

**UNIVERSIDAD DE MÁLAGA**



**Facultad de Medicina**

**Departamento de Farmacología**

**TESIS DOCTORAL**

**FACTORES PREDICTORES DE HIPOGONADISMO EN  
UNA POBLACIÓN DE VARONES OBESOS  
METABÓLICAMENTE SANOS**


**María Molina Vega**

**Málaga, 2017**



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

AUTOR: María Molina Vega

 <http://orcid.org/0000-0002-0147-4369>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

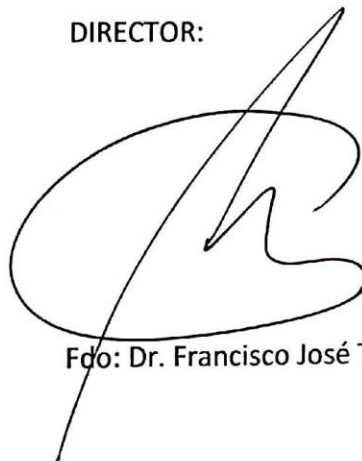
No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): [riuma.uma.es](http://riuma.uma.es)



El trabajo de investigación que se expone en esta Memoria Doctoral con título “Factores predictores de hipogonadismo en una población de varones obesos metabólicamente sanos” ha sido realizado en el Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, por D<sup>a</sup> María Molina Vega, bajo la dirección del Dr. Francisco José Tinahones Madueño, profesor titular de Universidad de Málaga, considerando que cumple todos los requisitos establecidos en la normativa vigente para su presentación y defensa pública y optar así al grado de doctora.

DIRECTOR:



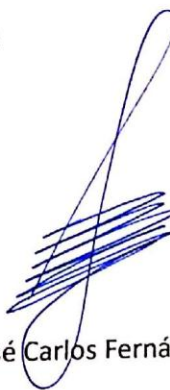
Fdo: Dr. Francisco José Tinahones Madueño



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

El trabajo de investigación que se expone en esta Memoria Doctoral con título “Factores predictores de hipogonadismo en una población de varones obesos metabólicamente sanos” ha sido realizado en el Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, por D<sup>a</sup> María Molina Vega, bajo la dirección del Dr. José Carlos Fernández García, doctor por la Universidad de Málaga, considerando que cumple todos los requisitos establecidos en la normativa vigente para su presentación y defensa pública y optar así al grado de doctora.

DIRECTOR:



Fdo: Dr. José Carlos Fernández García



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

*A mis padres*



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## AGRADECIMIENTOS

Al Dr Francisco Tinahones por su impulso para la realización de esta tesis y por ser un referente.

Al Dr José Carlos Fernández García, por su apoyo científico y porque sin su generosidad y buen hacer este trabajo no habría sido posible.

A todos los que integran el Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Virgen de la Victoria, especialmente a mis compañeros endocrinólogos adjuntos y residentes, por todo lo aprendido sobre Endocrinología, pero sobre todo por comprenderme y enseñarme a comprender, por las teorías sobre la vida y por todo lo vivido fuera de la ciencia.

A la Dra Muñoz, por ser para mí un ejemplo a seguir.

A Álvaro, por hacerme sonreír cada día desde que apareció.

A mis amigos, por estar siempre ahí y por todo el mundo recorrido.

De nuevo a mis padres, por enseñarme el valor del esfuerzo y apoyarme en todo y por su puesto a mi hermana, que es también mi mejor amiga.



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

# ÍNDICE



ÍNDICE.....	11
ABREVIATURAS.....	16
INTRODUCCIÓN .....	20
1. CONCEPTOS GENERALES SOBRE OBESIDAD.....	22
2. COMPLICACIONES DE LA OBESIDAD .....	24
2.1. Obesidad e hipertensión arterial.....	24
2.2. Obesidad y enfermedad cardiovascular.....	25
2.3. Obesidad y diabetes tipo 2.....	26
2.4. Obesidad y dislipemia .....	28
2.5. Obesidad y síndrome metabólico .....	29
2.6. Obesidad y déficit de vitamina D .....	32
2.7. Obesidad y cáncer .....	33
2.8. Complicaciones respiratorias de la obesidad.....	34
2.9. Complicaciones gastrointestinales de la obesidad .....	35
2.10. Obesidad y enfermedad renal.....	37
2.11. Complicaciones óseas de la obesidad .....	37
2.12. Obesidad y síndrome de ovario poliquístico.....	39
3. HIPOGONADISMO MASCULINO .....	42
3.1 Concepto .....	42
3.2 Clasificación del hipogonadismo masculino.....	44
3.3. Clínica del hipogonadismo .....	50
3.4. Diagnóstico del hipogonadismo .....	55
3.5. Tratamiento del hipogonadismo .....	60
4. HIPOGONADISMO ASOCIADO A OBESIDAD (HAO) .....	65
4.1. Fisiopatología .....	66
4.2. Influencia de la obesidad sobre la espermatogénesis .....	69
4.3. Tratamiento.....	70
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	75
1. Hipótesis de trabajo .....	77
2. Objetivo principal .....	77
3. Objetivos específicos.....	77
PACIENTES Y MÉTODOS .....	79
1. PACIENTES .....	81



1.1. Ámbito geográfico del estudio .....	81
1.2. Población de estudio .....	81
1.3. Criterios de inclusión .....	81
1.4. Criterios de exclusión .....	81
2. MÉTODOS .....	82
2.1. Diseño del estudio .....	82
2.2. Variables del estudio .....	83
2.3. Análisis estadístico .....	93
RESULTADOS .....	95
1. CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO DE ESTUDIO .....	97
1.1. Variables clínicas .....	97
1.2. Variables analíticas .....	98
1.3. Impedanciometría .....	99
1.4. Prevalencia de hipogonadismo. Relación con el índice de masa corporal. ....	100
1.5. Prevalencia de síndrome metabólico .....	102
1.6. Prevalencia de alto grado de resistencia a la insulina .....	103
2. ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE SUBGRUPOS (HIPOGONADISMO VS NO HIPOGONADISMO) .....	104
2.1. Hipogonadismo (definido por testosterona total $\leq 3,5$ ng/ml) vs no hipogonadismo	104
2.2. Hipogonadismo (definido por testosterona libre $\leq 70$ pg/ml) vs no hipogonadismo..	112
3. ANÁLISIS DE CORRELACIÓN Y REGRESIÓN .....	119
3.1. Análisis de correlación y regresión para testosterona total .....	119
DISCUSIÓN .....	136
1. PREVALENCIA DE HAO .....	138
2. INFLUENCIA DE LA OBESIDAD SOBRE EL EJE GONADAL .....	140
3. PAPEL DE LA SHBG EN EL HAO. ....	142
4. TESTOSTERONA Y RESISTENCIA A LA INSULINA. ....	144
5. RELACIÓN ENTRE EL SM Y LA TESTOSTERONA .....	146
6. TESTOSTERONA Y COMPOSICIÓN CORPORAL. IMPORTANCIA DE LA GRASA VISCERAL Y SU RELACIÓN CON LA INFLAMACIÓN .....	149
7. TESTOSTERONA Y ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA .....	151
8. VARIACIÓN DE LOS NIVELES DE TESTOSTERONA CON LA EDAD .....	153
9. RELACIÓN DE LA TESTOSTERONA CON LOS CUESTIONARIOS DE CALIDAD DE VIDA Y DISFUNCIÓN ERÉCTIL .....	154
10. RELACIÓN DE LA TESTOSTERONA CON LOS PARÁMETROS DE LA SERIE ROJA. ....	155

CONCLUSIONES .....	158
BIBLIOGRAFÍA.....	162
RESUMEN .....	188
ACTIVIDAD CIENTÍFICA .....	192

## ABREVIATURAS

AACE/ACE: Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology

ACO: anticonceptivos orales

ACTH: corticotropina

ADAM: Androgen Deficiency in the Aging Male

AMS: Aging Male's Symptoms

AOS: apnea obstructiva del sueño

BIA: impedancia bioeléctrica

CPAP: presión positiva continua en vía aérea

CTX: Telopéptido C Terminal Colágeno I

DEXA: absorciometría con rayos X de doble energía

DM2: diabetes tipo 2

DMO: densidad mineral ósea

DPP-4: dipeptidil peptidasa 4

EHGNA: enfermedad del hígado graso no alcohólica

FDA: Food and Drug Administration

FH: hormona foliculoestimulante

GGT: gamma glutamil transpeptidasa

GnRH: hormona liberadora de gonadotropinas

GOT: transaminasa glutámico oxalacética

GPT: transaminasa glutámico pirúvica

HAO: hipogonadismo asociado a obesidad

HDL-C: high density lipoprotein cholesterol

HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance

HS: hipogonadismo secundario

HTA: hipertensión arterial

HTT: hipotálamo-hipófisis-testículo

IDF: International Diabetes Federation

IGF-1: factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1

IIEF-5: International Index Erectile Function

IL-6: interleucina 6

IMC: índice de masa corporal

IR: insulinorresistencia

LDH: lactato deshidrogenasa

LDL-C: low density lipoprotein cholesterol

LH: hormona luteinizante

LOH: late onset hypogonadism

LPL: lipoprotein lipasa

MG: masa grasa

MG%: porcentaje de masa grasa

MLG: masa libre de grasa

NCEP-ATP III: National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III

OA: osteoartritis

P1NP: propéptido aminoterminal del procolágeno tipo 1

PSA: antígeno prostático específico

PTH: paratohormona

R: resistencia

RM: resonancia magnética

SEEDO: Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad

SHBG: globulina transportadora de hormonas sexuales

SM: síndrome metabólico

SOP: síndrome de ovario poliquístico

T3: triyodotiroinina

T4: tiroxina

TB: testosterona biodisponible

TC: tomografía computerizada

TG: triglicéridos

TL: testosterona libre

TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral  $\alpha$

TSH: tirotropina

TT: testosterona total

VLDL: very low density lipoprotein

X: reactancia

25OHD: 25-hidroxivitamina D



# INTRODUCCIÓN



## 1. CONCEPTOS GENERALES SOBRE OBESIDAD

La prevalencia de la obesidad y el sobrepeso se ha incrementado sustancialmente en las últimas tres décadas. A nivel mundial, la prevalencia de sobrepeso y obesidad aumentó un 27,5 % para los adultos y un 47,1 % para los niños entre 1980 y 2013. El número de individuos con sobrepeso y obesidad aumentó de 857 millones en 1980 a 2100 millones en 2013 (1). A la hora de explicar este gran incremento, se considera que influyen distintos factores como el aumento del consumo de calorías, los cambios en la composición de la dieta, la disminución de la actividad física y los cambios en el microbioma intestinal (2). En términos económicos, la obesidad representa por sí sola entre el 0,7% y el 2,8% del gasto sanitario. Si incluimos los gastos asociados al sobrepeso (índice de masa corporal  $\geq 25$ -29.9 kg/m<sup>2</sup>), el gasto se incrementa hasta el 9,1% del total del gasto sanitario (3-4).

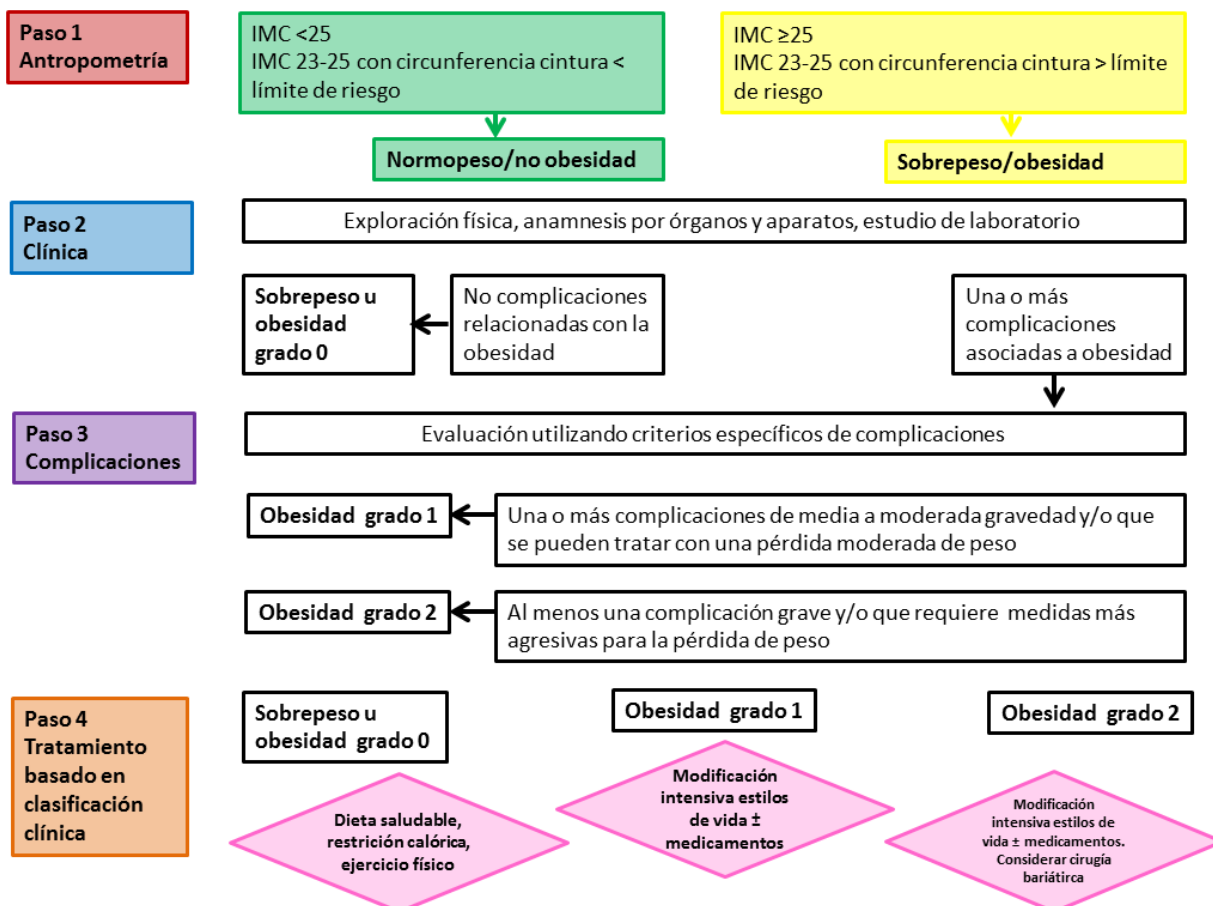
En el último consenso de la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (American Association of Clinical Endocrinologists –AACE-) y el Colegio Americano de Endocrinología (American College of Endocrinology –ACE-) se define la obesidad como “una enfermedad crónica caracterizada por procesos fisiopatológicos que resultan en un aumento de la masa de tejido adiposo y que puede resultar en aumento de la morbilidad y la mortalidad” (5). Según el porcentaje de grasa corporal, definimos como sujetos obesos aquellos en los que dicho porcentaje supera los valores que considerados normales: del 12 al 20% en varones y del 20 al 30% en mujeres (6).

El índice de masas corporal (IMC), pese a no ser el mejor marcador de adiposidad en determinados casos, es el parámetro que más se utiliza en la práctica clínica y el recomendado por sociedades médicas y organizaciones de salud internacionales para establecer el diagnóstico de obesidad. Se calcula mediante la siguiente fórmula: peso (en kilogramos) dividido por talla (en metros) al cuadrado. Según el valor del IMC, existe una clasificación de peso (**tabla 1.1.**), considerándose que existe obesidad si el IMC es  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (6).

Grado de obesidad o sobrepeso	Valores IMC (kg/m <sup>2</sup> )
<b>Peso insuficiente</b>	<18.5
<b>Normopeso</b>	18.5-24.9
<b>Sobrepeso grado I</b>	25-26.9
<b>Sobrepeso grado II</b>	27-29.9
<b>Obesidad grado I</b>	30-34.9
<b>Obesidad grado II</b>	35-39.9
<b>Obesidad grado III</b>	40-49.9
<b>Obesidad grado IV</b>	$\geq 50$

**Tabla 1.1.** Clasificación de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) para el sobrepeso/obesidad (6).

En cambio, en el consenso de la AACE/ACE antes referido, no sólo se tiene en cuenta el IMC para el diagnóstico y clasificación de la obesidad, como se ha realizado clásicamente, sino que también se considera el impacto que ese aumento de peso ha tenido sobre la salud del individuo. Por lo tanto, en individuos con  $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ , para completar el diagnóstico, sería necesaria una evaluación para identificar las complicaciones asociadas a la obesidad y la gravedad de las mismas utilizando unos criterios específicos. Según esto, consideramos sobrepeso a la existencia de  $\text{IMC} \geq 25\text{--}29.9 \text{ kg/m}^2$  sin complicaciones asociadas, obesidad grado 0 si el IMC es  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  sin complicaciones asociadas, obesidad grado 1 si el IMC es  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  junto con una o más complicaciones leves-moderadas asociadas y obesidad grado 2 si el IMC es  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  junto con una o más complicaciones graves asociadas. Según esta clasificación, se puede decidir si el paciente es susceptible de realizar una intervención terapéutica primaria, secundaria o terciaria (5), como se muestra en la **figura 1.1**.



**Figura 1.1.** Algoritmo diagnóstico-terapéutico sobrepeso/obesidad consenso AACE/ACE.

## 2. COMPLICACIONES DE LA OBESIDAD

La obesidad está directamente relacionada con gran cantidad de comorbilidades. Las personas obesas disfrutan de una menor calidad de vida, presentan limitaciones funcionales y tienen una esperanza de vida reducida. Mientras que algunas de estas comorbilidades son simplemente consecuencia de la sobrecarga física provocada por el exceso de tejido adiposo (dolores en articulaciones de carga, disnea, trastornos del sueño), la mayoría resultan de la grave alteración metabólica derivada de este exceso de peso, como la diabetes tipo 2 (DM2), las enfermedades cardiovasculares o el cáncer (6).

### 2.1. Obesidad e hipertensión arterial

La combinación de la obesidad y la hipertensión arterial (HTA) se asocia con una alta morbilidad y mortalidad, ya que conduce a la enfermedad cardiovascular y renal. La obesidad parece ser el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la hipertensión. En 1967, datos derivados del estudio Framingham pusieron de relieve la relación entre la obesidad y la HTA. En base a estudios poblacionales se estima que, al menos dos tercios de la prevalencia de la HTA, pueden atribuirse directamente a la obesidad, siendo en pacientes obesos la prevalencia de HTA mayor del 60%. Además, varios estudios epidemiológicos muestran que la prevalencia de HTA aumenta progresivamente conforme se eleva el IMC, incluso tras ajustar por edad. Este aumento se estima en un 20-30% por cada incremento del 5% en el peso corporal (7). Pero no sólo es cuestión del peso, sino también de la distribución del mismo. Se ha demostrado que el riesgo de desarrollar HTA está fuertemente ligado tanto a la circunferencia de cintura como al índice cintura/cadera, siendo mayor en las personas con mayor circunferencia abdominal. En los hombres, el riesgo de HTA atribuible a la obesidad abdominal varía de 21% a 27% y en las mujeres oscila entre el 37% y el 57% (8).

La obesidad contribuye al desarrollo de la HTA a través de la interacción de factores dietéticos, genéticos, epigenéticos y ambientales. La relación entre estas dos patologías, puede ocurrir a través de múltiples mecanismos: resistencia a la insulina, alteración de las adipocinas, activación inadecuada del sistema nervioso simpático y del sistema renina-angiotensina-aldosterona, anormalidades estructurales y funcionales del riñón, el corazón y los vasos sanguíneos, procesos inmunológicos e inflamatorios, cambios en el microbioma intestinal o alteraciones en el patrón del sueño (apnea obstructiva del sueño –AOS-). La disfunción del adipocito visceral conduce directamente a disfunción renal, cardíaca y vascular a través de una respuesta inmune o inflamatoria anormal e influye en la alteración de la

señalización del sistema nervioso simpático a través de mecanismos neuroinmunes. La HTA relacionada con la obesidad se asocia a cambios estructurales y funcionales del riñón, el corazón y el sistema vascular. Por otro lado, la hiperuricemia asociada a una dieta alta en fructosa se está convirtiendo en un factor clave en el desarrollo de la HTA asociada a la obesidad inducida por la dieta, ya que contribuye a la disfunción vascular, el daño renal y la activación inmune. Además, la disregulación del sistema dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4)-incretinas puede afectar a la función vascular, la respuesta inmune y la natriuresis en los estados de obesidad. La alteración en el microbioma intestinal en la obesidad es otro factor que contribuye a la resistencia a la insulina y la inmunidad disfuncional (7,8).

Pero la obesidad no sólo aumenta el riesgo de HTA, sino que también afecta a la respuesta al tratamiento. La HTA resistente al tratamiento es más común en personas con obesidad, especialmente en pacientes con AOS, y constituye un reto terapéutico importante. El tratamiento adyuvante con antagonistas de los receptores de mineralocorticoides y la denervación renal están surgiendo como posibles medidas para controlar la hipertensión resistente al tratamiento pero, a pesar de los avances terapéuticos, la HTA resistente al tratamiento relacionada con la obesidad sigue siendo un problema sanitario importante (7).

## **2.2. Obesidad y enfermedad cardiovascular**

La obesidad se asocia con el desarrollo de factores de riesgo cardiovascular, tales como la HTA, la dislipemia, la resistencia a la insulina y la DM2, que conducen a enfermedades cardiovasculares. El desarrollo de estas comorbilidades es proporcional al IMC y la obesidad se considera como un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular. Varios estudios han documentado que un IMC elevado se asocia de manera significativa, tanto en hombres como en mujeres, con las enfermedades cardiovasculares tales como la angina de pecho, el infarto de miocardio, la insuficiencia cardíaca y la muerte súbita (8,9). La relación entre la enfermedad cardiovascular y la obesidad es multifactorial e incluye la disregulación metabólica con aumento de la prevalencia de los factores de riesgo aterogénico antes mencionados (resistencia a la insulina, HTA y dislipidemia), el remodelado cardíaco adverso caracterizado por hipertrofia miocárdica, dilatación de las cavidades cardíacas y alteración de las funciones sistólica y diastólica, la disfunción endotelial vascular, la enfermedad arterial coronaria precoz, el aumento del tono simpático y la hipertensión pulmonar con la consiguiente sobrecarga de las cavidades cardíacas derechas y las arritmias. Además, la obesidad está ligada a un estado crónico de inflamación que se evidencia por el aumento de los niveles circulantes de citoquinas proinflamatorias, que pueden desempeñar un papel

importante en los mecanismos de resistencia a la insulina, la activación de la placa de ateroma, la hipertrofia miocárdica, y la progresión de la enfermedad cardiovascular (10). Sin embargo, las personas con sobrepeso y obesidad pueden mostrar diferentes perfiles de los factores de riesgo cardiovascular en función de la distribución de la masa corporal. Muchos estudios establecen que la circunferencia de la cintura y la relación cintura-cadera son indicadores más fuertes de enfermedad cardiovascular que el IMC como tal. El exceso de tejido adiposo visceral abdominal, independientemente del IMC, se ha asociado con una constelación de anormalidades diabéticas y aterogénicas, tales como la resistencia a la insulina, el aumento de los triglicéridos y los niveles de apolipoproteína B y un perfil lipídico más adverso (dislipemia aterogénica). Por el contrario, los niveles bajos de tejido adiposo visceral y la obesidad subcutánea están asociados con un perfil de riesgo metabólico bajo (9-11). Por lo tanto, a la hora de estratificar el riesgo cardiovascular, debería tenerse en cuenta más la distribución de la masa grasa que simplemente el IMC.

### **2.3. Obesidad y diabetes tipo 2**

Se define la diabetes como un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por la hiperglucemia resultante de defectos en la secreción de insulina, en la acción de la insulina o en ambos (12). La hiperglucemia crónica de la diabetes se asocia con daño a largo plazo, disfunción e insuficiencia de diferentes órganos, especialmente la retina, los riñones, el sistema nervioso periférico, el corazón y los vasos sanguíneos (12). La prevalencia global de la diabetes mellitus está aumentando rápidamente en las últimas décadas. Los datos más recientes de la Federación Internacional de la Diabetes (IDF) indican que la diabetes afectaba a 415 millones de personas en todo el mundo en 2015, una cifra que se espera que ascienda a 642 millones en 2040 (13,14). La diabetes tiene un gran impacto en términos de costes para los sistemas de salud y la sociedad. A nivel mundial, se ha estimado que la diabetes representó el 12% del gasto en salud en 2010, unos 376 billones de dólares, cifra que se espera llegue a los 490 billones de dólares en 2030 (15,16). En España se calcula un coste anual directo total de la diabetes mellitus de 5.809 millones de euros, lo que representa el 8,2% del total del gasto sanitario español (17). El 90-95 % de los casos de diabetes son DM2 (12). Este diagnóstico abarca a aquellas personas con resistencia a la insulina y que, por lo general, presentan una deficiencia relativa de insulina. Al menos al principio, y muchas veces a lo largo de su vida, estas personas no necesitan tratamiento con insulina para sobrevivir. Hay muchas causas diferentes que influyen en el desarrollo de este tipo de diabetes. Aunque no se conocen las causas específicas, la destrucción autoinmune de las células  $\beta$  no se produce en este caso, ni

existe ninguna de las otras causas conocidas de diabetes. El riesgo de desarrollar este tipo de diabetes aumenta con la edad, la obesidad y la falta de actividad física (12).

El exceso de peso es un factor de riesgo para la diabetes tipo 2 (DM2), sin embargo, la mayoría de las personas obesas no desarrollan DM2 (18). Se han identificado distintos “vínculos” entre la obesidad y la DM2: participación de citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral o la interleucina-6, existencia de resistencia a la insulina, alteración del metabolismo de los ácidos grasos y alteración de diversos procesos celulares (disfunción mitocondrial) (18). La influencia de la obesidad sobre el riesgo de DM2 no sólo está determinada por el grado de obesidad, sino también por la localización del exceso de masa grasa. El aumento de grasa corporal superior, incluyendo la adiposidad visceral, como se refleja en el aumento de la circunferencia abdominal o en el índice cintura-cadera, se asocia con el síndrome metabólico, la DM2 y el desarrollo de enfermedad cardiovascular (19). La resistencia a la insulina, situación que con frecuencia aparece en personas con obesidad, ha sido considerada, durante mucho tiempo, como la principal anomalía en la diabetes tipo 2, siendo la incapacidad para secretar insulina una manifestación tardía. Esta idea cambió con el hallazgo de que, al igual que con la mayoría de los sistemas endocrinos en los seres humanos, existe un circuito de retroalimentación para asegurar la homeostasis de la glucosa, manteniendo la glucemia en un rango estrecho (20). Este feedback se basa en la relación entre las células  $\beta$  y los tejidos sensibles a la insulina (hígado, músculo y tejido adiposo). La insulina actúa en el hígado para suprimir la producción de glucosa y en el músculo y el tejido adiposo para estimular la captación de glucosa, aminoácidos y ácidos grasos. La cantidad de insulina liberada para mantener la homeostasis normal de la glucosa depende de las necesidades de los tejidos sensibles a la insulina. El mediador de este proceso no ha sido identificado, pero probablemente influyen tanto mecanismos neuronales como humorales. Cuando se desarrolla resistencia a la insulina en los tejidos sensibles a la insulina, este mecanismo de retroalimentación hace que las células  $\beta$  aumenten la producción de insulina para mantener la tolerancia normal a la glucosa (20). Cuando las células  $\beta$  son incapaces de aumentar la producción de insulina en presencia de resistencia a la insulina, el resultado es el desarrollo de un aumento de las concentraciones de glucosa, que se manifiesta inicialmente como la tolerancia alterada a la glucosa y, conforme esta disfunción progresa, se produce una mayor elevación de la glucemia dando lugar al desarrollo de diabetes (20,21). Los genes y el medio ambiente juntos son determinantes importantes de la resistencia a la insulina y la disfunción de las células  $\beta$ . Ya que los cambios genéticos no pueden explicar el rápido aumento de la prevalencia de la diabetes tipo 2 en las últimas décadas, los cambios ambientales, como la

composición nutricional de la dieta (aumento de las grasas saturadas), el aumento de la ingesta calórica, la modificación del microbioma intestinal y la disminución del gasto energético, son esenciales para la comprensión de la epidemia. La interacción de los genes relacionados con la adiposidad corporal con factores ambientales resulta en el desarrollo de la obesidad y la resistencia a la insulina asociada. Sin embargo, sólo cuando los genes relacionados con la función anormal de las células  $\beta$  están presentes junto con los de la adiposidad corporal, la interacción con los factores ambientales da lugar al desarrollo de DM2 (22-24).

De lo anteriormente expuesto podemos deducir que la mayoría de los casos de DM2 se puede prevenir a través de modificaciones en la dieta y el estilo de vida. Pero estas modificaciones no sólo deben ser individuales sino que también son necesarios cambios a nivel global. Las estrategias de salud deben dirigirse a la modificación del ambiente obesogénico en el que vivimos. Para poner freno a la epidemia de obesidad y diabetes, la prevención primaria a través de la promoción de una dieta saludable y estilo de vida debe ser una prioridad de política pública global.

## 2.4. Obesidad y dislipemia

Clínicamente, la dislipemia asociada a la obesidad se caracteriza por hipertrigliceridemia con bajos niveles de HDL-C (high density lipoprotein cholesterol) y por un incremento del LDL-C (lipoproteínas de baja densidad –low density lipoprotein-) pequeñas y densas con respecto a las normales, lo que constituye un perfil altamente aterogénico (25).

El sello distintivo de la dislipemia en la obesidad es el aumento de los triglicéridos (TG), en parte debida al aumento de ácidos grasos libres. Los ácidos grasos libres derivados de la grasa visceral se liberan en la circulación portal y son transportados al hígado, donde se acumulan en forma de TG. El flujo de ácidos grasos libres estimula la producción hepática de VLDL (very low density lipoprotein), lo que dificulta la lipólisis de los quilomicrones debido a la competencia, principalmente, a nivel de la lipoprotein lipasa (LPL). Por otro lado, el intercambio del colesterol de las HDL por TG de las LDL mediado por la proteína transportadora de ésteres de colesterol, lleva a un mayor aclaramiento y, por tanto, a una reducción de los niveles de HDL-C, reduciéndose, de esta manera, la capacidad del organismo para lavar el colesterol de las lesiones arteriales. El exceso de TG también es transferido a las partículas de LDL, dando lugar a un sustrato más atractivo para la lipasa hepática que, a través de la lipólisis de los TG, da lugar a partículas LDL pequeñas y densas. Éstas son más aterogénicas que las de mayor tamaño, y más propensas a la oxidación y a ser absorbidas por la pared vascular (25,26).

Aunque todos los componentes de la dislipemia asociada a la obesidad se han relacionado con un mayor riesgo cardiovascular, la existencia de niveles bajos de HDL-C se ha convertido en uno de los factores de riesgo más potentes. La fuerte relación inversa entre la reducción de los niveles de HDL-C y la incidencia de enfermedades cardiovasculares ha sido confirmada en numerosos estudios observacionales e, incluso si los niveles de LDL-C se reducen por debajo de 70 mg/dl, los niveles bajos de HDL-C se siguen asociando a un alto riesgo de enfermedad cardiovascular (25,27). A pesar de que es difícil separar los efectos mediados por la hipertrigliceridemia *per se* de los producidos por los niveles bajos de HDL-C concomitantes, tras ajustar por HDL-C, se ha demostrado un mayor riesgo cardiovascular debido a ese aumento de los niveles de TG (28). En un meta-análisis de 21 estudios prospectivos con una población total de 65863 hombres y 11089 mujeres y tras ajustar por colesterol total, LDL-C, HDL-C, IMC, presión arterial y diabetes, el riesgo de cardiopatía coronaria aumentaba un 12% en varones y un 37% en mujeres por cada aumento de 1 mmol/l (89 mg/dl) en el nivel de TG (29).

El tratamiento de la dislipemia asociada a la obesidad debe estar focalizado en los cambios en el estilo de vida, incluyendo la pérdida de peso, la realización de ejercicio físico y una dieta saludable. La necesidad de iniciar tratamiento farmacológico dependerá de la presencia de comorbilidades, la posible presencia de un trastorno subyacente primario del metabolismo lipídico y del riesgo cardiovascular del paciente (26).

## 2.5. Obesidad y síndrome metabólico

El síndrome metabólico (SM) comprende un grupo de trastornos metabólicos que son factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular aterosclerótica y que aumentan con la edad y la ganancia de peso. A pesar de que existen varias definiciones, la concordancia entre todas ellas es que están presentes la obesidad, la adiposidad abdominal u otros indicadores de resistencia a la insulina, las alteraciones en el metabolismo de la glucosa, la hipertensión, y la dislipemia aterogénica (31).

Los criterios más utilizados para el diagnóstico de SM son los del NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III), y se requiere la presencia de tres de los componentes para establecer el diagnóstico (32). Más recientemente, la IDF ha propuesto otro conjunto de criterios. En este caso, para el diagnóstico, debe estar presente el criterio de la circunferencia abdominal junto a dos del resto (33). Ambos se muestran en la **tabla 1.2.**

	NCEP -ATP III	IDF
Aumento de la circunferencia abdominal		
<b>Hombres</b>	≥102 cm	≥94 cm
<b>Mujeres</b>	≥88 cm	≥80 cm
Aumento de los triglicéridos	≥150 mg/dl	≥150 mg/dl
Disminución del HDL colesterol		
<b>Hombres</b>	<40 mg/dl	<40 mg/dl
<b>Mujeres</b>	<50 mg/dl	<50 mg/dl
Aumento de la tensión arterial	≥130/≥85 mmHg	≥130/≥85 mmHg
Aumento de la glucemia en ayunas	≥110 mg/dl	≥ 100 mg/dl

**Tabla 1.2.** Criterios para el diagnóstico del SM.

La prevalencia del SM varía dependiendo de la definición utilizada, la edad, el sexo, el nivel socioeconómico y el origen étnico de las cohortes estudiadas. Sin embargo, a partir de estudios publicados en la última década, se estima que, entre un cuarto y un tercio de los adultos cumplen con los criterios de SM (34). En 2004 se publicó un estudio realizado por el grupo DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe), con datos de 11 estudios poblacionales y que incluyó a 6156 hombres y 5356 mujeres sin diabetes de entre 30 y 89 años para los que se consideró diagnóstico de SM la existencia de hiperinsulinemia junto con dos o más de los siguientes: obesidad, HTA, dislipemia o alteración del metabolismo de la glucosa. En dicho estudio se encontró que, en Europa, la prevalencia de SM era del 15,7% en varones y del 14,2% en mujeres (35). En 2008, otro estudio del mismo grupo, que incluyó datos de 9 estudios poblacionales realizados en Finlandia, Países Bajos, Reino Unido, Suecia, Polonia e Italia, con la participación de 7782 hombres y 7739 mujeres entre 30 y 89 años observó, utilizando los criterios de SM establecidos por la IDF, que el 41% de los hombres y el 38% de las mujeres de entre 47 y 71 años cumplía con los criterios de SM (36).

La ingesta calórica elevada y un estilo de vida sedentario llevan a un balance de energía positivo. Ese exceso se almacena como grasa. Los depósitos de tejido adiposo no son metabólicamente iguales. La grasa visceral, en comparación con la grasa subcutánea, tiene distintos patrones de expresión génica y se asocia con una mayor resistencia a la insulina, la producción de partículas de LDL-C y HDL-C de menor tamaño y mayor número de partículas de LDL-C y de VLDL. En individuos susceptibles, la incapacidad de la célula  $\beta$  para compensar la

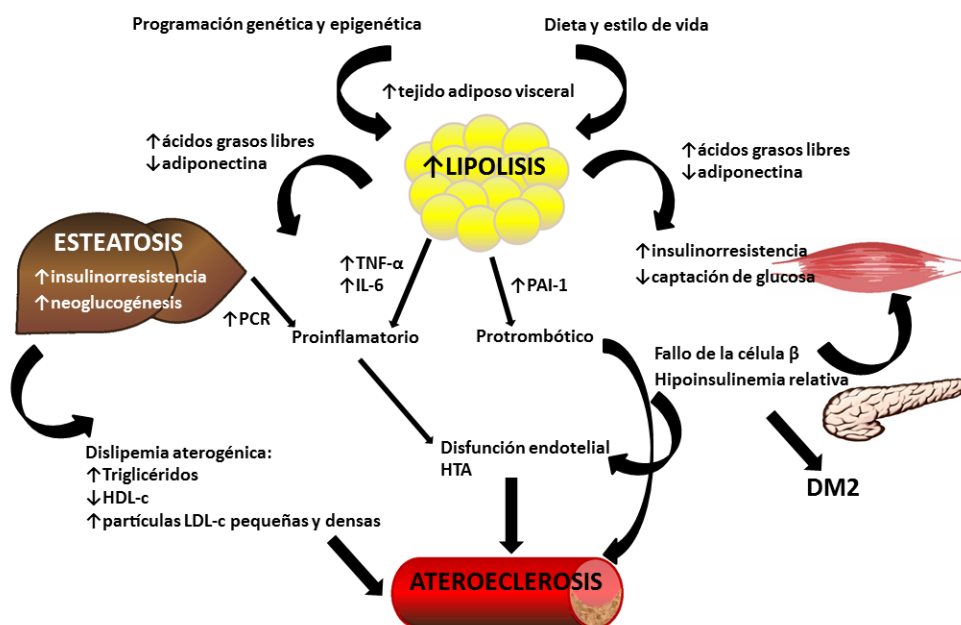
insulinorresistencia da lugar a una hiperinsulinemia relativa que promueve el incremento de la actividad de la lipasa sensible a hormonas y da lugar a un exceso de lipólisis de los TG acumulados en los adipocitos, especialmente en el tejido adiposo abdominal, lo que deriva en el aumento de los ácidos grasos libres que, según lo explicado en el punto previo (ver 2.4. Obesidad y dislipemia), da lugar a la dislipemia aterogénica, típica de la obesidad. A nivel muscular, los ácidos grasos libres dificultan la captación de glucosa, dando lugar a un estado de hiperglucemia que favorece la neoglucogénesis hepática, la producción pancreática de insulina y un menor aclaramiento hepático de la misma. Este estado de hiperinsulinismo deriva en la acumulación de triglicéridos tanto a nivel hepático como muscular y favorece la apoptosis de la célula  $\beta$ . Con el tiempo, este mecanismo se descompensa por la mayor necesidad de insulina para superar ese estado de resistencia insulínica teniendo como consecuencia el desarrollo de DM2. Nos encontramos en un ambiente de hiperinsulinismo, hiperglucemia e insulinorresistencia (IR). Es, por lo tanto, el SM, un nexo patogénico común entre la obesidad y la resistencia a la insulina (34,37).

El desarrollo de HTA es multifactorial como se ha comentado previamente, parcialmente mediado por la disfunción endotelial provocada por la generación de especies reactivas de oxígeno derivadas de los ácidos grasos libres, la activación simpática e inhibición de la sintetasa de óxido nítrico secundarias a la hiperinsulinemia y los efectos de las citoquinas derivadas del tejido adiposo. En la obesidad, además, existe una hiperactividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (34).

Hay que hacer mención a los productos secretados por el tejido adiposo, ya que éste no es un depósito inerte de triglicéridos, sino un órgano endocrino muy activo. El tejido adiposo secreta adipocinas con gran cantidad de efectos metabólicos: leptina, resistina, visfatina, proteína quimiotáctica de monocitos 1, proteína fijadora de retinol 4, proteínas de unión y transporte de ácidos grasos, factor activador del plasminógeno 1 y adiponectina. Ésta última tiene un efecto beneficioso, disminuyendo la inflamación y aumentando la sensibilidad a la insulina. Por otro lado, los macrófagos del tejido adiposo de los individuos obesos probablemente son responsables de los aumentos de citoquinas como la interleucina 6 (IL-6) o el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), que favorecen la inflamación y la resistencia a la insulina y que también pueden tener un papel en el aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular asociado con la obesidad (37).

Los individuos obesos que desarrollan SM deben estar predispuestos a un deterioro metabólico como respuesta a la obesidad, provocado por una combinación de factores genéticos y epigenéticos así como la dieta y las influencias ambientales (34).

La fisiopatología de SM, expuesta anteriormente, se resume en la **figura 1.2**.



**Figura 1.2.** Mecanismos fisiopatológicos propuestos implicados en el desarrollo del conjunto SM-DM2-enfermedad cardiovascular (34).

## 2.6. Obesidad y déficit de vitamina D

La vitamina D es esencial para el desarrollo y mantenimiento del tejido óseo, así como para la homeostasis normal del calcio y el fósforo. Por otra parte, está relacionada con la diferenciación y proliferación celular y con la secreción hormonal. Aproximadamente el 80-90% de la vitamina D en el cuerpo humano se sintetiza en la piel a través de la activación por luz solar, mientras que el resto se suministra mediante suplementos o alimentos (39). Se mide por medio de los niveles plasmáticos de 25-hidroxivitamina D (25OHD), considerándose que existe insuficiencia si los niveles son superiores a 20 ng/ml e inferiores a 30 ng/ml y deficiencia si son inferiores a 20 ng/ml (40).

En un reciente metaanálisis, se establece que la prevalencia de la deficiencia de vitamina D es un 35% mayor en los sujetos obesos en comparación con los sujetos normopeso y un 24% mayor que en los sujetos con sobrepeso (39). La deficiencia de vitamina D se asocia con la obesidad, independientemente de la edad, la latitud, el punto de corte para definir la deficiencia de vitamina D y el Índice de Desarrollo Humano de la ubicación del estudio (41). Se han propuesto diferentes teorías para explicar este hecho. Se sugirió que, puesto que los

individuos obesos realizan menos actividades al aire libre y utilizan prendas de ropa que cubren más el cuerpo, se limita la exposición al sol y, en consecuencia, la síntesis de vitamina D cutánea. Sin embargo, las diferencias en la exposición al sol parecen ser una explicación poco probable para la relación entre la deficiencia de vitamina D y la adiposidad (42). Alternativamente, se ha sugerido que el exceso de grasa corporal retiene los metabolitos de la vitamina D y que el colecálciferol producido a través de la piel o adquirido a través de la dieta es parcialmente secuestrado por la grasa corporal antes de ser transportado al hígado para la primera hidroxilación. Por otra parte los altos niveles de 1- $\alpha$ -hidroxilasa, enzima que transforma la vitamina D a su forma activa, en las células adiposas de los individuos obesos explicaría el mayor uso local de 25OHD. De acuerdo con esta hipótesis, las variaciones en los niveles de 25OHD pueden estar directamente relacionadas con la cantidad de grasa corporal subcutánea (42). Por otro lado, algunos datos experimentales han sugerido que la deficiencia de vitamina D puede favorecer una mayor adiposidad mediante la promoción de un aumento de los niveles de hormona paratiroidea y un mayor flujo de entrada de calcio en los adipocitos, aumentando así la lipogénesis. La evidencia acumulada sugiere que la 1,25-hidroxivitamina D inhibe la adipogénesis mediante acciones moduladas por receptores dependientes de vitamina D. Por lo tanto, el agotamiento de la vitamina D puede conducir a la diferenciación excesiva de preadipocitos a adipocitos (43). Sin embargo, se desconoce la causa exacta este mayor déficit de vitamina D en los sujetos obesos.

## 2.7. Obesidad y cáncer

En 2002, la Asociación Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC) publicó un informe de expertos llamado "El control del peso y la actividad física", considerado como un hito, al poner de manifiesto la relación entre la obesidad y el cáncer en cinco localizaciones: colon y recto, mama (postmenopáusicas), endometrio, renal y esófago (adenocarcinoma) (44). Desde entonces, se han realizado múltiples estudios encaminados a confirmar dicha relación y los resultados son positivos (45).

El cáncer de colon es una de las localizaciones de cáncer que, sin duda, está vinculada con el exceso de grasa corporal, mientras que esta relación es menor en el cáncer de recto. El género parece jugar un papel en este tipo de cáncer ya que el aumento del riesgo debido a la grasa corporal es mucho menor en las mujeres que en los hombres (46).

En el caso del cáncer de mama, el IMC alcanzado en la edad adulta temprana no tiene relación con el riesgo de cáncer de mama, mientras que la grasa corporal durante la infancia y la adolescencia está inversamente relacionada con el riesgo. Sin embargo, la distribución

central de la grasa corporal aumenta el riesgo de cáncer de mama premenopáusicas con receptores negativos para estrógenos y progesterona. Por otro lado, el aumento de peso en periodos tardíos de la edad adulta, así como alcanzar un elevado exceso de grasa corporal en la postmenopausia aumenta el riesgo de cáncer de mama en este período. Este aumento en el riesgo parece estar limitado específicamente a los tumores con receptores de estrógenos y progesterona positivos y es menos evidente cuando se utiliza terapia hormonal sustitutiva. La menor supervivencia después del diagnóstico de cáncer de mama parece estar relacionado con el bajo peso o la presencia de obesidad importante (47).

Con respecto al cáncer de endometrio, existe una relación lineal en mujeres postmenopáusicas entre el IMC y el riesgo del mismo. Este mayor riesgo parece estar vinculado al exceso de peso alcanzado en la edad adulta tardía. La utilización de terapia hormonal sustitutiva distorsiona esta relación. La evidencia de que el exceso de grasa corporal al momento del diagnóstico afecte a la supervivencia es débil (48).

En relación al cáncer de células renales, aún existen dudas respecto al papel que juega el género en cuanto al riesgo que supone la obesidad, proponiéndose un mayor riesgo para las mujeres. Tampoco está totalmente aclarado el papel de la distribución de la grasa, sin embargo, el exceso de peso generalizado en la edad adulta parece jugar un papel importante. Los estudios con pacientes con cáncer renal apuntan a una relación positiva entre el IMC preoperatorio y la supervivencia (49).

La evidencia acumulada nos indica que el aumento del riesgo de adenocarcinoma del esófago se debe a la grasa abdominal más que a la obesidad en general. La supervivencia de los pacientes con adenocarcinomas de esófago no parece depender del IMC preoperatorio (50).

Vemos, por tanto, que la relación entre la obesidad y el cáncer está ampliamente documentada, por lo que el control del peso podría contribuir a la reducción la incidencia del mismo.

## **2.8. Complicaciones respiratorias de la obesidad**

La adiposidad en la caja torácica y el abdomen puede tener efecto sobre el movimiento de la pared torácica, el tamaño de la vía respiratoria, la función de los músculos respiratorios, y la perfusión pulmonar. Las alteraciones en las pruebas de función respiratoria se correlacionan con el aumento del IMC (51). Los cambios más frecuentemente encontrados en la espirometría en pacientes obesos son la reducción de la capacidad residual funcional y

del volumen de reserva espiratorio. La disnea es una manifestación común en la obesidad, incluso en ausencia de enfermedad pulmonar (52).

La obesidad aumenta el riesgo de asma y agrava sus síntomas. Se ha determinado que los pacientes obesos presentan más síntomas y necesitan un uso dos veces mayor de broncodilatadores que los normopeso. Además, situaciones más frecuentes en la obesidad, como el reflujo gastroesofágico, pueden imitar los síntomas del asma. Por tanto, la historia clínica, la exploración y la realización de pruebas de función pulmonar y de provocación bronquial son esenciales para confirmar la presencia de verdadera asma y para evaluar la disnea en personas obesas (53).

Por otro lado, la obesidad es un factor de riesgo establecido para el desarrollo de apnea obstructiva del sueño. Mientras se calcula una prevalencia del 9 al 24% en la población general, ésta asciende hasta el 71% en pacientes que van a ser sometidos a cirugía bariátrica (54). El riesgo de tener apnea del sueño puede ser determinado por cuestionarios validados y se confirma con una polisomnografía. La vía aérea superior es una estructura anatómica compleja que está sujeta a los efectos mecánicos y neuromusculares de la obesidad. La apnea obstructiva del sueño (AOS) es un trastorno común causado por episodios recurrentes de obstrucción de la vía aérea superior durante el sueño. Esta obstrucción se produce debido al colapso de la faringe secundario a la carga mecánica de la adiposidad que se encuentra a su alrededor (51). Además, la disfunción neuromuscular producida por el TNF $\alpha$ , junto con otras citoquinas inflamatorias, que ocurre durante el sueño, promueve aún más colapsabilidad faríngea (55). La administración de presión positiva continua en vía aérea (CPAP) se ha asociado con una reducción en la circulación de los marcadores inflamatorios, así como la morbilidad y la mortalidad (56).

## **2.9. Complicaciones gastrointestinales de la obesidad**

La obesidad es un factor de riesgo para enfermedades malignas y no malignas del tracto gastrointestinal. Por ejemplo, la obesidad incrementa el riesgo de enfermedad por reflujo gastroesofágico, en relación con la cantidad de grasa visceral. También tiene una fuerte asociación en el esófago de Barrett y el adenocarcinoma esofágico y constituye un factor de riesgo independiente para el adenocarcinoma gástrico (57).

Por otro lado, los pacientes obesos con enfermedad inflamatoria intestinal, presentan una mayor incidencia de enfermedad perianal, requiriendo un tratamiento más agresivo y con mayor riesgo de complicaciones postoperatorias (58).

Con respecto al cáncer colorrectal, se ha expuesto previamente la existencia de una mayor incidencia del mismo en personas con obesidad, con un mayor riesgo de diagnóstico en estadios avanzados ya que la tumorigénesis y la progresión están asociadas con la inflamación crónica de la grasa visceral. Además, tienen una peor respuesta a la quimioterapia y una menor supervivencia (59).

En cuanto a la patología del sistema hepatobiliar, los sujetos con obesidad tienen mayor incidencia de colelitiasis y de complicaciones perioperatorias de la colecistectomía laparoscópica, además de un riesgo incrementado de desarrollar pancreatitis aguda de origen biliar con un peor curso clínico. El riesgo de adenocarcinoma de páncreas también está potencialmente incrementado. Sin embargo, este riesgo también se relaciona con la DM2, generalmente asociada a la obesidad (60).

Como paradigma de las complicaciones gastrointestinales asociadas a la obesidad tenemos la enfermedad del hígado graso no alcohólica (EHGNA). Se define por la evidencia de esteatosis hepática, ya sea mediante pruebas de imagen o histológicamente, sin existir otra causa para la acumulación de grasa hepática secundaria, como el consumo significativo de alcohol, la toma de medicamentos esteatogénicos o la presencia de trastornos hereditarios (61). La EHGNA es la causa más común de enfermedad crónica y avanzada del hígado, tanto en adultos como en niños, en los países industrializados, y afecta hasta un 30% de los adultos en la población general. Su prevalencia se incrementa en pacientes diabéticos y obesos hasta el 60-80% (60). La esteatosis hepática es el resultado del acúmulo de lípidos a nivel hepático y abarca un amplio espectro de cambios histopatológicos inducidos por interacciones complejas entre la glucosa y el metabolismo de los lípidos, la predisposición genética, las condiciones ambientales, y la modulación de la microbiota intestinal (60). El tratamiento habitual para pacientes con cualquier grado de EHGNA es la intervención sobre el estilo de vida cuyo objetivo es la pérdida de peso. La utilización de terapia farmacológica adicional está indicada en presencia de comorbilidades, especialmente para los componentes del síndrome metabólico, como la DM2 o la dislipemia, pero no puede ser recomendada únicamente para el tratamiento de la EHGNA (61). La esteatosis hepática simple tiene una naturaleza benigna en la mayoría de los individuos afectados. Sin embargo, en un número significativo de pacientes, la enfermedad progresa con el riesgo de complicaciones como la esteatohepatitis, la fibrosis y

cirrosis hepática e incluso el carcinoma hepatocelular. Los pacientes obesos presentan un mayor riesgo de carcinoma hepatocelular (odds ratio 2.22 para IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>) (62).

