



**DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO DEL  
ÁREA DE LA SALUD**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS  
SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

**PREVALENCIA DE HIPOGONADISMO CLÍNICO Y  
BIOQUÍMICO EN PACIENTES CON SÍNDROME  
METABÓLICO DE LA CONSULTA EXTERNA DEL  
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA DEL CENTRO MÉDICO  
NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE**

**TESIS DE SUBESPECIALIDAD  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO EN:**

**ENDOCRINOLOGÍA**

**PRESENTA:  
ÁNGEL RAMÓN GALLEGOS**

**ASESORES EXPERTOS:  
DRA. ALMA VERGARA LÓPEZ  
ENDOCRINÓLOGO**

**DR. MIGUEL ÁNGEL GUILLÉN GONZALEZ.  
ENDOCRINÓLOGO**

**ASESORES METODOLÓGICOS:  
DRA. ALMA VERGARA LÓPEZ.  
ENDOCRINÓLOGO**

**DRA. EVA RAMÓN GALLEGOS.  
QFB. DR. EN CIENCIAS**

**Numero de protocolo  
306.2012**

**DF. JULIO 2012**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Subdirector de Enseñanza en Investigación

Dra. Aura A. Erazo Valle Solís.

Jefe de servicio de Endocrinología

Dr. Miguel Angel Guillen Gonzalez

Profesor Titular del Curso

Dr. Miguel Ángel Guillén González

Investigador

Dr. Ángel Ramón Gallegos

Asesores

Dra. Alma Vergara López

Dr. Miguel Ángel Guillén González

## Índice

	4
1. Introducción	4
1.1. Epidemiología	5
1.2. Fisiopatología	8
1.3. Manifestaciones clínicas	8
1.4. Diagnóstico	9
1.5. Tratamiento	
2. Planteamiento del problema	10
3. Justificación	11
4. Hipótesis	12
5. Objetivos	13
6. Material y métodos	14
7. Análisis estadístico	15
8. Resultados	16
9. Discusión	23
10. Conclusiones	30
11. Bibliografía	31

## 1. INTRODUCCIÓN:

El síndrome metabólico (SM) ha recibido considerable atención en los últimos años debido a su asociación con patologías como insuficiencia cardiaca (IC), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), enfermedades cardiovasculares (ECV) y disfunción eréctil (DE).<sup>1</sup>

Definición:

El SM se define como un grupo de factores de riesgo para padecer ECV y/o DM2, que se presentan más a menudo asociados que de manera aislada. Estos factores consisten en: dislipidemia aterogénica definida como disminución de lipoproteínas de alta densidad de colesterol (c-HDL), incremento de lipoproteínas de baja densidad de colesterol (c-LDL) y triglicéridos (Tg), aumento de la presión arterial, glucosa plasmática de ayuno alterada (GPA) y obesidad. Durante las últimas décadas, se han propuesto un conjunto de criterios diagnósticos por diversas asociaciones, de entre las que destacan la emitida por la Organización Mundial de la Salud (WHO), Federación Internacional de Diabetes (IDF) y por el Tercer Informe del Grupo de Expertos sobre Detección, Evaluación y Tratamiento de Hipercolesterolemia en Adultos (ATP III) del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol (NCEP).<sup>2</sup>

En el año 2009, se realizó una reunión entre la IDF, AHA/NHLBI, Federación mundial del corazón (WHF), Sociedad Internacional de Aterosclerosis (IAS) y la Asociación Internacional para el Estudio de la Diabetes (IASO) con la finalidad de unificar los distintos criterios diagnósticos, concluyendo que la medición de la cintura abdominal no sería un componente obligatorio para la definición de síndrome metabólico pero sí podía seguir siendo una herramienta útil como examen preliminar. Así, en la medición de la cintura podrán utilizarse puntos de corte regional o nacional y para todos los demás criterios se establecieron puntos de corte únicos.<sup>2</sup>

### 1.1 *Epidemiología:*

La prevalencia de SM se incrementa en proporciones epidémicas no solo en Estado Unidos de América (EUA) sino también en países en desarrollo. Existe también cierta variabilidad en los reportes de la prevalencia entre los distintos estudios epidemiológicos debido a la heterogeneidad en los criterios diagnósticos utilizados, como ya se comentó previamente. Como se puede observar en la tabla 1, cuando a la misma cohorte de pacientes incluidos en el Estudio Nacional de Salud y Nutrición realizado en Estados Unidos de Norteamérica (NHANES), se aplicaron los distintos criterios diagnósticos, se pudo concluir que la prevalencia: a. fue similar cuando se utilizaron los criterios de la WHO y ATP III; b. fue mayor cuando se utilizaron los criterios de la IDF que con la ATP III y WHO.<sup>3</sup>

Tabla 1. Prevalencia de SM ajustada para edad aplicando los distintos criterios definitorios existentes.

	n	ATPIII 2001	ATPIII revised	WHO	IDF
NHANES 1988–1994 (21)	8814	23.7%			
NHANES 1988–1994 (22)	8608	23.9%		25.1%	
NHANES 1988–1994 (23, 63)	6436	24.1%	29.2%		
NHANES 1999–2002 (23, 63)	1677	27.0%	32.3%		
NHANES 1999–2002 (24, 54)	3601		34.6%		39.1%

De manera general, afecta a cerca del 24% de los adultos en la edades comprendidas entre 20 y 70 años.<sup>4</sup> Las estadísticas varían ampliamente en función del sexo, la edad y países.

### 1.2 Fisiopatología:

La molécula de insulina tiene características pleiotrópicas ya que ejerce diversos efectos como: captación celular de aminoácidos, proteólisis, síntesis de proteínas, lipólisis y liberación de triglicéridos en tejido adiposo, actividad de lipoproteinlipasa, captación de glucosa en músculo y tejido adiposo, síntesis de glucógeno en musculo e hígado y producción endógena de glucosa.

Los individuos pueden ser definidos como sensibles o resistentes a la insulina por la respuesta dada a una carga de glucosa oral o intravenosa. El fenotipo del individuo sensible a la insulina incluye peso normal, sin obesidad abdominal o visceral, con actividad física moderada y que tiene una dieta baja en grasas saturadas. De manera contraria, los individuos con resistencia a la insulina presentan un metabolismo de la glucosa anormal, con niveles elevados en ayuno o reducción en la acción de la insulina posterior a la administración de insulina (clamp euglucémico) con disminución del aclaramiento de glucosa mediado por insulina o reducción en la supresión de producción de glucosa. Muestran un fenotipo asociado a sobrepeso u obeso, sedentario y que consume una dieta elevada en ácidos grasos saturados.

