron una prevalencia de hipotestosteronemia del 20 % que descendió al 17 % al considerar la clínica, similar a nuestros resultados por QL, aunque la edad media en este trabajo era de 58 años (279). La prevalencia encontrada por Anderson *et al.* (283) en un estudio realizado en 353 diabéticos fue solo del 4,4 % con el límite de TT de 2,3 ng/ml, que aumentó al 32,1 % con el umbral de 3,3 ng/ml. La edad media, IMC y HbA1c eran bastante similares a nuestro estudio, pero solo contaron con una determinación y no lo acompañaron del criterio clínico. Cuando Hernandez-Mijares *et al.* consideraron el límite de TT en 2,3 ng/ml, encontraron que únicamente el 5,7 % presentaron niveles de TT inferiores. En este trabajo la HbA1c y el tiempo de evolución de la diabetes eran inferiores al nuestro y, al igual que en la mayoría de trabajos, solamente se dispuso de una determinación (287).

La medición de la testosterona libre en esta población es útil, teniendo en cuenta la posible detección de valores equívocos o marginales de testosterona total y que los niveles de testosterona total están condicionados parcialmente por los de SHBG. Nosotros disponemos de una doble determinación, tanto de testosterona libre calculada como de testosterona biodisponible en 171 varones. Con el umbral de 6,5 ng/dl, la prevalencia fue de 30,5 % por RIA y de 49,7 % por QL, que descendió al 19,4 % al

tener dos determinaciones por debajo y al 18,2 % si, además, respondieron positivamente al cuestionario. En cuanto a la testosterona biodisponible, la prevalencia al fijar el límite en 150 ng/dl fue del 29,1 % por RIA y del 42,7 % por QL. Al tener en cuenta dos determinaciones disminuyó al 17,8 % y añadiendo la clínica al 16 %. Ganesh *et al.* encontraron una prevalencia del 15 % en 100 pacientes con diabetes de tipo 2 con niveles de TLc < 6,5 ng/dl (dos determinaciones), ligeramente inferior a lo observado en nuestro estudio, pero la edad media era de 42 años y el IMC de 24,5 kg/m² (281).

Por tanto, demostramos una importante prevalencia de hipogonadismo sintomático en diabéticos tipo 2, de acuerdo con la mayoría de estudios realizados, aunque observamos que era claramente dependiente del método utilizado para el análisis, siendo inferior cuando las hormonas se determinaban por RIA, que cuando se hacían por QL. Observamos que con umbrales más bajos de testosterona existía menos diferencia en la prevalencia al considerar solo el criterio clínico o la suma de ambos criterios. También encontramos una prevalencia de hipogonadismo bastante similar al considerar la testosterona total con el umbral de 3,4 ng/ml, la testosterona la libre y la disponible, especialmente al analizarse por RIA. Esto podría deberse al aumento de SHBG con la edad y el descenso con la obesidad y probablemente con la diabetes, ya que el 45 % de nuestros pacientes tenían una edad superior a 65 años y el 44 % presentaban obesidad. Sin embargo, la mayoría de trabajos describen una prevalencia más alta cuando se utiliza la testosterona libre que al considerar la testosterona total (278). La elevada prevalencia no pueden explicarse solo por los bajos niveles de SHBG asociados a la resistencia insulínica ya que además hemos detectado que una alta proporción de diabéticos tienen también concentraciones reducidas de TL y TB. El posible efecto de la disminución de la SHBG causado por la resistencia insulínica podría originar niveles más bajos de testosterona total, y por consiguiente mayor prevalencia, pero el hallazgo de una prevalencia similar al utilizar TB o TL sugiere que no es el caso (279).

2. ORIGEN Y PATOGENIA DEL HIPOGONADISMO EN PACIENTES CON DM TIPO 2

En nuestra muestra, no hemos detectado diferencias en los valores medios de FSH y LH en los pacientes con déficit androgénico respecto a aquellos con testosterona normal, a diferencia de lo observado por Corona, Dhindsa y Hernández-Mijares, donde fueron significativamente inferiores en el grupo con hipotestosteronemia (277)(287)(299). Sin

embargo, encontramos que casi el 80 % de los pacientes con hipogonadismo presentaban un hipogonadismo hipogonadotropo, frente a un 20 % que presentaban un hipogonadismo primario. La proporción de pacientes con FSH y LH descendidas o inapropiadamente normales fue significativamente superior en el grupo de varones con hipogonadismo respecto a aquellos con eugonadismo. Nuestros datos apoyan un origen secundario del hipogonadismo en la mayoría de pacientes con DM tipo 2, en concordancia con la mayoría de estudios estudios previos (277)(281)(287)(387), si bien hay algunas discordancias (302). Ayman *et al.*, en un estudio muy reciente, encontraron una prevalencia de hipogonadismo hipogonadotropo del 83 %, similar a nuestro trabajo (285), Kapoor *et al.* del 74 % (279), mientras que en el de Rabijewski *et al.*, la prevalencia alcanzó el 93 % (284). A efectos prácticos, la presencia de unos valores bajos o inapropiadamente normales de gonadotropinas en varones hipogonádicos con diabetes de tipo 2 generalmente no debe ir seguida de la realización de estudios morfológicos hipotálamo-hipofisarios, dado que no se van a encontrar anomalías, tal como ha demostrado el estudio de Dhindsa *et al.*, que realizaron RMN hipofisaria en pacientes con estas características (277).

Por otro lado, en nuestro estudio encontramos una correlación negativa de la FSH con la TT, la TLc, la TLd y la TB, todos ellos por RIA, pero no entre la LH y las distintas fracciones de la testosterona. Sin embargo, Dhindsa *et al.* demostraron correlación directa entre la TL por diálisis de equilibrio y la LH (277), aunque los pacientes presentaban un IMC de 33,4 kg/m² y esto pudo influir en los resultados, al aumentar la conversión periférica de testosterona a estradiol, con disminución de la amplitud de pulso de LH. En cuanto a las determinaciones por QL, únicamente observamos correlación inversa de la FSH con la TLc (r: - 0,174; p= 0,024) y de la LH con la TB (r: - 0,159; p= 0,043). Sin embargo, al considerar únicamente los varones con hipogonadismo sintomático, definido con los tres umbrales de TT, no objetivamos correlación entre los niveles de testosterona y las gonadotropinas, por ninguno de los dos métodos, lo que sugiere una alteración en el mecanismo de feedback en estos pacientes.

Una de las posibles explicaciones del hipogonadismo hipogonadotropo encontrado en la mayoría de los trabajos es precisamente la elevación de estradiol por aumento de la actividad aromatasa en el tejido adiposo, lo que llevaría a una supresión del eje hipotálamo hipofisario (115). Sin embargo, aunque en nuestro estudio no se observaron

diferencias en los niveles de estradiol por RIA en función de la presencia o ausencia de hipogonadismo, por QL observamos justamente lo contrario: los niveles de estradiol fueron significativamente más bajos, para todos los umbrales, considerando dos determinaciones y cuestionario positivo, en el grupo que presentaba hipogonadismo. Nuestros resultados coinciden con los de distintos estudios (105)(306) que encontraron niveles más bajos de estradiol en los diabéticos con TL baja, aunque no con otros como el de Rabijewski (284). Además, en la misma línea, hemos encontrado correlación directa entre el estradiol por QL y todas las fracciones de testosterona, lo que parece lógico al ser la testosterona la fuente para la formación de estradiol. Por otro lado la obesidad se asocia con un aumento de citocinas inflamatorias como TNF α o IL-6 que pueden reducir la secreción de LH (307)(388) y también es posible un efecto inhibitorio de la leptina en el eje hipotálamo hipofisario testicular.

Por todo ello no podemos descartar que el hipogonadismo hipogonadotropo encontrado en la mayoría de los trabajos incluido el nuestro, pueda deberse a otros factores todavía no conocidos. Los mecanismos probablemente sean múltiples y complejos y pueden incluir una resistencia a la insulina a nivel neuronal que reduciría la secreción de GnRH por el hipotálamo (280), los efectos de la leptina, de mediadores inflamatorios como TNF α , IL- β , PCR o el sistema kisspeptina. En nuestro estudio, encontramos que la PCRus se relacionó inversamente con TT, TLc y TB por QL, similar a lo descrito por Dandona *et al.* (116) y directamente con el estradiol por ambos métodos. Además, observamos mayor proporción de varones con PCRus elevada en los pacientes con deficiencia androgénica (TT < 2,3 ng/ml por QL) que en los eugonádicos, similar a lo encontrado por Hernández-Mijares *et al.* (287) . También observamos PCRus mas elevada en varones con hipogonadismo definido con el umbral de 2,3 ng/ml (criterio clínico y bioquímico con doble determinación), aunque en este caso no se alcanzó la significación estadística (p= 0,061), coincidiendo con otros estudios (280)(342), probablemente por el tamaño muestral ya que solo 115 pacientes de la muestra global disponían de PCRus. En la misma línea, también detectamos niveles de TLc (p= 0,042) y TB (p= 0,016), ambas por QL, inferiores en los varones con PCRus elevada, coincidiendo con los estudios de Grossman *et al.* (280) y correlacion negativa de las tres fracciones de testosterona por QL con la PCRus. En el caso de la leptina, también detectamos concentraciones superiores en los diabéticos con hipogonadismo (dos determinaciones de TT \leq 2,3 ng/ml y clínica compatible) pero, al igual que con la

PCRus, tampoco se alcanzó la significación ($p= 0,071$), probablemente por el mismo motivo, ya que se determinó en 126 del total. Sin embargo, el estradiol por ambos métodos se relacionó directamente con la PCRus y con la leptina en el caso de estradiol analizado por RIA. Por consiguiente, en nuestro estudio aparecen algunas evidencias indirectas compatibles con una asociación entre marcadores sistémicos de inflamación y cifras subnormales de testosterona.

Aunque las evidencias sugieren un defecto central en el hipogonadismo en la mayoría de pacientes diabéticos de tipo 2, algunos tienen un perfil de gonadotropinas sugestivo de un defecto primitivo testicular. En tal sentido, Fukui *et al.* , consideran que la diabetes puede tener un efecto deletéreo en la función testicular reduciendo el número de células de Leydig y la secreción de testosterona (274).

3. CUESTIONARIO PARA LA RECOGIDA DE SÍNTOMAS DE HIPOGONADISMO

Ciertamente los cuestionarios para la evaluación del hipogonadismo tienen limitaciones inherentes a la especificidad. No obstante, reconociendo sus limitaciones, no hay otra manera de repasar, de forma sistematizada y reproducible, la existencia de varios síntomas o signos de déficit androgénico que complementen al criterio bioquímico, para establecer un diagnóstico de hipogonadismo conforme a criterios institucionales (19) (20) (385).

El 80 % de nuestros pacientes respondieron positivamente a un cuestionario propio, efectuado sobre la base de los ítems incluidos en el cuestionario ADAM, de la universidad de Saint Louis (175), pero eliminando algunos ítems cuya relación con el hipogonadismo es dudosa (por ejemplo, la somnolencia posprandial o la pérdida de talla) y sustituyéndolos por otros que guardan mayor asociación con el hipogonadismo masculino (por ejemplo, la actividad sexual). Nuestro cuestionario, utilizado en el presente estudio, demostró una sensibilidad del 90 % y una especificidad del 74 % en un trabajo previo de Corrales *et al.* (180), similares a las obtenidas con el cuestionario ADAM, que presentaba una sensibilidad del 88 % pero una especificidad de solo el 68 % (175).

Cuando analizamos la relación entre el cuestionario y las hormonas, encontramos que aquellos con resultado positivo presentaron niveles inferiores de testosterona total, libre

calculada y biodisponible, así como FSH, LH y SHBG más elevadas, todas ellas por RIA. Sin embargo, cuando las hormonas se determinaron por QL, únicamente encontramos diferencias respecto a la testosterona biodisponible y la DHEAS, que fueron inferiores en los que el cuestionario fue patológico, y la FSH, LH y prolactina que fueron superiores. La testosterona total, la libre calculada y la libre medida por este método, aunque fueron inferiores en los que respondieron afirmativamente, la diferencia no alcanzó la significación estadística. No hemos encontrado diferencias en los niveles de estradiol por ninguno de los dos métodos.

En nuestro estudio, el 89 % de los pacientes con $TT \leq 3,4$ ng/dl (dos determinaciones) respondieron positivamente al cuestionario, porcentaje significativamente superior a los que tenían niveles superiores de TT, con un $OR=3$; IC 95% [1,09-8,2] de presentar el cuestionario patológico. Utilizando como criterio diagnóstico de déficit de testosterona la $TB \leq 150$ ng/dl (doble determinación), la proporción fue similar (90%) con un $OR=3,38$; IC 95 % [1,1-11,8], que aumentó en el caso de considerar como criterio la TL calculada $\leq 6,5$ ng/dl (doble determinación) hasta el 94 % con $OR=6,17$; IC 95 % [1,4-27,1], en ambos casos también significativamente superior a los que tenían niveles superiores. Sin embargo, en el caso de $TT \leq 2,3$ ng/ml y ≤ 3 ng/ml, siempre considerando dos determinaciones, aunque la proporción también fue superior, no alcanzó la significación, que nosotros atribuimos probablemente al número reducido de pacientes que quedaban en estos subgrupos al considerar dos determinaciones. Corrales *et al.*, con el mismo cuestionario, también encontraron mayor sensibilidad en el caso de la TL (93,1 %) que de la TT (87,5 %) (180). Ayman *et al.*, al utilizar el cuestionario ADAM en una población de diabéticos, con el umbral de TT de 3 ng/ml, detectaron una sensibilidad inferior, del 80%, lo que podría apoyar la mejor sensibilidad de nuestro cuestionario (286). En otros estudios como el de Ganesh *et al.* no encontraron mayor frecuencia de hipogonadismo en los pacientes con cuestionario positivo (281).

Por otro lado, observamos que aquellos varones con cuestionario patológico eran más ancianos, con mayor edad al diagnóstico de la diabetes y mayor tiempo de evolución de la misma, peso y masa magra inferiores, aunque sin diferencias en el resto de medidas antropométricas. Además, presentaban niveles inferiores de TFGe y de hemoglobina.

Globalmente considerados, estos datos indican que, a pesar de la inespecificidad general de los cuestionarios para recoger datos de insuficiencia androgénica, tienen una

correlación aceptable con los criterios bioquímicos de hipogonadismo y pueden predecir el riesgo de déficit androgénico. Además, nuestros resultados muestran una buena correlación entre la positividad del cuestionario y numerosos parámetros antropométricos, clínicos y bioquímicos en pacientes con diabetes, que estaban ausentes cuando el cuestionario no indicaba déficit clínico androgénico. La coexistencia de positividad de la clínica (cuestionario positivo) y de la bioquímica (niveles subnormales de testosterona) en un elevado número de casos es posible que pueda contribuir al pequeño efecto que ejerce la inclusión de la clínica sobre la prevalencia de hipogonadismo en nuestra serie.

4. FACTORES RELACIONADOS CON EL HIPOGONADISMO

EDAD

En nuestro estudio observamos correlación inversa de la TT por RIA, la TL calculada y la TB con la edad, en concordancia con la gran mayoría de trabajos (274)(280)(327). No obstante, hay algunos estudios que no encuentran tal correlación con la testosterona libre como, por ejemplo, el de Ganesh *et al.* (281). Dhindsa *et al.* no observaron correlación de ninguna de las fracciones de testosterona con la edad (277), aunque sí se demostraron en un estudio posterior del mismo grupo (306). También demostramos, al igual que en muchos estudios, correlación directa de la SHBG y la edad (165)(217), lo que explica que la testosterona libre y la biodisponible disminuyan más rápida e intensamente con la edad que la TT (217)(218)(277)(284). En el mismo sentido, nosotros hemos encontrado que la correlación con la edad fue mayor al considerar la TLc y la TB, al igual que en la mayoría de estudios (280).

En concordancia con las correlaciones inversas entre la testosterona y la edad, al dividir los pacientes en función de si eran mayores de 65 años o no, encontramos que los varones ancianos presentaban unas medias de las tres fracciones de testosterona por RIA significativamente inferiores a las detectadas en los más jóvenes. La TL y la TB medidas por QL también fueron menores ($p=0,048$ para TB). La SHBG fue claramente superior en los pacientes ancianos, hallazgo constatado por ambos métodos de determinación. No hubo diferencias en cuanto al estradiol.

Encontramos mayor proporción de pacientes con hipogonadismo, considerando el umbral de 3,4 ng/ml por RIA junto al cuestionario, en los varones mayores de 65 años

(34,5 %) que en los más jóvenes (20,7 %) ($p= 0,012$) así como mayor frecuencia de varones ancianos en los que tenían hipogonadismo (56,3 %) que en los eugonádicos (39 %) ($p= 0,012$). Estos hallazgos eran confirmados cuando el hipogonadismo se definió con dos determinaciones de $TT \leq 2,3$ ng/ml y cuestionario compatible. Estos resultados coinciden con los de varios estudios (285)(286). Además, la relación del hipogonadismo con la edad se mantuvo después de ajustar para otras variables como IMC, comorbilidades y complicaciones, a diferencia del estudio de Corona, en que la relación desapareció en el análisis multivariante (299). Nosotros observamos un aumento de FSH y LH con la edad, en concordancia con otros trabajos (24)(165). La causa del descenso de la testosterona con la edad se debe probablemente a una combinación de defectos testiculares e hipotálamo-hipofisarios (alteración del pulso hipotalámico, disminución de la respuesta testicular a las gonadotropinas, atenuación de la respuesta de las gonadotropinas a la supresión de los andrógenos). Por otro lado, es probable la influencia de diversas comorbilidades, más frecuentes a mayor edad.

Cuando dividimos a los pacientes por décadas de edad, también confirmamos el descenso de la TT, la TLc y la TB por RIA y el aumento de la SHBG con la edad. Además, observamos que los pacientes ancianos (> 70 años) presentaban niveles de DHEAS significativamente inferiores, por ambos métodos.

Por consiguiente, a través de diferentes formas de estudio de las relaciones de la edad con el hipogonadismo, nosotros podemos señalar que la edad es un factor de riesgo independiente asociado con el déficit de testosterona y con el hipogonadismo en diabéticos de tipo 2.

TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA DIABETES

Al analizar si el tiempo de evolución de la diabetes tenía alguna influencia sobre el déficit androgénico y el hipogonadismo, no observamos correlación con ninguna de las tres fracciones de la testosterona, al igual que estudios previos (274)(277)(281). Sí se demostró una correlación directa del tiempo de evolución de la DM con FSH y LH, por ambos métodos, probablemente por su relación con la edad, y con la SHBG por RIA. Tampoco evidenciamos diferencia en la prevalencia de hipogonadismo según la duración de la diabetes, al igual que otro estudio muy reciente que evidenció similar prevalencia entre los diabéticos tipo 2 ya conocidos y los recién diagnosticados, aunque en éste solo se tuvieron en cuenta los niveles hormonales (330). Sin embargo, Ayman *et*

al. encontraron mayor prevalencia de hipogonadismo conforme aumentaba la duración de la DM (285). No hemos demostrado que los pacientes con hipogonadismo presentaran menor tiempo de evolución de DM, a diferencia de Corona *et al.* (299). En cambio, sí detectamos mayor prevalencia de hipogonadismo en los que presentaban DM de más de un año de evolución, cuando el hipogonadismo se definió con el umbral de TT \leq 3,4 ng/ml y cuestionario positivo, que en los que tenían DM de reciente diagnóstico ($<$ 1 año) (13,3 % vs 4,2 %; $p=$ 0,044). La ausencia de relación entre el tiempo de evolución desde el diagnóstico de la diabetes con las concentraciones de testosterona, mientras que la prevalencia del hipogonadismo es diferente en función de esta duración, es un ejemplo de que la información proporcionada por el déficit de testosterona puede ser distinta a la suministrada por el hipogonadismo.

TRATAMIENTO

Analizando el efecto de los distintos tratamientos sobre el perfil hormonal de nuestros pacientes, no encontramos que el tratamiento antidiabético ejerza alguna influencia sobre el hipogonadismo, ni tampoco que los varones con hipogonadismo presentaran mayor o menor frecuencia de tratamiento con insulina o ADOS, resultados similares a los obtenidos en otros estudios (274)(287). De igual forma, con la mayoría de umbrales tampoco encontramos mayor prevalencia de hipogonadismo en pacientes tratados con IECA o ARA 2, ni mayor frecuencia de estos tratamientos en los varones con hipogonadismo, de acuerdo con Hernández-Mijares *et al.* (287). Sin embargo, sí detectamos mayor proporción de pacientes que recibían tratamiento con IECA o ARA 2 en aquellos con hipogonadismo (80,5 %), definido con el criterio de TT \leq 2,3 ng/ml por QL junto a un cuestionario positivo, que en los eugonádicos (64,1 %) ($p=$ 0,045). Los pacientes que recibían IECA o ARA 2 y los hipertensos presentaron niveles más elevados de estradiol, estando ambas probablemente relacionadas. Creemos que esta asociación es la primera vez que se describe.

En un estudio previo (332) se apreciaba que el tratamiento con estatinas estaba asociado con valores más bajos de testosterona total, pero no de testosterona libre o biodisponible. En concordancia con este estudio, nosotros encontramos una mayor prevalencia de varones que recibían tratamiento con estatinas en los pacientes con hipogonadismo cuando éste era definido con TT \leq 3,4 ng/ml por QL y cuestionario positivo, que en los eugonádicos (65,7 % vs 50 %, $p=$ 0,023), a diferencia de otros

trabajos que no encontraron relación con las toma de hipolipemiantes (287). Sin embargo, esta relación no se confirmó al ajustar por otros factores como la dislipemia o el IMC.

Es conocida la posible relación entre el tratamiento psiquiátrico y el hipogonadismo. En concordancia con esto, detectamos mayor probabilidad de deficiencia androgénica (TT ≤ 3 ng/ml por RIA) si recibían tratamiento psiquiátrico que si no lo tomaban (35,3 % vs 18,1 %; p= 0,037) y mayor frecuencia de pacientes que tomaban tratamiento psiquiátrico en el grupo de varones con hipotestosteronemia, respecto a los que tenían niveles de testosterona normales (22,2 % vs 10,4 %; p= 0,037).

HÁBITOS TÓXICOS

Los resultados en relación con el hábito tabáquico son muy dispares. Varios estudios, no realizados en diabéticos, han demostrado un aumento de los niveles de testosterona y de SHBG en los fumadores (106)(320)(389)(390)(391)(392)(393), aunque otros apuntan a que el aumento de la TT puede deberse a un efecto de la SHBG, por no observarse este efecto sobre la TB (106)(394). Otros trabajos no han demostrado relación (217)(395)(396) o incluso han observado un descenso de testosterona (397). El estudio mayor fue realizado por Svartberg *et al.* (398), en el que analizaron el efecto del tabaco en 3427 varones, encontrando que los fumadores tenían niveles más elevados de TT y TL respecto a los que nunca habían fumado, y que ambas concentraciones aumentaban significativamente conforme se incrementaba el número de cigarrillos. Además, observaron que el efecto era reversible al dejar de fumar. Existen distintas teorías para explicar el aumento de la testosterona con el tabaco, algunos refieren que puede deberse a un aumento de la liberación de LH o de la GnRH por la nicotina. Los autores que defienden la disminución de la testosterona con el tabaquismo proponen un efecto directo de la nicotina a nivel hipotálamo-hipofisario que inhibiría la secreción de LH o un efecto del monóxido de carbono en las células de Leydig sobre la síntesis de testosterona, pero el mecanismo no está claro. Además, algunos autores refieren que el efecto del tabaco sobre los niveles de testosterona se debe a cambios en la capacidad de unión plasmática mas que a un efecto de la nicotina sobre los andrógenos (287)(393).

La información existente sobre el efecto del tabaquismo en diabéticos en relación con el status androgénico es mucho menor. En nuestro estudio no hemos observado diferencias en los niveles de las diferentes fracciones de testosterona cuando al comparar fumadores, exfumadores y no fumadores. En el estudio de Hernández-Mijares *et al.* se

encontró mayor frecuencia de fumadores en los pacientes con TT normal (aunque no hubo diferencias al considerar la TL) (287). Sin embargo, en concordancia con nuestros resultados, el resto de trabajos no han demostrado diferencias en este sentido (274)(279)(283)(285)(291). Sí evidenciamos menores niveles de SHBG por RIA en los fumadores respecto a los no fumadores (32,24 nmol/l vs 46,43 nmol/l; $p=0,019$)

En cuanto al hábito enólico, algún estudio ha demostrado disminución de los niveles de testosterona con el alcohol (389)(399), aunque no otros (400), pero su efecto en diabéticos ha sido mucho menos estudiado. Se ha descrito que el mecanismo podría ser por la producción de hiperprolactinemia (399). No hemos encontrado relación entre alcohol e hipogonadismo en nuestros pacientes.

ÍNDICE DE MASA CORPORAL

Múltiples estudios han analizado la relación entre el hipogonadismo y la obesidad. Nosotros no hemos encontrado correlaciones entre el IMC y ninguna de las fracciones de testosterona determinadas por RIA. Sin embargo, sí detectamos una correlación inversa con la TT por QL, coincidiendo con otros trabajos (277)(283)(284)(287)(299), aunque no con la TL y la TB por QL, en concordancia con los estudios de Fukui (274) y Ganesh (281), que tampoco demostraron relación, aunque en este último el IMC de los pacientes era de 24,5 kg/m² y solo había cinco pacientes con obesidad (281). Sin embargo, otros estudios sí han encontrado correlación de TL o TB con el IMC. El de Dhindsa fue el primero en demostrar una correlación inversa entre la TL, medida por diálisis de equilibrio, y el IMC en DM tipo 2 (277), confirmado posteriormente en otros trabajos (280)(284)(287)(306). Utilizando un umbral de deficiencia de testosterona de 3,4 ng/ml junto a un cuestionario positivo apreciamos, al igual que otros autores (287)(299), que los varones con hipogonadismo, presentaban un IMC más elevado que los que tenían eugonadismo ($p=0,049$).

En varones con obesidad, hemos detectado niveles más bajos de TT medida por QL, pero no de TL o TB. Al dividir a los pacientes según si presentaban o no obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²), también observamos mayor probabilidad de deficiencia androgénica en el grupo de obesos, con OR: 1,76; IC 95% [1,04-2,97] ($p=0,036$). Además, también encontramos mayor proporción de varones con obesidad en aquellos que tenían hipogonadismo que en los eugonádicos, lo que fue detectado utilizando distintos umbrales de testosterona total medida por QL, confirmando los resultados de otros

trabajos (279)(280)(284)(285). Sin embargo, al analizar la relación del IMC con el hipogonadismo después de ajuste para otras variables como la resistencia insulínica, la edad o el control metabólico de la diabetes, no se confirmó una relación significativa, a diferencia de lo observado en el estudio de Aymanet *et al.* (286).

Al estratificar a los pacientes por categorías de IMC siguiendo la clasificación de la SEEDO (tabla 6) (381), observamos una disminución de los niveles de testosterona total medida por QL a partir de sobrepeso grado I, encontrando diferencias entre sobrepeso grado II y obesidad mórbida. Ho *et al.* también encontraron mayor riesgo de hipogonadismo a partir de un sobrepeso grado II (330). En nuestro estudio solo había un paciente en el grupo con normopeso que cumplía criterios de hipogonadismo (dos determinaciones por debajo de los 3 umbrales de TT y cuestionario positivo), por lo que parece que la obesidad tiene un papel importante en el hipogonadismo en diabéticos. En resumen nuestros resultados señalan una relación inversa entre el IMC con el hipogonadismo. No podemos descartar que la asociación entre TT e IMC pueda deberse a una influencia de la SHBG, dado que la relación se ha encontrado con TT y no con las formas libre y biodisponible. En este sentido, hemos detectado correlación negativa entre SHBG por ambos métodos y diversos parámetros antropométricos relacionados con la obesidad (peso, IMC, CC y MG), en mayor grado por QL, de manera similar a estudios previos (277)(279)(284).