## **2.10. Obesidad y enfermedad renal.**

El exceso de peso tiene una asociación lineal con el riesgo de enfermedad renal crónica y enfermedad renal terminal (63). La obesidad no sólo promueve la progresión de todas las clases de enfermedad renal crónica, sino que es la causa de la glomerulopatía asociada a obesidad, cuya incidencia ha aumentado, de forma epidémica, paralelamente con la de la obesidad en Estados Unidos. Sobre la base de los datos epidemiológicos, se estima que el 3-4% de las personas con obesidad grave se ven afectados por esta glomerulopatía asociada a la obesidad (64). Se trata de una entidad de origen multifactorial, que se ha relacionado con la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona que se produce en la obesidad, la disminución de los niveles de adiponectina o el exceso de productos finales de glicosilación avanzada, entre otros posibles mecanismos aún sin definir (64). Todas las maniobras terapéuticas orientadas a la pérdida de peso tienen efectos positivos a corto plazo, tanto en la proteinuria como en la microalbuminuria, mientras que sólo la cirugía bariátrica ha demostrado mejorar la hiperfiltración glomerular relacionada con la obesidad. Los datos disponibles sobre los efectos de la pérdida de peso en la enfermedad renal crónica y terminal aún son insuficientes (63).

## **2.11. Complicaciones óseas de la obesidad**

La osteoartritis (OA) es un síndrome clínico de dolor y disfunción articular de causa degenerativa. La obesidad es el mayor factor de riesgo modificable para el desarrollo de OA. Algunos estudios han establecido un riesgo 6.8 veces mayor de desarrollar OA en la rodilla, la localización más frecuente, en personas obesas frente a normopeso (65). La fisiopatología de la OA asociada a la obesidad probablemente es multifactorial, influyendo tanto factores mecánicos (aumento de la fuerza sobre la articulación, disminución de la masa muscular) como factores metabólicos, en relación con el estado proinflamatorio que se produce en la obesidad. La obesidad también aumenta la necesidad de realizar artroplastia y supone un mayor riesgo de complicaciones operatorias. La pérdida de peso mejora los síntomas de la artrosis y puede ralentizar la progresión de la enfermedad (65).

En cuanto a las fracturas, hasta hace poco se creía que la obesidad era un factor protector como resultado de la existencia de una mayor densidad mineral ósea (DMO) en

individuos obesos y una mayor protección frente a las caídas por el aumento de tejidos blandos (66). Sin embargo estudios recientes han cuestionado esta creencia, indicando que la obesidad, en realidad, puede aumentar el riesgo de ciertos tipos de fractura. Se ha observado un aumento del riesgo de fractura de tobillo y otras fracturas de miembros inferiores en las mujeres posmenopáusicas con obesidad y un menor riesgo de fracturas de cadera, pelvis y muñeca (67).

Comúnmente, las fracturas en personas obesas son percibidas como distintas de las osteoporóticas, ya que la DMO suele estar en valores normales y localizaciones típicas de fracturas osteoporóticas, como cadera o muñeca, son menos frecuentes. Sin embargo, las fracturas en mujeres obesas postmenopáusicas comparten algunas características con las que tienen lugar en las mujeres postmenopáusicas normopeso o con bajo peso como el aumento de la incidencia con la edad y un mayor riesgo en caso de fractura previa, si ha habido fractura de cadera en la madre y con el uso de glucocorticoides (68). Además, en comparación con las mujeres de peso y edad similar que no tienen fractura, las mujeres obesas con fractura tienen una DMO significativamente más baja en la columna vertebral y el cuello femoral (69). Así, aunque la DMO es significativamente mayor en las mujeres obesas con fractura que en sus coetáneas no obesas, puede ser inadecuadamente baja para su peso corporal.

En los últimos años han tenido lugar algunos hallazgos relevantes derivados del interés creciente en la relación grasa-hueso. En cuanto a las alteraciones fisiopatológicas que nos expliquen el incremento de la fragilidad ósea en las personas con obesidad hay algunos factores que podrían tener influencia, como la mayor producción de adiponectina y citoquinas proinflamatorias por parte de la grasa visceral. Ésta tiene un efecto deletéreo sobre el hueso, habiéndose demostrado en algunos estudios una relación inversa entre la grasa visceral y la DMO en adolescentes y mujeres postmenopáusicas. La menor producción de leptina también puede influir en la pérdida de masa ósea (70). Por otro lado, el incremento de la grasa visceral se asocia con IR. La insulina tiene efectos directos sobre los osteoblastos, dando lugar a la reducción de la carboxilación de la osteocalcina y el incremento del ligando de RANK (receptor activador of nuclear factor kappa-B), lo que se traduce en un aumento de la resorción ósea (71). Por último, la obesidad está asociada a un descenso de los niveles séricos de 25OHD y a un aumento de los de PTH, además de con la presencia de hipogonadismo, con una disminución de los niveles séricos de testosterona en varones y un mayor riesgo de alcanzar la menopausia de forma prematura en las mujeres (72).

## 2.12. Obesidad y síndrome de ovario poliquístico

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es una condición caracterizada por disfunción ovulatoria, evidencia clínica de hiperandrogenismo (hirsutismo y/o acné) y alteraciones en la fertilidad, aunque la presentación clínica tiene una alta variabilidad interindividual. Es muy frecuente en mujeres en edad fértil, afectado del 4 al 8% de esta población (73).

En 1990 el NIH (National Institute of Health) propuso como criterios para su diagnóstico, en orden de importancia, la presencia de hiperandrogenismo y/o hiperandrogenemia y de oligo-ovulación en ausencia de otros trastornos. Según los criterios de Rotterdam de 2003, establecidos por las sociedades europea y americana de medicina reproductiva, ESHRE/ASRM (European Society for Human Reproduction and Embryology/American Society for Reproductive Medicine), para el diagnóstico de SOP deben existir al menos dos de las siguientes características: hiperandrogenismo clínico o bioquímico, oligo-anovulación y/u ovarios poliquísticos (74).

La fisiopatología del SOP es multifactorial. Uno de los factores más importantes es el hiperandrogenismo, derivado de la alteración en la regulación de la esteroidogénesis. El hirsutismo, el signo más frecuente del hiperandrogenismo, está presente en el 70% de las mujeres con SOP, mientras que la elevación de los andrógenos en sangre (testosterona y dehidroepiandrosterona sulfato-DHEA-S-), aparece en el 50-70% de las mujeres afectas (75). Otra característica frecuente en el SOP es la secreción inapropiada de gonadotropinas, con una hormona luteinizante (LH) muy elevada y una hormona estimulante del folículo (FSH) normal o en el límite bajo de la normalidad. Normalmente, el ovario ejerce un feedback negativo sobre la secreción hipotalámica de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH). Sin embargo, en el SOP existe un exceso de andrógenos de origen ovárico y, en menor cuantía, suprarrenales y derivados de los tejidos periféricos, que inhiben ese feedback negativo, aumentando la secreción de GnRH. Otras posibles explicaciones para ese exceso de LH son que el aumento en la frecuencia del pulso de la GnRH provoca un incremento en la expresión del gen de la LH o la existencia de una sensibilidad aumentada de la hipófisis a la GnRH. De cualquier modo, el aumento de la LH provoca una disminución relativa de la FSH, lo que conlleva una disminución en la aromatización de andrógenos a estradiol. En consecuencia, se produce un deterioro del desarrollo folicular que deriva en oligomenorrea y anovulación, favoreciendo la secreción de LH que estimula a las células de la teca ovárica para la producción de más andrógenos (73). Por otro lado, la prevalencia de resistencia a la insulina en las mujeres

con SOP es del 50-70% (74). Ésta provoca una hiperinsulinemia compensatoria que favorece esa secreción de andrógenos por las células de la teca ovárica, además de inhibir la producción hepática de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), lo que provoca un incremento de la testosterona libre. También se ha propuesto una posible estimulación hiperinsulinémica de la hipófisis. Además, la insulinoresistencia hace que disminuya la actividad de la enzima lipoproteinlipasa. De esta manera, se favorece el desarrollo de dislipemia por la no esterificación de los ácidos grasos, lo que lleva a un aumento de los TG y a un descenso del HDL-C. La obesidad abdominal se asocia con ese aumento de las concentraciones de insulina circulantes. Sin embargo, hay que subrayar que el 40-50% de las mujeres con SOP no son obesas (76), por lo que la forma de insulinoresistencia presente en estos casos parece intrínseca al SOP, relacionándose, en algunos estudios, con fallos en el receptor de glucosa 4 (GLUT4).

Respecto a la influencia genética, el 20-40% de las familiares de primer grado de pacientes con SOP tienen el síndrome frente a la prevalencia del 4-6% en la población general (74), por lo que es posible que exista una predisposición genética. La herencia sería similar a la de la DM2 o la enfermedad inflamatoria intestinal, en el que varias variantes genéticas están presentes y tienen un efecto moderado que, junto a un estilo de vida de riesgo y factores ambientales favorecen el desarrollo de la enfermedad. El estilo de vida afecta profundamente a la expresión fenotípica del SOP. El aumento de peso y del tejido adiposo empeora las alteraciones metabólicas y reproductivas del SOP, mientras que la pérdida de peso reduce los niveles de andrógenos y el hiperinsulinismo, al tiempo que mejora el hirsutismo, las alteraciones menstruales y la dislipemia. Un estilo de vida sedentario por sí solo también contribuye a la disfunción metabólica en pacientes con SOP ya que el ejercicio de intensidad moderada, independientemente de la pérdida de peso, mejora la resistencia a la insulina y disminuye el tejido adiposo del cuerpo (74).

Las mujeres con SOP tienen un mayor riesgo de desarrollar DM2 o prediabetes, dislipemia (alteración metabólica más frecuente) y enfermedad vascular, independientemente del IMC. También presentan un mayor riesgo de esteatosis hepática y AOS. Sin embargo, no está claro si estas mujeres presentan un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y mortalidad por el SOP, sugiriendo, algunos estudios, un aumento del riesgo, mientras que otros indican que, debido al sexo femenino y la edad temprana, el riesgo absoluto es muy bajo (77).

En cuanto al tratamiento del SOP, depende de los síntomas que estén presentes que pueden entrar en una de las siguientes tres categorías:

- Tratamiento de los síntomas relacionados con el exceso de andrógenos: los anticonceptivos orales (ACO) son el tratamiento de primera línea para el hirsutismo, con posibilidad de añadir fármacos antiandrógenos y junto con tratamientos estéticos (78). La isotretinoína es muy usada para el acné. En cuanto a la alopecia, los datos son limitados, aunque también se usan los ACO y los fármacos antiandrógenos. La metformina y las tiazolidinedionas disminuyen la resistencia a la insulina, fundamental en la etiopatogenia del SOP, y a su vez disminuyen los niveles de andrógenos circulantes (79). Aunque ningún agente antidiabético tiene la aprobación de la FDA (Food and Drug Administration) para el tratamiento del SOP, la metformina es ampliamente utilizada ya que presenta una mejor relación riesgo-beneficio y puede ayudar a la pérdida de peso, mientras que las tiazolidinedionas pueden aumentar el peso como resultado de la retención de líquidos (73).
- Tratamiento de las alteraciones menstruales: la anovulación prolongada en estas pacientes puede incrementar el riesgo de hiperplasia y cáncer de endometrio. Los ACO son el tratamiento de elección (78). La pérdida de peso puede mejorar los niveles de andrógenos circulantes, siendo evidentes sus beneficios con una pérdida del 5% de la masa corporal (79).
- Tratamiento de la infertilidad: la pérdida de peso es el tratamiento de elección en mujeres con sobrepeso y obesidad. Estudios observacionales indican que una pérdida de peso del 5-10% puede incrementar la ovulación y los embarazos (80). La cirugía bariátrica ha demostrado que mejora la regularidad menstrual, incrementa la ovulación y los embarazos espontáneos (81). A la hora de inducir la ovulación, el citrato de clomifeno es el tratamiento de elección (82). En cuanto al papel de la metformina en este aspecto, los estudios muestran resultados dispares, no mostrándose superior al citrato de clomifeno para la inducción de la ovulación y no mostrando beneficio al añadirla al mismo, o mostrando en algunos estudios aumento de la tasa de ovulación y embarazo, pero sin conseguir mayor tasa de nacidos vivos frente a placebo o a no poner ningún tratamiento (73). Sin embargo, en un estudio de 2012 (83), multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, el grupo tratado con metformina presentó una mayor tasa de nacidos vivos en comparación con placebo (41.9% versus 28.8%,  $p=0.014$ ), con mayor beneficio en pacientes obesas. Otro tratamiento utilizado son los inhibidores de la aromatasa, como el letrozol. El tratamiento con gonadotropinas o la incisión laparoscópica por diatermia o láser se consideran tratamientos de segunda línea para la inducción de la ovulación (73). La fecundación in vitro se recomienda como tratamiento de tercera línea (73).

### 3. HIPOGONADISMO MASCULINO

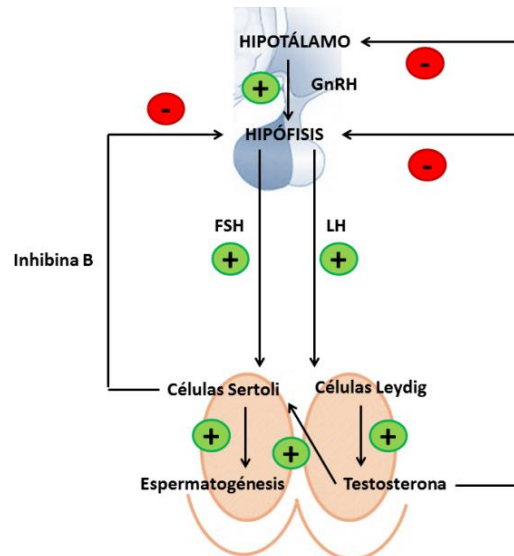
#### 3.1 Concepto

Se define el hipogonadismo masculino como el síndrome clínico que resulta de la incapacidad para producir concentraciones fisiológicas de testosterona, cantidades normales de esperma, o ambos y que puede afectar negativamente a múltiples funciones orgánicas y a la calidad de vida (84,85)

El aumento de la esperanza de vida y el aumento de la prevalencia de la obesidad DM2 en las sociedades industrializadas occidentales está dando lugar a un número creciente de casos de hipogonadismo masculino. La deficiencia de andrógenos aumenta con la edad. Se ha reportado una disminución anual en la testosterona circulante de 0,4 a 2,0% (84). Se estima que afecta a entre el 2,1 y el 12,8% de los hombres adultos en la población general y que su prevalencia aumentará a 6,5 millones en 2025, como resultado del envejecimiento de la población (86). Los andrógenos desempeñan un papel crucial en el desarrollo y mantenimiento de las funciones reproductivas y sexuales masculinas. Los bajos niveles de andrógenos circulantes pueden causar alteraciones en el desarrollo sexual masculino, dando lugar a anomalías congénitas del sistema reproductor. A lo largo de la vida, el déficit de andrógenos conlleva la reducción de la fertilidad, disfunción sexual, disminución de masa muscular y alteraciones en la mineralización ósea, trastornos de metabolismo lipídico e incluso disfunción cognitiva.

El eje gonadal está regulado por un conjunto de neuronas en el hipotálamo mediobasal que responden a la estimulación de las hormonas peptídicas kisspeptinas. Dichas neuronas producen GnRH, que es liberada en pulsos cada 60 a 90 minutos, estimulando la secreción pulsátil de las gonadotropinas hipofisarias, la LH y la FSH, al torrente sanguíneo. La LH estimula las células de Leydig para producir testosterona, mientras que la FSH, en conjunción con la testosterona intratesticular, actúa sobre las células de Sertoli y los túbulos seminíferos para estimular la espermatogénesis. A su vez, en las células de Sertoli se produce la hormona inhibina, que produce una retroalimentación negativa sobre la producción de FSH en la hipófisis. Los testículos producen 3-10 mg de testosterona al día, que se corresponden aproximadamente con el pico de testosterona sérica que se produce en la mañana con concentraciones de 10.4-34.7 nmol/L. La testosterona actúa directamente a través de los receptores de andrógenos y mediante su conversión en dos metabolitos activos, la dihidrotestosterona (que supone el 5-8%), por la enzima 5- $\alpha$  reductasa, y el estradiol (que

supone el 0.3-0.5%), por la enzima aromatasa. La testosterona y el estradiol producen una retroalimentación negativa sobre el hipotálamo y la hipófisis para suprimir la secreción de gonadotropinas (85). La **figura 1.3.** muestra un esquema del funcionamiento normal del eje hipotálamo-hipófisis-testículo (HHT).



**Figura 1.3.** Funcionamiento normal del eje hipotálamo-hipófisis-testículo (HHT).

La testosterona y sus metabolitos actúan a distintos niveles en el organismo masculino con multitud de funciones (87):

- Sistema nervioso central: comportamiento sexual, libido.
- Órganos sexuales masculinos: desarrollo y mantenimiento de los tejidos reproductores específicos, tales como la próstata, el testículo, el epidídimo, las vesículas seminales y el pene. Además, es indispensable para la espermatogénesis.
- Piel: aumento del grosor de la piel, proliferación de las glándulas sebáceas, distribución masculina del vello facial y corporal y crecimiento del mismo.
- Músculo: desarrollo y mantenimiento de la masa muscular
- Hueso: mantenimiento de la densidad ósea. Además, durante la pubertad, estimula el crecimiento longitudinal de los huesos y el cierre epifisario.
- Eritropoyesis: mediante la estimulación de la médula ósea y de la producción de eritropoyetina a nivel renal.

- Otros efectos metabólicos: aumento de la síntesis de proteínas, incremento de la retención de nitrógeno y balance de nitrógeno positivo, acción mineralocorticoide y retención de fósforo y potasio.

### 3.2 Clasificación del hipogonadismo masculino

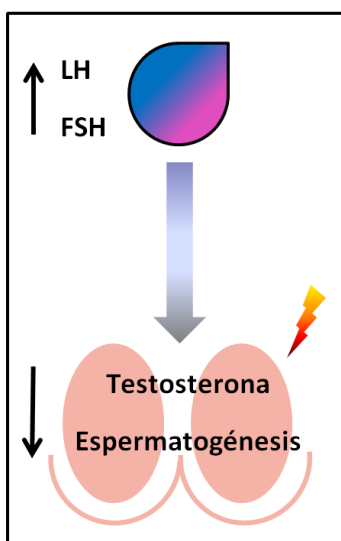
El hipogonadismo masculino es un síndrome clínico que surge de la alteración del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal a cualquier nivel. Según a qué nivel esté la disfunción, se puede clasificar en:

- Hipogonadismo primario (testículos)
- Hipogonadismo secundario (hipotálamo/hipófisis)
- Hipogonadismo de inicio tardío (hipotálamo/hipófisis y gónadas)
- Insensibilidad/resistencia a los andrógenos (órganos diana de los andrógenos).

A continuación revisaremos los distintos tipos de hipogonadismo masculino.

#### 3.2.1. Hipogonadismo primario

En el hipogonadismo primario existe una afectación de los testículos, que hace que las concentraciones séricas de testosterona se reduzcan sustancialmente y se deteriore la espermatogénesis. Como consecuencia, los niveles de gonadotropinas aumentan, por lo que también podemos hablar de hipogonadismo hipergonadotropo (**figura 1.4.**). Además, en este caso, el deterioro de la espermatogénesis suele ser mayor que la afectación en la producción de testosterona (85).



**Figura 1.4.** Hipogonadismo primario

Dentro de las causas de hipogonadismo primario podemos distinguir causas congénitas y adquiridas, que se reflejan en la **tabla 1.3**. A continuación se exponen las más relevantes:

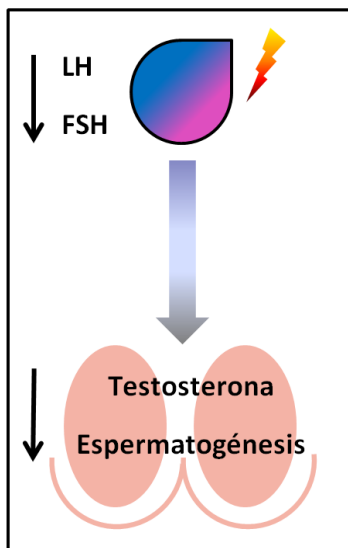
- **Síndrome de Klinefelter:** es la causa genética más frecuente de hipogonadismo, afectando a 1 de cada 600 nacidos vivos, lo que supone el 0.2% de la población masculina. Las manifestaciones clínicas varían y son la consecuencia de un cromosoma X adicional, siendo el genotipo más frecuente (en el 90% de los casos) el 47XXY. Los pacientes tienen testículos pequeños y generalmente son infértiles. El diagnóstico del síndrome de Klinefelter se confirma con la realización de un cariotipo (88).
- **Tumores testiculares:** afectan a 12 de cada 100000 hombres, siendo el tipo más frecuente de cáncer en los hombres jóvenes en edad reproductiva (84). Los factores de riesgo son el cáncer contralateral de células germinales, el mal descenso testicular, la disgenesia gonadal, la infertilidad y el cáncer de células germinales familiar. El 25% de los pacientes sufren déficit de testosterona después del tratamiento. La quimioterapia con agentes alquilantes como la ciclofosfamida y la procarbazina tiene los peores efectos tóxicos a nivel gonadal y el grado de daño se correlaciona con la dosis acumulada (89).

HIPOGONADISMO PRIMARIO	
Causas congénitas	Causas adquiridas
Síndrome de Klinefelter, microdeleciones del cromosoma Y, mutaciones en los receptores de LH y FSH, distrofia miotónica, criptorquidia	Trauma o torsión testicular, radiación testicular, orquitis, quimioterapia con agentes alquilantes, tratamiento con ketoconazol, fallo testicular autoinmune, enfermedades infiltrativas (hemocromatosis), varicocele, anemia falciforme, cirrosis, alcoholismo

**Tabla 1.3.** Causas de hipogonadismo primario (85)

### 3.2.2. Hipogonadismo secundario

El hipogonadismo secundario se produce por afectación a nivel del hipotálamo o la hipófisis. Se caracteriza por concentraciones bajas de testosterona en suero, la reducción de la espermatogénesis y las concentraciones bajas o inapropiadamente normales de gonadotropinas (hipogonadismo hipogonadotropo), estando en este caso, tanto la producción de testosterona como la espermatogénesis, afectadas (85) (**figura 1.5**).



**Figura 1.5.** Hipogonadismo secundario

Las causas de hipogonadismo secundario se recogen en la **tabla 1.4.**, destacando las siguientes:

- **Diabetes:** Desde que en 2004 (90), se describiera por primera vez la alta prevalencia de hipogonadismo secundario (HS) en los varones con DM2, la importancia de esta asociación se ha confirmado. Estudios más recientes han estimado una prevalencia de HS en varones diabéticos del 29% (rango 25-40%), incluso en varones jóvenes (18-35 años), donde se ha demostrado una prevalencia de hasta el 33%. (91,92). Sin embargo, es en las personas con DM2 y obesidad donde se encuentra la mayor prevalencia, llegando al 50% (91). Es probable que gran parte de la asociación entre HS y DM2 esté mediada por factores relacionados con la obesidad, sin embargo, el hecho de que la coexistencia de obesidad y DM2 tenga mayor riesgo de HS que cualquiera de estas entidades por separado, conllevaría la existencia de otros factores relacionados con la DM2 e independientes de la obesidad que podrían estar implicados (91).

La literatura sugiere que los niveles plasmáticos de testosterona en varones con DM2 se correlacionan con la resistencia a la insulina, el IMC y la elevación de marcadores inflamatorios, como la PCR, más que con la duración o el grado de hiperglucemia. Ello concuerda con el hecho de que el HS es poco frecuente en varones con diabetes tipo 1. No obstante, se requieren más estudios para dilucidar el posible papel de la hiperglucemia en su desarrollo (92).

Otro factor a tener en cuenta en la relación entre la DM2 y la testosterona es la SHBG. Varios estudios prospectivos han demostrado que la diabetes y el SM son más fuertemente predichos por la SHBG baja que por niveles bajos de testosterona. Ding *et*

*al* (93) y Perry *et al* (94) mostraron que los niveles bajos de SHBG se asocian con un mayor riesgo de DM2 en hombres y mujeres, mientras que los niveles altos de SHBG se asocian con un menor riesgo de la misma. Lakshman *et al* (95) mostraron que incluso después de ajustar por testosterona libre o la testosterona total, la SHBG era un fuerte predictor de diabetes de nueva aparición. Muchos estudios han encontrado que la relación negativa entre el SM/resistencia a la insulina y la testosterona es independiente de la SHBG (96). Sin embargo, la interrelación entre la SHBG, la testosterona, y la resistencia a la insulina es compleja y aún no se ha aclarado totalmente. Es probable que muchos otros factores indeterminados también jueguen un papel importante. En cuanto al papel de la grasa visceral, se conoce que es un factor de riesgo importante para el desarrollo de resistencia a la insulina y DM2. Por otro lado, existe una relación inversa entre la testosterona y la resistencia a la insulina. Se han propuesto diversos mecanismos que contribuirían a esta relación. Uno de ellos es que la testosterona inhibe la diferenciación de las células madre pluripotenciales a adipocitos, promoviendo su inclusión en el linaje miogénico, además de regular las funciones metabólicas de los adipocitos y los miocitos maduros de forma que se favorece la disminución de la IR (97). La evidencia preclínica sugiere que, a nivel celular, la testosterona puede mejorar el metabolismo de la glucosa mediante la modulación de la expresión del transportador de glucosa 4 (GLUT4) y del receptor de la insulina, así como mediante la regulación de enzimas clave implicadas en la glucólisis (98). En relación con esto, en un reciente estudio ensayo clínico (99) que comparaba el efecto del tratamiento con testosterona frente a placebo en pacientes con hipogonadismo hipogonadotrofo y DM2 se encontró, una marcada disminución, en los pacientes con hipogonadismo en la expresión de los genes del receptor de insulina B (IR-b), del sustrato 1 del receptor de insulina (IRS-1), del AKT (proteín kinasa B)-2 y del GLUT-4 (principales genes que median la señalización responsable del transporte de la glucosa a la insulina) y un aumento de los mismos en aquellos pacientes que fueron tratados con testosterona. También se ha demostrado un efecto protector de la testosterona en células  $\beta$  pancreáticas murinas contra la apoptosis inducida por la glucotoxicidad (100). Sin embargo, la mayoría de los estudios sugieren que los efectos de la testosterona sobre la resistencia a la insulina se producen a través de cambios en la composición corporal. Por último, hay estudios en los que se ha descrito que la testosterona reduce la concentración de citoquinas pro-inflamatorias (101). Estas citoquinas proinflamatorias, son producidas por la grasa visceral entre otras sustancias como adipocinas, moduladores bioquímicos y otros factores proinflamatorios,

incluyendo la interleucina-6, interleucina-1 $\beta$ , inhibidor del activador del plasminógeno-1, TNF- $\alpha$ , angiotensinógeno, factor de crecimiento endotelial vascular y amiloide sérico A, que contribuyen a la inflamación y disfunción vascular sistémica y periférica. La liberación de ácidos grasos libres es uno de los mecanismos a través de los cuales la grasa visceral y la respuesta inflamatoria modulan sensibilidad a la insulina. Mediante la activación de las vías del factor- $\kappa$ B (*factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas*), los ácidos grasos libres conducen a aumento de la síntesis de TNF- $\alpha$ . Además la activación de la lipólisis por TNF- $\alpha$  y el incremento de la de la producción de la interleucina-6 y la proteína quimioatrayente de monocitos-1 aumentan el reclutamiento de más macrófagos y modula la sensibilidad a la insulina. (96). Por lo tanto, el TNF- $\alpha$  tendría un papel relevante en la etiología de la insulinoresistencia y en sujetos con esta condición se encuentran niveles plasmáticos aumentados. Este aumento de TNF- $\alpha$  asociado a la inflamación crónica de la obesidad visceral podría explicar la asociación con hipogonadismo, no sólo por su efecto a nivel central, como se explicará más adelante (ver ciclo hipogonadismo-obesidad-adipocitoquinas), sino también por su posible efecto a nivel periférico, ya que la célula de Leydig normalmente expresa el receptor de TNF- $\alpha$  y, en condiciones de estrés, su función sería suprimir la esteroidogénesis testicular por un mecanismo directo, independiente de la supresión del eje gonadal, por la activación del eje suprarrenal y el aumento del cortisol (102). Por otro lado, se sabe que en el cerebro y el hipotálamo hay expresión del receptor de insulina, que influye en el control del apetito y la saciedad. En sujetos obesos insulinoresistentes se ha observado, mediante técnicas de imagen cerebrales, que los centros hipotalámicos relacionados con la saciedad no se suprimen, a pesar de la hiperinsulinemia, tras la ingestión de glucosa, lo que sugiere que la resistencia a la insulina también se manifestaría a este nivel (103). Se ha demostrado, en estudios *in vitro*, que la insulina aumenta la liberación de FSH y LH en células hipofisarias en cultivo y también que, en neuronas hipotalámicas, estimula la secreción de GnRH, lo que es potenciado por la leptina. La célula de Leydig expresa también el receptor de insulina y, en cultivos *in vitro*, se ha observado que la insulina estimula la producción de testosterona (104). Se podría, por tanto, hipotetizar que, en personas con resistencia a la insulina, ésta se manifiesta también a nivel del eje HHT.

La evidencia actual nos habla, pues, de una relación bidireccional entre la grasa visceral y la testosterona, creándose un círculo vicioso que promueve la resistencia a la insulina modulada, además, por la interacción de la testosterona con otros órganos como el músculo, el hueso el hígado y el sistema nervioso central. De acuerdo con

este modelo bidireccional, el aumento de la grasa visceral no sólo promueve la resistencia a la insulina sino que también favorece la circulación de multitud de mediadores que inhiben el eje HHT como se describirá más adelante (ver ciclo hipogonadismo-obesidad-adipocitoquinas).

- **Déficit congénito aislado de gonadotropinas:** Este trastorno es debido principalmente a la deficiencia aislada del GnRH, permaneciendo intactos el resto de ejes hipofisarios. El síndrome de Kallman, que se caracteriza por la anosmia o hiposmia, es la causa más frecuente (60% de los casos), afectando a 1 de cada 10000 varones (105).
- **Hiperprolactinemia:** La hiperprolactinemia conduce a hipogonadismo secundario a través de la supresión de la síntesis y secreción de GnRH. A menos que las células gonadotropas resulten dañadas por el efecto masa de un adenoma hipofisario, el eje gonadal generalmente se recupera después de la normalización de las concentraciones de prolactina. Los agonistas de la dopamina se utilizan para tratar los prolactinomas y la hiperprolactinemia idiopática (85).
- **Fármacos:** Los glucocorticoides en dosis suprafisiológicas dan lugar a un déficit de andrógenos mediante la inhibición de la síntesis de GnRH. Los analgésicos opioides también suprimen la síntesis de GnRH y las concentraciones de testosterona. Los agentes que son agonistas de receptores opioides  $\mu$ , como la metadona y la morfina suprimen potentemente el eje gonadal (85).

HIPOGONADISMO SECUNDARIO	
Causas congénitas	Causas adquiridas
Síndrome de Kallmann, Síndrome Prader-Willi, mutaciones en la subunidad $\beta$ de la LH y la FSH	Hiperprolactinemia, daño hipofisario (tumores, apoplejía, infecciones, enfermedades infiltrativas, traumatismo craneal), enfermedades sistémicas agudas, fármacos (opioides, glucocorticoides, agonistas o antagonistas de la GnRH), anemia falciforme, obesidad mórbida o diabetes, trastornos alimenticios, ejercicio excesivo, cirrosis, idiopático.

**Tabla 1.4.** Causas de hipogonadismo secundario.

La relación entre obesidad e hipogonadismo será tratada de forma extensa más adelante

### **3.2.3. Hipogonadismo de inicio tardío (late-onset hypogonadism).**

El hipogonadismo de inicio tardío (LOH) es un síndrome clínico y bioquímico caracterizado por trastornos psicológicos y de múltiples órganos asociados con el envejecimiento y se define por la presencia de al menos tres síntomas sexuales asociadas con un nivel de testosterona total disminuida (106). La razón del descenso de la testosterona asociado a la edad no está claramente establecida. Se han sugerido múltiples mecanismos que pueden participar: la disfunción de las células de Leydig, la disregulación del eje hipotálamo-hipófisis, alteraciones en la regulación neuroendocrina de las células de Leydig o el aumento de la SHBG. La combinación del hipogonadismo primario y secundario resulta en niveles de testosterona bajos con deterioro de la espermatogénesis y niveles de gonadotropinas variables en función de si predomina el déficit primario o secundario. Este tipo de hipogonadismo es cada vez más frecuente, presentándose en varones que han tenido un desarrollo puberal normal e incluso han engendrado hijos. Las pruebas de imagen hipofisarias son generalmente normales (85).

### **3.2.4. Insensibilidad/resistencia a los andrógenos**

Se trata de patologías poco frecuentes, donde se encuentran alteraciones de herencia autosómica recesiva que dan lugar a una alteración de la sensibilidad a los andrógenos que va desde una insensibilidad completa, pasando por insensibilidad parcial hasta una insensibilidad mínima. Algunos ejemplos son el síndrome de Reifenstein, la atrofia muscular bulboespinal (enfermedad de Kennedy) o el déficit de 5 $\alpha$ -reductasa (85).

## **3.3. Clínica del hipogonadismo**

Los signos y síntomas de hipogonadismo varían dependiendo de la edad de inicio, la gravedad del déficit de testosterona, la sensibilidad a los andrógenos de la persona y el uso previo de la terapia sustitutiva con testosterona (84).

El inicio prenatal o prepuberal conduce al desarrollo retardado o incompleto sexual, proporciones eunucoides y testículos pequeños (84). El inicio postpuberal puede dar lugar a las siguientes manifestaciones clínicas:

- **Disminución de la libido:** la testosterona promueve los pensamientos y deseos sexuales y aumenta la excitabilidad sexual y la atención a los estímulos auditivos y de otro tipo (87). Los estudios de imagen en el cerebro sugieren que el procesamiento de los estímulos sexuales puede verse alterado en los hombres con deficiencia androgénica, con una menor activación de las áreas cerebrales que clásicamente se activan en los hombres eugonadales y en aquellos con deficiencia androgénica después de la sustitución con testosterona (107). Existe una entidad denominada trastorno de deseo sexual hipoactivo, que es definida en la clasificación de la DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, cuarta edición) como la ausencia o disminución de fantasías sexuales y deseo de actividad sexual persistente o recurrente, teniendo en cuenta factores que, como la edad, el sexo y el contexto de la vida del individuo, afectan a la actividad sexual. Este trastorno puede estar producido, entre otras causas, por deficiencia androgénica (108).
- **Disminución de las erecciones espontáneas:** es bien conocido que la testosterona aumenta el interés sexual, lo que lleva a un aumento en la frecuencia de actos sexuales y de erecciones espontáneas, las únicas claramente dependientes de los niveles de testosterona. Sin embargo, tiene poca influencia en las erecciones inducidas visualmente o por las fantasías (109). Se ha demostrado que la testosterona tiene un papel esencial en la fisiología de la erección en animales. Tres niveles están bajo el control de la testosterona: los núcleos del sistema nervioso central (SNC), las motoneuronas espinales y los tejidos genitales. Los efectos sobre el SNC de los andrógenos son complejos, ejercidos principalmente por la liberación de neurotransmisores estimulantes tales como la dopamina, la oxitocina, y el óxido nítrico, dando lugar al desarrollo del dimorfismo sexual y a los comportamientos de apareamiento (109). A nivel periférico, los andrógenos modulan casi todos los componentes que participan en la función eréctil: la estructura, función e inervación de las células del músculo liso trabecular, la función endotelial de los vasos del pene y las propiedades fibroelásticas de los cuerpos cavernosos. Sin embargo, las vías moleculares implicadas están lejos de ser comprendidas y la contribución exacta de la testosterona en las erecciones en los hombres no está clara. Por último, los estudios en animales, realizados tras castración, un modelo muy diferente del hipogonadismo en los hombres, generan una incertidumbre que se complica aún más por la escasez de datos humanos disponibles (110).

- **Ginecomastia:** se trata de un aumento de tamaño palpable de la glándula mamaria en el hombre. La disminución de los niveles de testosterona presente en el hipogonadismo, da lugar a una alteración del equilibrio entre los estrógenos y los andrógenos, permitiendo la acción estrogénica sobre la glándula mamaria, que provoca un aumento del volumen de la misma (111).
- **Disminución de la masa ósea y mayor frecuencia de fracturas:** la formación de masa ósea está regulada por las hormonas esteroideas sexuales. La testosterona y los estrógenos son necesarios para el crecimiento óseo y para el mantenimiento de la integridad del esqueleto (112). Su efecto se produce a través de dos mecanismos, uno lento, genómico, mediado por la activación de receptores nucleares y otro rápido, no genómico, mediado por la activación de receptores de membrana. La testosterona puede actuar directamente sobre el receptor de andrógenos (AR) o, tras su conversión en 17 $\beta$ -estradiol, sobre los receptores de estrógenos (ER)  $\alpha$  y  $\beta$ . Estos receptores se expresan en los osteoblastos, los osteoclastos, los osteocitos y los condrocitos de la placa de crecimiento (113). Estudios realizados en hombres de edad avanzada encontraron que la DMO está más estrechamente correlacionada con los niveles de estradiol que con los de testosterona. Aun así, la testosterona tiene un papel importante en el mantenimiento de la integridad del hueso y el hipogonadismo masculino es un factor de riesgo claro para la osteoporosis (113). Aunque, la prevalencia de hipogonadismo en hombres con osteoporosis no se conoce con exactitud, se ha observado que está presente en el 20% de los hombres con fracturas vertebrales y en el 50% de los hombres con fractura de cadera, presentando los varones con hipogonadismo una DMO significativamente menor que varones de la misma edad sin hipogonadismo (114). La influencia de la función testicular en el metabolismo óseo depende, aparte del papel de la testosterona, de otras dos funciones de las células de Leydig: la producción de INSL3 (insulin-like factor 3) y la expresión de CYP2R1 (enzima que hidroxila el colesterciferol a 25-hidroxivitamina D). El deterioro en su producción podría contribuir a la disminución de DMO y, en consecuencia, al desarrollo de osteopenia y osteoporosis (113).
- **Disminución de la masa muscular y obesidad visceral:** Está bien establecido que uno de los mecanismos por los que la testosterona influye en el metabolismo es por su efecto sobre la composición corporal. De hecho, es conocido que la testosterona inhibe la acumulación de grasa a través de su unión al receptor de andrógenos, que

tiene una densidad mayor en el tejido visceral que en el tejido adiposo subcutáneo (115). Además, la testosterona juega un papel inhibitorio sobre la actividad de la LPL y de la glicerofosfato deshidrogenasa, obstaculizando la acumulación de lípidos y favoreciendo la lipólisis en los adipocitos viscerales. Por el contrario, la disminución en el nivel de testosterona podría estar implicada en la falta de regulación negativa tanto de la diferenciación de los preadipocitos en adipocitos maduros como de la diferenciación de células madre en adipocitos, conduciendo así al sobrepeso relacionado con el hipogonadismo (116). En lo que se refiere a la masa magra, la administración de testosterona estimula la síntesis de proteínas musculares, provoca hipertrofia de la fibra muscular, aumenta el contenido mionuclear por fibra y las células satélite, que confieren al músculo una capacidad de recuperación. Además, la testosterona ejerce efectos inhibitorios sobre la diferenciación de células multipotentes mesenquimales en células adipogénicas y promueve su diferenciación en células del linaje miogénico (116). Por lo tanto, el descenso de la testosterona asociado al envejecimiento en los varones es uno de los factores que provoca la acumulación de grasa abdominal, aumentando así el riesgo de SM, DM2 y enfermedad cardiovascular. Del mismo modo ocurre en los varones con hipogonadismo. La terapia sustitutiva con testosterona disminuye la grasa visceral y aumenta la masa muscular esquelética y la fuerza (117). Sin embargo, las alteraciones en la composición corporal en los varones con hipogonadismo no sólo se deben al déficit de andrógenos. Algunos estudios han observado que los cambios en la masa magra pueden ser atribuibles a los cambios en los niveles de testosterona, mientras que los cambios en la masa grasa se relacionan principalmente con los niveles de estradiol (118). También en humanos y ratones macho con mutaciones del gen de la aromatasa o del receptor estrogénico  $\alpha$  se ha observado un aumento de la masa grasa. Este hallazgo concuerda con el papel crucial de los estrógenos en el metabolismo óseo en el varón (115).

- **Fatiga, alteración del estado de ánimo, función cognitiva disminuida, alteraciones del sueño:** En el cerebro, la testosterona se puede metabolizar a dihidrotestosterona y unirse al receptor de andrógenos o ser convertida en estradiol por la enzima aromatasa y unirse al receptor de estrógenos (87). Ambos receptores se encuentran en regiones clave del cerebro involucradas en la memoria y el aprendizaje, incluyendo el hipocampo y la amígdala. Se ha observado que la testosterona presenta efectos neuroprotectores contra el estrés oxidativo, la apoptosis y sobre el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer y efectos sobre la regeneración neuronal (119). A pesar de

estas observaciones, los efectos biológicos de la testosterona en el cerebro están lejos de ser totalmente comprendidos. Estudios realizados en adultos jóvenes han relacionado niveles medios de testosterona con mejores habilidades espaciales, de memoria y velocidad de procesamiento. Sin embargo, no se ha propuesto ningún mecanismo biológico plausible que lo explique. En varones mayores, parece que los niveles bajos de testosterona pueden estar asociados con una menor capacidad cognitiva, aunque la evidencia actual no es concluyente y la relación exacta está lejos de ser plenamente comprendida (119). Por otro lado, estudios epidemiológicos y clínicos que estudian la conexión del hipogonadismo asociado a la edad y síntomas como ansiedad, irritabilidad, nerviosismo, cambios de humor y depresión han producido resultados mixtos. Sin embargo, a pesar de que la naturaleza causal de la relación entre el hipogonadismo y la depresión es incierta, muchos hombres con hipogonadismo sufren de depresión y viceversa. Aunque la suplementación con testosterona no ha mostrado eficacia en el tratamiento de la depresión, sí ha demostrado mejorar el bienestar y la calidad de vida en pacientes con hipogonadismo asociado a la edad, lo que tiene un impacto positivo en el estado de ánimo (120-121).

- **Otros síntomas:**

-Infertilidad: dentro de la definición de hipogonadismo se incluye la capacidad de producir la espermatogénesis normal. Las gonadotropinas, LH y FSH, secretadas por la hipófisis gracias al estímulo de la GnRH hipotalámica, regulan la espermatogénesis. La FSH actúa directamente sobre el epitelio germinal (células de Sertoli) y la LH estimula la producción de testosterona, a través de las células de Leydig, favoreciendo la producción de espermatozoides. A su vez, la testosterona produce una retroalimentación negativa en el hipotálamo y la hipófisis, al igual que la inhibina B, producida por las células de Sertoli con el estímulo de la FSH. Tanto la FSH como la testosterona son necesarias para una espermatogénesis normal. El hipogonadismo afecta a la espermatogénesis, dando lugar a infertilidad (85).

-Disminución de volumen testicular, sofocos, disminución del vello corporal: debidos al desequilibrio andrógenos/estrógenos.

-Galactorrea: en relación con hipogonadismo debido a hiperprolactinemia.

-Defectos del campo visual: en caso de hipogonadismo debido a lesión hipofisaria con compresión del quiasma óptico.

### **3.4. Diagnóstico del hipogonadismo**

El diagnóstico de hipogonadismo masculino se basa en la evaluación de los signos y síntomas y en el hallazgo de concentraciones de testosterona disminuidas en suero por la mañana en al menos dos determinaciones medidas mediante un método fiable.

#### **3.4.1. Historia clínica**

Los síntomas de hipogonadismo descritos anteriormente deben investigarse con la realización de la historia clínica exhaustiva y dirigida. El inicio temprano del hipogonadismo provoca un déficit en el desarrollo puberal de distinto grado, ausencia del desarrollo de las características sexuales secundarias, unas proporciones corporales eunucoides y una voz aguda. Estos signos y síntomas sugieren fuertemente la presencia de hipogonadismo. Sin embargo, el desarrollo postpuberal de hipogonadismo ocasiona una pérdida de las funciones dependientes de los andrógenos y síntomas que pueden tener orígenes etiológicos distintos que los niveles bajos de testosterona (85).

Es importante evaluar y descartar la presencia de enfermedades sistémicas, signos de desnutrición y malabsorción así como la presencia de una enfermedad aguda en curso. Los tratamientos farmacológicos con glucocorticoides el abuso de drogas como la marihuana, opiáceos y alcohol y el tratamiento o el uso de la testosterona o el abuso de esteroides anabólicos también deben ser incluidos en la historia clínica (84).

En cuanto a los cuestionarios publicados, son poco fiables. Presentan una baja especificidad y, aunque su sensibilidad es alta, no son eficaces para la detección de casos (84).

#### **3.4.2. Screening poblacional/detección de casos**

El screening poblacional de hipogonadismo no se recomienda debido a que su coste-efectividad y su posible beneficio en la salud pública no están claros. Sin embargo, la detección de casos mediante la medida de las concentraciones de testosterona es apropiada en pacientes sintomáticos con sospecha de hipogonadismo, como en aquellos con síntomas en la esfera sexual, osteoporosis o fractura con mínimo traumatismo, sobre todo en pacientes jóvenes, o los que están en tratamiento con glucocorticoides u opiáceos (84). En los hombres sintomáticos con enfermedades tales como la infección por el VIH (virus de inmunodeficiencia humana), enfermedad renal terminal o en diálisis, DM2 o enfermedad pulmonar obstructiva

crónica, que se asocian con concentraciones disminuidas de testosterona, también sería aconsejable la determinación analítica de los niveles de la misma, así como en los que presentan masas hipofisarias, han recibido radiación o presentan otras enfermedades en dicha región (85, 122).

### **3.4.3. Exploración física**

La guía de la Sociedad Europea de Urología recomienda la determinación del IMC, la medida de la circunferencia abdominal y/o de la relación cintura-cadera, la evaluación del vello corporal y de la alopecia androgenética, descartar la presencia de ginecomastia, medir el tamaño testicular (mediante orquidómetro y/o ecografía) y realizar un examen estructural del pene, así como un examen prostático en todo varón en estudio por hipogonadismo (84).

### **3.4.4. Diagnóstico de laboratorio**

La testosterona es secretada de acuerdo con un ritmo circadiano, con picos en la mañana y valles durante la tarde. Por tanto, las concentraciones de testosterona en suero deben medirse por la mañana porque, incluso en hombres sanos, los niveles nocturnos pueden estar por debajo del límite inferior de la normalidad (85). De la testosterona total (TT), el 58% circula unida a albúmina, el 40% ligada a SHBG y el 0.5-2% restante circula en forma libre y es la fracción biológicamente activa. La testosterona biodisponible (TB) se refiere a la libre más la unida a la albúmina, ya que ésta, al ser esta unión débil, se puede disociar de la albúmina durante el tránsito por los tejidos y convertirse en biodisponible (85). Las concentraciones totales de testosterona no se pueden medir con precisión si las concentraciones de SHBG se ven afectadas por otras enfermedades. En la mayoría de las circunstancias, la medición de testosterona total por inmunoensayo puede distinguir de forma fiable los hombres con hipogonadismo de los eugonadales. Sin embargo, la espectrometría de masas es el método preferido para medir la testosterona (123).

La mejor prueba para el diagnóstico de hipogonadismo es la medición de la TT en suero en una muestra de la mañana, preferiblemente con espectrometría de masas. Las bajas concentraciones de testosterona en suero deben confirmarse con una segunda medición (85).

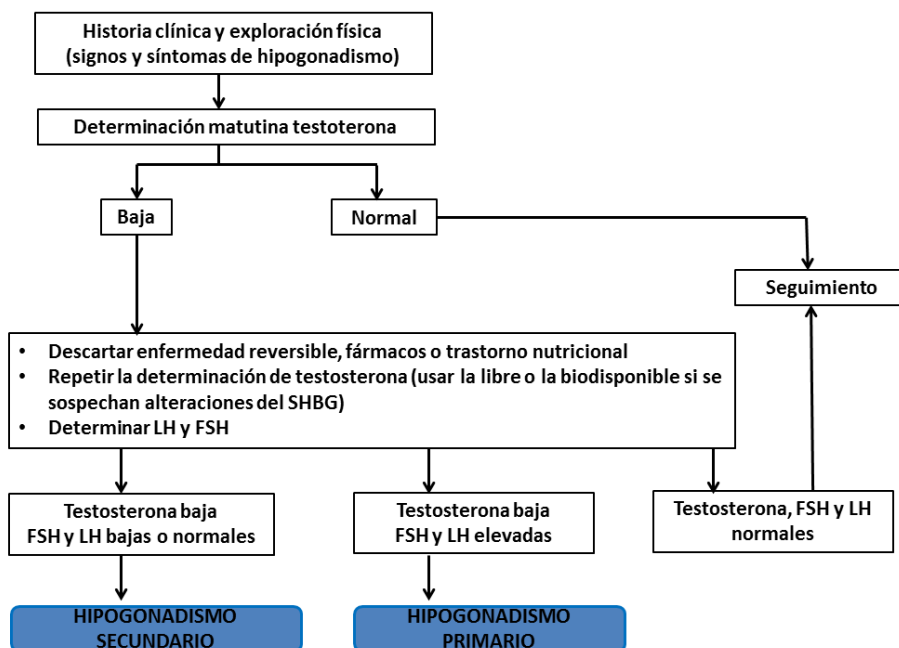
Si se sospecha de alteraciones en las concentraciones de SHBG se debe medir la testosterona libre o biodisponible. Las concentraciones de SHBG se incrementan en situaciones como el envejecimiento, el hipertiroidismo, el hiperestrogenismo, las enfermedades hepáticas, la infección por VIH o con el uso de antiepilépticos y disminuyen en la obesidad, la resistencia a la insulina, la DM2, en el hipotiroidismo, cuando hay exceso de

hormona de crecimiento, bajo tratamiento con glucocorticoides, progestinas, esteroides anabolizantes y andrógenos o en el síndrome nefrótico. La diálisis de equilibrio, ultrafiltración o filtración con gel es el método de referencia para la determinación de la testosterona libre y la precipitación con sulfato de amonio, el gold standard para la determinación de la biodisponible (85). Estos métodos son técnicamente difíciles de realizar y su disponibilidad general es baja. Por lo tanto, el cálculo de la testosterona libre se hace mediante fórmulas basadas en la ley de acción de masas, utilizando la testosterona total, la SHBG y las concentraciones de albúmina. Siempre que la testosterona total se haya determinado mediante un ensayo fiable, estas fórmulas suponen una alternativa adecuada a la diálisis en equilibrio (85).

