

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DR DARIO FERNANDEZ FIERRO
“HIPOGONADISMO TARDIO ASOCIADO A SINDROME METABOLICO EN
VARONES MEXICANOS ADULTOS”**

**T E S I S D E P O S G R A D O
P A R A O B T E N E R E L T I T U L O D E
E S P E C I A L I S T A E N M E D I C I N A I N T E R N A**

P R E S E N T A:

DR. RAMOS RAMIREZ MIGUEL ANGEL

RESIDENTE DE 4° AÑO

CURSO DE ESPECIALIZACION DE MEDICINA INTERNA



MEXICO DF 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

AUTORIZACION E INVESTIGADORES

RAMOS RAMIREZ MIGUEL ANGEL

Investigador principal y responsable de protocolo de investigación

Residente de cuarto año de Medicina Interna

Hospital General “Dr. Darío Fernández Fierro” ISSSTE

DR. MARCO TULIO REYNOSO MARENCO

Tutor Clínico de Tesis

Medico Internista y Jefe del Servicio de Medicina Interna

Hospital General “Dr. Darío Fernández Fierro” ISSSTE

DRA. LOURDES NORMA CRUZ SANCHEZ

Tutor metodológico de Tesis

Jefa de la división de Enseñanza e Investigación

Hospital General “Dr. Darío Fernández Fierro” ISSSTE

DR. ARMANDO TOVAR MILLAN

Profesor titular del curso de Medicina Interna

Hospital General “Dr. Darío Fernández Fierro” ISSSTE

DR. MARIO COLINABARRANCO GONZALEZ

Coordinador medico de Medicina Interna

Hospital General “Dr. Darío Fernández Fierro” ISSSTE

DR. GODINEZ MONTES DE OCA ALEJANDRO

Medico Internista Asesor de Tesis

U N P E N S A M I E N T O

En el ejercicio médico, nunca se llega al final del camino; siempre habrá un problema no resuelto; siempre una misma enfermedad, será diferente en otro enfermo; nunca una experiencia será del todo válida en otra situación; a veces, y solamente a veces, estaremos en posición de establecer un pronóstico certero. Y esto es precisamente lo que significa el reto de la medicina, y de allí lo apasionante que resulta nuestro ejercicio

AGRADECIMIENTOS

*A mis padres y hermanos
Porque gracias a su cariño, guía y apoyo he llegado a realizar uno de mis anhelos más grandes, fruto del inmenso apoyo, y confianza que en mi se depositó y con los cuales he logrado terminar mis estudios profesionales que constituyen el legado más grande que pudiera recibir*

*A mis tutores de tesis
Por su dedicación y profesionalismo, ejemplo a seguir*

*A mis compañeros de hospital
En reconocimiento a todo, el apoyo brindado y con la promesa de seguir siempre adelante*

INDICE

	Página
ABREVIATURAS	6
RESUMEN	7
MARCO TEORICO	8
ANTECEDENTES	11
DEFINICION DEL PROBLEMA.....	25
HIPOTESIS	25
METODOLOGIA	25
RESULTADOS	28
DISCUSION	35
CONCLUSIONES	37
BIBLIOGRAFIA	38

ABREVIATURAS

SM: Síndrome Metabólico

SRI: Síndrome de Resistencia a la insulina

ECV: Enfermedad Cardiovascular

HAS: Hipertensión Arterial Sistémica

RI: Resistencia a la insulina

DM2: Diabetes Mellitus tipo 2

IMC: Índice de masa corporal

FT: Testosterona Total

GnRH: Hormona Liberadora d gonadotropina

LH: Hormona Luteinizante

FSH: Hormona Folículo estimulante

HRC: Hormona liberadora de Corticotropinas

SHGB: Globulina transportadora de Hormonas Sexuales

DHT: Dihidrotestosterona

RESUMEN

Introducción: El hipogonadismo tardío se asocia a síndrome metabólico, entidad que incrementa significativamente el riesgo cardiovascular y mortalidad temprana.

Objetivo: Determinar la frecuencia de Hipogonadismo tardío asociado en mexicanos varones adultos medios, con síndrome metabólico durante un periodo de 5 meses.

Material y Métodos: Es un estudio transversal, longitudinal y observacional de 30 pacientes, del sexo masculino con edad mayor de 35 años con diagnóstico de síndrome Metabólico confirmado por los criterios diagnósticos propuestos por ATP III en el periodo de Febrero de 2010 y junio de 2010

Con comorbilidades como DM2, HAS, antecedentes de pancreatitis, cardiopatía isquémica y obesidad

Se tomaron 10ml de sangre entre las 8:00 y 11:00 a.m. de las venas de los antebrazos para obtener plasma tras centrifugación; se realizaron determinaciones de Testosterona Total, FSH, LH Para estudio de Hipogonadismo tardío y exclusión de Hipogonadismo Hipogonadotrópico así como Hipergonadotrópico.

Los resultados se sometieron a análisis estadístico con el programa SPSS para Windows en su versión 10.6

Resultados: el mayor porcentaje de aparición de Hipogonadismo tardío se encuentra entre los 46 a 50 años con un 23.3% de grupo etario, solo dos pacientes mantienen niveles limítrofes de testosterona total con un 3.3% respectivamente.

El 37% de la población rastreada es portador de DM2.

30% del total de casos es Hipertenso.

El 3.3% de los pacientes con Hipogonadismo tardío tiene antecedente de pancreatitis.

El 13,3% es portador de cardiopatía isquémica

El 83.3% del total es obeso

Conclusiones: El hipogonadismo tardío se ha de identificar o considerar como un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular, formando parte de la patogenia del síndrome metabólico, observándose una asociación significativa entre este y SM.

Podemos considerar que el hipogonadismo puede formar parte de la patogenia del síndrome metabólico y así contribuir a la alteración de la función vascular aumentando el riesgo de aterosclerosis

Debido a las consecuencias clínicas e implicaciones terapéuticas se recomienda descartar Hipogonadismo tardío en pacientes masculinos con síndrome metabólico.

MARCO TEORICO

La enfermedad cardiovascular (ECV) ha sido considerada durante las últimas décadas la primera causa de muerte en los países occidentales, con un incremento progresivo relacionado directamente con la edad.

Los avances médicos en este campo han profundizado su etiopatogenia a la búsqueda de indicios que permitan descubrir otros mecanismos implicados en su desarrollo; Así se han creado directrices específicas para combatir cada uno de los factores de riesgo clásicos (diabetes, hipertensión, dislipidemia y obesidad, entre otros) en la fase mas temprana de su desarrollo o formas premorbidas (prediabetes o intolerancia a la glucosa, hipertensión leve-moderada, discretas alteraciones del perfil lipidico etc.)

Pero el enfoque que parece haber suscitado mayor interés es el abordaje conjunto de los factores de riesgo implicados. Esta agrupación ha sido conocida como síndrome metabólico (SM) o síndrome de resistencia a la insulina (SRI). En el concurren estados premorbidos, siendo reconocida como una condición medica de alto riesgo que ha demostrado predecir la ECV.

Criterios diagnósticos del síndrome metabólico (SM)

La identificación de sujetos con SM es difícil; no existen pruebas clínicamente disponibles para diagnosticarlo, aunque en la práctica clínica los pacientes son fácilmente reconocibles por sus múltiples factores de riesgo, y entre ellos el más común es el sobrepeso. Diferentes propuestas han sido desarrolladas por varios grupos para facilitar la identificación de este síndrome: La Organización Mundial de la Salud (OMS) (1), el Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la insulina (EGIR) (2), el Third Report Nacional Colesterol Education Program Expert Panel on Detection, la Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP III) (3) y la American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) (4). Su prevalencia varia en función de los criterios utilizados, Ford et al (5) estimaron mediante los criterios ATP III, una prevalencia global del 24% en hombres y del 23.4% en mujeres, que desde la década 20-29 años con un 6.7% alcanzaría a mas del 40% a partir de los 60 años. En Europa, la prevalencia global del SM por los criterios de la OMS fue del 23% en hombres y del 12% en mujeres (6). En España el estudio VIVA (Variability

of Insulin with Visceral Adiposity) confirma estas cifras: 20% por criterios de la OMS, y 15% por criterios del EGIR (7).