No hemos observado relación entre estradiol y el IMC, a diferencia de otros trabajos que encontraron que el estradiol estaba elevado en obesos respecto a los que tenían normopeso (284)(401); únicamente detectamos niveles más elevados de estradiol en pacientes con $IMC > 27 \text{ kg/m}^2$. Fukui *et al.* tampoco demostraron correlación entre el estradiol y el IMC en 305 varones con DM tipo 2 (357).

PERÍMETRO DE CINTURA

El patrón de distribución de la grasa tiene elevada importancia por su relación con el riesgo metabólico y cardiovascular. La obesidad de tipo abdominal o visceral se acompaña de un aumento de resistencia insulínica en el contexto de síndrome metabólico, por lo que conlleva mayor riesgo cardiovascular. El límite que hemos utilizado ha sido 102 cm, recomendado por distintas sociedades (382). En nuestro estudio, hemos encontrado una correlación negativa del perímetro de la cintura con la testosterona total por ambos métodos y con la testosterona libre y biodisponible por QL,

al igual que estudios previos (283)(287), lo que apuntaría a una relación directa y no dependiente de SHBG. También detectamos niveles más bajos de TT por QL en los varones con obesidad central (CC > 102 cm) (3,72 ng/ml vs 3,23 ng/ml; p=0,007) , al igual que en estudios previos (279), lo que no ocurrió con la TL ni la TB, también descrito (281). Corroborando estos hallazgos, al dividir a los pacientes en terciles según el perímetro de cintura observamos diferencias significativas, presentando los pacientes con CC más elevado (CC > 109 cm) niveles inferiores, tanto de TT como de TL calculada (p < 0,001); la SHBG disminuyó al aumentar los terciles (p= 0,046). Además, también observamos CC más elevado en los varones con hipogonadismo, tanto con el umbral de 3 ng/ml (p= 0,015), como con el de 3,4 ng/ml (p= 0,016), en ambos casos con dos determinaciones y clínica compatible, que en los eugonádicos. Esta diferencia también la observamos al separar los pacientes según presentaran o no niveles reducidos de TL (TLc ≤ 6,5 ng/dl) y TB (TB ≤ 150 ng/dl), ambas por QL, con circunferencia de cintura superior en los pacientes con déficit androgénico que en los que tenían niveles hormonales normales (106,4 cm vs 101,8 cm; p= 0,013, para la TLc) (106,3 cm vs 102,5 cm; p= 0,038, para la TB), en concordancia con otros trabajos (287).

Una posible explicación de la correlación inversa entre la obesidad visceral, el déficit de testosterona y el hipogonadismo, es el ciclo hipogonadismo-obesidad (figura 2) (115). Los adipocitos viscerales tienen una elevada actividad aromatasa que convierte la testosterona en estrógenos. La testosterona inhibe la lipoproteinlipasa que introduce los ácidos grasos libres en los adipocitos, por lo que cuando existe un déficit de la misma, resulta en un aumento de los triglicéridos, que promueve la proliferación del adipocito y por tanto aumenta la actividad aromatasa. Otros factores implicados son la leptina, la liberación de citocinas por los adipocitos , integrados en el sistema kisspeptina (324), la resistencia a la insulina a nivel hipotalámico. Además, como resultado de la resistencia a la leptina a nivel hipotálamo-hipofisario y testicular se produce disminución de la liberación de LH y por tanto de testosterona (92)(108)(279). En nuestro estudio, los resultados sobre el papel de la leptina y el estradiol no son esclarecedores ya que por una parte no hemos encontrado diferencias en los niveles de testosterona en los pacientes con leptina elevada, ni mayor prevalencia de hipogonadismo. Por otra, los niveles de leptina eran marginalmente superiores en los varones con hipogonadismo definido con dos determinaciones de TT ≤ 2,3 ng/ml junto a clínica compatible, que se acercó a la significación estadística (p= 0,071), a pesar de que sólo se determinó la

leptina en el 38 % de los pacientes. Tampoco hemos detectado correlación entre leptina y testosterona, únicamente hemos encontrado correlación positiva de la leptina con el estradiol por RIA ($p= 0,036$).

Nosotros encontramos mayor proporción de varones con hipogonadismo en aquellos que presentaban una CC ≥ 102 cm, al igual que mayor proporción de varones con obesidad central en los pacientes que tenían hipogonadismo y/o déficit androgénico con distintos umbrales de TT (dos determinaciones de TT $\leq 3,4$ ng/ml y cuestionario, TT ≤ 3 ng/ml y $\leq 2,3$ ng/ml por QL), que en los eugonádicos, al igual que en otros trabajos (287). Por todo ello, en nuestros pacientes, aunque no pudimos demostrar relación de la CC con el hipogonadismo en el análisis multivariante al ajustar para múltiples factores, no podemos descartar alguna influencia, que parece mayor que en el caso del IMC, al igual que en estudios previos (279).

MASA GRASA

Mediante impedancia bioeléctrica, estimamos la masa grasa y masa magra de nuestros pacientes y consideramos que el porcentaje de MG estaba elevado cuando superaba el 25 % (381).

No hemos encontrado ningún estudio que analice la relación entre el porcentaje de masa grasa medido por BIA con el hipogonadismo en pacientes diabéticos tipo 2. Detectamos una correlación inversa entre el porcentaje de masa grasa y la TT por QL, pero no con la TL o la TB. Además, los varones con MG superior al 25 % presentaron niveles inferiores de TT por QL que los que tenían MG inferior (3,24 ng/ml vs 3,72 ng/ml; $p= 0,043$). Estas observaciones también se confirmaban utilizando otro tipo de análisis, estratificando a los pacientes según los cuartiles de MG. En este caso, no solo se encontraron diferencias para la TT, sino también para la TL calculada y la TB cuando la MG era superior al 32 % (cuartil superior), todas ellas por QL. Los niveles de estradiol y SHBG no se modificaron dependiendo de si la MG era superior o inferior al 25 % por RIA. Sin embargo, cuando determinamos la SHBG por QL, observamos concentraciones inferiores en los pacientes con MG > 25 % ($p= 0,031$), hallazgo que se confirmó al considerar los que se encontraban en el cuartil superior (MG > 32 %), que también presentaron niveles inferiores de SHBG ($p= 0,048$). Por otro lado, también detectamos mayor prevalencia de pacientes con MG elevada en aquellos con hipogonadismo cuando lo definíamos con el umbral de 2,3 ng/ml por QL con

cuestionario positivo. Dhindsa *et al.* demostraron relación inversa entre la TT y la TL determinada por diálisis de equilibrio con la grasa subcutánea medida por densitometría en 138 varones con DM tipo 2 (341).

En nuestro trabajo hemos encontrado una fuerte correlación entre IMC, CC y MG (r: 0,747 entre IMC y MG, r: 0,778 entre CC y MG y r: 0,880 entre IMC y CC). Estos datos permiten sugerir que las relaciones encontradas entre la masa grasa con el déficit androgénico y el hipogonadismo, se justifican por la grasa visceral, que no subcutánea, dada la fuerte correlación que existe entre la MG con el perímetro de cintura.

Finalmente dividimos a los pacientes según terciles de TT por QL y se confirmaron los resultados antropométricos, observando aumento de peso, IMC, CC y de MG en los pacientes con TT en el tercil inferior ($TT \leq 2,76$ ng/ml), así como valores más bajos de masa magra.

En concordancia con las relaciones observadas por vez primera en nuestro estudio entre masa grasa medida por impedanciometría y deficiencia androgénica en DM tipo 2, varios estudios de intervención han demostrado mejoría en la adiposidad central (120)(328)(329)(339)(362) o sobre el IMC (120) con el tratamiento con testosterona en varones diabéticos tipo 2.

CONTROL GLUCÉMICO

Encontramos una correlación negativa de la TT, cuantificada por ambos métodos, con la glucemia basal, al igual que en otros trabajos (276)(284)(287)(327). Sin embargo, no la detectamos entre TT y HbA1c, en concordancia con unos estudios (116)(277)(280)(283)(327) y a diferencia de otros (274)(279), aunque se acercó a la significación en el caso de la TT por QL (r: - 0,118; p= 0,072). No pudimos demostrar correlación de la TL y la TB con la glucosa ni con la HbA1c, a diferencia de algunos trabajos (284)(287), pero de forma similar a otros (274)(279)(281). Dos estudios, no realizados específicamente en diabéticos, encontraron que bajas concentraciones de testosterona y SHBG se asociaban con niveles elevados de HbA1c, independientemente de la obesidad o distribución de la grasa corporal (402).

Debido a que la testosterona estimula la eritropoyesis, los valores de HbA1c podrían ser relativamente más bajos en los pacientes diabéticos con hipogonadismo (344). Además, la falta de exclusión de los pacientes con nefropatía avanzada pudiera haber tenido

alguna influencia en los resultados, porque conlleva mayor frecuencia de anemia. Al dividir los pacientes en función de si presentaban o no un aceptable control metabólico (HbA1c < 7%), no encontramos diferencias significativas en los niveles de TT, TL y TB, de forma similar a algunos estudios (279) y a diferencia de otros (330). En cambio, al considerar un límite de HbA1c de 7,5 %, observamos niveles de TT medidos por QL inferiores en el grupo con peor control glucémico (3,18 ng/ml vs 3,59 ng/ml; p= 0,019). Asimismo, a diferencia de lo encontrado por Corrales *et al.* entre otros (180)(280)(299), detectamos niveles de glucosa y de HbA1c más elevadas en los pacientes con deficiencia de testosterona con los 3 umbrales y con hipogonadismo (considerando el criterio clínico y el bioquímico con dos determinaciones) en la misma línea que el estudio de Hernández-Mijares *et al.*, que también lo demostró al considerar la testosterona libre y tras ajustar por IMC (287). El tamaño muestral y la ausencia de selección de los pacientes en el trabajo actual pudiera contribuir o justificar la diferencia con respecto a nuestro trabajo previo (180), en el que se excluían pacientes con complicaciones cardiovasculares y renales.

Por otro lado, detectamos mayor prevalencia de hipogonadismo en los pacientes con peor control metabólico, y mayor frecuencia de varones con HbA1c > 7% en los pacientes con hipogonadismo con los 3 umbrales, similar a lo publicado en el estudio de Ayman (285), aunque en su caso no se confirmó en el análisis multivariante. En nuestro estudio la concentración de HbA1c > 7 % se presentó como un predictor independiente del hipogonadismo al ajustar el modelo para diversos factores.

Aunque es bien conocido que el hipogonadismo y la DM tipo 2 están relacionados, no está tan claro si el déficit de testosterona es una causa o una consecuencia, o si las relaciones son bidireccionales. En este sentido, varios estudios longitudinales han demostrado que niveles bajos de testosterona producen un importante aumento del riesgo de DM tipo 2 (291)(292) y otros sugieren que el hipogonadismo es una consecuencia de la DM tipo 2 (106)(218)(326). Por ello, puede que el peor control metabólico contribuya al desarrollo del hipogonadismo en los diabéticos tipo 2, pero no podemos descartar que el hipogonadismo pueda tener un efecto deletéreo sobre el control glucémico en la DM tipo 2, con las conocidas repercusiones sobre las complicaciones micro y macrovasculares. Algunos estudios de intervención han demostrado mejoría del control glucémico en estos pacientes con el tratamiento con testosterona (120)(273)(305)(328)(329)(362)(364). Este efecto puede ser tiempo dependiente,

dado que, en nuestra experiencia, un corto periodo de tratamiento (6 meses) puede ser insuficiente para detectar mejoría en el control glucémico (180), que en cambio, se hace evidente al extender el tiempo de tratamiento sustitutivo (181). No está claro si el efecto de la testosterona en el metabolismo de la glucosa está mediado por cambios en la composición corporal o si hay un efecto directo sobre la sensibilidad de la insulina (362).

A diferencia de otros estudios (279)(280), hemos encontrado una correlación inversa de la glucosa y la HbA1c con la SHBG por RIA. Sin embargo, no hemos observado correlación con el estradiol, en concordancia con lo encontrado por Fukui *et al.* (357), pero a diferencia de Rabijewski *et al.* (284) que encontraron correlación directa entre estradiol y HbA1c.

En resumen, tras analizar las relaciones entre el control glucémico con el déficit androgénico y el hipogonadismo, podemos reseñar que tal asociación existe, es de carácter inverso, y es independiente de otros factores confundidores.

RESISTENCIA INSULÍNICA

La resistencia insulínica se asocia con el síndrome metabólico y la DM de tipo 2 y es un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular (92). Diversos trabajos han demostrado relación inversa entre TT y resistencia insulínica en pacientes sin DM (89)(93)(291). Existe controversia sobre si la relación entre la testosterona y la resistencia insulínica está mediada por la SHBG (129)(403), por la obesidad central (93) o es independiente (89).

En diabéticos también existen resultados dispares. Algunos estudios como el de Andersson *et al.* (318) demostraron asociación negativa entre la insulina y la testosterona total y la SHBG, pero no con la TL, concluyendo que la relación estaba mediada por la SHBG. Birkeland *et al.* demostraron una correlación inversa entre la SHBG y la resistencia insulínica en 23 diabéticos tipo 2 mediante el clamp euglucémico hiperinsulinémico, que fue independiente de la obesidad (404). Algunos autores han sugerido que niveles reducidos de SHBG puede ser un marcador de hiperinsulinemia y resistencia insulínica (405).

En nuestro estudio hemos determinado la resistencia insulínica utilizando el índice HOMA. Aunque este procedimiento tiene limitaciones, se ha demostrado que presenta una buena correlación con el clamp, considerado como el estándar de referencia (406). En nuestro trabajo, a diferencia de otros estudios publicados (280)(287), no hemos observado

correlación del índice HOMA con las distintas fracciones de testosterona, por ninguno de los métodos. Sin embargo, sí hemos detectado correlación inversa con la SHBG medida por RIA.

Hemos observado niveles más bajos de TT medida por QL en los varones con resistencia insulínica ($\text{HOMA} > 3,8$), respecto a aquellos con niveles normales ($2,73 \text{ ng/ml}$ vs $3,45 \text{ ng/ml}$; $p= 0,016$). Aunque la TT medida por RIA también fue inferior, no alcanzó la significación estadística ($p= 0,142$), al igual que respecto a la TL y la TB por ambos métodos. No encontramos diferentes niveles de HOMA según existiese o no hipogonadismo cuando éste era definido con dos determinaciones de TT por debajo de cada uno de los umbrales junto a cuestionario positivo. Hernández-Mijares *et al.* detectaron niveles más elevados en los pacientes con hipotestosteronemia, que se mantuvieron después de ajustar para otros factores como el IMC (287). Además, en concordancia con trabajos previos (280), observamos que la proporción de pacientes con índice HOMA elevado fue superior en el grupo de varones con hipogonadismo que en el de eugonádicos, y la proporción de pacientes con hipogonadismo fue mayor en aquellos con resistencia insulínica, que en los que tenían niveles normales, cuando éste era definido con un umbral de TT inferior a $3,4 \text{ ng/ml}$ por RIA ($p= 0,030$).

No observamos diferencias en los niveles de SHBG y estradiol por ninguno de los dos métodos según si presentaran resistencia a la insulina o no. Grossman *et al.* tampoco encontraron asociación entre SHBG y HOMA, después de ajustar para edad y IMC (280).

Existen estudios de intervención en diabéticos tipo 2 que han demostrado mejoría de la resistencia insulínica con el tratamiento con testosterona (120)(339)(362). El mecanismo por el que la testosterona mejora la sensibilidad insulínica probablemente se deba a la combinación de los efectos de la testosterona en el hígado, el músculo y el tejido adiposo, y por la disminución de citocinas inflamatorias (IL-6, TNF- α , IL- β), que causan resistencia insulínica (305).

La inconsistencia de nuestros resultados puede deberse entre otros motivos a un elevado número de datos perdidos debido a que, para el estudio del índice HOMA, al descartarse los varones que estaban recibiendo tratamiento con insulina, solo contamos con 97 determinaciones. Por otra parte, aunque no hemos incluido los pacientes que recibían tratamiento con insulina para analizar la relación del HOMA con otras variables, no se excluyeron los que tomaban ADOS, lo que también puede haber influido en los

resultados. No obstante, el hecho de que aumente la prevalencia de hipogonadismo en aquellos pacientes con este criterio de resistencia a la insulina, y que la prevalencia de resistencia insulínica fuese superior en los pacientes con hipogonadismo muestran evidencias de asociación entre ambos.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Diversos estudios han demostrado mayor prevalencia de HTA en varones con deficiencia androgénica (218)(227)(237)(407)(408). Svartberg *et al.* encontraron correlaciones inversas entre las concentraciones de TT, TL y SHBG con la tensión arterial sistólica y la diastólica, al igual que en otros trabajos (130)(409), así como niveles más bajos de TT y SHBG en los pacientes con HTA, lo cual se mantuvo al ajustar para el IMC. El estudio de Torkler *et al.* (130), aunque no se realizó específicamente en diabéticos, incluía 1484 varones seguidos durante 5 años, encontrando niveles inferiores de TT en los que tenían HTA al inicio y en los que la desarrollaron posteriormente; además los varones con la TT en el cuartil más bajo presentaron mayor riesgo de HTA. Sin embargo, otros estudios no han encontrado relación (79)(133)(240).

En diabéticos, el número de estudios es más reducido y la mayoría de ellos, tanto en diabéticos como en población general, adolecen de limitaciones, puesto que han usado una única determinación de testosterona y no han valorado la clínica, por lo que a lo más se pueden inferir resultados sobre las relaciones de la hipertensión arterial con el déficit androgénico, pero no con el hipogonadismo. Nosotros observamos que los varones hipertensos presentaban niveles más bajos de testosterona biodisponible por ambos métodos ($p=0,038$ por RIA y $p=0,028$ por QL) y se acercaron a la significación estadística para la TT y la TLc. Fukui *et al.* tampoco demostraron diferencias en cuanto a los niveles de TL (274). Al dividir a los pacientes según si presentasen o no HTA, observamos que había mayor prevalencia de pacientes con hipogonadismo en el grupo de hipertensos, y más varones con HTA en el grupo con hipogonadismo, hallazgos que se confirmaron con distintos umbrales de testosterona, y considerando el criterio clínico y el bioquímico. Detectamos, que por presentar HTA, existía mayor riesgo de deficiencia androgénica cuando ésta se definió como $TT \leq 3$ ng/ml por QL (OR 2,54; IC 95% [1,33-4,83] y de hipogonadismo, definido en base a un criterio clínico y uno bioquímico con dos determinaciones de $TT \leq 3$ ng/ml (OR 6,25; IC 95% [1,43-27,36]). Estos resultados confirman los de otros estudios (284)(285). Sin embargo, algunos trabajos

no encontraron diferencias (279)(280)(287), aunque en éstos el hipogonadismo fue definido únicamente en base al criterio bioquímico y una única determinación. En nuestro caso, además, la relación se mantuvo al ajustar para otros factores como el IMC y dislipemia, con un OR de 4,59; IC 95% [1,18-17,74] de hipogonadismo. Por otro lado no detectamos diferencias en los niveles de SHBG según existiese o no HTA, pero sí en los niveles de estradiol que fueron más elevados, por ambos métodos, en los pacientes con HTA. En el trabajo de Dhindsa, que analiza las concentraciones de estradiol en diabéticos con y sin déficit de testosterona (306), no se presentaron las relaciones del estradiol con la hipertensión arterial. Fukui *et al.* no encontraron correlación entre estradiol y PA (357).

La HTA es un factor de riesgo conocido de enfermedad cardiovascular. Se han descrito distintas teorías para explicar la relación entre TA y testosterona, pero el mecanismo no está claro. Varios estudios apuntan a un efecto modulador de la testosterona sobre la resistencia vascular y el flujo arterial, probablemente por la inhibición de canales de calcio (410)(411)(412), pero todavía se desconoce si la testosterona afecta a la TA directamente por su efecto sobre el endotelio vascular, o lo hace de forma indirecta por su asociación con factores de riesgo cardiovascular. Se ha demostrado un efecto beneficioso del tratamiento con testosterona sobre la TA en los pacientes con hipogonadismo y DM tipo 2 (364).

Por consiguiente, nosotros mostramos que la hipertensión arterial está relacionada de forma independiente con el hipogonadismo en varones con diabetes de tipo 2.

DISLIPEMIA

En nuestro estudio hemos encontrado que los pacientes con dislipemia presentaban niveles más bajos de testosterona total, medida por ambos métodos ($p=0,020$ por RIA y $p=0,023$ por QL). También observamos que los varones con hipogonadismo, utilizando umbrales de TT de 3 ng/ml y de 3,4 ng/ml, medida por QL, presentaban mayor prevalencia de dislipemia que los eugonádicos, y que los pacientes con dislipemia presentaban mayor frecuencia de hipogonadismo, que aquellos con lípidos normales, coincidiendo con estudios previos (285). Sin embargo, otros trabajos no han demostrado relación entre dislipemia e hipotestosteronemia (274)(287).

Al igual que en otros trabajos realizados en pacientes con DM tipo 2 (275)(280)(299), hemos encontrado una correlación negativa entre los niveles de triglicéridos y la concentración de testosterona total, pero no con la TL o la TB. Otros autores tampoco la detectaron entre TL y triglicéridos (274)(281)(327). Los triglicéridos también se relacionaron de forma inversa con la SHBG por RIA y el estradiol por QL. La ausencia de relación de los TG con las formas activas de la testosterona y su relación con la SHBG podría llevarnos a pensar que la correlación negativa observada entre TT y TG está mediada por la SHBG. Sin embargo la relación se ve reforzada al observar que los varones con TG > 150 mg/dl tenían niveles más bajos de TT, tanto por RIA (3,95 ng/ml vs 4,47 ng/ml; p= 0,025) como por QL (3,07 ng/ml vs 3,57 ng/ml; p= 0,006) y, en el caso de las determinaciones por QL, también se observaron niveles más bajos de TL y TB en los varones con TG > 150 mg/dl, que en aquellos con triglicéridos normales. Además, encontramos mayor prevalencia de hipogonadismo en los varones con hipertrigliceridemia y de hipertrigliceridemia en los pacientes con déficit androgénico y con hipogonadismo, definido con distintos umbrales de TT, y también considerando dos determinaciones y el cuestionario positivo para el diagnóstico de hipogonadismo. El riesgo de hipogonadismo (dos determinaciones de TT \leq 3 ng/ml y cuestionario) por presentar hipertrigliceridemia fue de OR: 2,36; IC 95% [1,07-5,19]. Para evaluar una posible influencia del tratamiento hipolipemiente en los resultados, procedimos a analizar de nuevo, incluyendo solo a los 120 pacientes que no lo recibían. Bajo estas condiciones seguía manteniéndose la correlación negativa de los triglicéridos con la TT (r: - 0,308; p= 0,002) y se detectaba una correlación negativa con la TL (r: - 0,258; p= 0,034) y la TB por QL (r: - 0,283; p= 0,019). Al ajustar para otras variables como la edad, la obesidad o la resistencia insulínica, la hipertrigliceridemia se mantuvo como un predictor independiente de hipogonadismo con OR de 5,34; IC 95 % [1,06-26,98]. Estos resultados son coincidentes con los de otros estudios (280)(287). Hernández-Mijares *et al.*, también demostraron niveles más altos de triglicéridos en aquellos varones con TL baja (287). Estos resultados indican una estrecha asociación de carácter independiente entre la hipertrigliceridemia, el déficit androgénico y el hipogonadismo en pacientes con diabetes de tipo 2.

Aunque algunos trabajos han observado una correlación inversa entre los valores de colesterol y la TT o la SHBG (88)(283)(327), nosotros no hemos encontrado correlación del colesterol con ninguna de las fracciones de testosterona, Sin embargo, sí hemos

detectado mayor prevalencia de hipercolesterolemia (colesterol > 200 mg/dl) en los varones con TT \leq 2,3 ng/ml por QL (30 %) que en aquellos con niveles de testosterona superiores (13,7 %) ($p= 0,010$), hallazgo que se confirmó en aquellos con hipogonadismo definido con el umbral de 3,4 ng/ml por QL, donde la prevalencia de hipercolesterolemia diagnosticada fue superior (76,8 %), respecto al grupo con eugonadismo (64 %) ($p= 0,045$).

En cuanto al colesterol HDL, al igual que otros trabajos en pacientes con DM de tipo 2 (274)(281)(327), no hemos observado correlación con los niveles de testosterona. Otros estudios en diabéticos han descrito una correlación directa (138)(275)(277)(280)(283)(413)(414); si bien Agledahl *et al.* encontraron correlación inversa entre TL y HDL (138). Tampoco hemos observado diferencias en los niveles medios de testosterona según si los pacientes presentaban o no valores bajos de colesterol HDL ni tampoco en la prevalencia de varones con HDL disminuido en función de si tenían deficiencia androgénica o hipogonadismo, excepto para el umbral de TT de 2,3 ng/ml por QL, donde observamos mayor frecuencia de pacientes con niveles bajos de HDL en aquellos con hipogonadismo (62,2 %) que en los eugonádicos (41,5 %) ($p= 0,029$), coincidiendo con otros estudios (280)(299). También encontramos que los varones con hipogonadismo, definido como dos determinaciones de TT \leq 3,4 ng/ml y cuestionario positivo, presentaron niveles más bajos de HDL; diferencia que se acercó a la significación estadística ($p= 0,065$).

Así, en nuestro estudio, los niveles de HDL no se correlacionan con los de testosterona, pero parece observarse una mayor frecuencia de pacientes con valores bajos de HDL en los diabéticos con hipogonadismo franco y una tendencia a niveles más bajos de HDL en el hipogonadismo.

Creemos de especial relevancia el estudio efectuado relacionando los niveles séricos de estradiol con el perfil lipídico en varones diabéticos con y sin hipogonadismo, dada la muy escasa información existente al respecto en la actualidad. Nosotros encontramos niveles más elevados de estradiol medido por RIA en los varones con hipertrigliceridemia ($p= 0,034$) y en los que tenían un HDL < 40 mg/dl ($p= 0,023$). Al analizar las concentraciones de estradiol total usando otro método diferente de medición –por QL–, también se observó la existencia de niveles más elevados de estradiol en aquellos con descenso de HDL, que en los que tenían niveles normales ($p= 0,029$). Este

hallazgo se confirmó al detectar correlación inversa significativa entre el colesterol HDL y el estradiol, por ambos métodos de laboratorio (r : - 0,196 por RIA y r : - 0,171 por QL). Además, encontramos correlación inversa entre el estradiol por QL y los triglicéridos (r : - 0,181; p = 0,036), en concordancia con el estudio de Fukui *et al.*, que detectaron correlación inversa entre estradiol y triglicéridos en 305 diabéticos. Por otro lado, encontramos una concentración de estradiol más baja en los varones con hipercolesterolemia. Las concentraciones de SHBG por RIA eran más bajas en los varones con HDL disminuida (p = 0,033).