En cuanto a los niveles de TT por debajo de los cuales se puede diagnosticar hipogonadismo, no están claramente establecidos y varían en función del laboratorio y el método utilizado. La “European Academy of Andrology” (EAA), la “International Society of Andrology” (ISA) y la “International Society for the Study of Ageing Male” (ISSAM) en 2009 recomiendan niveles  $<3.5$  ng/ml, al igual que la “European Association of Urology” (EAU) en 2012, mientras que la “Endocrine Society” (ES) recomienda niveles  $<3$  ng/ml para varones jóvenes (124).

Con respecto al límite de testosterona libre (TL) considerado patológico, tampoco hay un acuerdo general. La EAA, la ISA y la ISSAM recomiendan 65 pg/ml para la testosterona libre calculada, mientras que la ES establece 50 pg/ml como nivel inferior de la normalidad para la testosterona libre medida por diálisis en equilibrio (125). Sin embargo, la guía de la “European Association of Urology” de 2014, propone niveles de testosterona libre  $<70$  pg/ml para el diagnóstico de hipogonadismo (126).

Como segundo paso, para diferenciar si se trata de un hipogonadismo primario o secundario, se deben medir los niveles de gonadotropinas. Concentraciones elevadas de las mismas sugieren hipogonadismo primario. En este caso, se debe realizar un cariotipo para descartar el síndrome de Klinefelter. En cambio, si las gonadotropinas están en niveles bajos o inapropiadamente normales, se debe considerar el diagnóstico de hipogonadismo secundario (125). La **figura 1.6.** muestra el algoritmo diagnóstico del hipogonadismo.



**Figura 1.6.** Algoritmo diagnóstico del hipogonadismo (125).

### 3.4.5. Hipogonadismo subclínico o compensado

La presencia de niveles de testosterona en límites normales junto con gonadotropinas elevadas se define como hipogonadismo subclínico. El hipogonadismo subclínico se puede clasificar, según se muestra en la **tabla 1.5.**, en tipo A, B y C.

Tipo	Niveles testosterona	Niveles gonadotropinas	Edad	Etiología
<b>Tipo 1A</b>	Normal o límite bajo	LH elevada FSH normal o elevada	Joven	Radio y quimioterapia Alteraciones genéticas Fallo testicular Aumento de SHBG
<b>Tipo 1B</b>	Normal o límite bajo	LH elevada FSH normal o elevada	Adulto/Anciano	Hipogonadismo de inicio tardío
<b>Tipo B</b>	Normal o límite bajo	Normales o disminuidas	Adulto/Anciano	Comorbilidades: DM2, síndrome metabólico, obesidad
<b>Tipo C</b>	Normal	LH normal FSH elevada	Cualquiera	Radio y quimioterapia Ausencia espermatogénesis Alteraciones genéticas.

**Tabla 1.5.** Clasificación del hipogonadismo subclínico (125).



➤ **Tipo A:** testosterona normal o en el límite bajo con LH elevada, independientemente de los niveles de FSH. Dentro de este grupo distinguimos dos subgrupos según la edad:

- Tipo A1: se produce en jóvenes y lo más común es que se deba a alteraciones testiculares que dan lugar a disfunción de las células de Leydig. Éstas pueden ser congénitas (mosaico de síndrome de Klinefelter, criptorquidia, disgenesias gonadales) o adquiridas (traumatismos, infecciones o exposición a quimio/radioterapia) (127). Debe descartarse la presencia de niveles de testosterona total falsamente normales derivados de un exceso de SHBG por las causas anteriormente expuestas ya que, cuando se eleva la SHBG, aunque la testosterona total pueda aparecer en rango normal, la libre y la biodisponible se encuentran disminuidas. Por último, hay que recordar que existen variaciones interindividuales en los valores de testosterona relacionados con el IMC, el tabaquismo, el consumo de alcohol o la actividad física y que pueden existir, en algunos casos, polimorfismos en el gen que codifica el receptor de andrógenos y que den lugar a alteraciones en la sensibilidad a la testosterona (127).
- Tipo A2: se da en varones de edad avanzada. La disminución progresiva de los niveles de testosterona que acompaña al envejecimiento masculino, se ve agravada por el aumento del riesgo cardiovascular, la hipercolesterolemia, la DM-2, la HTA, la osteoporosis y la enfermedad de Alzheimer. En este caso, el hipogonadismo subclínico podría ser un paso previo al LOH. Con la edad, la amplitud y frecuencia de los pulsos de LH disminuyen, pero se mantiene, e incluso puede aumentar, la liberación de LH inducida por la GnRH. De este modo, el aumento de los niveles de LH compensa la disfunción de las células de Leydig. Los niveles de prolactina también aumentan con la edad debido a la reducción de la producción de dopamina, deteriorando así la capacidad de respuesta del eje hipotálamo-hipófisis. Se ha sugerido también que en los varones de mayor edad existen menos receptores de andrógenos en los tejidos diana, lo que podría explicar la presencia de síntomas sexuales, físicos y psicológicos aún con niveles de testosterona en límites normales. La elevación de la LH y la SHBG en estos pacientes pueden ser marcadores de hipogonadismo manifiesto en el futuro, por lo que se debe realizar un seguimiento para iniciar tratamiento sustitutivo en caso de ser necesario (127).

- **Tipo B:** en este caso hay niveles en el límite inferior de testosterona con gonadotropinas inapropiadamente normales. Este patrón hormonal sugiere la existencia de alteración a nivel central, de modo que el eje hipotálamo-hipófisis no es capaz de responder adecuadamente a la retroalimentación positiva provocada por el descenso de la testosterona. Se produce en la edad adulta, generalmente en relación con la obesidad, la DM2 o el SM. En estos casos, debe descartarse, causa farmacológica (corticoides u opiáceos) o alteración estructural a nivel central (127).
- **Tipo C:** se caracteriza por la presencia de unos niveles de testosterona normal con FSH elevada. Como se ha expuesto previamente, el testículo no sólo tiene una función endocrina, de producción de testosterona, sino que también tiene lugar en él la espermatogénesis. Un daño aislado en las células germinales daría lugar a este patrón hormonal. En el caso de un hipogonadismo manifiesto habrá azoospermia junto con una testosterona y LH normales y una FSH elevada. Una alteración leve-moderada en la espermatogénesis en presencia de niveles de FSH en el límite superior podría indicar la existencia de un hipogonadismo subclínico. Es poco probable que estos pacientes consulten a un endocrinólogo, ya que, probablemente, son capaces de engendrar hijos, especialmente a través de técnicas de reproducción asistida. Sin embargo, este patrón bioquímico y clínico podría indicar la existencia de un daño testicular leve que predispone, en el futuro, a una insuficiencia testicular que afecta no sólo a la espermatogénesis, sino también a la función hormonal (127).

### 3.5. Tratamiento del hipogonadismo

El tratamiento con testosterona tiene como objetivo restaurar los niveles de esta hormona dentro del rango fisiológico en varones con niveles disminuidos y síntomas asociados a la deficiencia de andrógenos. El fin del tratamiento es mejorar la calidad de vida, el bienestar, la función sexual, la fuerza muscular y la densidad mineral ósea. Numerosos estudios muestran el beneficio del tratamiento con testosterona, en los pacientes con indicación para ello, mejorando la masa ósea, la masa muscular y la composición corporal, los síntomas psicológicos y sexuales o el perfil lipídico y las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado (84).

A continuación se enumeran las indicaciones y contraindicaciones del tratamiento con testosterona (84,85):

➤ **Indicaciones del tratamiento con testosterona:**

- Pubertad retrasada (idiopática, síndrome de Kallman)
- Síndrome de Klinefelter con hipogonadismo
- Disfunción sexual con niveles de testosterona bajos
- Disminución de la DMO en el hipogonadismo
- Presencia de signos y síntomas claros y múltiples de hipogonadismo en varones adultos
- Hipopituitarismo
- Disgenesia gonadal con hipogonadismo

➤ **Contraindicaciones del tratamiento con testosterona:**

- Cáncer de próstata (contraindicación relativa, se puede plantear en algunos casos)
- PSA (antígeno prostático específico) > 4 ng/ml o >3 ng/ml en varones de alto riesgo (afroamericanos, familiares de primer grado con cáncer de próstata), a menos que la exploración neurológica sea negativa.
- Cáncer de mama en el varón
- Apnea obstructiva del sueño grave no tratada
- Infertilidad masculina
- Hematocrito > 50%
- Nódulo o induración a la exploración prostática (a menos que la biopsia sea negativa para células malignas).
- Hiperplasia benigna de próstata que produce síntomas del tracto urinario inferior graves.

### 3.5.1. Preparados farmacológicos

Existen numerosos preparados de testosterona en el mercado internacional, con diferentes vías de administración:

➤ **Inyectable:**

- **Ésteres:** Los ésteres de testosterona se han utilizado durante décadas. La farmacocinética del enantato y del cipionato de testosterona es similar,

mientras que el propionato de testosterona tiene una vida media más corta (128). El undecanoato de testosterona, un éster de ultra-larga duración está disponible en Europa, aunque no en Estados Unidos. Gracias a la esterificación de la molécula de testosterona en la posición 17 $\beta$ -hidroxilo, los ésteres de la testosterona, suspendidos en aceite e inyectados por vía intramuscular, son absorbidos lentamente de la fase lipídica tisular en el lugar de administración. A las 24-48 horas tras la inyección intramuscular de 200 mg enantato o cipionato de testosterona, se alcanza concentraciones suprafisiológicas de testosterona que van disminuyendo gradualmente hasta niveles bajos-normales en unas dos semanas. Esta variabilidad farmacocinética puede dar lugar a fluctuaciones en el estado de ánimo, la libido y la energía del paciente (129). La administración de 100 mg semanales es más fisiológica, pero requiere cuatro inyecciones mensuales. Una inyección de undecanoato de testosterona mantiene las concentraciones séricas de testosterona en el rango normal durante un máximo de 10 a 12 semanas con un menor grado de fluctuación. Sin embargo, al administrar un gran volumen de aceite, puede producirse dolor con la inyección y, en algunos pacientes, se ha descrito tos transitoria por embolización inmediatamente tras la inyección (130).

- **Implantes subcutáneos:** se trata de gránulos de testosterona pura cristalizada que se insertan quirúrgicamente en el tejido subcutáneo. La dosis inicial es de 800 mg y puede mantener las concentraciones de testosterona en el rango normal hasta un máximo de 6 meses. Sin embargo, se puede producir extrusión espontánea de los gránulos, infección o fibrosis en el lugar de inserción (131).

➤ **Transdérmica:**

- **Parches:** los parches transdérmicos contienen 2 o 4 mg de testosterona y se aplican sobre la piel (evitando los genitales). Tras 4-12 horas de su colocación, las concentraciones de testosterona y estradiol alcanzan la mitad del rango de la normalidad y se obtienen concentraciones fisiológicas de dihidrotestosterona. En algunos pacientes, sin embargo, la dosis de 4 mg puede ser insuficiente para elevar las concentraciones de testosterona. Los

parches se asocian con una alta frecuencia de irritación cutánea (19-66%), lo que lleva, en el 5-10% de los casos, a interrumpir el tratamiento (132).

- **Gel:** son de aplicación diaria y consiguen niveles de testosterona uniformes y en rango normal durante 24 horas. El riesgo de este tipo de administración es el riesgo de transferencia por contacto con la piel a la pareja o a niños (133).
- **Solución tópica:** se trata de una solución de testosterona al 2% que se aplica en la piel de ambas axilas de forma diaria. Sólo está aprobada en Estados Unidos y Australia. En el 5-7% de los pacientes se produce irritación cutánea (134).

➤ **Oral:**

- **Comprimidos mucoadhesivos:** la testosterona se libera a la circulación sistémica tras ser absorbida a través de la mucosa bucal, por lo evita el primer paso hepático. Las concentraciones máximas se alcanzan a los 30 minutos y se aplica dos veces al día. Como desventajas, puede aparecer irritación de las encías, alteración el gusto o una mala adherencia de los comprimidos a la mucosa bucal (135).
- **Cápsulas bucodispensables:** se trata de undecanoato de testosterona que se administra vía oral. Su absorción depende de la toma junto con comida grasa. Además requiere múltiples tomas al día y los niveles de testosterona que se alcanzan son variables (136).

En Andalucía se dispone de testosterona en gel y cipionato y undecanoato de testosterona (intramusculares), este último no financiado.

### **3.5.2. Monitorización del paciente en tratamiento con testosterona**

Se debe evaluar al paciente a los 3-6 meses tras el inicio del tratamiento y, posteriormente, de forma anual, como mínimo, para comprobar la respuesta al tratamiento y la posible presencia de efectos adversos (84).

- Dosificación: El objetivo es alcanzar niveles de testosterona en la zona intermedia del rango de normalidad. A la hora de la monitorización, debemos tener en cuenta el preparado farmacológico ya que, como se ha descrito previamente, presentan distinta farmacocinética. Por tanto, en el caso del cipionato/enantato de testosterona, debemos realizar la determinación de los niveles hormonales en el momento intermedio entre dos dosis; en el caso de los parches, a las 3-12 horas tras la colocación del mismo; cuando lo que se utilizan son comprimidos bucoadhesivos, inmediatamente antes o después de la aplicación; con el gel, en cualquier momento siempre que el tratamiento se haya realizado durante más de una semana; en relación con los implantes subcutáneos, en los últimos días del período de dosificación; en el caso de los comprimidos bucodispensables, a las 3-5 horas de la ingestión y, cuando se utiliza undecanoato de testosterona inyectable, justo antes de la siguiente dosis (85).
- Es necesario determinar el hematocrito en el momento basal, a los 3-6 meses de tratamiento y, posteriormente, de forma anual. Si en algún momento es mayor del 54%, se debe suspender el tratamiento hasta que el hematocrito alcance niveles de seguridad y realizar despistaje de situaciones de hipoxia o apnea del sueño (122). También se pueden realizar sangrías periódicas para tratar esta situación. A la hora de reintroducir el tratamiento, se debe hacer con una dosis menor.
- Realizar densitometría a los 1-2 años de tratamiento en pacientes hipogonádicos con osteoporosis o fractura con mínimo traumatismo (122).
- En pacientes de 40 años o más con PSA basal  $>0.6$  ng/ml, realizar tacto rectal y comprobar los niveles de PSA antes de iniciar el tratamiento, a los 3-6 meses y, posteriormente, según las guías de cribado de cáncer de próstata, dependiendo de la edad y raza del paciente. Se debe consultar al urólogo si se alcanzan unos niveles de PSA  $>1.4$  ng/ml dentro de cualquier periodo de 12 meses de tratamiento con testosterona, si la velocidad de PSA es  $>0.4$  ng/ml/año usando como referencia los niveles de PSA a los 6 meses de tratamiento y siempre que se disponga de valores de PSA de la menos 2 años, si se detecta alguna anormalidad prostática en el tacto rectal o si la puntuación del cuestionario AUA (American Urological Association Symptom Index) o IPS-S (International Prostate Symptom Score) es mayor de 19 (122).

- Vigilar la aparición de efectos adversos específicos de cada preparado farmacológico en cada visita: alteraciones en el gusto o la mucosa oral con los comprimidos bucoadhesivos, fluctuaciones en el humor o la libido (y más raramente tos tras las inyecciones) en caso de los preparados inyectables, reacciones cutáneas con los parches, transferencia a mujeres o niños con los geles o infección, fibrosis o extrusión en caso de los implantes subcutáneos (85).

#### 4. HIPOGONADISMO ASOCIADO A OBESIDAD (HAO)

La alta prevalencia de hipogonadismo en varones con obesidad ha sido motivo de atención desde hace varios años y son varios los estudios que confirman esta asociación. En 2008, un estudio con 149 varones de  $43.3 \pm 0.8$  años y un IMC medio de  $42.7 \pm 0.7$  kg/m<sup>2</sup> se encontró que el 57.7% de los pacientes presentaba unos niveles de testosterona total (TT) <11 nmol/l (3 ng/dl) y un 35.6% una testosterona libre (TL) <225 pmol/l (65 pg/dl) (137). Además, se evidenció que la prevalencia de hipogonadismo aumentaba linealmente con el IMC. Sin embargo, hay que tener en cuenta que el 37% de los paciente incluidos en este estudio presentaban diabetes. En un estudio de 2014 (138) realizado en 35 pacientes que fueron sometidos a cirugía bariátrica, con un IMC medio de 46.65 kg/m<sup>2</sup>, la prevalencia de hipogonadismo fue del 68.5% según criterios de TT y fue del 45.7% si se consideraba la TL. Otro reciente estudio publicado en 2016 (139) con 100 varones obesos (IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>) reportó una prevalencia de HAO, en función de los niveles de TT y/o TL, del 45%. El estudio HIM (Hypogonadism in Males Study), realizado con 2165 varones con una edad  $\geq 45$  años, realizado para definir la presencia de hipogonadismo, mostró que los niveles de TT estaban disminuidos en el 38.7% de los casos. Un subestudio del mismo, con 1849 varones (1451 no diabéticos y 398 diabéticos), observó que el 35% de los pacientes presentaban niveles de TL por debajo de lo normal sin diferenciar diabéticos de no diabéticos. Al separar estos grupos, se vio que la prevalencia era del 40% en los pacientes obesos no diabéticos y del 50% en los que además tenían DM2 (91). Además, se observó una correlación negativa entre la testosterona y el índice de masa corporal, con independencia de si los sujetos tenían diabetes o no, aunque los hombres diabéticos tenían una mayor prevalencia de niveles bajos de testosterona libre en todas las categorías de índice de masa corporal.

## 4.1. Fisiopatología

### 4.1.1. Ciclo hipogonadismo-obesidad-adipocitoquinas

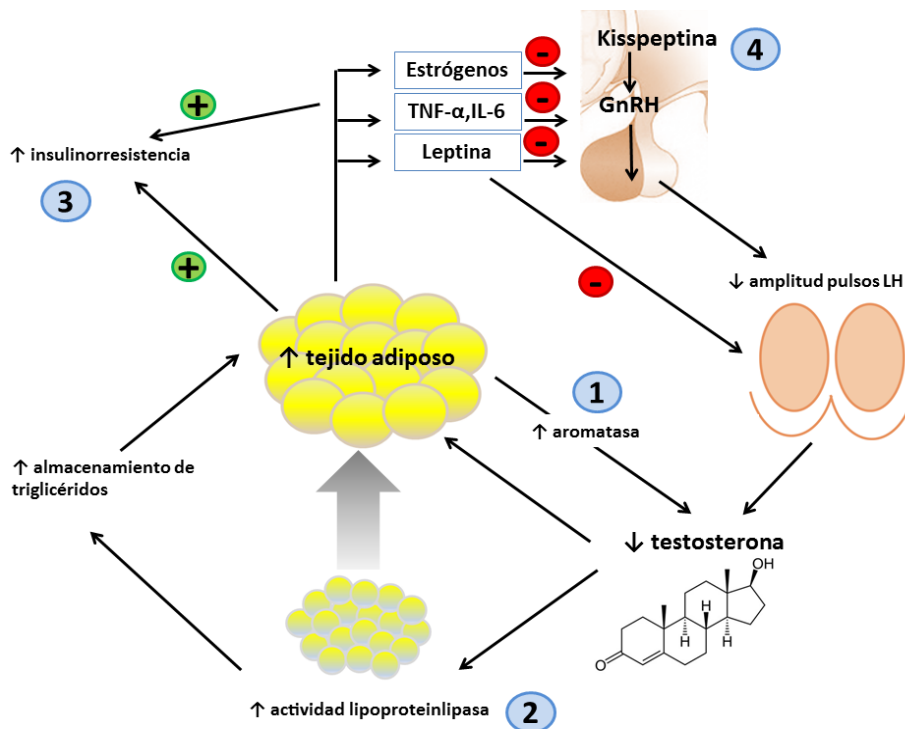
Se sabe que la obesidad en el varón se asocia con un aumento de la actividad de la enzima aromatasa en los adipocitos, que da como resultado un incremento de la conversión periférica de la testosterona en estradiol, con el consiguiente aumento del estradiol sérico. Dicho estradiol, a su vez, ejerce un efecto de retroalimentación negativa sobre la secreción de LH de la hipófisis, modulada por la reducción de GnRH, debido a la presencia de receptores de estrógenos en el hipotálamo-hipófisis, suprimiendo así el eje y conduciendo a la reducción de los niveles de testosterona plasmática. Por otro lado, la reducción de la testosterona plasmática empeora la obesidad ya que promueve cambios en la composición corporal. La presencia de niveles bajos de testosterona en los varones produce una reducción de la masa muscular y un aumento de la masa grasa visceral, así como un aumento de la resistencia a la insulina y de la actividad LPL (principal enzima reguladora de la captación de triglicéridos a nivel del adipocito). Además, se conoce que la testosterona influye en la adipogénesis, inhibiendo la diferenciación de las células madre mesenquimales pluripotentes hacia adipocitos y favoreciendo su diferenciación a miocitos (92). En caso de hipogonadismo se favorece la diferenciación de estas células madre a adipocitos. De este modo, se produce un aumento del tejido adiposo, favoreciendo la formación de estradiol a través de la actividad aromatasa. Por lo tanto, la obesidad puede tener un impacto directo sobre los niveles de testosterona, contribuyendo la reducción de la testosterona al aumento del tejido adiposo y creándose un ciclo negativo denominado ciclo de hipogonadismo-obesidad.

La extensión de esta teoría se basa en el hecho de que el tejido adiposo es un órgano endocrino que secreta muchos factores que influyen en la patogénesis de la obesidad, la DM2 y que afectan a la producción de testosterona, contribuyendo a la aparición de hipogonadismo. Esto se conoce como la hipótesis de hipogonadismo-obesidad-adipoquinas (142).

Como órgano endocrino y metabólico, el tejido adiposo expresa y secreta metabolitos activos como la leptina, el TNF- $\alpha$  o la IL-6. La leptina parece jugar un papel crucial en el gasto de energía y la regulación de la masa grasa y el peso corporal. Esta regulación se produce de un modo dual. Cuando el peso corporal es constante, lo que refleja un equilibrio entre el gasto y el consumo, las concentraciones de leptina son un indicador de la masa grasa corporal. Por el contrario, durante la pérdida de peso o fases de aumento de peso, las concentraciones de leptina señalarán ese desequilibrio energético, de modo que, cuanto mayor es la ganancia de peso, más leptina se secreta (junto insulina) lo que produce una

acción inhibitoria sobre hipotálamo, que, a su vez, reduce el apetito y el consumo de alimentos y aumenta el gasto de energía y el tono simpático. Por el contrario, el hambre y la privación de alimentos reducen las concentraciones de leptina y aumentan el apetito y el tono parasimpático, preservando el gasto energético (143). Además, la leptina estimula las células productoras de GnRH en el hipotálamo para inducir la liberación de LH y la estimulación testicular para la producción de testosterona en condiciones normales. Esta estimulación de las neuronas hipotalámicas productoras de GnRH no se hace directamente por la leptina, cuyos receptores están poco o nada expresados en ellas, sino a través de kisspeptinas, cuyos receptores sí están presentes. Son las células hipotalámicas productoras de kisspeptinas las que expresan el receptor de leptina. La obesidad se asocia típicamente con mayores niveles de leptina, derivada del gran porcentaje de masa grasa, que no disminuyen después de la administración de leptina exógena, lo que sugiere que estos individuos son resistentes a la misma (144,145). Por tanto, se pierde esta estimulación de la producción de testosterona por la leptina. Además, los niveles elevados de leptina puede inhibir directamente la producción de testosterona en las células de Leydig disminuyéndola más aún (143).

Tanto el TNF- $\alpha$  como la IL-6, también se expresan en el tejido adiposo. La elevación de sus niveles crea un estado proinflamatorio implicado en la fisiopatología de la obesidad y la resistencia a la insulina. Además, pueden influir negativamente en la secreción de las gonadotropinas (144).



**Figura 1.7.** El ciclo hipogonadismo-obesidad-adipocitoquinas. El aumento del tejido adiposo presente en la obesidad lleva a un aumento de la actividad aromatasas, convirtiendo la testosterona en estradiol (1). La disminución de la testosterona facilita el almacenamiento de triglicéridos en el tejido adiposo, al permitir una mayor actividad de la lipoproteína lipasa (2) y una estimulación de las células madre pluripotentes para su maduración a adipocitos. El aumento de la masa de adipocitos se asocia con una mayor resistencia a la insulina (3). El estradiol derivado de la actividad de la aromatasas y la secreción de adipocitoquinas (TNF- $\alpha$ , IL-6 y leptina) (4), producen inhibición a nivel de las neuronas productoras de kisspeptina, lo que conlleva una reducción de la producción de GnRH y, por tanto, de la estimulación hipofisaria para la producción de LH. La reducción de la amplitud de los pulsos de LH disminuye la estimulación gonadal y, con ello, la liberación de testosterona, lo que provoca un estado de hipogonadismo hipogonadopo. Además, la leptina también inhibe directamente la acción estimuladora de las gonadotropinas sobre las células de Leydig de los testículos para disminuir la producción de testosterona (142).

#### 4.1.2. Otros mecanismos asociados al HAO

Otro mecanismo propuesto por el cual la obesidad influye en el desarrollo de hipogonadismo secundario a obesidad es a través de sus efectos sobre la calidad del sueño. Hay estudios que establecen que la AOS asociada a la obesidad, perturba el eje HHT, interfiriendo en la secreción de LH durante la noche y, por tanto, en los niveles de testosterona. Se ha descrito que la AOS se asocia de forma independiente con la disminución de la amplitud del pulso de LH, el descenso medio de los niveles séricos de LH y testosterona y la interrupción del aumento de los niveles séricos de testosterona asociados a la aparición del primer sueño REM y que los varones con AOS presentan mayores niveles circulantes de leptina, independientemente de la edad y el IMC (92). Además, la relación entre la obesidad y el sueño parece ser bidireccional. La falta de sueño se ha implicado recientemente como un factor de riesgo para el desarrollo de obesidad y sus complicaciones. Aunque el mecanismo exacto no está claro, parece estar mediado por alteraciones en las concentraciones de distintos moduladores neuroendocrinos, incluyendo la leptina y el cortisol (146). Sin embargo, otros estudios establecen que la AOS no es un factor favorecedor del hipogonadismo independiente de la obesidad (147).

La obesidad también puede afectar los niveles séricos de testosterona a través de su efecto sobre la SHBG. El hígado segrega SHBG a la sangre, donde se une la testosterona con alta afinidad, regulando su biodisponibilidad. El vínculo entre la obesidad y la SHBG podría

estar mediado por los efectos de la insulinoresistencia inducida por la misma, con la consiguiente hiperinsulinemia compensadora, que suprimen la producción hepática de SHBG. La reducción de la SHBG resultaría en una disminución de la acción de la testosterona en los tejidos periféricos, lo que puede contribuir al desarrollo del hipogonadismo además de en una mayor disponibilidad de la testosterona libre como sustrato para la aromatización en el tejido adiposo a estradiol. Debido al efecto directo de la obesidad en la reducción de los niveles circulantes de SHBG, es importante que para el diagnóstico de hipogonadismo se tengan en cuenta sus niveles (148).

Todos los factores previamente mencionados estarían, al menos en parte, mediados por vías superiores. El neuropéptido kisspeptina juega un papel fundamental en la modulación de la secreción de GnRH, gonadotropinas y testosterona en el varón y se ha planteado la hipótesis de que podría mediar en los efectos de la obesidad en el desarrollo de hipogonadismo secundario, constituyendo un enlace fundamental entre el balance energético y el eje HHT (143,149).

## **4.2. Influencia de la obesidad sobre la espermatogénesis**

Además de por los niveles de testosterona, el hipogonadismo se define por la dificultad para producir esperma de cantidad y calidad adecuadas. Muchos estudios sugieren que la obesidad masculina tiene un impacto negativo en los parámetros tradicionales de la calidad del esperma. Sin embargo, al tratarse en la mayor parte de los casos de estudios observacionales, hay varios factores de confusión que no han podido controlarse totalmente (150).

Tanto la obesidad como el bajo peso reducen la concentración de espermatozoides. Una revisión sistemática de la relación entre el IMC y el riesgo de oligozoospermia sugiere una curva en forma de J. La odds ratio de tener un recuento de espermatozoides bajo ha demostrado ser de 1,15 para los hombres con bajo peso, de 1,11 para los hombres con sobrepeso, de 1,28 para los hombres obesos y 2,04 para los hombres con obesidad mórbida, en comparación con los hombres con IMC normal (150). En comparación con los hombres con un IMC de 20-25 kg/m<sup>2</sup>, un IMC <20 kg/m<sup>2</sup> se asoció con una reducción en la concentración de espermatozoides del 28,1% y del recuento de espermatozoides de un 36,4%, mientras que un IMC > 25 kg/m<sup>2</sup> se asoció con una reducción en la concentración de espermatozoides del 21,6% y del recuento de espermatozoides del 23,9% (151). Sin embargo, no todos los estudios apoyan una asociación entre la obesidad y el recuento de espermatozoides. Un estudio

reciente (152) no encontró ninguna asociación entre el aumento del IMC y el recuento de espermatozoides, aunque esto puede haber sido debido al escaso número de pacientes. Algunas de las incongruencias en los datos surgen de las diferentes metodologías de estudio y, en gran medida, la asociación entre la obesidad y el bajo recuento de espermatozoides procede de observaciones epidemiológicas.

La relación entre la obesidad masculina y la morfología y motilidad de los espermatozoides es menos clara. Una revisión reciente puso de relieve que sólo siete de los diecinueve estudios encontraron una asociación entre la reducción de la motilidad del esperma y el IMC. Del mismo modo, siete de los dieciséis estudios encontraron asociación con la morfología anormal (153). Hay que tener en cuenta que la mayoría de los estudios involucran a pacientes de clínicas de fertilidad, con un claro sesgo hacia los hombres subfértiles y muchos pueden tener otras comorbilidades asociadas con el estilo de vida que pueden afectar a la espermatogénesis. Sin embargo, los procesos patogénicos subyacentes a la alteración de la espermatogénesis en la obesidad siguen sin estar claros y se ha intentado involucrar a distintos factores, como la adiponectina, la leptina e incluso el tipo de ropa o la temperatura entre otros (151).

### **4.3. Tratamiento**

#### **4.3.1. Pérdida de peso: cambios en el estilo de vida y cirugía bariátrica**

Varios estudios han demostrado que, en las personas en situación de riesgo, las intervenciones intensivas sobre el estilo de vida, que incluyen asesoramiento nutricional y actividad física, son capaces de reducir el peso corporal y la resistencia a la insulina, previniendo el desarrollo de DM2 y enfermedad cardiovascular. Sin embargo, muchos estudios observacionales han mostrado que la mayor parte del peso perdido con dieta y ejercicio se recupera a largo plazo en la mayoría de los pacientes. La cirugía bariátrica es otra posibilidad para reducir rápidamente el peso corporal en los individuos en situación de riesgo, con efectos beneficiosos en los trastornos metabólicos relacionados con la obesidad (154).

La pérdida de peso corporal se asocia con un aumento en las gonadotropinas y la testosterona total y libre, con una disminución en el nivel de estrógenos. Son pocos los estudios clínicos aleatorizados que han evaluado específicamente el impacto de la dieta y la actividad física en los niveles de testosterona en los hombres obesos y los disponibles han obtenido resultados contradictorios mostrando algunos aumento de la testosterona, otros no variación e incluso disminución de la misma (154). Del mismo modo, en los últimos años,

varios estudios han evaluado el impacto de la cirugía bariátrica en los niveles de testosterona en los varones en general, mostrando un incremento de la misma, incluso a la recuperación completa de la funcionalidad del eje HHT en la mayoría de los casos (155). En los estudios analizados en dicho metanálisis, el aumento de la testosterona inducida por las intervenciones de estilo de vida fue modesto, lo que probablemente refleja los resultados relativamente limitados de la dieta y la actividad física sobre la pérdida de peso corporal (9.8% con dieta frente a 32% con la cirugía) (154). A pesar de ello, los cambios en el estilo de vida debe ser la primera medida que se proponga en los pacientes con HAO.

Con respecto a la cirugía bariátrica, nuestro conocimiento de sus efectos a largo plazo se basa únicamente en estudios observacionales, no aleatorizados, a menudo de mala calidad metodológica. Sin embargo, como se ha dicho previamente, con ella se consigue una significativa mejoría en los niveles de testosterona en comparación con los cambios en el estilo de vida, debido a la mayor pérdida de peso, siendo los efectos beneficiosos de la pérdida ponderal más llamativos en los pacientes más jóvenes y en los sujetos no diabéticos con un mayor grado de obesidad precirugía (lo que podría deberse a la mayor pérdida de peso) (155,157). A su vez, la normalización de los niveles de testosterona contribuye a la reducción del peso, del perímetro de cintura y de la masa grasa, lo que potencia los efectos beneficiosos de la cirugía bariátrica en cuanto al menor desarrollo de DM2, SM, enfermedad cardiovascular y reducción de la mortalidad. En un estudio de 2014 en el que se comparó el efecto de la cirugía bariátrica en varones obesos hipogonadales versus eugonadales, se observó una disminución del perímetro de cintura mayor en los primeros, con la misma pérdida de peso, lo que sugiere que la cirugía bariátrica podría tener un efecto específico sobre la adiposidad abdominal en sujetos con hipogonadismo (96). Por todo lo expuesto, varios trabajos proponen el HAO como una posible nueva indicación de cirugía bariátrica.

#### **4.3.2 Testosterona**

El efecto del tratamiento con testosterona en hombres con hipogonadismo es beneficioso en la mayoría de los casos, aunque a menudo se requieren periodos de tiempo relativamente largos para observar sus efectos metabólicos. Además, el curso temporal de dichos efectos difiere en función de la dosis o la formulación elegida, entre otras variables.

Muchos estudios que han demostrado efectos mínimos o moderados sobre el peso y la composición corporal, aunque los resultados se han evaluado a corto plazo. Hoyos *et al.* (155) no consiguieron demostrar un efecto beneficioso del tratamiento con testosterona sobre el peso o el SM y sugirieron la necesidad de estudios a largo plazo. Revisiones sistemáticas de

estudios sobre la terapia con testosterona en varones con hipogonadismo revelan que los cambios en la masa grasa y la masa magra que se producen a las 12-16 semanas de tratamiento se estabilizan a los 6-12 meses y que incluso existe una mejoría marginal durante años. Cohortes de sujetos hipogonadales que recibieron undecanoato de testosterona de acción prolongada mostraron una disminución de casi un 5% en el peso corporal en tras un año de tratamiento y de más de un 13% a los 5 años (156-158). Asimismo, también se ha reportado una reducción significativa del perímetro de cintura (156,159). Estos efectos son más notables cuanto mayor es el IMC basal. (160). El tratamiento a largo plazo también produce mejoras mantenidas en peso y el perímetro de cintura en un subgrupo de hombres obesos con hipogonadismo y DM2 (161). Como conclusión, los autores sugieren que el tratamiento a largo plazo con testosterona produce efectos beneficiosos sobre la pérdida de peso y la circunferencia abdominal independientemente de la dieta y el ejercicio, siendo estos efectos superiores a otros fármacos solos o combinados con modificaciones conductuales y del estilo de vida.

Más allá de los beneficios relativos de los diferentes métodos de administración de testosterona y la duración del tratamiento, la respuesta al tratamiento también depende de datos demográficos del paciente. Los niveles séricos de testosterona obtenidos después de la administración intramuscular de testosterona se correlacionan con la edad y la composición corporal, habiéndose observado que en hombres más jóvenes y con mayor peso se consiguen unas concentraciones menores de testosterona total y biodisponible. Resultados similares se han descrito con las formulaciones de testosterona transdérmicas, evidenciándose que, en varones hipogonádicos con obesidad y DM2, hay menos probabilidad de alcanzar un estado eugonadal en comparación con varones no obesos ni diabéticos (162). Aunque el mecanismo que subyace a esta menor respuesta dependiente de la edad y la composición corporal está todavía por determinar, el efecto del tejido adiposo sobre la SHBG podría explicar este fenómeno debido a que, en situaciones de hiperinsulinismo derivado de la resistencia a la insulina favorecida por el tejido adiposo visceral, se suprime la producción hepática de SHBG, dando como resultado niveles de testosterona inferiores. Este hecho debe tenerse en cuenta a la hora del ajuste de la dosis de testosterona en pacientes hipogonádicos con obesidad.

Con respecto a la seguridad del tratamiento con testosterona en estos pacientes, existían reticencias debido a la observación en algunos estudios de un posible aumento del riesgo de eventos cardiovasculares (163,164). En respuesta a ello, la FDA y la EMA (Agencia Europea del Medicamento) afirman que no existe evidencia sustancial de que la testosterona tenga efectos adversos sobre el riesgo cardiovascular en el tratamiento de los varones con

hipogonadismo (165-167). Sin embargo, hay que subrayar que no ha habido ningún estudio de seguridad a largo plazo con testosterona y que los estudios que han planteado estas preocupaciones son retrospectivos y con importantes limitaciones metodológicas, aunque también es cierto que, en muchos de estos estudios, las dosis de testosterona utilizadas son mayores que las recomendadas en la práctica clínica habitual. Por otra parte, en un reciente y amplio meta-análisis sobre eventos cardiovasculares mayores en los ensayos clínicos con testosterona aleatorizados controlados con placebo no se ha encontrado ningún aumento de los eventos cardiovasculares y, de hecho, los resultados sugieren una reducción de los mismos en aquellos varones con SM y DM2 (168). Otro un gran estudio retrospectivo reciente tampoco ha demostrado ningún aumento de los eventos cardiovasculares (169).

En conclusión, los niveles bajos de testosterona favorecen el aumento de los depósitos de grasa, en particular la grasa visceral abdominal, con efectos colaterales sobre todo el organismo. El tratamiento con testosterona ha demostrado mejorar la composición corporal, disminuyendo la masa grasa y la circunferencia abdominal y mejorando la masa magra, además de tener efectos beneficiosos sobre los factores de riesgo cardiometabólico y sobre los mecanismos fisiopatológicos que subyacen al HAO, sobre todo con su administración a largo plazo. A pesar de que se requiere mayor evidencia proveniente de ensayos clínicos controlados y aleatorizados, en la actualidad existe evidencia que apoya el tratamiento del HAO con testosterona.



# HIPÓTESIS Y OBJETIVOS



## 1. Hipótesis de trabajo

Existe una elevada prevalencia de HAO en varones con DM2. La DM2 *per se* está asociado a hipogonadismo hipogonadotrofo. Nuestra hipótesis es que existe también una elevada prevalencia de HAO en varones obesos sin DM2, presentando unas características clínicas y bioquímicas diferenciales.

## 2. Objetivo principal

Determinar la prevalencia de HAO en varones con obesidad y sin diabetes.

## 3. Objetivos específicos

Comprobar si existen diferencias en la prevalencia encontrada de HAO en función de utilizar, como criterio diagnóstico, testosterona total o libre.

Determinar las diferencias bioquímicas, hormonales y antropométricas entre los pacientes con HAO o sin HAO, según criterio de testosterona total o libre.

Valorar las diferencias en los cuestionarios de calidad de vida y en los parámetros de disfunción eréctil entre los pacientes con HAO o sin HAO, según criterio de testosterona total o libre.

Analizar cuáles son los factores de riesgo asociados al HAO.



# PACIENTES Y MÉTODOS



## 1. PACIENTES

### 1.1. Ámbito geográfico del estudio

- Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga: se trata de un hospital de tercer nivel, centro de referencia en la provincia de Málaga, que tiene una población asignada como Hospital de Atención Especializada superior a los 470.000 habitantes.
- Centros de Salud del Área Hospitalaria Virgen de la Victoria: El Cónsul, Teatinos, Carranque, Cruz de Humilladero, Delicias, Huelin y Tiro de Pichón.

### 1.2. Población de estudio

Se analizaron los datos de 271 pacientes con obesidad ( $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) que se clasificaron en función de los niveles de testosterona total y libre en hipogonadismo (testosterona total  $\leq 3,5 \text{ ng/ml}$ ; testosterona libre  $\leq 70 \text{ pg/ml}$ ) o no hipogonadismo (testosterona total  $> 3,5 \text{ ng/ml}$ ; testosterona libre  $> 70 \text{ pg/ml}$ ).

### 1.3. Criterios de inclusión

1. Varones 18-50 años (ambos inclusive).
2. Desarrollo puberal completo (estadio Tanner V).
3.  $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ .
4. Ausencia de alteración hormonal hipofisaria en muestra sanguínea matutina (niveles normales de TSH, T4 libre, prolactina, ACTH, cortisol e IGF-1).
5. Ser capaz de proporcionar un consentimiento informado antes de la aleatorización y estar de acuerdo en cumplir todos los procedimientos incluidos en el protocolo.

### 1.4. Criterios de exclusión

1. Diagnóstico previo de diabetes mellitus ( $\text{HbA1c} \geq 6.5 \%$  o glucemia basal  $\geq 126 \text{ mg/dl}$  o glucemia tras 2 horas de sobrecarga oral de glucosa  $\geq 200 \text{ mg/dl}$ )
2. Tratamiento con hipoglucemiantes orales, insulina o análogos de GLP-1.
3. Tratamiento con inhibidores de fosfodiesterasa-5: sildenafilo, tadalafilo o vardenafilo
4. Función renal deficiente: niveles de creatinina sérica  $> 2.0 \text{ mg/dl}$ .

5. Cáncer activo de cualquier tipo.
6. Historia de tumor hepático o enfermedades hepáticas agudas o crónicas con alteración de la función hepática: niveles de bilirrubina total >2.0 mg/dl o niveles de GOT tres veces superior al límite superior normal.
7. Hipogonadismo central de causa orgánica
8. Uso en los últimos 12 meses de cualquier fármaco que afecte el eje hipofisogonadal.
9. Uso de testosterona oral, bucal o transdermal en las 2 últimas semanas previo a la entrada del estudio, o cualquier éster de testosterona en las últimas 6 semanas o inyección de undecanoato de testosterona en los 6 meses previos a la entrada en el estudio.
10. Diagnóstico previo de hemocromatosis
11. Infección conocida por VIH o infección activa por virus de la hepatitis B o C.
12. Enfermedad trombótica o embólica.
13. Enfermedad cardíaca, renal o hepática severa.
14. Epilepsia o migraña no adecuadamente controlada con el tratamiento.
15. Evidencia de abuso de drogas o alcohol (>50 gramos alcohol/día)
16. Enfermedades subyacentes graves, que podrían afectar a la capacidad del paciente para participar en el estudio (por ejemplo, infección en curso, úlceras gástricas, enfermedad autoinmune activa).
17. Expectativa de vida reducida (<12 meses) por presencia de enfermedades concomitantes avanzadas o terminales.

## 2. MÉTODOS

### 2.1. Diseño del estudio

-El diseño del estudio corresponde a un estudio transversal.

-El protocolo de estudio ha incluido para todos los sujetos:

- Historia clínica y exploración física (peso, talla, perímetro abdominal y presión arterial).
- Determinaciones analíticas:
  - Hemograma
  - Bioquímica básica: incluyendo glucemia plasmática, creatinina, filtrado glomerular, ácido úrico, perfil hepático (GOT -transaminasa glutámico

oxalacética-, GPT-transaminasa glutámico pirúvica-, GGT- gamma glutamil transpeptidasa-, bilirrubina total y fosfatasa alcalina), LDH (lactato deshidrogenasa), hemoglobina glicosilada (HbA1c), albúmina y PCR (proteína C reactiva).

- Perfil lipídico: triglicéridos, colesterol total, colesterol LDL (lipoproteína de baja densidad) y HDL (lipoproteína de alta densidad).
- Perfil de metabolismo fosfocálcico: incluyendo calcio corregido, fósforo, PTH (paratohormona), 25OHD y marcadores de remodelado óseo (Telopéptido C Terminal Colágeno I –CTX- y propéptido N-terminal de colágeno tipo 1 -P1NP-).
- Perfil hormonal: incluyendo TSH (hormona estimulante del tiroides), T4 (tiroxina) libre, T3 (triyodotiroinina) libre, FSH (homona estimulante del folículo), LH (hormona luteinizante), prolactina, estradiol, testosterona total, libre y biodisponible, ACTH (corticotropina) y cortisol e IGF-1 (factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1).
- Insulinemia.
- Impedanciometría: mediante el impedanciómetro multifrecuencia segmental TANITA MC-180MA.
- Cuestionarios para evaluar los síntomas de hipogonadismo: *cuestionario ADAM* (Androgen Deficiency in the Aging Male, de la Universidad de St. Louis, 1999), cuestionario AMS (Aging Male's Symptoms) y cuestionario IIEF-5 (International Index Erectile Function).

## 2.2. Variables del estudio

### 2.2.1. Variables clínico-demográficas

- Edad en años
- Peso en kilogramos, talla en metros y perímetro de cintura en centímetros.
- Índice de masa corporal: peso (Kg)/ talla (m<sup>2</sup>).
- Tiempo de evolución de la obesidad
- Hábito tabáquico: No fumador, Exfumador y Fumador.
- Tratamiento antihipertensivo, hipolipemiente o antidepresivo.
- Presencia de AOS y tratamiento con CPAP.
- Presencia de SM: para su diagnóstico se utilizaron los criterios del NCEP-ATP III, considerándose que existe SM si están presentes 3 o más de estos criterios (32).

- Presencia de alto grado de resistencia a la insulina: para establecerla se utilizó el índice HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance). Éste es el resultado de un modelo matemático y computarizado cuya simplificación da lugar a la fórmula HOMA-IR, que se describe como el producto de la glucosa en ayunas y la insulina en ayunas dividido por una constante:

$$HOMA-IR = \{[insulina \text{ en ayunas (U/ml)}] \times [glucosa \text{ en ayunas (mmol/L)}]\} / 22,5.$$

El índice HOMA-IR ha demostrado su utilidad en grandes estudios epidemiológicos, presentando una buena correlación con el clamp hiperinsulinémico-euglucémico, que se considera la prueba gold standard para medir la sensibilidad a la insulina (170). Consideramos que existía un algo grado de resistencia a la insulina si el HOMA-IR era  $\geq 3.5$ .

### 2.2.2. Variables analíticas

#### Eje hipofiso-gonadal

- Testosterona total (TT): determinada mediante un inmunoensayo competitivo que utiliza tecnología de quimioluminiscencia directa (sistema ADVIA Centaur de Siemens). La testosterona presente en la muestra del paciente compete con la testosterona marcada con éster de acridinio presente en el reactivo lumínico por una cantidad limitada de anticuerpo policlonal de conejo anti-testosterona, que está unido de forma covalente a partículas paramagnéticas de la fase sólida. El ensayo utiliza el agente liberador de testosterona para liberar la testosterona unida de las proteínas de unión endógenas de la muestra.
- SHBG: para la determinación de SHBG se utilizó un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (test Elecsys SHBG de Roche).
- Testosterona libre (TL) y biodisponible (TB): como se ha comentado previamente, de la testosterona total, el 58% circula unida a albúmina, el 40% ligada a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) y el 0.5-2% restante circula en forma libre y es la fracción biológicamente activa. El cálculo de la TL y la TB se realizó a través de la fórmula de Vermeulen (171):

$$TL = \frac{T \text{ total} - (N \times TL)}{KSHBG - (SHBG - T \text{ total}) + (N \times TL)}$$

**Figura 3.1.** Fórmula de Vermeulen,, donde  $N=1+KA \times A$ ,  $T \text{ total}$ =testosterona sérica total (mol/l),  $SHBG$ =concentración de SHBG sérica,  $A$ =concentración sérica de albúmina,  $KSHBG$ =constante de afinidad de la testosterona por la SHBG y  $KA$ =constante de afinidad de la testosterona por la albúmina.

- LH y FSH: determinadas mediante los ensayos LH de ADVIA Centaur y FSH de ADVIA Centaur de Siemens. Se trata de inmunoensayos tipo sándwich de dos puntos que utilizan tecnología quimioluminométrica directa.

#### Perfil lipídico

El colesterol total, el colesterol HDL y los triglicéridos fueron determinados mediante medición cuantitativa en el sistema Dimension Vista de Siemens. Los niveles de colesterol LDL se calcularon mediante la fórmula de Friedewald.

#### Metabolismo óseo

- Telopéptido C Terminal Colágeno I (CTX): medido mediante un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (Elecsys  $\beta$  CrossLaps de Roche).
- Propéptido N-terminal del colágeno tipo 1: determinado mediante un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (test Elecsys P1NP de Roche).

#### Otras determinaciones

- Glucosa: determinada mediante medición cuantitativa en el sistema Dimension Vista de Siemens.
- Insulina: medida mediante un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (test ElecsysInsulin de Roche) que emplea dos anticuerpos monoclonales de interacción específica para la insulina humana.
- HbA1c: determinada mediante HPLC (high pressure liquid cromography) utilizando el analizador ADAMS A1c (HA-8180V) de Menarini.

- Bioquímica básica, función renal y hepática: determinadas mediante métodos enzimáticos (Laboratorios Randox Ltd.) en un autoanalizador Dimension (Dade Behring Inc.).
- PSA: medido mediante el ensayo TPSA (ensayo homogéneo quimioluminiscente tipo sándwich) en el sistema Dimension Vista de Siemens.

### 2.2.3. Impedanciometría

Se realizó a todos los pacientes una impedanciometría mediante el impedanciómetro multifrecuencia segmental TANITA MC-180MA.

La impedancia bioeléctrica (BIA) es actualmente el método más utilizado para medir la composición corporal ya que es no invasivo, asequible y fácil de usar. Esta técnica se basa en la capacidad de los tejidos para conducir la corriente eléctrica teniendo en cuenta dos conceptos básicos: la resistencia (R) y la reactancia (X). La resistencia es la oposición que ofrece un conductor biológico al flujo de una corriente eléctrica alterna y estaría representada por el agua y los fluidos corporales, mientras que la reactancia es la resistencia de los condensadores, en este caso, las membranas celulares, al paso de la corriente eléctrica. La impedancia (Z) representa la resistencia total de este circuito complejo formado por el cuerpo humano y el generador/detector de la corriente eléctrica (el impedanciómetro) derivada de la resistencia y la reactancia de los componentes del circuito (172).

Una corriente eléctrica de baja frecuencia (0 kHz) es capaz de pasar por el agua extracelular (AEC), pero no traspasar las membranas; por tanto, la impedancia estará compuesta por la resistencia (R) del AEC. Conforme aumentamos la frecuencia, alrededor de 50 kHz (la utilizada en los aparatos de BIA monofrecuencia), la corriente es capaz de traspasar algunas membranas celulares y circular de forma parcial por el agua intracelular (AIC), estando compuesta en este caso la impedancia por la resistencia del AEC (R) y la reactancia de las membranas (X). A mayores frecuencias, alrededor de 1 MHz, la corriente salta las membranas, fluyendo por el AEC y el AIC y estando, por tanto, la impedancia compuesta por la resistencia (R) de ambos compartimentos (AEC y AIC) (173). De esta manera, se puede estimar el agua corporal total (ACT). La BIA se basa en un modelo bicompartimental del cuerpo, que estaría formado por la masa libre de grasa (MLG) o masa magra y la masa grasa (MG). A través de la estimación del ACT se calcula la MLG, asumiendo que la primera supone un 73% de la segunda y siendo el resto del peso corporal MG (173).