Patogénesis

El SM es un trastorno complejo, y la causa para el desarrollo de múltiples alteraciones metabólicas en el mismo sujeto no se conoce bien. La patogénesis de este síndrome tiene múltiples orígenes: La primera hipótesis señala que el SM surge de una alteración primaria, la RI, es decir, la ausencia o disminución de respuesta normal del organismo a la acción de la insulina en los tejidos periféricos. El estado de RI engendraría simultáneamente factores de riesgo metabólicos, como aumento de los triglicéridos plasmáticos, Hipertensión Arterial (HAS) etc., hasta desarrollar el cuadro completo del SM que llevara a la ECV ateroesclerótica. Existen pocas dudas de que la RI contribuya al desarrollo de la DM2, pero de que la RI sea una causa directa de la dislipidemia aterogénica, de la HAS, del estado protrombótico y del estado proinflamatorio es menos cierto, por tanto, la RI es la causa de muchos, pero no de todos, los componentes del SM.

Se ha señalado a la obesidad como un factor causal mayor en la patogénesis del SM, cada vez más prevalente en los países occidentales. Y en particular, la obesidad central o abdominal se ha relacionado con la HAS, el aumento de LDL- colesterol (LDL) y el descenso de HDL-colesterol (HDL), y la hiperglucemia (8). Dado que el tejido adiposo abdominal responde rápidamente al estímulo lipolítico y que grandes cantidades de ácidos grasos libres (AGL) entran en la circulación portal del sujeto obeso, se deduce que la obesidad abdominal altera la sensibilidad a la insulina periférica y hepática, produciendo dislipidemia aterogénica e hígado graso (9). Estudios recientes (10) señalan que el exceso de tejido adiposo es una fuente de varias “adipocinas” que pueden contribuir al desarrollo de diferentes factores de riesgo metabólicos. En obesos, el tejido adiposo produce citocinas: la secreción del inhibidor 1 del plasminógeno (PAI-1), de leptina y de resistina están elevadas, mientras que la secreción de adiponectina está alterada. Por lo tanto además de la RI como origen de las alteraciones del SM, debemos incluir al exceso de AGL y a otras adipocinas.

También se ha sugerido la hipótesis inflamatoria **(11)** para explicar el origen del SM, manifestando que la obesidad es un estado proinflamatorio y que mecanismos inflamatorios interfieren con la señal de transducción de la insulina produciendo la RI. El estado proinflamatorio de la obesidad se origina por una ingesta calórica excesiva.

Y por último, es la testosterona la que asume el protagonismo, considerando que esta hormona por sí misma puede tener un papel causal en la patogénesis del SM o sus componentes, al incrementar la masa muscular, disminuir la obesidad abdominal y mejorar la sensibilidad a la insulina **(12)**, y demostrándose que la hipotestosteronemia se relaciona fuertemente con el SM **(13)**. Bajos niveles de andrógenos se han asociado a varios componentes del SM, como enfermedad coronaria, dislipidemia, obesidad visceral, hipertensión y estado protrombótico **(14)**.

Estudios sobre testosterona y síndrome metabólico

Estudios en hombres sanos han señalado una correlación entre la testosterona y la insulina. El estudio Telecom, que reclutó a 1292 hombres adultos sanos, demostró una relación inversa entre los niveles plasmáticos de TT y de insulina independiente de la edad, del consumo de alcohol o tabaco y de la glucemia **(14)**.

Un estudio caso-control demostró que los niveles de andrógenos eran más bajos en hombres diabéticos que en hombres normales **(15)**. Posteriormente en un gran estudio transversal de 985 hombres de la comunidad Rancho Bernardo, de los que 110 eran diabéticos, los niveles de testosterona eran más bajos en los hombres diabéticos, aunque la asociación no era tan grande tras controlar para edad e IMC (17)-31. De los hombres diabéticos, el 21% eran hipogonadales frente al 13% de los no diabéticos, y los niveles de testosterona se relacionaban con el grado de glucemia en ayunas. Un gran estudio alemán comparó 155 hombres diabéticos tipo 2 con 155 controles sanos, demostraron que los niveles de FT eran más bajos en diabéticos y se correlacionan inversamente con el IMC **(16)**.

La asociación entre hipogonadismo y la insulina en hombres también se ha descubierto en estudios de pacientes sometidos a tratamiento para carcinoma de próstata, el de la inhibición androgénica. Dockery et al demostraron en 16 hombres con cáncer de próstata que después

de 3 meses con este tratamiento, los niveles de insulina en ayunas aumentaron con respecto a controles de la misma edad.

ANTECEDENTES

HIPOGONADISMO DE INICIO TARDIO

El hipogonadismo de inicio tardío en varones mayores es una entidad clínica que existe desde el concepto de envejecimiento. La dificultad de encontrar un nombre a un estado precario en el varón de edad avanzada viene dada por la gran variabilidad sintomatología como disfunción eréctil, disminución de la libido, pérdida de masa ósea, estado anímico decaído, que podría llevar a dudas diagnósticas si no fuera por que se acompaña de alteraciones en la tasa de testosterona sérica, en cuyo caso define perfectamente la patología de hipogonadismo de inicio tardío.

Fisiología Testicular (17)

La función testicular esta bajo el control del hipotálamo, en respuesta a los neurotransmisores cerebrales, secreta GnRH. (hormona liberadora de gonadotropinas) que a su vez actúa sobre la hipófisis induciendo la secreción de LH y FSH.

Ya en el feto la producción de GnRH. Esta bajo control de los neurotransmisores. La dopamina, serotonina y GABA producen un efecto inhibitor, mientras que el neuropeptido Y genera un efecto estimulador.

La GnRH se produce en el núcleo arcuato y la región preoptica del hipotálamo. Los axones de las neuronas que lo producen inervan la eminencia media, liberándolo en el sistema porta de la hipófisis.

La GnRH se secreta en forma pulsátil con picos cada 90-120 minutos, el ritmo esta regulado por numerosos neurotransmisores, y la amplitud y frecuencia de los pulsos se traduce en una mayor o menor cantidad de LH y FSH secretada por la hipófisis. Los impulsos α – adrenergicos tienen efecto estimulador mientras que los B-adrenergicos y la dopamina lo tienen inhibitorio, sobre la secreción de la GnRH.

Las endorfinas juegan un papel cíclico en las mujeres, mientras que en los hombres parecen tener un papel inhibitorio, la testosterona y la progesterona disminuyen la frecuencia pulsátil, presumiblemente a través de B-endorfinas.

Los efectos negativos del estrés son bien conocidos y varios factores parecen estar involucrados: la HRC (Hormona Liberadora de Corticotropinas) inhibe la secreción de la GnRH a través del contacto directo de las neuronas entre el núcleo paraventricular y la región preoptica. El nivel de prolactina, que a menudo se eleva en los estados de estrés reduce la frecuencia del pulso de GnRH. Adicionalmente los niveles de ciertas citokinas centrales como la interleukina 1 parece jugar un papel inhibitorio. Hallazgos recientes señalan que la leptina, posiblemente a través del NPY tiene un papel en el mecanismo de retroalimentación.

La GnRH tiene una vida media de unos 5-10 minutos, pero debido a sus bajos niveles plasmáticos no puede ser medida.

En el lóbulo anterior de la Hipófisis, la GnRH se une al receptor específico de las células gonadotropinas, iniciando la expresión de los genes de las cadenas a y B de LH y FSH y su secreción inducida por el inositol-1, 4,5 trifosfato, la movilización del calcio intracelular y el incremento de la entrada de calcio a la célula. Los andrógenos parecen disminuir el número de receptores.

La pulsatilidad en la secreción de la GnRH es esencial para el efecto estimulador sobre las gonadotropinas. De hecho, la administración continua de GnRH provoca un cese en la producción de gonadotropinas por agotamiento de los receptores.

Los polipéptidos LH y FSH son glicoproteínas como la hormona estimulante del tiroides o tirotrópina (TSH), o la gonadotropina coriónica humana (hCG) la característica común es el enlace no covalente de dos cadenas de péptidos (a y B)

Función Endocrina Androgénica

La testosterona es el esteroide más importante producido en el testículo. Las células de Leydig de un hombre adulto produce unos 5-7mg de testosterona al día.

La sustancia desde la que se sintetiza la testosterona es el colesterol, sintetizado por las células de Leydig. Solo una pequeña cantidad del circulante en el plasma se utiliza para la

biosíntesis de testosterona **(18)**, el colesterol se almacena en forma de éster, en las vacuolas grasas de la célula de Leydig, hasta su procesamiento. El proceso cinco pasos con sus correspondientes enzimas transforma el colesterol con 27 átomos de carbono en C19-testosterona. El paso fundamental es el paso de colesterol a pregnenolona, merced a la 20-22 desmolasa, también denominado citocromo p450ssc, que es una enzima crucial en todos los tejidos productores de esteroides (ovario, glándula suprarrenal).