Estos resultados describen que en varones con diabetes de tipo 2 las concentraciones de estradiol total guardan relación con diversos parámetros del perfil lipídico. En el anteriormente referido estudio de Dhindsa *et al.* (306) no se evaluaban las correlaciones del estradiol con los componentes del perfil lipídico. Las asociaciones inversas entre los niveles de estradiol con las concentraciones descendidas de colesterol HDL y elevadas de TG sugieren que las alteraciones del estradiol pueden suponer un incremento en el riesgo cardiovascular en pacientes varones con diabetes de tipo 2, que no sabemos si se contrarrestan con la asociación observada de hipercolesterolemia relacionada con cifras bajas de estradiol.

Podemos deducir que, en nuestro estudio y en la mayoría de los realizados en DM tipo 2, el hipogonadismo se asocia con un perfil lipídico desfavorable, que puede estar asociado a mayor riesgo cardiovascular. Nuestros resultados extienden la información sobre el efecto del perfil hormonal esteroideo en varones con diabetes de tipo 2 en el sentido de que también unos niveles elevados de estradiol pudieran suponer la aparición y/o el incremento de factores de riesgo lipídicos. Algunos estudios de intervención han demostrado mejoría del perfil lipídico con el tratamiento con testosterona en diabéticos tipo 2 (120)(273)(328)(363)(364)(369)(372).

El colesterol es el sustrato para la síntesis de testosterona y las estatinas actúan inhibiendo la hidroximetil glutaril- CoA reductasa, enzima limitante en la formación de colesterol por lo que, teóricamente, podrían reducir las concentraciones de testosterona. El grupo de Corona analizó el efecto de las estatinas en 3484 pacientes con disfunción eréctil, de los cuales tomaban estatinas el 7 % (244 varones), siendo diabéticos casi el 60 %, y encontraron que la toma de estatinas se asociaba a un aumento de cuatro veces el riesgo de hipogonadismo, con descenso tanto de TT como de TL (415). Sin embargo,

en nuestro estudio no hemos demostrado que los pacientes que recibían tratamiento con estatinas presentasen niveles más bajos de testosterona, al igual que otros estudios (286). Sin embargo, en el trabajo de Stanworth *et al.* observaron concentraciones de TT y SHBG más bajas en aquellos diabéticos que recibían tratamiento con estatinas, con mayor descenso en los que recibían dosis más elevadas. Dichos descensos fueron observados usando atorvastatina, pero no existían con simvastatina. No encontraron diferencias respecto a la TL, la TB, el estradiol ni la clínica de hipogonadismo entre aquellos que recibían o no estatinas (332). Un estudio anterior (416) no objetivó cambios en los niveles de testosterona y SHBG con el tratamiento con atorvastatina en DM tipo 2, aunque el tamaño muestral fue muy reducido (16 varones) y sólo lo recibieron durante 3 meses, al igual que otros, aunque éstos no fueron realizados exclusivamente en diabéticos (417)(418)(419) y a diferencia de algunos estudios que sí la encontraron, pero tampoco se realizaron específicamente en diabéticos (420)(421). Únicamente observamos que en el grupo de pacientes con hipogonadismo había más varones que recibían tratamiento con estatinas (65,7 %), cuando el hipogonadismo era definido con el umbral de TT de 3,4 ng/ml por QL junto a la clínica, que en los eugonádicos (50 %) ($p=0,023$). No hemos detectado diferencias en los niveles hormonales según el tipo de estatina utilizada, aunque no tuvimos en cuenta las dosis recibidas, y el número de pacientes en alguna de las categorías era muy reducido para poder observar diferencias.

Dada la elevada frecuencia de toma de estatinas en estos pacientes no podemos descartar que pueda tener alguna influencia en el hipogonadismo en los diabéticos o que, de acuerdo con Stanworth *et al.* (332), pueda ser un factor de confusión a la hora de evaluar el hipogonadismo ya que podría llevar a un sobrediagnóstico, que quizá no afecte a la TL y TB, por lo que es un motivo añadido para medir estas fracciones en los que toman estatinas.

FUNCIÓN RENAL

Diversos estudios han descrito una elevada prevalencia de déficit androgénico en pacientes con insuficiencia renal crónica cuya presencia contribuye a la disfunción sexual, descenso de masa ósea, malnutrición, disminución de masa muscular y anemia en estos pacientes (422)(423). Además, varios trabajos han encontrado una relación entre el déficit de testosterona y la mortalidad (424)(425)(426), aunque no en todos (427).

Sin embargo, la información sobre las relaciones de la función renal con el déficit de testosterona y con el hipogonadismo en varones con diabetes de tipo 2, es muy limitada. Se había observado que los diabéticos con insuficiencia renal presentaban niveles de TT más bajos que los no diabéticos con insuficiencia renal, pero no se había analizado la influencia de la función renal en el hipogonadismo y del hipogonadismo en la función renal en varones con DM tipo 2.

En nuestro estudio encontramos numerosas relaciones entre la función renal, el déficit de testosterona y el hipogonadismo en varones con diabetes de tipo 2. Detectamos una correlación positiva entre la TFGe y las tres fracciones de testosterona medidas por RIA y demostramos que los pacientes con hipogonadismo, definido por dos determinaciones de TT por debajo de 3,4 ng/ml junto a clínica compatible, tenían niveles inferiores de TFGe que los eugonádicos (69,9 ml/min/1,73 m² vs 80,1 ml/min/m²; p= 0,036). Este hallazgo fue corroborado cuando se utilizó el umbral de TT de 2,3 ng/ml (62,2 ml/min/1,73 m² vs 79,2 ml/min/1,73 m²; p= 0,025). Además, la prevalencia de déficit androgénico y de hipogonadismo fue mayor en los varones con insuficiencia renal, y la frecuencia de pacientes con TFGe < 60 ml/min/1,73 m² fue superior en los que tenían hipogonadismo, lo que se evidenció con los tres umbrales de testosterona total. Los pacientes con una TFGe < 60 ml/min/1,73 m² presentaron mayor probabilidad de deficiencia androgénica para el umbral de TT de 3 ng/ml por RIA (OR: 2,18; IC 95 % [1,15-4,15]) y de hipogonadismo definido en base a dos determinaciones de TT ≤ 3 ng/ml y clínica compatible (OR: 2,47; IC 95 % [1,09-5,57]). Adicionalmente, la relación entre la función renal y el hipogonadismo se confirmó mediante el análisis multivariante tras ajustar para edad, HTA, dislipemia, HbA1c, IMC y anemia, entre otros. Al analizar la testosterona libre calculada, observamos que aquellos varones con dos determinaciones de testosterona libre ≤ 6,5 ng/dl y clínica compatible, presentaron una TFGe significativamente más baja respecto a los que tenían cifras superiores de TL (65,3 ml/min/1,73 m² vs 79,8 ml/min/1,73 m²; p= 0,033), no alcanzando la significación estadística al considerar el umbral de la testosterona biodisponible. Las concentraciones de TT, TL y TB fueron similares en varones con y sin microalbuminuria. Nuestros resultados son bastante similares a los de Dhindsa *et al.* (428), publicados este mismo año, que también demuestran que aquellos diabéticos con insuficiencia renal crónica en estadios 3-5 presentaban mayor prevalencia de déficit de TT y de TL, en su caso determinada por diálisis de equilibrio. Dhindsa *et al.* realizaron el estudio en 111

diabéticos tipo 2 detectando déficit de testosterona en dos tercios de los pacientes, prevalencia que aumentaba con el deterioro de la función renal y que en la mayor parte de los casos se acompañaba de gonadotropinas elevadas (428). Sin embargo, nuestro trabajo permite discernir el efecto del hipogonadismo mientras que el trabajo de Dhindsa solo permite conocer las relaciones de la función renal con los niveles de testosterona.

Globalmente, nuestros resultados establecen por primera vez, una relación entre el deterioro de la función renal, el déficit de testosterona y el hipogonadismo en varones con diabetes tipo 2. Muestran que el deterioro de la función renal aumenta la probabilidad de hipogonadismo franco en DM (OR: 2,69; IC 95 % [1,07-6,73]), independientemente de otros factores potenciales de confusión.

HEPATOPATÍA

No son muchos los estudios que han analizado la relación entre el hipogonadismo y las pruebas de función hepática o la hepatopatía y los que lo han hecho se han basado únicamente en los niveles de testosterona. Algunos trabajos han encontrado relación entre hipotestosteronemia y esteatosis hepática, que se mantuvo después de ajustar por factores como el IMC o la grasa corporal (429). Es importante considerarlo, dado que recientes estudios prospectivos han mostrado que la esteatosis es un factor de riesgo cardiovascular y de DM tipo 2, también en individuos con normopeso (430)(431). Además, en algún estudio se ha demostrado mejoría de las pruebas hepáticas y de la esteatosis no alcohólica con el tratamiento con testosterona en varones con hipogonadismo (432), probablemente por la mejoría en la resistencia insulínica y el descenso de la masa grasa.

En DM tipo 2 la evidencia disponible es mucho menor. Nosotros no hemos encontrado diferencias en los niveles de TT, TL, TB y SHBG en función de si los pacientes padecían o no hepatopatía, definida por la presencia de alteraciones en las pruebas de función hepática. Sin embargo, sí hemos detectado que los varones con deficiencia androgénica presentaban mayor prevalencia de alteración de pruebas hepáticas y que los varones con hepatopatía tenían más probabilidad de tener hipotestosteronemia, definido con los umbrales de TT de 2,3 ng/ml y TT de 3 ng/ml por RIA (OR: 2,74; IC 95 % [1,30-5,76]). Al considerar el hipogonadismo, definido como dos determinaciones de TT inferiores a 2,3 ng/ml junto a un cuestionario positivo, se mantenía la significación

estadística, observándose que un 33,3 % de pacientes tenían alteración de las PFH en el grupo con hipogonadismo franco, frente a un 13,3 % en los eugonádicos ($p= 0,049$).

También hemos detectado una correlación inversa entre ALT y SHBG por RIA. En esta línea hay estudios que también han demostrado correlación negativa entre SHBG y ALT y GGT, así como con la severidad de la esteatosis hepática no alcohólica en DM tipo 2, que permaneció después de ajustar para otros factores como IMC, CC, HTA o TG (433). Hay que tener en cuenta que en nuestro estudio únicamente hemos analizado las pruebas de función hepática de los pacientes, sin ningún estudio de imagen que pueda orientarnos sobre la etiología de la hepatopatía. El hígado está implicado en la síntesis de proteínas de transporte, incluida la SHBG, así como en el metabolismo de varias hormonas, que podría explicar esta relación (434).

En cuanto a las relaciones del estradiol total con la hepatopatía, no estudiada hasta ahora en pacientes con diabetes de tipo 2, observamos niveles más bajos de estradiol por QL en varones con alteración de las pruebas hepáticas (28,61 pg/ml vs 34,56 pg/ml; $p= 0,048$) y detectamos correlación directa de AST, ALT, FA y GGT con el estradiol por QL.

Es tentador especular que, por los mecanismos descritos previamente, y por las correlaciones encontradas en este estudio entre el hipogonadismo y el déficit androgénico con elementos que permiten establecer bioquímicamente el índice de esteatosis hepática (435) tales como el perímetro de cintura, el IMC, la hipertrigliceridemia y enzimas hepáticos, estas anomalías en las hormonas esteroideas promuevan no solo defectos en la función del páncreas, sino también en la del hígado, reflejadas en este caso por disfunción enzimática. Trabajos recientes en animales de experimentación demuestran que la testosterona suprime la expresión de enzimas reguladores de la síntesis de ácidos grasos y protege contra la esteatosis hepática en animales andrógeno-deficientes (436).

ANEMIA

La anemia es un hallazgo frecuente en los pacientes diabéticos, y en nuestro estudio estaba presente en el 15 %. Generalmente se ha atribuido a la elevada prevalencia de insuficiencia renal en estos pacientes, pero ésta es más común y severa cuando se compara con pacientes no diabéticos con el mismo grado de daño renal, por lo que debe

haber otros factores implicados (343)(437). Puesto que la testosterona estimula la eritropoyesis, es probable que el déficit de testosterona pueda contribuir a la anemia en pacientes con DM tipo 2. En esta línea, nosotros encontramos una correlación positiva de la hemoglobina con la testosterona libre y biodisponible, cuantificadas por ambos métodos, en concordancia con lo observado en otros trabajos en DM tipo 2 (340)(343)(344), aunque en el estudio de Bhatia *et al.* se relacionó también con la TT (342).

Nosotros demostramos que los varones diabéticos con anemia presentaban niveles más bajos de testosterona biodisponible medida por ambos métodos, que los que tenían hemoglobina normal (por RIA: 176,55 ng/dl vs 215,02 ng/dl; $p= 0,044$; y por QL: 139,49 ng/dl vs 164,67 ng/dl; $p= 0,032$). Bhatia *et al.* encontraron niveles de testosterona total y testosterona libre más bajos en los varones con anemia, así como un valor hematocrito más elevado en los pacientes con eugonadismo (342). En la misma línea, también observamos que los varones con hipogonadismo, definido como dos determinaciones de TT $\leq 2,3$ ng/ml y clínica compatible, tenían niveles de hemoglobina más bajos que los eugonádicos (13,15 g/dl vs 14,6 g/dl; $p= 0,002$).

En este estudio, encontramos mayor prevalencia de hipotestosteronemia y de hipogonadismo en los pacientes con anemia y mayor frecuencia de anemia en los varones con deficiencia androgénica y en los hipogonádicos, observaciones consistentes puesto que fueron corroboradas utilizando diferentes criterios diagnósticos con distintos umbrales de testosterona total (TT $\leq 3,4$ ng/ml por QL, TT $\leq 2,3$ ng/ml por RIA y TT $\leq 2,3$ ng/ml con dos determinaciones y cuestionario). Además, la anemia se confirmó en el análisis multivariante como un predictor de hipogonadismo (OR: 5,66; IC 95 % [1,09-29,33]), independiente de otros factores como la insuficiencia renal o la resistencia insulínica, similar a lo observado en otros estudios (344), donde encontraron que la TB, además del IMC, la presión arterial sistólica y el colesterol, fue un determinante independiente de las concentraciones de hemoglobina en un estudio realizado en 222 diabéticos de tipo 2. Grossman *et al.* encontraron una elevada frecuencia de anemia (53 %) en los diabéticos con hipotestosteronemia (343), utilizando un umbral de TT de 2,8 ng/ml, sin valorar la clínica y con una única determinación de TT. Esta prevalencia es bastante similar a la encontrada en nuestro estudio (50 %) cuando definíamos el hipogonadismo con el criterio de dos determinaciones de TT $< 2,3$ ng/ml y cuestionario positivo. Al igual que en su estudio, también observamos relación con la TL y detectamos que los varones con TLc $> 6,5$ ng/dl presentaban niveles más

elevados de hemoglobina que los que tenían $TLC \leq 6,5$ ng/dl, considerando dos determinaciones y clínica compatible (14,7 g/dl vs 13,6 g/dl; $p=0,003$).

Bhatia *et al.* demostraron una relación directa entre hematocrito y testosterona en diabéticos tipo 2, sugiriendo que las bajas concentraciones de testosterona pueden contribuir a la patogenia de la anemia en estos pacientes (342). Se ha especulado que la relación entre anemia e hipogonadismo esta mediada por una inflamación sistémica que podría impactar en la eritropoyesis, debido a la relación inversa entre los niveles de testosterona y marcadores de inflamación sistémica como la PCRus (343). En nuestro caso, la PCRus no se incluyó en el análisis multivariante a diferencia del de Grossman *et al.* donde se mantuvo la relación entre anemia e hipotestosteronemia (343). Bhatia *et al.* apoyan esta teoría, ya que demuestran una relación inversa entre el hematocrito y la PCR (342). Nosotros también constatamos correlación negativa entre PCRus y hemoglobina, pero también entre PCRus y las tres fracciones de testosterona por QL. En este sentido, en estudios previos, nosotros hemos demostrado que los pacientes no diabéticos con hipogonadismo masculino presentan alteraciones inmunológicas proinflamatorias (351) y que el tratamiento con testosterona en pacientes diabéticos de tipo 2 con deficiencia androgénica deprime la producción in vitro de citocinas proinflamatorias (350).

También encontramos una correlación positiva entre todas las fracciones de testosterona por QL y los niveles de hierro y en el caso de la TT también con la ferritina. Sin embargo, no hemos realizado un estudio de las causas de anemia que incluya volumen corpuscular medio o vitamina B12 para poder aumentar la información en este sentido. Los pacientes con anemia también presentaron niveles más elevados de LH y prolactina. Mientras las relaciones de la LH con la anemia podrían tener como mediador patogénico el déficit androgénico, resulta de muy difícil interpretación la asociación observada de forma inédita entre la prolactina y la anemia.

En resumen, tras los resultados realizados, se ha encontrado una fuerte asociación entre la anemia y los valores de testosterona y entre la anemia y el hipogonadismo, independiente de otros factores de confusión ajustados. Estos resultados apuntan a que el hipogonadismo podría ser uno de los factores implicados en la mayor frecuencia de anemia en varones con DM tipo 2. Debido a que la clínica de la anemia y el

hipogonadismo puede solaparse, sería recomendable realizar screening de hipogonadismo en los diabéticos con anemia (343).

PSA

La relación entre el PSA y la testosterona es controvertida. Los niveles de PSA en relación con el hipogonadismo han sido poco estudiados en diabéticos tipo 2. Rastrelli *et al.* recientemente demostraron que niveles bajos de PSA pueden considerarse como un marcador de hipogonadismo (438). Los pacientes con DM tipo 2 tienen concentraciones de PSA un 20 % más bajas que los varones no diabéticos (439), pero también se han descrito concentraciones inferiores en varones con DM tipo 2 e hipogonadismo, que en los eugonádicos (440). Se especula que la alta frecuencia de hipogonadismo en pacientes con DM podría tener algún papel en la disminución de la incidencia de cáncer de próstata observada en los diabéticos, a diferencia de lo que sucede con el cáncer de otros orígenes (116)(441)(442).

En nuestra muestra, hemos observado resultados inconsistentes, variables en función del método de evaluación empleado. Así, los varones con PSA elevado presentaban niveles de testosterona libre y biodisponible más bajos cuando se determinaron por RIA. Sin embargo, al analizarlos por QL, las tres fracciones de testosterona en los varones con PSA elevado tendían a ser más elevadas, aunque la diferencia no fue significativa. El escaso número de pacientes con PSA elevado impide, no obstante, comparaciones fundadas. En nuestro caso, no observamos ninguna correlación entre el nivel de PSA y las hormonas sexuales, a diferencia de Ho *et al.*, que en un reciente trabajo (330) encontraron correlación directa entre PSA y niveles de testosterona en diabéticos tipo 2, confirmando hallazgos previos de Dhindsa *et al.*, que ya demostraron correlación directa de PSA con TT, TL y SHBG en diabéticos tipo 2 (440). Asimismo, Ho *et al.* observaron que un nivel de PSA > 2,5 ng/ml, en comparación con un PSA < 1 ng/ml, era un factor protector de deficiencia androgénica en diabéticos tipo 2 (330).

NEOPLASIA MALIGNA

La prevalencia de hipogonadismo en los pacientes con cáncer varía del 40 al 90 % (443)(444). El mecanismo de la asociación probablemente sea multifactorial, e incluye el efecto de citocinas inflamatorias, fármacos quimioterápicos, opioides, malnutrición, disminución de leptina o aumento de ghrelina (445). Diversos estudios, no realizados en

diabéticos tipo 2, han encontrado niveles reducidos de testosterona total y biodisponible en pacientes con cáncer, en mayor grado en los pacientes que presentaban caquexia (443). No se ha demostrado beneficio del tratamiento con testosterona en los pacientes con cáncer pero sí peor calidad de vida y función sexual en los varones hipogonádicos (444), que podría tenerse en cuenta en el manejo del paciente oncológico.

En nuestro estudio, hemos encontrado niveles más bajos de TT por RIA en los varones con historia de neoplasia maligna, que en aquellos sin este diagnóstico (3,59 ng/ml vs 4,38 ng/ml; $p= 0,049$). Los niveles de TL y TB también fueron inferiores, pero la diferencia no alcanzó la significación estadística ($p= 0,094$ para TLc y $p= 0,066$ para TB). También encontramos mayor prevalencia de pacientes con hipogonadismo en aquellos con antecedente de neoplasia y de neoplasia en los que tenían hipogonadismo, definido con los umbrales de 2,3 ng/ml y 3,4 ng/ml por QL (criterio clínico y bioquímico).

En base a ello, creemos que nuestros resultados son los primeros que sugieren que los diabéticos que han padecido o padecen enfermedad cancerosa presentan concentraciones significativamente más bajas de testosterona total y mayor prevalencia de hipogonadismo, identificado con distintos criterios, que en la población sin cáncer.

INGRESO HOSPITALARIO

En nuestro estudio no excluimos a los pacientes ingresados (13,5 % del total). No obstante, ninguno de ellos se encontraba en una situación aguda, sino que se trataban de ingresos para ajuste de tratamiento en la mayor parte de los casos. Encontramos niveles más bajos de las tres fracciones de testosterona, aunque la diferencia solo alcanzó la significación estadística en el caso de la testosterona biodisponible por QL (136,77 ng/dl vs 164,26 ng/dl; $p= 0,030$). Por otro lado, no observamos diferencias en la prevalencia de hipogonadismo en función de que el estudio se realizara en pacientes ingresados o ambulatorios, ni de la proporción de diabéticos ingresados según si tenían o no hipotestosteronemia, excepto al utilizar el umbral de TT de 2,3 ng/ml, confirmado con dos determinaciones. Con este límite, la proporción de diabéticos con hipogonadismo fue superior (42,9 %) en los ingresados que en los que no estaban ingresados (11,2 %) ($p= 0,005$).

COMPLICACIONES MICROANGIOPÁTICAS DE LA DIABETES

Al margen de lo descrito previamente, relativo a las relaciones de la función renal con el déficit androgénico y el hipogonadismo, en nuestro estudio no hemos observado diferencias en los niveles de testosterona ni en la prevalencia de hipogonadismo en función de la presencia de retinopatía, neuropatía y nefropatía albuminúrica, cuando ésta era definida como dos determinaciones de microalbuminuria elevadas. Estos resultados coinciden con otros trabajos realizados en DM tipo 2 (277)(281). Corona *et al.* encontraron mayor prevalencia de nefropatía en los DM tipo 2 con déficit androgénico, pero definieron la nefropatía con una única determinación de microalbuminuria positiva, y tampoco detectaron diferencias en la prevalencia de retinopatía o neuropatía (299). Otros autores no observaron diferencias en la prevalencia de hipotestosteronemia en función de la existencia de retinopatía y de nefropatía, pero sí encontraron mayor frecuencia en los varones con neuropatía diabética (285)(286)(302). Hernández-Mijares *et al.*, con una distribución de las complicaciones microangiopáticas muy similar a las observadas en nuestro estudio (22,5 % retinopatía, 39,3 % nefropatía y 10,6 % neuropatía), también encontraron mayor prevalencia de neuropatía en los varones con hipotestosteronemia (TT < 3,4 ng/ml) (287) y plantean la teoría basada en estudios *in vitro* y en animales de experimentación de que los nervios periféricos son capaces de sintetizar y metabolizar esteroides neuroactivos como testosterona y sus metabolitos (446). Fukui *et al.* encontraron diferencias en la retinopatía, con niveles más bajos de TL en los diabéticos que tenían retinopatía proliferativa (274).

En cuanto al estradiol, encontramos niveles significativamente más elevados por QL en aquellos pacientes con nefropatía albuminúrica, que en ausencia de este diagnóstico (32,78 pg/ml vs 26,38 pg/ml; p= 0,001). Sin embargo, evidenciamos que los diabéticos con albuminuria > 300 mg/24 h presentaban concentraciones inferiores de estradiol, que aquellos con excreción urinaria de albúmina inferior (27,95 pg/ml vs 34,82 pg/ml; p= 0,012). A diferencia de nuestro estudio, Fukui *et al.* no demostraron diferencias en las concentraciones de estradiol en función de la presencia y de la severidad de la nefropatía en 305 diabéticos tipo 2 (357).

COMPLICACIONES MACROANGIOPÁTICAS DE LA DIABETES

En cuanto a las complicaciones macroangiopáticas, no encontramos diferencias en los niveles de testosterona según presentaran o no alguna de las manifestaciones clínicas de

macroangiopatía más comunes, con la excepción de la cardiopatía isquémica. Así, los niveles de testosterona libre medida por RIA fueron más bajos en los pacientes con antecedente de cardiopatía isquémica (7,26 pg/ml vs 8,49 pg/ml; $p=0,049$), a diferencia de otros estudios (274). También encontramos mayor prevalencia de cardiopatía isquémica en los varones con hipogonadismo, cuando éste se definía en base a dos determinaciones de TT con los tres umbrales utilizados en nuestro estudio, ambos junto a clínica compatible, y de hipogonadismo en los diabéticos con antecedente de cardiopatía isquémica (OR: 2,54; IC 95% [1,08-5,93] para $TT < 3$ ng/ml). Además, la cardiopatía isquémica se presentó como un predictor independiente de hipogonadismo al ajustar para otros factores (OR 5,76; IC 95 % [1,34-24,72]). Rabijewski *et al.* también encontraron mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular en los varones con hipogonadismo (284). Hernández-Mijares *et al.* no encontraron mayor riesgo cardiovascular (escala UKPDS) según el nivel de TT, ni tampoco asociación de hipotestosteronemia con mayor riesgo de isquemia silente o arteriopatía periférica (287); no obstante, en este estudio no analizaban las relaciones del déficit androgénico ni del hipogonadismo con las complicaciones macroangiopáticas puesto que excluyeron del estudio aquellos pacientes con historia de enfermedad vascular.

Además, encontramos mayor frecuencia de pacientes con dos o más complicaciones macroangiopáticas en aquellos con hipogonadismo y/o déficit androgénico utilizando el umbral de TT de 2,3 ng/ml y distintos tipos de evaluación (TT medida por RIA, con y también sin adición del cuestionario, y utilizando dos determinaciones de TT por debajo de este umbral, con y sin adición del cuestionario)

Los pacientes con antecedente de cualquier tipo de macroangiopatía, de cardiopatía isquémica o de isquemia de miembros inferiores, presentaban niveles más elevados de FSH y LH, determinadas por ambos métodos de laboratorio. También hemos detectado que los varones con macroangiopatía presentaban niveles más elevados de SHBG, constatado por ambos métodos de determinación, y que aquellos con isquemia de miembros inferiores tenían una concentración superior de SHBG, medida por RIA. No hemos observado diferencias en las concentraciones de estradiol en función de la afectación macroangiopática, en concordancia con los hallazgos de Fukui *et al.* (357)

En resumen, en este trabajo nosotros apreciamos que la cardiopatía isquémica es un factor predictor independiente de hipogonadismo, y que la prevalencia de cardiopatía isquémica es mayor en pacientes con hipogonadismo.

5. ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA EN FUNCIÓN DEL DÉFICIT ANDROGÉNICO Y DEL HIPOGONADISMO

A pesar de que el déficit de testosterona y el hipogonadismo se asocian con un incremento en las tasas de mortalidad por todas las causas y de mortalidad cardiovascular en sujetos sin diabetes (235)(236)(240)(241)(244)(253), la adición de diabetes al hipogonadismo puede actuar sinérgicamente potenciando esta consecuencia letal. Sin embargo, la información disponible en la actualidad sobre las relaciones del déficit de testosterona y del hipogonadismo en pacientes varones con diabetes de tipo 2 con la supervivencia, se limita a solo tres estudios (358)(359)(360) y únicamente en uno de ellos se analizan las curvas de supervivencia (358). No obstante, la caracterización de los pacientes en este último trabajo es imprecisa y, por ejemplo, se desconoce la tasa de ellos con patologías potencialmente letales como la insuficiencia renal, accidentes cerebrovasculares, neoplasias malignas o cardiopatía isquémica (358). En el segundo estudio, la muestra era de 153 pacientes hospitalizados con cardiopatía isquémica (359), por lo que estimamos que las conclusiones obtenidas se limitan a diabéticos hospitalizados con insuficiencia coronaria, pero no son extrapolables a la población general de varones diabéticos. En el tercer estudio, de Haffner *et al.* (360), solo incluían 41 pacientes diabéticos.

El nexo de unión entre morbilidad y mortalidad cardiovascular con el déficit androgénico se atribuye a la relación entre bajos niveles de testosterona con el desarrollo de arterioesclerosis (223). Además, los niveles de testosterona se relacionan con el grosor de la íntima media carotídea en pacientes ancianos no diabéticos (222)(225). En la diabetes, la principal causa de muerte es la enfermedad cardiovascular, que ha sido relacionada con el déficit de testosterona (221). En este sentido, Fukui *et al.* encontraron que las concentraciones de testosterona libre se asociaban inversamente con la aterosclerosis carotídea determinada por ultrasonografía en 253 diabéticos tipo 2 (354). Fariás *et al.* demostraron asociación entre marcadores de arterioesclerosis (grosor de íntima media carotídea, placa aterosclerótica, disfunción endotelial y PCRus) y

deficiencia androgénica, considerando tanto la TT como la TL, en 115 varones con DM tipo 2 (447). Por otro lado, es bien conocido y lo hemos demostrado también en nuestro estudio, que el déficit de testosterona puede asociarse a factores de riesgo cardiovascular como obesidad central, hiperglucemia, dislipemia, resistencia insulínica e HTA, y a complicaciones vasculares tales como la cardiopatía isquémica y la nefropatía.

En nuestro estudio fallecieron 41 diabéticos (12,8 % de la muestra) y encontramos mayor frecuencia de éxitus durante el seguimiento en aquellos que presentaban previamente hipogonadismo (definido con la coexistencia de un criterio clínico y uno bioquímico, con dos determinaciones de testosterona total por debajo del umbral considerado) que en los que tenían valores normales. La proporción de pacientes que fallecieron fue aumentando a medida que disminuía el umbral que definía el hipogonadismo, de tal forma que fallecieron el 23,1%, el 26,7 % y el 38,5 % en los grupos de pacientes con hipogonadismo según los criterios de TT de 3,4 ng/ml, 3 ng/ml y 2,3 ng/ml, respectivamente, sugiriendo un fenómeno dosis-respuesta; es decir a mayor grado de deficiencia de testosterona, mayor era la tasa de fallecimientos.

Estos hallazgos fueron corroborados utilizando otros instrumentos para definir el déficit de testosterona. Así, al analizar la testosterona libre calculada mediante la fórmula de Vermeulen, se observó que la tasa de fallecimiento en aquellos con hipogonadismo (definido en este caso como dos determinaciones de testosterona libre inferiores a 6 ng/dl y cuestionario positivo) era el triple respecto a los que tenían testosterona libre normal (26,1 % vs 9,1 %, $p= 0,029$). Los mismos hallazgos estaban presentes considerando un umbral de testosterona libre de 5 ng/dl para el diagnóstico, con el cual la tasa de fallecimiento fue casi cuatro veces superior en aquellos con deficiencia androgénica sintomática (35,3 % vs 8.7 %; $p= 0,006$).

Por otro lado, al considerar las hormonas cuantificadas por RIA, observamos niveles de testosterona total, testosterona libre calculada y testosterona biodisponible significativamente más bajas en los pacientes que fallecieron a lo largo del seguimiento, que en aquellos que continuaban vivos (TT= 3,66 ng/ml vs 4,44 ng/ml; $p= 0,017$) (TLc= 6,73 ng/dl vs 8,73 ng/dl; $p= 0,024$) (TB= 155,63 ng/dl vs 215,35 ng/dl; $p= 0,008$). Cuando se evaluó considerando los resultados obtenidos por QL, solo pudimos

demostrar niveles inferiores de testosterona biodisponible en los varones que fallecieron ($p= 0,025$).

El tiempo medio de seguimiento de los pacientes en nuestro estudio fue de 5 años, con un máximo de 14 años, correspondiente al grupo valorado en 2001. Este periodo es similar al registrado en el trabajo de Muraleedharan *et al.*, que era de $5,8 \pm 1,3$ años (358). Mediante el análisis de supervivencia de Kaplan Meier comparamos a los pacientes hipogonádicos con los eugonádicos. Observamos, utilizando tres umbrales bioquímicos distintos de TT (3,4 ng/ml, 3 ng/ml y 2,3 ng/ml, con dos determinaciones y cuestionario positivo), una disminución significativa de la supervivencia, que fue de una media de 5,49 años, 5,28 años y 4,23 años según los límites de TT de 3,4 ng/ml, 3 ng/ml y 2,3 ng/ml, respectivamente. La proporción de pacientes que continuaban vivos fue del 76,9 %, el 73,3 % y el 61 %, para los umbrales 3,4 ng/ml, 3 ng/ml y 2,3 ng/ml. De esta manera también constatamos, que cuanto más bajos fuesen los niveles séricos de testosterona en el momento del estudio, menor era el tiempo medio de supervivencia. Además, con el análisis multivariante, demostramos que el hipogonadismo es un predictor independiente de fallecimiento después de ajustar para factores confundidores como la edad, el control glucémico, el diagnóstico de cáncer o las complicaciones crónicas en nuestros diabéticos, al considerar el hipogonadismo como dos determinaciones de testosterona total inferiores a 2,3 ng/ml y cuestionario positivo, límite recomendado por la mayoría de sociedades científicas para establecer la existencia de un hipogonadismo franco, y a partir del cual se recomienda iniciar tratamiento con testosterona (20)(21)(173).

En el estudio anteriormente mencionado, publicado en 2013 por Muraleedharan *et al.* (358), se analizaron 581 varones, creemos que peor caracterizados que en nuestro estudio; en la muestra se incluían dos tipos de poblaciones, una cohorte de 353 pacientes correspondientes a un estudio efectuado anteriormente (279) a la que se añadían 228 casos de la base de datos del hospital, por lo que los criterios de reclutamiento obviamente son diferentes. El umbral de testosterona total utilizado para definir el hipogonadismo en el trabajo fue de 3 ng/ml, pero únicamente utilizaron una determinación para realizar el diagnóstico y se detectó, al igual que en nuestro estudio, un aumento de mortalidad en los pacientes con testosterona disminuida respecto a los que tenían testosterona superior a 3 ng/ml (17,2 % vs 9 %). La tasa de mortalidad en nuestro trabajo para ese umbral fue bastante superior (26,7 %). Además de las citadas,

nuestro estudio tiene otras diferencias con el de Muraleedharan *et al.* (358). Así, nuestro criterio diagnóstico fue más estricto y también más exacto ya que consideramos dos determinaciones y clínica compatible, mientras que en el trabajo de Muraleedharan *et al.* (358), únicamente una y no se constató la clínica acompañante, que no fue comunicada en los 228 casos del total obtenidos de la base de datos del hospital; la edad media era ligeramente inferior a la de nuestro estudio (59 años), tenían mayor grado de obesidad (IMC 32,5 kg/m²) y tenían antecedente de enfermedad cardiovascular el doble de los pacientes que en nuestro estudio. Por otro lado, aunque la media del tiempo de seguimiento de los pacientes en este trabajo fue similar, en nuestro estudio hay una desviación mayor (3,69 vs 1,3 años) debido a que un grupo de pacientes tiene un seguimiento superior a 10 años (50 pacientes). El riesgo de fallecimiento (HR) por presentar hipogonadismo fue superior en nuestro estudio (HR= 6,21; IC 95 % [1,66-23,18], mientras que en el suyo fue de 2,02. En el estudio de Muraleedharan *et al.* (358) se detectó origen cardiovascular en el 50 % de las muertes. Nosotros no disponemos de este dato debido al desconocimiento de la causa de fallecimiento en más de un tercio de los varones. Se debate si el déficit de testosterona puede contribuir a aumentar el riesgo de fallecimiento de los pacientes o si se trata más de un marcador de otras comorbilidades (257)(258)(259). Sin embargo, en nuestro estudio se mantuvo la relación con la mortalidad al ajustar por diversas variables como edad, insuficiencia cardíaca, neoplasia o macroangiopatía, lo que sugiere que el hipogonadismo es un factor de riesgo independiente de futura mortalidad por todas las causas. Además, en el estudio de Muraleedharan *et al.* (358) observaron que el tratamiento con testosterona se asociaba con una reducción de la mortalidad en este grupo de pacientes, respecto a los que no recibían tratamiento.

Cuando analizamos la supervivencia considerando ahora otro instrumento, las concentraciones del resto de fracciones de testosterona, detectamos, a diferencia del otro estudio (358), una supervivencia significativamente inferior en los diabéticos que tenían niveles más bajos de testosterona libre calculada (dos determinaciones por debajo de 6 ng/dl y cuestionario patológico), de tal forma que el 73,9 % de los varones con hipogonadismo definido según las concentraciones de testosterona libre continuaban vivos frente al 90,9 % en aquellos con valores normales (p= 0,020). Esta diferencia en la supervivencia también se corroboró utilizando el umbral de testosterona libre de 5 ng/dl, encontrando que el 64,7 % de los diabéticos con valores inferiores (dos

determinaciones y clínica compatible) seguían vivos, frente al 91,3 % de los que tenían niveles superiores ($p < 0,001$). Al considerar la testosterona biodisponible, con el umbral de 150 ng/dl y dos determinaciones, el resultado se acercó a la significación estadística ($p= 0,064$), permaneciendo vivos el 76,9 % de los pacientes con hipotestosteronemia frente al 90,6 % con testosterona biodisponible normal, a diferencia del estudio de Muraleedharan *et al.* (358), que sí encontraron menor supervivencia en los pacientes con TB baja, aunque consideraron un umbral de 75 ng/dl.

Globalmente, todos los resultados hasta la fecha, incluido el nuestro, han observado que una deficiencia de testosterona, con o sin hipogonadismo, se asocia con un incremento ulterior en la tasa de fallecimiento en varones con diabetes de tipo 2, independiente de factores confundidores. No obstante, son necesarios estudios de intervención a más largo plazo para aclarar los potenciales beneficios y los riesgos de modificar los niveles de testosterona en diabéticos tipo 2.

6. ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA EN FUNCIÓN DE OTRAS HORMONAS REPRODUCTIVAS

Si el conocimiento del impacto del déficit androgénico y del hipogonadismo en la supervivencia de varones diabéticos de tipo 2 se limita a únicamente tres trabajos (358)(359)(360), dos de los cuales tienen graves limitaciones, de menos información aún se dispone sobre el efecto de otras hormonas reproductivas como el estradiol, DHEAS y hormonas adenohipofisarias sobre la supervivencia en DM.

No apreciamos diferencias en los niveles de FSH, LH, estradiol y SHBG entre los diabéticos fallecidos y los que continuaban vivos. Sin embargo, sí observamos valores más bajos de DHEAS (89,56 $\mu\text{g/dl}$ vs 140,84 $\mu\text{g/dl}$; $p= 0,029$) y más altos de prolactina (9,47 ng/ml vs 6,52 ng/ml; $p= 0,002$), por RIA, en los pacientes fallecidos que en los supervivientes.

La mayoría de estudios previos han encontrado relación entre niveles bajos de DHEAS y mortalidad (261)(263)(267) y entre concentraciones reducidas de DHEAS y mortalidad cardiovascular (263)(448). En el estudio Rancho Bernardo, el descenso de DHEAS predijo la mortalidad en varones, pero no se realizó específicamente en DM (449). En varones diabéticos tipo 2, Fukui *et al.* demostraron que las concentraciones de DHEAS se

asociaban inversamente con la arterioesclerosis carotídea (356) y con la rigidez arterial determinada por la velocidad de la onda de pulso (355). Nosotros hemos observado que aquellos varones con DHEAS determinada por RIA en el cuartil inferior ($< 55 \mu\text{g/dl}$) presentaban menor supervivencia, siendo del 65,8 % en los que se encontraban en el cuartil inferior frente al 89,4 % en los tres cuartiles superiores, a diferencia de lo encontrado en un trabajo previo (360). Aunque diversos estudios han analizado la relación de DHEAS con la mortalidad en varones, exceptuando el de Haffner *et al.* (360), ninguno se ha realizado en diabéticos. En éste, no encontraron diferencias en los niveles de TT, TL, SHBG, estradiol y DHEAS para la supervivencia en diabéticos, al comparar con un grupo control (360). El tamaño muestral en este trabajo fue muy inferior (41 pacientes), lo que dificulta la posibilidad de encontrar diferencias. Ponikowska *et al.*, en un estudio de 153 pacientes con DM tipo 2 hospitalizados por enfermedad coronaria estable, evidenciaron una elevada prevalencia de déficit de testosterona y de DHEAS, que además, se relacionó con elevada mortalidad cardiovascular tras un seguimiento de 19 meses (359).

Es bien conocido que los niveles de DHEAS disminuyen con la edad (267)(356)(450)(451), lo que fue confirmado en nuestro estudio al determinarlo por RIA ($p = 0,046$). Observamos una elevada correlación entre DHEAS determinada por RIA y por QL ($r: 0,851; p < 0,001$), y ambas se correlacionaron negativamente con la edad ($r: - 0,193; p = 0,017$) y ($r: - 0,318; p = 0,005$), por RIA y QL, respectivamente. No observamos correlación de DHEAS con el resto de variables (IMC, CC, porcentaje de masa grasa y de masa magra, glucemia, HbA1c, lípidos, función renal, hemoglobina y PCRus). No está claro el mecanismo que explica la relación entre DHEAS y mortalidad, algunos apuntan a que en parte puede deberse a su conversión en esteroides sexuales activos como testosterona o estradiol, aunque en el trabajo de Ohlsson la relación entre cifras bajas de DHEAS y mortalidad se mantuvo al ajustar para ambas hormonas (263). Otros defienden su implicación en múltiples efectos metabólicos apuntando a una relación multifactorial, a través de la modulación de funciones inmunes, estrés oxidativo y arterioesclerosis por la activación del receptor activado por proliferadores de peroxisomas (PPARs) α . La DHEAS es una hormona paradigmática en el envejecimiento humano, aunque sus funciones aún siguen siendo uno de los enigmas de la endocrinología (5). Se ha observado que es un marcador de pobre salud que desciende

rápidamente durante enfermedades agudas, aunque también podría disminuir por enfermedades subclínicas (267)(451).

También efectuamos un estudio de las concentraciones de prolactina y estradiol por RIA. Los diabéticos que tenían una prolactina en el tercil superior ($> 7,44$ ng/ml) y los que presentaban un estradiol en el cuartil inferior (< 5 pg/ml), tenían una supervivencia significativamente más baja.

Algunos estudios han relacionado bajos niveles de estradiol con enfermedad cardiovascular y con mortalidad (235), aunque en un reciente metaanálisis no se encontró relación (269). Sin embargo este es el primer estudio, de los que tenemos conocimiento, que demuestra una relación entre los niveles de estradiol y la mortalidad en diabéticos. Es posible que el hallazgo de concentraciones más bajas de estradiol en los diabéticos con hipercolesterolemia y en aquellos con excreción urinaria de albúmina > 300 mg/24 horas, pueda haber ejercido alguna influencia, ya que la albuminuria es un conocido marcador de riesgo cardiovascular (452). Sin embargo, nosotros también observamos niveles de estradiol más elevados en HTA, hipertrigliceridemia, descenso de HDL y diagnóstico de nefropatía albuminúrica, por lo que el mecanismo no está claro. Fukui *et al.* demostraron una relación inversa entre las concentraciones de estradiol y la arterioesclerosis carotídea en 144 varones con DM tipo 2 (357). En cuanto a la prolactina, tampoco hemos encontrado ningún trabajo que analice su relación con la mortalidad en DM.

No hemos evidenciado relación entre las concentraciones de FSH, LH y SHBG y la mortalidad en nuestros pacientes, a diferencia de otro estudio que asoció bajos niveles de SHBG con mortalidad cardiovascular, pero no fue realizado en diabéticos (12)

7. LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO

El estudio tiene ciertas limitaciones y varias fortalezas que se describen a continuación.

Limitaciones del estudio

Por tratarse de un estudio transversal no es posible establecer una relación de causalidad entre las distintas variables y el hipogonadismo. No obstante, al menos en lo que concierne al análisis de la supervivencia de los pacientes, el estudio tiene un seguimiento longitudinal de las consecuencias del hipogonadismo.

El tamaño muestral de los pacientes en los que se han efectuado dos determinaciones de testosterona, requisito recomendable para el diagnóstico de hipogonadismo, y elemento que da consistencia a la información sobre el déficit bioquímico de andrógenos, es más reducido que el de los pacientes con una sólo determinación, lo que podría afectar a la potencia estadística de los hallazgos del estudio. Además, esto puede dificultar el análisis por subgrupos de algunas variables, lo que ha podido influir en la ausencia de resultados significativos. Por otro lado, el que las dos determinaciones estén realizadas con dos métodos distintos puede explicar en parte la heterogeneidad de los resultados, según se utilice uno u otro método. Si bien es cierto que la mayoría de trabajos cuentan únicamente con una determinación, y en casi todos los casos se utiliza únicamente el criterio bioquímico, lo que da mayor validez a nuestro estudio.

El no haber excluido a los pacientes ingresados pudiera haber afectado parcialmente a los resultados, pero en contra de esta interpretación nosotros no detectamos diferencias significativas para los niveles medios de la testosterona total y de la testosterona libre calculada por ambos métodos entre los ingresados y los no ingresados. Por consiguiente, el hecho de que una pequeña proporción de pacientes (13,5 %) estuviera hospitalizado, no estimamos que haya condicionado la información aportada por los niveles de testosterona. Es preciso señalar que el motivo de ingreso en la mayor parte de los pacientes fue para realizar ajuste del tratamiento antidiabético y no por condiciones agudas.

De la misma forma, también han podido interferir en los resultados la inclusión de varones con comorbilidades como insuficiencia renal, hepatopatía, antecedente de cáncer o la toma de ciertos fármacos, ya que los únicos criterios de exclusión fueron haber recibido tratamiento previo con testosterona o presentar un proceso agudo

intercurrente. Sin embargo, consideramos que la ausencia de selección de los pacientes, tiene la ventaja de aportar resultados generales en varones diabéticos, a diferencia de otros estudios en los que la selección efectuada sesga y limita necesariamente la información, que deja de ser representativa de los varones diabéticos.

El análisis de la relación entre perfil lipídico e hipogonadismo ha podido estar influido por los diversos tratamientos hipolipemiantes de los pacientes, que no se consideraron. Para tenerlo en cuenta, se efectuó un subanálisis en el que se excluyeron los pacientes que recibían estatinas o fibratos, no observándose diferencias en la relación con el hipogonadismo.

La medición de la resistencia insulínica se ha realizado mediante el índice HOMA en lugar del clamp euglucémico hiperinsulinémico. No obstante, este estudio ha pretendido obtener información utilizando instrumentos convencionales en la evaluación de los pacientes con diabetes, asequibles en la mayoría de hospitales de tercer nivel.

Al analizar la relación de DHEAS, SHBG y estradiol con la mortalidad, solo se consideró una determinación por RIA, debido a que si se consideraban dos (una por RIA y otra por QL), disminuía notablemente el tamaño muestral. No se ha realizado el análisis multivariante del resto de hormonas distintas a la testosterona para la mortalidad, ni se han introducido en el modelo del hipogonadismo, lo cual será objeto de estudios futuros. Es preciso reconocer las limitaciones inherentes a las mediciones de estradiol total, pero la cuantificación de estradiol libre por procedimientos de referencia, como el tándem de cromatografía de alta resolución - espectrometría de masas está fuera del alcance del medio, en este momento.

No existe conocimiento de la causa de un tercio de los fallecimientos lo que nos impide realizar un análisis por causa de mortalidad, aspecto que será objeto de ulterior investigación.

Señaladas las limitaciones, y justificadas algunas de ellas, es preciso señalar los puntos fuertes de este trabajo.

Fortalezas del estudio

En primer lugar, este estudio a diferencia de las pocas series amplias publicadas, de más de 300 pacientes, no ha seleccionado a los varones con diabetes. La ausencia de

exclusión de casos permite obtener una información menos sesgada a consecuencia del empleo de criterios de exclusión. Por ejemplo, si se excluyen pacientes con complicaciones crónicas de diabetes, se obtendrán resultados sesgados, no representativos de esta población, lo que es especialmente importante en el análisis de la asociación de las complicaciones crónicas metadiabéticas y en el de la supervivencia.

En segundo lugar, nuestra muestra de pacientes creemos que es de las mejor caracterizadas de entre los estudios efectuados hasta ahora en que se han analizado las relaciones entre el déficit de testosterona y diversas variables en varones con diabetes de tipo 2.

En tercer lugar, se han seguido criterios rigurosos para establecer el diagnóstico de hipogonadismo, siguiendo recomendaciones institucionales. El aunar varios criterios bioquímicos y criterios sintomáticos, nos permite obtener, a diferencia de la gran mayoría de estudios efectuados hasta ahora, una información no solo sobre el impacto del déficit androgénico, sino el que además ejerce el hipogonadismo.

En cuarto lugar, a pesar de las limitaciones que tiene la medición de estradiol por medios convencionales, nosotros aportamos información hasta ahora inédita de las relaciones de sus concentraciones con diversas variables clínicas, bioquímicas y pronósticas, en varones con diabetes de tipo 2.

En quinto lugar, el análisis de hormonas de origen no gonadal, proporciona algunos resultados también inéditos relacionados con aspectos clínicos y bioquímicos, abriendo así nuevos terrenos de estudio en varones con diabetes de tipo 2.

Por último, estos resultados muestran que una consecuencia del hipogonadismo en varones con DM tipo 2, es un incremento en las tasas de mortalidad con fenómeno dosis-respuesta entre la intensidad del mismo y la tasa de éxitus, que obligarán a considerar esta condición funcional gonadal con mayor interés que hasta ahora, por observarse que el hipogonadismo no solo tiene consecuencias sobre la vida reproductiva, o sobre aspectos metabólicos y de composición corporal, sino también sobre objetivos vitales, como es la supervivencia.

6. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. Existe una elevada prevalencia de hipogonadismo en pacientes con DM tipo 2, que oscila entre un 11,6 % y un 26,7 % considerando la testosterona total medida por radioinmunoanálisis, y entre un 17,6 % y un 42,1 % medida por quimioluminiscencia.
2. La prevalencia de hipogonadismo es dependiente del umbral considerado, del número de determinaciones efectuadas y del método de laboratorio empleado.
3. A pesar de la inespecificidad atribuida a los cuestionarios de tasación del déficit androgénico, la positividad en el nuestro muestra una buena correlación con numerosos parámetros antropométricos, clínicos y bioquímicos en pacientes con diabetes, que estaba ausente cuando el cuestionario no indicaba déficit clínico androgénico.
4. Un 80 % de los varones diabéticos con hipogonadismo presenta un hipogonadismo hipogonadotropeo, que no parece estar relacionado con un aumento de estradiol.
5. La prevalencia de hipogonadismo es mayor cuando los varones diabéticos tienen obesidad, hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, mal control glucémico, resistencia a la insulina, anemia, alteración de pruebas hepáticas, cáncer y deterioro de la función renal, corroborado con varios umbrales de testosterona.
6. Diversas variables como la obesidad, la hipertensión arterial, la dislipemia y el mal control glucémico se relacionan, de forma bidireccional, con el hipogonadismo en diabéticos tipo 2.
7. La edad, la hipertensión arterial, el grado de control glucémico, la hipertrigliceridemia, la tasa de filtrado glomerular, la anemia y la cardiopatía isquémica se presentan como predictores independientes de hipogonadismo en diabéticos tipo 2.
8. De entre las complicaciones crónicas evaluadas, el deterioro de la función renal y la cardiopatía isquémica se asocian con el hipogonadismo en varones con diabetes tipo 2.
9. La HTA, la hipertrigliceridemia, el descenso del colesterol HDL y la presencia de nefropatía albuminúrica se asocian a concentraciones más elevadas de estradiol en diabéticos tipo 2. Sin embargo, la hipercolesterolemia, se acompaña de niveles más bajos de esta hormona.

10. La edad y la macroangiopatía se asocian a concentraciones más elevadas de SHBG en varones con DM tipo 2. La obesidad, el descenso del colesterol HDL y el mal control glucémico se relacionan con niveles más bajos.
11. El hipogonadismo se asocia con una disminución de supervivencia en varones con diabetes tipo 2, manifestándose como un predictor independiente de fallecimiento en estos pacientes.
12. Un descenso en los niveles de DHEAS y estradiol, así como una elevación de la prolactina, se asocian también con una disminución de supervivencia, no descrita hasta el momento en varones diabéticos.
13. Estos hallazgos demuestran la importancia de la investigación del estado androgénico en los diabéticos, ya recomendada por las sociedades científicas, pero poco aplicado en la práctica clínica.

7.BIBLIOGRAFÍA

1. Lara JJ. Hipogonadismos masculinos. Disfunción eréctil. En: Pallardo LF, Lucas T, Marazuela M, Rovira A. *Endocrinología Clínica*. 2ª ed. Diaz de Santos; 2010. 219-231 p.
2. Braunstein G. Testículos. Gardner D, Shoback D. En: Greenspan. *Endocrinología básica y clínica*. 9ª ed. Mc Graw Hill; 395-422 p.
3. Bhasin S. Trastornos testiculares. Kronenberg H, Melmed S, Polonsky K, Larsen P. En: Williams *Tratado de Endocrinología*. 11ª ed. El sevier; 2009. 655-710 p.
4. Corrales Hernández JJ, Cordero Díaz M. M. Testículo: fisiopatología. Exploración. En: Albarrán J. *Endocrinología*. 2ª ed. Panamericana; 2011. 401-410 p.
5. Corrales Hernández JJ, Cordero Díaz M, Gómez Peralta F. *Endocrinología del envejecimiento. Somatopausia. Andropausia. Adrenopausia. Menopausia*. En: Ballesteros Pomar MD, Corcoy Plá R, Riobó Serván P, Salvador Rodríguez J, Cano Rodríguez I. *Manual del residente de endocrinología y nutrición. SEEN*; 2009. 497-511 p.
6. Jockenhovel F. *Male hypogonadism*. 1ª ed. Bremen: UNI-MED; 2004.
7. Tena-Sempere M. [Neuroendocrinology of reproduction: the kisspeptin age]. *Endocrinol Nutr Órgano Soc Esp Endocrinol Nutr*. 2009 Mar;56(3):103–5.
8. George JT, Millar RP, Anderson RA. Hypothesis: kisspeptin mediates male hypogonadism in obesity and type 2 diabetes. *Neuroendocrinology*. 2010;91(4):302–7.
9. Hammond GL, Wu T-S, Simard M. Evolving utility of sex hormone-binding globulin measurements in clinical medicine. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012 Jun;19(3):183–9.
10. Simó R, Sáez-López C, Barbosa-Desongles A, Hernández C, Selva DM. Novel insights in SHBG regulation and clinical implications. *Trends Endocrinol Metab TEM*. 2015 Jul;26(7):376–83.
11. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyssönen K, Tuomainen T-P, Valkonen V-P, et al. Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care*. 2004 May;27(5):1036–41.
12. Kalme T, Seppälä M, Qiao Q, Koistinen R, Nissinen A, Harrela M, et al. Sex hormone-binding globulin and insulin-like growth factor-binding protein-1 as indicators of metabolic syndrome, cardiovascular risk, and mortality in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Mar;90(3):1550–6.
13. Ding EL, Song Y, Manson JE, Hunter DJ, Lee CC, Rifai N, et al. Sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in women and men. *N Engl J Med*. 2009 Sep 17;361(12):1152–63.