A pesar de ser poco claro el mecanismo fisiopatológico causante del síndrome metabólico, se ha considerado a la obesidad central y la resistencia a la insulina como los principales mecanismos responsables del mismo.

De acuerdo a diversos estudios, se ha demostrado que la presencia de SM duplica la posibilidad de presentar ECV y quintuplica la incidencia de DM2.

Existen otras condiciones asociadas al SM como son: hígado graso no alcohólico, síndrome de ovarios poliquísticos, lipodistrofia, enfermedad microvascular, apnea obstructiva del sueño e hipogonadismo.

En cuanto al hipogonadismo, este puede definirse como un síndrome clínico caracterizado por una insuficiencia del testículo para producir niveles adecuados de testosterona y producción normal de espermatozoides debido a una alteración en uno o más niveles del eje hipotálamo-hipofisio-gonadal.

Dentro del contexto del SM, se presenta debido a que la RI y la hiperinsulinemia causan alteraciones en la regulación de la función sexual por reducción de los niveles de testosterona total (TT) y testosterona libre (FT). Por otro

lado, la obesidad causa disminución de los niveles circulantes de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), disminución de niveles hormona luteinizante (LH) y amplitud de los pulsos de secreción de la misma. Por lo anterior expuesto, el hipogonadismo puede ser considerado como una de las múltiples consecuencias del sobrepeso y obesidad. Por otro lado, niveles bajos de testosterona condicionan acumulación de exceso de grasa estableciendo un círculo vicioso (Fig 1).

El conocimiento de la molécula responsable de este círculo vicioso aun no es completamente esclarecido, las candidatas en este sentido son: leptina, insulina, estrógenos (por aromatización periférica), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y otras adiponectinas.<sup>5</sup>

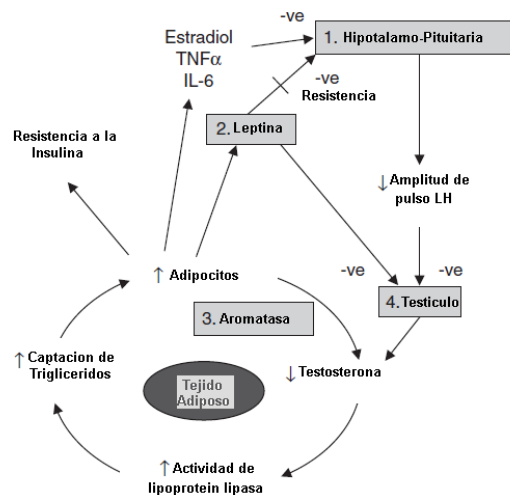


Figura 1. Ciclo Obesidad-Hipogonadismo-citocina: El incremento en obesidad abdominal produce un incremento en la actividad de la enzima aromatasa, presente en tejido adiposo, la cual convierte la testosterona a estrógeno. El descenso resultante de testosterona incrementa la actividad de la enzima lipoproteinlipasa y la captación de triglicéridos condicionando mayor incremento en la obesidad y resistencia a la insulina. Esto a su vez causa deficiencia de andrógenos y mayor depósito de grasa visceral. Además, los niveles de testosterona también descienden como resultado de la resistencia a leptina que se presenta en la obesidad a nivel del eje hipotálamo-hipófisis y por el efecto inhibitorio de esta sobre el eje testicular. La adiponectinas proinflamatorias como TNF- $\alpha$  e interleucina-6 podrían inhibir el eje hipofisario, resultando en niveles bajos de testosterona.<sup>7</sup>

Lo anterior puede corroborarse debido a que la pérdida de peso secundaria a modificaciones en estilo de vida mejora el perfil cardiovascular, la función sexual e incrementan los niveles de testosterona circulante. La terapia de reemplazo hormonal con testosterona en pacientes hipogonádicos mejora el perfil de lípidos y condiciona una reducción en la cantidad de grasa corporal.

La asociación entre SM e hipogonadismo ha tomado mayor interés en los últimos años, ya que de acuerdo a lo observado en una serie de 1491 pacientes se pudo concluir que la prevalencia de hipogonadismo podría estar directamente relacionada con el número de componentes del síndrome metabólico presentes (Fig

2); y de todos ellos, la hipertrigliceridemia y obesidad abdominal serían los determinantes más importantes para la presencia del mismo (fig 3).

De acuerdo a un estudio epidemiológico realizado en una población de 1896 pacientes de edad media y portadores de SM, los niveles de TT, FT y SHBG fueron 19%, 11% y 18% más bajos (respectivamente) cuando se compararon con pacientes sanos. El Estudio familiar Quebec demostró que los pacientes con niveles más altos de testosterona tuvieron menor riesgo para desarrollar 3 o más características del SM.

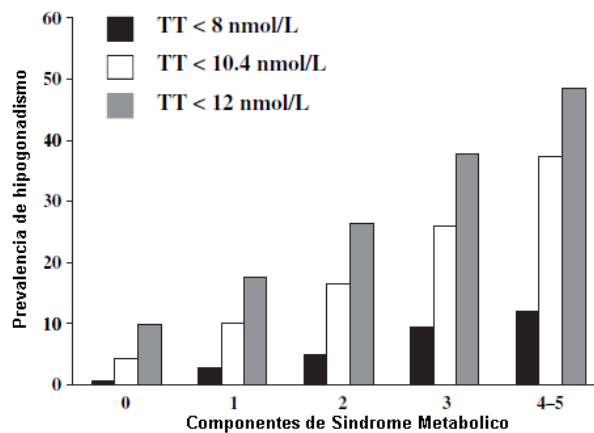


Figura 2. Prevalencia de hipogonadismo de acuerdo a distintos niveles de testosterona en función del número de componentes del SM.