La pregnenolona, precursora de todos los esteroides biológicamente activos (corticoesteroides, mineralocorticoides, gestagenos, estrógenos y andrógenos) sale de las mitocondrias por difusión y continúa su proceso en el retículo endoplasmico. La mayoría de la testosterona así producida es inmediatamente vertida al torrente circulatorio, concretamente a las venas espermáticas.

La síntesis de testosterona esta regulada por la LH que controla el paso de colesterol a pregnenolona mediante dos mecanismos

- Estimulación de la síntesis y actividad del citocromo p-450ssc mediante el AMPc.
- Incremento en la producción de colesterol por la activación de la hidrolasa, un éster del colesterol, mediante la proteína Kinasa C.

Al ser una sustancia lipofílica, atraviesa fácilmente la membrana y sale de la célula de Leydig por difusión. En sangre el 98% esta unido a proteínas y solo el 2% circula en forma libre y por lo tanto biológicamente activa

La SHBG esta producida en el hígado aunque una pequeña cantidad se sintetiza también en la próstata y en las glándulas mamarias **(19)**.

La SHBG muestra mas afinidad por el tratamiento con la testosterona que con el estradiol, por lo que los incrementos de SHGB producen un cambio en la relación tratamiento con testosterona/estradiol, reduciendo la cantidad de tratamiento con testosterona libre. Al reducir los andrógenos la producción de SHGB, los hombres tienen menos concentración serica de SHGB, los hombres tienen menos concentración serica de SHGB que las mujeres. Por otro lado los niveles de SHGB se encuentran elevados en los varones con déficit de tratamiento con testosterona.

Metabolismo

El tratamiento con testosterona libre difundido, en el interior de las células diana donde es metabolizado, a la DHT (5- α -dihidrotestosterona) por la 5- α -reductasa o al 17-B-estradiol por la aromatasa.

En los humanos existen dos isoenzimas de la 5- α -reductasa. La tipo 1 se encuentra en el hígado y en la piel y la tipo 2 en la próstata, glándula suprarrenal, vesículas seminales, piel de los genitales, folículos pilosos y corteza cerebral, aproximadamente el 80% de la DHT circulante esta producida por conversión periférica, y solo el 20% por los testículos.

La DHT y el tratamiento con testosterona se unen al mismo receptor, aunque la afinidad de la DHT es 10 veces mayor y su disociación mas lenta, lo que le conviene en el andrógeno mas potente. Sin embargo a concentraciones fisiológicas, sus acciones se complementan, por lo que ambas hormonas son necesarias para un correcto desarrollo en la pubertad (20,21).

Alrededor de 80Mg de estradiol se producen diariamente por aromatización extratesticular del tratamiento con testosterona y androstendiona, el tejido graso, las células óseas y la próstata son ricos en aromatasa y pueden, además, producir estradiol. Adicionalmente otros 10Mg son producidos diariamente por las células de Leyding.

Por lo tanto el tratamiento con testosterona es una prohormona para la DHT y el estradiol. Esto quiere decir que el complejo específico de acción de la testosterona incorpora efectos inducidos por la conversión a DHT y estradiol.

El tratamiento con testosterona y la DHT son catabolizados en el hígado en dos etapas. En las primera se incrementa la polaridad de la testosterona por oxidación, reducción o hidroxilación, y en la segunda se facilita la hidrosolubilidad del esteroide lipofilico por conjugación con acido glucoronico o sulfatación. La eliminación se produce por la orina como 17-cetoesteroides y sulfatos (22).

Estructura y función del receptor androgenico

El receptor androgenico esta codificado por un gen situado cercano al centrómero del brazo largo del cromosoma X. tiene tres dominios con diferentes funciones: el extremo aminoterminal (exon A) es muy variable y parece estar relacionado trascripción y el mantenimiento de la estructura terciaria y cuaternaria del propio receptor. El exon A tiene una secuencia de repeticiones de aminoácidos (CAG), normalmente entre 8 y 35. El numero

de repeticiones afecta a la intensidad de la capacidad de transcripción. Cuantas mas repeticiones, menor es la activación de la transcripción generada por el receptor. Esto es debido a que los coactivadores y los andrógenos se unen mas fuertemente a receptores con poca repetición de CAG, con lo que estos receptores mediante un efecto androgenico mas potente que los receptores con mayor numero de repeticiones del CAG.

La región central contiene los exones B y C, en los que hay dos puertos de zinc para uniones DNA especificas, en/o próximas a los genes andrógeno-sensibles, influyendo, por tanto, en la transcripción.

El extremo carboxiteminal (exones D-H) contiene el dominio de unión androgenico, responsable de la unión con la DHT y el tratamiento con testosterona.

Efectos biológicos de la testosterona

Aunque el tratamiento con testosterona no es indispensable para la supervivencia, como lo demuestra el hecho de los sujetos con una insensibilidad a los andrógenos por un defecto en los receptores, además de la fase sexual, el tratamiento con testosterona también ejerce funciones anabólicas y metabólicas. Los efectos del tratamiento con testosterona y su significado en el desarrollo y función están correlacionados con la edad: en el embrión inducen la diferenciación sexual; en la pubertad, la virilización, y en la edad adulta, el mantenimiento del fenotipo, la función sexual y los efectos anabólicos.

Durante la fase de diferenciación sexual, el tratamiento con testosterona promueve el crecimiento y el desarrollo de los derivados del conducto de Wolf, el conducto eferente y las vesículas seminales. En el adulto el tratamiento con testosterona, parcialmente tras su conversión en DHT, sirve para estimular el epitelio y la función secretora de estos órganos. El tratamiento con testosterona tiene un efecto indirecto en la próstata tras su conversión en DHT y estradiol por las enzimas correspondientes, si no se produce tratamiento con testosterona, estos órganos se atrofian, pudiendo llegar a la aspermia en caso de atrofia completa de próstata y vesículas seminales.

Durante la pubertad el aumento de la concentración de andrógenos provoca el crecimiento del pene, después de la pubertad, ya no es posible estimular el crecimiento del pene, pues los receptores androgenitos desaparecen. Por otro lado, la deficiencia androgenica en el adulto no provoca disminución del tamaño del pene.

Los andrógenos tienen un efecto muy específico en el crecimiento del vello corporal. Las axilas y la región pubiana tienen una elevada concentración de enzima 5- α -reductasa, lo que produce elevadas concentraciones de la DHT que estimula el crecimiento de folículos pilosos en estas áreas.

Conocido es el efecto del tratamiento con testosterona de la laringe y las cuerdas vocales, produciendo el típico cambio de voz. La musculatura es otro órgano diana del tratamiento con testosterona, induciendo la síntesis proteica, resultando en un incremento de las fibras musculares y, por tanto, en la fuerza muscular.

El efecto del tratamiento con testosterona sobre la hematopoyesis se ejerce de dos formas; por un lado, estimula la producción renal y extrarrenal de eritropoyetina, y, por otro, estimula directamente la médula ósea.

En el hígado, los andrógenos afectan la actividad de numerosas enzimas. Los hepatocitos tienen receptores androgénicos y, por lo tanto, son células diana para el tratamiento con testosterona y la DHT (**23**). Las enzimas hepáticas involucradas en el metabolismo de muchos fármacos se estimulan por la acción de los andrógenos. El tratamiento con testosterona también reduce la producción hepática de proteínas transportadoras de hormonas esteroideas o tiroideas (SHBG, CBG y TBG)

Los estudios epidemiológicos del Lipid Research Clinic of Norteamérica muestran que hasta la pubertad no hay diferencias entre géneros en los niveles de HDL, LDL y triglicéridos. En la pubertad en el varón, los niveles de HDL colesterol decrecen y aumentan los de LDL y triglicéridos, no es hasta los 50-60 años y, quizás, debido al declive androgénico cuando de nuevo suben los niveles de HDL en el hombre. El efecto del tratamiento con testosterona es diferente en los hombres hipogonádicos dependiendo de la edad. En los jóvenes inducen un incremento del colesterol total y del LDL colesterol, con disminución del HDL colesterol, a la vez que existe evidencia, todavía por confirmar, de que incrementa la fibrinólisis estimulando el plasminógeno y reduciendo el inhibidor de la activación de plasminógeno (IAP).

Si se ha demostrado que los andrógenos incrementan la actividad de la triglicérido lipasa hepática, acelerando, por tanto, el metabolismo del HDL colesterol (**23**).