Algunos estudios han sugerido que la BIA monofrecuencia no es capaz de evaluar con precisión la composición corporal en casos de aumento de la adiposidad, ya que se requieren frecuencias superiores para penetrar en todos los tejidos cuando las propiedades eléctricas de los mismos están alteradas (174). En este estudio se ha utilizado BIA multifrecuencia que utiliza frecuencias de 5, 50, 250 y 500 kHz, lo que aumenta su potencial a la hora de evaluar la distribución de los fluidos. Por otro lado, la BIA monofrecuencia asemeja el cuerpo humano a un conductor homogéneo cilíndrico, con una resistividad constante, cuya impedancia es proporcional a su longitud e inversamente proporcional al área seccional transversal de su base. Sin embargo, la BIA segmental, como la utilizada en este estudio, reconoce que el cuerpo humano es complejo en forma y no está representado por un solo cilindro homogéneo, sino por cinco cilindros heterogéneos (brazos, tronco y piernas) con diferentes resistividades, sobre las cuales se miden las resistencias por separado. El análisis de la composición corporal mediante BIA multifrecuencia segmental ha demostrado tener una mayor precisión en comparación con otros dispositivos de BIA (175). Sin embargo, en estudios que la comparan con la absorciometría con rayos X de doble energía (DEXA), el método goldstandard, se han obtenido resultados contradictorios. Un reciente estudio de 2015 (176) realizado en 80 adultos jóvenes de entre 19 y 30 años con IMC de entre 20 y 25 kg/m<sup>2</sup> cuyo objetivo era evaluar la concordancia de la BIA multifrecuencia segmental (TANITA MC780) con la DEXA a la hora de medir la composición corporal encontró un alto grado de correlación (coeficiente de correlación intraclase de 0.84) y un alto nivel de concordancia (0.844) entre ambos métodos a la hora de estimar el porcentaje de masa grasa (MG%). Asimismo, se observó una buena correlación entre ambos métodos a la hora de medir la MLG. En otro estudio de 2014 (177) en el que se realizó la misma comparación (BIA –InbodyTM- vs DEXA) en 882 personas sanas de entre 18 y 88 años con IMC de 18,5 a 32,5 kg/m<sup>2</sup>, los resultados indicaron que la BIA sobreestimaba la MLG, mientras que infraestimaba la MG y el MG%. Por el contrario, en un estudio de 2011 (178), realizado en 484 personas con una media de edad de 62.3 años y un IMC medio de 26.3 kg/m<sup>2</sup> (BIA In-Body 720), se encontró que la BIA infraestimaba la MLG y sobreestimaba la MG y el MG%. Esto podría explicarse, en parte, por el porcentaje de grasa corporal. En un estudio publicado en 2014, Velázquez-Alva *et al.* (179) cuanto mayor es el porcentaje de grasa corporal, mayor es la discrepancia entre DEXA y BIA. Esto ya había sido mostrado previamente. En 2009, Shafer *et al* (172), encontraban que la BIA multifrecuencia segmental infraestimaba significativamente el MG% en el grupo normopeso (1.56%), mientras que la sobreestimaba en el de sobrepeso (0.58%) y en el de obesidad (3.4%). En consecuencia, debe tenerse una cierta precaución en la utilización de la medición de la MG por BIA, especialmente en aquellos pacientes con MG% extremo. En tales circunstancias, las

mediciones BIA pueden necesitar ser complementadas por otros métodos de evaluación. Sin embargo, la sobrestimación de la MG es, probablemente, clínicamente menos perjudicial que si este sesgo se produjera en la dirección contraria. Por otro lado, varios estudios han mostrado que la hidratación de los tejidos se ve afectada por el proceso de envejecimiento y/o la obesidad, pudiendo variar esa proporción asumida en la BIA de que el 73% de la MLG es el ACT, entre el 68% y el 77% (177), lo que puede influir también en las discrepancias observadas en los distintos estudios.

En cuanto a la grasa visceral, los métodos más fiables y exactos para su determinación son la tomografía computerizada (TC) y la resonancia magnética (RM), sin embargo, son costosos y poco accesibles para este fin. Sin embargo, se puede estimar mediante medidas antropométricas (circunferencia abdominal, índice cintura cadera...) o mediante BIA (180). La BIA ha mostrado una buena correlación con la TC para la determinación de la grasa visceral en diferentes estudios, con coeficientes de correlación que van del 0,605 observado por Lee *et al*, al 0,88 reportado por Ryo *et al*, pasando por un 0,640 en el estudio de Park *et al* o un 0,774 en el de Berker *et al* (181-184). Según nuestro impedanciómetro, se considera saludable un índice de grasa visceral de 1 a 12 y patológico de 13 a 59.

Se puede por tanto concluir que la BIA multifrecuencia segmental es, dentro de las técnicas de bioimpedanciometría, el mejor método para la medida de la composición corporal, sobre todo en personas jóvenes y sanas y fuera de rangos extremos de IMC, debiéndose tener en cuenta las limitaciones observadas en los distintos estudios a la hora de la interpretación de los resultados.

#### **2.2.4. Cuestionarios de calidad de vida y disfunción eréctil.**

##### Cuestionario ADAM

El cuestionario ADAM, desarrollado por Morley *et al* (185) ha sido ampliamente utilizado como herramienta de cribado para la detección de los varones en riesgo de hipogonadismo desde su desarrollo en el año 2000. Ha demostrado tener una sensibilidad del 88%, de ahí deriva su utilidad como prueba de screening, mientras que su especificidad es menor, de un 60% aproximadamente (186). Este cuestionario consiste en 10 preguntas con respuesta sí o no sobre los síntomas del déficit de andrógenos, considerándose patológico si la respuesta es afirmativa a las preguntas 1 o 7 o a tres del resto. El cuestionario se muestra en la **figura 3.2**.

### Cuestionario AMS

Con respecto al cuestionario AMS, se trata de un cuestionario de calidad de vida originalmente desarrollado en Alemania, específicamente para varones, para evaluar los síntomas del envejecimiento, su gravedad y progresión y los cambios antes y después del tratamiento androgénico. Fue desarrollado en respuesta a la falta de escalas estandarizadas para calificar la gravedad de los síntomas del envejecimiento y su impacto en la calidad de vida. Está internacionalmente aceptada y se ha traducido a diversos idiomas (187). Consiste en la evaluación de la gravedad de 1 (ninguna gravedad) a 5 (extremadamente grave) de 17 síntomas psicológicos (preguntas 6 a 8 y 11), somáticos (preguntas 1 a 5, 9 y 10) y de la esfera sexual (preguntas 12 y 14 a 17). Con valores  $\leq 26$  se considera que es negativo y positivo si la puntuación es  $\geq 27$ , siendo el cuadro de mayor gravedad conforme mayor es la puntuación en el mismo (188). El cuestionario AMS se muestra en la **figura 3.3**.

### Cuestionario IIEF-5

En relación al cuestionario IIEF, es ampliamente utilizado para la evaluación de la disfunción eréctil. Fue desarrollado en conjunto con el programa de ensayos clínicos para el sildenafil, y desde entonces, ha sido adoptado como goldstandard para la evaluación de la eficacia en los ensayos clínicos de disfunción eréctil y se ha traducido a más de 30 idiomas (189). Este cuestionario consta de 5 ítems con 5 opciones de respuesta. La puntuación oscila de 5 a 25, considerándose el punto de corte 21 para considerar presencia de disfunción eréctil ( $\leq 21$ ) o no ( $\geq 22$ ) (189). El cuestionario IIEF-5 se muestra en la **figura 3.4**.

## CUESTIONARIO ADAM

RESPONDER SÍ o NO A CADA UNA DE LAS SIGUIENTES PREGUNTAS:

- |  |                          |
|--|--------------------------|
| 1-¿Ha disminuido su apetito sexual?.....                                 | <input type="checkbox"/> |
| 2-¿Le falta energía?.....  | <input type="checkbox"/> |
| 3-¿Tiene menos fuerza que antes?.....                                    | <input type="checkbox"/> |
| 4-¿Ha perdido altura?.....   | <input type="checkbox"/> |
| 5-¿Disfruta poco de la vida?.....  | <input type="checkbox"/> |
| 6-¿Está triste o de mal humor?.....                                      | <input type="checkbox"/> |
| 7-¿Sus erecciones son menos consistentes?.....                           | <input type="checkbox"/> |
| 8-¿Ha notado que disminuyó su habilidad al practicar deporte?.....       | <input type="checkbox"/> |
| 9-¿Se queda dormido después de las comidas (cena)?.....                  | <input type="checkbox"/> |
| 10-¿Ha experimentado un deterioro de sus facultades en el trabajo? ..... | <input type="checkbox"/> |

TOTAL PUNTUACIÓN:

*Figura 3.2. Cuestionario ADAM.*

### Cuestionario AMS (Aging Male Scale)

¿Cuáles de los siguientes síntomas se aplican a su caso en este momento? Por favor, marque con una cruz la casilla apropiada para cada síntoma. Para los síntomas que no se apliquen a su caso, marque “ninguno”.

Síntomas:	ninguno	leve	moderado	grave	extremadamente grave
	-----	-----	-----	-----	-----
Puntuación =	1	2	3	4	5
1. <b>Disminución de su sensación de bienestar general</b> (estado de salud general, sentimiento subjetivo).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. <b>Dolor en las articulaciones y dolor muscular</b> (dolor en la parte inferior de la espalda, dolor en las articulaciones, dolor en una extremidad, dolor de espalda en general) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. <b>Sudor excesivo</b> (episodios de sudor inesperados/ repentinos, sofocos no relacionados con el esfuerzo).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. <b>Problemas de sueño</b> (dificultad para quedarse dormido, dificultad para dormir de un tirón, se despierta temprano y se siente cansado, sueño ligero, insomnio) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. <b>Mayor necesidad de dormir, a menudo se siente cansado</b> .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. <b>Irritabilidad</b> (se siente agresivo, se enfada fácilmente por pequeñas cosas, malhumorado) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. <b>Nerviosismo</b> (tensión interior, agitación, se siente inquieto) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. <b>Ansiedad</b> (sentimiento de pánico).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. <b>Agotamiento físico/falta de vitalidad</b> (disminución general en el rendimiento, actividad reducida, falta de interés por las actividades de ocio, sensación de hacer o acabar menos cosas, de tener que forzarse a sí mismo para realizar actividades) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. <b>Disminución de la fuerza muscular</b> (Sensación de debilidad).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. <b>Estado de ánimo depresivo</b> (se siente desanimado, triste, a punto de llorar, con falta de energía, cambios de humor, sensación de que nada sirve para nada).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. <b>Sensación de que ha pasado el mejor momento de su vida</b> .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. <b>Se siente hundido, que ha tocado fondo</b> .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. <b>Disminución del crecimiento de la barba</b> .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. <b>Disminución de la capacidad/frecuencia de rendimiento sexual</b> .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. <b>Disminución del número de erecciones matinales</b> .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. <b>Disminución del deseo sexual/libido</b> (falta de placer en el sexo, falta de deseo para el coito) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Ha tenido algún otro síntoma?	Si .....	<input type="checkbox"/>	No .....	<input type="checkbox"/>	
Si la respuesta es Si, descríballo: _____					

**Figura 3.3.** Cuestionario AMS



### Índice Internacional de Disfunción Eréctil (IIEF-5)

Índice Internacional de Disfunción Eréctil	
<b>Q1:</b> Cuando tuvo erección con la actividad sexual, ¿con qué frecuencia fue suficiente la erección para realizar la penetración?	1 = Casi nunca o nunca 2 = Pocas veces (muchas menos de la mitad de las veces) 3 = Algunas veces (aproximadamente la mitad de las veces) 4 = La mayoría de las veces (muchas más de la mitad de las veces) 5 = Casi siempre o siempre
<b>Q2:</b> Durante la relación sexual, ¿con qué frecuencia logró mantener la erección después de la penetración?	1 = Casi nunca o nunca 2 = Pocas veces (muchas menos de la mitad de las veces) 3 = Algunas veces (aproximadamente la mitad de las veces) 4 = La mayoría de las veces (muchas más de la mitad de las veces) 5 = Casi siempre o siempre
<b>Q3:</b> Durante la relación sexual, ¿fue difícil mantener la erección hasta completar la relación sexual?	1 = Sumamente difícil 2 = Muy difícil 3 = Difícil 4 = Ligeramente difícil 5 = No fue difícil
<b>Q4:</b> Cuando intentó una relación sexual ¿con qué frecuencia resulto satisfactoria para usted?	1 = Casi nunca o nunca 2 = Pocas veces (muchas menos de la mitad de las veces) 3 = Algunas veces (aproximadamente la mitad de las veces) 4 = La mayoría de las veces (muchas más de la mitad de las veces) 5 = Casi siempre o siempre
<b>Q5:</b> ¿Cómo calificaría la confianza que tiene en poder lograr y mantener una erección?	1 = Muy baja 2 = Baja 3 = Moderada 4 = Elevada 5 = Muy elevada

Figura 3.4. Cuestionario IIEF-5

## 2.3. Análisis estadístico

Para la realización del análisis estadístico de los datos se utilizó el programa SPSS (versión 22.0 para Windows; SPSS Ibérica, España).

Los datos se expresaron como media (desviación estándar) para las variables cuantitativas mientras que para variables categóricas se utilizaron porcentajes.

Dado que el tamaño de muestra fue mayor de 30 en todos los casos, se aplicaron pruebas para variables normales, independientemente de sus características, mediante la aplicación del Teorema Central del Límite.

Para analizar las diferencias entre los valores medios de variables cuantitativas normales entre dos grupos se aplicó el test de la t de Student para muestras independientes. En caso de más de dos grupos de comparación, utilizamos ANOVA de un factor.

Para estudiar la asociación entre dos variables de tipo cualitativo se utilizó el test de Chi cuadrado.

La determinación del grado de asociación, positiva o negativa, entre las variables cuantitativas, se realizó usando el test de correlaciones bivariadas de Pearson.

Por último, se llevó a cabo un análisis multivariante mediante regresión lineal múltiple previa comprobación del modelo (aleatoriedad, normalidad, linealidad y homogeneidad de varianzas) con el fin de estudiar las variables predictoras de los niveles de testosterona tanto total como libre, que fueron las variables dependientes.

Se consideraron como estadísticamente significativos valores de  $p < 0.05$ .

Este estudio fue aprobado por el comité de ética del Hospital Virgen de la Victoria de Málaga y realizado según los principios de la Declaración de Helsinki. Los participantes (todos ellos voluntarios) firmaron un documento de consentimiento tras haber sido debidamente informados de los objetivos del estudio y sus características.



# RESULTADOS



## 1. CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO DE ESTUDIO

### 1.1. Variables clínicas

	N	Media	DE
Edad (años)	271	37,1	7,7
Peso (kg)	271	120,3	20,9
Talla (cm)	271	175,9	7,1
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	271	38,9	6,8
Duración obesidad (años)	249	12,6	6,9
Perímetro cintura (cm)	271	124	15,4
PAS (mmHg)	271	132,7	12,7
PAD (mmHg)	271	85,5	9,7
Ejercicio físico (h/semana)	177	1,8	2,8

**Tabla 4.1.** Variables clínicas cuantitativas

Los pacientes de nuestra muestra presentan un IMC medio en rango de obesidad grado II, un elevado perímetro de cintura y cifras de tensión arterial sistólica y diastólica en los límites de la normalidad.

		N	Porcentaje
Hábito tabáquico	No fumador	197	76,4
	Fumador	61	23,6
Tipo de estudios	Sin estudios	1	0,6
	Primarios	70	36,5
	Secundarios	30	16,9
	Formación profesional	38	21,5
	Universitarios	38	21,5
Estatus laboral	En paro	57	32,4
	En activo	101	57,4
	Jubilado	3	1,7
	Estudiante	11	6,3
	Baja laboral	4	2,3
Tratamiento antihipertensivo	No	208	76,8
	Sí	63	23,2
Tratamiento hipolipemiente	No	252	93
	Estatinas	14	5,2
	Fibratos	5	1,8
Tratamiento antidepresivo	No	252	93,7
	Sí	17	6,3
AOS*	No	204	75,3
	Sí, sin CPAP*	31	11,4
	Sí, con CPAP*	36	13,3

**Tabla 4.2.** Variables clínicas cualitativas. \*CPAP (Continuous Positive Airway Pressure).

Más de un 75% de los pacientes son no fumadores. El porcentaje de analfabetismo es mínimo (<1%) y más del 50% se encuentra en activo, La mayoría no tienen tratamiento antihipertensivo, hipolipemiante, antidepresivo ni tienen diagnóstico de SAOS.

## 1.2. Variables analíticas

	N	Media	DE	Rango normalidad
Hemoglobina (g/dl)	269	15,1	1	13-17,5
Hematocrito (%)	269	46	2,9	38-52
VCM* (fl)	269	89,6	4,5	80-100
ADE* (%)	271	14,3	1,5	11,3-16,4

**Tabla 4.3.** Hemograma: serie roja.\*VCM (Volumen corpuscular medio); \*ADE (amplitud de distribución eritrocitaria)

No hay alteración en los valores de hemograma más representativos de la serie roja.

	N	Media	DE	Rango normalidad
Glucosa (mg/dl)	271	92,6	9,9	70-110
Creatinina (mg/dl)	271	0,8	0,1	0,33-1,3
Filtrado glomerular (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	270	121,1	29,9	>90
Ácido úrico (mg/dl)	271	5,8	1,1	3,7-7,8
GOT (UI/l)	271	24,1	13,1	8-45
GPT (UI/l)	271	46,4	23,8	14-62
GGT (UI/l)	271	49,7	52,2	12-78
LDH (UI/l)	270	181,8	32,1	100-200
Bilirrubina total (mg/dl)	270	0,5	0,2	<1,5
Fosfatasa alcalina (UI/l)	266	75,9	19,9	44-147
HbA1c (%)	267	5,4	0,3	4-6
Albumina (g/dl)	271	4,1	0,2	3,4-5
PCR (mg/l)	266	6,3	4,9	<3,1

**Tabla 4.4.** Bioquímica básica

Los pacientes presentan una glucosa basal y una HbA1c media por debajo de los límites para el diagnóstico de diabetes, con perfiles renal y hepático normales. Destaca un valor medio de PCR por encima del límite de la normalidad (>3,1).

	N	Media	DE	Rango normalidad
Triglicéridos (mg/dl)	271	155,9	92,6	30-200
Colesterol total (mg/dl)	271	186	34	108-168
HDL-C (mg/dl)	271	42	9,2	22-64
LDL-C (mg/dl)	271	114,1	29,6	56-176

**Tabla 4.5.** Perfil lipídico

En cuanto al perfil lipídico, todos los valores se encuentran dentro de los límites de la normalidad.

	N	Media	DE	Rango normalidad
Calcio corregido(mg/dl)	270	9	0,3	8,5-10,10
Fósforo (mg/dl)	269	3,3	0,5	2,7-4,5
PTH (pg/ml)	266	44,4	16,5	7-74
25OHD (ng/ml)	270	20,5	8,5	>30
CTX (ng/ml)	265	0,3	0,1	<0,64
P1NP(ng/ml)	265	45,5	14,6	12,6-69,4

**Tabla 4.6.** Metabolismo óseo

La media de 25OHD se encuentra en rango el límite para considerar que existe déficit de la misma (<20 ng/ml). Por lo demás, no existen alteraciones del perfil fosfo-cálcico.

	N	Media	DE	Rango normalidad
TSH (μU/ml)	269	1,8	0,9	0,35-3,7
T4 libre (ng/dl)	269	1	0,1	0,78-1,55
T3 libre (pg/ml)	266	3,2	0,3	2-4
FSH (pg/ml)	271	3,8	2,2	1,5-14
LH (mUI/ml)	271	3,8	2	1,4-7,7
Prolactina (ng/ml)	268	9,1	5,8	<25
Estradiol (pg/ml)	270	33,4	13,1	0-50
T. total (ng/ml)	271	3,2	1,2	3,4-14,5
SHBG (nmol/l)	270	25,9	12,6	15-50
T. libre (pg/ml)	270	74,9	27,2	>70 pg/ml
ACTH (pg/ml)	262	28,5	18,2	<50
Cortisol (μg/dl)	269	14,6	5,3	5-25
IGF-1 (ng/ml)	262	174,9	64,2	50-300
Insulina (μU/ml)	270	19,5	14,9	5-25
PSA (ng/ml)	263	0,7	0,4	0,2-4

**Tabla 4.7.** Perfil hormonal

Los valores medios de testosterona total se encuentran por debajo del límite por el que se establece el diagnóstico de hipogonadismo en este trabajo ( $\leq 3,5$  ng/ml), mientras que la media de testosterona libre se encuentra en valor de normalidad según dichos criterios (>70 pg/ml).

### 1.3. Impedanciometría

	N	Media	DE
Masa grasa (%)	260	34,4	6,1
Masa libre de grasa (%)	260	64,9	6
Agua corporal total (%)	260	47,3	4
Agua intracelular (%)	260	27,5	2,8
Agua extracelular (%)	260	19,7	1,2
Masa grasa tronco (%)	260	37,6	6,6
Índice grasa visceral	260	18,3	6,7
Masa muscular (%)	260	61,7	5,7

**Tabla 4.8.** Parámetros de la composición corporal determinados mediante impedanciometría

El porcentaje medio de grasa corporal se encuentra en rango de obesidad para todas las edades. El índice de grasa visceral es mayor de 13 y se encuentra, por tanto, por encima de los límites saludables.

## 1.4. Prevalencia de hipogonadismo. Relación con el índice de masa corporal.

### 1.4.1. Según criterio de testosterona total (TT) $\leq 3,5$ ng/ml

La prevalencia de hipogonadismo según criterio de TT es del 66.4% (Tabla 4.9 y Figura 4.1)

	N	Porcentaje
Hipogonadismo	180	66,4
No hipogonadismo	91	33,6

**Tabla 4.9.** Prevalencia de hipogonadismo según criterio de TT  $\leq 3,5$  ng/ml

### 1.4.2. Según criterio de testosterona libre (TL) $\leq 70$ pg/ml

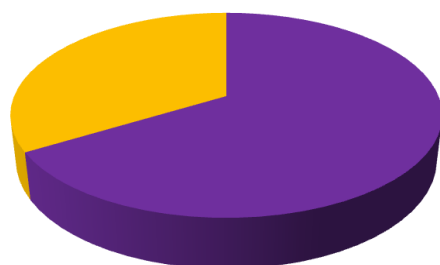
La prevalencia de hipogonadismo según criterio de TL es del 52% (Tabla 4.10 y Figura 4.1)

	N	Porcentaje
Hipogonadismo	141	52
No hipogonadismo	130	48

**Tabla 4.10.** Prevalencia de hipogonadismo según criterio de TL  $\leq 70$  pg/ml

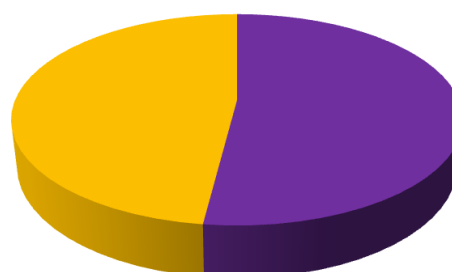
**Testosterona total  $\leq 3,5$  ng/ml**

■ Hipogonadismo ■ No hipogonadismo



**Testosterona libre  $\leq 70$  pg/ml**

■ Hipogonadismo ■ No hipogonadismo

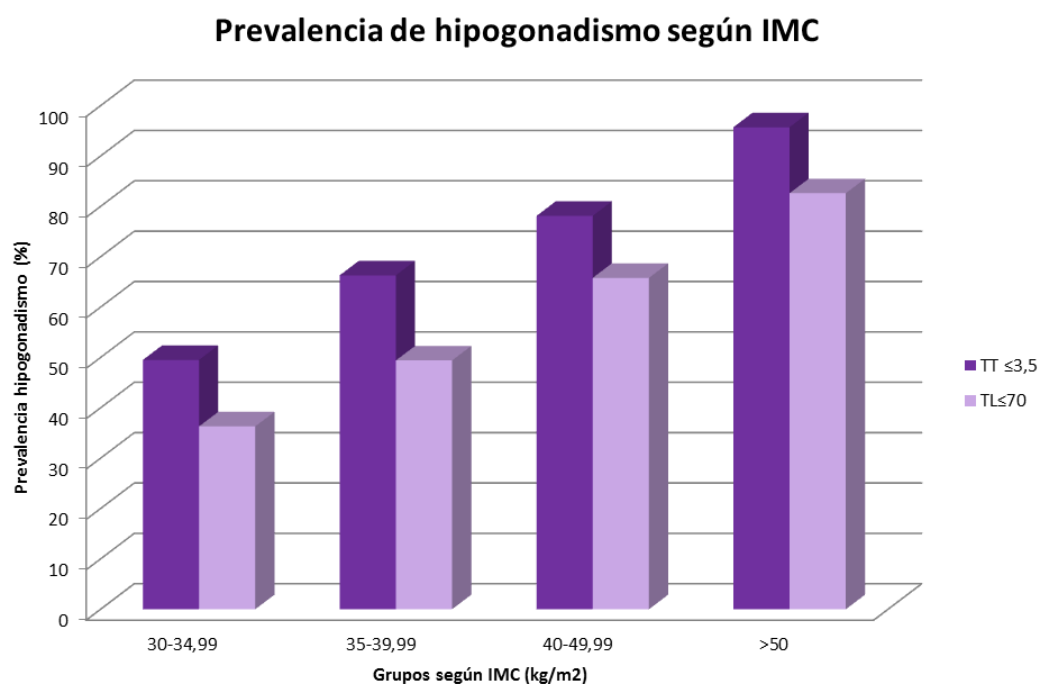


**Figura 4.1.** Comparación entre la prevalencia de hipogonadismo según criterio de TT  $\leq 3,5$  ng/ml o de TL  $\leq 70$  pg/ml

Por lo tanto, observamos una mayor prevalencia de hipogonadismo según el criterio de testosterona total, aunque en ambos casos es >50%.

Para valorar la prevalencia de hipogonadismo según grado de IMC se dividió a los pacientes en 4 grupos según el IMC: grupo 1 IMC de 30-34,99 kg/m<sup>2</sup>, grupo 2 IMC de 35-39,99 kg/m<sup>2</sup>, grupo 3 IMC 40-49,99 kg/m<sup>2</sup> y grupo 4 con IMC>50 kg/m<sup>2</sup>.

Observamos un incremento progresivo de la prevalencia de hipogonadismo según aumenta el IMC. Según criterio de TT ≤3,5 ng/ml, encontramos una prevalencia del 49,5% en el grupo 1, 66,3% en el grupo 2, 78,1% en el grupo 3 y 95,7% en el grupo 4 ( $\chi^2$  p=0,000). Utilizando el criterio de TL≤70 pg/ml, la prevalencia de hipogonadismo es del 36,3% en el grupo 1, 49,4% en el grupo 2, 65,8% en el grupo 3 y del 82,6% en el 4 ( $\chi^2$  p=0,000) (figura 4.2)



**Figura 4.2.** Prevalencia de hipogonadismo según criterio de TT y TL en función de los grupos de IMC

Asimismo, para analizar la relación entre el grado de obesidad y los niveles de TT, se analizó los niveles de TT según el IMC.

Se observaron diferencias significativas (F 18,342, p=0,000) entre grupos, reduciéndose los niveles de TT conforme aumenta el IMC (Tabla XX).

Grupos según IMC ( kg/m <sup>2</sup> )	TT (ng/ml) Media (DE)
30-34,99	3.6 (1.2)
35-39,99	3.3 (1.2)
40-49,99	2.9 (1.1)
>50	2.1 (0.6)

**Tabla 4.11.** Niveles de TT en la población clasificada según IMC.

De similar manera, los niveles de TL también fueron diferentes según el grado de obesidad (F 7888,8 p=0,000), correspondiendo los menores niveles de TL a los sujetos con mayor IMC (tabla XX).

Grupos según IMC ( kg/m <sup>2</sup> )	TL (pg/ml) Media (DE)
30-34,99	84,4 (30,4)
35-39,99	77 (24,5)
40-49,99	67,8 (22,6)
>50	52,2 (16,2)

**Tabla 4.12.** Niveles de TL en la población clasificada según IMC.

## 1.5. Prevalencia de síndrome metabólico

En la **tabla 4.11.** mostramos los diferentes criterios de SM.

		N	Porcentaje
Perímetro cintura ≥102 cm	Sí	264	97,4
	No	7	2,6
Triglicéridos ≥150 mg/dl o tratamiento con fibratos.	Sí	121	44,6
	No	150	55,4
HDL colesterol <40 mg/dl	Sí	108	39,9
	No	163	60,1
Presión arterial ≥130/≥85 mmHg	Sí	203	74,9
	No	68	25,1
Glucemia en ayunas ≥110 mg/dl	Sí	62	22,9
	No	209	77,1

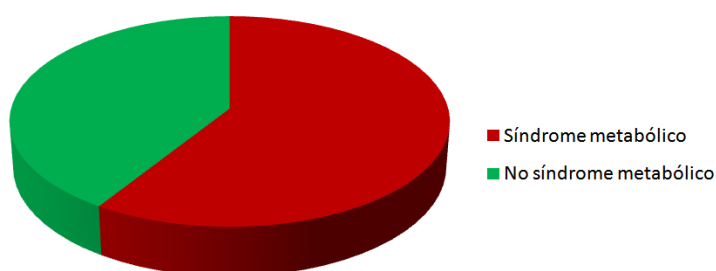
**Tabla 4.13.** Prevalencia de los distintos criterios de síndrome metabólico según NCEP-ATP III

Para establecer el diagnóstico de SM, deben estar presentes tres de los cinco componentes.

Número de componentes presentes	N	Porcentaje
0	1	0,4%
1	32	11,8%
2	78	28,8%
3	85	31,4%
4	60	22,1%
5	15	5,5%

**Tabla 4.14.** Porcentaje de pacientes según el número de criterios de síndrome metabólico presentes

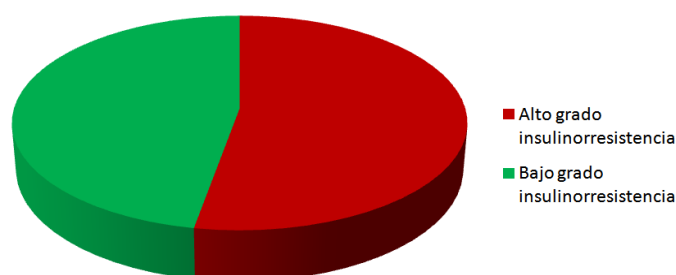
La prevalencia de SM fue, por tanto, del 59% (n=160).



**Figura 4.3.** Prevalencia de síndrome metabólico

## 1.6. Prevalencia de alto grado de resistencia a la insulina

Para determinar el grado de insulinoresistencia se utilizó el índice HOMA-IR, siendo el valor  $\geq 3,5$  indicativo de la existencia de un alto grado de la misma. La media fue de 4,5 (DS 4, mínimo 0,65, máximo 48,98) con una prevalencia de alto grado de resistencia a la insulina del 52,6% (n=142).



**Figura 4.4.** Prevalencia de alto grado de resistencia a la insulina

## 2. ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE SUBGRUPOS (HIPOGONADISMO VS NO HIPOGONADISMO)

### 2.1. Hipogonadismo (definido por testosterona total $\leq 3,5$ ng/ml) vs no hipogonadismo

Realizamos un análisis comparativo de dos grupos dividiendo la muestra en pacientes con hipogonadismo o sin hipogonadismo según criterio de testosterona total  $\leq 3.5$ ng/ml.

#### 2.1.1. Variables clínicas

VARIABLES CLÍNICAS CUANTITATIVAS					
	Hipogonadismo		No hipogonadismo		Valor de p
	N	Media (DS)	N	Media (DS)	
Edad (años)	180	37,5 (7,8)	91	36,5 (7,5)	0,337
Peso (kg)	180	123,7 (21,4)	91	113,6 (18,1)	<b>0,000</b>
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	180	40,4 (7,2)	91	36 (5,1)	<b>0,000</b>
Duración obesidad (años)	172	13(6,8)	77	11,7 (7,1)	0,176
Perímetro cintura (cm)	180	127,6 (15,4)	91	117 (12,9)	<b>0,000</b>
PAS (mmHg)	180	133,6 (12,6)	91	131 (12,6)	0,111
PAD (mmHg)	180	86,2 (9,6)	91	83,9 (9,7)	0,066
Ejercicio físico (h/semana)	142	1,8 (2,8)	35	1,6 (2,6)	0,630

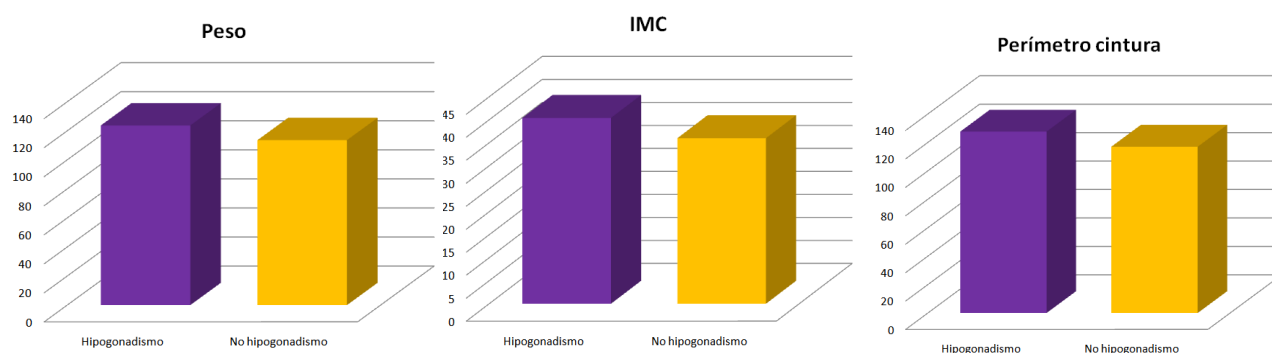
**Tabla 4.15.** Variables clínicas cuantitativas en pacientes con y sin hipogonadismo según TT

Ambos grupos no se diferenciaron en la edad. El peso fue 10 kg superior en los pacientes con hipogonadismo, que también presentaron un IMC 4 puntos mayor y un perímetro de cintura 10 cm más elevado que los pacientes sin hipogonadismo.

		Hipogonadismo		No hipogonadismo		Valor de p
		N	Porcentaje	N	Porcentaje	
Hábito tabáquico	Fumador	33	18,9	28	33,7	<b>0,009</b>
	No fumador	142	81,1	55	66,3	
Tratamiento antihipertensivo	Si	47	26,1	16	17,6	0,116
	No	133	73,9	75	82,4	
Tratamiento hipolipemiente	Si	12	6,7	7	7,7	0,755
	No	168	93,3	84	92,3	
Tratamiento antidepresivo	Si	10	5,6	7	7,8	0,486
	No	169	94,4	83	92,2	
AOS	Si	52	28,9	15	16,5	<b>0,025</b>
	No	128	71,1	76	83,5	

**Tabla 4.16.** Variables clínicas cualitativas en pacientes con y sin hipogonadismo según TT.

Un tercio de los pacientes sin hipogonadismo son fumadores. Aproximadamente una cuarta parte de los pacientes hipogonádicos reciben tratamiento antihipertensivo y es pequeña la proporción de pacientes en tratamiento hipolipemiente o antidepresivo. Casi un 30% de los pacientes con hipogonadismo presentan AOS.



**Figura 4.5.** Diferencias en peso, IMC y perímetro de cintura entre pacientes con y sin hipogonadismo según TT.

### 2.1.2. Variables analíticas

	Hipogonadismo		No hipogonadismo		Valor de p
	N	Media (DS)	N	Media (DS)	
Hemoglobina (g/dl)	178	15 (1)	91	15,3 (1)	<b>0,043</b>
Hematocrito (%)	178	45,7 (3)	91	46,5 (2,8)	0,056
VCM (fl)	178	88,9 (4,3)	91	91 (4,4)	<b>0,000</b>
ADE (%)	180	14,4 (1,4)	91	14,2 (1,7)	0,315

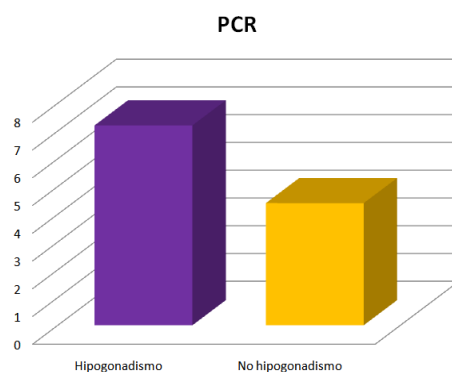
**Tabla 4.17.** Hemograma: serie roja en pacientes con y sin hipogonadismo según TT.

Aunque las diferencias son de poca magnitud, la hemoglobina y el VCM son menores en los pacientes con hipogonadismo.

	Hipogonadismo		No hipogonadismo		Valor de p
	N	Media (DS)	N	Media (DS)	
Glucosa (mg/dl)	180	92,7 (10,2)	91	92,2 (9,6)	0,681
Creatinina (mg/dl)	180	0,7 (0,1)	91	0,8 (0,1)	0,495
Filtrado glomerular (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	179	120,4 (29,3)	91	120,6 (32,4)	0,967
Ácido úrico (mg/dl)	180	5,9 (1,1)	91	5,6 (1,1)	<b>0,040</b>
GOT (UI/l)	180	24,2 (10,8)	91	24 (16,8)	0,927
GPT (UI/l)	180	47,7 (22,4)	91	43,8 (26,3)	0,208
GGT (UI/l)	180	49,5 (44,2)	91	50,2 (65,4)	0,923
LDH (UI/l)	179	182,7 (31,6)	91	180 (33)	0,526
Bilirrubina total (mg/dl)	179	0,4 (0,2)	91	0,5 (0,2)	<b>0,007</b>
Fosfatasa alcalina (UI/l)	175	76,4 (20)	91	75 (19,8)	0,597
HbA1c (%)	176	5,4 (0,3)	91	5,3 (0,3)	<b>0,001</b>
Albumina (g/dl)	180	4,1 (0,2)	91	4,2 (0,2)	<b>0,029</b>
PCR (mg/l)	178	7,2 (5,5)	88	4,4 (2,5)	<b>0,000</b>

**Tabla 4.18.** Bioquímica básica en pacientes con y sin hipogonadismo según TT.

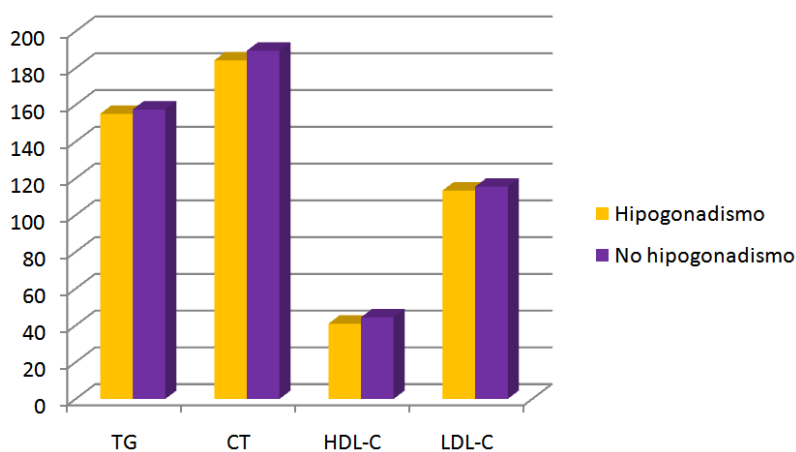
Destaca el valor significativamente superior de PCR en los pacientes con hipogonadismo. Además, los pacientes hipogonádicos presentan mayores niveles de ácido úrico y HbA1c, esta última con una diferencia de muy baja magnitud.



**Figura 4.6.** Diferencias en los valores de PCR entre pacientes con y sin hipogonadismo según TT.

	Hipogonadismo		No hipogonadismo		Valor de p
	N	Media (DS)	N	Media (DS)	
Triglicéridos (mg/dl)	180	155,1 (78,1)	91	157,5 (116,5)	0,837
Colesterol total (mg/dl)	180	184,2 (33,9)	91	189,5 (34,1)	0,227
HDL-C (mg/dl)	180	40,9 (8,8)	91	44,4 (9,7)	<b>0,003</b>
LDL-C (mg/dl)	180	113,4 (29,9)	91	115,5 (29,2)	0,580

**Tabla 4.19.** Perfil lipídico en pacientes con y sin hipogonadismo según TT.



**Figura 4.7.** Diferencias en los parámetros del perfil lipídico en pacientes con y sin hipogonadismo según TT. TG: triglicéridos; CT: colesterol total.

Destaca la presencia de valores de HDL-C significativamente menores en los pacientes con hipogonadismo.

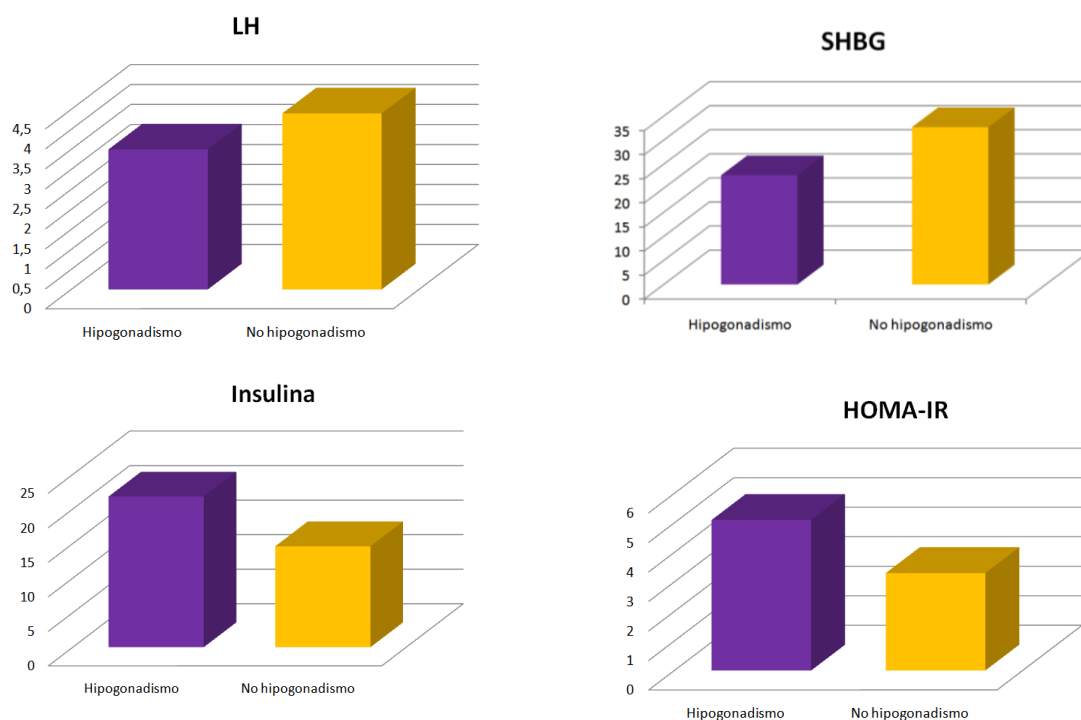
	Hipogonadismo		No hipogonadismo		Valor de p
	N	Media (DS)	N	Media (DS)	
Calcio corregido(mg/dl)	179	9 (0,3)	91	9 (0,2)	0,895
Fósforo (mg/dl)	178	3,4 (0,5)	91	3,2 (0,5)	0,051
PTH (pg/ml)	176	43,8 (15,4)	90	45,4 (18,5)	0,460
25OHD (ng/ml)	179	19,9 (7,8)	91	21,7 (9,7)	0,127
CTX (ng/ml)	177	0,3 (0,1)	88	0,3 (0,1)	0,446
P1NP(ng/ml)	177	45,5 (14,6)	88	45,6 (14,7)	0,971

**Tabla 4.20.** Parámetros del metabolismo óseo en pacientes con y sin hipogonadismo según TT.

No se encuentra ninguna diferencia entre ambos grupos en cuanto a los parámetros del perfil fosfo-cálcico.

	Hipogonadismo		No hipogonadismo		Valor de p
	N	Media (DS)	N	Media (DS)	
TSH ( $\mu$ U/ml)	182	1,9 (1)	87	1,7 (0,8)	0,137
T4 libre (ng/dl)	182	1 (0,1)	87	1 (0,1)	0,931
T3 libre (pg/ml)	180	3,2 (0,3)	86	3,2 (0,3)	0,304
FSH (pg/ml)	183	3,8 (2,2)	88	4 (2,4)	0,404
LH (mUI/ml)	183	3,5 (1,5)	88	4,4 (2,7)	<b>0,003</b>
Prolactina (ng/ml)	181	8,7 (4,8)	87	9,8 (7,3)	0,212
Estradiol (pg/ml)	182	32,6 (13,4)	88	35 (12,4)	0,160
T. total (ng/ml)	183	2,5 (0,5)	88	4,6 (1)	<b>0,000</b>
SHBG (nmol/l)	183	22,7 (9,5)	87	32,7 (15,4)	<b>0,000</b>
T. libre (pg/ml)	183	62,7 (15,9)	87	100,6 (28,2)	<b>0,000</b>
T. biodisponible (ng/ml)	183	142,7 (38,7)	87	233,5 (64,8)	<b>0,000</b>
T. biodisponible (%)	183	56,3 (10,6)	87	51,1 (10,7)	<b>0,000</b>
ACTH (pg/ml)	176	28,5 (16,6)	86	28,4 (21,3)	0,941
Cortisol ( $\mu$ g/dl)	179	14,2 (5,2)	90	15,4 (5,4)	0,077
IGF-1 (ng/ml)	177	173,3 (61,5)	85	178,4 (69,7)	0,546
Insulina ( $\mu$ U/ml)	183	21,8 (16,8)	87	14,6 (8)	<b>0,000</b>
HOMA-IR	180	5,1 (4,6)	90	3,3 (2)	<b>0,000</b>
PSA (ng/ml)	177	0,7 (0,4)	86	0,8 (0,5)	0,054

**Tabla 4.21.** Perfil hormonal en pacientes con y sin hipogonadismo según TT.



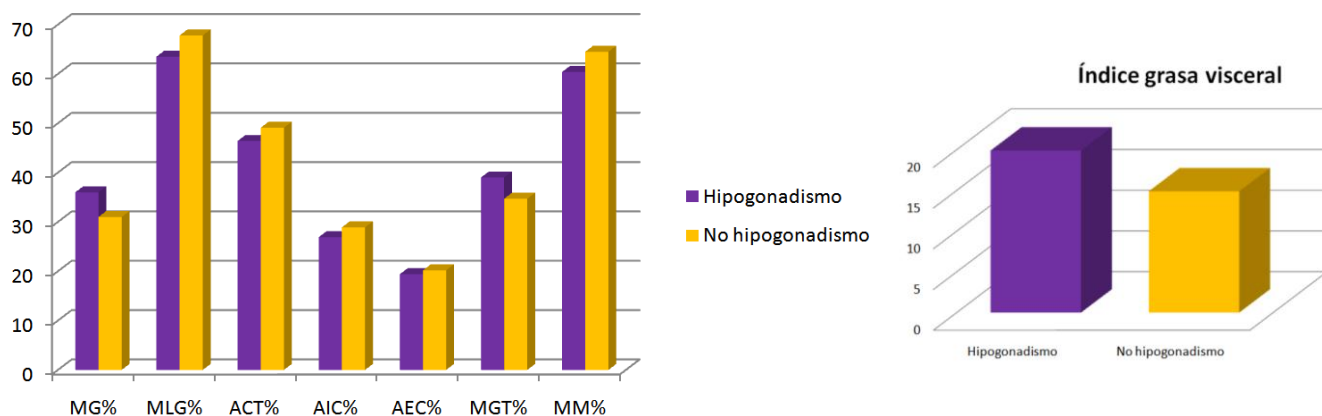
**Figura 4.8.** Diferencias en los valores de LH, SHBG, insulina y HOMA-IR entre los pacientes con y sin hipogonadismo según TT.

Se observan menores niveles de LH y SHBG en los pacientes con hipogonadismo, y mayores de insulinemia y HOMA-IR.

### 2.1.3. Impedanciometría

	Hipogonadismo		No hipogonadismo		Valor de p
	N	Media (DS)	N	Media (DS)	
Masa grasa (%)	176	36 (5,9)	84	31 (4,9)	<b>0,000</b>
Masa libre de grasa (%)	176	63,5 (5,9)	84	67,8 (5,2)	<b>0,000</b>
Agua corporal total (%)	176	46,4 (3,8)	84	49,1 (3,9)	<b>0,000</b>
Agua intracelular (%)	176	26,9 (2,7)	84	28,9 (2,7)	<b>0,000</b>
Agua extracelular (%)	176	19,4 (1,2)	84	20,2 (1,2)	<b>0,000</b>
Masa grasa tronco (%)	176	39 (6,9)	84	34,7 (4,8)	<b>0,000</b>
Índice grasa visceral	176	19,9 (6,9)	84	14,9 (4,6)	<b>0,000</b>
Masa muscular (%)	176	60,4 (5,6)	84	64,5 (5)	<b>0,000</b>

**Tabla 4.22.** Parámetros de composición corporal determinados mediante impedanciometría en pacientes con y sin hipogonadismo según TT.



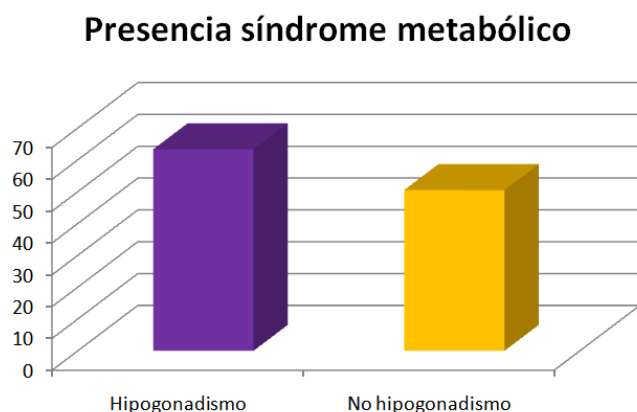
**Figura 4.9.** Diferencias en los distintos parámetros de la composición corporal en pacientes con y sin hipogonadismo según TT. MG%: porcentaje de masa grasa; MLG%: porcentaje de masa libre de grasa; ACT%: porcentaje de agua corporal total; AIC%: porcentaje de agua intracelular; AEC%: porcentaje de agua extracelular; MGT%: porcentaje de masa grasa en tronco; MM%: porcentaje de masa muscular.

Observamos diferencias significativas entre ambos grupos en todos los parámetros medidos, siendo mayores en los pacientes con hipogonadismo los relacionados con la masa grasa y mayores en los pacientes sin hipogonadismo los relacionados con la masa libre de grasa. Destaca un índice de grasa visceral 5 puntos superior en los sujetos con hipogonadismo.