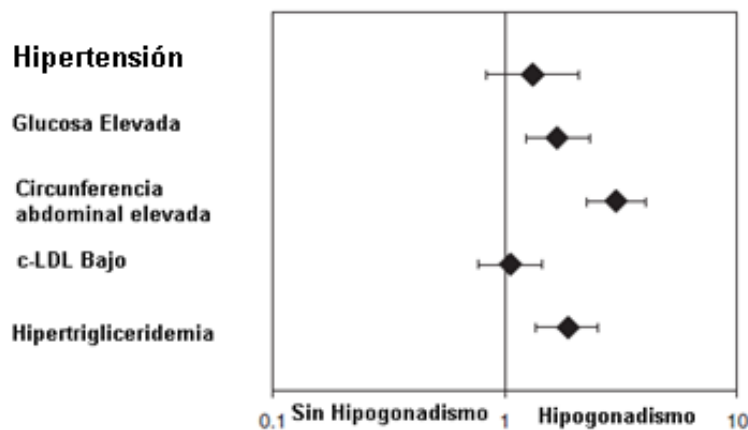


Figura 3. Pacientes con hipogonadismo con razón de momios (95% IC) documentada mediante un análisis de regresión lineal considerando a los componentes del SI como predictores putativos en una serie consecutiva de 1491 pacientes.

El hipogonadismo consecuentemente se asocia a disfunción eréctil, esta se presenta principalmente por alteración en el flujo sanguíneo peneano. En este sentido, la insulina juega un papel importante debido a que puede tener 2 efectos, uno vasodilatador y otro vasoconstrictor, así en sujetos sanos y sin RI, ejerce un efecto predominantemente vasodilatador debido a que induce la producción de óxido nítrico incrementando la distensibilidad arterial; en cambio en pacientes con RI, la insulina ejerce un efecto vasoconstrictor condicionado por la producción de endotelina-1. Otro



hecho que se suma a la fisiopatología es que la RI se asocia a estados de aterosclerosis, presentándose por consiguiente la formación de placas ateromatosas que interfieren con el flujo sanguíneo.

### 1.3 Cuadro clínico:

El cuadro clínico presente en SM dependerá directamente del grado de expresión clínica de cada uno de los componentes del mismo. Esto es, por ejemplo, si la hipertensión arterial es predominante y esta descontrolada, el paciente podrá referir cefalea, acufenos, mareo, fosfenos.

En cuanto a los síntomas de hipogonadismo, esto pueden incluir: disminución de masa y fuerza muscular, incremento de grasa abdominal, disminución de la función y deseo sexual, del estado de ánimo y presencia de fatiga.<sup>8</sup> Puede haber oligo o azoospermia, bochornos, diaforesis, ginecomastia, pérdida de vello púbico y axilar, disminución en frecuencia de afeitado entre otros.

### 1.4 Diagnóstico:

Se requieren 3 de los siguientes criterios para el diagnóstico clínico del síndrome metabólico:

- Niveles elevados de triglicéridos > 150 mg/dl.
- Niveles bajos de c-HDL < 50 mg/dl para mujeres y <40 mg/dl para hombres.
- Niveles elevados de presión arterial: > 130 mmHg para tensión arterial sistólica y > 85 mmHg para diastólica.
- Glucosa en ayuno elevada >100 mg/dl.
- Aumento de la circunferencia de cintura (PA) de acuerdo a datos poblaciones y regionales específicos.

<b>Población</b>	<b>Hombre</b>	<b>Mujer</b>
Europea, Mediterráneo, Este Medio y África Subsahariana	>94 cm	>80 cm
Asia (incluyendo Japoneses), América Central y del Sur	>90 cm	>80 cm

Para realizar el diagnóstico de hipogonadismo bioquímico, existen diversos valores propuestos, por ejemplo, las guías clínicas sobre la terapia con testosterona en adultos con síndrome de deficiencia androgénica (ES) propone un nivel de TT menor de 10.4 nmol/L (300 ng/dL) como valor de corte diagnóstico para cualquier edad.<sup>6</sup> En el estudio de envejecimiento masculino de Massachusetts (MASS) se proponen umbrales específicos para cada edad, considerando como niveles bajos cuando la TT se encontrara con una desviación estándar <2.5 del promedio en individuos sanos, esto es < 8.7 nmol/L (< 251 ng/dl) para individuos entre 40 a 49 años, 7.5 nmol/L (< 216 ng/dl) para las edades entre 50 a 59; 6.8 nmol/L (<196 ng/dl) de 60 a 69 años, and 5.4 nmol/L (< 156 ng/dl) para edades entre 70 a 79 años<sup>9</sup>.

En cuanto al diagnóstico de hipogonadismo clínico, este puede realizarse mediante la aplicación del cuestionario de deficiencia de andrógenos en hombres mayores (ADAM, Androgen Deficiency in the Aging Male) que consiste en 10 preguntas que exploran datos que se relacionan con la deficiencia de andrógenos; este

cuestionario se divide en tres partes que valoran el nivel de energía, el estado de ánimo y la función sexual. Se considera positivo si el sujeto da una respuesta afirmativa a cualquiera de las preguntas acerca de los trastornos de la función sexual o por lo menos a tres de cualquiera de las otras preguntas. Este cuestionario se diseñó en 1999, en la Universidad de St. Louis Missouri; tiene una sensibilidad 88% y una especificidad del 60% y solamente debe emplearse en presencia de niveles bajos de testosterona total<sup>10</sup>.

### 1.5 *Tratamiento:*

El tratamiento actual del SM está enfocado modificar cada uno de sus componentes. Algunas medidas impactarán de manera variable en uno o más componente como por ejemplo, al modificar la dieta, esta condicionará pérdida de peso acompañada de una reducción del tejido adiposo con la consecuente disminución de la presión arterial y RI.

En cuanto al tratamiento del hipogonadismo presente en pacientes con SM, se ha visto que la terapia de reemplazo hormonal con testosterona (TRT) puede mejorar la masa muscular y disminuir la cantidad de grasa abdominal, mejorando algunos síntomas asociados a SM y DM2; hasta el momento, existen 4 estudios aleatorizados, placebo controlado, y un meta análisis que coinciden en estos hallazgos<sup>7</sup>.