Existen receptores androgénicos en hipotálamo, hipófisis, amígdala cerebelosa y septum del sistema nervioso central. Las enzimas, aromatasas y 5- α -reductasa se encuentran prácticamente en todas las regiones cerebrales, por lo tanto es difícil distinguir los efectos del

tratamiento con testosterona. La DHL y el estradiol. En el hipotálamo y la hipófisis, los andrógenos ejercen una retroalimentación negativa en la secreción de GnRH, FSH y LH, cerrando el circuito del eje hipotálamo-hipofiso.gonadal.

Los andrógenos con el transcurrir de los años

La producción de testosterona decrece a medida que el varón cumple años, como se ha demostrado en numerosos estudios epidemiológicos (24) entre los 40 7 70 años, la concentración serica de tratamiento con testosterona libre decrece a un ritmo del 1.2% al año, a la vez que se incrementa en una proporción parecida la de SHBG, la consecuencia no es otra que el descenso mas pronunciado en los niveles del tratamiento con testosterona libre y biodisponible (25)

En el Baltimore Longitudinal Study, el 20% de los varones por encima de los 60 años, el 30% con mas de 70, y el 50% con una edad superior a los 80 años tenían niveles bajos de tratamiento con testosterona total, siendo las cifras mayores a tener en cuenta el tratamiento con testosterona libre y/o la biodisponible (26).

La causa parece estar en una alteración hipotalamica. Varios estudios apoyan una pérdida de pulsatilidad en la secreción de GnRH por extenuación del hipotálamo debida a la edad (27), no solo se reducen los pulsos, sino que además, la amplitud de los mismos también esta disminuida. También el ritmo circadiano se aplana, de otra forma que el pico matutino característico del varón joven se pierde con la edad.

El déficit de producción de LH, además de una reducción en la producción de GnRH, también se debe a una hipersensibilidad a la retroalimentación negativa por parte del hipotálamo al tratamiento con testosterona (28). Adicionalmente la célula de Leyding también tiene una respuesta disminuida a la estimulación por la LH (29) lo que explica el hallazgo de niveles normales de LH y bajos de tratamiento con testosterona.

Los niveles de estradiol pueden caer en los varones añosos, como consecuencia del déficit androgenico. Este no es un fenómeno independiente, sino la consecuencia del déficit androgenico, al ser el tratamiento con testosterona la prohormona para el estradiol. La aromatasas, presente en numerosos tejidos, entre ellos el adiposo metaboliza el tratamiento con testosterona a estradiol.

No esta suficientemente aclarado si la reducción en la producción de testosterona forma parte del proceso fisiológico del envejecimiento o es expresión de algún cambio patológico por

otro lado las enfermedades sistémicas son con mucha frecuencia la causa del descenso en la producción de testosterona, por lo que la conexión entre salud y testosterona parece evidente y desde tiempo conocida (30,31).

Reconocimiento al paciente con hipogonadismo de instauración tardía

Los síntomas y signos que presenta el varón adulto con déficit de testosterona se asemejan a la sintomatología del joven con hipogonadismo; de ahí el nombre de hipogonadismo de instauración tardía.

Al ser la sintomatología muy abundante pero desgraciadamente inespecífica, resulta algo complicado identificar correctamente a los sujetos con hipogonadismo de instauración tardía. Los síntomas son llamativos son los de la esfera sexual y, quizás sean estos pacientes en los que sea mas frecuente hacer el diagnostico.

Cuestionarios

Como instrumentos de ayuda para el manejo de estos pacientes se han desarrollado cuestionarios que permiten detectar al paciente con HIT y realizar seguimiento, así como monitorizar la respuesta al tratamiento

Cuestionario de St Louis University

- ¿Ha disminuido su apetencia sexual?
- ¿Se siente falto de energía?
- ¿Ha disminuido su fortaleza y fuerza físicas?
- ¿Ha perdido estatura?
- ¿Ha notado una disminución de las ganas de vivir?
- ¿Se siente triste e irritable?
- ¿Son sus erecciones poco potentes?
- ¿Ha notado una disminución en su habilidad por los [deportes](#)?
- ¿Se queda dormido después de la cena?
- ¿Ha notado una disminución de su capacidad para [el trabajo](#)?

El cuestionario se desarrollo para evaluar los síntomas considerados andrógeno dependiente. El resultado es positivo si se responde afirmativamente a las preguntas 1 o 7 o a 3 o mas de las otras 7 preguntas.

El cuestionario AMS (Aging Males Symptoms) (2,3), surge como consecuencia del interés en la investigación de la calidad de vida, relacionada con la salud.

El objetivo es evaluar los síntomas no derivados específicamente en las distintas enfermedades, evaluar su comportamiento a lo largo del tiempo y evaluar la respuesta de esos síntomas a la terapia de sustitución con andrógenos

Cuestionario AMS (Test del envejecimiento masculino)

Signos y síntomas

	No (1)	Leve (2)	Moderado (3)	Severo (4)	Muy Severo (5)
1-Disminución de la sensación general de bienestar (estado general de salud, estado subjetivo).	<input type="checkbox"/>				
2-Dolor articular y muscular (lumbalgia, piernas, espalda, articulaciones, extremidades).	<input type="checkbox"/>				
3-Sudoración excesiva (episodios inesperados/repentinos de sudoración, o sofocos)	<input type="checkbox"/>				
4-Problemas del sueño (dificultad en conciliar el sueño, levantarse temprano, sensación de fatiga, somnolencia).	<input type="checkbox"/>				
5-Aumento de la necesidad de dormir, sensación de cansancio.	<input type="checkbox"/>				

6-Irritabilidad (sensación de agresividad por pequeñas cosas, irritabilidad).

7-Nerviosismo (tensión interna, intranquilidad, impaciencia).

8-Ansiedad (sensación de pánico).

9-Cansancio físico/falta de vitalidad (disminución general del rendimiento, actividad reducida, falta de interés en actividades placenteras, sensación de hacer menos cosas, de lograr menos o de tener que forzarse para alguna actividad).

10-Disminución de la fuerza muscular (sensación de debilidad).

11-Ánimo deprimido (sensación de tristeza, al borde del llanto, falta de control, cambios drásticos de humor, sensación de inutilidad).

12-Sentimiento de haber pasado su mejor etapa.

13-Sentimiento de que está acabado o en baja.

14-Disminución del crecimiento de la barba.

15-Disminución en su habilidad/frecuencia de desempeño en encuentros sexuales.

16-Disminución del número de erecciones matutinas.

17-Disminución del deseo sexual/libido (falta de placer durante el sexo, falta de deseo por el coito).

¿Ha tenido algún otro signo o síntoma?

Si No

Si responde sí, por favor descríballo:

Un puntaje entre:

-17 y 26: es considerado como negativo

-27 y 36: cuadro clínico leve

-37 y 49: cuadro clínico moderado

-Más de 50: cuadro clínico severo

Diagnostico Bioquímico y exploraciones complementarias

Los signos y síntomas que sugieren un hipogonadismo de inicio tardío no son específicos. Aunque sería muy útil conocerlo, no existe un marcador clínico útil per se para evaluar el efecto androgenico en el organismo, por lo que debemos guiarnos por los niveles de testosterona y de los síntomas clínicos que acompañan a estos niveles. La evaluación clínica puede apuntar hacia alguna causa específica de hipogonadismo; pero la deficiencia parcial adrogenica relacionada con el envejecimiento. El diagnostico de la deficiencia androgenita debe respaldarse con determinación analítica que objetive el descenso de las cifras de testosterona.

Se desconoce el nivel “fisiológico” de los niveles de testosterona en el anciano y se desconoce si las necesidades de andrógenos que tienen son similares, inferiores o superiores a las del hombre joven.

Testosterona total, libre y biodisponible. Determinaciones bioquímicas

Para medir la testosterona hay que conocer cual es el metabolismo de esta en la sangre. La testosterona circula en la sangre en gran parte unida a proteínas transportadoras, la SHBG y la albúmina: con la primera esta unida con un enlace de alta afinidad, lo que determina que esta testosterona no sea biodisponible, mientras que la unión a la albúmina es una unión débil que permite que la testosterona este biodisponible fácilmente; además, un porcentaje de la testosterona circula no unida a proteínas, es la testosterona libre. Como consecuencia, la testosterona biodisponible, activa biológicamente.

Es la suma de la testosterona libre y la unida a la albúmina. Los niveles de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) se incrementan con la edad.

Como los niveles de SHBG se incrementan con la edad, las concentraciones de testosterona biodisponible descienden a un ritmo mayor (aproximadamente a un 2 o 3% anual) que la testosterona total. Por tanto, un mayor porcentaje de hombres mayores tienen niveles más bajos de testosterona biodisponible.