#### 2.1.4. Prevalencia de síndrome metabólico

		Hipogonadismo		No hipogonadismo		Valor de p
		N	Porcentaje	N	Porcentaje	
Síndrome metabólico	Si	114	63,3	46	50,5	<b>0,043</b>
	No	66	36,7	45	49,5	

**Tabla 4.23.** Prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con y sin hipogonadismo según TT.



**Figura 4.10.** Presencia de síndrome metabólico en pacientes con y sin hipogonadismo según TT.

		Hipogonadismo		No hipogonadismo		Valor de p
		N	Porcentaje	N	Porcentaje	
Perímetro cintura $\geq 102$ cm	Si	180	100	84	92,3	<b>0,000</b>
	No	0	0	7	7,7	
Triglicéridos $\geq 150$ mg/dl o tratamiento con fibratos.	Si	85	47,2	36	39,6	0,231
	No	95	52,8	55	60,4	
HDL colesterol $< 40$ mg/dl	Si	82	45,6	26	28,6	<b>0,007</b>
	No	98	54,4	65	71,4	
Presión arterial $\geq 130/\geq 85$ mmHg	Si	142	78,9	61	67	<b>0,033</b>
	No	38	21,1	30	33	
Glucemia en ayunas $\geq 110$ mg/dl	Si	40	22,2	22	24,2	0,718
	No	140	77,8	69	75,8	

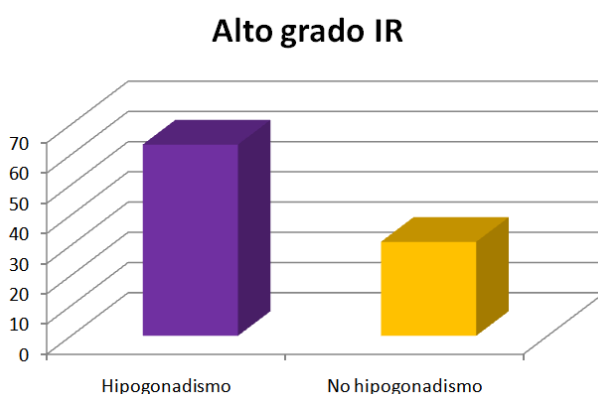
**Tabla 4.24.** Presencia de los distintos criterios de síndrome metabólico en pacientes con y sin hipogonadismo según TT.

Existe una prevalencia de SM cercana al 60% en los pacientes con hipogonadismo, mientras que en los pacientes sin hipogonadismo es del 50%. El 100% de los pacientes con hipogonadismo presentan un perímetro de cintura  $\geq 102$  cm. El segundo criterio con mayor prevalencia en los pacientes con hipogonadismo es la presión arterial  $\geq 130/\geq 85$  mmHg, presente casi en el 80%. Los pacientes con hipogonadismo presentan una significativa mayor prevalencia de HDL-C reducido en comparación con los sujetos eugonádicos.

### 2.1.5. Prevalencia de alto grado de resistencia a la insulina

		Hipogonadismo		No hipogonadismo		Valor de p
		N	Porcentaje	N	Porcentaje	
Alto grado IR (HOMA-IR $\geq 3,5$ )	Si	114	63,3	28	31,1	<b>0,000</b>
	No	66	36,7	62	68,9	

**Tabla 4.25.** Prevalencia de alto grado de resistencia a la insulina en pacientes con y sin hipogonadismo según TT.



**Figura 4.11.** Presencia de alto grado de resistencia a la insulina en pacientes con y sin hipogonadismo según TT.

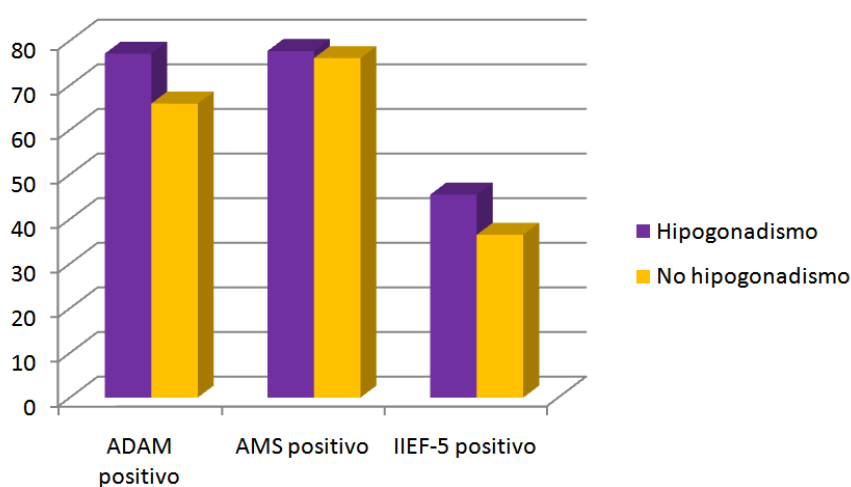
La prevalencia de alto grado de resistencia a la insulina en los pacientes con hipogonadismo es prácticamente el doble de la que presentan los pacientes sin hipogonadismo.

### 2.1.6. Cuestionarios de calidad de vida y disfunción eréctil

		Hipogonadismo		No hipogonadismo		Valor de p
		N	Porcentaje	N	Porcentaje	
ADAM	Positivo	138	77,1	56	65,9	0,054
	Negativo	41	22,9	29	34,1	
AMS	Positivo	139	77,7	67	76,1	0,781
	Negativo	40	22,3	21	23,9	
IIEF-5	Positivo	80	45,5	31	36,5	0,169
	Negativo	96	54,4	54	63,5	

**Tabla 4.26.** Proporción de pacientes con positividad para los cuestionarios de calidad de vida y disfunción eréctil con y sin hipogonadismo según TT.

Aunque la prevalencia de resultado patológico para los test de calidad de vida y disfunción eréctil fue mayor en los pacientes con hipogonadismo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas.



**Figura 4.12.** Porcentaje de resultados patológicos para los test de calidad de vida y disfunción eréctil en pacientes con y sin hipogonadismo según TT.

## 2.2. Hipogonadismo (definido por testosterona libre $\leq 70$ pg/ml) vs no hipogonadismo

Realizamos un análisis comparativo de dos grupos dividiendo la muestra en pacientes con hipogonadismo o sin hipogonadismo según criterio de testosterona libre  $\leq 70$  pg/ml.

### 2.2.1. Variables clínicas

	Hipogonadismo		No hipogonadismo		Valor de p
	N	Media (DS)	N	Media (DS)	
Edad (años)	141	38,5 (7,3)	130	35,6 (7,9)	<b>0,002</b>
Peso (kg)	141	125,4 (21,8)	130	114,8 (18,3)	<b>0,000</b>
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	141	40,9 (7,3)	130	36,8 (5,5)	<b>0,000</b>
Duración obesidad (años)	139	13,4 (6,9)	110	11,4 (6,8)	<b>0,024</b>
Perímetro cintura (cm)	141	128,9 (15,5)	130	118,7 (13,5)	<b>0,000</b>
PAS (mmHg)	141	133 (12,8)	130	132,5 (12,6)	0,762
PAD (mmHg)	141	86,6 (9,3)	130	84,3 (10)	0,056
Ejercicio físico (h/semana)	121	1,4 (2,6)	56	2,6 (3,1)	<b>0,022</b>

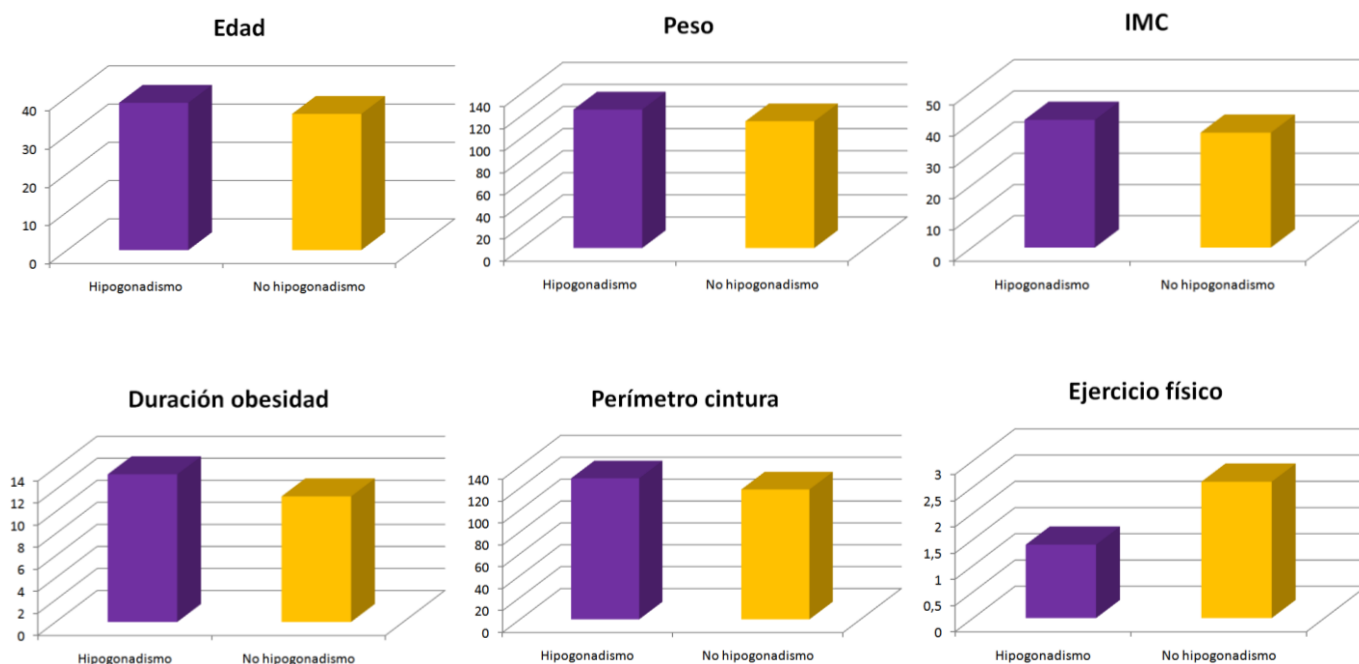
**Tabla 4.27.** Variables clínicas cuantitativas en pacientes con y sin hipogonadismo según TL.

La edad es 3 años superior en los pacientes con hipogonadismo. Éstos presentan un peso 10 kg superior, un IMC 4 puntos más elevado y un perímetro de cintura 10 cm mayor que los pacientes sin hipogonadismo. La duración de la obesidad es 2 años mayor en los pacientes con hipogonadismo y realizan más ejercicio semanal que los no hipogonádicos.

		Hipogonadismo		No hipogonadismo		Valor de p
		N	Porcentaje	N	Porcentaje	
Hábito tabáquico	Fumador	26	18,6	35	29,7	<b>0,037</b>
	No fumador	114	81,4	83	70,3	
Tratamiento antihipertensivo	Si	37	26,2	26	20	0,116
	No	104	73,8	104	80	
Tratamiento hipolipemiente	Si	11	7,8	8	6,2	0,596
	No	130	92,2	122	93,8	
Tratamiento antidepresivo	Si	9	6,4	8	6,2	0,939
	No	131	93,6	121	93,8	
AOS	Si	44	31,2	23	17,7	<b>0,010</b>
	No	97	68,8	107	82,3	

**Tabla 4.28.** Variables clínicas cualitativas en pacientes con y sin hipogonadismo según TL.

La presencia de hábito tabáquico es más de un 10% mayor en los pacientes sin hipogonadismo, mientras que los pacientes con hipogonadismo presentan casi el doble de prevalencia de AOS.



**Figura 4.13.** Diferencias en edad, peso, IMC, duración de la obesidad, perímetro de cintura y ejercicio físico en pacientes con y sin hipogonadismo según TL.

## 2.2.2. Variables analíticas

	Hipogonadismo		No hipogonadismo		Valor de p
	N	Media (DS)	N	Media (DS)	
Hemoglobina (g/dl)	139	14,9 (1,1)	130	15,3 (1)	<b>0,006</b>
Hematocrito (%)	139	45,6 (3)	130	46,4 (2,8)	<b>0,033</b>
VCM (fl)	139	89,1 (4,5)	130	90,2 (4,4)	<b>0,037</b>
ADE (%)	141	14,5 (1,4)	130	14,1 (1,6)	0,064

**Tabla 4.29.** Hemograma: serie roja en pacientes con y sin hipogonadismo según TL.

Las diferencias que se observan en los parámetros de la serie roja son de escasa magnitud, aunque significativamente inferiores en los pacientes con hipogonadismo.

	Hipogonadismo		No hipogonadismo		Valor de p
	N	Media (DS)	N	Media (DS)	
Glucosa (mg/dl)	141	93,6 (10,6)	130	91,5 (9,1)	0,085
Creatinina (mg/dl)	141	0,7 (0,1)	130	0,8 (0,1)	0,556
Filtrado glomerular (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	140	120,8 (29,5)	130	120,1 (31,3)	0,863
Ácido úrico (mg/dl)	141	5,9 (1,1)	130	5,6 (1,1)	<b>0,032</b>
GOT (UI/l)	141	24,6 (11,3)	130	23,5 (14,8)	0,505
GPT (UI/l)	141	49,1 (27,6)	130	43,4 (18,4)	<b>0,042</b>
GGT (UI/l)	141	47,8 (35,7)	130	51,9 (65,6)	0,521
LDH (UI/l)	141	184,1 (32,2)	129	179,2 (31,9)	0,219
Bilirrubina total (mg/dl)	141	0,4 (0,2)	129	0,5 (0,2)	<b>0,024</b>

Fosfatasa alcalina (UI/l)	139	76,1 (19,7)	127	75,7 (20,2)	0,893
HbA1c (%)	138	5,4 (0,3)	129	5,3 (0,3)	<b>0,012</b>
PCR (mg/l)	140	7,3 (5,3)	126	5,2 (4,2)	<b>0,000</b>

**Tabla 4.30.** Bioquímica básica en pacientes con y sin hipogonadismo según TL.

Al igual que en la comparación previa, se observan mayores valores de ácido úrico, HbA1c y PCR. Además, en esta comparación, hay diferencias significativas en la GPT, siendo ésta de mayor cuantía en los pacientes hipogonádicos.

	Hipogonadismo		No hipogonadismo		Valor de p
	N	Media (DS)	N	Media (DS)	
Triglicéridos (mg/dl)	141	153,2 (79,7)	130	158,9 (105)	0,614
Colesterol total (mg/dl)	141	183,1 (32,7)	130	189,1 (35,3)	0,151
HDL-C (mg/dl)	141	41,7 (9,6)	130	42,4 (8,8)	0,547
LDL-C (mg/dl)	141	112,2 (28,8)	130	116,2 (30,5)	0,264

**Tabla 4.31.** Perfil lipídico en pacientes con y sin hipogonadismo según TL.

En este caso no se encuentra ninguna diferencia entre ambos grupos.

	Hipogonadismo		No hipogonadismo		Valor de p
	N	Media (DS)	N	Media (DS)	
Calcio corregido(mg/dl)	141	9 (0,3)	129	9 (0,3)	0,825
Fósforo (mg/dl)	140	3,4 (0,5)	129	3,2 (0,5)	0,056
PTH (pg/ml)	140	44,1 (15,3)	126	44,6 (17,8)	0,783
25OHD (ng/ml)	141	19,6 (7,9)	129	21,5 (9,1)	0,062
CTX (ng/ml)	140	0,3 (0,1)	125	0,3 (0,1)	0,755
P1NP(ng/ml)	140	45,3 (14,3)	125	45,8 (15)	0,768

**Tabla 4.32.** Parámetros del metabolismo óseo en pacientes con y sin hipogonadismo según TL.

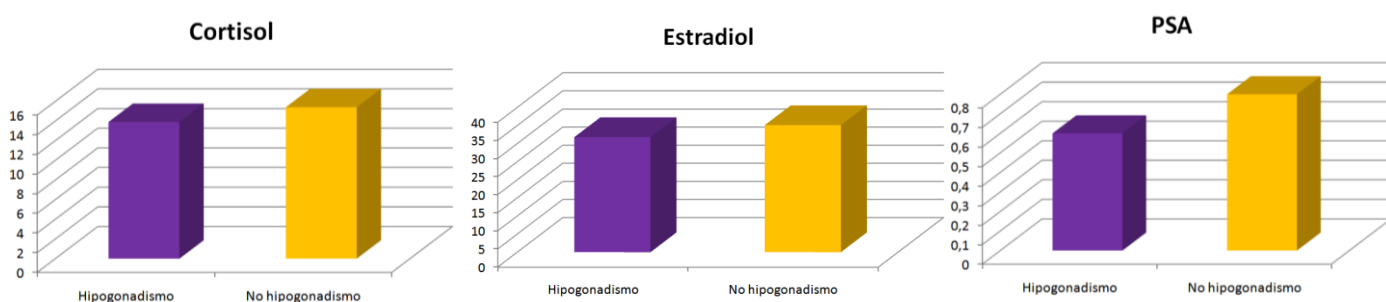
Tampoco hay diferencias entre ambos grupos en los parámetros del metabolismo óseo.

	Hipogonadismo		No hipogonadismo		Valor de p
	N	Media (DS)	N	Media (DS)	
TSH ( $\mu$ U/ml)	141	1,9 (1)	128	1,8 (0,8)	0,358
T4 libre (ng/dl)	141	1 (0,1)	128	1 (0,1)	0,937
T3 libre (pg/ml)	141	3,2 (0,3)	125	3,2 (0,3)	0,260
FSH (pg/ml)	141	4 (2,2)	130	3,7(2,3)	0,312
LH (mUI/ml)	141	3,4 (1,6)	130	4,1 (2,4)	<b>0,006</b>
Prolactina (ng/ml)	140	8,7 (5,2)	128	9,5 (6,3)	0,303
Estradiol (pg/ml)	141	31,8 (13,2)	129	35,1 (12,8)	<b>0,039</b>
T. total (ng/ml)	141	2,4 (0,7)	130	4 (1,1)	<b>0,000</b>
T. libre (pg/ml)	141	55,8 (10,4)	129	95,9 (24,3)	<b>0,000</b>
T. biodisponible (ng/ml)	141	127,7 (29,5)	129	220,4 (57,2)	<b>0,004</b>
T. biodisponible (%)	141	52,8 (10,8)	129	56,6 (10,6)	<b>0,000</b>
ACTH (pg/ml)	136	28 (19,1)	126	29 (17,3)	0,654
Cortisol ( $\mu$ g/dl)	141	13,9 (4,9)	128	15,4 (5,6)	<b>0,003</b>

IGF-1 (ng/ml)	138	168,4 (58,7)	124	182,2 (69,3)	0,083
Insulina ( $\mu$ U/ml)	141	22,6 (18,1)	129	16 (9,3)	<b>0,000</b>
HOMA-IR	141	5,3 (5)	129	3,6 (2,2)	<b>0,000</b>
PSA (ng/ml)	137	0,6 (0,4)	126	0,8 (0,5)	<b>0,041</b>

**Tabla 4.33.** Perfil hormonal en pacientes con y sin hipogonadismo según TL.

Se objetivan menores niveles de LH y mayores niveles de insulina y HOMA-IR. Además, se evidencian diferencias significativas en los valores de cortisol y PSA, siendo ambos mayores en los pacientes sin hipogonadismo. Destacan los menores valores de estradiol en los pacientes hipogonádicos.



**Figura 4.14.** Diferencias en cortisol, estradiol y PSA en pacientes con y sin hipogonadismo según TL.

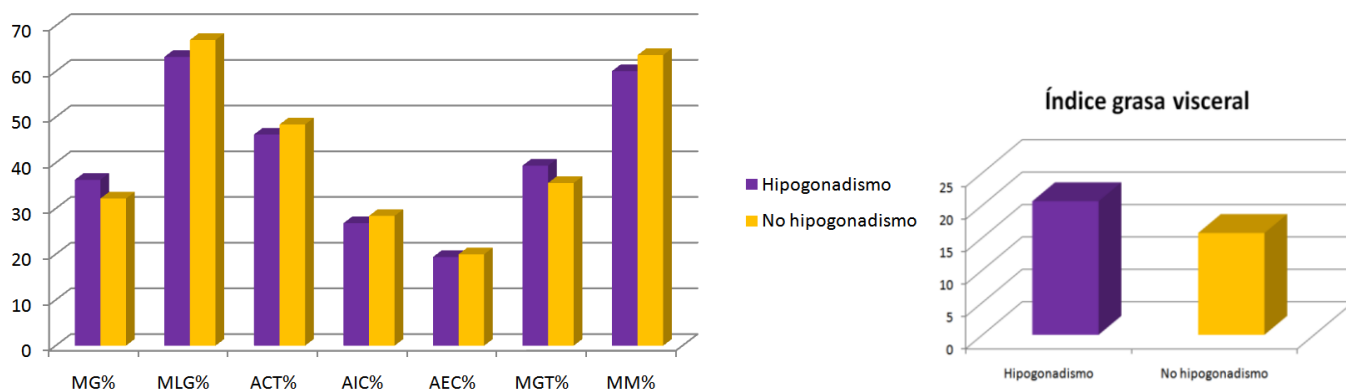
No se han analizado ni la albúmina ni la SHBG por haber sido usadas para el cálculo de la testosterona libre y estar, por tanto, incluidas en la misma.

### 2.2.3. Impedanciometría

	Hipogonadismo		No hipogonadismo		Valor de p
	N	Media (DS)	N	Media (DS)	
Masa grasa (%)	139	36,3 (6,1)	121	32,2 (5,2)	<b>0,000</b>
Masa libre de grasa (%)	139	63,2 (6,1)	121	66,9 (5,3)	<b>0,000</b>
Agua corporal total (%)	139	46,2 (3,9)	121	48,4 (3,9)	<b>0,000</b>
Agua intracelular (%)	139	26,8 (2,8)	121	28,4 (2,7)	<b>0,000</b>
Agua extracelular (%)	139	19,4 (1,2)	121	20 (1,2)	<b>0,000</b>
Masa grasa tronco (%)	139	39,4 (7,1)	121	35,6 (5,3)	<b>0,000</b>
Índice grasa visceral	139	20,6 (7,1)	121	15,7 (5,1)	<b>0,000</b>
Masa muscular (%)	139	60,1 (5,8)	121	63,6 (5,1)	<b>0,000</b>

**Tabla 4.34.** Parámetros de composición corporal determinados mediante impedanciometría en pacientes con y sin hipogonadismo según TL.

Los pacientes con hipogonadismo tienen mayores valores en los parámetros relacionados con la masa grasa, mientras que los sujetos sin hipogonadismo tienen mayores valores en los parámetros relacionados con la masa libre de grasa. A destacar el valor 5 puntos superior de índice de grasa visceral en los pacientes con hipogonadismo.

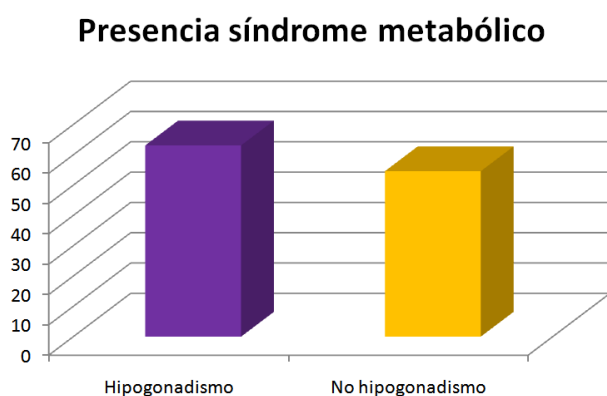


**Figura 4.15.** Diferencias en los distintos parámetros de la composición corporal en pacientes con y sin hipogonadismo según TL. MG%: porcentaje de masa grasa; MLG%: porcentaje de masa libre de grasa; ACT%: porcentaje de agua corporal total; AIC%: porcentaje de agua intracelular; AEC%: porcentaje de agua extracelular; MGT%: porcentaje de masa grasa en tronco; MM%: porcentaje de masa muscular.

#### 2.2.4. Prevalencia de síndrome metabólico

		Hipogonadismo		No hipogonadismo		Valor de p
		N	Porcentaje	N	Porcentaje	
Síndrome metabólico	Si	89	63,1	71	54,6	0,155
	No	52	36,9	59	45,4	

**Tabla 4.35.** Prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con y sin hipogonadismo según TL.



**Figura 4.16.** Presencia de síndrome metabólico en pacientes con y sin hipogonadismo según TL.

		Hipogonadismo		No hipogonadismo		Valor de p
		N	Porcentaje	N	Porcentaje	
Perímetro cintura $\geq 102$ cm	Si	141	100	123	94,6	<b>0,005</b>
	No	0	0	7	5,4	
Triglicéridos $\geq 150$ mg/dl o tratamiento con fibratos.	Si	64	45,5	57	43,8	0,798
	No	77	54,6	73	56,2	
HDL colesterol $< 40$ mg/dl	Si	63	44,7	45	34,6	0,091
	No	78	55,3	85	65,4	
Presión arterial $\geq 130/\geq 85$ mmHg	Si	108	76,6	95	73,1	<b>0,033</b>
	No	33	23,4	35	26,9	
Glucemia en ayunas $\geq 110$ mg/dl	Si	37	26,2	25	19,2	0,170
	No	104	73,8	105	80,8	

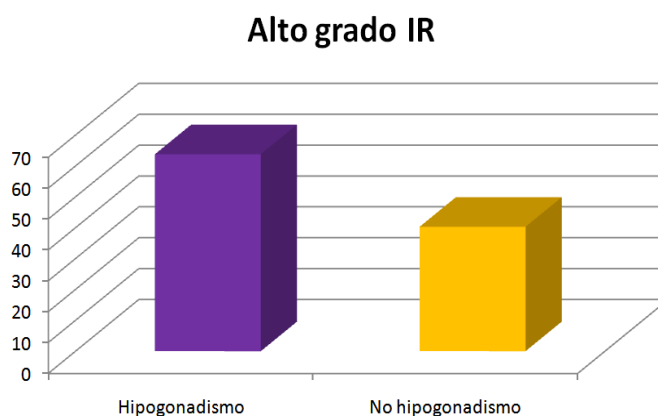
**Tabla 4.36.** Presencia de los distintos criterios de síndrome metabólico en pacientes con y sin hipogonadismo según TL.

En este caso, a pesar de que los pacientes hipoogonádicos tienen casi un 10% de prevalencia de síndrome metabólico no hay diferencias significativas entre grupos. La presencia de perímetro de cintura  $\geq 102$  cm fue del 100% en los pacientes con hipogonadismo y la de presión arterial  $\geq 130/\geq 85$  mmHg mayor del 75%.

### 2.2.5. Prevalencia de alto grado de resistencia a la insulina

		Hipogonadismo		No hipogonadismo		Valor de p
		N	Porcentaje	N	Porcentaje	
Alto grado IR (HOMA-IR $\geq 3,5$ )	Si	90	63,8	52	40,3	<b>0,000</b>
	No	51	36,2	77	59,7	

**Tabla 4.37.** Prevalencia de alto grado de resistencia a la insulina en pacientes con y sin hipogonadismo según TL.



**Figura 4.17.** Presencia de alto grado de resistencia a la insulina en pacientes con y sin hipogonadismo según TL.

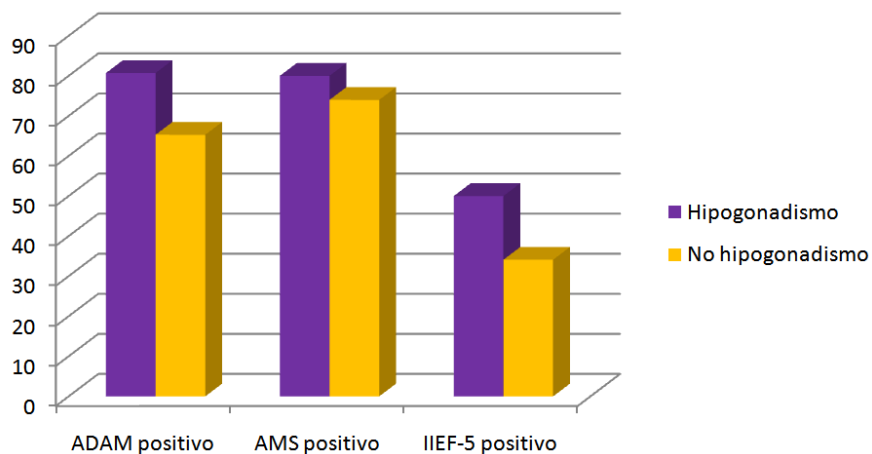
La prevalencia de alto grado de resistencia a la insulina es >60% en los pacientes con hipogonadismo, significativamente superior a la de los pacientes sin hipogonadismo, 40,3%.

### 2.2.6. Cuestionarios de calidad de vida y disfunción eréctil

		Hipogonadismo		No hipogonadismo		Valor de p
		N	Porcentaje	N	Porcentaje	
ADAM	Positivo	113	80,7	81	65,3	<b>0,005</b>
	Negativo	27	19,3	43	34,7	
AMS	Positivo	112	80	94	74	0,245
	Negativo	28	20	33	26	
IIEF-5	Positivo	69	50	42	34,1	<b>0,010</b>
	Negativo	69	50	81	65,9	

**Tabla 4.38.** Proporción de pacientes con positividad para los cuestionarios de calidad de vida y disfunción eréctil con y sin hipogonadismo según TL.

La prevalencia de resultado patológico en el test ADAM es un 15% superior en los pacientes con hipogonadismo, al igual que la del test de disfunción eréctil, IIEF-5. Sin embargo, las diferencias en el cuestionario AMS no fueron significativas.



**Figura 4.18.** Porcentaje de resultado patológico para los test de calidad de vida y disfunción eréctil en pacientes con y sin hipogonadismo según TL.

### 3. ANÁLISIS DE CORRELACIÓN Y REGRESIÓN

#### 3.1. Análisis de correlación y regresión para testosterona total

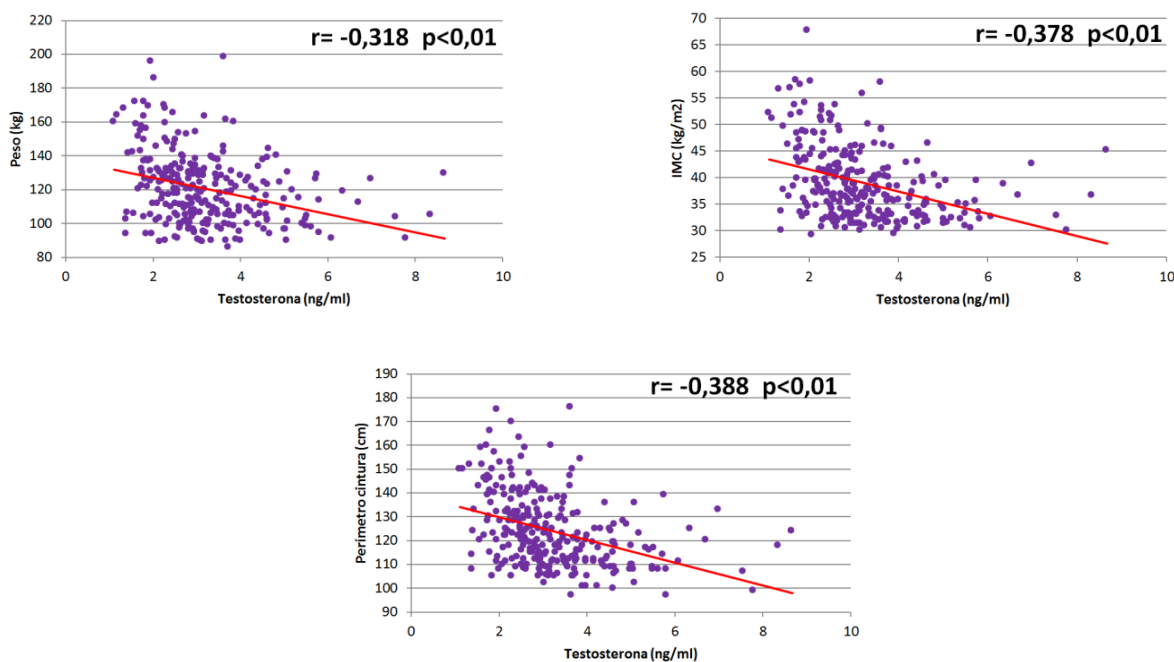
##### 3.1.1. Análisis de correlación para testosterona total

Analizamos la fuerza de asociación entre los niveles de testosterona total y las distintas variables cuantitativas tanto clínicas como analíticas y de composición corporal, así como con la puntuación en los test de calidad de vida y de disfunción eréctil.

Testosterona total (ng/ml) y:	Valor de r	Intervalo de confianza al 95%	Valor de p
Edad (años)	-0,031	-0,160 a 0,096	0,610
Peso (kg)	-0,318	-0,418 a -0,218	<b>0,000</b>
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	-0,378	-0,485 a -0,268	<b>0,000</b>
Duración obesidad (años)	-0,105	-0,221 a 0,017	0,099
Perímetro cintura (cm)	-0,388	-0,472 a -0,296	<b>0,000</b>
PAS (mmHg)	-0,087	-0,203 a 0,034	0,152
PAD (mmHg)	-0,093	-0,202 a 0,025	0,129
Ejercicio físico (h/semana)	0,026	-0,080 a 0,159	0,726

**Tabla 4.39.** Correlación entre la TT y las variables clínicas cuantitativas.

Se observa correlación negativa significativa entre los niveles de testosterona total y el peso, el IMC y el perímetro de cintura.

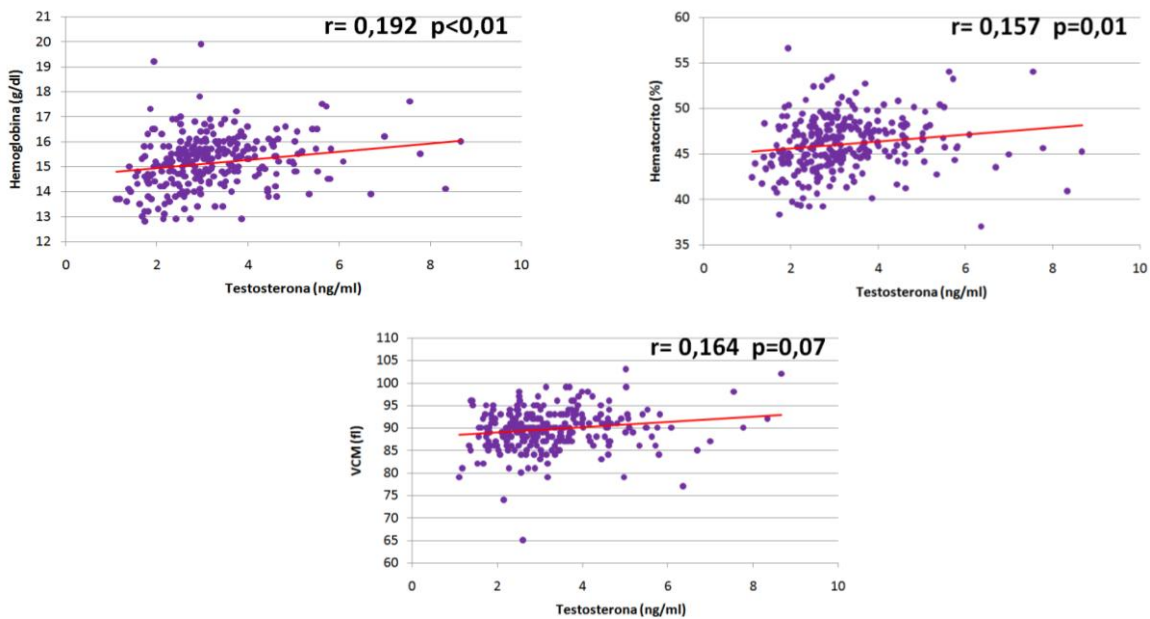


**Figura 4.19.** Correlación entre la TT y el peso, el IMC y el perímetro de cintura.

Testosterona total (ng/ml) y:	Valor de r	Intervalo de confianza al 95%	Valor de p
Hemoglobina (g/dl)	0,192	0,043 a 0,345	<b>0,002</b>
Hematocrito (%)	0,157	0,004 a 0,307	<b>0,010</b>
VCM (fl)	0,164	0,027 a 0,302	<b>0,007</b>
ADE (%)	-0,098	-0,220 a 0,032	0,108

**Tabla 4.40.** Correlación entre la TT y las variables del hemograma: serie roja.

Existe una correlación positiva significativa entre la testosterona total y la hemoglobina, el hematocrito y el VCM.

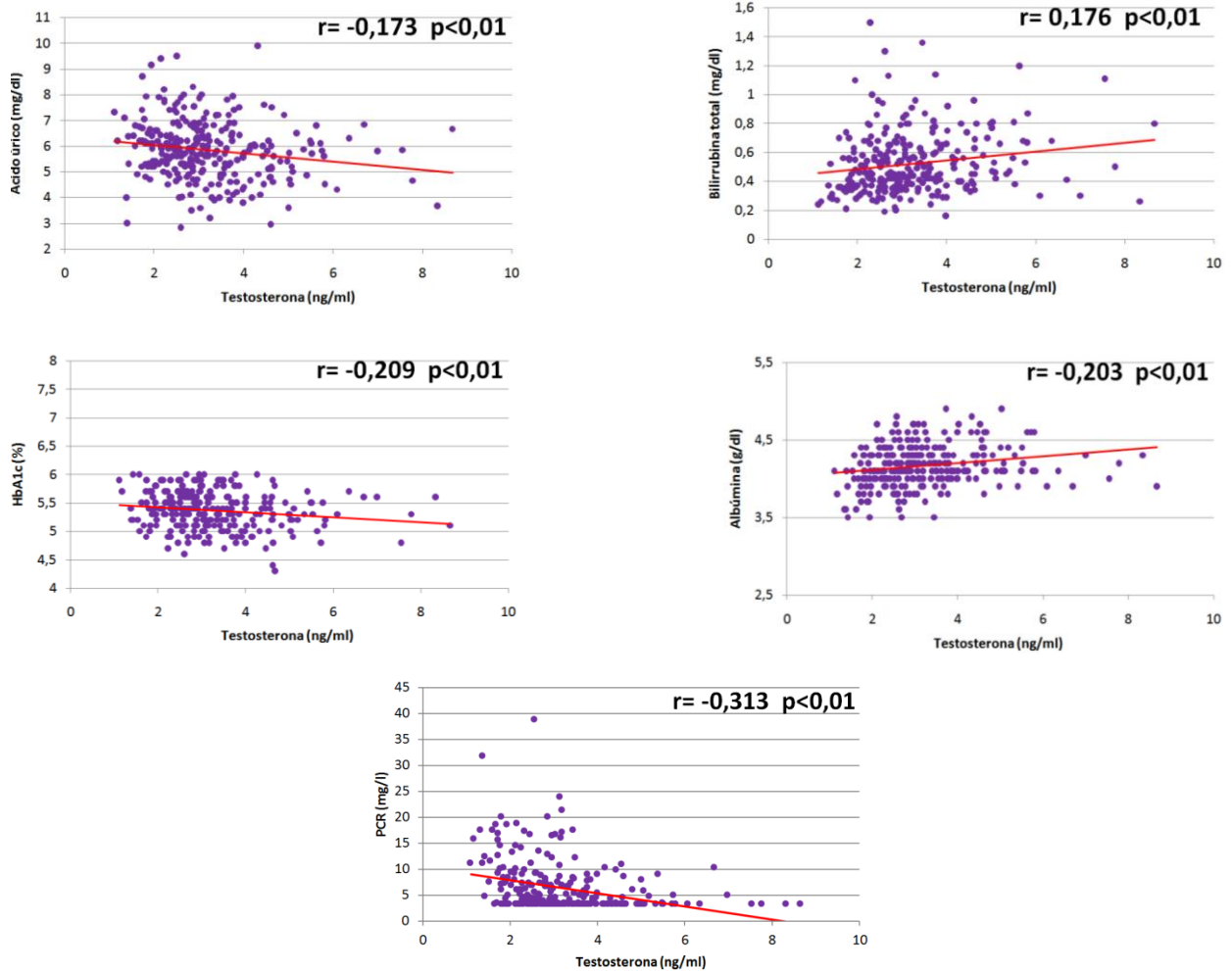


**Figura 4.20.** Correlación entre la TT y la hemoglobina, el hematocrito y el VCM.

Testosterona total (ng/ml) y:	Valor de r	Intervalo de confianza al 95%	Valor de p
Glucosa (mg/dl)	-0,051	-0,177 a 0,068	0,399
Creatinina (mg/dl)	0,064	-0,054 a 0,187	0,292
Filtrado glomerular (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	-0,013	-0,141 a 0,122	0,831
Ácido úrico (mg/dl)	-0,173	-0,288 a -0,062	<b>0,004</b>
GOT (UI/l)	-0,003	-0,173 a 0,200	0,966
GPT (UI/l)	-0,105	-0,223 a -0,002	0,085
GGT (UI/l)	0,108	-0,151 a 0,367	0,077
LDH (UI/l)	-0,089	-0,219 a 0,038	0,147
Bilirrubina total (mg/dl)	0,176	0,047 a 0,324	<b>0,004</b>
Fosfatasa alcalina (UI/l)	-0,062	-0,190 a 0,058	0,312
HbA1c (%)	-0,209	-0,104 a -0,309	<b>0,001</b>
Albumina (g/dl)	0,203	0,081 a 0,313	<b>0,001</b>
PCR (mg/l)	-0,313	-0,397 a -0,232	<b>0,000</b>

**Tabla 4.41.** Correlación entre la TT y las variables de la bioquímica básica

Se evidencia una correlación negativa significativa entre los niveles de testosterona total y los de ácido úrico, HbA1c y PCR, mientras que la correlación es positiva con la bilirrubina total y la albúmina.

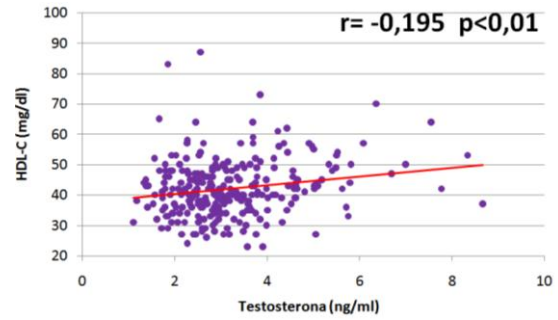
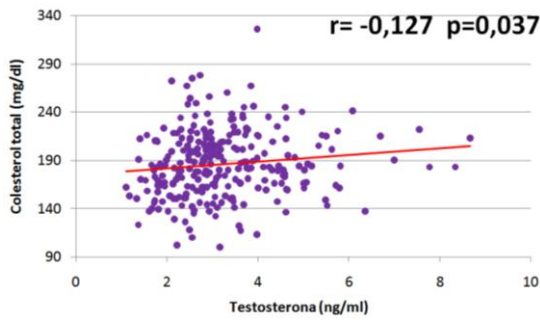


**Figura 4.21.** Correlación entre la TT y el ácido úrico, la bilirrubina total, la HbA1c, la albúmina y la PCR.

Testosterona total (ng/ml) y:	Valor de r	Intervalo de confianza al 95%	Valor de p
Triglicéridos (mg/dl)	-0,048	-0,162 a 0,048	0,429
Colesterol total (mg/dl)	0,127	0,024 a 0,232	<b>0,037</b>
HDL-C (mg/dl)	0,195	0,073 a 0,327	<b>0,001</b>
LDL-C (mg/dl)	0,108	-0,002 a 0,216	0,077

**Tabla 4.42.** Correlación entre la testosterona total y las variables del perfil lipídico

Observamos una correlación positiva significativa entre la testosterona total y el colesterol total y entre ésta y el HDL-C.

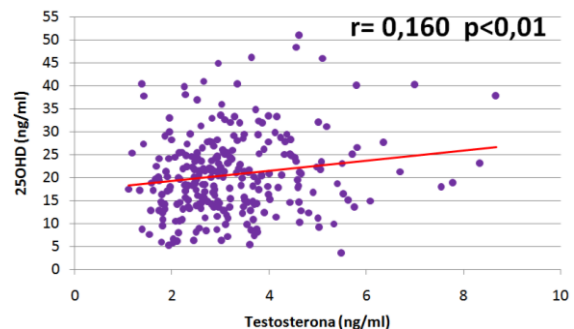
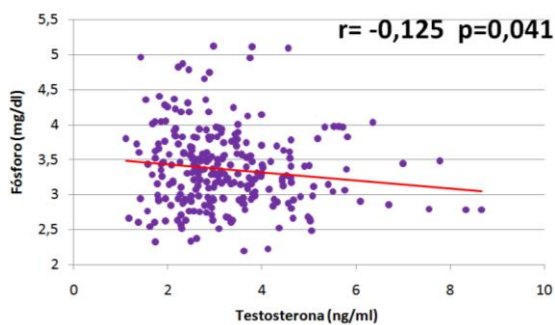


**Figura 4.22.** Correlación entre la TT y el colesterol total y HDL-C

Testosterona total (ng/ml) y:	Valor de r	Intervalo de confianza al 95%	Valor de p
Calcio corregido(mg/dl)	0,035	-0,082 a 0,150	0,562
Fósforo (mg/dl)	-0,125	-0,238 a -0,003	<b>0,041</b>
PTH (pg/ml)	0,023	-0,084 a 0,133	0,704
25OHD (ng/ml)	0,160	0,024 a 0,281	<b>0,009</b>
CTX (ng/ml)	0,021	-0,104 a 0,168	0,732
P1NP(ng/ml)	0,006	-0,121 a 0,127	0,929

**Tabla 4.43.** Correlación entre la TT y las variables del metabolismo óseo.

Se ha evidenciado la presencia de una correlación negativa significativa entre la testosterona total y el fósforo y una correlación positiva significativa entre la testosterona y los niveles de 25OHD.

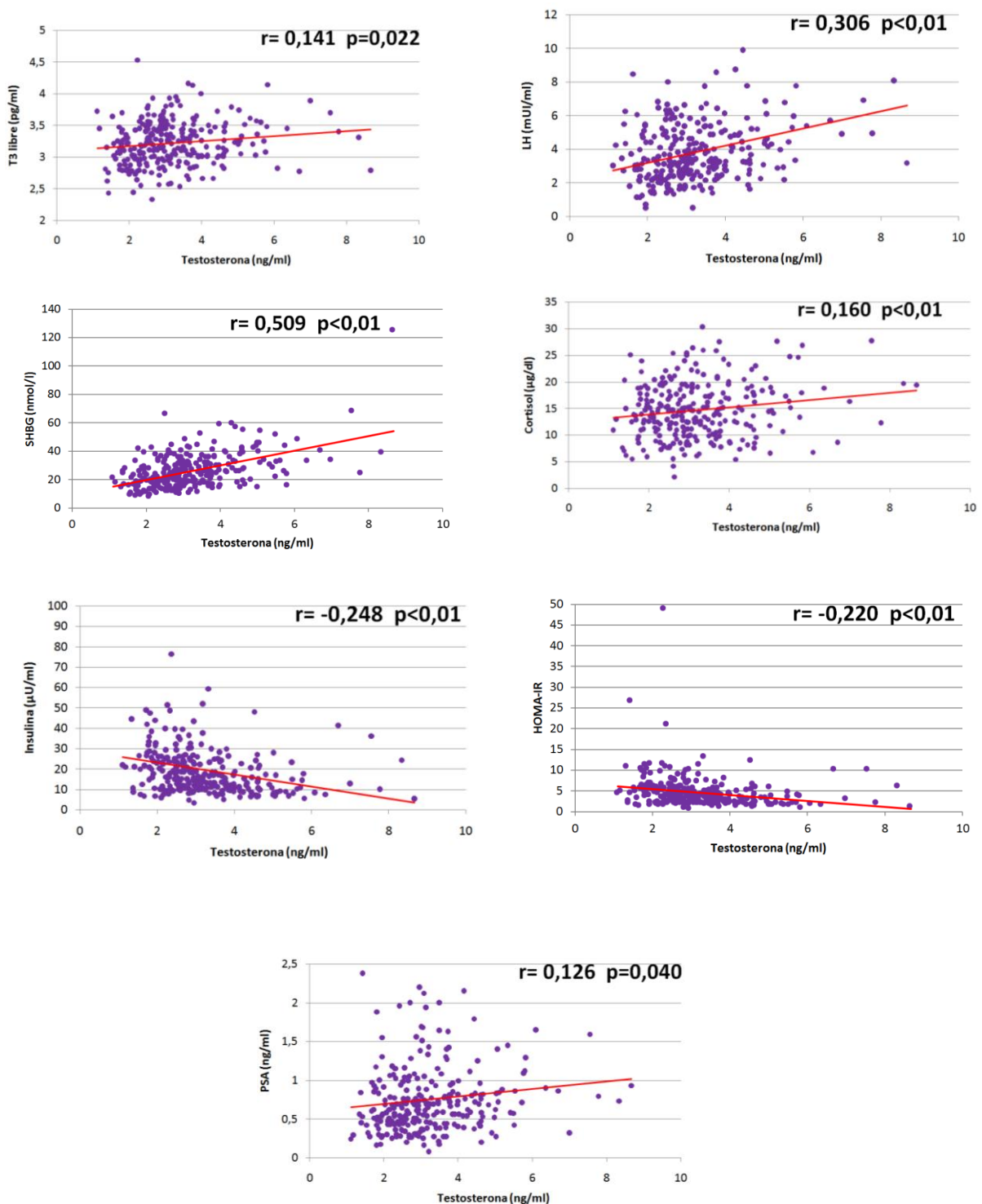


**Figura 4.23.** Correlación entre la TT y el fósforo y la 25OHD.

Testosterona total (ng/ml) y:	Valor de r	Intervalo de confianza al 95%	Valor de p
TSH ( $\mu$ U/ml)	-0,105	-0,214 a 0,002	0,085
T4 libre (ng/dl)	0,065	-0,069 a 0,202	0,291

T3 libre (pg/ml)	0,141	0,017 a 0,266	<b>0,022</b>
FSH (pg/ml)	0,078	-0,041 a 0,212	0,198
LH (mUI/ml)	0,306	0,161 a 0,407	<b>0,000</b>
Prolactina (ng/ml)	0,067	-0,055 a 0,208	0,274
Estradiol (pg/ml)	0,098	-0,018 a 0,208	0,108
SHBG (nmol/l)	0,509	0,372 a 0,631	<b>0,000</b>
ACTH (pg/ml)	0,090	-0,079 a 0,269	0,147
Cortisol (µg/dl)	0,160	0,032 a 0,279	<b>0,009</b>
IGF-1 (ng/ml)	0,050	-0,096 a 0,189	0,421
Insulina (µU/ml)	-0,248	-0,361 a -0,158	<b>0,000</b>
HOMA-IR	-0,220	-0,352 a -0,122	<b>0,000</b>
PSA (ng/ml)	0,126	0,026 a 0,226	<b>0,040</b>

**Tabla 4.44.** Correlación entre la TT y las variables del perfil hormonal.

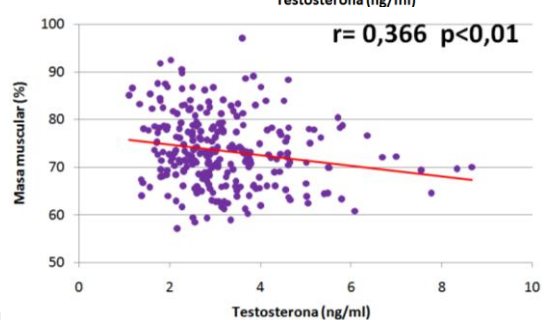
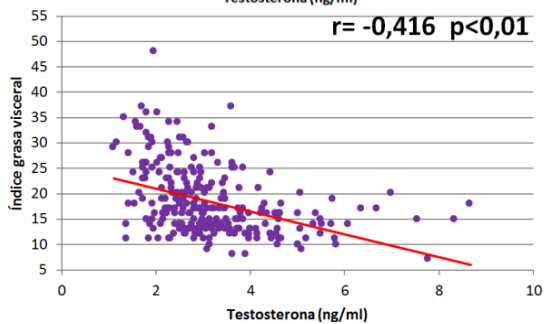
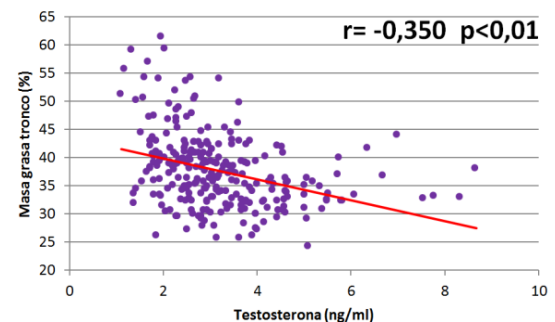
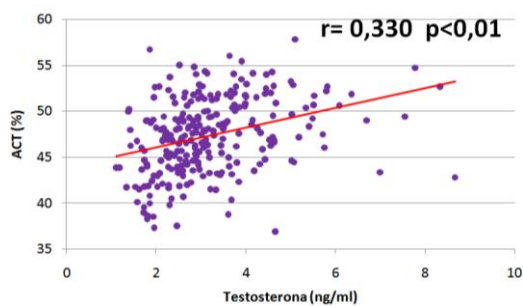
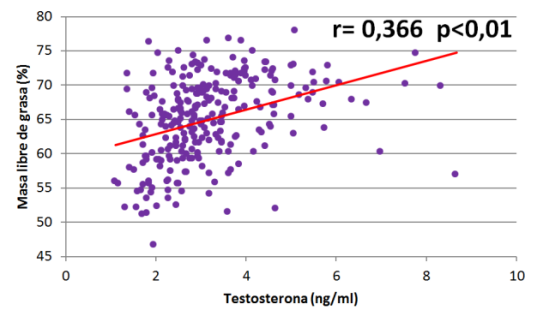
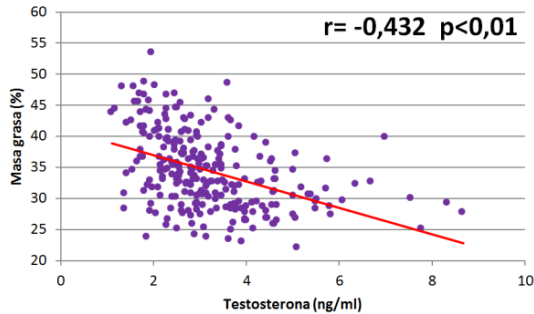


**Figura 4.24.** Correlación entre la TT y la T3 libre, la LH, la SHBG, el cortisol, la insulina, el HOMA-IR y el PSA.

Testosterona total (ng/ml) y:	Valor de r	Intervalo de confianza al 95%	Valor de p
Masa grasa (%)	-0,432	-0,519 a -0,337	<b>0,000</b>
Masa libre de grasa (%)	0,366	0,250 a 0,480	<b>0,000</b>
Agua corporal total (%)	0,330	0,207 a 0,448	<b>0,000</b>
Agua intracelular (%)	0,330	0,211 a 0,436	<b>0,000</b>
Agua extracelular (%)	0,306	0,182 a 0,430	<b>0,000</b>
Masa grasa tronco (%)	-0,350	-0,261 a -0,442	<b>0,000</b>
Índice grasa visceral	-0,416	-0,326 a -0,504	<b>0,000</b>
Masa muscular (%)	0,366	0,241 a 0,485	<b>0,000</b>

**Tabla 4.45.** Correlación entre la TT y las variables de la composición corporal.

Observamos la existencia de correlación negativa significativa entre la testosterona total y el porcentaje de masa grasa total y en el tronco y el índice de grasa visceral. Por el contrario, la correlación es positiva significativamente con el porcentaje de masa libre de grasa, el porcentaje de agua corporal total y con el porcentaje de masa muscular.