De acuerdo al Registro Testim® en EUA, se demostró que el uso de testosterona en pacientes con hipogonadismo y SM produjo mejoría en los niveles de glucemia en ayuno, circunferencia abdominal y presión arterial en comparación con pacientes hipogonádicos sin síndrome metabólico.<sup>7</sup>

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El síndrome metabólico (SM) recientemente se ha asociado a hipogonadismo (H). La evidencia actual sugiere que el descenso de andrógenos se asocia a resistencia a la insulina (RI), obesidad abdominal y diabetes mellitus tipo 2 (DM2), y que la terapia con testosterona (T) en pacientes diabéticos obesos ha mejorado significativamente los niveles de glucosa plasmáticos. La prevalencia de SM en México es del 28.5% en hombres y 25.2% en mujeres en el rango de edades comprendido de los 20 a 69 años de edad. Sin embargo, aun no está establecida la prevalencia de hipogonadismo en pacientes mexicanos con SM, por lo que surge la siguiente pregunta: ¿Cual es la prevalencia de hipogonadismo clínico y bioquímico en pacientes mexicanos con SM del CMN 20 de Noviembre?

### **3. JUSTIFICACIÓN**

El SM ha recibido considerable atención en los últimos años debido a su asociación con estados fisiopatológicos como insuficiencia cardíaca (IC), DM2 y disfunción eréctil (DE). La prevalencia de SM en México es del 28.5% en hombres y 25.2% en mujeres en el rango de edades comprendido de los 20 a 69 años de edad. Sin embargo, aun no está establecida la prevalencia de hipogonadismo en pacientes mexicanos con SM. Esto último es importante dado que la terapia de reemplazo hormonal ofrece beneficios en los distintos componentes del SM debido se ha considerado que la fisiopatología de estas 2 entidades es bidireccional. Si conociéramos la prevalencia del hipogonadismo en SM podríamos proponer la búsqueda intencionada estandarizada del mismo en todos los pacientes con diagnóstico reciente o tardío de SM e iniciar tratamiento sustitutivo según se requiera.

#### **4. HIPÓTESIS**

La prevalencia de hipogonadismo clínico y bioquímico en pacientes mexicanos con SM será del 30% aproximadamente, si bien es cierto que no hay precedentes en estudios de esta índole, basamos esta proyección en el estudio mexicano en pacientes con DM2, realizado en el CMN 20 de Noviembre donde se reporta una prevalencia del 29.4% de hipogonadismo; ya en reportes internacionales, la prevalencia alcanza cifras más elevadas, llegando incluso hasta el 43%.<sup>7</sup>

## 5. OBJETIVOS

### *General:*

Determinar la prevalencia de hipogonadismo clínico y bioquímico en pacientes portadores de SM de la Consulta Externa del Servicio de Endocrinología del CMN 20 de Noviembre.

### *Específicos:*

-Determinar la prevalencia de hipogonadismo clínico en pacientes con SM de la Consulta Externa del Servicio de Endocrinología del CMN 20 de Noviembre.

-Determinar la prevalencia de hipogonadismo bioquímico en pacientes con SM de la Consulta Externa del Servicio de Endocrinología del CMN 20 de Noviembre.

-Determinar la correlación entre el hipogonadismo clínico y el bioquímico de pacientes con SM de la Consulta Externa del Servicio de Endocrinología del CMN 20 de Noviembre.

## 6. MATERIAL Y MÉTODOS

Fueron estudiados todos los pacientes mayores de 18 años de edad que cumplieran con los criterios bioquímicos y clínicos de diagnóstico para SM de acuerdo IDF, AHA/NHLBI, WHF, IAS, IASO, se excluyeron aquellos pacientes con SM pero que presentaran alguna otra enfermedad clínica o hubieran recibido tratamiento quirúrgico/médico que condicionara hipogonadismo clínico y bioquímico, por ejemplo: antecedente de cirugía de hipófisis; tumoración hipofisaria o hipotalámica presente; hipopituitarismo o panhipopituitarismo independiente de la etiología; orquiectomía unilateral o bilateral por antecedente neoplásico, traumático o de alguna otra índole; antecedente de radiación o radioterapia en pelvis; se encontrara con terapia de reemplazo hormonal con testosterona, antecedente de criptorquidia con tratamiento correctivo tardío; los pacientes fueron ampliamente informados del objetivo del estudio y tuvieron que otorgar su consentimiento por escrito.

Se consideró como hipogonadismo bioquímico cuando se documentó la presencia de niveles bajos de testosterona de acuerdo a la edad. Todos los pacientes contestaron el cuestionario ADAM y la información obtenida se mantuvo de manera confidencial, se consideró hipogonadismo clínico cuando las preguntas 1 y 7 fueron contestadas de manera afirmativa y negativa respectivamente, o afirmativa en al menos tres de las ocho preguntas restantes.

En periodo de ayuno y a las 7 am se extrajo una muestra de sangre venosa en la cual se midió el nivel de testosterona total mediante el método de quimioluminiscencia inmunométrica y reportado en nmol/L. LH y FSH fueron medidas por método de quimioluminiscencia inmunométrica y reportada en UI/L. La hemoglobina glucosilada (HbA1c) fue medida por cromatografía líquida de alta resolución y reportada como porcentaje. El c-LDL, c-HDL, Tg y CT fueron medidos por espectrofotometría (Beckman-Coulter), Synchron Cx4 Clinical System y reportado en mg/dL.

Durante la entrevista se determinó la TA (mm/Hg), PA (cm), peso (kg), estatura (m) y se calculó índice de masa corporal mediante la fórmula  $IMC = \text{peso (kg)} / \text{talla}^2$  (m), para determinar el índice de resistencia a la insulina por el modelo homeostático se utilizó la fórmula HOMA-IR:  $\text{glucosa sérica (mg/dl)} \times \text{insulina (UI/L)} / 405$ . Todos los datos se registraron en la hoja de recolección especialmente diseñada para la realización del estudio.

## 7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El estudio realizado fue de tipo transversal, abierto, observacional y descriptivo que se llevó a cabo en el área de consulta externa perteneciente al servicio de Endocrinología ubicada en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE.

Se empleó una muestra por conveniencia que incluyera a todos los pacientes que cumplieron con los criterios, esto durante el periodo de Febrero a Junio de 2012.

Los datos fueron analizados utilizando el paquete estadístico SPSS versión 20. Se calcularon frecuencias relativas, medidas de tendencia central y de dispersión para las diversas variables, los valores fueron expresados como porcentaje de cada grupo o como media  $\pm$  desviación estándar.