Se recomienda determinar inicialmente la testosterona total; esta determinación puede hacerse a cualquier hora del día, pero idealmente debe hacerse entre las 8 y 11 de la mañana porque es cuando se produce el pulso de secreción circadiano.

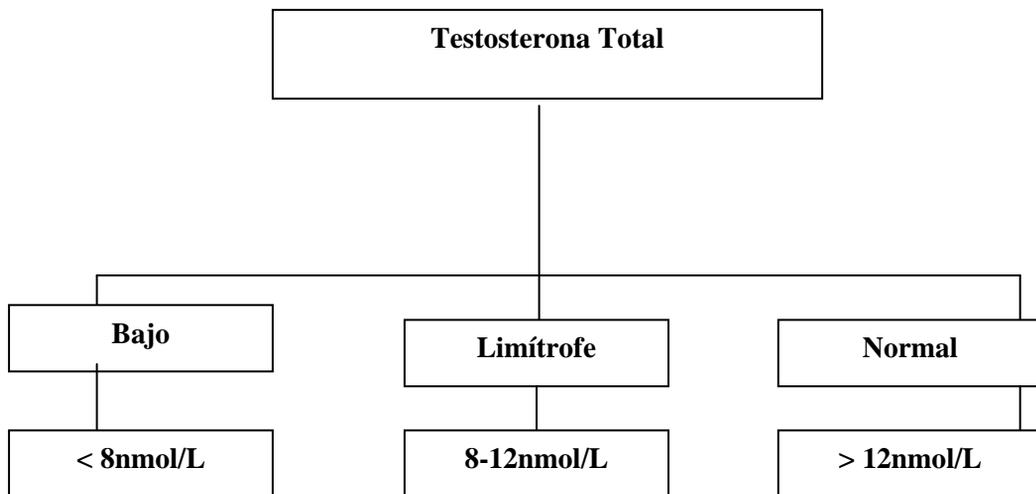
Si este nivel está por debajo de 12nmol/L. se recomienda repetirlo nuevamente entre las 8 y las 11 de la mañana. Se considera una testosterona libre normal por encima de 250pmol/L; si se encuentra por debajo de 200pmol/L es patológica y se debe iniciar tratamiento **(32)**.

El diagnóstico debe estar fundamentado en la convergencia de síntomas clínicos y los niveles descendidos de testosterona medidos en sangre, en una muestra y tomada por la mañana (antes de las 11 horas). Y confirmada por una segunda determinación separada por unas semanas, junto con LH y PRL, para permitir una eventual recuperación espontánea del hipogonadismo.

La determinación se realizara antes de las 11 horas debido a que el ritmo de secreción de esta hormona varía a lo largo del día, y antes de esta hora es cuando aparece el pico más alto de concentración. Los valores de testosterona total, en muchas ocasiones, aportan información suficiente, aunque se debe determinar la testosterona libre y biodisponible en situaciones caracterizadas por cambios sustanciales en los niveles de la SHBG (Sex hormones binding globulin).

Actualmente (32), los parámetros mas aceptados para determinar la presencia de hipogonadismo tardío son la testosterona libre. No hay evidencia de que la determinación de otros andrógenos (DHT, androstendiona, DHEAS) pueda contribuir al diagnostico.

Hipogonadismo de Inicio Tardío Bioquímica



HIPOGONADISMO TARDIO ASOCIADO A SINDROME METABOLICO EN VARONES MEXICANOS ADULTOS

Definición del problema

¿El hipogonadismo Tardío se asocia a Síndrome Metabólico en pacientes adultos de edad mayor a 35 años?

Hipótesis

El hipogonadismo de inicio tardío es un defecto hormonal, como causa de síndrome metabólico en pacientes adultos mayores de 40 años de edad, demostrado la relación de un conjunto de factores que aumentan el riesgo cardiovascular.

Justificación.

Diagnosticar hipogonadismo tardío tendrá un efecto esencial en la evolución del paciente, ya que permitirá la identificación e inicio de la terapéutica apropiada en el menor tiempo posible.

El hipogonadismo tardío ha sido asociado a síndrome metabólico en pacientes adultos de edad igual o mayor a 35 años.

Análisis Estadístico

Los resultados se someterán a análisis estadístico con el programa computacional SPSS para Windows en su versión numero 16.0, valorando medidas de tendencia central, desviación estándar como medida de variabilidad, frecuencia como estadística descriptiva y como

prueba estadística, los cuadros se realizaron en programa computacional Microsoft Word para Windows XP y las graficas en Microsoft Excel igualmente para Windows XP

Material y métodos

Seleccionaremos a 30 pacientes durante el periodo comprendido entre el mes de febrero de 2010 y junio del 2010 con diagnostico de Síndrome Metabólico, según los criterios diagnósticos del ATP III.

Los pacientes fueron diagnosticados previamente por el servicio de Medicina Interna, con medios no invasivos como auxiliares bioquímicos y exploración física detallada.

Se tomaron 10 ml de sangre en ayuno en las venas de antebrazos para obtener plasma tras centrifugación; se realizaron determinaciones funcionales de Testosterona Total (TT), Hormona Folículo estimulante (HFS), Hormona Luteinizante (HL), Glucosa central, Triglicéridos, Colesterol.

Para el estudio de hipogonadismo tardío se obtuvieron determinaciones básales de TT en ayuno, los resultados para Hipogonadismo tardío serán considerados positivos con valores para testosterona total en ayuno igual o menor de 8 nmol/L ya que aunque el hipogonadismo se considera un síndrome clínico y bioquímico, los signos y síntomas se consideran no específicos, además se solicitaron niveles de Hormona Foliculoestimulante y Hormona Luteinizante para descartar Hipogonadismo Hipergonadotropico, los resultados se sometieron a análisis estadístico con el programa SPSS para Windows en su versión 10.6

Criterios de Inclusión

Pacientes del sexo masculino, de edad entre 35 y 60 años, con diagnóstico de Síndrome Metabólico confirmado por determinación bioquímica y perfil lipídico, en el periodo comprendido entre Febrero de 2010 y Junio de 2010.

Criterios de Exclusión

Pacientes con edad menor a 35 años

Pacientes mayores de 60 años

Pacientes con Hipogonadismo Hipogonadotrópico e Hipergonadotrópico

Criterios de Eliminación

Pacientes que previa información sobre el proyecto de investigación no aceptan ingresar o no aceptan la realización de pruebas y/o exámenes por parte de sus familiares en caso de incapacidad.

Objetivos

Primario: Determinar la frecuencia de Hipogonadismo Tardío en varones mexicanos adultos mayores de 35 años de edad, con síndrome metabólico durante un periodo de 5 meses

Secundario: Determinar estados asociadas al hipogonadismo, aunque difieren de un individuo a otro, y que son claramente indicadoras del Síndrome por Déficit de Testosterona, como disminución del deseo sexual, menor energía, Irritabilidad, estado de ánimo depresivo, función cognitiva disminuida, menor calidad del sueño, disminución de la masa corporal magra, aumento de la grasa visceral, disminución de la masa y de la fuerza muscular, reducción del grosor del cabello y la piel.

Recursos financieros

Jeringas, guantes y tubos para toma y almacenamiento de la muestra

Química sanguínea (Glucosa Central)

Determinación hormonal (Testosterona total, Hormona Folículo estimulante, Hormona Luteinizante)

Perfil de lípidos (Colesterol y triglicéridos)

Cinta métrica

Aspectos éticos

No atenta contra la integridad del paciente

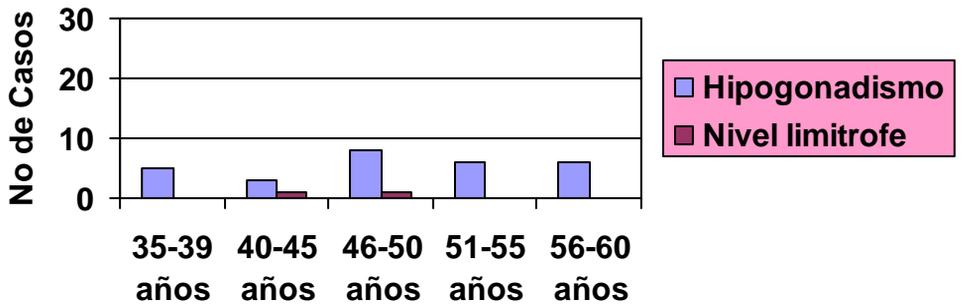
Es un estudio farmacológico diagnóstico. Preventivo y terapéutico.