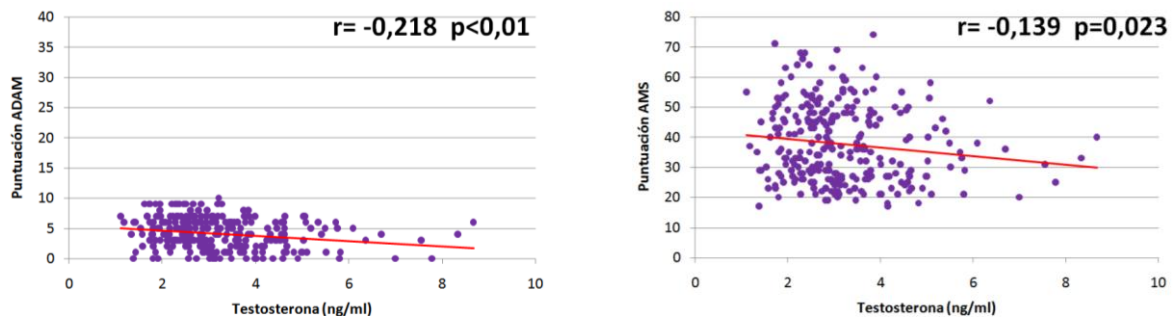


**Figura 4.25.** Correlación entre la TT y los parámetros de la composición corporal.

Testosterona total (ng/ml) y:	Valor de r	Intervalo de confianza al 95%	Valor de p
Puntuación ADAM	-0,218	-0,326 a -0,108	<b>0,000</b>
Puntuación AMS	-0,139	-0,243 a -0,036	<b>0,023</b>
Puntuación IIEF-5	0,055	-0,080 a 0,184	0,379

**Tabla 4.46.** Correlación entre la TT y la puntuación en los cuestionarios de calidad de vida y disfunción eréctil.

Existe una correlación negativa significativa entre la testosterona total y la puntuación de los cuestionarios ADAM y AMS.



**Figura 4.26.** Correlación entre la TT y la puntuación en los cuestionarios ADAM y AMS.

### 3.1.2. Análisis de regresión lineal múltiple para testosterona total.

Realizamos también un análisis de regresión lineal múltiple para evaluar la contribución de distintas variables cuantitativas en los niveles de testosterona total. Se consideraron la hemoglobina, el ácido úrico, la bilirrubina total, la HbA1c, la albúmina, la PCR, el HDL-c la 25OHD, la T3 libre, la LH, la SHBG, el HOMA-IR, el PSA, la grasa visceral y la puntuación en los test ADAM y AMS como variables independientes y los niveles de testosterona total como variable dependiente.

Testosterona total (ng/ml)			
R <sup>2</sup> =0,529	Valor de B	Valor de $\beta$	Valor de p
Hemoglobina (g/dl)	0,106	0,093	0,074
Ácido úrico (mg/dl)	-0,034	-0,032	0,512
Bilirrubina total (mg/dl)	0,160	0,026	0,602

HbA1c (%)	-0,106	-0,030	0,569
Albúmina (g/dl)	0,395	0,084	0,121
PCR (mg/l)	-0,024	-0,089	0,098
HDL-C (mg/dl)	0,009	0,067	0,194
25OHD (ng/ml)	-0,003	-0,021	0,671
T3 libre (pg/ml)	0,097	0,026	0,591
LH (mUI/ml)	0,143	0,240	<b>0,000</b>
SHBG (nmol/l)	0,044	0,453	<b>0,000</b>
Cortisol (µg/dl)	0,011	0,048	0,332
HOMA-IR	0,000	0,001	0,986
PSA (ng/ml)	0,110	0,042	0,377
Índice grasa visceral	-0,046	-0,246	<b>0,000</b>
Puntuación ADAM	-0,044	-0,089	0,265
Puntuación AMS	0,001	0,015	0,851

**Tabla 4.47.** Análisis de regresión lineal múltiple para TT

La LH, la SHBG y el índice de grasa visceral se asocian significativamente y de forma independiente con los valores de testosterona total.

## 3.2. Análisis de correlación y regresión para testosterona libre

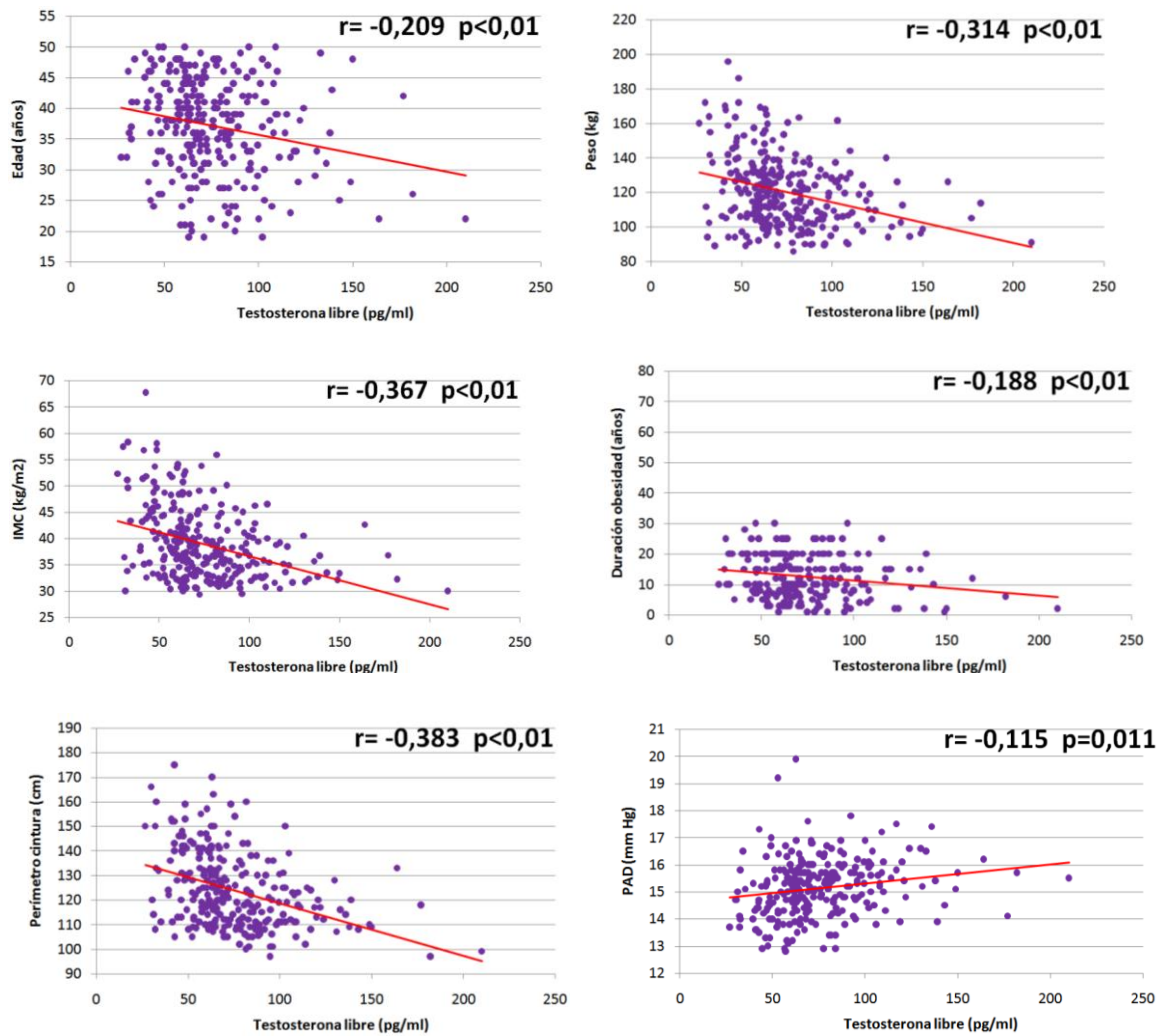
### 3.2.1. Análisis de correlación para testosterona libre

Analizamos la fuerza de asociación entre los niveles de testosterona libre y las distintas variables cuantitativas tanto clínicas como analíticas y de composición corporal, así como con la puntuación en los test de calidad de vida y disfunción eréctil.

Testosterona libre (pg/ml) y:	Valor de r	Intervalo de confianza al 95%	Valor de p
Edad (años)	-0,209	-0,325 a -0,085	<b>0,001</b>
Peso (kg)	-0,314	-0,419 a -0,223	<b>0,000</b>
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	-0,367	-0,477 a -0,273	<b>0,000</b>
Duración obesidad (años)	-0,188	-0,303 a -0,062	<b>0,003</b>
Perímetro cintura (cm)	-0,383	-0,473 a -0,291	<b>0,000</b>
PAS (mmHg)	-0,076	-0,200 a 0,051	0,215
PAD (mmHg)	-0,115	-0,270 a -0,038	<b>0,011</b>
Ejercicio físico (h/semana)	0,116	-0,037 a 0,278	0,126

**Tabla 4.48.** Correlación entre la TL y las variables clínicas cuantitativas.

Existen correlaciones significativas negativas entre la edad, el peso, el IMC, la duración de la obesidad, el perímetro de cintura y la PAD y los niveles de testosterona libre.

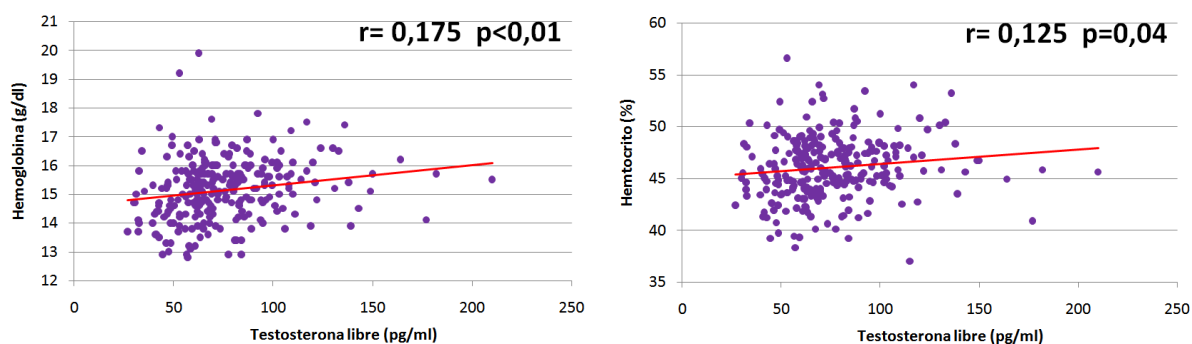


**Figura 4.27.** Correlación entre la TL y la edad, el peso el IMC, los años de duración de la obesidad, el perímetro de cintura y la PAD.

Testosterona libre (pg/ml) y:	Valor de r	Intervalo de confianza al 95%	Valor de p
Hemoglobina (g/dl)	0,175	0,053 a 0,303	<b>0,004</b>
Hematocrito (%)	0,125	0,008 a 0,250	<b>0,040</b>
VCM (fl)	0,075	-0,043 a 0,186	0,224
ADE (%)	-0,062	-0,172 a 0,048	0,310

**Tabla 4.49.** Correlación entre la TL y las variables del hemograma: serie roja.

Observamos una correlación estadísticamente significativa entre la hemoglobina y el hematocrito y la testosterona libre.

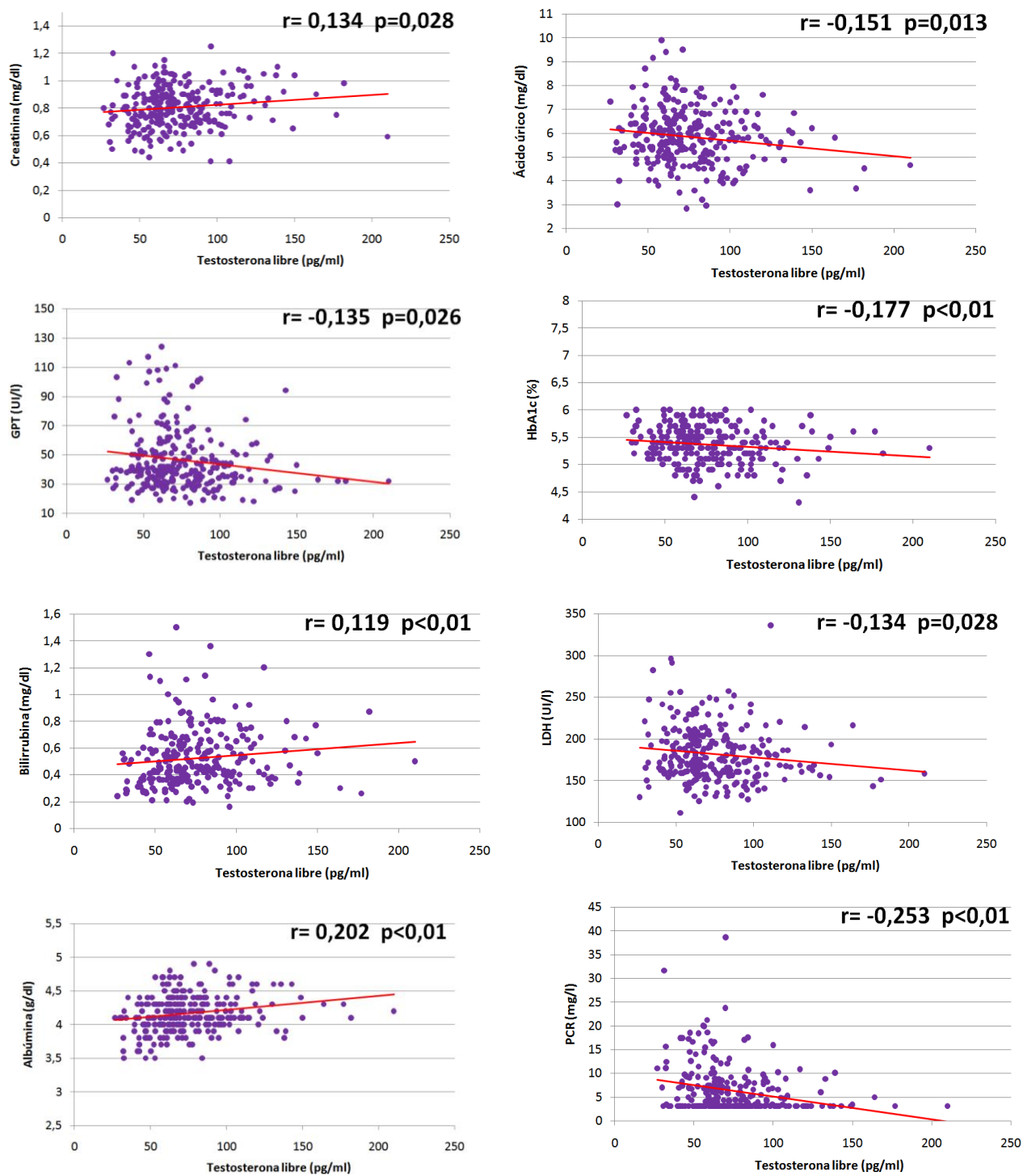


**Figura 4.28.** Correlación entre la TL y la hemoglobina y el hematocrito.

Testosterona libre (pg/ml) y:	Valor de r	Intervalo de confianza al 95%	Valor de p
Glucosa (mg/dl)	-0,119	-0,230 a -0,007	0,050
Creatinina (mg/dl)	0,134	0,000 a 0,259	<b>0,028</b>
Filtrado glomerular (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	-0,068	-0,201 a 0,073	0,264
Ácido úrico (mg/dl)	-0,151	-0,246 a -0,033	<b>0,013</b>
GOT (UI/l)	-0,101	-0,237 a 0,020	0,096
GPT (UI/l)	-0,135	-0,227 a -0,039	<b>0,026</b>
GGT (UI/l)	-0,024	-0,098 a 0,046	0,696
LDH (UI/l)	-0,134	-0,254 a -0,012	<b>0,028</b>
Bilirrubina total (mg/dl)	0,119	0,014 a 0,236	<b>0,004</b>
Fosfatasa alcalina (UI/l)	-0,046	-0,175 a 0,092	0,455
HbA1c (%)	-0,177	-0,284 a -0,069	<b>0,004</b>
Albúmina (g/dl)	0,202	0,100 a 0,311	<b>0,001</b>
PCR (mg/l)	-0,253	-0,339 a -0,165	<b>0,000</b>

**Tabla 4.50.** Correlación entre la TL y las variables de la bioquímica básica.

Existe correlaciones significativas positivas de la testosterona libre con la creatinina, la bilirrubina total y la albúmina y negativas con el ácido úrico, la GPT, la LDH la HbA1c y la PCR.

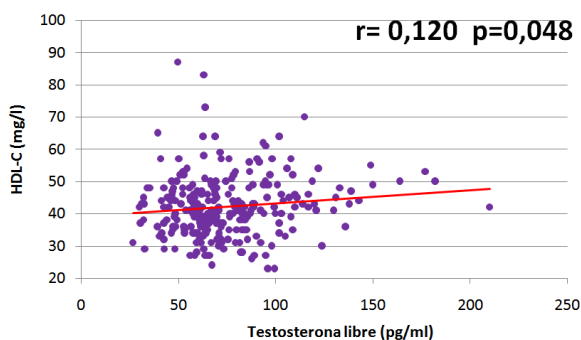


**Figura 4.29.** Correlación entre la TL y creatinina, ácido úrico, GPT, LDH, bilirrubina total, HbA1c, albúmina y PCR.

Testosterona libre (pg/ml) y:	Valor de r	Intervalo de confianza al 95%	Valor de p
Triglicéridos (mg/dl)	0,005	-0,116 a 0,120	0,931
Colesterol total (mg/dl)	0,064	-0,040 a 0,173	0,296
HDL-C (mg/dl)	0,120	0,007 a 0,231	<b>0,048</b>
LDL-C (mg/dl)	0,029	-0,073 a 0,140	0,077

**Tabla 4.51.** Correlación entre la TL y las variables del perfil lipídico.

Sólo se observa correlación significativa de la testosterona libre con el HDL-C, siendo ésta positiva.

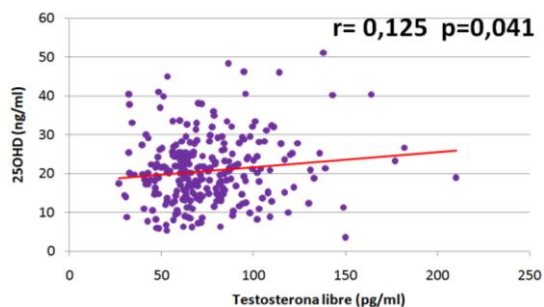


**Figura 4.30.** Correlación entre la TL y el HDL-C.

Testosterona libre (pg/ml) y:	Valor de r	Intervalo de confianza al 95%	Valor de p
Calcio corregido(mg/dl)	0,015	-0,115 a 0,125	0,805
Fósforo (mg/dl)	-0,035	-0,158 a 0,083	0,565
PTH (pg/ml)	-0,073	-0,180 a 0,022	0,238
25OHD (ng/ml)	0,125	-0,019 a 0,257	<b>0,041</b>
CTX (ng/ml)	0,049	-0,087 a 0,195	0,423
P1NP(ng/ml)	0,013	-0,121 a 0,134	0,832

**Tabla 4.52.** Correlación entre la TL y las variables del metabolismo óseo.

Existe una correlación significativa positiva entre la testosterona libre y los niveles de 25OHD.

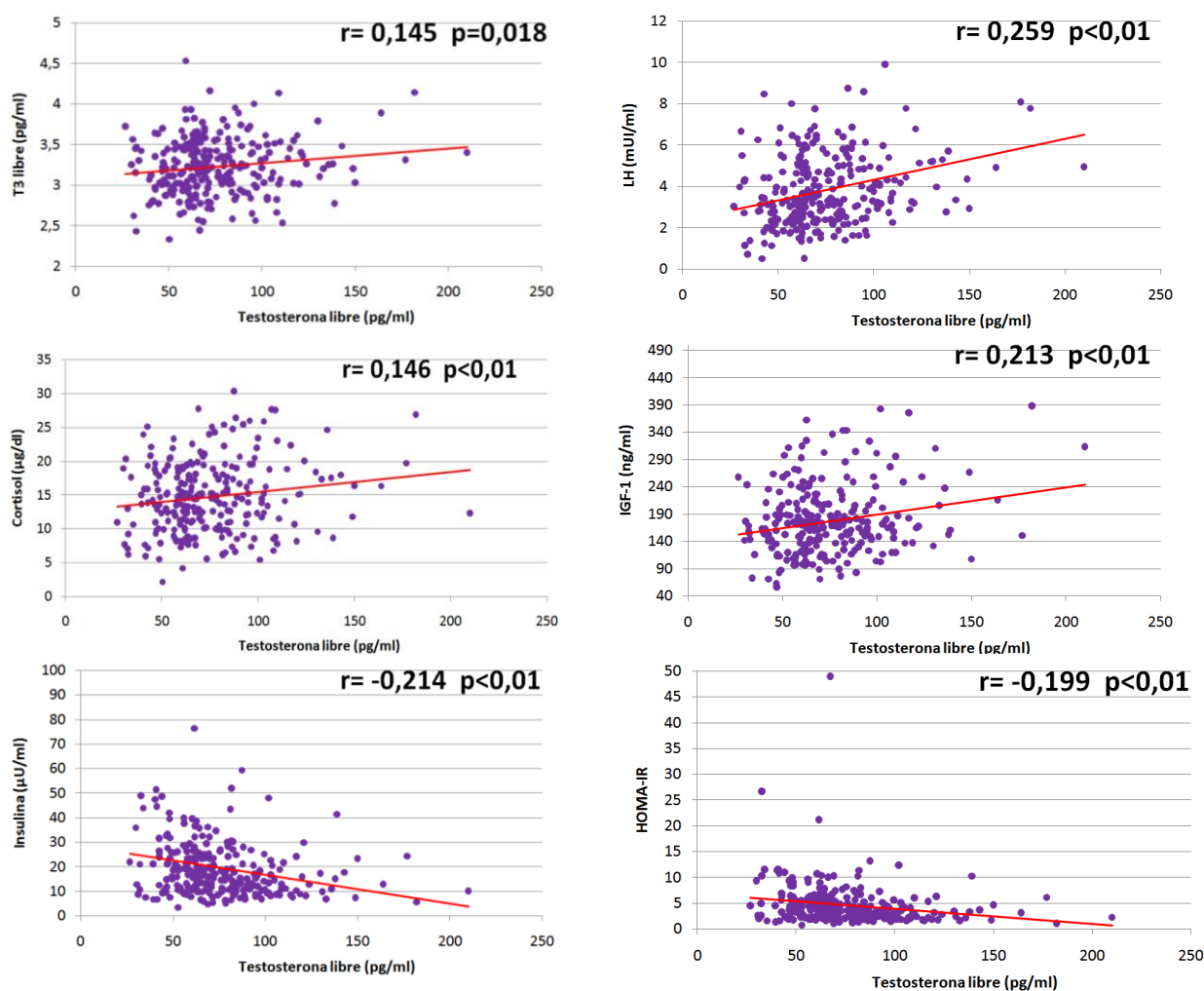


**Figura 4.31.** Correlación entre la testosterona libre y la 25OHD.

Testosterona libre (pg/ml) y:	Valor de r	Intervalo de confianza para r (95%)	Valor de p
TSH ( $\mu$ U/ml)	-0,080	-0,191 a 0,036	0,191
T4 libre (ng/dl)	0,054	-0,069 a 0,178	0,377
T3 libre (pg/ml)	0,145	0,015 a 0,267	<b>0,018</b>
FSH (pg/ml)	-0,023	-0,126 a 0,088	0,713
LH (mUI/ml)	0,259	0,157 a 0,364	<b>0,000</b>
Prolactina (ng/ml)	0,097	-0,016 a 0,214	0,114
Estradiol (pg/ml)	0,079	-0,046 a 0,209	0,108
ACTH (pg/ml)	0,023	-0,072 a 0,133	0,713
Cortisol ( $\mu$ g/dl)	0,146	0,025 a 0,274	<b>0,009</b>
IGF-1 (ng/ml)	0,213	0,060 a 0,349	<b>0,001</b>
Insulina ( $\mu$ U/ml)	-0,214	-0,332 a -0,120	<b>0,000</b>
HOMA-IR	-0,199	-0,325 a -0,112	<b>0,001</b>
PSA (ng/ml)	0,076	-0,023 a 0,187	0,218

**Tabla 4.53.** Correlación entre la TL y las variables del perfil hormonal.

Se evidencia que existe correlación positiva significativa entre la testosterona libre y la T3 libre, la LH, el cortisol y la IGF-1, mientras que es negativa con la insulina y el HOMA-IR.

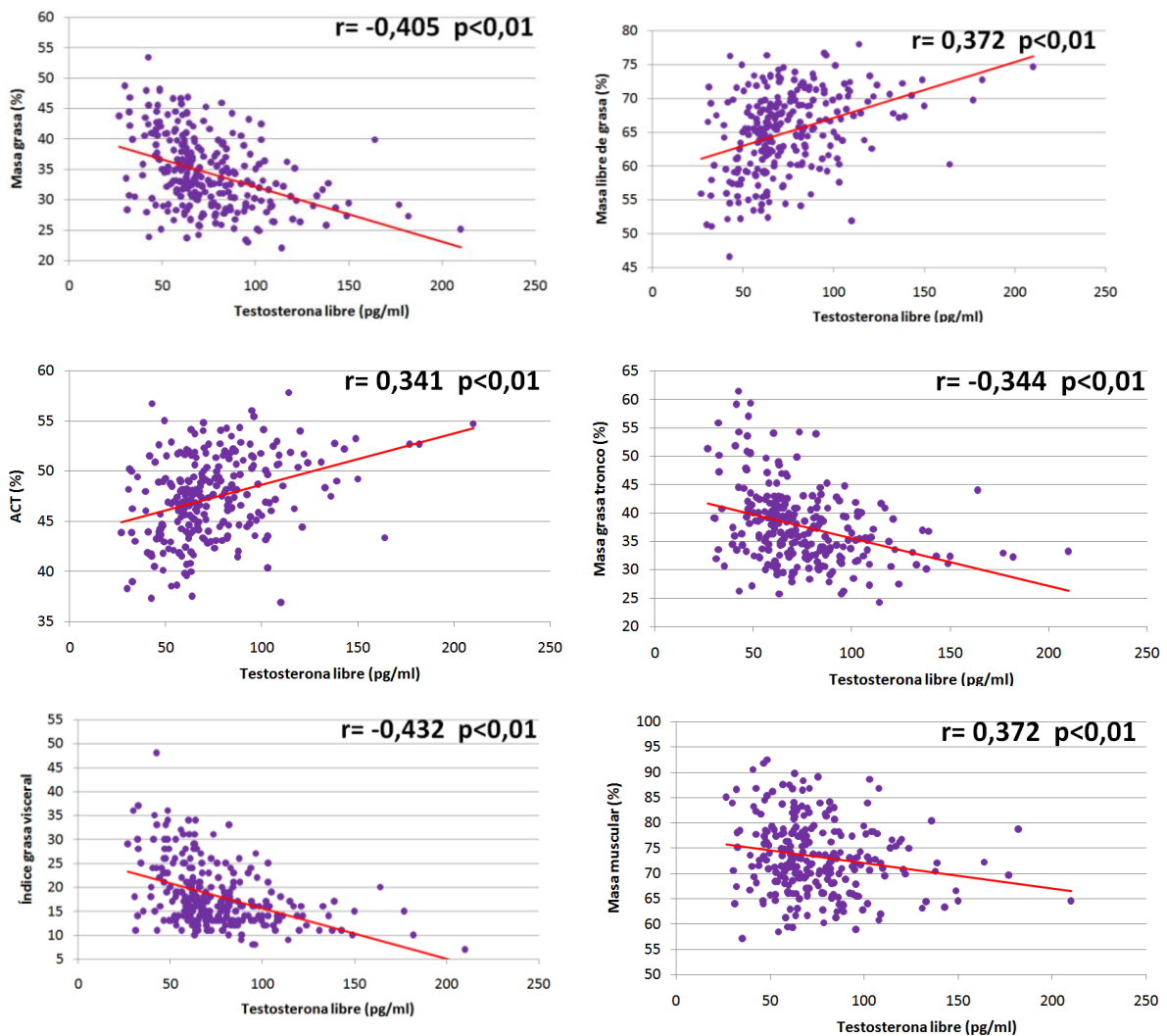


**Figura 4.32.** Correlación entre TL y T3 libre, LH, IGF-1, insulinemia y HOMA-IR.

Testosterona libre (pg/ml) y:	Valor de r	Intervalo de confianza al 95%	Valor de p
Masa grasa (%)	-0,405	-0,491 a -0,312	<b>0,000</b>
Masa libre de grasa (%)	0,372	0,276 a 0,472	<b>0,000</b>
Agua corporal total (%)	0,341	0,222 a 0,452	<b>0,000</b>
Agua intracelular (%)	0,346	0,225 a 0,447	<b>0,000</b>
Agua extracelular (%)	0,308	0,187 a 0,422	<b>0,000</b>
Masa grasa tronco (%)	-0,344	-0,246 a -0,432	<b>0,000</b>
Índice grasa visceral	-0,432	-0,340 a -0,509	<b>0,000</b>
Masa muscular (%)	0,372	0,270 a 0,467	<b>0,000</b>

**Tabla 4.54.** Correlación entre la TL y las variables de la composición corporal.

Se objetiva correlación negativa significativa entre la testosterona libre y el porcentaje de masa grasa total y en el tronco y el índice de grasa visceral. Por otro lado, existe correlación positiva significativa de la testosterona libre con el porcentaje de masa libre de grasa, con el porcentaje de agua corporal total y con el porcentaje de masa muscular.

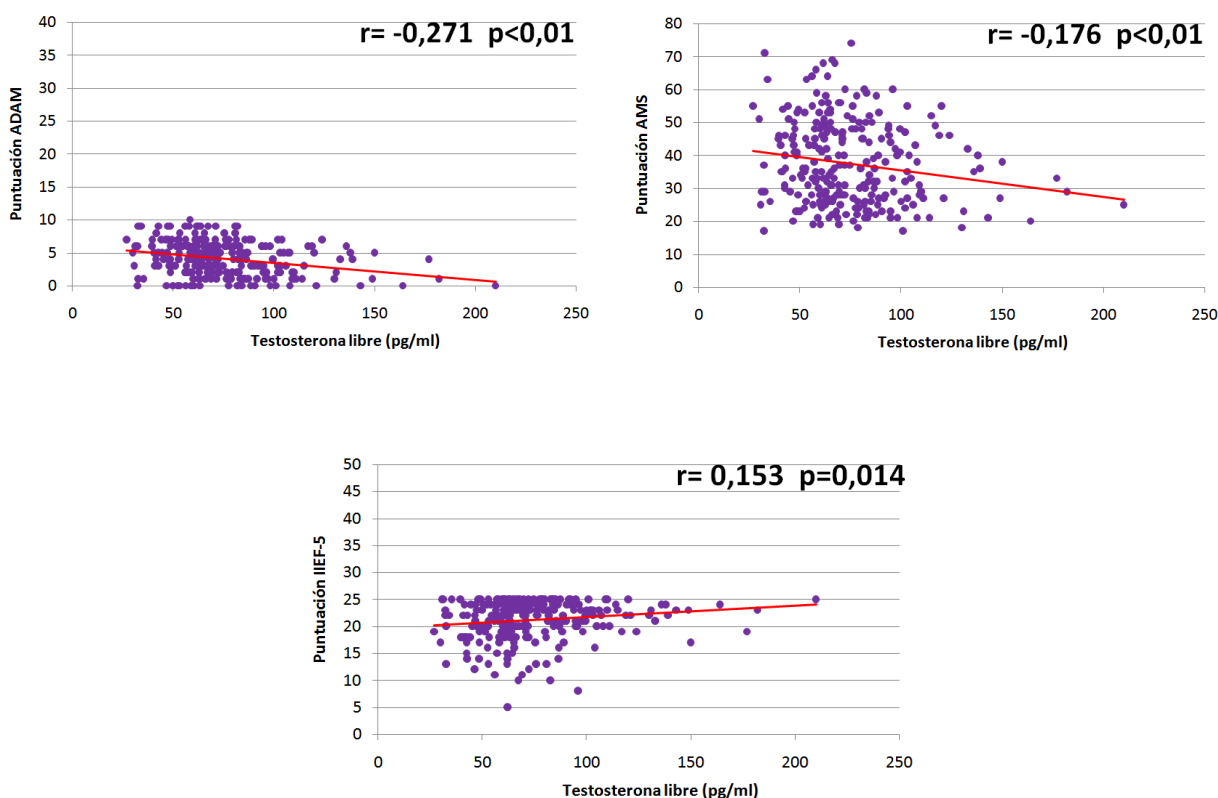


**Figura 4.33.** Correlación entre la TL y los parámetros de la composición corporal.

Testosterona libre (pg/ml) y:	Valor de r	Intervalo de confianza al 95%	Valor de p
Puntuación ADAM	-0,271	-0,379 a -0,166	<b>0,000</b>
Puntuación AMS	-0,176	-0,263 a -0,076	<b>0,004</b>
Puntuación IIEF-5	0,153	0,054 a 0,252	<b>0,014</b>

**Tabla 4.55.** Correlación entre la TL y la puntuación en los cuestionarios de calidad de vida y disfunción eréctil.

Se observan correlaciones significativas entre la testosterona total y la puntuación de los test de calidad de vida y disfunción eréctil: negativas para ADAM y AMS y positiva para IIEF-5.



**Figura 4.34.** Correlación entre la TL y la puntuación en los cuestionarios ADAM, AMS e IIEF-5

### 3.2.2. Análisis de regresión lineal múltiple para testosterona libre.

Realizamos un análisis de regresión lineal múltiple para evaluar cómo contribuyen las distintas variables cuantitativas en los niveles de testosterona libre. Se consideraron la edad la PAD, la duración de la obesidad, la hemoglobina, el ácido úrico, la GPT, la LDH, la bilirrubina total, la HbA1c, la PCR, el HDL-c la 25OHD, la T3 libre, la LH, la IGF-1, el HOMA-IR, la grasa visceral y la puntuación en los test ADAM, AMS e IIEF-5 como variables independientes y los niveles de testosterona total como variable dependiente.

Testosterona libre (pg/ml)			
R <sup>2</sup> =0,311	Valor de B	Valor de $\beta$	Valor de p
Edad (años)	-0,737	-0,227	<b>0,009</b>
PAD (mmHg)	-0,060	-0,023	0,753
Duración obesidad (años)	-0,010	-0,003	0,971
Hemoglobina (g/dl)	3,051	0,136	0,050
Ácido úrico (mg/dl)	0,454	0,021	0,751
GPT (UI/l)	-0,183	-0,183	<b>0,008</b>
LDH (UI/l)	-0,042	-0,053	0,460
Bilirrubina total (mg/dl)	6,362	0,050	0,485
HbA1c (%)	2,072	0,030	0,681
PCR (mg/l)	-0,482	-0,091	0,201
HDL-C (mg/dl)	0,282	0,106	0,130
25OHD (ng/ml)	-0,071	-0,024	0,711
T3 libre (pg/ml)	1,647	0,023	0,734
LH (mUI/ml)	1,922	0,167	<b>0,012</b>
Cortisol ( $\mu$ g/dl)	-0,041	-0,009	0,897
IGF-1 (ng/ml)	-0,016	-0,040	0,600
HOMA-IR	-0,078	-0,014	0,847
Índice grasa visceral	-1,102	-0,297	<b>0,001</b>
Puntuación ADAM	-0,567	-0,057	0,592
Puntuación AMS	0,034	0,017	0,873
Puntuación IEEF-5	0,053	0,008	0,912

**Tabla 4.56.** Análisis de regresión lineal múltiple para TL.

La edad, los niveles de GPT y LH y el índice de grasa visceral presentan asociación estadísticamente significativa y de forma independiente con los niveles de testosterona libre. La hemoglobina se queda en el límite de la significación estadística.



# DISCUSIÓN



La prevalencia de obesidad va en aumento, afectando a prácticamente todas las edades y grupos socioeconómicos, tanto en los países desarrollados como en los países en desarrollo, con graves consecuencias sanitarias, sociales y económicas. Se ha observado que la obesidad disminuye la calidad y la esperanza de vida. Además, las personas con obesidad tienen mayor riesgo de DM2, enfermedad cerebrovascular, enfermedad cardiovascular, dislipemia, HTA, esteatohepatitis, osteoartritis, AOS o cáncer entre otras (3,142).

La obesidad, por sí misma, es una causa conocida de hipogonadismo (92). Multitud de estudios epidemiológicos han demostrado una correlación negativa entre la obesidad y los niveles de testosterona mientras que en varios metanálisis se ha evidenciado que la pérdida de peso produce un incremento proporcional en los mismos (140). Por otro lado, se ha observado un incremento del tejido adiposo en los pacientes con hipogonadismo y la reducción del mismo y de la circunferencia abdominal junto con un aumento de la masa muscular en pacientes en tratamiento sustitutivo con testosterona (142). Es por tanto, la relación entre el hipogonadismo y la obesidad, bidireccional. Sin embargo, también existe una mayor prevalencia de hipogonadismo en pacientes con patologías directamente relacionadas con la obesidad, como la DM2 y el SM (90,141). Los nexos fisiopatológicos entre todas estas patologías son complejos, pero presenta un papel fundamental el tejido adiposo, especialmente el de localización abdominal (140).

Los estudios publicados observan una alta prevalencia de hipogonadismo en pacientes con obesidad, alrededor del 30-50% (91, 137-139). Sin embargo, en la mayoría de los casos se trata de pacientes que también presentan DM2. Nuestro estudio arroja una alta prevalencia de hipogonadismo en pacientes jóvenes con obesidad, excluyendo la influencia de la DM2 en la misma. Además, se analiza la relación entre los niveles de testosterona y multitud de variables tanto clínicas como analíticas y antropométricas y la prevalencia de SM y alto grado de resistencia a la insulina en los pacientes con HAO.

## **1. PREVALENCIA DE HAO**

El interés sobre la relación entre la obesidad y el hipogonadismo no es nuevo. Ya en 1977 Glass *et al* (190) observaron que los niveles de testosterona eran menores en pacientes con obesidad que en los sujetos con normopeso. Multitud de estudios desde entonces han confirmado esta relación y establecen una alta prevalencia de hipogonadismo en pacientes con obesidad.

En 2008, Hofstra *et al* (137) reportan una prevalencia de hipogonadismo del 57,7% según criterio de TT ( $<11$  nmol/l= $3,17$  ng/ml) y del 35,6% según criterio de TL ( $<225$  pmol/l= $64,9$  pg/ml) en una población de 149 varones de entre 18 y 66 años con un IMC medio de  $42.7 \pm 0.7$  kg/m<sup>2</sup> y una prevalencia de DM2 del 37%. Calderón *et al* (138) observan en una población de 35 varones precirugía bariátrica (IMC medio  $42.7 \pm 0.7$  kg/m<sup>2</sup>, edad media  $39,5 \pm 9,5$  años), una prevalencia de hipogonadismo según criterio de TT ( $<300$  ng/dl= $3$  ng/ml) del 68,5% y del 45,7% según criterio de TL ( $<6,5$  ng/dl= $65$  pg/ml). Aunque no se especifica la prevalencia de DM2, la glucosa media en ayunas fue  $>110$  mg/dl, lo cual indica que un porcentaje importante de pacientes debían ser diabéticos. En un estudio reciente del mismo grupo de investigación, realizado con 100 varones (edad media de  $40,5 \pm 9,5$  años, IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>) (139), se demuestra una prevalencia de hipogonadismo según criterio de TT y/o TL (considerando el rango de normalidad para TT  $10.4$ – $31.2$  nmol/L  $-2,88$ – $8,94$  ng/ml- y para TL  $225$ – $635$  pmol/L  $-64,9$ – $183,1$  pg/ml-) del 45%. Cuando consideran sólo TT la prevalencia es del 44% y desciende al 34% considerando sólo TL. De nuevo no se especifica la prevalencia de DM2, pero la glucosa en ayunas media en el grupo de pacientes con hipogonadismo es de  $7,2 \pm 3,1$  mmol/l ( $129,7 \pm 55,8$  mg/dl), por lo que el número de diabéticos debe ser significativo. En 2009, Caldas *et al* (191), en un estudio con 80 varones con SM, con un IMC medio  $>30$  kg/m<sup>2</sup> y una edad media de  $42 \pm 12$  años, realizado con el objetivo de determinar la relación entre la insulina y el hipogonadismo, se observa una prevalencia de hipogonadismo, según criterio de TT  $< 300$  ng/dL ( $3$  ng/ml), del 30%. En este caso tampoco se especifica la prevalencia de DM2, pero no fue criterio de exclusión. No obstante, el estudio de mayor magnitud realizado en este área es el estudio HIM (Hypogonadism in Males Study) (192), con 2165 varones con una edad  $\geq 45$  años. Definiendo hipogonadismo como TT  $<300$  ng/dl ( $<3$  ng/ml), se halló una prevalencia del 38,7%. El 32,3% de los pacientes con hipogonadismo eran obesos y el 30,9% tenían DM2. En un subestudio del mismo (91), se analizaron los datos de 1849 varones (1451 no diabéticos y 398 diabéticos), con la intención de determinar la prevalencia de hipogonadismo en pacientes con obesidad y DM2. De ellos, 489 eran obesos no diabéticos. Se observó en este grupo una prevalencia de hipogonadismo, definido por TL  $<50$  pg/ml, del  $34.6 \pm 3,2\%$  mientras que en los pacientes obesos con DM2, dicha prevalencia aumentó hasta  $36.4 \pm 3,2\%$ .

En nuestra población de varones obesos sin diabetes, encontramos una prevalencia de hipogonadismo del 66,4% según criterio de TT ( $\leq 3,5$  ng/ml) y del 52% según criterios de TL ( $\leq 70$  pg/ml). Nuestros datos concuerdan con los reflejados previamente en cuanto a la mayor prevalencia de hipogonadismo utilizando criterio de TT que de TL. Las prevalencias son algo mayores a las encontradas en la literatura, si bien nuestros puntos de corte para TT y libre son

superiores a los utilizados en otros estudios. Además, al igual que Hofstra *et al* (137) encontramos una prevalencia creciente de hipogonadismo tanto según TT como TL al dividir la población en grupos según el IMC, siendo menor que la media para los niveles de IMC <40 kg/m<sup>2</sup> y superior a la media en los grupos con IMC ≥40 kg/m<sup>2</sup>. Son, por tanto, los grupos de IMC mayores los que determinan la alta prevalencia de hipogonadismo en nuestra población.

## 2. INFLUENCIA DE LA OBESIDAD SOBRE EL EJE GONADAL.

La función reproductiva comienza con la señal proporcionada por el péptido hipotalámico kisspeptina, que desencadena la liberación de los impulsos de GnRH del hipotálamo y ésta, a su vez, estimula la secreción de gonadotropinas (LH y FSH) por la hipófisis anterior. FSH y LH actúan a nivel testicular para inducir la maduración de los espermatozoides en el compartimiento tubular y la producción de andrógenos en el compartimiento intersticial. Cada uno de estos niveles del eje reproductivo (hipotálamo, hipófisis y gónadas) es capaz de responder a las modificaciones en el balance energético (193). Se sabe que la función reproductiva es sensible a reservas de energía corporal insuficientes, especialmente en las mujeres. La regulación metabólica del eje reproductivo masculino es menos obvia y el impacto de las condiciones de exceso de energía persistente ha sido objeto de atención en los últimos años (194). La explicación fisiopatológica sugerida se basa en que el exceso de tejido adiposo en los varones con obesidad facilita la aromatización de la testosterona a estradiol, el cual tiene un efecto inhibitor a nivel del hipotálamo y la hipófisis. A su vez, las adipocitoquinas producidas por el tejido adiposo también favorecen esta inhibición a nivel central, la cual se traduce en la reducción de los pulsos de LH y, como consecuencia, en la reducción del estímulo para la producción de testosterona, perpetuando así el ciclo, ya que dicha reducción facilita el acúmulo de tejido adiposo (140).

Bioquímicamente, el HAO se caracteriza por niveles de FSH y LH normales o bajos y testosterona plasmática disminuida (92). Los primeros estudios realizados sobre los niveles de gonadotropinas en varones obesos encontraron concentraciones séricas normales de las mismas. En 1979, Schneider *et al* (195) evidenciaron una reducción de la TT en los varones obesos, con una TL normal, estrógenos elevados y LH y FSH normales. En 1982, Strain *et al* (196) publican los datos de un estudio comparativo realizado con 21 varones sanos obesos de entre 18 y 50 años y 24 controles no obesos, en los que se determinaron las concentraciones plasmáticas medias de 24 horas de LH, FSH, TT y libre y dihidrotestosterona. En este estudio se evidenciaron valores de FSH, TT y TL significativamente disminuidos en los obesos con respecto a los controles no obesos, con valores de LH inapropiadamente normales para los

valores de testosterona. Posteriormente, Vermeulen *et al* (197), en 1993, publicaron los resultados de un estudio realizado con el objetivo de evaluar los efectos de la obesidad en el eje gonadal en un grupo de 35 varones obesos y comparados con un grupo control. Encontraron que la frecuencia de pulsos de LH fue similar en los obesos frente al grupo control, mientras que los niveles de LH basal, la amplitud de los pulsos de LH y la sumatoria de las amplitudes de los pulsos de LH, fueron significativamente menores en los obesos, con una correlación positiva significativa entre la sumatoria de las amplitudes de los pulsos de LH y la TL, junto con una correlación significativa negativa con el IMC. Hay que destacar que en este estudio se evidenció una disminución de la amplitud del pulso del cortisol en los pacientes obesos, lo que los investigadores interpretaron como consecuencia de la disfunción hipotalámica-hipofisaria secundaria a la obesidad, aunque desafortunadamente no se estudió la ACTH. En nuestro caso, encontramos menores niveles de cortisol en los pacientes con hipogonadismo, que a su vez tienen mayor grado de obesidad, frente a los no hipogonádicos según criterio de TL y correlaciones positivas entre el cortisol y TT y TL. En un estudio más reciente, con 213 pacientes con DM2, el 35% con hipogonadismo, Zheng *et al* (198) también observan una correlación positiva entre los niveles de LH y la TT siendo ésta factor de riesgo independiente para la presencia de hipogonadismo. Además, aunque los niveles de LH y FSH son normales en ambos grupos, son significativamente menores en el grupo con hipogonadismo. En un estudio publicado en 1994, realizado por Giagulli *et al* (199) con 45 varones obesos comparados con 70 varones no obesos encontraron que los niveles de LH, la amplitud y frecuencia del pulso era normales en los obesos con IMC 30-35 kg/m<sup>2</sup>, mientras que tanto los niveles de LH como la amplitud del pulso estaban descendidos en los varones con IMC >40kg/m<sup>2</sup>. En otro trabajo realizado con 72 varones de entre 18 y 24 años (11% de ellos obesos) por Winters *et al* (200), concluyen que los niveles de FSH y LH no se ven afectados por la obesidad. Finalmente, en la revisión realizada por Teerds *et al* (201), en el 88% de los estudios analizados, el descenso de testosterona no se acompaña de la reducción de los niveles de LH y FSH y los pacientes obesos a suelen mostrar niveles normales de gonadotropinas.