Se establecieron correlaciones de TT con las demás variables mediante la prueba de Pearson (variables paramétricas) y con prueba de Spearman (variables no paramétricas) se realizó la correlación de la prueba ADAM-s y ADAM-energía/ánimo con las demás variables. Se realizaron tablas de contingencia y mediante la aplicación de Chi cuadrada se determinó la dependencia entre TT y las demás variables, subclasificando las mismas. Se utilizó Anova Bifactorial para el análisis de más de una variable. Se utilizó Anova Unifactorial y Student-Newman-Keuls como prueba Post Hoc (o de comparación de medias), Kruskall-Wallis y como prueba PostHoc el método de Dunn (o de comparación de medianas) para determinar la diferencia entre los grupos. Se consideró estadísticamente significativa una  $P \leq 0.05$ .



## 8. RESULTADOS

Con el objetivo de identificar la frecuencia de pacientes portadores de SM que presentaran tanto hipogonadismo clínico y bioquímico así como el reconocimiento de las variables que pudieran influir en dicha situación se estudió una muestra de 40 pacientes de sexo masculino con características basales medias de: edad de 47 años, peso 130 kg, IMC 44.1, HOMA 7.5, PA 129.7 cm y TT de 9.9 nmol/L. Las características clínicas y bioquímicas se encuentran en la tabla 2. El número de individuos con hipogonadismo y sin este, fue de 35 y 5 respectivamente (figura 4).

**Tabla 2.** Características basales de los sujetos.

Parámetro	Valor (media±SD)	Intervalo
Edad (años)	47 ± 14.8	18 - 71
Peso (Kg)	130.6 ± 38.2	64 - 183
IMC (Kg/cm <sup>2</sup> )	44.1 ± 11.7	25.7 - 62
HbA1c (%)	5.9 ± 0.27	5.2 - 6.3
HOMA-IR	7.5 ± 4.1	3 - 20
PA (cm)	129.7 ± 19.8	95 - 160
HDL (mg/dL)	43.7 ± 9.2	19 - 61
LDL (mg/dL)	106.6 ± 26.5	56.4 - 153
TG (mg/dL)	149.8 ± 72.03	64 - 423
GLUC (mg/dL)	100.7 ± 13.05	68 - 120
FSH (UI/L)	4.8 ± 2.8	1.37 - 13.9
LH (UI/L)	3.5 ± 1.23	1.47 - 7.4
TT (nmol/L)	9.9 ± 4.3	0.97 - 20.6
ADAM-sexual*	1	0 - 2
ADAMS Energía/ánimo*	4	0 - 8

\*Mediana

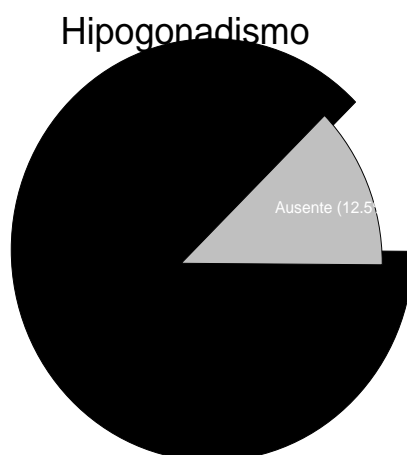


Figura 4. Frecuencia de individuos con hipogonadismo y sin el mismo.

**Tabla 3. Características basales de la muestra dividida por grupos.**

Variables	Grupo			Valor de p
	Sin Hipogonadismo (n=5)	Hipo/clínico n=24	Hipo/Bioquímico n=11	
<b>Edad</b>	*35.8±8.1	*51.87±11.6	41.45±19.21	*0.018
<b>Peso</b>	122.4±27.4	125.8±38.4	144.8±41.94	0.354
<b>IMC</b>	38.1±4.4	42.8±11.4	49.7±13.6	0.121
<b>HbA1c</b>	6.0±0.14	*6.08±0.19	*5.7±0.34	*0.002
<b>HOMA-IR</b>	*5,12±1.7	*8,79±4.6	5,7±2.5	*0.041
<b>PA</b>	124.6±19.2	129.87±20.4	131.5±19.9	0.815
<b>Tg</b>	121.6±60.6	159.5±84.5	141.3±40.7	0.520
<b>Glucosa</b>	93,6±18,7	103,3±10,7	98,2±14,4	0.251
<b>FSH</b>	4.26±1.84	5.4±3.27	3.7±1.4	0.252
<b>LH</b>	3.35±0.87	3.58±1.17	3.27±1.56	0.778
<b>TT</b>	*11,72±2,93	‡11,53±4,07	‡*5,59±2	‡*<0,001
<b>ADAM-Sexual</b>	*0.0	1.0	*2.0	*0.002
<b>ADAM Energía/ánimo</b>	‡*1.0	‡4.5	*6.0	‡*0.004

\* Diferencia significativa entre 2 grupos

‡ Diferencia significativa entre 2 grupos

### **Frecuencia de pacientes con hipogonadismo clínico**

Se identificaron 24 pacientes con hipogonadismo clínico (60%). De los pacientes afectados, 4 (10 %) sólo refirieron síntomas relacionados a la función sexual, 7 (17.5 %)

presentaron síntomas relacionados a cambios en estado de ánimo y energía, 13 (32.5 %) comentaron síntomas relacionados con las tres características (figura 4, 5 y 8).

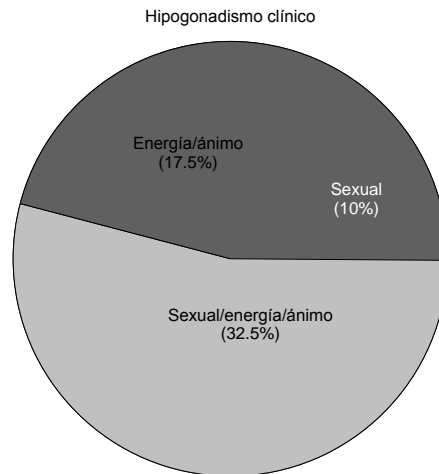


Figura 5. Frecuencia de pacientes con hipogonadismo clínico y características del mismo.