RESULTADOS

Seleccionamos a 30 pacientes mexicanos del sexo masculino, con edad de 35 años a 60 años, con diagnóstico de síndrome metabólico por criterios ATP III, en el periodo comprendido entre febrero de 2010 y Junio de 2010, con los criterios de inclusión, exclusión y eliminación ya mencionados, de los cuales la edad con mayor porcentaje de aparición (23.3%) de Hipogonadismo Tardío, fue entre los 46 a 50 años presentando 7 casos, de los cuales 3 casos con edad de 46 años concerniendo un 42% de este grupo, el menor porcentaje de aparición ocurre en el grupo etario de 40 y 45 años con un promedio de 13.3% con 4 casos, solo dos pacientes presentan valores limítrofes de Testosterona total 1 paciente de 44 años y otro de 49 años, correspondiendo un porcentaje de 3.33% respectivamente

		Hipogonadismo * Edad																				
		Edad																				Total
		35	38	39	44	45	46	47	48	49	50	52	53	54	55	56	57	58	59	60	62	
Hipogonadismo	hipogonadismo	2	2	1	1	2	3	1	1	2	1	1	1	1	3	1	1	1	1	1	1	28
	valor limitrofe	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Total		2	2	1	2	2	3	1	1	3	1	1	1	1	3	1	1	1	1	1	1	30

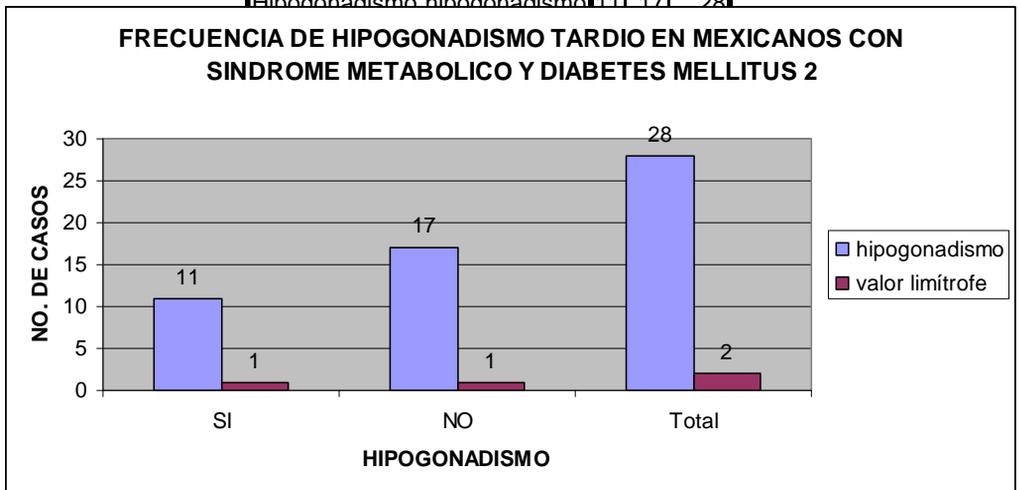
Grafica 1. Frecuencia de Hipogonadismo Tardío en Mexicanos con Síndrome Metabólico



Encontramos que el 37% de la población muestreada con Diabetes Mellitus tipo 2 tiene Hipogonadismo tardío, con 11 casos, 17 de los casos sin DM2 cursa con Hipogonadismo tardío con un porcentaje de 57% y dos pacientes con valor límite de Testosterona total con un porcentaje de 3% correspondiendo un caso por grupo etario

Hipogonadismo * DM2

	DM2		Total
	SI	NO	
Hipogonadismo	11	17	28
hipogonadismo			

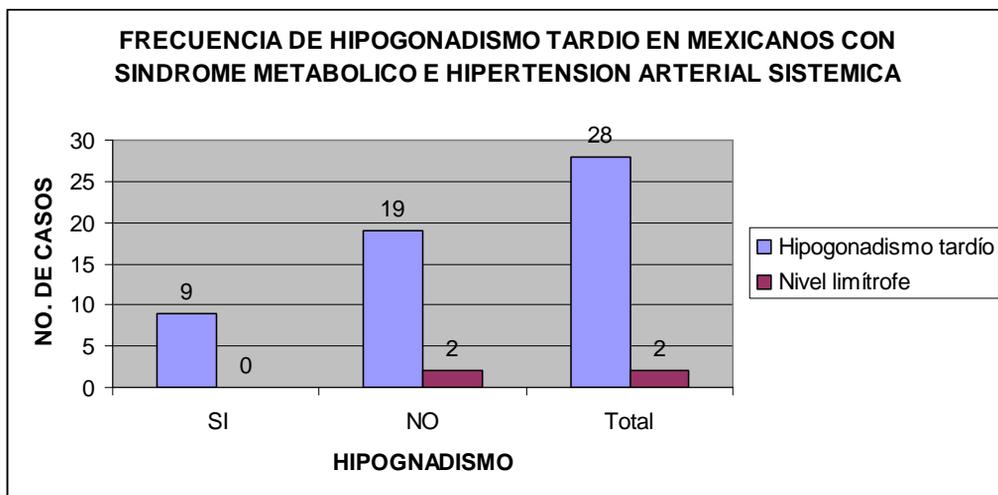


P (N/S) 0.765

Los pacientes con comorbilidad de Hipertensión Arterial Sistémica (HAS) e hipogonadismo tardío representaron un promedio de 30% siendo nueve casos, y un resto de 63.3% sin HAS, solo dos pacientes con niveles limítrofes de testosterona total correspondiendo el 6.67% del grupo total

Hipogonadismo * HAS

		HAS		Total
		SI	NO	
Hipogonadismo	Hipogonadismo tardío	9	19	28
	Nivel limítrofe	0	2	2
Total		9	21	30

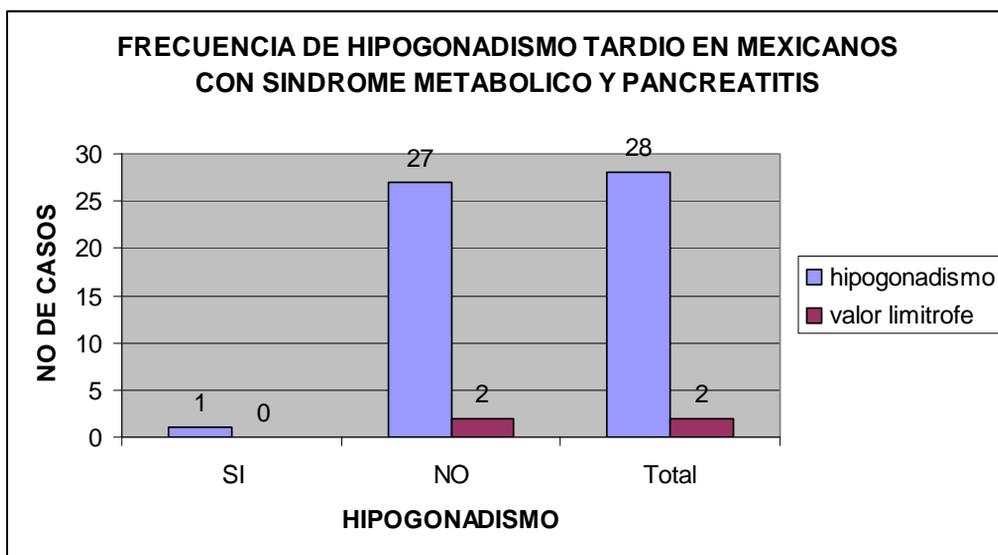


P (N/S) 0.338

Los resultados de las pruebas que arrojaron la frecuencia de Hipogonadismo Tardío asociado a un antecedente como pancreatitis fueron las de 1 caso, correspondiéndole un 3.3%, sin embargo esto se pueda quizá asociar mas al síndrome metabólico, pero que finalmente el hipogonadismo tardío pueda formar parte de la patogenia

Hipogonadismo * PANCREATITIS

		PANCREATITIS		Total
		SI	NO	
Hipogonadismo	Hipogonadismo	1	27	28
	valor límite	0	2	2
Total		1	29	30