En nuestros pacientes, todos ellos con obesidad, tanto la FSH como la LH medias se encuentran dentro del rango de normalidad, concordando con la mayoría de estudios presentados. Al comparar los pacientes con y sin hipogonadismo, tanto por TT como por TL, aunque los valores medios de FSH y LH se encuentran en ambos casos dentro de los límites normales, los niveles de LH son significativamente inferiores en los pacientes con hipogonadismo, como corresponde fisiopatológicamente al HAO. Además, los pacientes con

hipogonadismo tienen un mayor grado de obesidad que los no hipogonádicos y, como se ha visto, el mayor IMC se correlaciona con menores niveles de LH (197). Encontramos una correlación positiva significativa entre los niveles de LH y la TL, al igual que Vermeulen *et al* (197) y también con la TT como en el caso de Zheng *et al* (198). Finalmente, observamos en nuestro estudio que la LH se asocia de manera independiente con los niveles tanto de TT como libre.

Aunque varios estudios (202-204) encuentran valores de estrógenos elevados en los varones con obesidad, en un metanálisis de 2010 (205), MacDonald *et al* sólo encuentran esta relación en 4 de los 10 estudios en los que se determinaron los valores de estradiol. En nuestra población los niveles de estradiol están dentro de la normalidad. No existen diferencias de los mismos entre varones con y sin hipogonadismo según criterio de TT. Sin embargo, los niveles de estradiol son menores en los hipogonádicos según criterio de TL. Aunque, en parte, la fisiopatología del HAO se basa en la mayor aromatización de testosterona a estradiol en el tejido adiposo y la contribución del mismo como inhibidor a nivel central, el hallazgo de bajos niveles de estradiol en los pacientes con hipogonadismo no es nuevo. Dado que más del 80% del estradiol circulante en los hombres se deriva de la aromatización de la testosterona, a medida que disminuyen los niveles séricos de testosterona, hay una disminución concomitante en los niveles séricos de estradiol. Sin embargo, las consecuencias del hipogonadismo masculino son rutinariamente atribuidas únicamente a la deficiencia de andrógenos aunque se ha puesto de manifiesto el papel de la deficiencia de estrógenos en algunas de las consecuencias del hipogonadismo masculino, como la pérdida de masa ósea (115). En 2011, Dhindsa *et al*, en un estudio realizado en pacientes con DM2, encuentran que los niveles de estradiol son menores en los pacientes con niveles disminuidos de TL y que se correlacionan de forma positiva con la TL (206). En nuestro caso, no observamos correlación significativa entre el estradiol y TT ni TL.

### **3. PAPEL DE LA SHBG EN EL HAO.**

Dado que la mayoría de la testosterona circulante va unida a la SHBG o a la albúmina y sólo el 1-3% circula como TL, los cambios en la SHBG afectan sobremanera a la interpretación de las concentraciones de testosterona (207).

La obesidad se relaciona negativamente con los niveles de SHBG (141). En 20 de los 24 estudios analizados en el trabajo antes referido de Teerds *et al* (201), se encuentran valores disminuidos de SHGB en los varones obesos. El mecanismo por el que se produce este hecho

no está totalmente dilucidado, pero se piensa que se debe a la supresión hepática de la producción de SHBG en relación con la hiperinsulinemia compensadora que se produce en los pacientes obesos con resistencia a la insulina (207). Multitud de estudios observan la presencia de asociación entre los niveles SHBG y la resistencia a la insulina, siendo dicha relación mayor en las mujeres, sobre todo postmenopáusicas. Sin embargo, varios factores pueden confundir esta asociación, incluyendo la edad, el sexo, la concentración de esteroides sexuales, la obesidad y la composición corporal, todos ellos pudiendo influir simultáneamente en los niveles de SHBG y en la resistencia a la insulina. Los análisis transversales realizados hasta ahora sugieren que ningún factor único explica esta asociación, que es compleja, multifactorial y probablemente bidireccional (208).

El descenso de la SHBG que se asocia con la obesidad hace que, en los varones obesos, se encuentren con frecuencia niveles de TT “falsamente” descendidos, con TL normal (195, 197). Los resultados del estudio MMAS (Massachusetts Male Aging Study) mostraron que los varones con sobrepeso-obesidad (tanto al inicio como tras 9 años de seguimiento) mostraban niveles disminuidos de TT y SHBG en comparación con los varones normopeso, mientras que no había diferencias en las concentraciones de TL. Cooper *et al* (207), observan que la prevalencia de niveles bajos de TL se incrementa con el IMC y la edad. Sin embargo, al estratificar a los pacientes en base a su IMC, no se encontraron diferencias entre obesos y no obesos en la proporción de pacientes con TL descendida, mientras que esta diferencia era significativa si se utilizaban las concentraciones de TT. En cambio, parece que en varones con un IMC muy elevado, sí se encuentran niveles descendidos de TL, como demuestran Lima *et al* (209). En este estudio no se encuentran diferencias significativas en los niveles medios de TT entre obesos con  $IMC \leq 35 \text{ kg/m}^2$  y con  $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$ , mientras que la TL es significativamente menor en los segundos. La explicación propuesta para este hecho es que, el descenso de la TT habitualmente encontrado en los varones obesos con TL normal, se debería al descenso de los niveles de SHBG mientras que, cuando la obesidad es de mayor grado, ocurre un descenso de la LH que ocasiona la disminución de los niveles de TL (199, 209).

En nuestro estudio, al considerar la población en general vemos que los niveles de TT están descendidos, mientras que los de TL se encuentran dentro del rango de normalidad, concordando con lo descrito en los artículos revisados. Sin embargo, cuando separamos a los pacientes en hipogonadismo o no, según criterio de TT, la TL también se encuentra descendida en el grupo con hipogonadismo. Esto podría deberse al mayor IMC de los pacientes considerados hipogonádicos ( $40,4 \pm 7,2 \text{ kg/m}^2$ ). Con respecto a la SHBG, es significativamente menor en los pacientes con hipogonadismo según criterio de TT. Se encuentra, además, una

correlación significativa positiva entre los niveles de TT y la SHBG con una asociación independiente entre los mismos. En cambio, la correlación con la TL, aunque no significativa, es negativa. Estas correlaciones ya habían sido descritas previamente (210, 211,212).

#### **4. TESTOSTERONA Y RESISTENCIA A LA INSULINA.**

Multitud de estudios han estudiado la relación entre la testosterona y la resistencia a la insulina. Se ha observado que la testosterona inhibe la diferenciación de células madre a adipocitos y favorece la diferenciación a miocitos y que regula las funciones metabólicas de ambos de modo que se reduce la resistencia a la insulina (97). La mayoría de los estudios sugieren que los efectos de la testosterona sobre la resistencia a la insulina se producen a través de cambios en la composición corporal. Muchos de estos estudios, que relacionan el hipogonadismo con los niveles de insulina, se han realizado en varones con cáncer de próstata en tratamiento hormonal antiandrogénico, en los que se ha observado un aumento de la grasa visceral, que se relaciona con un aumento de la resistencia a la insulina y que es agravado por la disminución concomitante de la masa muscular en estos pacientes (213). El aumento de la grasa abdominal hace que el hígado esté expuesto a mayores concentraciones de ácidos grasos libres. Éstos aumentan la producción de glucosa hepática y disminuyen la captación de insulina, dando como resultado hiperinsulinemia y una mayor resistencia a la insulina a nivel de tejidos periféricos, lo que a su vez provoca la liberación adicional de insulina por parte de las células  $\beta$  (208). Por otro lado, en pacientes hipogonádicos obesos con DM2 en tratamiento con testosterona frente a placebo o dieta y ejercicio, se ha observado disminución del HOMA-IR en varios estudios en el grupo en tratamiento con testosterona (215-217). En resumen, la evidencia actual es consistente con una relación bidireccional entre la grasa visceral y la testosterona, creándose un ciclo de autoperpetuación que promueve la resistencia a la insulina (97).

Kapoor *et al* (214) revisa varios trabajos mostrando clara evidencia de que existe una relación inversa entre la testosterona y la resistencia a la insulina. En 2007, Guay y Jacobson (218) observaron, en una población de 154 varones, el 85% con un IMC  $>25$  kg/m<sup>2</sup> y el 22% con DM2, con disfunción eréctil y con una prevalencia de hipogonadismo del 25% que el 79,2% presentaban resistencia a la insulina determinada mediante el método QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index). Sin embargo, la prevalencia de resistencia a la insulina ascendía al 92,3% en los pacientes con hipogonadismo. Esta prevalencia es similar a la observada por Amin *et al* (219) en un estudio realizado con 161 varones de entre 20 y 60 años con el objetivo de determinar la presencia de resistencia a la insulina (determinada mediante

el índice HOMA-IR) . Estos autores encontraron que la prevalencia de resistencia a la insulina era del 91,2%. Por otro lado, los pacientes con IR tenían significativamente menores niveles de TL que los no insulinoresistentes. En el trabajo previamente mencionado de Caldas *et al* (191), se reportaron mayores niveles de insulina y HOMA-IR en los pacientes con hipogonadismo y correlaciones negativas significativas entre la TT y el HOMA-IR y la insulina. Naifar *et al* (220) en un estudio con 40 varones con hipogonadismo y 80 controles, jóvenes y con IMC en rango de sobrepeso, encontraron también correlación negativa significativa del HOMA-IR y la insulinemia con la TT. Además, obtuvieron una prevalencia de resistencia a la insulina (determinada mediante el índice HOMA-IR) del 42,5% en los varones con hipogonadismo frente al 11,5% de los no hipogonádicos. Calderón *et al* (139) observaron también las correlaciones referidas entre la TT y el HOMA-IR y la insulina y en este caso, también con la TL. Sin embargo, no encontraron diferencias significativas entre los valores de HOMA-IR e insulina entre los varones con y sin hipogonadismo. Por el contrario, los resultados de Zheng *et al* (198) sí concuerdan con los estudios previos, encontrando un HOMA-IR significativamente mayor en los pacientes con hipogonadismo, además de una correlación negativa entre HOMA-IR y TT. Por último, Dhindsa *et al.* (99), publican en 2016 los resultados de un ensayo clínico realizado con 94 varones con DM2 y obesidad, 50 eugonadales y 44 con hipogonadismo hipogonadotropo (HH), realizado con el objetivo de ver el efecto del tratamiento con testosterona frente a placebo en pacientes con DM2 e HH. La resistencia a la insulina se determinó mediante el clamp hiperinsulinémico-euglucémico en el que el valor M (promedio de glucosa infundida) representaba la sensibilidad a la insulina. En el momento basal se observó que los varones con HH presentaban más resistencia a la insulina que los eugonadales, con un menor valor M. Dicho valor se correlacionó de forma positiva con la TT y libre y de forma negativa con la grasa visceral, siendo ésta la única variable que se relacionó de forma independiente con el valor M en el análisis de regresión lineal múltiple.

En nuestro trabajo, encontramos que el 52,6% de los pacientes presentan alto grado de resistencia a la insulina. La prevalencia asciende al 63,3% de los pacientes considerados como hipogonádicos según criterio de TT y al 63,8% de los hipogonádicos según criterio de TL, siendo, en ambos casos, significativamente mayor que en los pacientes no hipogonádicos, pero sin llegar a las prevalencias reportadas en algunos estudios de alrededor del 90%. Además, encontramos mayores valores de insulinemia y HOMA-IR significativamente en los pacientes hipogonádicos que en los no hipogonádicos y correlaciones negativas de la TT y la libre con la insulina y el HOMA-IR al igual que en la literatura revisada.

## 5. RELACIÓN ENTRE EL SM Y LA TESTOSTERONA.

Un gran número de estudios han demostrado una estrecha asociación entre la obesidad central, el SM y el hipogonadismo masculino. Recíprocamente, los hombres con hipogonadismo presentan un mayor riesgo desarrollar SM (220). En un estudio prospectivo a 11 años, los niveles bajos de testosterona fueron un predictor independiente para el desarrollo del SM y DM2 (221). Otro estudio retrospectivo, que analizó datos de la base de datos del Massachusetts Male Aging Study, encontró que los bajos niveles de testosterona predecían un mayor riesgo de desarrollar SM durante un seguimiento de 15 años y, curiosamente, con un IMC  $<25 \text{ kg/m}^2$  (222). Incluso se ha llegado a proponer el concepto “Hypoandrogenic Metabolic Syndrome” (223) y la inclusión del hipoandrogenismo como variable para el diagnóstico del SM (224). Sin embargo, en otros trabajos, se propone que es la SHBG la que se asocia, de forma más relevante que la testosterona, con el desarrollo de SM (225,226).

Múltiples estudios observan menores niveles de testosterona en pacientes con SM y encuentran una correlación negativa entre los niveles de TT y el número de criterios de SM (218, 227-231). En cuanto a la prevalencia de SM en pacientes con hipogonadismo, es variable en la distinta bibliografía consultada. Corona *et al* (230), en un estudio en el que evaluaban a 800 varones con una edad media de  $53.6 \pm 12.1$  años y un IMC medio en rango de obesidad, clasificó como hipogonádicos a aquellos con una  $TT < 2,3 \text{ ng/ml}$ . En este grupo, la prevalencia de SM fue del 11,9%, significativamente mayor a la de los pacientes sin hipogonadismo, que fue del 3,8%. Chubb *et al* (226), en una población de 2502 varones de  $\geq 70$  años y sin diabetes e IMC medio en rango de sobrepeso, observaron una mayor prevalencia de SM en los pacientes con HH, siendo la misma del 53%. Naifar *et al* (232) en un estudio más reciente que incluyó a 40 varones con hipogonadismo y 80 controles sanos con una edad media de 30 años y un IMC en rango de sobrepeso encontró una prevalencia de SM en los varones hipogonádicos del 27,5%. Es importante señalar que, en este último estudio, se utilizaron los criterios de la IDF para el diagnóstico, mientras que tanto en nuestro estudio como en los antes referidos se utilizaron los de la NCEP-ATPIII. Corona *et al* (233) concluyeron que, a pesar de que los criterios de la IDF eran capaces de identificar a más sujetos con SM, al ser en ellos el criterio del perímetro de cintura necesario para el diagnóstico y ser la obesidad central hallazgo esencial en los pacientes con SM, los criterios de la NCEP-ATPIII predecían mejor la presencia de testosterona baja. Además, observaron que los criterios de elevado perímetro de cintura y niveles de triglicéridos elevados eran los más determinantes de hipogonadismo.

En nuestra población observamos una prevalencia general de SM del 59%, que asciende al 63,3% en los pacientes hipogonádicos según criterio de TT y al 63,1% según criterio de TL. En el primer caso, usando la TT para el diagnóstico de hipogonadismo, dicha prevalencia es significativamente superior a la encontrada en los sujetos sin hipogonadismo (50,5%), mientras que no se encuentran diferencias significativas en el segundo caso, utilizando criterio de TL, en el que los pacientes sin hipogonadismo tienen una prevalencia de SM del 54,6%. De cualquier modo, la prevalencia de SM en nuestra población es mayor que la existente en la bibliografía. Así ya Bhasin *et al* (226) encontraron que la asociación de la TT con la presencia de SM, aunque se atenuaba al corregir por SHBG, edad, IMC y sensibilidad a la insulina, era mayor que la asociación del SM con la TL. De hecho, tras ajustar por dichos factores, se perdía la significación estadística con la TL.

Si tenemos en cuenta cada uno de los criterios por separado, el perímetro de cintura  $\geq 102$  cm es el de más frecuente aparición en nuestra población (97,4%). Al igual que Naifar *et al* (232), observamos un perímetro de cintura significativamente superior en los pacientes hipogonádicos que en los no hipogonádicos. La prevalencia de la positividad de este criterio de SM asciende al 100% en los varones con hipogonadismo tanto por criterio de TT como de TL, siendo significativamente superior a los no hipogonádicos. Además, hay una correlación negativa significativa entre el perímetro de cintura y la testosterona tanto total como libre. Esta correlación está ampliamente definida en la bibliografía (234-238), por ser el perímetro de cintura un parámetro indirecto de mayor grasa abdominal y tener la grasa abdominal un efecto negativo sobre los niveles de testosterona, como se describe en el punto siguiente.

Con respecto a los criterios de triglicéridos  $\geq 150$  mg/dl y HDL  $< 40$  mg/dl, hay que detenerse un poco en la relación descrita en la literatura entre la testosterona y el perfil lipídico. Haring *et al* en 2011, en un estudio prospectivo que incluyó a 1468 varones de entre 20 y 79 años, concluyeron que los bajos niveles de testosterona se asocian con el desarrollo de un perfil lipídico adverso y con la aparición de dislipemia. Encontraron que niveles de testosterona más bajos se asociaban a mayores niveles colesterol total y triglicéridos, pero no encontraron asociación con el HDL-C ni el LDL-C (239). No obstante, los resultados en los distintos estudios son variables. Laaksonen *et al* (221), encuentra que tanto la TT como la TL se correlacionan de manera positiva con el HDL-C y negativamente con los triglicéridos. Naifar *et al* (232), sólo encuentra diferencias en el perfil lipídico entre hipogonádicos y no hipogonádicos en el HDL-C, que es significativamente inferior en los primeros. Con respecto a la respuesta del perfil lipídico tras el tratamiento con testosterona en ensayos clínicos, Isidori *et al* (240) en un metanálisis de 29 estudios, observa una reducción significativa del colesterol

total sin alteración del LDL y una reducción del HDL. Otros observan una reducción del colesterol total con aumento del HDL (239), reducción del colesterol total, HDL-C y LDL-C (242), lo anterior junto con descenso en los triglicéridos (243) o incluso ningún cambio en el perfil lipídico (244). Estudios prospectivos a largo plazo con tratamiento con testosterona han encontrado reducción del colesterol total, LDL-C y triglicéridos y aumento del HDL (236-238). En nuestro caso, los niveles de HDL-C son significativamente menores en los pacientes con hipogonadismo según criterio de TT y el criterio de SM que implica al HDL-C es más prevalente en dichos pacientes. Además, existe una correlación positiva entre los niveles de TL y total y el HDL-C al igual que en el estudio de Laaksonen *et al* (221) y, en el caso de la TT, también con el colesterol total, aunque éste no es diferente entre los pacientes con y sin hipogonadismo. Tampoco encontramos diferencias en los niveles de LDL-C ni de triglicéridos, ni correlación con la TT ni libre. En cuanto al criterio de SM que implica a los triglicéridos, al contrario que Corona *et al* (232), no encontramos diferencias en su prevalencia entre los pacientes con y sin hipogonadismo.

Por último, encontramos diferencias significativas entre la prevalencia del criterio de presión arterial entre pacientes con y sin hipogonadismo y es el criterio cuya presencia es más frecuente tras el del perímetro de cintura. A pesar de ello, no hay diferencias en la PAS ni en la PAD entre los pacientes hipogonádicos o sin hipogonadismo, aunque se observa una débil correlación negativa entre los niveles de TL y la PAD. Hay evidencias de que los andrógenos tienen un papel en las diferencias en la presión arterial entre ambos sexos, dado que los hombres tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedad coronaria e hipertensión arterial que las mujeres premenopáusicas (245). Sin embargo, hay estudios que muestran una correlación negativa entre la testosterona y la presión arterial (231,232) y descenso de la misma tras el tratamiento con testosterona en pacientes hipogonádicos (237,238). Como concluyen Huisman *et al*, al analizar los resultados de sus estudio, la testosterona tiene efectos beneficiosos sobre la presión arterial en los varones, aunque los niveles de testosterona también son mayores en los pacientes con hipertensión (246). Los efectos de los andrógenos sobre las diferentes partes del sistema reno-vascular son complejos y, a menudo, contradictorios pero en conjunto favorecen la vasoconstricción, la aterosclerosis y la estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (245).

Con respecto al criterio que implica la glucemia en ayunas, dado que la presencia de diabetes fue un criterio de exclusión para este estudio la prevalencia es muy baja y no se observan diferencias significativas en la glucemia basal entre los pacientes con y sin hipogonadismo. Sí observamos diferencias en la HbA1c pero clínicamente irrelevantes y correlaciones negativas entre la HbA1c y la testosterona. Ya ha sido nombrada en este trabajo

la alta prevalencia de hipogonadismo en varones con DM2 y la relación de la testosterona con la resistencia a la insulina ha sido expuesta en el punto anterior.

A pesar de que no está dentro de los criterios de SM, multitud de estudios epidemiológicos y en animales han demostrado que existe una fuerte relación entre la hiperuricemia y el SM. Aunque los mecanismos fisiopatológicos que explican dicha relación no han sido claramente dilucidados, muchos trabajos van a favor de que se trate de una mayor reabsorción de ácido úrico en el túbulo proximal secundaria a la hiperinsulinemia (247). En cuanto a la relación del ácido úrico con la testosterona, no hay muchos estudios que la exploren en profundidad. Se ha observado una relación inversa entre la testosterona y el ácido úrico en varones no diabéticos (248) y varones obesos con SAOS (249). Además, se ha encontrado reducción del ácido úrico en pacientes con hipogonadismo de inicio tardío (LOH) que reciben tratamiento combinado con testosterona y metformina (250,251) o fenofibrato (252). Tras el análisis de nuestros datos encontramos que los valores de ácido úrico son mayores en los varones con hipogonadismo y que existe, al igual que en los estudios referidos, una correlación negativa entre los niveles de ácido úrico y la TT y libre.

## **6. TESTOSTERONA Y COMPOSICIÓN CORPORAL. IMPORTANCIA DE LA GRASA VISCERAL Y SU RELACIÓN CON LA INFLAMACIÓN.**

Como se ha descrito a lo largo de todo el trabajo, multitud de estudios avalan la relación entre la obesidad y los niveles de testosterona. Sin embargo, más que la obesidad en general, es el tejido adiposo, y especialmente su distribución, lo que parece influenciar tanto los niveles de andrógenos como el riesgo cardiovascular (140).

La grasa central u abdominal está más fuertemente relacionada con los niveles de testosterona que otras formas de obesidad (213). Abate *et al* mostraron que la acumulación de grasa subcutánea a nivel del tronco era altamente predictiva de bajos niveles de TL (253). Couillard *et al*, en un trabajo con 217 varones de 17 a 64 años, encontraron que lo que más se relacionaba con los niveles de testosterona era la grasa de localización abdominal (254). Vermeulen *et al* observaron que los niveles de testosterona se correlacionaban negativamente con el porcentaje de grasa corporal y con la grasa abdominal en un estudio con 57 varones entre 70 y 80 años (255). Garaulet *et al* (209), realizaron un estudio con 80 personas con obesidad, de entre 30 y 70 años, 29 de ellas varones. Encontraron una relación inversa entre los niveles de testosterona y el porcentaje de masa grasa y la grasa abdominal. Por último, Dhindsa *et al* realizaron un estudio con 138 varones con DM2, con una edad media de 59 años

y un IMC medio de 31,8 kg/m<sup>2</sup>, encontrando una correlación inversa entre los niveles de TL y total y la grasa subcutánea total y en el tronco (256).

La grasa visceral, que constituye una proporción significativa de la grasa intraabdominal, es la fracción metabólicamente más activa dentro de la masa grasa corporal (213). La testosterona en los varones ha demostrado ser una hormona lipolítica, con una actividad selectiva a nivel intraabdominal (257). Ya en 1990, Seidell *et al* (258), en 23 varones sanos de entre 25 y 50 años, encontraron una correlación negativa entre la TL y la grasa visceral determinada mediante TC. Posteriormente, Tsai *et al* mostraron una relación inversa entre los niveles de TT y la acumulación de grasa visceral (determinada también por TC), pero no otros depósitos grasos, en una población de 110 varones, tras 7,5 años de seguimiento (259). En el estudio HERITAGE de Couillard *et al* (254) referido previamente, además de una mayor adiposidad abdominal, también encontraron mayor acúmulo de grasa visceral en los pacientes con testosterona baja. En 2007, Nielsen *et al*, en una población de 685 varones jóvenes, 70 de ellos obesos, encontraron que el grado de grasa visceral, medida mediante DEXA y resonancia magnética, estaban inversamente relacionados con la TT, libre y biodisponible. Además, en el análisis de regresión lineal múltiple, la grasa visceral se relacionó de manera independiente e inversa con la TL y biodisponible (260). Sin embargo, en el artículo antes referido de Abate *et al* (253) se encontraba que era la grasa subcutánea del tronco la que era altamente predictiva de las concentraciones plasmáticas de testosterona y no la visceral. De hecho, pacientes con cáncer de próstata en tratamiento hormonal antiandrogénico, desarrollan un aumento de la adiposidad central y del porcentaje de masa grasa, con un descenso de la masa magra, siendo esta modificación en la grasa corporal principalmente en los depósitos subcutáneos y no viscerales (140). Con respecto a los estudios sobre tratamiento sustitutivo con testosterona, en algunos se ha observado que se produce un descenso claro en la grasa visceral, mientras que en otros o bien no se observa descenso de la masa grasa abdominal ni visceral o bien se observa descenso en la grasa subcutánea de los miembros, pero no en la central (140).

Además del aumento de la masa grasa, el descenso de la masa muscular es una característica clave en la obesidad que contribuye a las alteraciones metabólicas relacionadas con la misma. La testosterona es una hormona anabólica y su efecto sobre el incremento de la masa muscular está excelentemente documentado (141). Múltiples estudios transversales ponen de manifiesto la asociación positiva entre los niveles de testosterona y la masa muscular en varones (258-263).

El análisis de nuestros datos arroja diferencias significativas entre pacientes hipogonádicos y no hipogonádicos, tanto por criterio de TT como TL, en los porcentajes de masa grasa total y en el tronco, siendo mayores en los hipogonádicos, y en los porcentajes de masa libre de grasa (dentro de ella el agua corporal total y el agua intra y extracelular) y de masa muscular, siendo estos mayores en los no hipogonádicos. Además, se observan correlaciones negativas entre el porcentaje de masa grasa total y en el tronco con la TT y libre, mientras que dichas correlaciones son positivas con el porcentaje de masa libre de grasa y de masa muscular, lo que concuerda con la mayoría de la bibliografía presentada. En cuanto a la grasa visceral, es significativamente mayor en los pacientes hipogonádicos por ambos criterios y se correlaciona de forma negativa tanto con la TT como libre, al igual que se describe en varios de los artículos referidos (258-260). Finalmente, en el análisis de regresión lineal múltiple observamos que la grasa visceral se asocia de manera independiente con tanto con los niveles de TT, como con los de TL, en este último caso, al igual que Nielsen *et al* (260).

El mayor porcentaje de grasa visceral en los pacientes con hipogonadismo se relaciona con mayor inflamación, lo que contribuye a la inhibición del eje gonadal como se explicó previamente (ver “Ciclo hipogonadismo-obesidad-adipocitoquinas”). En nuestro estudio hemos observado que el marcador de inflamación PCR supera el valor de normalidad (<3,1 mg/l) de la población general y que está significativamente más elevado en los pacientes con hipogonadismo frente a los pacientes sin hipogonadismo. Además, se correlaciona de forma negativa con los niveles de TT y libre. Estudios previos observan mayores niveles de PCR en los varones hipogonádicos frente a los no hipogonádicos (264), la existencia de una correlación inversa entre los niveles de TT y/o libre y la PCR (232, 264-266) y el descenso de los niveles de PCR tras tratamiento con testosterona (99, 237-238). Aunque Kapoor *et al* no observaron modificaciones en la PCR tras el tratamiento con testosterona en un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo en 20 varones con hipogonadismo y DM2 (265), hay que decir que la duración del tratamiento fue 3 meses, inferior a los estudios previamente referidos.

## **7. TESTOSTERONA Y ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA**

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) engloba un espectro de alteraciones hepáticas que van desde la esteatosis hepática hasta, en algunos casos, la cirrosis, pasando por la esteatohepatitis y la fibrosis. Es actualmente más prevalente que la enfermedad hepática alcohólica, debido al rápido aumento de la prevalencia de obesidad y constituye la causa más frecuente de alteración en los parámetros de función hepática, siendo típico el patrón de GPT mayor que GOT, al contrario que en la hepatopatía alcohólica (267). Su

patogenia, aunque aún no ha sido totalmente comprendida, parece multifactorial, implicando un aumento del flujo y acumulación de ácidos grasos libres y triglicéridos en el hígado que lo hacen más susceptible a la inflamación, a las adipocitoquinas, a las endotoxinas intestinales, a la disfunción mitocondrial y al estrés oxidativo, todo ello unido a la incapacidad de regenerar los hepatocitos dañados en presencia de ese estrés oxidativo, empeorando así aún más el daño hepático (268). La mayoría de los pacientes están asintomáticos y la sospecha diagnóstica parte generalmente de una elevación de la GPT junto con otros hallazgos clínicos y/o analíticos o como hallazgo incidental en la realización de una ecografía abdominal (267). Tanto la resistencia a la insulina, como la obesidad y la grasa visceral, y el SM juegan un papel importante en el desarrollo de EHGNA (267,268). Dada la relación expuesta entre dichos factores y los bajos niveles de testosterona, se esperaría una relación inversa entre los niveles de testosterona y la esteatosis hepática y diversos estudios han investigado esta relación. Völzke *et al* (269) encontraron que los varones con niveles de testosterona <4 ng/ml tenían mayor prevalencia de esteatosis hepática (determinada mediante ecografía), incluso tras corregir por varios factores como el IMC, el hábito tabáquico o la grasa visceral. Esto fue confirmado por Kim *et al* en un estudio realizado con 495 varones mayores de 20 años con IMC en rango de sobrepeso (270). Tian *et al*, en un trabajo que involucró a 1882 varones entre 20 y 60 años, encuentran una disminución de los niveles de TL en relación con el grado de infiltración grasa del hígado (determinada mediante ecografía), aunque no se observó una asociación independiente entre la TL y la esteatosis hepática, mientras que tampoco se obtuvieron correlaciones significativas entre la TT y la EHGNA (271). Por otra parte, varios estudios realizados con el objetivo de comprobar si el tratamiento sustitutivo con testosterona mejora distintos parámetros de riesgo cardiovascular, han encontrado que dicho tratamiento reduce los niveles de GOT y GPT, lo que se relaciona, en los mismos, con una reducción de la inflamación hepática derivada del acúmulo de grasa (236-238). Diversos estudios transversales encuentran una asociación moderada entre la presencia de esteatosis hepática, mediante ecografía o resonancia magnética, y los niveles de GPT, mientras que con los de GOT no se encuentra dicha relación. Además, la elevación de los niveles de GPT se ha asociado con formas avanzadas de EHGNA. Aunque no hay ningún nivel óptimo de GPT que nos permita predecir dichas formas avanzadas, la GPT tiene una gran relevancia clínica para monitorizar la enfermedad, lo que lleva a la necesidad de realizar una biopsia hepática a los pacientes con EHGNA y GPT normal para confirmar la progresión de la enfermedad (272).

En nuestro estudio encontramos valores de GPT significativamente superiores, aunque dentro del rango de normalidad, en los pacientes con hipogonadismo según criterio de TL, con

una correlación negativa entre los niveles de GPT y TL, siendo esta asociación independiente. Aunque no se encuentra dicha asociación como tal en la literatura consultada, Kim *et al* sí que encuentran una asociación independiente entre los niveles de testosterona, en este caso total, y la presencia de EHGNA, manteniéndose dicha asociación tras ajustar por grasa visceral y resistencia a la insulina (270). Al igual que Tian *et al* (271), en nuestro estudio no encontramos ninguna correlación con la TT.

## 8. VARIACIÓN DE LOS NIVELES DE TESTOSTERONA CON LA EDAD

Con la edad, los niveles de testosterona en los varones van decreciendo de manera progresiva. Estudios longitudinales y transversales han observado un descenso consistente en los niveles de TT y TL a partir de los 30-40 años, siendo dicho descenso más pronunciado en los análisis longitudinales que en los transversales (273). Así, en el estudio MMAS (Massachusetts Male Aging Study) la disminución de los niveles de TT fue del 0,8% y la de TL del 2% al año en el análisis transversal y del 1,6% y 2-3% respectivamente al año en el análisis longitudinal (274).

Como se ha dicho previamente, la mayoría de la testosterona circula unida a la SHBG y a la albúmina, mientras que una pequeña fracción circula como TL. Multitud de estudios longitudinales y transversales han demostrado que los niveles de SHBG aumentan con la edad (273). Ese aumento de la SHBG, a pesar de una TT constante, da lugar a una disminución de los niveles de TL, al proporcionar un excesivo número de sitios de unión para la testosterona. De este modo, a medida que el hombre envejece, los niveles de TL disminuyen a un ritmo mayor que los de TT (275). Orwoll *et al* encontraron, en una población de 2623 varones >65 años una correlación negativa entre los niveles de TL y la edad, siendo el descenso de la TL continuo con un menor descenso de la TT (276). Yeap *et al* encontraron estabilidad en los niveles de TT, mientras que los de TL se correlacionaban negativamente con la edad en un estudio con 3638 varones ≥70 años. Además, en el análisis de regresión lineal múltiple la edad, junto con la LH y el IMC, se relacionaron de forma independiente con la TL (277). Este resultado es similar al encontrado por Barrett-Connor *et al* que, en una población de 856 varones entre 50 y 89 años, donde se observó un descenso de la TL conforme aumentaba la edad, sin cambios en la TT.

Nuestros resultados son acordes con la bibliografía, aun siendo la media de edad de nuestra población mucho menor que la de los estudios presentados. No se encuentran diferencias en la edad entre los pacientes con y sin hipogonadismo según TT ni correlación entre ambos parámetros. Sin embargo, los pacientes hipogonádicos según criterio de TL tienen

mayor edad que los no hipogonádicos. Además, existe una correlación negativa entre la edad y los niveles de testosterona y en el análisis de regresión lineal múltiple hay una asociación independiente entre la edad y la TL.

## 9. RELACIÓN DE LA TESTOSTERONA CON LOS CUESTIONARIOS DE CALIDAD DE VIDA Y DISFUNCIÓN ERÉCTIL

Las escalas de calidad de vida relacionadas con la salud informan de la percepción del individuo sobre su nivel de salud y su estado funcional. Disponemos de escalas específicas para evaluar los síntomas derivados del déficit de testosterona, siendo las escalas ADAM y AMS unas de las más validadas (279).

El cuestionario ADAM consiste en 10 preguntas, relacionadas con los síntomas de hipogonadismo, con respuesta sí o no. Tiene una alta sensibilidad, de hasta el 97% según algún trabajo (278), sin embargo, la especificidad reportada es del 24-60%, por lo que su uso más allá de una evaluación inicial puede ser limitado (281,282). Con respecto al cuestionario AMS, que evalúa la gravedad de 17 síntomas psicológicos, somáticos y de la esfera sexual, a pesar de no estar desarrollado en su origen específicamente para evaluar el hipogonadismo, su sensibilidad varía del 83% al 96% en los diferentes estudios (281) y su especificidad es de alrededor del 39% (280), por lo que también sería adecuado su uso como screening. En cuanto a la relación de estos cuestionarios con los niveles de testosterona, Martínez-Jabaloyas *et al* encontraron que los pacientes con test ADAM positivo tenían menores niveles de testosterona libre y que ésta presentaba una relación independiente con la puntuación del mismo, en un estudio prospectivo con 230 varones >50 años (283). Morley *et al*, en un estudio con 148 varones entre 23 y 80 años, también encontraron que los niveles de TL eran diferentes entre los pacientes con positividad para el test ADAM, pero también AMS. Además, los niveles de TL se asociaron con una serie de preguntas concretas mientras que la TT no se correlacionó de forma significativa con ninguna de las preguntas (280). Sin embargo, la mayoría de estudios no encuentran correlación entre los niveles de testosterona y la puntuación en los cuestionarios ADAM y AMS (284-288). No obstante, Mohamed *et al*, usando una variación del cuestionario ADAM, el qADAM (quantitative ADAM), sí observaron correlación positiva entre los niveles de TT y la puntuación de dicho cuestionario (289), en el que, cada uno de los síntomas correspondientes a las preguntas del cuestionario ADAM se puntuaron de 1 a 5, correspondiendo el 1 a un peor estatus con respecto al síntoma y 5 a un mejor estatus.

En nuestro caso, no observamos diferencias entre la prevalencia de resultado patológico en ambos cuestionarios entre los pacientes con o sin hipogonadismo según TT,

aunque sí existen una correlación negativa entre la puntuación de los mismos y los niveles de TT, siendo de mayor magnitud para el ADAM. Sin embargo, la situación cambia cuando se utiliza la TL para diagnóstico de hipogonadismo. En este caso encontramos que los pacientes con hipogonadismo tienen mayor positividad al cuestionario ADAM, sin diferencias en el AMS. Además, encontramos correlaciones negativas entre los niveles de TL y la puntuación de dichos cuestionarios, siendo también dicha relación más fuerte con el cuestionario ADAM. Obtenemos, por tanto, al contrario que la mayoría de la literatura consultada, cierta relación entre estos cuestionarios de calidad de vida y la presencia de hipogonadismo, sobre todo con el cuestionario ADAM al igual que Martínez-Jabaloyas *et al* (283), y con los niveles de testosterona, más con la TL que con la total, concordando con Morley *et al* (280).

El cuestionario IIEF-5, evalúa la mayor o menor frecuencia de aparición de 5 síntomas relacionados con la disfunción eréctil, correspondiéndose una mayor puntuación con una mayor frecuencia de aparición. Los diferentes estudios publicados arrojan conclusiones contradictorias sobre su correlación con los niveles de testosterona. Mientras que en varios de ellos no se encuentra correlación (288,290,291), otros encuentran correlación entre la puntuación del cuestionario y los niveles de testosterona total (287), libre (292), biodisponible (293) o todas ellas (294).

En nuestra población, no hay diferencias significativas en la positividad para el cuestionario IIEF-5 entre los pacientes con hipogonadismo según TT, pero sí cuando utilizamos la TL. Además, observamos una correlación directa entre la misma y la puntuación del cuestionario, coincidiendo con lo observado por Basar *et al* y Brooke *et al* (292, 294).

## **10. RELACIÓN DE LA TESTOSTERONA CON LOS PARÁMETROS DE LA SERIE ROJA.**

La asociación entre los andrógenos y la eritropoyesis se conoce desde hace más de 70 años. Los andrógenos estimulan el sistema hematopoyético a través de diversos mecanismos, que incluyen la estimulación de la liberación de eritropoyetina, el aumento de la actividad de la médula ósea y la incorporación de hierro en los eritrocitos (295). Un reciente artículo en el que se estudia el efecto del tratamiento sustitutivo con testosterona en varones hipogonádicos con un IMC medio de 34,6 kg/m<sup>2</sup> y una edad media de 51.1± 13 años, se observa un incremento significativo de la hemoglobina y el hematocrito tras 12 meses de seguimiento. Este último aumenta un 3,4% con respecto a los valores basales (296), coincidiendo dicho incremento con lo descrito previamente en la bibliografía. Por otro lado, Bathia *et al* (297) reportaron, en una población de varones con DM2, un hematocrito

significativamente menor en varones hipogonádicos frente a no hipogonádicos. Además, los niveles de testosterona libre se correlacionaron positivamente con el hematocrito, de igual modo que en nuestra población, donde además encontramos correlación positiva de la TL con la hemoglobina y de la TT con la hemoglobina, el hematocrito y el VCM.



# CONCLUSIONES



1. Existe una alta prevalencia de hipogonadismo en varones jóvenes con obesidad y sin diabetes, siendo dicha prevalencia mayor si se utiliza la TT para el diagnóstico.
2. La prevalencia de hipogonadismo se incrementa conforme aumenta el IMC, alcanzando prevalencias superiores al 80% en valores extremos de obesidad.
3. Los pacientes con hipogonadismo diagnosticados según criterio de TT presentan un mayor grado de resistencia a la insulina, un empeoramiento de los componentes del síndrome metabólico y factores asociados al mismo (aumento del ácido úrico y PCR y descenso de los niveles de HDL-C) y un mayor porcentaje de grasa total y en el tronco, en comparación con los sujetos obesos sin hipogonadismo. No hay, sin embargo, diferencias en calidad de vida ni disfunción eréctil.
4. Los pacientes con hipogonadismo según criterio de TL, aunque presentan mayor grado de resistencia a la insulina, no tienen mayor prevalencia de síndrome metabólico ni diferencias en algunos de sus componentes (HDL-C), pero sí presentan una menor calidad de vida y una mayor prevalencia de disfunción eréctil, frente a los sujetos sin hipogonadismo.
5. La clasificación de hipogonadismo utilizando criterio de TT es más sensible para detectar trastornos metabólicos en obesos no diabéticos con hipogonadismo, mientras que la clasificación de TL es más específica para el diagnóstico de síntomas de la esfera sexual y para valorar, de una manera más precisa, calidad de vida.
6. El hipogonadismo en pacientes obesos se asocia a una mayor prevalencia de AOS, con ambos criterios diagnósticos de TT y TL.
7. Los niveles de TT y TL se asocian de forma independiente e inversa con la cantidad de grasa visceral.



# BIBLIOGRAFÍA



1. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, *et al*: Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014;384:766-781. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8.
2. Bleich S, Cutler D, Murray C, Adams A. Why is the developed world obese? *Annu Rev Public Health* 2008; 29: 273–95.
3. Withrow D, Alter DA. The economic burden of obesity worldwide: a systematic review of the direct costs of obesity. *Obes Rev.* 2011 Feb;12(2):131-41. doi: 10.1111/j.1467-789X.2009.00712.x.
4. Lehnert T, Sonntag D, Konnopka A, Riedel-Heller S, König HH. Economic costs of overweight and obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013 Apr;27(2):105-15. doi: 10.1016/j.beem.2013.01.002.
5. Garvey WT, Garber AJ, Mechanick JI, Bray GA, Dagogo-Jack S, *et al*, On Behalf Of The AACE Obesity Scientific Committee. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement on the 2014 advanced framework for a new diagnosis of obesity as a chronic disease. *Endocr Pract.* 2014 Sep;20(9):977-89. doi: 10.4158/EP14280.PS.
6. Guh DP1, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of comorbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2009 Mar 25;9:88. doi: 10.1186/1471-2458-9-88.
7. De Marco VG, Aroor AR, Sowers JR. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity. *Nature.* 2014 Apr; 10: 364-76. doi:10.1038/nrendo.2014.44
8. Chrostowska M, Szyndler A, Hoffmann M, Narkiewicz K. Impact of obesity on cardiovascular health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013 Apr; 27 (2): 147-56. doi: 10.1016/j.beem.2013.01.004.
9. Apovian CM1, Gokce N. Obesity and cardiovascular disease. *Circulation.* 2012 Mar 6;125(9):1178-82. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.022541.
10. Bastien M, Poirier P, Lemieux I, Després JP. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014 Jan-Feb;56(4):369-81. doi: 10.1016/j.pcad.2013.10.016.
11. Ghoorah K, Campbell P, Kent A, Maznyczka A, Kunadian V. Obesity and cardiovascular outcomes: a review. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2016 Feb;5(1):77-85. doi: 10.1177/2048872614523349.
12. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2010 Jan; 33(Suppl 1): S62–S69. doi: 10.2337/dc10-S062

13. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus –present and future perspectives. *Nat Rev Endocrinol.* 2011 Nov; 8(4):228-36. doi: 10.1038/nrendo.2011.183.
14. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 7 ed.* Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015.
15. Hu FB. Globalization of diabetes: the role of diet, lifestyle, and genes. *Diabetes Care.* 2011 Jun;34(6):1249-57. doi: 10.2337/dc11-0442.
16. Seuring T, Archangelidi O, Suhrcke M. The Economic Costs of Type 2 Diabetes: A Global Systematic Review. *Pharmacoeconomics.* 2015 Aug;33(8):811-31. doi: 10.1007/s40273-015-0268-9.
17. Crespo C, Brosa M, Soria-Juan A, López-Alba A, López-Martínez N, Soria B. Costes directos de la diabetes mellitus y de sus complicaciones en España (Estudio SECCAID: Spain estimated cost Ciberdem-Cabimerin Diabetes). *Av Diabetol.* 2013;29(6):182-89.
18. Eckel RH, Kahn SE, Ferrannini E, Goldfine AB, Nathan DM, Schwartz MW, Smith RJ, Smith SR. Obesity and type 2 diabetes: what can be unified and what needs to be individualized? *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jun;96(6):1654-63. doi: 10.1210/jc.2011-0585.
19. Freemantle N, Holmes J, Hockey A, Kumar S. How strong is the association between abdominal obesity and the incidence of type 2 diabetes? *International Journal of Clinical Practice.* 2008;62(9):1391-1396. doi:10.1111/j.1742-1241.2008.01805.x.
20. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet.* 2014 Mar 22;383(9922):1068-83. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62154-6.
21. Stančáková A, Javorský M, Kuulasmaa T, Haffner SM, Kuusisto J, Laakso M. Changes in Insulin Sensitivity and Insulin Release in Relation to Glycemia and Glucose Tolerance in 6,414 Finnish Men. *Diabetes.* 2009;58(5):1212-1221. doi:10.2337/db08-1607.
22. McCarthy MI. Genomics, type 2 diabetes, and obesity. *N Engl J Med.* 2010 Dec 9;363(24):2339-50. doi: 10.1056/NEJMra0906948.
23. Murea M, Ma L, Freedman BI. Genetic and environmental factors associated with type 2 diabetes and diabetic vascular complications. *The Review of Diabetic Studies : RDS.* 2012;9(1):6-22. doi:10.1900/RDS.2012.9.6.
24. Diamant M, Blaak EE, de Vos WM. Do nutrient-gut-microbiota interactions play a role in human obesity, insulin resistance and type 2 diabetes? *Obes Rev.* 2011 Apr;12(4):272-81. doi: 10.1111/j.1467-789X.2010.00797.x.
25. Franssen R, Monajemi H, Stroes ES, Kastelein JJ. Obesity and dyslipidemia. *Med Clin North Am.* 2011 Sep;95(5):893-902. doi: 10.1016/j.mcna.2011.06.003. *Nutrients.* 2013 Apr; 5(4): 1218–40. doi: 10.3390/nu5041218.

26. Klop B, Elte JWF, Castro M. Dyslipidemia in Obesity: Mechanisms and Potential Targets. *Nutrients*. 2013 Apr; 5(4): 1218–1240. doi: 10.3390/nu5041218.
27. Wang H, Peng D-Q. New insights into the mechanism of low high-density lipoprotein cholesterol in obesity. *Lipids in Health and Disease*. 2011;10:176. doi:10.1186/1476-511X-10-176.
28. Onat A, Sari I, Yazici M, *et al*. Plasma triglycerides, an independent predictor of cardiovascular disease in men: a prospective study based on a population with prevalent metabolic syndrome. *Int J Cardiol*. 2006 Mar 22;108(1):89-95.
29. Abdel-Maksoud MF, Hokanson JE. The complex role of triglycerides in cardiovascular disease. *Semin Vasc Med*. 2002 Aug;2(3):325-33.
30. Packard, C.J. Triacylglycerol-rich lipoproteins and the generation of small, dense low-density lipoprotein. *Biochem Soc Trans*. 2003 Oct;31(Pt 5):1066-9.
31. Pedersen SD. Metabolic complications of obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013 Apr;27(2):179-93. doi: 10.1016/j.beem.2013.02.004.
32. Expert Panel on Detection. Evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive Summary of The 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). *JAMA*. 2001 May 16;285(19):2486-97.
33. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome [article online: [www.idf.org](http://www.idf.org)].
34. Samson SL, Garber AJ. Metabolic Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014 Mar;43(1):1-23. doi: 10.1016/j.ecl.2013.09.009.
35. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K; DECODE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med*. 2004 May 24;164(10):1066-76.
36. Gao W; DECODE Study Group. Does the constellation of risk factors with and without abdominal adiposity associate with different cardiovascular mortality risk? *Int J Obes (Lond)*. 2008 May;32(5):757-62. doi: 10.1038/sj.ijo.0803797.
37. Han TS, Lean ME. Metabolic Syndrome. *Medicine*. 2015 Feb;43(2):80-87. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mpmed.2014.11.006>.
38. Pedersen SD. Metabolic complications of obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013 Apr;27(2):179-93. doi: 10.1016/j.beem.2013.02.004.
39. Pereira-Santos M, Costa PR, Assis AM, Santos CA, Santos DB. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2015 Apr;16(4):341-9. doi: 10.1111/obr.12239.

40. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA *et al.* Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jul;96(7):1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385.
41. Saneei P, Salehi-Abargouei A, Esmailzadeh A. Serum 25-hydroxy vitamin D levels in relation to body mass index: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2013 May;14(5):393-404. doi: 10.1111/obr.12016.
42. Cheng S, Massaro JM, Fox CS *et al.* Adiposity, cardiometabolic risk, and vitamin D status: the Framingham Heart Study. *Diabetes* 2010; 59: 242–248.
43. Wood RJ, Vitamin D. and adipogenesis: new molecular insights. *Nutr Rev* 2008; 66: 40-46.
44. IARC Working Group on the evaluation of cancer-preventive strategies. Weight control and physical activity. Lyon: IARC Press, 2002.
45. Boeing H. Obesity and cancer-the update 2013. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013 Apr;27(2):219-27. doi: 10.1016/j.beem.2013.04.005.
46. Hong S, Cai Q, Chen D *et al.* Abdominal obesity and the risk of colorectal adenoma: a meta-analysis of observational studies. *Eur J Cancer Prev.* 2012 Nov;21(6):523-31.
47. Cheraghi Z, Poorolajal J, Hashem T *et al.* Effect of body mass index on breast cancer during premenopausal and postmenopausal periods: a meta-analysis. *PLoS One.* 2012;7(12):e51446. doi: 10.1371/journal.pone.0051446.
48. Arem H, Irwin M. Obesity and endometrial cancer survival: a systematic review. *International journal of obesity (2005).* 2013;37(5):634-639. doi:10.1038/ijo.2012.94.
49. Choi Y, Park B, Jeong BC *et al.* Body mass index and survival in patients with renal cell carcinoma: a clinical-based cohort and meta-analysis. *Int J Cancer.* 2013 Feb 1;132(3):625-34. doi: 10.1002/ijc.27639.
50. Ryan AM, Duong M, Healy L *et al.* Obesity, metabolic syndrome and esophageal adenocarcinoma: epidemiology, etiology and new targets. *Cancer Epidemiol.* 2011 Aug;35(4):309-19. doi: 10.1016/j.canep.2011.03.001.
51. Sebastian JC. Respiratory physiology and pulmonary complications in obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013 Apr; 27(2): 157-61. doi: 10.1016/j.beem.2013.04.014.
52. Parameswaran K, Todd DC, Soth M. Altered respiratory physiology in obesity. *Can Respir J.* 2006 May-Jun;13(4):203-10.
53. Chinn S, Downs SH, Anto JM *et al.* Incidence of asthma and not change in symptoms in relation to changes in obesity. *Eur Respir J.* 2006 Oct;28(4):763-71.
54. Frey WC, Pilcher J. Obstructive sleep-related breathing disorders in patients evaluated for bariatric surgery. *Obes Surg.* 2003 Oct;13(5):676-83.