14. Li C, Ford ES, Li B, Giles WH, Liu S. Association of Testosterone and Sex Hormone-Binding Globulin With Metabolic Syndrome and Insulin Resistance in Men. *Diabetes Care*. 2010 Jul 1;33(7):1618–24.
15. Wallace IR, McKinley MC, Bell PM, Hunter SJ. Sex hormone binding globulin and insulin resistance. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Mar;78(3):321–9.
16. Selby C. Sex hormone binding globulin: origin, function and clinical significance. *Ann Clin Biochem*. 1990 Nov;27 (Pt 6):532–41.
17. Goel RM, Cappola AR. Dehydroepiandrosterone sulfate and postmenopausal women. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2011 Jun;18(3):171–6.
18. Bhasin S, Basaria S. Diagnosis and treatment of hypogonadism in men. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011 Apr;25(2):251–70.
19. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Jun;95(6):2536–59.
20. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*. 2008 Nov;159(5):507–14.
21. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, et al. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. *J Androl*. 2009 Feb;30(1):1–9.
22. Becerra A, Enriquez L. Documento básico de consenso sobre el síndrome de hipogonadismo de inicio tardío. *Endocrinol Nutr*. 2008;55:5–28.
23. Miralles JM. Hipogonadismos masculinos primariamente testiculares. Infertilidad masculina. En: Albarrán J. *Endocrinología*. 2^a ed. Panamericana; 2010. 411-423 p.
24. Morley JE, Kaiser FE, Perry HM, Patrick P, Morley PM, Stauber PM, et al. Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone in healthy older men. *Metabolism*. 1997 Apr;46(4):410–3.
25. Gray A, Feldman HA, McKinlay JB, Longcope C. Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991 Nov;73(5):1016–25.
26. Araujo AB, Esche GR, Kupelian V, O'Donnell AB, Travison TG, Williams RE, et al. Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Nov;92(11):4241–7.
27. Araujo AB, O'Donnell AB, Brambilla DJ, Simpson WB, Longcope C, Matsumoto AM, et al. Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men: estimates from the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Dec;89(12):5920–6.

28. Wu FCW, Tajar A, Beynon JM, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, et al. Identification of Late-Onset Hypogonadism in Middle-Aged and Elderly Men. *N Engl J Med*. 2010 Jul 8;363(2):123–35.
29. Martínez Jabaloyas JM, Queipo Zaragoza A, Ferrandis Cortes C, Queipo Zaragoza JA, Gil Salom M, Chuan Nuez P. [Changes in sexual hormones in a male population over 50 years of age. Frequency of low testosterone levels and risk factors]. *Actas Urol Esp*. 2008 Jun;32(6):603–10.
30. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Oct;84(10):3666–72.
31. Mulligan T, Frick MF, Zuraw QC, Stemhagen A, McWhirter C. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. *Int J Clin Pract*. 2006 Jul;60(7):762–9.
32. Zitzmann M, Faber S, Nieschlag E. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Nov;91(11):4335–43.
33. Hall SA, Esche GR, Araujo AB, Travison TG, Clark RV, Williams RE, 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.
34. Lunenfeld B, Mskhalaya G, Zitzmann M, Arver S, Kalinchenko S, Tishova Y, et al. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men. *Aging Male Off J Int Soc Study Aging Male*. 2015 Mar;18(1):5–15.
35. Stanworth RD, Jones TH. Testosterone for the aging male; current evidence and recommended practice. *Clin Interv Aging*. 2008;3(1):25–44.
36. Kelleher S, Conway AJ, Handelsman DJ. Blood testosterone threshold for androgen deficiency symptoms. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Aug;89(8):3813–7.
37. Vermeulen A. Andropause. *Maturitas*. 2000 Jan 15;34(1):5–15.
38. Travison TG, Morley JE, Araujo AB, O'Donnell AB, McKinlay JB. The relationship between libido and testosterone levels in aging men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Jul;91(7):2509–13.
39. Boloña ER, Uraga MV, Haddad RM, Tracz MJ, Sideras K, Kennedy CC, et al. Testosterone use in men with sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc*. 2007 Jan;82(1):20–8.
40. Martínez-Jabaloyas JM, Queipo-Zaragozá A, Rodríguez-Navarro R, Queipo-Zaragozá JA, Gil-Salom M, Chuan-Nuez P. Relationship between the Saint Louis University ADAM questionnaire and sexual hormonal levels in a male outpatient population over 50 years of age. *Eur Urol*. 2007 Dec;52(6):1760–7.

41. Tancredi A, Reginster J-Y, Schleich F, Pire G, Maassen P, Luyckx F, et al. Interest of the androgen deficiency in aging males (ADAM) questionnaire for the identification of hypogonadism in elderly community-dwelling male volunteers. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc.* 2004 Sep;151(3):355–60.
42. Mikhail N. Does testosterone have a role in erectile function? *Am J Med.* 2006 May;119(5):373–82.
43. Bodie J, Lewis J, Schow D, Monga M. Laboratory evaluations of erectile dysfunction: an evidence based approach. *J Urol.* 2003 Jun;169(6):2262–4.
44. Tsujimura A, Matsumiya K, Matsuoka Y, Takahashi T, Koga M, Iwasa A, et al. Bioavailable testosterone with age and erectile dysfunction. *J Urol.* 2003 Dec;170(6 Pt 1):2345–7.
45. Rhoden EL, Telöken C, Sogari PR, Souto CAV. The relationship of serum testosterone to erectile function in normal aging men. *J Urol.* 2002 Apr;167(4):1745–8.
46. Martínez-Jabaloyas JM. [Prevalence of co-morbidities in patients with erectile dysfunction]. *Actas Urol Esp.* 2013 Jan;37(1):33–9.
47. Martínez-Jabaloyas JM, Queipo-Zaragoza A, Pastor-Hernández F, Gil-Salom M, Chuan-Nuez P. Testosterone levels in men with erectile dysfunction. *BJU Int.* 2006 Jun;97(6):1278–83.
48. Bassil N, Alkaade S, Morley JE. The benefits and risks of testosterone replacement therapy: a review. *Ther Clin Risk Manag.* 2009 Jun;5(3):427–48.
49. Lazarou S, Morgentaler A. Hypogonadism in the man with erectile dysfunction: what to look for and when to treat. *Curr Urol Rep.* 2005 Nov;6(6):476–81.
50. Traish AM, Miner MM, Morgentaler A, Zitzmann M. Testosterone deficiency. *Am J Med.* 2011 Jul;124(7):578–87.
51. Forbes GB, Reina JC. Adult lean body mass declines with age: some longitudinal observations. *Metabolism.* 1970 Sep;19(9):653–63.
52. Kaufman JM, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2005 Oct;26(6):833–76.
53. van den Beld AW, de Jong FH, Grobbee DE, Pols HA, Lamberts SW. Measures of bioavailable serum testosterone and estradiol and their relationships with muscle strength, bone density, and body composition in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Sep;85(9):3276–82.
54. Kyle UG, Genton L, Hans D, Karsegard VL, Michel JP, Slosman DO, et al. Total body mass, fat mass, fat-free mass, and skeletal muscle in older people: cross-sectional differences in 60-year-old persons. *J Am Geriatr Soc.* 2001 Dec;49(12):1633–40.

55. Wang C, Swerdloff RS, Iranmanesh A, Dobs A, Snyder PJ, Cunningham G, et al. Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Aug;85(8):2839–53.
56. Katznelson L, Finkelstein JS, Schoenfeld DA, Rosenthal DI, Anderson EJ, Klibanski A. Increase in bone density and lean body mass during testosterone administration in men with acquired hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Dec;81(12):4358–65.
57. Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, Berlin JA, Loh L, Lenrow DA, et al. Effect of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Aug;84(8):2647–53.
58. Rodriguez-Tolrà J, Torremadé Barreda J, del Rio L, di Gregorio S, Franco Miranda E. Effects of testosterone treatment on body composition in males with testosterone deficiency syndrome. *Aging Male Off J Int Soc Study Aging Male.* 2013 Dec;16(4):184–90.
59. Srinivas-Shankar U, Roberts SA, Connolly MJ, O’Connell MDL, Adams JE, Oldham JA, et al. Effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition, and quality of life in intermediate-frail and frail elderly men: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Feb;95(2):639–50.
60. Miner M, Canty DJ, Shabsigh R. Testosterone replacement therapy in hypogonadal men: assessing benefits, risks, and best practices. *Postgrad Med.* 2008 Sep;120(3):130–53.
61. Isidori AM, Giannetta E, Greco EA, Gianfrilli D, Bonifacio V, Isidori A, et al. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005 Sep;63(3):280–93.
62. Baumgartner RN, Waters DL, Gallagher D, Morley JE, Garry PJ. Predictors of skeletal muscle mass in elderly men and women. *Mech Ageing Dev.* 1999 Mar 1;107(2):123–36.
63. Roy TA, Blackman MR, Harman SM, Tobin JD, Schragger M, Metter EJ. Interrelationships of serum testosterone and free testosterone index with FFM and strength in aging men. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002 Aug;283(2):E284–94.
64. Schaap LA, Pluijm SMF, Smit JH, van Schoor NM, Visser M, Gooren LJG, et al. The association of sex hormone levels with poor mobility, low muscle strength and incidence of falls among older men and women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005 Aug;63(2):152–60.
65. Bhasin S, Storer TW, Berman N, Yarasheski KE, Clevenger B, Phillips J, et al. Testosterone replacement increases fat-free mass and muscle size in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Feb;82(2):407–13.

66. Basaria S, Davda MN, Travison TG, Ulloor J, Singh R, Bhasin S. Risk factors associated with cardiovascular events during testosterone administration in older men with mobility limitation. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013 Feb;68(2):153–60.
67. Hoyos CM, Yee BJ, Phillips CL, Machan EA, Grunstein RR, Liu PY. Body compositional and cardiometabolic effects of testosterone therapy in obese men with severe obstructive sleep apnoea: a randomised placebo-controlled trial. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*. 2012 Oct;167(4):531–41.
68. Ongphiphadhanakul B, Rajatanavin R, Chailurkit L, Piaseu N, Teerarungsikul K, Sirisriro R, et al. Serum testosterone and its relation to bone mineral density and body composition in normal males. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995 Dec;43(6):727–33.
69. LeBlanc ES, Nielson CM, Marshall LM, Lapidus JA, Barrett-Connor E, Ensrud KE, et al. The effects of serum testosterone, estradiol, and sex hormone binding globulin levels on fracture risk in older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Sep;94(9):3337–46.
70. Szulc P, Claustrat B, Marchand F, Delmas PD. Increased risk of falls and increased bone resorption in elderly men with partial androgen deficiency: the MINOS study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Nov;88(11):5240–7.
71. Orwoll E, Lambert LC, Marshall LM, Blank J, Barrett-Connor E, Cauley J, et al. Endogenous testosterone levels, physical performance, and fall risk in older men. *Arch Intern Med*. 2006 Oct 23;166(19):2124–31.
72. Drake MT, Murad MH, Mauck KF, Lane MA, Undavalli C, Elraiyah T, et al. Clinical review. Risk factors for low bone mass-related fractures in men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Jun;97(6):1861–70.
73. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, Drake MT, Eastell R, Orwoll ES, et al. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Jun;97(6):1802–22.
74. Amory JK, Watts NB, Easley KA, Sutton PR, Anawalt BD, Matsumoto AM, et al. Exogenous testosterone or testosterone with finasteride increases bone mineral density in older men with low serum testosterone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Feb;89(2):503–10.
75. Kenny AM, Kleppinger A, Annis K, Rathier M, Browner B, Judge JO, et al. Effects of transdermal testosterone on bone and muscle in older men with low bioavailable testosterone levels, low bone mass, and physical frailty. *J Am Geriatr Soc*. 2010 Jun;58(6):1134–43.
76. Kupelian V, Page ST, Araujo AB, Travison TG, Bremner WJ, McKinlay JB. Low sex hormone-binding globulin, total testosterone, and symptomatic androgen deficiency are associated with development of the metabolic syndrome in nonobese men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Mar;91(3):843–50.

77. Rao PM, Kelly DM, Jones TH. Testosterone and insulin resistance in the metabolic syndrome and T2DM in men. *Nat Rev Endocrinol*. 2013 Aug;9(8):479–93.
78. Muller M, Grobbee DE, den Tonkelaar I, Lamberts SWJ, van der Schouw YT. Endogenous sex hormones and metabolic syndrome in aging men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 May;90(5):2618–23.
79. Kupelian V, Hayes FJ, Link CL, Rosen R, McKinlay JB. Inverse association of testosterone and the metabolic syndrome in men is consistent across race and ethnic groups. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Sep;93(9):3403–10.
80. Rodriguez A, Muller DC, Metter EJ, Maggio M, Harman SM, Blackman MR, et al. Aging, androgens, and the metabolic syndrome in a longitudinal study of aging. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Sep;92(9):3568–72.
81. Corona G, Monami M, Rastrelli G, Aversa A, Tishova Y, Saad F, et al. Testosterone and metabolic syndrome: a meta-analysis study. *J Sex Med*. 2011 Jan;8(1):272–83.
82. Brand JS, van der Tweel I, Grobbee DE, Emmelot-Vonk MH, van der Schouw YT. Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Epidemiol*. 2011 Feb;40(1):189–207.
83. Haring R, Völzke H, Felix SB, Schipf S, Dörr M, Roskopf D, et al. Prediction of metabolic syndrome by low serum testosterone levels in men: results from the study of health in Pomerania. *Diabetes*. 2009 Sep;58(9):2027–31.
84. Traish AM, Guay A, Feeley R, Saad F. The dark side of testosterone deficiency: I. Metabolic syndrome and erectile dysfunction. *J Androl*. 2009 Feb;30(1):10–22.
85. Makhsida N, Shah J, Yan G, Fisch H, Shabsigh R. Hypogonadism and metabolic syndrome: implications for testosterone therapy. *J Urol*. 2005 Sep;174(3):827–34.
86. Tajar A, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, Finn JD, Pye SR, Lee DM, 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.
87. Tsujimura A, Miyagawa Y, Takezawa K, Okuda H, Fukuhara S, Kiuchi H, et al. Is low testosterone concentration a risk factor for metabolic syndrome in healthy middle-aged men? *Urology*. 2013 Oct;82(4):814–9.
88. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyysönen K, Tuomainen T-P, Salonen R, et al. Sex hormones, inflammation and the metabolic syndrome: a population-based study. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*. 2003 Dec;149(6):601–8.
89. Yeap BB, Chubb SAP, Hyde Z, Jamrozik K, Hankey GJ, Flicker L, et al. Lower serum testosterone is independently associated with insulin resistance in non-diabetic older men: the Health In Men Study. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*. 2009 Oct;161(4):591–8.

90. Chubb SAP, Hyde Z, Almeida OP, Flicker L, Norman PE, Jamrozik K, et al. Lower sex hormone-binding globulin is more strongly associated with metabolic syndrome than lower total testosterone in older men: the Health in Men Study. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc.* 2008 Jun;158(6):785–92.
91. Hajamor S, Després J-P, Couillard C, Lemieux S, Tremblay A, Prud'homme D, et al. Relationship between sex hormone-binding globulin levels and features of the metabolic syndrome. *Metabolism.* 2003 Jun;52(6):724–30.
92. Kapoor D, Malkin CJ, Channer KS, Jones TH. Androgens, insulin resistance and vascular disease in men. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005 Sep;63(3):239–50.
93. Tsai EC, Matsumoto AM, Fujimoto WY, Boyko EJ. Association of bioavailable, free, and total testosterone with insulin resistance: influence of sex hormone-binding globulin and body fat. *Diabetes Care.* 2004 Apr;27(4):861–8.
94. Tchernof A, Després JP, Dupont A, Bélanger A, Nadeau A, Prud'homme D, et al. Relation of steroid hormones to glucose tolerance and plasma insulin levels in men. Importance of visceral adipose tissue. *Diabetes Care.* 1995 Mar;18(3):292–9.
95. Abate N, Haffner SM, Garg A, Peshock RM, Grundy SM. Sex steroid hormones, upper body obesity, and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Oct;87(10):4522–7.
96. Mohr BA, Bhasin S, Link CL, O'Donnell AB, McKinlay JB. The effect of changes in adiposity on testosterone levels in older men: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc.* 2006 Sep;155(3):443–52.
97. Svartberg J, von Mühlen D, Sundsfjord J, Jorde R. Waist circumference and testosterone levels in community dwelling men. The Tromsø study. *Eur J Epidemiol.* 2004;19(7):657–63.
98. Mah PM, Wittert GA. Obesity and testicular function. *Mol Cell Endocrinol.* 2010 Mar 25;316(2):180–6.
99. Martini AC, Molina RI, Ruiz RD, Fiol de Cuneo M. [Obesity and male fertility]. *Rev Fac Cienc Médicas Córdoba Argent.* 2012;69(2):102–10.
100. Haffner SM, Valdez RA, Stern MP, Katz MS. Obesity, body fat distribution and sex hormones in men. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes.* 1993 Nov;17(11):643–9.
101. Khaw KT, Barrett-Connor E. Lower endogenous androgens predict central adiposity in men. *Ann Epidemiol.* 1992 Sep;2(5):675–82.
102. Derby CA, Zilber S, Brambilla D, Morales KH, McKinlay JB. Body mass index, waist circumference and waist to hip ratio and change in sex steroid hormones: the Massachusetts Male Ageing Study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006 Jul;65(1):125–31.

103. Soriguer F, Rubio-Martín E, Fernández D, Valdés S, García-Escobar E, Martín-Núñez GM, et al. Testosterone, SHBG and risk of type 2 diabetes in the second evaluation of the Pizarra cohort study. *Eur J Clin Invest*. 2012 Jan;42(1):79–85.
104. Zitzmann M. Testosterone deficiency, insulin resistance and the metabolic syndrome. *Nat Rev Endocrinol*. 2009 Dec;5(12):673–81.
105. Tajar A, Forti G, O'Neill TW, Lee DM, Silman AJ, Finn JD, et al. Characteristics of secondary, primary, and compensated hypogonadism in aging men: evidence from the European Male Ageing Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Apr;95(4):1810–8.
106. Wu FCW, Tajar A, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, O'Neill TW, et al. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Ageing Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Jul;93(7):2737–45.
107. Vermeulen A, Kaufman JM, Deslypere JP, Thomas G. Attenuated luteinizing hormone (LH) pulse amplitude but normal LH pulse frequency, and its relation to plasma androgens in hypogonadism of obese men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993 May;76(5):1140–6.
108. Isidori AM, Caprio M, Strollo F, Moretti C, Frajese G, Isidori A, et al. Leptin and androgens in male obesity: evidence for leptin contribution to reduced androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Oct;84(10):3673–80.
109. Jockenhövel F, Blum WF, Vogel E, Englaro P, Müller-Wieland D, Reinwein D, et al. Testosterone substitution normalizes elevated serum leptin levels in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Aug;82(8):2510–3.
110. Sorva R, Kuusi T, Taskinen MR, Perheentupa J, Nikkilä EA. Testosterone substitution increases the activity of lipoprotein lipase and hepatic lipase in hypogonadal males. *Atherosclerosis*. 1988 Feb;69(2-3):191–7.
111. Mårin P, Lönn L, Andersson B, Odén B, Olbe L, Bengtsson BA, et al. Assimilation of triglycerides in subcutaneous and intraabdominal adipose tissues in vivo in men: effects of testosterone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 Mar;81(3):1018–22.
112. Björntorp P. The regulation of adipose tissue distribution in humans. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes*. 1996 Apr;20(4):291–302.
113. Corona G, Maggi M. Patients with testosterone deficiency syndrome and type 2 diabetes. *Arch Esp Urol*. 2013 Sep;66(7):711–22.
114. Singh R, Artaza JN, Taylor WE, Braga M, Yuan X, Gonzalez-Cadavid NF, et al. Testosterone inhibits adipogenic differentiation in 3T3-L1 cells: nuclear translocation of androgen receptor complex with beta-catenin and T-cell factor 4 may bypass canonical Wnt signaling to down-regulate adipogenic transcription factors. *Endocrinology*. 2006 Jan;147(1):141–54.

115. Cohen PG. The hypogonadal-obesity cycle: role of aromatase in modulating the testosterone-estradiol shunt--a major factor in the genesis of morbid obesity. *Med Hypotheses*. 1999 Jan;52(1):49–51.
116. Dandona P, Dhindsa S. Update: Hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes and obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Sep;96(9):2643–51.
117. Giagulli VA, Kaufman JM, Vermeulen A. Pathogenesis of the decreased androgen levels in obese men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994 Oct;79(4):997–1000.
118. Pitteloud N, Dwyer AA, DeCruz S, Lee H, Boepple PA, Crowley WF, et al. The relative role of gonadal sex steroids and gonadotropin-releasing hormone pulse frequency in the regulation of follicle-stimulating hormone secretion in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Jul;93(7):2686–92.
119. Corona G, Rastrelli G, Morelli A, Vignozzi L, Mannucci E, Maggi M. Hypogonadism and metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2011 Aug;34(7):557–67.
120. Heufelder AE, Saad F, Bunck MC, Gooren L. Fifty-two-Week Treatment With Diet and Exercise Plus Transdermal Testosterone Reverses the Metabolic Syndrome and Improves Glycemic Control in Men With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes and Subnormal Plasma Testosterone. *J Androl*. 2009 Nov 1;30(6):726–33.
121. Liu PY, Wishart SM, Celermajer DS, Jimenez M, Pierro ID, Conway AJ, et al. Do reproductive hormones modify insulin sensitivity and metabolism in older men? A randomized, placebo-controlled clinical trial of recombinant human chorionic gonadotropin. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*. 2003 Jan;148(1):55–66.
122. Saad F, Haider A, Doros G, Traish A. Long-term treatment of hypogonadal men with testosterone produces substantial and sustained weight loss. *Obes Silver Spring Md*. 2013 Oct;21(10):1975–81.
123. Yassin A, Doros G. Testosterone therapy in hypogonadal men results in sustained and clinically meaningful weight loss. *Clin Obes*. 2013 Jun;3(3-4):73–83.
124. Traish AM. Testosterone and weight loss: the evidence. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014 Oct;21(5):313–22.
125. Hammoud A, Gibson M, Hunt SC, Adams TD, Carrell DT, Kolotkin RL, et al. Effect of Roux-en-Y gastric bypass surgery on the sex steroids and quality of life in obese men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Apr;94(4):1329–32.
126. Niskanen L, Laaksonen DE, Punnonen K, Mustajoki P, Kaukua J, Rissanen A. Changes in sex hormone-binding globulin and testosterone during weight loss and weight maintenance in abdominally obese men with the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab*. 2004 May;6(3):208–15.
127. Kaukua J, Pekkarinen T, Sane T, Mustajoki P. Sex hormones and sexual function in obese men losing weight. *Obes Res*. 2003 Jun;11(6):689–94.

128. Svartberg J, von Mühlen D, Schirmer H, Barrett-Connor E, Sundfjord J, Jorde R. Association of endogenous testosterone with blood pressure and left ventricular mass in men. The Tromsø Study. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc.* 2004 Jan;150(1):65–71.
129. Simon D, Charles MA, Nahoul K, Orssaud G, Kremiski J, Hully V, et al. Association between plasma total testosterone and cardiovascular risk factors in healthy adult men: The Telecom Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Feb;82(2):682–5.
130. Torkler S, Wallaschofski H, Baumeister SE, Völzke H, Dörr M, Felix S, et al. Inverse association between total testosterone concentrations, incident hypertension and blood pressure. *Aging Male Off J Int Soc Study Aging Male.* 2011 Sep;14(3):176–82.
131. Wong SYS, Chan DCC, Hong A, Woo J. Prevalence of and risk factors for androgen deficiency in middle-aged men in Hong Kong. *Metabolism.* 2006 Nov;55(11):1488–94.
132. Van Pottelbergh I, Braeckman L, De Bacquer D, De Backer G, Kaufman JM. Differential contribution of testosterone and estradiol in the determination of cholesterol and lipoprotein profile in healthy middle-aged men. *Atherosclerosis.* 2003 Jan;166(1):95–102.
133. Zmuda JM, Cauley JA, Kriska A, Glynn NW, Gutai JP, Kuller LH. Longitudinal relation between endogenous testosterone and cardiovascular disease risk factors in middle-aged men. A 13-year follow-up of former Multiple Risk Factor Intervention Trial participants. *Am J Epidemiol.* 1997 Oct 15;146(8):609–17.
134. Khaw KT, Barrett-Connor E. Endogenous sex hormones, high density lipoprotein cholesterol, and other lipoprotein fractions in men. *Arterioscler Thromb J Vasc Biol Am Heart Assoc.* 1991 Jun;11(3):489–94.
135. Page ST, Mohr BA, Link CL, O'Donnell AB, Bremner WJ, McKinlay JB. Higher testosterone levels are associated with increased high-density lipoprotein cholesterol in men with cardiovascular disease: results from the Massachusetts Male Aging Study. *Asian J Androl.* 2008 Mar;10(2):193–200.
136. Pugeat M, Moulin P, Cousin P, Fimbel S, Nicolas MH, Crave JC, et al. Interrelations between sex hormone-binding globulin (SHBG), plasma lipoproteins and cardiovascular risk. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1995 Jun;53(1-6):567–72.
137. Haring R, Baumeister SE, Völzke H, Dörr M, Felix SB, Kroemer HK, et al. Prospective association of low total testosterone concentrations with an adverse lipid profile and increased incident dyslipidemia. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil Off J Eur Soc Cardiol Work Groups Epidemiol Prev Card Rehabil Exerc Physiol.* 2011 Feb;18(1):86–96.
138. Agledahl I, Skjaerpe P-A, Hansen J-B, Svartberg J. Low serum testosterone in men is inversely associated with non-fasting serum triglycerides: the Tromsø study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD.* 2008 May;18(4):256–62.