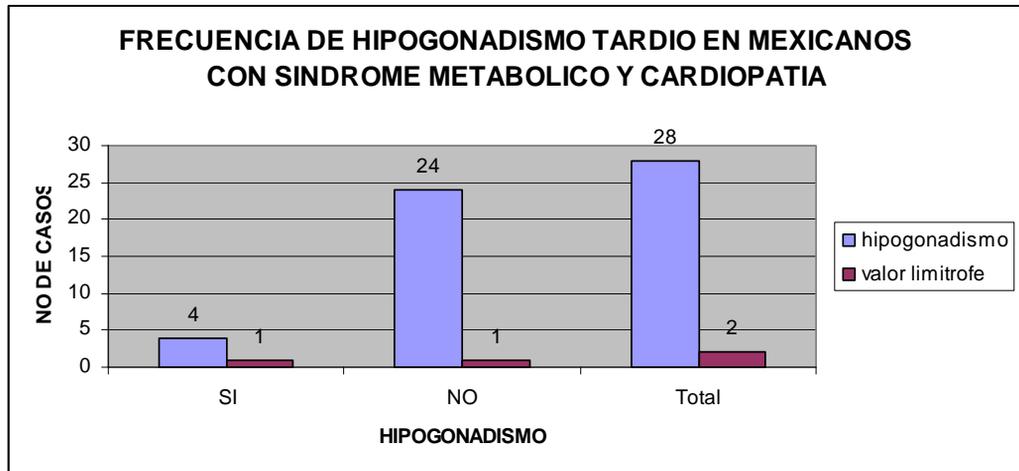


P (N/S) O.786

Resulta impresionante la presencia de antecedente de cardiopatía isquémica en los pacientes con Hipogonadismo tardío y síndrome metabólico ya que cuatro del total de grupo etario se asocio a infarto del miocardio antiguo, siendo un promedio de 13.3%, además se presentó un caso en los pacientes con nivel límite de testosterona total

Hipogonadismo * CARDIOPATIA

		CARDIOPATIA		
		SI	NO	Total
Hipogonadismo	hipogonadismo	4	24	28
	valor límite	1	1	2
Total		5	25	30



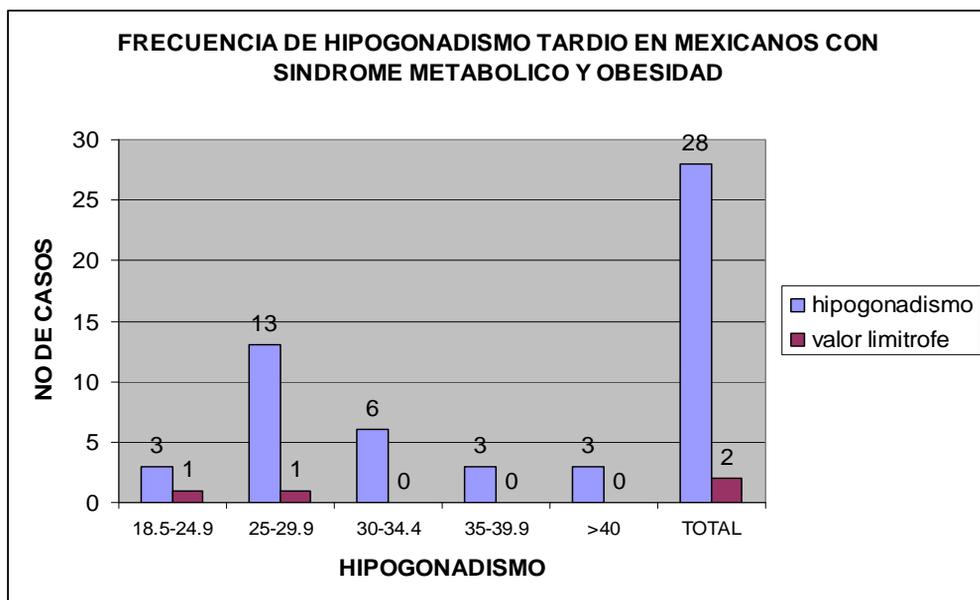
P (N/S) 0.190

La obesidad se considera un estado proinflamatorio quizá un origen patogénico de diversas enfermedades, en este caso se determinaron los grados de obesidad midiendo el IMC, y se encontró que la mayor parte de los pacientes con hipogonadismo tardío son obesos, siendo estos 25 del grupo total correspondiendo un 83.3%, de este grupo 13 casos con obesidad Grado I siendo el 15.6% de este ultimo grupo, 6 pacientes tienen obesidad Grado II con un 7,2% del 83.3%, tres casos presentan obesidad grado III, correspondiendo el 3.6% y por

ultimo con el mismo numero de casos los pacientes con obesidad grado IV con el mismo porcentaje de total de obesos, solo se encontró a un paciente obeso con nivel limítrofe de testosterona total siendo únicamente en 3.3% del grupo total, y 4 pacientes resultaron con peso normal

Hipogonadismo * Obesidad

	Obesidad					Total
	G:0	G:I	G:II	G:III	G:IV	
	18.5-24.9	25-29.9	30-34.4	35-39.9	>40	
Hipogonadismo	3	13	6	3	3	28
valor limítrofe	1	1	0	0	0	2
Total	4	14	6	3	3	30



P (N/S) 0.554

Como objetivo secundario investigamos cuadro clínico en relación al envejecimiento masculino y esto apoyado por el cuestionario AMS, como defecto aislado 18 pacientes se encontraron con cuadro clínico leve correspondiendo un 60% del total de pacientes, y 11 pacientes con un promedio de 36.6%, y solo un paciente con cuadro clínico severo con el 3.3%, no se encontró a ningún paciente con hipogonadismo hipergonadotropico ni hipogonadotropico

Ninguna variable mostró significancia estadística

Discusión

El hipogonadismo tardío se ha de identificar o considerar como un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular, formando parte de la patogenia del síndrome metabólico, ya que se ha observado una asociación significativa entre este y síndrome metabólico. El presente estudio nace de la necesidad de conocer la necesidad de tratar de conocer las causas de ECV en pacientes adultos masculinos de nuestro país, con la finalidad de contribuir a elaborar estrategias de diagnóstico acordes a la población y la situación económica, hasta el momento podemos considerar que el hipogonadismo puede formar parte de la patogenia del síndrome metabólico y así contribuir a la alteración de la función vascular aumentando el riesgo de aterosclerosis, de forma inicial hemos notado que existe un gran número de pacientes con niveles bajos de testosterona, pero existe controversia en relación al diagnóstico clínico ya que este es inespecífico teniendo más valor el reporta bioquímico, en cuanto a la edad resulta impresionante que estos pacientes con síndrome metabólico a tan corta edad cuenten con niveles tan bajos de testosterona, considerando que una edad que pudiera considerarse adecuada para la disminución de niveles fisiológicos de testosterona sería de 50 años, ya que generalmente después de esta edad los factores de riesgo vasculares habituales son más prevalentes, los estudios epidemiológicos del Lipid Research Clinic de Norteamérica muestra que hasta la pubertad no hay diferencias entre géneros en los niveles de HDL, LDL y triglicéridos. En la pubertad en el varón, los niveles de HDL colesterol decrecen y aumentan los de LDL y triglicéridos. No es hasta los 50-60 años y, quizás, debido al declive androgénico cuando de nuevo suben los niveles de HDL en el hombre, pero hay que tener en cuenta que no está suficientemente aclarado si la reducción en la producción de

testosterona forma parte del proceso fisiológico del envejecimiento o es expresión de algún cambio patológico, por otro lado, las enfermedades sistémicas son con mucha frecuencia la causa del descenso en la producción de testosterona, por lo que la conexión entre salud y testosterona, parece evidente y desde hace tiempo conocida **(30, 31)**.

En relación a pacientes con enfermedad cardiovascular con hipogonadismo y terapéutica con testosterona, en un meta análisis de Calof, el porcentaje de eventos cardiovasculares no presento diferencias significativas con el grupo que tomo placebo y el que recibió tratamiento con testosterona **(33)**, para Rhoden, el tratamiento con testosterona no ha producido un incremento en la incidencia de enfermedad cardiovascular, angina de pecho o IAM **(34)**, según Isidori, el tratamiento con testosterona podría tener un papel antiaterogénico **(35)**, la obesidad otro problema involucrado; en el estudio HERITAGE, el incremento del contenido graso corporal y de la adiposidad visceral se asocian al descenso de los niveles plasmáticos SHBG **(36)**, como consecuencia, la testosterona total es baja, esto suele verse en la obesidad moderada

Los niveles de testosterona total se relacionan más fuertemente con la obesidad abdominal o central que con otras formas de obesidad. Haffner et al **(37)**, encontraron en una población de 178 hombres reclutados del San Antonio Heart Study, que el IMC presentaba una relación inversa con los niveles de Testosterona total y SHBG, la prevalencia de obesidad en hombres de edad avanzada es elevada, siendo un fuerte predictor de la deficiencia de testosterona

Grandes estudios en hombres sanos han demostrado una correlación entre la testosterona y la insulina. El estudio Telecom, que recluto a 1,292 hombres adultos sanos demostró una relación inversa entre los niveles plasmáticos de TT y de insulina, independiente de la edad, del consumo de alcohol o tabaco y de la glucemia **(14)**, por ultimo la diabetes Mellitus y su importancia en este estudio ya que un estudio caso-control **(15)** demostró que los niveles de andrógenos eran mas bajos en hombres diabéticos que en hombres normales , posteriormente en un gran estudio transversal de 985 hombres de la comunidad de Rancho Bernardo, de los 110 eran diabéticos, los niveles de testosterona eran mas bajos en los hombres diabéticos, de los hombres diabéticos el 21% eran hipogonadales frente al 13% de los no diabéticos

A pesar de que la medicina cada vez se tecnifica mas, todavía no se tiene al alcance en la mayoría de las unidades medicas, por lo que ante la sospecha diagnostica deben optimizarse recursos, es por eso que se debe impulsarse la realización de estudios multicentricos en

nuestro país, con la finalidad de intervenir en el aspecto diagnóstico y terapéutico con alto grado de efectividad, se reconoce que se trata de un estudio que solo confirma lo que otros países han demostrado, pero que puede dar la pauta para estudios futuros, ya que la trascendencia de este estudio es que se puedan identificar marcadores o factores de riesgo de nuestra población, que no se tenían contemplados, aun así existirán cuestiones por responder con diferentes modelos de investigación.