#### **Frecuencia de pacientes con hipogonadismo bioquímico**

De acuerdo a los niveles de testosterona para edad y sexo, se identificaron a 11 pacientes (27.5%) con hipogonadismo bioquímico y 29 pacientes (72.5%) sin el mismo (figura 6 y 8).

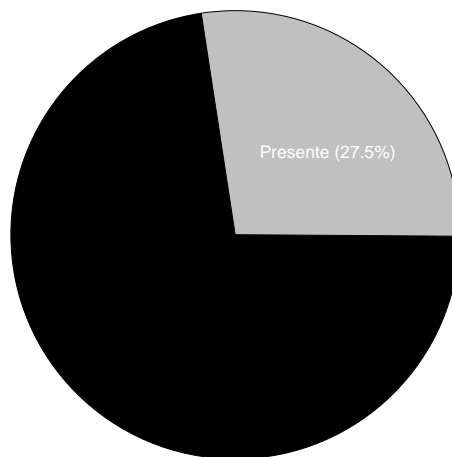


Figura 6. Frecuencia de pacientes con hipogonadismo bioquímico.

#### **Frecuencia de pacientes con hipogonadismo clínico y bioquímico**

En esta sección, se describen a los 11 pacientes que presentaron tanto niveles bajos de testosterona sérica además de cuestionario ADAM positivo para hipogonadismo clínico. Del ellos, solo 1 (2.5%) refería síntomas asociados a la función sexual; 2 (5%) tenían síntomas relacionados al estado de ánimo y energía; 8 (20%) refirieron todos los síntomas (figura 7 y 8).

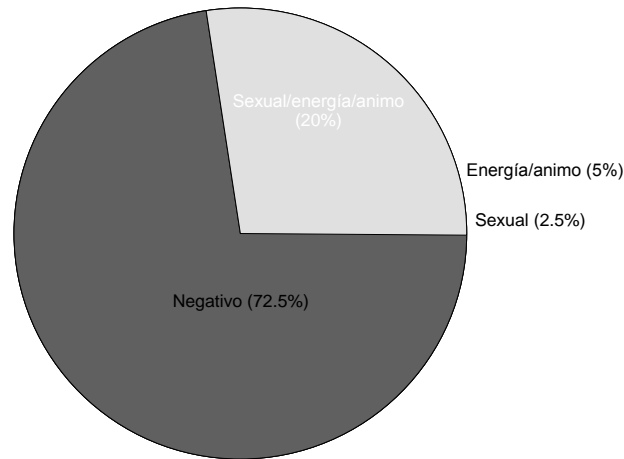


Figura 7. Frecuencia de pacientes con hipogonadismo clínico y bioquímico.

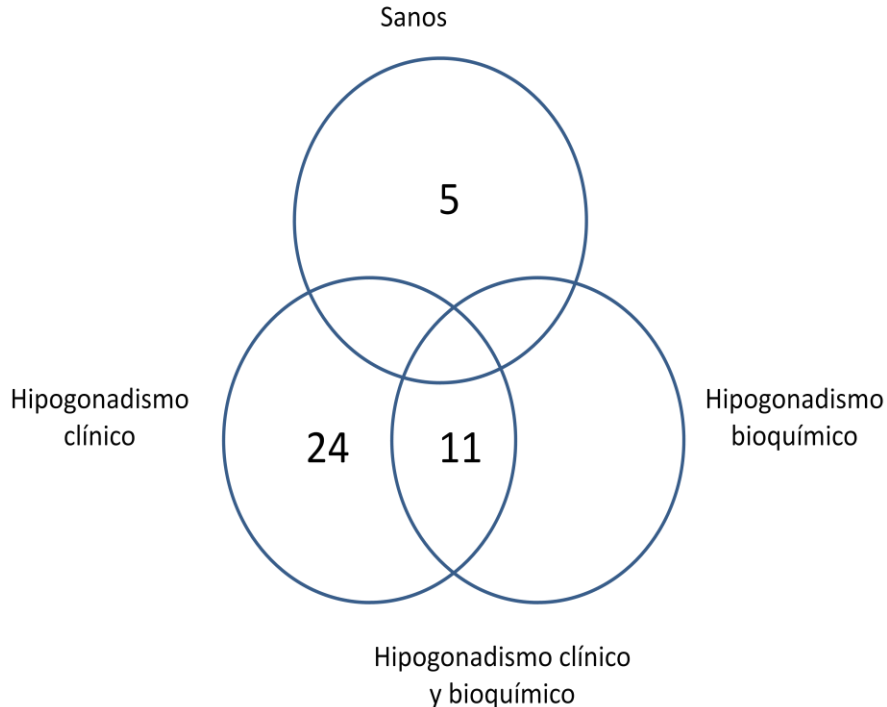


Figura 8. Diagrama de Venn de las frecuencias de diagnóstico.

***Análisis de la correlación de la testosterona total y las variables HbA1C, IMC, HOMA, PA en pacientes con hipogonadismo clínico.***

Se encontró un comportamiento directamente proporcional entre el peso y HbA1c ( $r=0.496$ ,  $p=0.0137$ ), HOMA ( $r=0.742$ ,  $p=0.0000331$ ), PA ( $r=0.836$ ,  $p=3,75E^{-8}$ ) e IMC ( $r=0.957$ ,  $p=2.75E^{-13}$ ) e inversamente proporcional entre el peso y FSH ( $r=-0.401$ ,  $p=0.05$ ).

Se encontró un comportamiento directamente proporcional entre el IMC y HbA1c ( $r=0.511$ ,  $p=0.0107$ ), HOMA ( $r=0.754$ ,  $p=0.0000212$ ), PA ( $r=0.834$ ,  $p=0.000000419$ ); e inversamente proporcional con FSH ( $r=-0.39$ ,  $p=0.05$ ).

La correlación entre HOMA y PA fue directamente proporcional ( $r=0.497$ ,  $p=0.0134$ ). LH con TT fue directamente proporcional ( $r=0.552$ ,  $p=0.0265$ ).

La correlación entre el puntaje del cuestionario ADAM en relación a síntomas relacionados a la función sexual se correlacionó de manera inversa con el peso ( $r=-0.418$ ,  $p=0.0417$ ) y HOMA ( $r=-0.663$ ,  $p=0.0$ ).