139. Haffner SM, Mykkänen L, Valdez RA, Katz MS. Relationship of sex hormones to lipids and lipoproteins in nondiabetic men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993 Dec;77(6):1610–5.
140. Herbst KL, Amory JK, Brunzell JD, Chansky HA, Bremner WJ. Testosterone administration to men increases hepatic lipase activity and decreases HDL and LDL size in 3 wk. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003 Jun;284(6):E1112–8.
141. Semmens J, Rouse I, Beilin LJ, Masarei JR. Relationship of plasma HDL-cholesterol to testosterone, estradiol, and sex-hormone-binding globulin levels in men and women. *Metabolism.* 1983 May;32(5):428–32.
142. Duell PB, Bierman EL. The relationship between sex hormones and high-density lipoprotein cholesterol levels in healthy adult men. *Arch Intern Med.* 1990 Nov;150(11):2317–20.
143. Kiel DP, Baron JA, Plymate SR, Chute CG. Sex hormones and lipoproteins in men. *Am J Med.* 1989 Jul;87(1):35–9.
144. Gyllenborg J, Rasmussen SL, Borch-Johnsen K, Heitmann BL, Skakkebaek NE, Juul A. Cardiovascular risk factors in men: The role of gonadal steroids and sex hormone-binding globulin. *Metabolism.* 2001 Aug;50(8):882–8.
145. Heller RF, Wheeler MJ, Micallef J, Miller NE, Lewis B. Relationship of high density lipoprotein cholesterol with total and free testosterone and sex hormone binding globulin. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1983 Oct;104(2):253–6.
146. Malkin CJ, Pugh PJ, Jones RD, Kapoor D, Channer KS, Jones TH. The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jul;89(7):3313–8.
147. Whitsel EA, Boyko EJ, Matsumoto AM, Anawalt BD, Siscovick DS. Intramuscular testosterone esters and plasma lipids in hypogonadal men: a meta-analysis. *Am J Med.* 2001 Sep;111(4):261–9.
148. Hromadová M, Hácik T, Malatinský E, Sklovský A, Cervenakov J, Lábady F. Lipid metabolism in young males with hypotestosteronaemia and oligospermia prior to, during, and after treatment. *Int Urol Nephrol.* 1991;23(1):69–75.
149. Ozata M, Yildirimkaya M, Bulur M, Yilmaz K, Bolu E, Corakci A, et al. Effects of gonadotropin and testosterone treatments on Lipoprotein(a), high density lipoprotein particles, and other lipoprotein levels in male hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Sep;81(9):3372–8.
150. Snyder PJ, Peachey H, Berlin JA, Rader D, Usher D, Loh L, et al. Effect of transdermal testosterone treatment on serum lipid and apolipoprotein levels in men more than 65 years of age. *Am J Med.* 2001 Sep;111(4):255–60.
151. Agledahl I, Hansen J-B, Svartberg J. Impact of testosterone treatment on postprandial triglyceride metabolism in elderly men with subnormal testosterone levels. *Scand J Clin Lab Invest.* 2008;68(7):641–8.

152. Ferrucci L, Maggio M, Bandinelli S, Basaria S, Lauretani F, Ble A, 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.
153. Rhoden EL, Morgentaler A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. *N Engl J Med.* 2004 Jan 29;350(5):482–92.
154. Schreiber G, Ziemer M. The aging male – diagnosis and therapy of late-onset hypogonadism. *JDDG.* 2008 Apr;6(4):273–9.
155. Morley JE. Testosterone and behavior. *Clin Geriatr Med.* 2003 Aug;19(3):605–16.
156. Shores MM, Sloan KL, Matsumoto AM, Mocerri VM, Felker B, Kivlahan DR. Increased incidence of diagnosed depressive illness in hypogonadal older men. *Arch Gen Psychiatry.* 2004 Feb;61(2):162–7.
157. Barrett-Connor E, Von Mühlen DG, Kritz-Silverstein D. Bioavailable testosterone and depressed mood in older men: the Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Feb;84(2):573–7.
158. Joshi D, van Schoor NM, de Ronde W, Schaap LA, Comijs HC, Beekman ATF, et al. Low free testosterone levels are associated with prevalence and incidence of depressive symptoms in older men. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010 Feb;72(2):232–40.
159. Delhez M, Hansenne M, Legros J-J. Andropause and psychopathology: minor symptoms rather than pathological ones. *Psychoneuroendocrinology.* 2003 Oct;28(7):863–74.
160. Wang C, Alexander G, Berman N, Salehian B, Davidson T, McDonald V, et al. Testosterone replacement therapy improves mood in hypogonadal men--a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Oct;81(10):3578–83.
161. Giltay EJ, Tishova YA, Mskhalaya GJ, Gooren LJG, Saad F, Kalinchenko SY. Effects of testosterone supplementation on depressive symptoms and sexual dysfunction in hypogonadal men with the metabolic syndrome. *J Sex Med.* 2010 Jul;7(7):2572–82.
162. Zarrouf FA, Artz S, Griffith J, Sirbu C, Kommor M. Testosterone and depression: systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Pract.* 2009 Jul;15(4):289–305.
163. Pope HG, Amiaz R, Brennan BP, Orr G, Weiser M, Kelly JF, et al. Parallel-group placebo-controlled trial of testosterone gel in men with major depressive disorder displaying an incomplete response to standard antidepressant treatment. *J Clin Psychopharmacol.* 2010 Apr;30(2):126–34.
164. Kenny AM, Fabregas G, Song C, Biskup B, Bellantonio S. Effects of testosterone on behavior, depression, and cognitive function in older men with mild cognitive loss. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2004 Jan;59(1):75–8.

165. Feldman HA, Longcope C, Derby CA, Johannes CB, Araujo AB, Coviello AD, et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Feb;87(2):589–98.
166. Barrett-Connor E, Goodman-Gruen D, Patay B. Endogenous sex hormones and cognitive function in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Oct;84(10):3681–5.
167. Moffat SD, Zonderman AB, Metter EJ, Blackman MR, Harman SM, Resnick SM. Longitudinal assessment of serum free testosterone concentration predicts memory performance and cognitive status in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Nov;87(11):5001–7.
168. Moffat SD, Zonderman AB, Metter EJ, Kawas C, Blackman MR, Harman SM, et al. Free testosterone and risk for Alzheimer disease in older men. *Neurology.* 2004 Jan 27;62(2):188–93.
169. Morales A, Lunenfeld B, International Society for the Study of the Aging Male. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. Official recommendations of ISSAM. International Society for the Study of the Aging Male. *Aging Male Off J Int Soc Study Aging Male.* 2002 Jun;5(2):74–86.
170. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros J-J, et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *Eur Urol.* 2005 Jul;48(1):1–4.
171. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros J-J, et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *Int J Androl.* 2005 Jun;28(3):125–7.
172. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros J-J, et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Aging Male Off J Int Soc Study Aging Male.* 2005 Jun;8(2):56–8.
173. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff RS, Behre H, Hellstrom WJ, Gooren LJ, et al. ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations: investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Aging Male Off J Int Soc Study Aging Male.* 2009 Mar;12(1):5–12.
174. Seftel AD, Kathrins M, Niederberger C. Critical Update of the 2010 Endocrine Society Clinical Practice Guidelines for Male Hypogonadism: A Systematic Analysis. *Mayo Clin Proc.* 2015 Aug;90(8):1104–15.
175. Morley JE, Charlton E, Patrick P, Kaiser FE, Cadeau P, McCready D, et al. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism.* 2000 Sep;49(9):1239–42.
176. Morley JE, Perry HM, Kevorkian RT, Patrick P. Comparison of screening questionnaires for the diagnosis of hypogonadism. *Maturitas.* 2006 Mar 20;53(4):424–9.

177. Blümel JE, Chedraui P, Gili SA, Navarro A, Valenzuela K, Vallejo S. Is the Androgen Deficiency of Aging Men (ADAM) questionnaire useful for the screening of partial androgenic deficiency of aging men? *Maturitas*. 2009 Aug 20;63(4):365–8.
178. Rabah DM, Arafa MA. Validation of an Arabic ADAM questionnaire for androgen deficiency screening in the Arab community. *Aging Male Off J Int Soc Study Aging Male*. 2009 Dec;12(4):95–9.
179. Chu L-W, Tam S, Kung AWC, Lam T-P, Lee A, Wong RLC, et al. A short version of the ADAM Questionnaire for androgen deficiency in Chinese men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008 Apr;63(4):426–31.
180. Corrales JJ, Burgo RM, Garca-Berrocal B, Almeida M, Alberca I, González-Buitrago JM, et al. Partial androgen deficiency in aging type 2 diabetic men and its relationship to glycemic control. *Metabolism*. 2004 May;53(5):666–72.
181. Corrales jj, Burgo RM, Mories MT, et al. Andropausia en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2. *Endocrinol Nutr*. 2003;50 (suppl 2):8–9.
182. Heinemann LAJ, Zimmermann T, Vermeulen A, Thiel C. A New ‘Aging Male’s Symptoms’ (AMS) Rating Scale. *Aging Male*. 1999;2:105–14.
183. Heinemann LAJ, Saad F, Zimmermann T, Novak A, Myon E, Badia X, et al. The Aging Males’ Symptoms (AMS) scale: update and compilation of international versions. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1:15.
184. Heinemann L a. J, Saad F, Heinemann K, Thai DM. Can results of the Aging Males’ Symptoms (AMS) scale predict those of screening scales for androgen deficiency? *Aging Male Off J Int Soc Study Aging Male*. 2004 Sep;7(3):211–8.
185. Moore C, Huebler D, Zimmermann T, Heinemann LAJ, Saad F, Thai DM. The Aging Males’ Symptoms scale (AMS) as outcome measure for treatment of androgen deficiency. *Eur Urol*. 2004 Jul;46(1):80–7.
186. Smith KW, Feldman HA, McKinlay JB. Construction and field validation of a self-administered screener for testosterone deficiency (hypogonadism) in ageing men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000 Dec;53(6):703–11.
187. Cabral RD, Busin L, Rosito TE, Koff WJ. Performance of Massachusetts Male Aging Study (MMAS) and androgen deficiency in the aging male (ADAM) questionnaires in the prediction of free testosterone in patients aged 40 years or older treated in outpatient regimen. *Aging Male Off J Int Soc Study Aging Male*. 2014 Sep;17(3):147–54.
188. Rosen RC, Araujo AB, Connor MK, Elstad EA, McGraw SA, Guay AT, et al. Assessing symptoms of hypogonadism by self-administered questionnaire: qualitative findings in patients and controls. *Aging Male Off J Int Soc Study Aging Male*. 2009 Sep;12(2-3):77–85.

189. Rosen RC, Araujo AB, Connor MK, Gerstenberger EP, Morgentaler A, Seftel AD, et al. The NERI Hypogonadism Screener: psychometric validation in male patients and controls. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011 Feb;74(2):248–56.
190. Morales A, Spevack M, Emerson L, Kuzmarov I, Casey R, Black A, et al. Adding to the controversy: pitfalls in the diagnosis of testosterone deficiency syndromes with questionnaires and biochemistry. *Aging Male Off J Int Soc Study Aging Male*. 2007 Jun;10(2):57–65.
191. Emmelot-Vonk MH, Verhaar HJJ, Nakhai-Pour HR, Grobbee DE, van der Schouw YT. Low testosterone concentrations and the symptoms of testosterone deficiency according to the Androgen Deficiency in Ageing Males (ADAM) and Ageing Males' Symptoms rating scale (AMS) questionnaires. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011 Apr;74(4):488–94.
192. Corrales Hernández JJ, Cordero Díaz M, Gómez Peralta F. Endocrinología del envejecimiento. Somatopausia. Andropausia. Adrenopausia. Menopausia. Menopausia. En: Ballesteros Pomar MD, Corcoy Plá R, Riobó Serván P, Salvador Rodríguez J, Cano Rodríguez I. Manual del residente de endocrinología y nutrición. Madrid: SEEN; 497-511 p.
193. Wheeler MJ, Barnes SC. Measurement of testosterone in the diagnosis of hypogonadism in the ageing male. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Oct;69(4):515–25.
194. Crawford ED, Barqawi AB, O'Donnell C, Morgentaler A. The association of time of day and serum testosterone concentration in a large screening population. *BJU Int*. 2007 Sep;100(3):509–13.
195. Bremner WJ, Vitiello MV, Prinz PN. Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983 Jun;56(6):1278–81.
196. Caronia LM, Dwyer AA, Hayden D, Amati F, Pitteloud N, Hayes FJ. Abrupt decrease in serum testosterone levels after an oral glucose load in men: implications for screening for hypogonadism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Feb;78(2):291–6.
197. Bhasin S, Zhang A, Coviello A, Jasuja R, Ulloor J, Singh R, et al. The impact of assay quality and reference ranges on clinical decision making in the diagnosis of androgen disorders. *Steroids*. 2008 Dec 12;73(13):1311–7.
198. Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, Sluss PM, Raff H. Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Feb;92(2):405–13.
199. Bassas Arnau L. [Exploration of testicular function]. *Endocrinol Nutr Órgano Soc Esp Endocrinol Nutr*. 2009 Jan;56(1):18–31.
200. Wang C, Catlin DH, Demers LM, Starcevic B, Swerdloff RS. Measurement of total serum testosterone in adult men: comparison of current laboratory methods versus liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Feb;89(2):534–43.

201. Scovell JM, Ramasamy R, Wilken N, Kovac JR, Lipshultz LI. Hypogonadal symptoms in young men are associated with a serum total testosterone threshold of 400 ng/dL. *BJU Int.* 2015 Jul;116(1):142–6.
202. Vermeulen A. Hormonal cut-offs of partial androgen deficiency: a survey of androgen assays. *J Endocrinol Invest.* 2005;28(3 Suppl):28–31.
203. Pinés Corrales PJ, Louhibi Rubio L, Aznar Rodríguez S, Lomas Meneses MA. Variaciones en las concentraciones de globulina transportadora de hormonas sexuales como causa importante de alteraciones en las concentraciones de testosterona tota. *Endocrinol Nutr.* 2009;56 (4):209–12.
204. de Ronde W, van der Schouw YT, Muller M, Grobbee DE, Gooren LJG, Pols HAP, et al. Associations of sex-hormone-binding globulin (SHBG) with non-SHBG-bound levels of testosterone and estradiol in independently living men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Jan;90(1):157–62.
205. Moll GW, Rosenfield RL. Testosterone binding and free plasma androgen concentrations under physiological conditions: characterization by flow dialysis technique. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979 Nov;49(5):730–6.
206. Rosner W. Errors in the measurement of plasma free testosterone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Jun;82(6):2014–5.
207. Collier CP, Clark AF, Bain J, Godwin M, Hudson RW, Lepage R, et al. Functional testosterone: biochemical assessment of hypogonadism in men—report from a multidisciplinary workshop hosted by the Ontario Society of Clinical Chemists. *Aging Male Off J Int Soc Study Aging Male.* 2007 Dec;10(4):211–6.
208. Vermeulen A. Reflections concerning biochemical parameters of androgenicity. *Aging Male Off J Int Soc Study Aging Male.* 2004 Dec;7(4):280–9.
209. Morley JE, Patrick P, Perry HM. Evaluation of assays available to measure free testosterone. *Metabolism.* 2002 May;51(5):554–9.
210. de Ronde W, van der Schouw YT, Pols HAP, Gooren LJG, Muller M, Grobbee DE, et al. Calculation of bioavailable and free testosterone in men: a comparison of 5 published algorithms. *Clin Chem.* 2006 Sep;52(9):1777–84.
211. Kacker R, Hornstein A, Morgentaler A. Free testosterone by direct and calculated measurement versus equilibrium dialysis in a clinical population. *Aging Male Off J Int Soc Study Aging Male.* 2013 Dec;16(4):164–8.
212. Wang C, Plymate S, Nieschlag E, Paulsen CA. Salivary testosterone in men: further evidence of a direct correlation with free serum testosterone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981 Nov;53(5):1021–4.
213. González-Sánchez V, Moreno-Pérez O, García de Gadiana L, Sánchez-Pellicer P, Alfayate R, Mauri M, et al. Reference ranges for serum and salivary testosterone in young men of Mediterranean region. *Endocrinol Nutr Órgano Soc Esp Endocrinol Nutr.* 2015 Jan;62(1):4–10.

214. Gheorghiu I, Moshyk A, Lepage R, Ahnadi CE, Grant AM. When is bioavailable testosterone a redundant test in the diagnosis of hypogonadism in men? *Clin Biochem*. 2005 Sep;38(9):813–8.
215. Jockenhövel F. Testosterone therapy--what, when and to whom? *Aging Male Off J Int Soc Study Aging Male*. 2004 Dec;7(4):319–24.
216. Ferrini RL, Barrett-Connor E. Sex hormones and age: a cross-sectional study of testosterone and estradiol and their bioavailable fractions in community-dwelling men. *Am J Epidemiol*. 1998 Apr 15;147(8):750–4.
217. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR, Baltimore Longitudinal Study of Aging. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Feb;86(2):724–31.
218. Travison TG, Araujo AB, Kupelian V, O'Donnell AB, McKinlay JB. The relative contributions of aging, health, and lifestyle factors to serum testosterone decline in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Feb;92(2):549–55.
219. Yeap BB, Almeida OP, Hyde Z, Norman PE, Chubb SAP, Jamrozik K, et al. In men older than 70 years, total testosterone remains stable while free testosterone declines with age. The Health in Men Study. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*. 2007 May;156(5):585–94.
220. Mohr BA, Guay AT, O'Donnell AB, McKinlay JB. Normal, bound and nonbound testosterone levels in normally ageing men: results from the Massachusetts Male Ageing Study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 Jan;62(1):64–73.
221. Jones TH. Testosterone deficiency: a risk factor for cardiovascular disease? *Trends Endocrinol Metab TEM*. 2010 Aug;21(8):496–503.
222. Muller M, van den Beld AW, Bots ML, Grobbee DE, Lamberts SWJ, van der Schouw YT. Endogenous sex hormones and progression of carotid atherosclerosis in elderly men. *Circulation*. 2004 May 4;109(17):2074–9.
223. Hak AE, Witteman JCM, de Jong FH, Geerlings MI, Hofman A, Pols HAP. Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men: the Rotterdam study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Aug;87(8):3632–9.
224. Jones TH, Saad F. The effects of testosterone on risk factors for, and the mediators of, the atherosclerotic process. *Atherosclerosis*. 2009 Dec;207(2):318–27.
225. Svartberg J, von Mühlen D, Mathiesen E, Joakimsen O, Bønaa KH, Stensland-Bugge E. Low testosterone levels are associated with carotid atherosclerosis in men. *J Intern Med*. 2006 Jun;259(6):576–82.
226. Liu PY, Death AK, Handelsman DJ. Androgens and cardiovascular disease. *Endocr Rev*. 2003 Jun;24(3):313–40.

227. Barrett-Connor E, Khaw KT. Endogenous sex hormones and cardiovascular disease in men. A prospective population-based study. *Circulation*. 1988 Sep;78(3):539–45.
228. Ohlsson C, Barrett-Connor E, Bhasin S, Orwoll E, Labrie F, Karlsson MK, et al. High serum testosterone is associated with reduced risk of cardiovascular events in elderly men. The MrOS (Osteoporotic Fractures in Men) study in Sweden. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Oct 11;58(16):1674–81.
229. Phillips GB, Pinkernell BH, Jing TY. The association of hypotestosteronemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb J Vasc Biol Am Heart Assoc*. 1994 May;14(5):701–6.
230. Akishita M, Hashimoto M, Ohike Y, Ogawa S, Iijima K, Eto M, et al. Low testosterone level as a predictor of cardiovascular events in Japanese men with coronary risk factors. *Atherosclerosis*. 2010 May;210(1):232–6.
231. Yarnell JW, Beswick AD, Sweetnam PM, Riad-Fahmy D. Endogenous sex hormones and ischemic heart disease in men. The Caerphilly prospective study. *Arterioscler Thromb J Vasc Biol Am Heart Assoc*. 1993 Apr;13(4):517–20.
232. Wu FCW, von Eckardstein A. Androgens and coronary artery disease. *Endocr Rev*. 2003 Apr;24(2):183–217.
233. Yeap BB, Hyde Z, Almeida OP, Norman PE, Chubb SAP, Jamrozik K, et al. Lower testosterone levels predict incident stroke and transient ischemic attack in older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Jul;94(7):2353–9.
234. Abbott RD, Launer LJ, Rodriguez BL, Ross GW, Wilson PWF, Masaki KH, et al. Serum estradiol and risk of stroke in elderly men. *Neurology*. 2007 Feb 20;68(8):563–8.
235. Tivesten A, Vandenput L, Labrie F, Karlsson MK, Ljunggren O, Mellström D, et al. Low serum testosterone and estradiol predict mortality in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Jul;94(7):2482–8.
236. Shores MM, Matsumoto AM, Sloan KL, Kivlahan DR. Low serum testosterone and mortality in male veterans. *Arch Intern Med*. 2006 Aug 14;166(15):1660–5.
237. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Bergstrom J. Low serum testosterone and mortality in older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Jan;93(1):68–75.
238. Haring R, Völzke H, Steveling A, Krebs A, Felix SB, Schöfl C, et al. Low serum testosterone levels are associated with increased risk of mortality in a population-based cohort of men aged 20-79. *Eur Heart J*. 2010 Jun;31(12):1494–501.
239. Haring R, John U, Völzke H, Nauck M, Dörr M, Felix SB, et al. Low testosterone concentrations in men contribute to the gender gap in cardiovascular morbidity and mortality. *Gend Med*. 2012 Dec;9(6):557–68.
240. Khaw K-T, Dowsett M, Folkard E, Bingham S, Wareham N, Luben R, et al. Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and

- cancer in men: European prospective investigation into cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) Prospective Population Study. *Circulation*. 2007 Dec 4;116(23):2694–701.
241. Corona G, Monami M, Boddi V, Cameron-Smith M, Fisher AD, de Vita G, et al. Low testosterone is associated with an increased risk of MACE lethality in subjects with erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2010 Apr;7(4 Pt 1):1557–64.
242. Yeap BB, Alfonso H, Chubb SAP, Handelsman DJ, Hankey GJ, Almeida OP, et al. In older men an optimal plasma testosterone is associated with reduced all-cause mortality and higher dihydrotestosterone with reduced ischemic heart disease mortality, while estradiol levels do not predict mortality. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Jan;99(1):E9–18.
243. Lehtonen A, Huupponen R, Tuomilehto J, Lavonius S, Arve S, Isoaho H, et al. Serum testosterone but not leptin predicts mortality in elderly men. *Age Ageing*. 2008 Jul;37(4):461–4.
244. Vikan T, Schirmer H, Njølstad I, Svartberg J. Endogenous sex hormones and the prospective association with cardiovascular disease and mortality in men: the Tromsø Study. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*. 2009 Sep;161(3):435–42.
245. Menke A, Guallar E, Rohrmann S, Nelson WG, Rifai N, Kanarek N, et al. Sex steroid hormone concentrations and risk of death in US men. *Am J Epidemiol*. 2010 Mar 1;171(5):583–92.
246. Güder G, Frantz S, Bauersachs J, Allolio B, Ertl G, Angermann CE, et al. Low circulating androgens and mortality risk in heart failure. *Heart Br Card Soc*. 2010 Apr;96(7):504–9.
247. Wehr E, Pilz S, Boehm BO, März W, Grammer TB, Obermayer-Pietsch B. Sex steroids and mortality in men referred for coronary angiography. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010 Nov;73(5):613–21.
248. Hyde Z, Norman PE, Flicker L, Hankey GJ, Almeida OP, McCaul KA, et al. Low free testosterone predicts mortality from cardiovascular disease but not other causes: the Health in Men Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Jan;97(1):179–89.
249. Malkin CJ, Pugh PJ, Morris PD, Asif S, Jones TH, Channer KS. Low serum testosterone and increased mortality in men with coronary heart disease. *Heart Br Card Soc*. 2010 Nov;96(22):1821–5.
250. Maggio M, Lauretani F, Ceda GP, Bandinelli S, Ling SM, Metter EJ, et al. Relationship between low levels of anabolic hormones and 6-year mortality in older men: the aging in the Chianti Area (InCHIANTI) study. *Arch Intern Med*. 2007 Nov 12;167(20):2249–54.
251. Haring R, Teng Z, Xanthakis V, Coviello A, Sullivan L, Bhasin S, et al. Association of sex steroids, gonadotrophins, and their trajectories with clinical cardiovascular disease and all-cause mortality in elderly men from the Framingham Heart Study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Apr;78(4):629–34.

252. Araujo AB, Kupelian V, Page ST, Handelsman DJ, Bremner WJ, McKinlay JB. Sex steroids and all-cause and cause-specific mortality in men. *Arch Intern Med*. 2007 Jun 25;167(12):1252–60.
253. Araujo AB, Dixon JM, Suarez EA, Murad MH, Guey LT, Wittert GA. Clinical review: Endogenous testosterone and mortality in men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Oct;96(10):3007–19.
254. Ruige JB, Mahmoud AM, De Bacquer D, Kaufman J-M. Endogenous testosterone and cardiovascular disease in healthy men: a meta-analysis. *Heart Br Card Soc*. 2011 Jun;97(11):870–5.
255. Corona G, Rastrelli G, Monami M, Guay A, Buvat J, Sforza A, et al. Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men: a meta-analytic study. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*. 2011 Nov;165(5):687–701.
256. Corona G, Rastrelli G, Monami M, Melani C, Balzi D, Sforza A, et al. Body mass index regulates hypogonadism-associated CV risk: results from a cohort of subjects with erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2011 Jul;8(7):2098–105.
257. Cattabiani C, Basaria S, Ceda GP, Luci M, Vignali A, Lauretani F, et al. Relationship between testosterone deficiency and cardiovascular risk and mortality in adult men. *J Endocrinol Invest*. 2012 Jan;35(1):104–20.
258. Platz EA. Low testosterone and risk of premature death in older men: analytical and preanalytical issues in measuring circulating testosterone. *Clin Chem*. 2008 Jul;54(7):1110–2.
259. Muraleedharan V, Jones TH. Testosterone and mortality. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014 Oct;81(4):477–87.
260. Goodman-Gruen D, Barrett-Connor E. A prospective study of sex hormone-binding globulin and fatal cardiovascular disease in Rancho Bernardo men and women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 Aug;81(8):2999–3003.
261. Berr C, Lafont S, Debuire B, Dartigues JF, Baulieu EE. Relationships of dehydroepiandrosterone sulfate in the elderly with functional, psychological, and mental status, and short-term mortality: a French community-based study. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996 Nov 12;93(23):13410–5.
262. Mazat L, Lafont S, Berr C, Debuire B, Tessier JF, Dartigues JF, et al. Prospective measurements of dehydroepiandrosterone sulfate in a cohort of elderly subjects: relationship to gender, subjective health, smoking habits, and 10-year mortality. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Jul 3;98(14):8145–50.
263. Ohlsson C, Labrie F, Barrett-Connor E, Karlsson MK, Ljunggren O, Vandenput L, et al. Low serum levels of dehydroepiandrosterone sulfate predict all-cause and cardiovascular mortality in elderly Swedish men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Sep;95(9):4406–14.
264. Enomoto M, Adachi H, Fukami A, Furuki K, Satoh A, Otsuka M, et al. Serum dehydroepiandrosterone sulfate levels predict longevity in men: 27-year follow-up

- study in a community-based cohort (Tanushimaru study). *J Am Geriatr Soc*. 2008 Jun;56(6):994–8.
265. Phillips AC, Carroll D, Gale CR, Lord JM, Arlt W, Batty GD. Cortisol, DHEA sulphate, their ratio, and all-cause and cause-specific mortality in the Vietnam Experience Study. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*. 2010 Aug;163(2):285–92.
266. Trivedi DP, Khaw KT. Dehydroepiandrosterone sulfate and mortality in elderly men and women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Sep;86(9):4171–7.
267. Tilvis RS, Kähönen M, Härkönen M. Dehydroepiandrosterone sulfate, diseases and mortality in a general aged population. *Aging Milan Italy*. 1999 Feb;11(1):30–4.
268. Cappola AR, O’Meara ES, Guo W, Bartz TM, Fried LP, Newman AB. Trajectories of dehydroepiandrosterone sulfate predict mortality in older adults: the cardiovascular health study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009 Dec;64(12):1268–74.
269. Vandenas G, De Bacquer D, Calders P, Fiers T, Kaufman J-M, Ouwens DM, et al. Endogenous oestradiol and cardiovascular disease in healthy men: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Heart Br Card Soc*. 2012 Oct;98(20):1478–82.
270. Phillips AC, Gale CR, Batty GD. Sex hormones and cause-specific mortality in the male veterans: the Vietnam Experience Study. *QJM Mon J Assoc Physicians*. 2012 Mar;105(3):241–6.
271. Aversa A, Bruzziches R, Francomano D, Rosano G, Isidori AM, Lenzi A, et al. Effects of testosterone undecanoate on cardiovascular risk factors and atherosclerosis in middle-aged men with late-onset hypogonadism and metabolic syndrome: results from a 24-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Sex Med*. 2010 Oct;7(10):3495–503.
272. Ding EL, Song Y, Malik VS, Liu S. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2006 Mar 15;295(11):1288–99.
273. Corona G, Monami M, Rastrelli G, Aversa A, Sforza A, Lenzi A, et al. Type 2 diabetes mellitus and testosterone: a meta-analysis study. *Int J Androl*. 2011 Dec;34(6 Pt 1):528–40.
274. Fukui M, Soh J, Tanaka M, Kitagawa Y, Hasegawa G, Yoshikawa T, et al. Low serum testosterone concentration in middle-aged men with type 2 diabetes. *Endocr J*. 2007 Dec;54(6):871–7.
275. Barrett-Connor E. Lower endogenous androgen levels and dyslipidemia in men with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 1992 Nov 15;117(10):807–11.
276. Barrett-Connor E, Khaw KT, Yen SS. Endogenous sex hormone levels in older adult men with diabetes mellitus. *Am J Epidemiol*. 1990 Nov;132(5):895–901.