CONCLUSIONES

Las observaciones clínicas y experimentales sugieren que la hipotestorenemia se asocia con la insulina-resistencia en pacientes masculinos

Existe una relación entre los niveles bajos de andrógenos y la hiperinsulinemia, pero no se sabe cual de los dos es el evento primario

Los niveles más bajos de andrógenos se encuentran asociados con índice de cintura/cadera, sugiriendo que los bajos niveles de testosterona promueven obesidad abdominal

Las alteraciones de las hormonas sexuales en los hombres podría contribuir al estado prediabético y eventualmente al desarrollo de Diabetes Mellitus tipo 2, la insulina disminuye la producción de SHBG en determinadas líneas celulares cultivadas del hepatoma, siendo posible que la Resistencia a la insulina pueda ser el evento primario seguida por el descenso de SHBG, que influye sobre la concentración de testosterona. Otro factor importantísimo a considerar es la influencia de la obesidad.

Cual sea el mecanismo o mecanismos subyacentes de la relación entre andrógenos y resistencia a la insulina, es necesario la realización de más estudios en este campo.

La prevalencia de la diabetes tipo 2 continúa aumentando globalmente y más aun con la edad.

La investigación sobre el papel de los andrógenos en la resistencia a la insulina es importante por las implicaciones terapéuticas para los hombres con diabetes tipo 2, donde la Resistencia a la Insulina es fenómeno que obstaculiza el tratamiento.

BIBLIOGRAFIA

1. Definition. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications: Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. World Health Organization; 1999.
2. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) Diabet MED 1999; 16:442-3.
3. 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; 285: 2486:97
4. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. Endocr Pract 2003; 9:237-52.
5. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adult: finding from the third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 2002; 287: 356-9.
6. Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, et al. European Group For the Study Of insulin Resistance (EGIR). Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and alternative definition of an insulin resistance syndrome. Diabetes Metab 2002; 28: 364-76.
7. Lorenzo C, Serrano-Rios M, Martinez –Larraz MT, et al. Was the historic contribution of Spain to the Mexican gene pool partially responsible for the higher prevalence of type 2 diabetes in Mexican-origin populations? The Spanish Insulin Resistance Study Group, the San Antonio Heart Study, and the Mexico City Diabetes Study. Diabetes Care 2001; 24 2059-64.
8. Turkoglu C, Duman BS, Gunay D, Cagatay P, Ozcan R, Buyukdevrim AS. Effect of abdominal obesity on insulin resistance and the components of the metabolic syndrome. Obes Surg 2003; 13:699-705.
9. Bergman RN, Ader M, Free fatty acids and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Trends Endocrinol Metab 2000; 11: 351-6.

10. Rajala MW, Scherer PE. Minireview: the adipocyte ---at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology* 2003; 144: 3765-73.
11. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R, Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation* 2005; 111: 1448-54.
12. Marin P, Holmang S, Jonsson L, Sjostrom L, Kvist H, Holm H, Lindstedt G, Bjorntorp P. The effects of testosterone treatment on body composition and metabolism in middle-aged obese men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992; 16: 991-7.
13. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyysonen K, Tuomained T-P, Salonen R, Rauramaa R, Salonen JT, Sex hormones, inflammation and the metabolic syndrome: a population-based study. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 601-8.
14. Simon D, Preziosi P Barrett-Connor E, Roger M, Saint-Paul M, Nahoul, K, et al. Interrelation between plasma testosterone and plasma insulin in healthy adult men. The Telecom Study. *Diabetologia* 1992; 35: 173-7.
15. Ando S, Rubens R, Rottiers R. Androgen Plasma leves in male diabetics, *J Endocrinol Invest* 1984; 7:21-4.
16. Barret-Conner E. Lower endogenous androgen leves and dyslipidemia in men with non insulin-dependient diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1992; 117: 807-11.
17. Jockenovel F Male hypogoadism *Uni Med* 2004 ISBN 3-89599-748-x Cap 1 p.13
18. Wu FWC C. Testicular steroidogenesis and androgen use and abuse *Baillieres Clin Endocrinol Metabol* 1992; 6:373-403
19. Kahn SM, Hryb DJ, Nakhla AM, Romas NA, Rosner W. Beyond carrier proteins sex hormone binding globuline is synthesized in Targed cells *J. Endocrinol* 2000: 175:113-20
20. Deslypere JP, young M, Wilson DJ, Mc Phaul MJ, testosterone and 5 a dyhidrotestosterone interact differently whit the androgen receptor to enhance transcription of the MMTV- CAT reportes gene *Moll Cell Endocrinol* 1992; 88:15-22
21. Grino PB, Griffin JE, Wilson JD, testosterone at high concentration interacts whit the human androgen receptor similarly to dyhidrotestosterone *Endocrinology* 1990; 126:1165-72

22. Schanzer W. Metabolism of anabolic androgenic steroids Clin Chem 1996; 42:1001-20
23. Eagon PK, Elm MS, Stafford EA, Porter LE, Androgen receptor in human liver characterization and quantification in normal and diseased liver Hepatology 1994; 19:92-100
24. Vermeulen A, Rubens R, Verdonck L, testosterone secretion and metabolism in male senescence J. Clin Endocrin 1992; 34:730-5
25. Vermeulen A. Ann Med 1993; 25:531
26. Harman SM, Metter EJ, Tobin JP y Cols, longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal study on aging J. Clin Endocrinol Metab 2001;86(2): 724-31
27. Mitchell R, Hollins S, Rothwell C, Robertson WR, Age related changes in the pithuitary-testicule axis in normal men low testosterone results from decreased bioactive LH drive. Clin Endocrinol 1995;42:501-7
28. Brenner WJ, Vitiello MV Prinz PN Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone leves with aging in normal men J Clin Endocr 1993;56:1278-81
29. Veldheis JA, Zwart AD Mulligan T Iranmanesh A. Muting of androgen receptor negative feed-back unveils impoverished gonadotropin releasing hormone/luteinizing hormone secretory reactivity in healthy older men J. Clin Endocrin Metabol 2001;86:529-35
30. Gray A, Berlin JA, McKinlay JB, Longcope C. An examination of research design effects on the association of testosterone and male aging: results of a meta- analysis. J Clin Endocrinol Metab 1991; 44:671-84
31. Morley JE, Kaiser FE testicular function in the aging male. En Arm-brecht HJ, Coe RM, Wongsurawat N, Endocrine function and Aging. Springer verlag, Berlin 1990. p. 99-114.
32. Nieschlag E, Swerdtoff R, Behre HM, et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadisim in males. ISA, ISSAM and EUA recommendations. Eur Urol 2005; 48: 1-4.

33. Calof O, Singh A, Lee M, et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: A meta- analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J of Gerontology* 2005; 60: 1451- 7
34. Rhoden EL, Morgentaler A. Risk of testosterone- replacement therapy and recommendations for monitoring. *N. Engl J. Med* 2004; 350: 482-92
35. Isidori AM, Greco EA, Aversa Androgen deficiency and hormone-replacement therapy. *BJU International* 2005; 96 (2) 212-5
36. Couillard C, Gagnon J, Bergeron J, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, Wilmore JH, Despres JP, Bouchard C. 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 Metabol* 2000; 85: 1026-31
37. Haffner SM, Valdez RA, Stern MP, Katz MS, Obesity, body fat distribution and sex hormones in men. *Int J obes Relat Metab Disord* 1993;17:643-9