55. Sánchez-de-la-Torre M, Mediano O, Barceló A *et al.* The influence of obesity and obstructive sleep apnea on metabolic hormones. *Sleep Breath.* 2012 Sep;16(3):649-56. doi: 10.1007/s11325-011-0552-7.
56. Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernández A *et al.* CPAP decreases plasma levels of soluble tumour necrosis factor-alpha-receptor 1 in obstructive sleep apnea. *Eur Respir J.* 2008 Oct;32(4):1009-15. doi: 10.1183/09031936.00007008.
57. Lagergren J. Influence of obesity on the risk of esophageal disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011 Jun;8(6):340-7. doi: 10.1038/nrgastro.2011.73.
58. Steed H, Walsh S, Reynolds N. A brief report of the epidemiology of obesity in the inflammatory bowel disease population of Tayside, Scotland. *Obes Facts.* 2009;2(6):370-2. doi: 10.1159/000262276.
59. Simkens LHJ, Koopman M, Mol L *et al.* Influence of body mass index on outcome in advanced colorectal cancer patients receiving chemotherapy with or without targeted therapy. *Eur J Cancer.* 2011 Nov;47(17):2560-7. doi: 10.1016/j.ejca.2011.06.038.
60. Karlas T, Wiegand J, Berg T. Gastrointestinal complications of obesity: non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its sequelae. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013 Apr;27(2):195-208. doi: 10.1016/j.beem.2013.02.002.
61. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE *et al.* The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology.* 2012 Jun;55(6):2005-23. doi: 10.1002/hep.25762.
62. Rui R, Lou J, Zou L *et al.* Excess body mass index and risk of liver cancer: a nonlinear dose-response meta-analysis of prospective studies. *PLoS One.* 2012; 7(9). doi: e44522. doi: 10.1371/journal.pone.0044522.
63. Morandi A, Maffei C. Urogenital complications of obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013 Apr;27(2):209-18. doi: 10.1016/j.beem.2013.04.002.
64. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM *et al.* Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int.* 2001 Apr;59(4):1498-509.
65. King LK, March L, Anandacoomarasamy A. Obesity & osteoarthritis. *Indian J Med Res.* 2013 Aug; 138(2): 185–193.
66. Compston J. Obesity and bone. *Curr Osteoporos Rep* (2013) 11:30–35. doi: 10.1007/s11914-012-0127-y
67. Nielson CM, Srikanth P, Orwoll ES. Obesity and fracture in men and women: an epidemiologic perspective. *J Bone Miner Res.* 2012;27:1–10.
68. Compston JE, Watts NB, Chapurlat R, *et al.* Obesity is not protective against fracture in postmenopausal women: GLOW. *Am J Med.* 2011;124:1043–50.

69. Premaor MO, Ensrud K, Lui L *et al.* Study of Osteoporotic Fractures. Risk factors for nonvertebral fracture in obese older women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:2414–21.
70. Barbour KE, Zmuda JM, Boudreau R, *et al.* The effects of adiponectin and leptin on changes in bone mineral density. *Osteoporos Int.* 2012;23:1699–710.
71. Fulzele K, Clemens TL. Novel functions for insulin in bone. *Bone.* 2012;50:452–6.
72. Earthman CP, Beckman LM, Masodkar K, Sibley SD. The link between obesity and low circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations: considerations and implications. *Int J Obes.* 2012;36:96–107.
73. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol.* 2013 Dec 18;6:1-13. doi: 10.2147/CLEP.S37559.
74. Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, Azziz R. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nat Rev Endocrinol.* 2011 Apr;7(4):219-31. doi: 10.1038/nrendo.2010.217.
75. Fauser B, Tarlatzis B, Rebar R, *et al.* Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril.* 2012;97(1):28–38. e25.
76. Azziz, R. *et al.* The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril.* 2009 Feb;91(2):456-88. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.06.035.
77. Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Medicine.* 2010;8:41. doi:10.1186/1741-7015-8-41.
78. Badawy A, Elnashar A. Treatment options for polycystic ovary syndrome. *Int J Womens Health.* 2011;3:25–35.
79. Bates GW, Propst AM. Polycystic ovarian syndrome management options. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2012;39(4):495–506.
80. Homburg R. The management of infertility associated with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biol Endocrinol.* 2003;1:109.
81. Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JI, Alvarez-Blasco F, Sancho J, San Millan JL. The polycystic ovary syndrome associated with morbid obesity may resolve after weight loss induced by bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(12):6364–6369.
82. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2008;89(3):505–522.

83. Morin-Papunen L, Rantala AS, Unkila-Kallio L, *et al.* Metformin improves pregnancy and live-birth rates in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97: 1492–1500.
84. G.R. Dohle , S. Arver, C. Bettocchi, T.H. Jones, S. Kliesch, M. Punab. Guidelines on Male Hypogonadism. European Association of Urology 2015.
85. Basaria S. Male hypogonadism. *Lancet.* 2014 Apr 5;383(9924):1250-63. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61126-5.
86. Zarotsky V, Huang MY, Carman W, Morgentaler A, Singhal PK, Coffin D, Jones TH. Systematic literature review of the risk factors, comorbidities and consequences of hypogonadism in men. *Andrology.* 2014 Nov; 2(6):819-34. doi: 10.1111/andr.274
87. Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S (2012). *Testosterone: Action, Deficiency, Substitution.* (4<sup>th</sup>ed). Cambridge: Cambridge University Press.
88. Wikström AM, Dunkel L. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011 Apr;25(2):239-50. doi: 10.1016/j.beem.2010.09.006.
89. Eberhard J, Ståhl O, Cwikiel M, *et al.* Risk factors for post-treatment hypogonadism in testicular cancer patients. *Eur J Endocrinol* 2008 Apr;158(4):561-70.
90. Dhindsa, S., Prabhakar, S., Sethi, M. *et al.* (2004) Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89, 5462–5468.
91. Dhindsa S, Miller MG, McWhirter CL, Mager DE, Ghanim H, Chaudhuri A, Dandona P. Testosterone concentrations in diabetic and nondiabetic obese men. *Diabetes Care.* 2010 Jun;33(6):1186-92. doi: 10.2337/dc09-1649.
92. Saboor Aftab SA, Kumar S, Barber TM. The role of obesity and type 2 diabetes mellitus in the development of male obesity-associated secondary hypogonadism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013 Mar;78(3):330-7. doi: 10.1111/cen.12092.
93. Ding EL, Song Y, Manson JE, *et al.* Sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in women and men. *N Engl J Med.* 2009;361: 1152–1163.
94. Perry JR, Weedon MN, Langenberg C, *et al.* Genetic evidence that raised sex hormone binding globulin (SHBG) levels reduce the risk of type 2 diabetes. *Hum Mol Genet.* 2010;19:535–544.
95. 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;65:503–509.
96. Beatrice AM, Dutta D, Kumar M, *et al.* Testosterone levels and type 2 diabetes in men: current knowledge and clinical implications. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy.* 2014;7:481-486. doi:10.2147/DMSO.S50777.

97. Grossmann M. Testosterone and glucose metabolism in men: current concepts and controversies. *J Endocrinol.* 2014 Jan 27;220(3):R37-55.(doi: 10.1530/JOE-13-0393).
98. Rao PM, Kelly DM, Jones TH 2013 Testosterone and insulin resistance in the metabolic syndrome and T2DM in men. *Nature Reviews. Endocrinology* 9 479–493. (doi:10.1038/nrendo.2013.122).
99. Dhindsa S, Ghanim H, Batra M, Kuhadiya ND, Abuaysheh S, Sandhu S, Green K, Makdissi A, Hejna J, Chaudhuri A, Punyanitya M, Dandona P. Insulin resistance and inflammation in hypogonadotropic hypogonadism and their reduction after testosterone replacement in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2016 Jan;39(1):82-91. doi: 10.2337/dc15-1518.
100. Hanchang W, Semprasert N, Limjindaporn T, Yenchitsomanus PT & Kooptiwut S 2013 Testosterone protects against glucotoxicity induced apoptosis of pancreatic b-cells (INS-1) and male mouse pancreatic islets. *Endocrinology* 154 4058–4067. (doi:10.1210/en.2013-1351)
101. Kelly DM, Jones TH 2013 Testosterone: a metabolic hormone in health and disease. *Journal of Endocrinology* 217 R25–R45. (doi:10.1530/JOE-12-0455)
102. Sadasivam M, Ramatchandirin B, Balakrishnan S, Prahalathan C. TNF- $\alpha$ -mediated suppression of Leydig cell steroidogenesis involves DAX-1. *Inflamm Res.* 2015 Jul;64(7):549-56. doi: 10.1007/s00011-015-0835-8.
103. Matsuda M, Liu Y, Mahankali S, *et al.* Altered hypothalamic function in response to glucose ingestion in obese humans. *Diabetes* 1999; 48: 1801–1806.
104. Lin T, Vinson N, Terracio L. Characterization of insulin and insulin-like growth factor receptors in purified Leydig cells and their role in steroidogenesis in primary culture: a comparative study. *Endocrinology* 1986; 119: 1641–1647.
105. Balasubramanian R, Crowley WF Jr. Isolated GnRH deficiency: a disease model serving as a unique prism into the systems biology of the GnRH neuronal network. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 346: 4–12.
106. Huhtaniemi I. Late-onset hypogonadism: Current concepts and controversies of pathogenesis, diagnosis and treatment. *Asian Journal of Andrology.* 2014;16(2):192-202. doi:10.4103/1008-682X.122336.
107. O'Carroll R, Bancroft J. Testosterone therapy for low sexual interest and erectile dysfunction in men: a controlled study. *Br J Psychiatry* 1984; 145 : 146–51
108. Meuleman EJ, van Lankveld JJ. Hypoactive sexual desire disorder: an underestimated condition in men. *BJU Int.* 2005 Feb;95(3):291-6.
109. Isidori AM, Buvat J, Corona G, Goldstein I, Jannini EA *et al.* A critical analysis of the role of testosterone in erectile function: from pathophysiology to treatment-a

- systematic review. Eur Urol. 2014 Jan;65(1):99-112. doi: 10.1016/j.eururo.2013.08.048.
110. Barkin J. Erectile dysfunction and hypogonadism (low testosterone). Can J Urol. 2011 Apr;18 Suppl:2-7.
  111. Maseroli E, Rastrelli G, Corona G *et al.* Gynecomastia in subjects with sexual dysfunction. J Endocrinol Invest. 2014 Jun; 37(6):525-32. doi: 10.1007/s40618-014-0055-z.
  112. Karsenty, G. The mutual dependence between bone and gonads. J Endocrinol. 2012 May;213(2):107-14. doi: 10.1530/JOE-11-0452.
  113. Ferlin A, Selice R, Carraro U *et al.* Testicular function and bone metabolism-beyond testosterone. Nat Rev Endocrinol. 2013 Sep;9(9):548-54. doi: 10.1038/nrendo.2013.135.
  114. Francis, R. M. The effects of testosterone on osteoporosis in men. Clin Endocrinol (Oxf). 1999 Apr;50(4):411-4.
  115. Finkelstein JS, Yu EW, Burnett-Bowie SA. Gonadal steroids and body composition, strength, and sexual function in men. N Engl J Med. 2013 Dec 19;369(25):2457. doi: 10.1056/NEJMc1313169.
  116. Tirabassi G, delli Muti N, Buldreghini E *et al.* Central body fat changes in men affected by post-surgical hypogonadotropic hypogonadism undergoing testosterone replacement therapy are modulated by androgen receptor CAG polymorphism. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2014 Aug;24(8):908-13. doi: 10.1016/j.numecd.2014.02.016.
  117. Serra C, Bhasin S, Tangherlini F, *et al.* The Role of GH and IGF-I in Mediating Anabolic Effects of Testosterone on Androgen-Responsive Muscle. Endocrinology. 2011;152(1):193-206. doi:10.1210/en.2010-0802.
  118. Santosa S, Jensen MD. Effects of Male Hypogonadism on Regional Adipose Tissue Fatty Acid Storage and Lipogenic Proteins. Calbet JAL, ed. PLoS ONE. 2012;7(2):e31473. doi:10.1371/journal.pone.0031473.
  119. Beauchet O. Testosterone and cognitive function: current clinical evidence of a relationship. Eur J Endocrinol. 2006 Dec;155(6):773-81.
  120. Aydogan U, Aydogdu A, Akbulut H *et al.* Increased frequency of anxiety, depression, quality of life and sexual life in young hypogonadotropic hypogonadal males and impacts of testosterone replacement therapy on these conditions. Endocr J. 2012;59(12):1099-105.
  121. Amore M, Innamorati M, Costi S *et al.* Partial androgen deficiency, depression, and testosterone supplementation in aging men. Int J Endocrinol. 2012;2012:280724. doi: 10.1155/2012/280724.



122. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ *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. doi: 10.1210/jc.2009-2354.
123. Huhtaniemi IT, Tajar A, Lee DM, *et al.*, and the EMAS Group. Comparison of serum testosterone and estradiol measurements in 3174 European men using platform immunoassay and mass spectrometry; relevance for the diagnostics in aging men. *Eur J Endocrinol.* 2012 Jun;166(6):983-91. doi: 10.1530/EJE-11-1051.
124. Aversa A, Morgentaler A. The practical management of testosterone deficiency in men. *Nat Rev Urol.* 2015 Nov;12(11):641-50. doi: 10.1038/nrurol.2015.238.
125. Dandona P, Rosenberg MT. A practical guide to male hypogonadism in the primary care setting. *Int J Clin Pract.* 2010 May;64(6):682-96. doi: 10.1111/j.1742-1241.2010.02355.x.
126. Dohle GR, Arver S, Bettocchi C, *et al.* EAU 2014 guideline on male hypogonadism. ISBN: 978-90-79754-83-0.
127. Giannetta E, Gianfrilli D, Barbagallo F *et al.* Subclinical male hypogonadism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012 Aug;26(4):539-50. doi: 10.1016/j.beem.2011.12.005.
128. Snyder PJ, Lawrence DA. Treatment of male hypogonadism with testosterone enanthate. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51: 1335–39.
129. Edelstein D, Sivanandy M, Shahani S, Basaria S. The latest options and future agents for treating male hypogonadism. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8: 2991–3008.
130. Wang C, Harnett M, Dobs AS, Swerdloff RS. Pharmacokinetics and safety of long-acting testosterone undecanoate injections in hypogonadal men: an 84-week phase III clinical trial. *J Androl* 2010; 31: 457–65.
131. Handelsman DJ, Conway AJ, Boylan LM. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of testosterone pellets in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 216–22.
132. Arver S, Dobs AS, Meikle AW, *et al.* Long-term efficacy and safety of a permeation-enhanced testosterone transdermal system in hypogonadal men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47: 727–37.
133. Wang C, Berman N, Longstreth JA, *et al.* Pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men: application of gel at one site versus four sites: a General Clinical Research Center Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 964–69.
134. Wang C, Ilani N, Arver S, McLachlan RI, Soulis T, Watkinson A. Efficacy and safety of the 2% formulation of testosterone topical solution applied to the axillae in androgen-deficient men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 75: 836–43.

135. Wang C, Swerdloff R, Kipnes M, *et al.* New testosterone buccal system (Striant) delivers physiological testosterone levels: pharmacokinetics study in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3821–29.
136. Skakkebaek NE, Bancroft J, Davidson DW, Warner P. Androgen replacement with oral testosterone undecanoate in hypogonadal men: a double blind controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1981; 14: 49–61.
137. Hofstra J, Loves S, van Wageningen B, Ruinemans-Koerts J *et al.* High prevalence of hypogonadotropic hypogonadism in men referred for obesity treatment. *Neth J Med.* 2008 Mar;66(3):103-9.
138. Calderón B, Galdón A, Calañas A, Peromingo R *et al.* Effects of bariatric surgery on male obesity-associated secondary hypogonadism: comparison of laparoscopic gastric bypass with restrictive procedures. *Obes Surg.* 2014 Oct;24(10):1686-92. doi: 10.1007/s11695-014-1233-y.
139. Calderón B, Gómez-Martín JM, Vega-Piñero B, Martín-Hidalgo A *et al.* Prevalence of male secondary hypogonadism in moderate to severe obesity and its relationship with insulin resistance and excess body weight. *Andrology.* 2016 Jan;4(1)62-7.
140. Kelly DM, Jones TH. Testosterone and obesity. *Obes Rev.* 2015 Jul;16(7):581-606. doi: 10.1111/obr.12282.
141. Michalakis K, Mintziori G, Kaprara A, Tarlatzis BC, Goulis DG. The complex interaction between obesity, metabolic syndrome and reproductive axis: A narrative review. *Metabolism.* 2013 Apr;62(4):457-78. doi: 10.1016/j.metabol.2012.08.012.
142. Lamm S, Chidakel A, Bansal R. Obesity and Hypogonadism. *Urol Clin North Am.* 2016 May;43(2):239-45. doi: 10.1016/j.ucl.2016.01.005.
143. Ramírez S, Claret M. Hypothalamic ER stress: a bridge between leptin resistance and obesity. *FEBS Lett.* 2015 Jun 22;589(14):1678-87. doi: 10.1016/j.febslet.2015.04.025.
144. Beccutia G, Pannaina S. Sleep and obesity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011;14(4):402–12.
145. Wittert G. The relationship between sleep disorders and testosterone. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2014 Jun; 21 (3): 239-43. doi: 10.1097/MED.000000000000069.
146. Simó R, Sáez-López C, Barbosa-Desongles A, Hernández C, Selva DM. Novel insights in SHBG regulation and clinical implications. *Trends Endocrinol Metab.* 2015 Jul;26(7):376-83. doi: 10.1016/j.tem.2015.05.001.

147. George, J.T., Millar, R.P. & Anderson, R.A. (2010) Hypothesis: kisspeptin mediates male hypogonadism in obesity and type 2 diabetes. *Neuroendocrinology*, 91, 302–307
148. Sermondade, N., Faure, C., Fezeu, L. *et al.* (2013) BMI in relation to sperm count: an updated systematic review and collaborative meta-analysis. *Human Reproduction Update*, 19, 221–231.
149. Stokes VJ, Anderson RA, George JT. How does obesity affect fertility in men - and what are the treatment options? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015 May;82(5):633-8. doi: 10.1111/cen.12591.
150. MacDonald, A.A., Stewart, A.W. & Farquhar, C.M. (2013) Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones in New Zealand men: a cross-sectional study in fertility clinics. *Human Reproduction*, 28, 3178–3187.
151. Hammoud, A.O., Meikle, A.W., Reis, L.O. *et al.* (2012) Obesity and male infertility: a practical approach. *Seminars in Reproductive Medicine*, 30, 486–495.
152. Corona G, Rastrelli G, Monami M, Saad F, Luconi M, Lucchese M, Facchiano E, Sforza A, Forti G, Mannucci E, Maggi M. Body weight loss reverts obesity-associated hypogonadotropic hypogonadism: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2013 May 2;168(6):829-43. doi: 10.1530/EJE-12-0955.
153. Pellitero S, Olaizola I, Alastrue A, Martínez E, Granada ML, Balibrea JM, Moreno P, Serra A, Navarro-Díaz M, Romero R *et al.* Hypogonadotropic hypogonadism in morbidly obese males is reversed after bariatric surgery. *Obesity Surgery* 2012 22 1835–1842. (doi:10.1007/s11695-012-0734-9).
154. Luconi M, Samavat J, Seghieri G, Iannuzzi G, Lucchese M, Rotella C, Forti G, Maggi M, Mannucci E. Determinants of testosterone recovery after bariatric surgery: Is it only a matter of reduction of body mass index? *Fertility and Sterility* 2013 99 1872–1879. (doi:10.1016/j.fertnstert.2013.02.039)
155. 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* 2012; 167: 531–541.
156. Francomano D, Ilacqua A, Bruziches R, Lenzi A, Aversa A. Effects of 5-year treatment with testosterone undecanoate on lower urinary tract symptoms in obese men with hypogonadism and metabolic syndrome. *Urology* 2014; 83: 167–173.
157. Saad F, Haider A, Doros G, Traish A. Long-term treatment of hypogonadal men with testosterone produces substantial and sustained weight loss. *Obesity (Silver Spring)* 2013; 21: 1975–1981.

158. Francomano D, Lenzi A, Aversa A. Effects of five-year treatment with testosterone undecanoate on metabolic and hormonal parameters in ageing men with metabolic syndrome. *Int J Endocrinol* 2014; 2014: 527470.
159. Yassin A, Doros G. Testosterone therapy in hypogonadal men results in sustained and clinically meaningful weight loss. *Clin Obes* 2013; 3: 73–83.
160. Corona G, Maseroli E, Maggi M. Injectable testosterone undecanoate for the treatment of hypogonadism. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15: 1903–1926. 324.
161. Haider A, Saad F, Doros G, Gooren L. Hypogonadal obese men with and without diabetes mellitus type 2 lose weight and show improvement in cardiovascular risk factors when treated with testosterone: an observational study. *Obes Res Clin Pract* 2014; 8: e339–e349.
162. Winter A, Marte A, Kelly M, Funaro M, Schlegel P, Paduch D. Predictors of poor response to transdermal testosterone therapy in men with metabolic syndrome. *J Urol* 2014; 191(Suppl. 4): e528.
163. Basaria S, Coviello AD, Travison TG *et al.* Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med* 2010; 363: 109–122.
164. Vigen R, O'Donnell CI, Baron A *et al.* Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. *JAMA* 2013; 310: 1829–1836.
165. FDA (2014). Briefing information for the September 17, 2014 joint meeting. Bone, reproductive and urologic drugs advisory committee and the drug safety and risk management advisory committee. [WWW document]. URL <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittee/. . ./UCM412536.pdf> (accessed November 19, 2014).
166. FDA (2014). Advisory committee industry briefing document. Testosterone therapy. Bone, reproductive and urologic drugs advisory committee and the drug safety and risk management advisory committee. [WWW document]. URL <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittee/. . ./UCM412537.pdf> (accessed November 19, 2014).
167. European Medicines Agency (2014). No consistent evidence of an increased risk of heart problems with testosterone medicines. [WWW document]. URL [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Testosteronecontaining\\_medicines/human\\_referral\\_prac\\_000037.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Testosteronecontaining_medicines/human_referral_prac_000037.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f) (accessed November 19, 2014).
168. Corona G, Maseroli E, Rastrelli G *et al.* Cardiovascular risk associated with testosterone-boosting medications: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13: 1327– 1351.
169. Baillargeon J, Urban RJ, Kuo YF *et al.* Risk of myocardial infarction in older men receiving testosterone therapy. *Ann Pharmacol* 2014; 48: 1138–1144.

170. Antuna-Puente B, Disse E, Rabasa-Lhoret R *et al.* How can we measure insulin sensitivity/resistance? *Diabetes Metab.* 2011 Jun;37(3):179-88. doi: 10.1016/j.diabet.2011.01.002.
171. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1999 84 3666–3672.
172. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD *et al.* Bioelectrical impedance analysis-part I: review of principles and methods. *ClinNutr.* 2004 Oct;23(5):1226-43.
173. Bera TK. Bioelectrical Impedance Methods for Noninvasive Health Monitoring: A Review. *J Med Eng.* 2014 Jun;;2014:381251. doi: 10.1155/2014/381251.
174. Shafer KJ1, Siders WA, Johnson LK, Lukaski HC. Validity of segmental multiple-frequency bioelectrical impedance analysis to estimate body composition of adults across a range of body mass indexes. *Nutrition.* 2009 Jan;25(1):25-32. doi: 10.1016/j.nut.2008.07.004.
175. Demura S, Sato S, Kitabayashi T. Percentage of total body fat as estimated by three automatic bioelectrical impedance analyzers. *J PhysiolAnthropolAppl Human Sci* 2004;23:93-99.
176. Verney J, Schwartz C, Amiche S, Pereira B, Thivel D. Comparisons of a Multi-Frequency Bioelectrical Impedance Analysis to the Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Scan in Healthy Young Adults Depending on their Physical Activity Level. *Journal of Human Kinetics.* 2015;47:73-80. doi:10.1515/hukin-2015-0063.
177. Sillanpää E, Cheng S, Häkkinen K *et al.* Body composition in 18- to 88-year-old adults- -comparison of multifrequency bioimpedance and dual-energy X-ray absorptiometry. *Obesity (Silver Spring).* 2014 Jan;22(1):101-9. doi: 10.1002/oby.20583.
178. Ling CH, de Craen AJ, Slagboom PE. Accuracy of direct segmental multi-frequency bioimpedance analysis in the assessment of total body and segmental body composition in middle-aged adult population. *ClinNutr.* 2011 Oct;30(5):610-5. doi: 10.1016/j.clnu.2011.04.001.
179. Velazquez-Alva MC, Irigoyen-Camacho ME, Huerta-Huerta R, Delgadillo-Velazquez J. A comparison of dual energy x-ray absorptiometry and two bioelectrical impedance analyzers to measure body fat percentage and fat-free mass index in a group of Mexican young women. *NutrHosp,* 2014; 29(5): 1038-46.
180. Chen CH, Chen YY, Chuang CL *et al.* The study of anthropometric estimates in the visceral fat of healthy individuals. *Nutr J.* 2014 May 20;13:46. doi: 10.1186/1475-2891-13-46.
181. Lee D-H, Park KS, Ahn S, *et al.* Comparison of Abdominal Visceral Adipose Tissue Area Measured by Computed Tomography with That Estimated by Bioelectrical Impedance Analysis Method in Korean Subjects. *Nutrients.* 2015;7(12):10513-10524. doi:10.3390/nu7125548.
182. Ryo M, Maeda K, Onda T *et al.* A new simple method for the measurement of visceral fat accumulation by bioelectrical impedance. *Diabetes Care.* 2005 Feb;28(2):451-3.
183. Park KS, Lee DH1, Lee J *et al.* Comparison between two methods of bioelectrical impedance analyses for accuracy in measuring abdominal visceral fat



- area. *J Diabetes Complications*. 2016 Mar;30(2):343-9. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.10.014.
184. Berker D, Koparal S, Işik S *et al*. Compatibility of different methods for the measurement of visceral fat in different body mass index strata. *Diagn Interv Radiol*. 2010 Jun;16(2):99-105. doi: 10.4261/1305-3825.
185. Morley JE, Charlton E, Patrick P, Kaiser FE, Cadeau P, McCreedy D *et al*. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism* 2000; 49: 1239–1242.
186. Mohamed O, Freundlich RE, Dakik HK, *et al*. The quantitative ADAM questionnaire: a new tool in quantifying the severity of hypogonadism. *International Journal of Impotence Research*. 2010;22(1):20-24. doi:10.1038/ijir.2009.35.
187. Moore C, Huebler D, Zimmermann T *et al*. The Aging Males' Symptoms scale (AMS) as outcome measure for treatment of androgen deficiency. *Eur Urol*. 2004 Jul;46(1):80-7.
188. Daig I, Heinemann LA, Kim S, *et al*. The Aging Males' Symptoms (AMS) scale: review of its methodological characteristics. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2003;1:77. doi:10.1186/1477-7525-1-77.
189. Rosen RC, Cappelleri JC, Gendrano N. The International Index of Erectile Function (IIEF): a state-of-the-science review. *Int J Impot Res*. 2002 Aug;14(4):226-44.
190. Glass AR, Swerdloff RS, Bray GA, Dahms WT, Atkinson RL. Low serum testosterone and sex-hormone-binding-globulin in massively obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 1977;45:1211–121.
191. Caldas AD, Porto AL, Motta LD, Casulari LA. Relationship between insulin and hypogonadism in men with metabolic syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009 Nov;53(8):1005-11.
192. 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;60:762–769.
193. Mihalca R, Fica S. The impact of obesity on the male reproductive axis. *J Med Life*. 2014 Jun 15; 7(2): 296–300.
194. Sánchez-Garrido MA, Ruiz-Pino F, Manfredi-Lozano M *et al*. Obesity-induced hypogonadism in the male: premature reproductive neuroendocrine senescence and contribution of Kiss1-mediated mechanisms. *Endocrinology*. 2014 Mar;155(3):1067-79. doi: 10.1210/en.2013-1584.
195. Schneider G, Kirschner MA, Berkowitz R, Ertel NH. Increased estrogen production in obese men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1979 Apr;48(4):633-8. doi: 10.1210/jcem-48-4-633.
196. Strain GW, Zumoff B, Kream J, *et al*. Mild Hypogonadotropic hypogonadism in obese men. *Metab* 1982;31(9):871–5.

197. Vermeulen A, Kaufman JM, Deslypere JP, *et al.* 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;76(5):1140-6.
198. Zheng R, Cao L, Cao W *et al.* Risk Factors for Hypogonadism in Male Patients with Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res.* 2016;2016:5162167. doi: 10.1155/2016/5162167.
199. Giagulli VA, Kaufman JM, Vermeulen A. Pathogenesis of the decreased androgen levels in obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79(4):997–1000.
200. Winters SJ, Wang C, Abdelrahman E, *et al.* Inhibin-B levels in healthy young adult men and prepubertal boys: is obesity the cause for the contemporary decline in sperm count because of fewer Sertoli cells? *J Androl* 2006;27(4):560–4.
201. Teerds KJ, de Rooij DG, Keijer J. Functional relationship between obesity and male reproduction: from humans to animal models. *Hum Reprod Update.* 2011;17(5):667–83.
202. Schneider G, Kirschner MA, Berkowitz R, Ertel NH. Increased estrogen production in obese men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979 Apr;48(4):633-8.
203. Zumoff B, Strain GW, Kream J, O'Connor J, Levin J, Fukushima DK. Obese young men have elevated plasma estrogen levels but obese premenopausal women do not. *Metab.* 1981 Oct;30(10):1011-4.
204. Zumoff B. Hormonal abnormalities in obesity. *Acta Med Scand Suppl.* 1988;723:153-60.
205. MacDonald AA, Herbison GP, Showell M, Farquhar CM. The impact of body mass index on semen parameters and reproductive hormones in human males: a systematic review with meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2010;16(3):293-311.
206. 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;34(8):1854-1859. doi:10.2337/dc11-0208.
207. Cooper LA, Page ST, Amory JK, Anawalt BD, Matsumoto AM. The association of obesity with sex hormone-binding globulin is stronger than the association with ageing-implications for the interpretation of total testosterone measurements. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015 Dec;83(6):828-33. doi: 10.1111/cen.12768.
208. Wallace IR, McKinley MC, Bell PM, Hunter SJ. Sex hormone binding globulin and insulin resistance. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013 Mar;78(3):321-9. doi: 10.1111/cen.12086.
209. Lima N, Cavaliere H, Knobel M, Halpern A, Medeiros-Neto G. Decreased androgen levels in massively obese men may be associated with impaired function of the gonadostat. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000 Nov;24(11):1433-7.



210. Longcope C, Goldfield SR, Brambilla DJ, McKinlay J. Androgens, estrogens, and sex hormone-binding globulin in middle-aged men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990 Dec;71(6):1442-6.
211. Garaulet M, Perex-Llamas F, Fuente T, Zamora S, Tebar FJ. Anthropometric, computed tomography and fat cell data in a obese population: relationship with insulin, leptin, tumor necrosis factor-alpha, sex hormone-binding globulin and sex hormones. *Eur J Endocrinol.* 2000; 143(5):657-66.
212. Winters, S. (2001). Evaluation of testicular function. In: *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism* (3<sup>rd</sup> ed). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
213. Grossmann M, Zajac JD. Androgen deprivation therapy in men with prostate cancer: how should the side effects be monitored and treated? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011 Mar;74(3):289-93. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03939.x.
214. 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. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02299.x
215. 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.* 2006 Jun;154(6):899-906. doi: 10.1530/eje.1.02166
216. 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 J Androl.* 2009 Nov-Dec;30(6):726-33. doi: 10.2164/jandrol.108.007005.
217. Jones TH, Arver S, Behre HM, Buvat J *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. doi: 10.2337/dc10-1233.
218. 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. doi: 10.1111/j.1743-6109.2007.00530.x.
219. Amin R, Pathan F, Aktaruzzaman A, Kabir N *et al.* Insulin resistance and hypogonadism. *Delta Med Col J.* Jan 2013;1(1):3-7. doi: <http://dx.doi.org/10.3329/dmcj.v1i1.14968>.
220. Ebrahimi F, Christ-Crain M. Metabolic syndrome and hypogonadism-two peas in a pod. *Swiss Med Wkly.* 2016 Mar 21;146:w14283. doi: 10.4414/smw.2016.14283.
221. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K. Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care.* 2004 May;27(5):1036-41.
222. 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; 91: 843–50
223. Gould DC, Amoroso P, Kirby RS. Hypoandrogen-metabolic syndrome: a significant issue for men's health. *BJU Int.* 2006 Sep;98(3):494-6. doi: 10.1111/j.1464-410X.2006.06291.x
  224. Makhsida N, Shah J, Yan G, Fisch H, Shabsigh R. Hypogonadism and metabolic syndrome: implications for testosterone therapy. *J Urol* 2005; 174: 827–34.
  225. Bhasin S, Jasjua GK, Pencina M *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. doi: 10.2337/dc11-0888.
  226. Chubb SA, Hyde Z, Almeida OP *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.* 2008 Jun;158(6):785-92. doi: 10.1530/EJE-07-0893.
  227. Muller M, Grobbee DE, den Tonkelaar I, Lamberts SW, van der Schouw YT. Endogenous sex hormones and metabolic syndrome in aging men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2618–2623
  228. Blouin K, Despres JP, Couillard C, Tremblay A, Prud'homme D, Bouchard C, Tchernof A. Contribution of age and declining androgen levels to features of the metabolic syndrome in men. *Metabolism.* 2005;54:1034–1040.
  229. Kaplan SA, Meehan AG, Shah A. The age related decrease in testosterone is significantly exacerbated in obese men with the metabolic syndrome. What are the implications for the relatively high incidence of erectile dysfunction observed in these men? *J Urol.* 2006;176:1524–1528.
  230. Corona G, Mannucci E, Schulman C, Petrone L, Mansani R, Cilotti A, Balercia G, Chiarini V, Forti G, Maggi M. Psychobiologic correlates of the metabolic syndrome and associated sexual dysfunction. *Eur Urol.* 2006;50:595–604.
  231. Akinloye O, Blessing Popoola B, Bolanle Ajadi M *et al.* Hypogonadism and metabolic syndrome in nigerian male patients with both type 2 diabetes and hypertension. *Int J Endocrinol Metab.* 2014 Jan 1;12(1):e10749. doi: 10.5812/ijem.10749.
  232. Naifar M, Rekik N, Messedi M *et al.* Male hypogonadism and metabolic syndrome. *Andrologia.* 2015 Jun;47(5):579-86. doi: 10.1111/and.12305.
  233. Corona, G., Mannucci, E., Petrone, L *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. doi: 10.1111/j.1743-6109.2007.00529.x
  234. Svartberg J, von Muhlen D, Sundsfjord J, Jorde R. Waist circumference and testosterone levels in community dwelling men. The Tromso study. *Eur J Epidemiol.* 2004;19(7):657–63.20.
  235. Saad F, Yassin A, Doros G, Haider A. Effects of long-term treatment with testosterone on weight and waist size in 411 hypogonadal men with obesity classes I-III: observational data from two registry studies. *International Journal of Obesity (2005).* 2016;40(1):162-170. doi:10.1038/ijo.2015.139.

236. Haider A, Gooren LJ, 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*. 2010 Mar;118(3):167-71. doi: 10.1055/s-0029-1202774.
237. Traish AM, Haider A, Doros G, Saad F. Long-term testosterone therapy in hypogonadal men ameliorates elements of the metabolic syndrome: an observational, long-term registry study. *Int J Clin Pract*. 2014 Mar;68(3):314-29. doi: 10.1111/ijcp.12319.
238. 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. doi: 10.1155/2014/683515.
239. Haring R, Baumeister SE, Völzke H *et al*. Prospective association of low total testosterone concentrations with an adverse lipid profile and increased incident dyslipidemia. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011 Feb;18(1):86-96. doi: 10.1097/HJR.0b013e32833c1a8d.
240. Isidori AM, Giannetta E, Greco EA *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. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02339.x
241. Saad F, Gooren L, Haider A, *et al*. Effects of testosterone gel followed by parenteral testosterone undecanoate on sexual dysfunction and on features of the metabolic syndrome. *Andrologia* 2008;40(1):44–8.
242. Jones TH, Arver S, Behre HM, *et al*. Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study). *Diabetes Care* 2011;34(4):828–37.
243. Wan ZH, Wen YB, Ding QF, *et al*. Effects of testosterone substitution on metabolic syndrome-related factors in hypogonadal males: a meta-analysis. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2010;16(6):510–5.
244. Kalinchenko SY, Tishova YA, Mskhalaya GJ, *et al*. Effects of testosterone supplementation on markers of the metabolic syndrome and inflammation in hypogonadal men with the metabolic syndrome: the double-blinded placebo-controlled Moscow study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;73(5):602–12.
245. Kienitz T, Quinkler M. Testosterone and blood pressure regulation. *Kidney Blood Press Res*. 2008;31(2):71-9. doi: 10.1159/000119417.
246. Huisman HW, Schutte AE, Van Rooyen JM. The influence of testosterone on blood pressure and risk factors for cardiovascular disease in a black South African population. *Ethn Dis*. 2006 Summer;16(3):693-8.
247. Soltani Z, Rasheed K, Kapusta DR, Reisin E. Potential role of uric acid in metabolic syndrome, hypertension, kidney injury, and cardiovascular diseases: is it time for reappraisal? *Curr Hypertens Rep*. 2013 Jun;15(3):175-81. doi: 10.1007/s11906-013-0344-5.
248. Tahara N, Imaizumi T, Takeuchi M, Yamagishi S. Insulin resistance is an independent correlate of high serum levels of advanced glycation end products (AGEs)



- and low testosterone in non-diabetic men. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2010;3(4):262-265. doi:10.4161/oxim.3.4.12734.
249. Gambineri A, Pelusi C, Pasquali R. Testosterone levels in obese male patients with obstructive sleep apnea syndrome: relation to oxygen desaturation, body weight, fat distribution and the metabolic parameters. *J Endocrinol Invest*. 2003 Jun;26(6):493-8.
  250. Krysiak R, Gilowski W, Okopien B. The Effect of Metformin and Metformin-Testosterone Combination on Cardiometabolic Risk Factors in Men with Late-onset Hypogonadism and Impaired Glucose Tolerance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2015 Nov;123(10):608-13. doi: 10.1055/s-0035-1564070.
  251. Krysiak R, Gilowski W, Okopien B. The effect of testosterone on cardiovascular risk factors in men with type 2 diabetes and late-onset hypogonadism treated with metformin or glimepiride. *Pharmacol Rep*. 2016 Feb;68(1):75-9. doi: 10.1016/j.pharep.2015.06.003.
  252. Krysiak R, Gilowski W, Okopien B. The Effect of Testosterone and Fenofibrate, Administered Alone or in Combination, on Cardiometabolic Risk Factors in Men with Late-Onset Hypogonadism and Atherogenic Dyslipidemia. *Cardiovasc Ther*. 2015 Oct;33(5):270-4. doi: 10.1111/1755-5922.12139.
  253. 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. doi: 10.1210/jc.2002-020567
  254. Couillard C, Gagnon J, Bergeron J *et al*. Contribution of body fatness and adipose tissue distribution to the age variation in plasma steroid hormone concentrations in men: the HERITAGE Family Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Mar;85(3):1026-31. doi: 10.1210/jcem.85.3.6427
  255. Vermeulen A, Goemaere S, Kaufman JM. Testosterone, body composition and aging. *J Endocrinol Invest* 1999; 22(5 Suppl.): 110–116.
  256. Dhindsa S, Bhatia V, Dhindsa G *et al*. The Effects of Hypogonadism on Body Composition and Bone Mineral Density in Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care* 2007 Jul; 30(7): 1860-1861. <http://dx.doi.org/10.2337/dc07-0337>
  257. Armellini F, Zamboni M, Bosello O. Hormones and body composition in humans: clinical studies. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000 Jun;24 Suppl 2:S18-21.
  258. 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.
  259. 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*. 2000 Apr;24(4):485-91.
  260. Nielsen TL, Hagen C, Wraae K *et al*. Visceral and subcutaneous adipose tissue assessed by magnetic resonance imaging in relation to circulating androgens, sex hormone-binding globulin, and luteinizing hormone in young men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2696–2705.
  261. Baumgartner RN, Waters DL, Gallagher D, Morley JE, Garry PJ. Predictors of skeletal muscle mass in elderly men and women. *Mech Ageing Dev* 2010; 107: 123–136.



262. Szulc P, Duboeuf F, Marchand F, Delmas PD. Hormonal and lifestyle determinants of appendicular skeletal muscle mass in men: the MINOS study. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 496–503.
263. Yuki A, Otsuka R, Kozakai R *et al.* Relationship between low free testosterone levels and loss of muscle mass. *Sci Rep* 2013; 3: 1818.
264. Bhatia V, Chaudhuri A, Tomar R *et al.* Low testosterone and high C-reactive protein concentrations predict low hematocrit in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006 Oct;29(10):2289-94. doi: 10.2337/dc06-0637
265. Kapoor D, Clarke S, Stanworth R *et al.* The effect of testosterone replacement therapy on adipocytokines and C-reactive protein in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2007 May;156(5):595-602. doi: 10.1530/EJE-06-0737
266. Kupelian V, Chiu GR, Araujo AB, Williams RE *et al.* Association of sex hormones and C-reactive protein levels in men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010 Apr;72(4):527-33. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03713.x.
267. Sattar N, Forrest E, Preiss D. Non-alcoholic fatty liver disease. *The BMJ*. 2014;349:g4596. doi:10.1136/bmj.g4596.
268. Mody A, White D, Kanwal F, Garcia JM. Relevance of low testosterone to non-alcoholic fatty liver disease. *Cardiovasc Endocrinol*. 2015 Sep 1;4(3):83-89. doi: 10.1097/XCE.0000000000000057
269. Völzke H, Aumann N, Krebs A *et al.* Hepatic steatosis is associated with low serum testosterone and high serum DHEAS levels in men. *Int J Androl*. 2010 Feb;33(1):45-53. doi: 10.1111/j.1365-2605.2009.00953.x.
270. Kim S, Kwon H, Park J-H, *et al.* A low level of serum total testosterone is independently associated with nonalcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterology*. 2012;12:69. doi:10.1186/1471-230X-12-69.
271. Tian GX, Sun Y, Pang CJ *et al.* Oestradiol is a protective factor for non-alcoholic fatty liver disease in healthy men. *Obes Rev*. 2012 Apr;13(4):381-7. doi: 10.1111/j.1467-789X.2011.00978.x.
272. Verma S, Jensen D, Hart J, Mohanty SR. Predictive value of ALT levels for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Liver Int*. 2013 Oct;33(9):1398-405. doi: 10.1111/liv.12226.
273. Yeap BB. Testosterone and ill-health in aging men. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2009 Feb;5(2):113-21. doi: 10.1038/ncpendmet1050.
274. Feldman HA, Longcope C, Derby CA *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. doi: 10.1210/jcem.87.2.8201
275. Miner MM, Seftel AD. Testosterone and ageing: what have we learned since the Institute of Medicine report and what lies ahead? *Int J Clin Pract*. 2007 Apr;61(4):622-32. doi: 10.1111/j.1742-1241.2007.01317.x
276. Orwoll E, Lambert LC, Marshall LM *et al.* Testosterone and estradiol among older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Apr;91(4):1336-44. doi: 10.1210/jc.2005-1830



277. Yeap BB, Almeida OP, Hyde Z, Norman PE *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.* 2007 May;156(5):585-94. doi: 10.1530/EJE-06-0714
278. 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. doi: 10.1210/jcem.84.2.5495
279. Lowe, G., Bailey, G. and Krupski, T. (2013). The Use of Patient Reported Outcome Questionnaires in the Diagnosis of Androgen Deficiency. In: *Androgen Deficiency and Testosterone Replacement. Current Controversies and Strategies (1<sup>st</sup> ed).* WJG Hellstrom. Humana Press. Springer Science+Business Media.
280. 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. doi: 10.1016/j.maturitas.2005.07.004
281. Bernie AM, Scovell JM, Ramasamy R. Comparison of questionnaires used for screening and symptom identification in hypogonadal men. *Aging Male.* 2014 Dec;17(4):195-8. doi: 10.3109/13685538.2014.963041.
282. Tancredi A, Reginster JY, Schleich 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.* 2004 Sep;151(3):355-60.
283. Martínez-Jabaloyas JM, Queipo-Zaragoza A, Rodríguez-Navarro R *et al.* 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. doi: 10.1016/j.eururo.2007.05.021
284. Emmelot-Vonk MH, Verhaar HJ, Nakhai-Pour HR *et al.* 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. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03954.x.
285. T'Sjoen G, Goemaere S, De Meyere M & Kaufman JM. Perception of males' aging symptoms, health and well-being in elderly community-dwelling men is not related to circulating androgen levels. *Psychoneuroendocrinology* 2004. 29: 201–214
286. Miwa Y, Kaneda T, Yokoyama O. Correlation between the Aging Males' Symptoms Scale and sex steroids, gonadotropins, dehydroepiandrosterone sulfate, and growth hormone levels in ambulatory men. *J Sex Med.* 2006 Jul;3(4):723-6. doi: 10.1111/j.1743-6109.2006.00277.x
287. Kang JI, Ham BK, Oh MM, Kim JJ, Moon DG. Correlation between Serum Total Testosterone and the AMS and IIEF Questionnaires in Patients with Erectile Dysfunction with Testosterone Deficiency Syndrome. *Korean Journal of Urology.* 2011;52(6):416-420. doi:10.4111/kju.2011.52.6.416.
288. Park DS, Kim TB, Ku JH, *et al.* Correlation between Androgen Deficiency on the Aging Males Questionnaire and the Aging Males' Symptoms Scale and Their Relationship with Serum Testosterone. *Korean Journal of Urology.* 2008 Nov; 49(11): 1035-40. doi: 10.4111/kju.2008.49.11.1035

289. Mohamed O, Freundlich RE, Dakik HK, *et al.* The quantitative ADAM questionnaire: a new tool in quantifying the severity of hypogonadism. *International Journal of Impotence Research*. 2010;22(1):20-24. doi:10.1038/ijir.2009.35.
290. Ahn HS, Park CM, Lee SW. The clinical relevance of sex hormone levels and sexual activity in the ageing male. *BJU Int*. 2002 Apr;89(6):526-30.
291. Rhoden EL, Telöken C, Sogari PR, Souto CA. The relationship of serum testosterone to erectile function in normal aging men. *J Urol*. 2002 Apr;167(4):1745-8.
292. Basar MM, Aydin G, Mert HC, Keles I *et al.* Relationship between serum sex steroids and Aging Male Symptoms score and International Index of Erectile Function. *Urology*. 2005 Sep;66(3):597-601. doi: 10.1016/j.urology.2005.03.060
293. Tsujimura A, Matsumiya K, Matsuoka Y. Bioavailable testosterone with age and erectile dysfunction. *J Urol*. 2003 Dec;170(6 Pt 1):2345-7. doi: 10.1097/01.ju.0000089768.17091.c0
294. Brooke JC, Walter DJ, Kapoor D *et al.* Testosterone deficiency and severity of erectile dysfunction are independently associated with reduced quality of life in men with type 2 diabetes. *Andrology*. 2014 Mar;2(2):205-211. doi: 10.1111/j.2047-2927.2013.00177.x
295. Shahani S, Braga-Basaria M, Maggio M, Basaria S. Androgens and erythropoiesis: past and present. *J Endocrinol Invest*. 2009 Sep;32(8):704-16. doi: 10.1007/BF03345745.
296. Canguven O, Talib RA, El Ansari W *et al.* Testosterone therapy has positive effects on anthropometric measures, metabolic syndrome components (obesity, lipid profile, Diabetes Mellitus control), blood indices, liver enzymes, and prostate health indicators in elderly hypogonadal men. *Andrologia*. 2017 Mar 10. doi: 10.1111/and.12768.
297. Bhatia V, Chaudhuri A, Tomar R *et al.* Low testosterone and high C-reactive protein concentrations predict low hematocrit in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006 Oct;29(10):2289-94.



# RESUMEN



## **TESIS DOCTORAL:**

### **FACTORES PREDICTORES DE HIPOGONADISMO EN UNA POBLACIÓN DE VARONES OBESOS METABÓLICAMENTE SANOS**

#### **Introducción**

La obesidad es, por si misma, una causa conocida de hipogonadismo. En su fisiopatología la grasa abdominal tiene un papel principal, favoreciendo la aromatización de testosterona a estrógenos, la inflamación y la resistencia a la insulina, todos ellos factores que inhiben el eje gonadal a nivel central, perpetuando el déficit de testosterona que, a su vez, facilita el acúmulo de grasa abdominal. Multitud de estudios han observado una alta prevalencia de hipogonadismo en varones obesos. Sin embargo, en la mayoría de ellos había un alto porcentaje de pacientes con diabetes, que también se asocia a mayor presencia de hipogonadismo.

#### **Objetivos**

Determinar la prevalencia de hipogonadismo en varones jóvenes obesos, excluyendo el efecto de la diabetes, las diferencias entre pacientes con y sin hipogonadismo según se utilice como criterio diagnóstico la testosterona total o libre y la asociación de éstas con distintas variables clínicas, analíticas y de composición corporal.

#### **Pacientes y métodos**

Se analizaron 271 sujetos y se clasificaron en hipogonádicos o no hipogonádicos según criterio de testosterona total ( $\leq 3,5$  ng/ml) y libre ( $\leq 70$  pg/ml). Se midieron variables clínicas, antropométricas, hemograma, perfil bioquímico básico, perfil hormonal, composición corporal y calidad de vida y disfunción eréctil mediante cuestionarios validados.

#### **Resultados y conclusiones**

Observamos una alta prevalencia de hipogonadismo en nuestra población. Una elevada proporción de pacientes con hipogonadismo presentan alto grado de resistencia a la insulina tanto por criterio de testosterona total como libre, siendo significativamente superior a la de los no hipogonádicos. Los pacientes con hipogonadismo según criterio de testosterona total presentan significativamente mayor prevalencia de síndrome metabólico y factores asociados al mismo (como menor nivel de HDL-C) que los no hipogonádicos, hecho que no se observó

utilizando la testosterona libre como criterio de hipogonadismo, lo que sugiere una mayor sensibilidad de la testosterona total para detectar las alteraciones metabólicas en los varones jóvenes obesos sin diabetes. Por otro lado, los pacientes con hipogonadismo según criterio de testosterona libre presentaron, significativamente, menor calidad de vida y mayor clínica de disfunción eréctil que los no hipogonádicos, a diferencia de lo ocurrido al utilizar la testosterona total como criterio de hipogonadismo, por lo que la testosterona libre parece más específica a la hora de detectar peor calidad de vida y peor situación respecto a los síntomas de disfunción eréctil. Observamos en los pacientes hipogonádicos según ambos criterios mayor prevalencia de AOS. Tanto la testosterona total como la libre se asociaron de forma independiente e inversa con la cantidad de grasa visceral.

# ACTIVIDAD CIENTÍFICA



## COMUNICACIONES A CONGRESOS

### Póster:

*El hipogonadismo masculino asociado a obesidad es frecuente en el varón joven y se asocia al grado de obesidad y a la inflamación. Congreso SEEN 2016.*

*Hipogonadismo asociado a obesidad en varones jóvenes no diabéticos. Congreso SAEDYN 2017.*

*Prevalencia de Síndrome Metabólico y Factores de Riesgo Asociados en Varones Jóvenes Obesos sin Diabetes. Congreso SAEDYN 2017*

*Síndrome metabólico en varones jóvenes obesos sin diabetes. Análisis de factores de riesgo asociados. Congreso SEEDO 2017.*

### Comunicación oral:

*Prevalencia de hipogonadismo en varones jóvenes obesos no diabéticos y factores de riesgo asociados. Congreso SEEDO 2017.*