277. Dhindsa S, Prabhakar S, Sethi M, Bandyopadhyay A, Chaudhuri A, Dandona P. Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Nov;89(11):5462–8.
278. Rhoden EL, Ribeiro EP, Teloken C, Souto CAV. Diabetes mellitus is associated with subnormal serum levels of free testosterone in men. *BJU Int.* 2005 Oct;96(6):867–70.
279. Kapoor D, Aldred H, Clark S, Channer KS, Jones TH. Clinical and biochemical assessment of hypogonadism in men with type 2 diabetes: correlations with bioavailable testosterone and visceral adiposity. *Diabetes Care.* 2007 Apr;30(4):911–7.
280. Grossmann M, Thomas MC, Panagiotopoulos S, Sharpe K, Macisaac RJ, Clarke S, et al. Low testosterone levels are common and associated with insulin resistance in men with diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 May;93(5):1834–40.
281. Ganesh HK, Vijaya Sarathi HA, George J, Shivane VK, Bandgar T, Menon PS, et al. Prevalence of hypogonadism in patients with type 2 diabetes mellitus in an Asian Indian study group. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* 2009 Oct;15(6):513–20.
282. Ghazi S, Zohdy W, Elkhayat Y, Shamloul R. Serum testosterone levels in diabetic men with and without erectile dysfunction. *Andrologia.* 2012 Dec;44(6):373–80.
283. Anderson SG, Heald A, Younger N, Bujawansa S, Narayanan RP, McCulloch A, et al. Screening for hypogonadism in diabetes 2008/9: results from the Cheshire Primary Care cohort. *Prim Care Diabetes.* 2012 Jul;6(2):143–8.
284. Rabijewski M, Papierska L, Zgliczyński W, Piątkiewicz P. The incidence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetic men in Polish population. *BioMed Res Int.* 2013;2013:767496.
285. Al Hayek AA, Khader YS, Jafal S, Khawaja N, Robert AA, Ajlouni K. Prevalence of low testosterone levels in men with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *J Fam Community Med.* 2013 Sep;20(3):179–86.
286. Al Hayek AA, Khawaja NM, Khader YS, Jaffal SK, Ajlouni KM. The prevalence of Hypogonadism among diabetic and non-diabetic men in Jordan. *J Diabetes Complications.* 2014 Apr;28(2):135–40.
287. Hernández-Mijares A, García-Malpartida K, Solá-Izquierdo E, Bañuls C, Rocha M, Gómez-Martínez MJ, et al. Testosterone levels in males with type 2 diabetes and their relationship with cardiovascular risk factors and cardiovascular disease. *J Sex Med.* 2010 May;7(5):1954–64.
288. Tibblin G, Adlerberth A, Lindstedt G, Björntorp P. The pituitary-gonadal axis and health in elderly men: a study of men born in 1913. *Diabetes.* 1996 Nov;45(11):1605–9.
289. Selvin E, Feinleib M, Zhang L, Rohrmann S, Rifai N, Nelson WG, et al. Androgens and diabetes in men: results from the Third National Health and

- Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Diabetes Care*. 2007 Feb;30(2):234–8.
290. Stellato RK, Feldman HA, Hamdy O, Horton ES, McKinlay JB. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Diabetes Care*. 2000 Apr;23(4):490–4.
291. Oh J-Y, Barrett-Connor E, Wedick NM, Wingard DL, Rancho Bernardo Study. Endogenous sex hormones and the development of type 2 diabetes in older men and women: the Rancho Bernardo study. *Diabetes Care*. 2002 Jan;25(1):55–60.
292. Lakshman KM, Bhasin S, Araujo AB. Sex hormone-binding globulin as an independent predictor of incident type 2 diabetes mellitus in men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010 May;65(5):503–9.
293. Haffner SM, Shaten J, Stern MP, Smith GD, Kuller L. Low levels of sex hormone-binding globulin and testosterone predict the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in men. MRFIT Research Group. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol*. 1996 May 1;143(9):889–97.
294. Bhasin S, Jasjua GK, Pencina M, D'Agostino R, Coviello AD, Vasani RS, et al. Sex hormone-binding globulin, but not testosterone, is associated prospectively and independently with incident metabolic syndrome in men: the framingham heart study. *Diabetes Care*. 2011 Nov;34(11):2464–70.
295. Menéndez E, Valdés S, Botas P, Delgado E, Abello N. [Glucose tolerance and plasma testosterone concentrations in men. Results of the Asturias Study]. *Endocrinol Nutr Órgano Soc Esp Endocrinol Nutr*. 2011 Jan;58(1):3–8.
296. Vikan T, Schirmer H, Njølstad I, Svartberg J. Low testosterone and sex hormone-binding globulin levels and high estradiol levels are independent predictors of type 2 diabetes in men. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*. 2010 Apr;162(4):747–54.
297. Jasuja GK, Travison TG, Davda M, Rose AJ, Zhang A, Kushnir MM, et al. Circulating Estrone Levels Are Associated Prospectively With Diabetes Risk in Men of the Framingham Heart Study. *Diabetes Care*. 2013 Sep 1;36(9):2591–6.
298. Kameda W, Daimon M, Oizumi T, Jimbu Y, Kimura M, Hirata A, et al. Association of decrease in serum dehydroepiandrosterone sulfate levels with the progression to type 2 diabetes in men of a Japanese population: the Funagata Study. *Metabolism*. 2005 May;54(5):669–76.
299. Corona G, Mannucci E, Petrone L, Ricca V, Balercia G, Mansani R, et al. Association of hypogonadism and type II diabetes in men attending an outpatient erectile dysfunction clinic. *Int J Impot Res*. 2006 Apr;18(2):190–7.
300. Tomar R, Dhindsa S, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R, Dandona P. Contrasting testosterone concentrations in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006 May;29(5):1120–2.

301. Chandel A, Dhindsa S, Topiwala S, Chaudhuri A, Dandona P. Testosterone concentration in young patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2008 Oct;31(10):2013–7.
302. Ali ST, Shaikh RN, Ashfaqsiddiqi N, Siddiqi PQ. Serum and urinary levels of pituitary--gonadal hormones in insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetic males with and without neuropathy. *Arch Androl*. 1993 Apr;30(2):117–23.
303. El Baba K, Azar ST. Low testosterone and diabetes. *Curr Diabetes Rev*. 2013 Sep;9(5):418–21.
304. Beatrice AM, Dutta D, Kumar M, Kumbenahalli Siddegowda S, Sinha A, Ray S, et al. Testosterone levels and type 2 diabetes in men: current knowledge and clinical implications. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther*. 2014;7:481–6.
305. Wang C, Jackson G, Jones TH, Matsumoto AM, Nehra A, Perelman MA, et al. Low testosterone associated with obesity and the metabolic syndrome contributes to sexual dysfunction and cardiovascular disease risk in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011 Jul;34(7):1669–75.
306. Dhindsa S, Furlanetto R, Vora M, Ghanim H, Chaudhuri A, Dandona P. Low estradiol concentrations in men with subnormal testosterone concentrations and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011 Aug;34(8):1854–9.
307. Watanobe H, Hayakawa Y. Hypothalamic interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha, but not interleukin-6, mediate the endotoxin-induced suppression of the reproductive axis in rats. *Endocrinology*. 2003 Nov;144(11):4868–75.
308. Grossmann M, Gianatti EJ, Zajac JD. Testosterone and type 2 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010 Jun;17(3):247–56.
309. Traish AM, Saad F, Guay A. The dark side of testosterone deficiency: II. Type 2 diabetes and insulin resistance. *J Androl*. 2009 Feb;30(1):23–32.
310. Stanworth RD, Jones TH. Testosterone in obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Front Horm Res*. 2009;37:74–90.
311. Dhindsa S, Miller MG, McWhirter CL, Mager DE, Ghanim H, Chaudhuri A, et al. Testosterone concentrations in diabetic and nondiabetic obese men. *Diabetes Care*. 2010 Jun;33(6):1186–92.
312. Haffner SM, Karhapää P, Mykkänen L, Laakso M. Insulin resistance, body fat distribution, and sex hormones in men. *Diabetes*. 1994 Feb;43(2):212–9.
313. Pasquali R, Casimirri F, Cantobelli S, Melchionda N, Morselli Labate AM, Fabbri R, et al. Effect of obesity and body fat distribution on sex hormones and insulin in men. *Metabolism*. 1991 Jan;40(1):101–4.
314. Seidell JC, Björntorp P, Sjöström L, Kvist H, Sannerstedt R. Visceral fat accumulation in men is positively associated with insulin, glucose, and C-peptide levels, but negatively with testosterone levels. *Metabolism*. 1990 Sep;39(9):897–901.

315. Simon D, Preziosi P, Barrett-Connor E, Roger M, Saint-Paul M, Nahoul K, et al. Interrelation between plasma testosterone and plasma insulin in healthy adult men: the Telecom Study. *Diabetologia*. 1992 Feb;35(2):173–7.
316. Guay A, Jacobson J. The relationship between testosterone levels, the metabolic syndrome (by two criteria), and insulin resistance in a population of men with organic erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2007 Jul;4(4 Pt 1):1046–55.
317. Pitteloud N, Mootha VK, Dwyer AA, Hardin M, Lee H, Eriksson K-F, et al. Relationship between testosterone levels, insulin sensitivity, and mitochondrial function in men. *Diabetes Care*. 2005 Jul;28(7):1636–42.
318. Andersson B, Mårin P, Lissner L, Vermeulen A, Björntorp P. Testosterone concentrations in women and men with NIDDM. *Diabetes Care*. 1994 May;17(5):405–11.
319. Pitteloud N, Hardin M, Dwyer AA, Valassi E, Yialamas M, Elahi D, et al. Increasing insulin resistance is associated with a decrease in Leydig cell testosterone secretion in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 May;90(5):2636–41.
320. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyysönen K, Tuomainen T-P, Valkonen V-P, et al. The metabolic syndrome and smoking in relation to hypogonadism in middle-aged men: a prospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Feb;90(2):712–9.
321. Tsai EC, Boyko EJ, Leonetti DL, Fujimoto WY. Low serum testosterone level as a predictor of increased visceral fat in Japanese-American men. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes*. 2000 Apr;24(4):485–91.
322. Goto A, Morita A, Goto M, Sasaki S, Miyachi M, Aiba N, et al. Associations of sex hormone-binding globulin and testosterone with diabetes among men and women (the Saku Diabetes study): a case control study. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11:130.
323. Dhillon WS, Chaudhri OB, Patterson M, Thompson EL, Murphy KG, Badman MK, et al. Kisspeptin-54 stimulates the hypothalamic-pituitary gonadal axis in human males. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Dec;90(12):6609–15.
324. Gibb FW, Strachan MWJ. Androgen deficiency and type 2 diabetes mellitus. *Clin Biochem*. 2014 Jul;47(10-11):940–9.
325. Costanzo PR, Suárez SM, Scaglia HE, Zylbersztein C, Litwak LE, Knoblovits P. Evaluation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in eugonadal men with type 2 diabetes mellitus. *Andrology*. 2014 Jan;2(1):117–24.
326. Grossmann M. Low testosterone in men with type 2 diabetes: significance and treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Aug;96(8):2341–53.
327. Mattack N, Devi R, Kutum T, Patgiri D. The evaluation of serum levels of testosterone in type 2 diabetic men and its relation with lipid profile. *J Clin Diagn Res JCDR*. 2015 Jan;9(1):BC04–7.

328. Boyanov MA, Boneva Z, Christov VG. Testosterone supplementation in men with type 2 diabetes, visceral obesity and partial androgen deficiency. *Aging Male Off J Int Soc Study Aging Male*. 2003 Mar;6(1):1–7.
329. Kapoor D, Goodwin E, Channer KS, Jones TH. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*. 2006 Jun;154(6):899–906.
330. Ho C-H, Jaw F-S, Wu C-C, Chen K-C, Wang C-Y, Hsieh J-T, et al. The prevalence and the risk factors of testosterone deficiency in newly diagnosed and previously known type 2 diabetic men. *J Sex Med*. 2015 Feb;12(2):389–97.
331. Brand JS, Wareham NJ, Dowsett M, Folkard E, van der Schouw YT, Luben RN, et al. Associations of endogenous testosterone and SHBG with glycated haemoglobin in middle-aged and older men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011 May;74(5):572–8.
332. Stanworth RD, Kapoor D, Channer KS, Jones TH. Statin therapy is associated with lower total but not bioavailable or free testosterone in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Apr;32(4):541–6.
333. Ozata M, Oktenli C, Bingol N, Ozdemir IC. The effects of metformin and diet on plasma testosterone and leptin levels in obese men. *Obes Res*. 2001 Nov;9(11):662–7.
334. Sridhar S, Walia R, Sachdeva N, Bhansali A. Effect of pioglitazone on testosterone in eugonadal men with type 2 diabetes mellitus: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Mar;78(3):454–9.
335. Kapoor D, Channer KS, Jones TH. Rosiglitazone increases bioactive testosterone and reduces waist circumference in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res*. 2008 Jun;5(2):135–7.
336. Kapoor D, Clarke S, Channer KS, Jones TH. Erectile dysfunction is associated with low bioactive testosterone levels and visceral adiposity in men with type 2 diabetes. *Int J Androl*. 2007 Dec;30(6):500–7.
337. Vickers MA, Satyanarayana R. Phosphodiesterase type 5 inhibitors for the treatment of erectile dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Int J Impot Res*. 2002 Dec;14(6):466–71.
338. Seftel AD. Testosterone regulates PDE5 expression and in vivo responsiveness to tadalafil in rat corpus cavernosum. *J Urol*. 2005 Aug;174(2):657–8.
339. Kalinchenko SY, Kozlov GI, Gontcharov NP, Katsiya GV. Oral testosterone undecanoate reverses erectile dysfunction associated with diabetes mellitus in patients failing on sildenafil citrate therapy alone. *Aging Male Off J Int Soc Study Aging Male*. 2003 Jun;6(2):94–9.

340. Dandona P, Dhindsa S, Chaudhuri A, Bhatia V, Topiwala S, Mohanty P. Hypogonadotrophic hypogonadism in type 2 diabetes, obesity and the metabolic syndrome. *Curr Mol Med*. 2008 Dec;8(8):816–28.
341. Dhindsa S, Bhatia V, Dhindsa G, Chaudhuri A, Gollapudi GM, Dandona P. The effects of hypogonadism on body composition and bone mineral density in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2007 Jul;30(7):1860–1.
342. Bhatia V, Chaudhuri A, Tomar R, Dhindsa S, Ghanim H, Dandona P. Low testosterone and high C-reactive protein concentrations predict low hematocrit in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006 Oct;29(10):2289–94.
343. Grossmann M, Panagiotopolous S, Sharpe K, MacIsaac RJ, Clarke S, Zajac JD, et al. Low testosterone and anaemia in men with type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009 Apr;70(4):547–53.
344. Fukui M, Tanaka M, Hasegawa G, Yoshikawa T, Nakamura N. Association between serum bioavailable testosterone concentration and the ratio of glycated albumin to glycated hemoglobin in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2008 Mar;31(3):397–401.
345. Orwoll ES, Klein RF. Osteoporosis in men. *Endocr Rev*. 1995 Feb;16(1):87–116.
346. Jackson JA, Riggs MW, Spiekerman AM. Testosterone deficiency as a risk factor for hip fractures in men: a case-control study. *Am J Med Sci*. 1992 Jul;304(1):4–8.
347. Vasilkova O, Mokhort T, Sanec I, Sharshakova T, Hayashida N, Takamura N. Testosterone is an independent determinant of bone mineral density in men with type 2 diabetes mellitus. *Clin Chem Lab Med CCLM FESCC*. 2011 Jan;49(1):99–103.
348. Khosla S, Melton LJ, Atkinson EJ, O’Fallon WM, Klee GG, Riggs BL. Relationship of serum sex steroid levels and bone turnover markers with bone mineral density in men and women: a key role for bioavailable estrogen. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Jul;83(7):2266–74.
349. Malkin CJ, Pugh PJ, Jones RD, Jones TH, Channer KS. Testosterone as a protective factor against atherosclerosis--immunomodulation and influence upon plaque development and stability. *J Endocrinol*. 2003 Sep;178(3):373–80.
350. Corrales JJ, Almeida M, Burgo R, Mories MT, Miralles JM, Orfao A. Androgen-replacement therapy depresses the ex vivo production of inflammatory cytokines by circulating antigen-presenting cells in aging type-2 diabetic men with partial androgen deficiency. *J Endocrinol*. 2006 Jun;189(3):595–604.
351. Corrales JJ, Almeida M, Cordero M, Martín-Martín L, Méndez C, Miralles JM, et al. Enhanced immunological response by dendritic cells in male hypogonadism: IMMUNOENHANCING IN MALE HYPOGONADISM. *Eur J Clin Invest*. 2012 Nov;42(11):1205–12.

352. Corrales JJ, Almeida M, Martín-Martín L, Miralles JM, Orfao A. Testosterone replacement therapy in hypogonadal men is associated with increased expression of LAMP-2 (CD107b) by circulating monocytes and dendritic cells. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014 Apr;80(4):577–84.
353. Fogari R, Preti P, Zoppi A, Fogari E, Rinaldi A, Corradi L, et al. Serum testosterone levels and arterial blood pressure in the elderly. *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens*. 2005 Aug;28(8):625–30.
354. Fukui M, Kitagawa Y, Nakamura N, Kadono M, Mogami S, Hirata C, et al. Association between serum testosterone concentration and carotid atherosclerosis in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003 Jun;26(6):1869–73.
355. Fukui M, Ose H, Kitagawa Y, Yamazaki M, Hasegawa G, Yoshikawa T, et al. Relationship between low serum endogenous androgen concentrations and arterial stiffness in men with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2007 Sep;56(9):1167–73.
356. Fukui M, Kitagawa Y, Nakamura N, Kadono M, Yoshida M, Hirata C, et al. Serum dehydroepiandrosterone sulfate concentration and carotid atherosclerosis in men with type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2005 Aug;181(2):339–44.
357. Fukui M, Kitagawa Y, Kamiuchi K, Hasegawa G, Yoshikawa T, Nakamura N. Association between serum estradiol concentrations and carotid atherosclerosis in men with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2008 Feb;57(2):285–9.
358. Muraleedharan V, Marsh H, Kapoor D, Channer KS, Jones TH. Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*. 2013 Dec;169(6):725–33.
359. Ponikowska B, Jankowska EA, Maj J, Wegrzynowska-Teodorczyk K, Biel B, Reczuch K, et al. Gonadal and adrenal androgen deficiencies as independent predictors of increased cardiovascular mortality in men with type II diabetes mellitus and stable coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2010 Sep 3;143(3):343–8.
360. Haffner SM, Moss SE, Klein BE, Klein R. Sex hormones and DHEA-SO4 in relation to ischemic heart disease mortality in diabetic subjects. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*. 1996 Oct;19(10):1045–50.
361. Kapoor D, Clarke S, Stanworth R, Channer KS, Jones TH. The effect of testosterone replacement therapy on adipocytokines and C-reactive protein in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*. 2007 May;156(5):595–602.
362. Jones TH, Arver S, Behre HM, Buvat J, Meuleman E, Moncada I, et al. Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study). *Diabetes Care*. 2011 Apr;34(4):828–37.
363. Cornoldi A, Caminiti G, Marazzi G, Vitale C, Patrizi R, Volterrani M, et al. Effects of chronic testosterone administration on myocardial ischemia, lipid

- metabolism and insulin resistance in elderly male diabetic patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2010 Jun;142(1):50–5.
364. Haider A, Yassin A, Doros G, Saad F. Effects of long-term testosterone therapy on patients with “diabesity”: results of observational studies of pooled analyses in obese hypogonadal men with type 2 diabetes. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:683515.
 365. Hackett G, Cole N, Bhartia M, Kennedy D, Raju J, Wilkinson P. Testosterone replacement therapy with long-acting testosterone undecanoate improves sexual function and quality-of-life parameters vs. placebo in a population of men with type 2 diabetes. *J Sex Med.* 2013 Jun;10(6):1612–27.
 366. Hackett G, Cole N, Bhartia M, Kennedy D, Raju J, Wilkinson P, et al. The response to testosterone undecanoate in men with type 2 diabetes is dependent on achieving threshold serum levels (the BLAST study). *Int J Clin Pract.* 2014 Feb;68(2):203–15.
 367. Hackett G, Cole N, Bhartia M, Kennedy D, Raju J, Wilkinson P, et al. Testosterone replacement therapy improves metabolic parameters in hypogonadal men with type 2 diabetes but not in men with coexisting depression: the BLAST study. *J Sex Med.* 2014 Mar;11(3):840–56.
 368. Janjgava S, Zerekidze T, Uchava L, Giorgadze E, Asatiani K. Influence of testosterone replacement therapy on metabolic disorders in male patients with type 2 diabetes mellitus and androgen deficiency. *Eur J Med Res.* 2014;19:56.
 369. Cai X, Tian Y, Wu T, Cao C-X, Li H, Wang K-J. Metabolic effects of testosterone replacement therapy on hypogonadal men with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Asian J Androl.* 2014 Feb;16(1):146–52.
 370. Corrales Hernández JJ, Burgo López RM, Mories Álvarez MT, Fraile A, Almeida M, Orfao A, Miralles García JM. Efectos de la terapia sustitutiva androgénica en pacientes andropáusicos con Diabetes Mellitus de tipo 2. *Endocrinol Nutr.* 2004;51:3–4.
 371. Burgo López RM, González Berrocal B, Almeida M, Alberca I, Miralles García JM, González Buitrago JM, Orfao A, Corrales Hernández JJ. Efectos del tratamiento sustitutivo con testosterona sobre factores de riesgo cardiovasculares no clásicos en pacientes andropáusicos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). *Endocrinol Nutr.* 2005;52:98.
 372. Lee C-H, Kuo S-W, Hung Y-J, Hsieh C-H, He C-T, Yang T-C, et al. The effect of testosterone supplement on insulin sensitivity, glucose effectiveness, and acute insulin response after glucose load in male type 2 diabetics. *Endocr Res.* 2005;31(2):139–48.
 373. Gopal RA, Bothra N, Acharya SV, Ganesh HK, Bandgar TR, Menon PS, et al. Treatment of hypogonadism with testosterone in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* 2010 Aug;16(4):570–6.

374. Gianatti EJ, Dupuis P, Hoermann R, Strauss BJ, Wentworth JM, Zajac JD, et al. Effect of testosterone treatment on glucose metabolism in men with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2014 Aug;37(8):2098–107.
375. Gianatti EJ, Dupuis P, Hoermann R, Zajac JD, Grossmann M. Effect of testosterone treatment on constitutional and sexual symptoms in men with type 2 diabetes in a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Oct;99(10):3821–8.
376. Biswas M, Hampton D, Newcombe RG, Rees DA. Total and free testosterone concentrations are strongly influenced by age and central obesity in men with type 1 and type 2 diabetes but correlate weakly with symptoms of androgen deficiency and diabetes-related quality of life. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 May;76(5):665–73.
377. Dimitriadis F, Sofikitis N. Effect of testosterone replacement treatment on constitutional and sexual symptoms in type 2 diabetic men: need for rules. *Asian J Androl*. 2015 Apr;17(2):217–8.
378. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1997 Jul;20(7):1183–97.
379. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Jul;32(7):1327–34.
380. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010 Jan;33 Suppl 1:S62–9.
381. Salas-Salvadó J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B, Grupo Colaborativo de la SEEDO. [SEEDO 2007 Consensus for the evaluation of overweight and obesity and the establishment of therapeutic intervention criteria]. *Med Clínica*. 2007 Feb 10;128(5):184–96; quiz 1 p following 200.
382. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002 Dec 17;106(25):3143–421.
383. JMillán J, Pintó X, Muñoz A, et al. Cocientes lipoproteicos: significado fisiológico y utilidad clínica de los índices aterogénicos en prevención cardiovascular. *Clin Invest Arter*. 2010;22 (1):25–32.
384. Harman SM. Testosterone in older men after the Institute of Medicine Report: where do we go from here? *Climacteric J Int Menopause Soc*. 2005 Jun;8(2):124–35.
385. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, et al. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Jun;91(6):1995–2010.

386. Nieschlag E, Behre HM, Bouchard P, Corrales JJ, Jones TH, Stalla GK, et al. Testosterone replacement therapy: current trends and future directions. *Hum Reprod Update*. 2004 Oct;10(5):409–19.
387. Tripathy D, Dhindsa S, Garg R, Khaishagi A, Syed T, Dandona P. Hypogonadotropic Hypogonadism in Erectile Dysfunction Associated with Type 2 Diabetes Mellitus: A Common Defect? *Metab Syndr Relat Disord*. 2003 Mar;1(1):75–80.
388. Russell SH, Small CJ, Stanley SA, Franks S, Ghatei MA, Bloom SR. The in vitro role of tumour necrosis factor-alpha and interleukin-6 in the hypothalamic-pituitary gonadal axis. *J Neuroendocrinol*. 2001 Mar;13(3):296–301.
389. Muller M, den Tonkelaar I, Thijssen JHH, Grobbee DE, van der Schouw YT. Endogenous sex hormones in men aged 40-80 years. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*. 2003 Dec;149(6):583–9.
390. Trummer H, Habermann H, Haas J, Pummer K. The impact of cigarette smoking on human semen parameters and hormones. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2002 Jun;17(6):1554–9.
391. Field AE, Colditz GA, Willett WC, Longcope C, McKinlay JB. The relation of smoking, age, relative weight, and dietary intake to serum adrenal steroids, sex hormones, and sex hormone-binding globulin in middle-aged men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994 Nov;79(5):1310–6.
392. Wang W, Yang X, Liang J, Liao M, Zhang H, Qin X, et al. Cigarette smoking has a positive and independent effect on testosterone levels. *Horm Athens Greece*. 2013 Dec;12(4):567–77.
393. Kapoor D, Jones TH. Smoking and hormones in health and endocrine disorders. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*. 2005 Apr;152(4):491–9.
394. English KM, Pugh PJ, Parry H, Scutt NE, Channer KS, Jones TH. Effect of cigarette smoking on levels of bioavailable testosterone in healthy men. *Clin Sci Lond Engl* 1979. 2001 Jun;100(6):661–5.
395. Barrett-Connor E, Khaw KT. Cigarette smoking and increased endogenous estrogen levels in men. *Am J Epidemiol*. 1987 Aug;126(2):187–92.
396. Halmenschlager G, Rossetto S, Lara GM, Rhoden EL. Evaluation of the effects of cigarette smoking on testosterone levels in adult men. *J Sex Med*. 2009 Jun;6(6):1763–72.
397. Shaarawy M, Mahmoud KZ. Endocrine profile and semen characteristics in male smokers. *Fertil Steril*. 1982 Aug;38(2):255–7.
398. Svartberg J, Jorde R. Endogenous testosterone levels and smoking in men. The fifth Tromsø study. *Int J Androl*. 2007 Jun;30(3):137–43.
399. Emanuele MA, Emanuele N. Alcohol and the male reproductive system. *Alcohol Res Health J Natl Inst Alcohol Abuse Alcohol*. 2001;25(4):282–7.