***Análisis de la correlación de la testosterona total y las variables HbA1C, IMC, HOMA, PA, Tg, FSH y LH en pacientes con hipogonadismo bioquímico.***

Se obtuvo una correlación directa entre el peso el IMC ( $r=0.939$ ,  $p=0.0000189$ ), PA ( $r=0.804$ ,  $p=0.00285$ ) e inversa para Tg ( $r=-0.823$ ,  $p=0.00186$ ). Entre el IMC y PA ( $r=0.889$ ,  $p=0.000251$ ) se correlacionan de manera directa pero con Tg ( $r=-0.849$ ,  $p=0.000954$ ) es inversamente proporcional.

El HOMA contra PA es directamente proporcional por  $r=0.668$   $p=0.0247$ . PA contra TG es inversamente proporcional ( $r=-0.742$ ,  $p=0.00898$ )

La correlación entre FSH y LH ( $r=0.59$ ,  $p=0.05$ ) es directamente proporcional, el HOMA con TT es inversamente proporcional con una  $r=-0.67$  y  $p=0.024$  (figura 9).

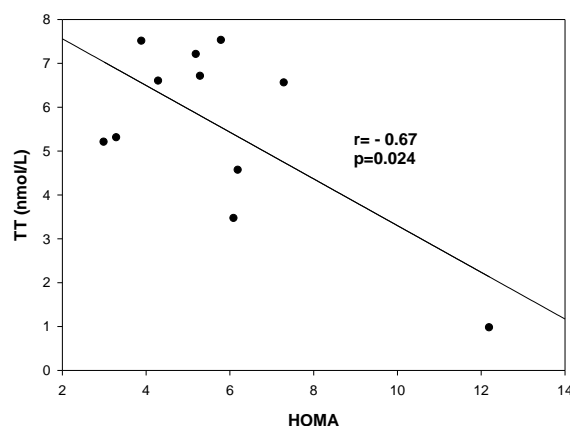


Figura 9. Correlación entre HOMA y TT.

El HOMA y PA contra ADAMS-sexual se relacionan inversamente proporcional con valores de  $r=-0.671$ ,  $p=0.0209$  y  $r=-0.635$ ,  $p=0.0321$  respectivamente.

FSH contra ADAM-sexual es directamente proporcional con  $r= 0.671$  y  $p= 0.0209$ .

FSH y LH contra ADAMS energía/ánimo es  $r= 0.656$ ,  $p= 0.0261$  y  $r=0.592$   $p 0.05$  respectivamente.

***Análisis de la correlación de la testosterona total y las variables HbA1C, IMC, HOMA, PA, Tg, FSH y LH en pacientes sin hipogonadismo .***

En este grupo las variables se correlacionaron de la siguiente manera: directamente proporcional fue peso contra PA ( $r=0.986$ ,  $p=0.00188$ ); inversamente proporcional fue el peso contra FSH ( $r=-0.883$ ,  $p=0.047$ ) y cintura con FSH  $r= -0.864$  y  $p= 0.05$

El IMC contra HbA1c se correlacionó directamente ya que se obtuvo una  $r=0.925$ ,  $p=0.0242$  así como cuando se comparó la HbA1c contra PA ( $r=0.876$   $p=0.05$ ). La comparación entre LH y TT fue inversamente proporcional con  $r= -0.929$  y  $p= 0.0226$

Tabla 4.

Relación de Variables	Grupos		
	Sin hipogonadismo	Hipo/Clínico	Hipo/Bioquímico
Peso vs PA	D	D	D
Peso vs IMC	NS	D	D
Peso vs HOMA	NS	D	NS
Peso vs FSH	INV	INV	NS
Peso vs Tg	NS	NS	INV
IMC vs PA	D	D	D
IMC vs HbA1c	D	D	NS
IMC vs HOMA	NS	D	NS
IMC vs Tg	NS	NS	INV
HbA1c vs PA	D	NS	NS
HOMA Vs PA	NS	D	D
PA vs Tg	NS	NS	INV
FSH vs LH	NS	NS	D
TT vs HOMA	NS	NS	INV
LH vs TT	INV	D	NS
Peso vs ADAMS-s	NS	INV	NS
HOMA vs ADAMS-s	NS	INV	INV
PA vs ADAMS-s	NS	NS	INV
FSH vs ADAMS-s	NS	NS	D
FSH vs ADAMS-energía/ánimo	NS	NS	D
LH vs ADAMS energía/ánimo	NS	NS	D

**D:** Directamente proporcional ( $p<0.05$ )

**INV:** Inversamente proporcional ( $p<0.05$ )

**NS:** No significativa

**Análisis de la dependencia de la testosterona total con las diferentes variables bajo criterios de clasificación.**

Con la finalidad de encontrar si la testosterona es dependiente de las otras variables, se realizaron tablas de contingencia utilizando criterios de clasificación para las variables involucradas. Por esto se clasificó a la testosterona como normal o baja (de acuerdo a la edad como ya se mencionó) y las demás variables se subclasificaron en niveles de acuerdo al interés médico.

Posterior al análisis de Chi cuadrada, sólo se encontró dependencia significativa ( $p= 0.008$ ) de la TT con respecto a la HbA1c como se muestra en la tabla 3.

Tabla 3. Tabla de contingencia para determinar la dependencia entre la testosterona y la HbA1c.

Variable	TT Baja	TT Normal	
HbA1c 5.2 - 5.6	2	0	
HbA1c 5.7 - 5.9	6	8	
HbA1c 6.0 - 6.3	3	21	
<b>Total</b>	<b>11</b>	<b>29</b>	<b>n=40</b>

La distribución de pacientes afectados por hipogonadismo bioquímico es mayor en grupo con rangos de HbA1c que van de 5.7 a 5.9% como se muestra en la figura 10.

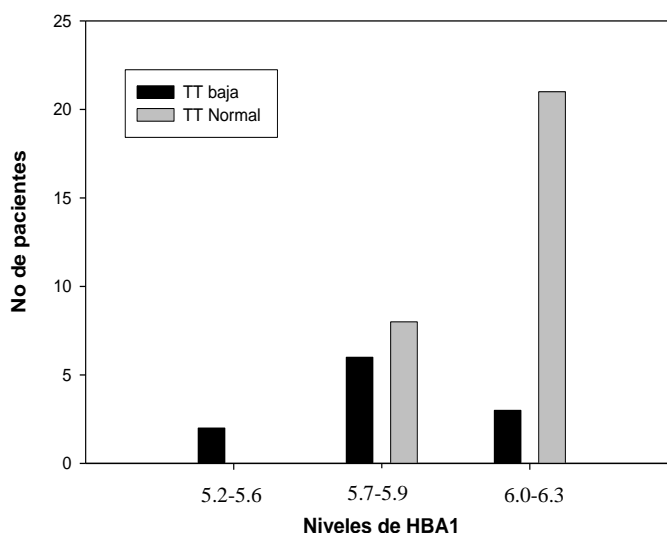


Figura 10. Frecuencia de pacientes con testosterona normal y baja de acuerdo a los niveles de HbA1c.

## 9. Discusión:

Andrógenos juegan un papel importante no solo en la diferenciación sexual y desarrollo sino también en la regulación del metabolismo de la glucosa, proteínas, lípidos y algunos factores inflamatorios, todos estos podrían tener gran influencia en la sensibilidad a la insulina.

Es bien conocido que la reducción de los niveles de TT a mediana edad podrían contribuir a la obesidad abdominal, incremento en la resistencia a la insulina y diabetes mellitus. En 6 estudios prospectivos sea sugerido que la reducción de TT predice un incremento en la incidencia de DM2, a pesar de que se ha establecido la relación inversa entre niveles de testosterona y sensibilidad a la insulina en el adulto, aun se desconoce el mecanismo causal.

El estudio realizado demostró que el 11% de los pacientes estudiados presentaron hipogonadismo clínico y bioquímico, esta prevalencia es muy similar al 10-12% reportado por Morley et al en 1997 y Araujo en 2004.

En cuanto a la utilidad del cuestionario ADAM para la detección de hipogonadismo, el 87.5% de los pacientes reportaron síntomas sin embargo solo el 27.5% realmente tenía hipogonadismo bioquímico, esto puede explicarse debido a que la especificidad de la prueba reportada por Morley E. Jonh et al en el 2000 fue de 60% y la sensibilidad de 88%, incluso Martinez-Jabaloyas et al reportaron niveles más bajos para sensibilidad y especificidad (84 y 36.6%). Por lo anterior estamos de acuerdo en recomendar el uso del cuestionario solo en individuos con niveles bajos de testosterona.

De acuerdo a André T Guay en 2008, la resistencia a la insulina se relacionan de manera inversa con los niveles de testosterona, dicha situación se corroboró en nuestro estudio debido a que la asociación obtenida entre TT y HOMA fue inversa. Sin embargo, a diferencia de Nawras Makhsida, Jay Shah, Hsin-Chih Yeh,<sup>1</sup> Chii-Jye Wang por citar algunos autores, no obtuvimos una asociación significativamente estadística entre niveles de TT y PA o IMC, quizá esto obedezca a la cantidad de la muestra utilizada.

André T Guay MD en 2008 comenta en su artículo que el PA podría ser mejor predictor de los niveles de TT que el IMC. La obesidad puede ser responsable de la producción de citocinas inflamatorias las cuales inhibirán la producción de gonadotrofinas y la aromatización periférica de TT a estradiol, ambos factores condicionaran disminución de niveles de TT. Además se ha hipotetizado que los niveles elevados de Leptina pueden interferir con la LH/hCG para la producción de andrógenos. En nuestra muestra, el comportamiento fue diferente, ya que la asociación encontrada entre las gonadotrofinas y el puntaje del cuestionario ADAM fue directa, esto nos podría hacer pensar que a mayor cantidad de síntomas, menores serán los niveles de TT conduciendo a mayor estímulo productor de gonadotrofina y que quizá la obesidad sea un factor de riesgo independiente para la disminución de TT.



## **10. Conclusiones**

### **11.**

El hipogonadismo bioquímico es una entidad clínica que deberá investigarse de manera intencionada en todos los pacientes con síndrome metabólico debido a que el tratamiento del mismo con terapia de reemplazo hormonal condiciona mejoría en los componentes del síndrome metabólico.

Bibliografía:

1. Traish Abdulmaged M, Guay Andre, Feeley Robert, Saad Farid; **The Dark Side of Testosterone Deficiency: I. Metabolic Syndrome and Erectile Dysfunction**; *J Androl* 2009;30:10–22
2. A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity; **Harmonizing the Metabolic Syndrome**; *Circulation*. 2009;120: 1640-1645.
3. Cornier Marc-Andre, Dabelea Dana, Hernandez Teri, Lindstrom Rachel C., Steig Amy J., Stob Nicole R., Van Pelt Rachael E., Wang Hong, Eckel Robert H.; **The Metabolic Syndrome**; *Endocrine Reviews* 2008; 29: 777–822.
4. Chih Yeh Hsi, Jye Wang Chii, Chin Lee Yung, -Lin Hsiao Hsi, Jeng Wu Wen, Her Chou Yii, Hsiung Huang Chun ; **Association Among Metabolic Syndrome, Testosterone Level And Severity Of Erectile Dysfunction**; *Kaohsiung J Med Sci* 2008;24:240–7
5. Kapoor D, Jones T; **Androgen Deficiency as a Predictor of Metabolic Syndrome in Aging Men An Opportunity for Intervention?**; *Drugs Aging* 2008; 25 (5): 357-369
6. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, Montori VM. **Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline**. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1995-2010.
7. Corona G, Mannucci E, Forti G, Maggi M; **Hypogonadism, ED, metabolic syndrome and obesity: a pathological link supporting cardiovascular diseases**; *International Journal of Andrology* 2009; 32, 587–598
8. Bhattacharya R; Khera M, Blick G, Kushner H, Nguyen D, Miner M; **Effect of 12 months of testosterone replacement therapy on metabolic syndrome components in hypogonadal men: data from the Testim Registry in the US (TRiUS)**; *BMC Endocrine Disorders* 2011, 11:18
9. Seftel A; **Review: Male hypogonadism. Part II: etiology, pathophysiology, and diagnosis**; *International Journal of Impotence Research* 2006; 18, 223–228

10. Isibasi L, Rivera E, Vergara A, Guillén M; **Valoración del hipogonadismo bioquímico y clínico en hombres adultos con diabetes mellitus tipo 2**; Revista de Endocrinología y Nutrición 2010;18(3):141-145