400. Hart RJ, Doherty DA, McLachlan RI, Walls ML, Keelan JA, Dickinson JE, et al. Testicular function in a birth cohort of young men. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2015 Sep 25;
401. Hofstra J, Loves S, van Wageningen B, Ruinemans-Koerts J, Jansen I, de Boer H. High prevalence of hypogonadotropic hypogonadism in men referred for obesity treatment. *Neth J Med*. 2008 Mar;66(3):103–9.
402. Svartberg J, Jenssen T, Sundsfjord J, Jorde R. The associations of endogenous testosterone and sex hormone-binding globulin with glycosylated hemoglobin levels, in community dwelling men. The Tromsø Study. *Diabetes Metab*. 2004 Feb;30(1):29–34.
403. Rajala UM, Keinänen-Kiukaanniemi SM, Hirsso PK, Jokelainen JJ, Laakso MA, Hiltunen LA, et al. Associations of total testosterone and sex hormone-binding globulin levels with insulin sensitivity in middle-aged Finnish men. *Diabetes Care*. 2007 Apr;30(4):e13.
404. Birkeland KI, Hanssen KF, Torjesen PA, Vaaler S. Level of sex hormone-binding globulin is positively correlated with insulin sensitivity in men with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993 Feb;76(2):275–8.
405. Nestler JE. Sex hormone-binding globulin: a marker for hyperinsulinemia and/or insulin resistance? *J Clin Endocrinol Metab*. 1993 Feb;76(2):273–4.
406. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*. 2004 Jun;27(6):1487–95.
407. Phillips GB, Jing TY, Resnick LM, Barbagallo M, Laragh JH, Sealey JE. Sex hormones and hemostatic risk factors for coronary heart disease in men with hypertension. *J Hypertens*. 1993 Jul;11(7):699–702.
408. Phillips GB, Jing T, Heymsfield SB. Relationships in men of sex hormones, insulin, adiposity, and risk factors for myocardial infarction. *Metabolism*. 2003 Jun;52(6):784–90.
409. Khaw KT, Barrett-Connor E. Blood pressure and endogenous testosterone in men: an inverse relationship. *J Hypertens*. 1988 Apr;6(4):329–32.
410. Orshal JM, Khalil RA. Gender, sex hormones, and vascular tone. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004 Feb;286(2):R233–49.
411. Hall J, Jones RD, Jones TH, Channer KS, Peers C. Selective inhibition of L-type Ca²⁺ channels in A7r5 cells by physiological levels of testosterone. *Endocrinology*. 2006 Jun;147(6):2675–80.
412. Webb CM, McNeill JG, Hayward CS, de Zeigler D, Collins P. Effects of testosterone on coronary vasomotor regulation in men with coronary heart disease. *Circulation*. 1999 Oct 19;100(16):1690–6.

413. Stanworth RD, Kapoor D, Channer KS, Jones TH. Dyslipidaemia is associated with testosterone, oestradiol and androgen receptor CAG repeat polymorphism in men with type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011 May;74(5):624–30.
414. Corona G, Mannucci E, Petrone L, Balercia G, Paggi F, Fisher AD, et al. NCEP-ATPIII-defined metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and prevalence of hypogonadism in male patients with sexual dysfunction. *J Sex Med*. 2007 Jul;4(4 Pt 1):1038–45.
415. Corona G, Boddi V, Balercia G, Rastrelli G, De Vita G, Sforza A, et al. The effect of statin therapy on testosterone levels in subjects consulting for erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2010 Apr;7(4 Pt 1):1547–56.
416. Santini SA, Carrozza C, Lulli P, Zuppi C, CarloTonolo G, Musumeci S. Atorvastatin treatment does not affect gonadal and adrenal hormones in type 2 diabetes patients with mild to moderate hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*. 2003;10(3):160–4.
417. Dobs AS, Miller S, Neri G, Weiss S, Tate AC, Shapiro DR, et al. Effects of simvastatin and pravastatin on gonadal function in male hypercholesterolemic patients. *Metabolism*. 2000 Jan;49(1):115–21.
418. Hall SA, Page ST, Travison TG, Montgomery RB, Link CL, McKinlay JB. Do statins affect androgen levels in men? Results from the Boston area community health survey. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2007 Aug;16(8):1587–94.
419. Böhm M, Herrmann W, Wassmann S, Laufs U, Nickenig G. Does statin therapy influence steroid hormone synthesis? *Z Für Kardiologie*. 2004 Jan;93(1):43–8.
420. Dobs AS, Schrott H, Davidson MH, Bays H, Stein EA, Kush D, et al. Effects of high-dose simvastatin on adrenal and gonadal steroidogenesis in men with hypercholesterolemia. *Metabolism*. 2000 Sep;49(9):1234–8.
421. Hyyppä MT, Kronholm E, Virtanen A, Leino A, Jula A. Does simvastatin affect mood and steroid hormone levels in hypercholesterolemic men? A randomized double-blind trial. *Psychoneuroendocrinology*. 2003 Feb;28(2):181–94.
422. Palmer BF. Outcomes associated with hypogonadism in men with chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2004 Oct;11(4):342–7.
423. Carrero JJ, Qureshi AR, Nakashima A, Arver S, Parini P, Lindholm B, et al. Prevalence and clinical implications of testosterone deficiency in men with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2011 Jan;26(1):184–90.
424. Carrero JJ, Qureshi AR, Parini P, Arver S, Lindholm B, Bárány P, et al. Low serum testosterone increases mortality risk among male dialysis patients. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2009 Mar;20(3):613–20.

425. Haring R, Nauck M, Völzke H, Endlich K, Lendeckel U, Friedrich N, et al. Low serum testosterone is associated with increased mortality in men with stage 3 or greater nephropathy. *Am J Nephrol*. 2011;33(3):209–17.
426. Gungor O, Kircelli F, Carrero JJ, Asci G, Toz H, Tatar E, et al. Endogenous testosterone and mortality in male hemodialysis patients: is it the result of aging? *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2010 Nov;5(11):2018–23.
427. Khurana KK, Navaneethan SD, Arrigain S, Schold JD, Nally JV, Shoskes DA. Serum testosterone levels and mortality in men with CKD stages 3-4. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2014 Sep;64(3):367–74.
428. Dhindsa S, Reddy A, Sukhmoy Karam J, Bilkis S, Chaurasia A, Mehta A, et al. Prevalence of subnormal testosterone concentrations in men with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*. 2015 Sep;173(3):359–66.
429. Kim S, Kwon H, Park J-H, Cho B, Kim D, Oh S-W, et al. A low level of serum total testosterone is independently associated with nonalcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol*. 2012;12:69.
430. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nagata C, Takeda J, Sarui H, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease. *World J Gastroenterol WJG*. 2007 Mar 14;13(10):1579–84.
431. Fukuda T, Hamaguchi M, Kojima T, Hashimoto Y, Ohbora A, Kato T, et al. The impact of non-alcoholic fatty liver disease on incident type 2 diabetes mellitus in non-overweight individuals. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2015 Jul 14;
432. Haider A, Gooren LJG, Padungtod P, Saad F. Improvement of the metabolic syndrome and of non-alcoholic liver steatosis upon treatment of hypogonadal elderly men with parenteral testosterone undecanoate. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc*. 2010 Mar;118(3):167–71.
433. Shin JY, Kim S-K, Lee MY, Kim HS, Ye BI, Shin YG, et al. Serum sex hormone-binding globulin levels are independently associated with nonalcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011 Oct;94(1):156–62.
434. Kharb S, Garg MK, Puri P, Brar KS, Pandit A, Srivastava S. Assessment of thyroid and gonadal function in liver diseases. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015 Feb;19(1):89–94.
435. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol*. 2006;6:33.
436. Kelly DM, Nettleship JE, Akhtar S, Muraleedharan V, Sellers DJ, Brooke JC, et al. Testosterone suppresses the expression of regulatory enzymes of fatty acid synthesis and protects against hepatic steatosis in cholesterol-fed androgen deficient mice. *Life Sci*. 2014 Jul 30;109(2):95–103.

437. Thomas MC, MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Power D, Jerums G. Unrecognized anemia in patients with diabetes: a cross-sectional survey. *Diabetes Care*. 2003 Apr;26(4):1164–9.
438. Rastrelli G, Corona G, Vignozzi L, Maseroli E, Silverii A, Monami M, et al. Serum PSA as a predictor of testosterone deficiency. *J Sex Med*. 2013 Oct;10(10):2518–28.
439. Werny DM, Saraiya M, Gregg EW. Prostate-specific antigen values in diabetic and nondiabetic US men, 2001–2002. *Am J Epidemiol*. 2006 Nov 15;164(10):978–83.
440. Dhindsa S, Upadhyay M, Viswanathan P, Howard S, Chaudhuri A, Dandona P. Relationship of prostate-specific antigen to age and testosterone in men with type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2008 Nov;14(8):1000–5.
441. Inoue M, Iwasaki M, Otani T, Sasazuki S, Noda M, Tsugane S. Diabetes mellitus and the risk of cancer: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Arch Intern Med*. 2006 Sep 25;166(17):1871–7.
442. Xu H, Jiang H, Ding G, Zhang H, Zhang L, Mao S, et al. Diabetes mellitus and prostate cancer risk of different grade or stage: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013 Mar;99(3):241–9.
443. Burney BO, Hayes TG, Smiechowska J, Cardwell G, Papusha V, Bhargava P, et al. Low testosterone levels and increased inflammatory markers in patients with cancer and relationship with cachexia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 May;97(5):E700–9.
444. Fleishman SB, Khan H, Homel P, Suhail MF, Strelbel-Amrhein R, Mohammad F, et al. Testosterone levels and quality of life in diverse male patients with cancers unrelated to androgens. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010 Dec 1;28(34):5054–60.
445. Martinez-Jabaloyas JM. [Hypogonadism. Global epidemiology and transversal relationships]. *Arch Esp Urol*. 2013 Sep;66(7):632–8.
446. Roglio I, Giatti S, Pesaresi M, Bianchi R, Cavaletti G, Lauria G, et al. Neuroactive steroids and peripheral neuropathy. *Brain Res Rev*. 2008 Mar;57(2):460–9.
447. Farias JM, Tinetti M, Khoury M, Umpierrez GE. Low Testosterone Concentration and Atherosclerotic Disease Markers in Male Patients With Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Dec;99(12):4698–703.
448. Tivesten Å, Vandenput L, Carlzon D, Nilsson M, Karlsson MK, Ljunggren Ö, et al. Dehydroepiandrosterone and its sulfate predict the 5-year risk of coronary heart disease events in elderly men. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Oct 28;64(17):1801–10.

449. Barrett-Connor E, Khaw KT, Yen SS. A prospective study of dehydroepiandrosterone sulfate, mortality, and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 1986 Dec 11;315(24):1519–24.
450. Vermeulen A. Dehydroepiandrosterone sulfate and aging. *Ann N Y Acad Sci.* 1995 Dec 29;774:121–7.
451. Ohlsson C, Vandenput L, Tivesten A. DHEA and mortality: what is the nature of the association? *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015 Jan;145:248–53.
452. Martínez-Castelao A, Górriz JL, Bover J, Segura-de la Morena J, Cebollada J, Escalada J, et al. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Endocrinol Nutr.* 2014 Nov;61(9):e25–43.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Relación entre hipogonadismo y síndrome metabólico.....	27
Figura 2. Ciclo hipogonadismo-obesidad-citocina.....	28
Figura 3. Cuestionario ADAM.....	33
Figura 4. Cuestionario ADAM modificado por Corrales <i>et al.</i>	34
Figura 5. Fórmula de Vermeulen.....	40
Figura 6. Regulación sistema kisspeptina.....	53
Figura 7. Distribución de los pacientes por décadas	83
Figura 8. Distribución de los pacientes según el tiempo de evolución de la diabetes.....	84
Figura 9. Distribución de los pacientes según hábitos tóxicos.....	84
Figura 10. Distribución de los pacientes según su tratamiento hipoglucemiante.....	85
Figura 11. Proporción de pacientes que reciben IECA o ARA 2 y estatinas.....	85
Figura 12. Distribución de los pacientes según IMC (SEEDO).....	87
Figura 13. Distribución de los pacientes según el grado de control glucémico	89
Figura 14. Distribución de los pacientes según la presencia de retinopatía y de nefropatía albuminúrica.....	89
Figura 15. Distribución de los pacientes según la tasa de filtrado glomerular estimada.....	90
Figura 16. Correlación de la TT por RIA y la TLc por RIA.....	96
Figura 17. Correlación de la TT por RIA y la TB por RIA.....	97
Figura 18. Correlación de la TT por RIA y la TL medida por RIA	97
Figura 19. Correlación de la TLc y la TL medida por RIA.....	98
Figura 20. Correlación de la TT y la TLc por QL.....	99
Figura 21. Correlación de la TT y la TB por QL.....	100
Figura 22. Correlación de la TT medida por RIA y por QL	100
Figura 23. Correlación de la TLc medida por RIA y por QL.....	101

Figura 24. Niveles de TT por QL en función del control glucémico (HbA1c \leq 7,5 %)	112
Figura 25. Circunferencia de cintura según niveles de TLc y TB por QL	122
Figura 26. TFGe según niveles de TLc y TB (dos determinaciones y clínica compatible)	122
Figura 27. Hemoglobina según niveles de TLc y TB (dos determinaciones y clínica compatible)	122
Figura 28. Proporción de pacientes con tratamiento psiquiátrico según tengan o no déficit androgénico (TT \leq 3 ng/ml por RIA)	131
Figura 29. Proporción de pacientes con hipotestosteronemia (TT \leq 3 ng/ml) según reciban o no tratamiento psiquiátrico	131
Figura 30. Proporción de pacientes con diagnóstico de hipertrigliceridemia según tengan o no criterio bioquímico de hipogonadismo (TT \leq 3 ng/ml)	132
Figura 31. Proporción de pacientes con hipotestosteronemia (TT \leq 3 ng/ml) según tengan o no diagnóstico de hipertrigliceridemia	132
Figura 32. Proporción de pacientes con TFGe $<$ 60 ml/min/1,73 m ² según tengan o no criterio bioquímico de hipogonadismo (TT \leq 3 ng/ml)	133
Figura 33. Proporción de pacientes con déficit androgénico (TT \leq 3 ng/ml) según tengan la TFGe mayor o menor de 60 ml/min/1,73 m ²	133
Figura 34. Proporción de pacientes con alteración de pruebas de función hepática según tengan o no deficiencia androgénica (TT \leq 3 ng/ml)	134
Figura 35. Proporción de pacientes con deficiencia androgénica (TT \leq 3 ng/ml) según tengan o no alteración de pruebas de función hepática	134
Figura 36. Proporción de pacientes con obesidad en los grupos con y sin déficit androgénico	137
Figura 37. Proporción de pacientes con déficit androgénico (TT \leq 3 ng/ml) en los grupos con y sin obesidad	138
Figura 38. Proporción de pacientes con HTA en los grupos con y sin déficit androgénico (TT \leq 3 ng/ml)	138

Figura 39. Proporción de pacientes con déficit androgénico ($TT \leq 3$ ng/ml) en los grupos con y sin HTA	139
Figura 40. Proporción de pacientes con dislipemia en los grupos con y sin déficit androgénico ($TT \leq 3$ ng/ml).....	139
Figura 41. Proporción de pacientes con $TT \leq 3$ ng/ml en los grupos con y sin dislipemia.....	140
Figura 42. Proporción de pacientes con $HbA1c > 7\%$ en los grupos con y sin deficiencia androgénica ($TT \leq 3$ ng/ml).....	140
Figura 43. Proporción de pacientes con deficiencia androgénica ($TT \leq 3$ ng/ml) según mostrasen valores de $HbA1c \leq 7\%$	141
Figura 44. Correlación de la edad con la testosterona total por RIA.....	156
Figura 45. Correlación de la edad con la TL calculada por RIA.....	156
Figura 46. Correlación entre la testosterona total por QL y el IMC.....	157
Figura 47. Correlación entre la testosterona total por QL y el perímetro de cintura.....	157
Figura 48. Correlación de la testosterona total por RIA con la glucemia.....	158
Figura 49. Correlación de la testosterona total por RIA con la TFGe.....	158
Figura 50. Correlación de la testosterona total por QL con los triglicéridos.....	159
Figura 51. Correlación de la hemoglobina con la TB por RIA.....	160
Figura 52. Correlación de la edad con la SHBG por RIA.....	162
Figura 53. Correlación del IMC con la SHBG por RIA.....	163
Figura 54. Concentraciones de TT, TLc y TB por RIA en función de la edad.....	165
Figura 55. Niveles de testosterona total por QL en función del IMC.....	167
Figura 56. Distribución del peso, del IMC, la CC, la MG (%), la MM (%) y la MG (kg) según terciles de TT por QL.....	170
Figura 57. Estudio comparativo del porcentaje de pacientes fallecidos según presentasen o no hipogonadismo ($TT \leq 3,4$ ng/ml y clínica compatible).....	174
Figura 58. Estudio comparativo del porcentaje de pacientes fallecidos según presentasen o no hipogonadismo ($TT \leq 3$ ng/ml y clínica compatible).....	175

Figura 59. Estudio comparativo del porcentaje de pacientes fallecidos según presentasen o no hipogonadismo (TT \leq 2,3 ng/ml y clínica compatible).....	175
Figura 60. Estudio comparativo del porcentaje de pacientes fallecidos según presentasen o no TL calculada < 6 ng/dl (dos determinaciones y clínica)	176
Figura 61. Curvas de supervivencia (Kaplan Meier) en hipogonadismo (TT \leq 2,3 ng/ml) y eugonadismo.....	179
Figura 62. Curvas de supervivencia (Kaplan Meier) en hipogonadismo (TT \leq 3 ng/ml) y eugonadismo.....	180
Figura 63. Curvas de supervivencia (Kaplan Meier) en hipogonadismo (TT \leq 3,4 ng/ml) y eugonadismo.....	181
Figura 64. Curvas de supervivencia (Kaplan Meier) en varones con TL calculada < 6 ng/dl (dos determinaciones y cuestionario patológico) y eugonadismo.....	183
Figura 65. Curvas de supervivencia (Kaplan Meier) en varones con DHEAS < 55 μ g/dl y con niveles superiores.....	184
Figura 66. Curvas de supervivencia (Kaplan Meier) en varones con prolactina > 7,44 ng/ml y con niveles inferiores.....	185
Figura 67. Curvas de supervivencia (Kaplan Meier) en varones con estradiol \leq 5 pg/ml y con niveles superiores.....	186

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Contribución de testículos, suprarrenales y tejidos periféricos a los esteroides sexuales.....	12
Tabla 2. Causas de hipogonadismo primario.....	17
Tabla 3. Causas de hipogonadismo secundario.....	18
Tabla 4. Factores que pueden modificar las concentraciones de SHBG.....	39
Tabla 5. Condiciones en las que se recomienda screening de hipogonadismo.....	45
Tabla 6. Clasificación de IMC según la SEEDO	74
Tabla 7. Estadios de insuficiencia renal de la NKD	77
Tabla 8. Distribución de los pacientes según el tipo de estatina empleado	86
Tabla 9. Características antropométricas de la muestra.....	86
Tabla 10. Características analíticas de la muestra.....	87
Tabla 11. Análisis descriptivo de las variables cuantitativas en función del resultado del cuestionario	91
Tabla 12. Análisis descriptivo de las hormonas determinadas por RIA según el resultado del cuestionario.....	93
Tabla 13. Análisis descriptivo de las hormonas determinadas por QL según el resultado del cuestionario.....	94
Tabla 14. Estudio descriptivo de las hormonas medidas por RIA.....	95
Tabla 15. Estudio descriptivo de las hormonas medidas por QL.....	98
Tabla 16. Proporción de pacientes con hipogonadismo según diferentes criterios.....	101
Tabla 17. Proporción de pacientes con hipogonadismo considerando dos determinaciones hormonales, una por RIA y otra por QL.....	102
Tabla 18. Comparación de la media y la mediana de FSH y LH entre pacientes con y sin deficiencia androgénica.....	103
Tabla 19. Comparación del porcentaje de pacientes con FSH y LH elevadas y FSH y LH descendidas o inapropiadamente normales entre pacientes con y sin déficit androgénica.....	104

Tabla 20. Niveles de testosterona por RIA según diversas variables clínicas y antropométricas.....	106
Tabla 21. Niveles de testosterona por RIA según diversas variables analíticas.....	107
Tabla 22. Estudio comparativo de TT, SHBG, LH y estradiol por RIA según $IMC \leq o > 27 \text{ kg/m}^2$	109
Tabla 23. Niveles de testosterona por QL según diversas variables clínicas y antropométricas.....	109
Tabla 24. Niveles de testosterona por QL según diversas variables analíticas.....	110
Tabla 25. LH y prolactina en función de la existencia de anemia.....	112
Tabla 26. Niveles de SHBG y estradiol por RIA según diversas variables clínicas y antropométricas.....	113
Tabla 27. Niveles de SHBG y estradiol por RIA según diversas variables analíticas.....	115
Tabla 28. Niveles de SHBG y estradiol por QL según diversas variables clínicas y antropométricas.....	116
Tabla 29. Niveles de SHBG y estradiol por QL según diversas variables analíticas.....	118
Tabla 30. LH y prolactina por QL en función de la obesidad.....	119
Tabla 31. Media y desviación estándar de diversas variables en función de si los pacientes presentaban o no hipogonadismo.....	120
Tabla 32. Niveles de TT, TLc y TB por RIA según la existencia de complicaciones crónicas de la diabetes.....	123
Tabla 33. Niveles de SHBG y estradiol por RIA según la existencia de complicaciones crónicas de la diabetes.....	124
Tabla 34. Niveles de TT, TLc y TB por QL según la existencia de complicaciones crónicas de la diabetes.....	125
Tabla 35. Niveles de SHBG y estradiol por QL según la existencia de complicaciones crónicas de la diabetes.....	125

Tabla 36. FSH y LH según la existencia de macroangiopatía.....	127
Tabla 37. FSH, LH y TLd según la presencia de cardiopatía isquémica.....	127
Tabla 38. Estudio de la prevalencia de diversas variables clínicas, antropométricas y terapéuticas en función de la presencia o ausencia de deficiencia androgénica definida como $TT \leq 3$ ng/ml por RIA.....	128
Tabla 39. Estudio de la prevalencia de diversas variables analíticas en función de la presencia o ausencia de deficiencia androgénica definida como $TT \leq 3$ ng/ml por RIA.....	129
Tabla 40. Estudio de la prevalencia de diversas variables clínicas, antropométricas y terapéuticas en función de la presencia o ausencia de déficit androgénico definido como $TT \leq 3$ ng/ml por QL.....	135
Tabla 41. Estudio de diversas variables analíticas en función de la presencia o ausencia de déficit androgénico definido como $TT \leq 3$ ng/ml por QL.....	136
Tabla 42. Prevalencia de diversas variables clínicas, antropométricas y terapéuticas en función de la presencia o ausencia de hipogonadismo definido como dos determinaciones de $TT \leq 3$ ng/ml y clínica de hipogonadismo.....	142
Tabla 43. Prevalencia de diversas variables analíticas en función de la presencia o ausencia de hipogonadismo definido como dos determinaciones de $TT \leq 3$ ng/ml y clínica de hipogonadismo.....	143
Tabla 44. Prevalencia de diversas variables en función de la presencia de déficit androgénico ($TT \leq 3,4$ ng/ml) por RIA, por QL o por ambos métodos, con y sin cuestionario compatible.....	145
Tabla 45. Prevalencia de diversas variables en función de la presencia de déficit androgénico ($TT \leq 2,3$ ng/ml) por RIA, por QL o por ambos métodos, con y sin cuestionario compatible.....	146
Tabla 46. Frecuencia de complicaciones crónicas según niveles de $TT > 0 \leq 3$ ng/ml por RIA.....	149
Tabla 47. Frecuencia de complicaciones crónicas según niveles de $TT > 0 \leq 3$ ng/ml por QL.....	150

Tabla 48. Frecuencia de complicaciones crónicas según niveles de TT > 0 ≤ 3 ng/ml por ambos métodos y cuestionario positivo.....	151
Tabla 49. Riesgo de déficit androgénico por RIA en función de diversas variables clínicas, antropométricas, terapéuticas y analíticas.....	152
Tabla 50. Riesgo de déficit androgénico por QL en función de diversas variables clínicas, antropométricas, terapéuticas y analíticas.....	153
Tabla 51. Riesgo de hipogonadismo (dos determinaciones de TT ≤ 3 ng/ml y clínica compatible), en función de diversas variables clínicas, antropométricas, analíticas y terapéuticas.....	154
Tabla 52. Correlaciones de diversas variables con TT, TLc y TB por ambos métodos.....	155
Tabla 53. Correlaciones de diversas variables con SHBG y estradiol medidos por RIA y por QL.....	161
Tabla 54. Concentraciones de TT, TL medida por RIA, TLc y TB determinadas por RIA en función de la edad.....	164
Tabla 55. Concentraciones de FSH, LH, prolactina, estradiol, DHEAS y SHBG, determinados por RIA, en función de la edad.....	165
Tabla 56. Concentraciones de TT, TL medida por QL, TLc y TB determinadas por QL, en función de la edad.....	166
Tabla 57. Concentraciones de FSH, LH, prolactina, estradiol, DHEAS y SHBG, determinados por QL, por grupos de edad.....	166
Tabla 58. Niveles de TT, SHBG y TLc por QL según terciles de circunferencia de cintura.....	168
Tabla 59. Niveles de TT, SHBG, TLc y TB por QL según cuartiles de porcentaje de masa grasa.....	169
Tabla 60. Concentraciones de TT por RIA, TT por QL y SHBG por RIA según niveles de HbA1c.....	172
Tabla 61. Análisis multivariante de factores relacionados con el hipogonadismo (TT ≤ 2,3 ng/ml y clínica).....	173

Tabla 62. Estudio descriptivo de los esteroides sexuales por RIA en función del éxito.....	177
Tabla 63. Estudio descriptivo de los esteroides sexuales por QL en función del éxito.....	178
Tabla 64. Análisis multivariante (regresión de Cox).....	182