



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

**“Frecuencia de hipogonadismo hipogonadotrópico y factores de riesgo
asociados en pacientes con diabetes mellitus tipo 1”**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE

ENDOCRINOLOGÍA

PRESENTA:

JUAN SALVADOR RAMÍREZ TEJEDA

TUTORES:

DR. BALDOMERO JOSÉ GREGORIO GONZÁLEZ VIRLA

DR. ALDO FERREIRA HERMOSILLO

DRA. GUADALUPE VARGAS ORTEGA

DR. MARIO MOLINA AYALA

CIUDAD DE MEXICO, 2016



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.



DOCTORA DIANA GRACIELA MENEZ DIAZ
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTORA VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN ENDOCRINOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTOR BALDOMERO JOSÉ GREGORIO GONZALEZ VIRLA
ASESOR CLINICO
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3601** con número de registro **13 CI 09 015 184** ante COFEPRIS
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA 08/02/2016

M.C. BALDOMERO JOSE GREGORIO GONZALEZ VIRLA

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Frecuencia de hipogonadismo hipogonadotrópico y factores de riesgo asociados en pacientes con diabetes mellitus tipo 1

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2016-3601-8

ATENTAMENTE

DR.(A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SOLEDAD SOCIAL

INDICE

	TEMA	PÁGINA
1	Resumen	1
2	Marco teórico	3
2.1	Clasificación e inmunodiagnostico	3
2.2	Cuadro clínico	4
2.3	Epidemiología	5
2.4	Diagnóstico de diabetes mellitus	6
2.5	Metas del tratamiento	6
2.6	Hipogonadismo hipogonadotrópico en diabetes mellitus	7
3	Planteamiento del problema	13
4	Justificación	13
5	Pregunta de investigación	14
6	Hipótesis	14
7	Objetivos	14
8	Pacientes, material y métodos	15
9	Criterios de selección	16
10	Análisis estadístico	17
11	Definición de variables	18
12	Consideraciones éticas	20
13	Resultados	22
14	Discusión	38
15	Conclusiones	43
16	Bibliografía	44
17	Anexos	49

1.- RESUMEN

Introducción: En estudios previos se ha comparado la prevalencia de hipogonadismo hipogonadotrópico (HH) en diabetes tipo 1 (6%) vs. diabetes tipo 2 (26%). En nuestra población, pacientes con DM1 han mostrado una prevalencia de Síndrome Metabólico (SM) (44%) y de obesidad central (54%). Este sugiere que HH puede ser más frecuente en DM1.

Objetivo: Se determinó la frecuencia de hipogonadismo hipogonadotrópico en los pacientes con DM1 y analizaron los factores clínicos y metabólicos asociados al desarrollo de hipogonadismo hipogonadotrópico en los pacientes con DM1.

Material y métodos: Estudio transversal para frecuencia de HH con estudio de casos y controles anidados en cohorte para factores de riesgo asociados al desarrollo de HH.

Análisis estadístico: Se usaron medidas de tendencia central y dispersión. Para distribución de las variables cuantitativas se utilizó la prueba de Shapiro Wilks. Asociaciones entre las variables cualitativas se utilizó prueba de ji cuadrada y variables cuantitativas se utilizó U de Man Whitney o prueba de t. Significancia estadística $p < 0.05$.

Resultados: 30 pacientes con DM1 de los cuales 36.67% hombres y 63.33% mujeres, edad media de 28.44 ± 7.97 años, Índice de Masa Corporal (IMC) de 25.39 (RI 23.06-27.47) siendo clasificados como sobrepeso el 48.27% y obesidad el 13.79%. El 16.6% de la población total estudiada presentó HH con factores asociados a hipogonadismo el IMC, la tasa de estimación de disposición de glucosa y la edad.

Conclusiones: Se encontró frecuencia de HH en 16.6% de la población siendo más frecuente en mujeres. La correlación negativa que se encontró entre la determinación de los esteroides gonadales y las variables con IMC, glucosa y edad hacen necesario considerar una asociación entre la DM1 y el HH.

1. Datos del Alumno	
Apellido paterno	Ramirez
Apellido materno	Tejeda
Nombre (s)	Juan Salvador
Teléfono	3313846890
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela	Facultad de Medicina
Carrera	Endocrinología
No de Cuenta	515219959
2. Datos de los Asesores	
Apellido paterno	González
Apellido materno	Virla
Nombre (s)	Baldomero José Gregorio
Apellido paterno	Vargas
Apellido materno	Ortega
Nombre (s)	Guadalupe
Apellido paterno	Ferreira
Apellido materno	Hermosillo
Nombre (s)	Aldo
Apellido paterno	Molina
Apellido materno	Ayala
Nombre (s)	Mario
3. Datos de la Tesis	
Título	Frecuencia de hipogonadismo hipogonadotrópico y factores de riesgo asociados en pacientes con diabetes mellitus tipo 1
No de páginas	53
Año	2016
Número de registro	R-2016-3601-8

2.- MARCO TEÓRICO

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad causada por la destrucción de células beta del páncreas la cual puede desarrollarse a cualquier edad (desde neonatal hasta la 6ª década de la vida)⁽¹⁾. El comité de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) ha recomendado clasificar la diabetes mellitus tipo 1 en inmunomediada (1a) e idiopática (1b)⁽²⁾.

2.1 Clasificación e inmunodiagnóstico

La diabetes mellitus tipo 1a (DM1a), previamente llamada insulino dependiente, constituye el 5-10% de las personas que viven con diabetes y se debe a la destrucción de las células beta mediada por autoanticuerpos que provocan pseudoatrofia de los islotes⁽²⁾. Entre los marcadores autoinmunes de la enfermedad encontramos los autoanticuerpos contra islote celular (ICA), autoanticuerpos contra insulina (IAA), anticuerpos contra la descarboxilasa del ácido glutámico isotipo 65 (GAD65), contra fosfatasa de tirosina (anticuerpos anti-insulinoma IA-2 y IA-2b) y autoanticuerpos contra transportador de zinc-8 (ZnT8)⁽¹⁾. La DM1a se define por la presencia de 1 o más de estos marcadores presentándose cerca del 90% de los pacientes no hispanos⁽³⁾. Dichos autoanticuerpos aparecen entre las 6 a 8 semanas de edad y la enfermedad se desarrolla después de las 16 semanas de edad. Los autoanticuerpos contra insulina son los primeros en elevarse y duran hasta 3 años elevados por lo que predicen el desarrollo temprano de DM1a, en cambio los anti-GAD65 son más frecuentemente encontrados en adultos⁽³⁾. Se ha visto que la presencia de 2 o más autoanticuerpos se asocian con alto riesgo para diabetes⁽⁴⁾. Entre familiares de primer grado la presencia de 2 o más autoanticuerpos indica un riesgo >90% en 10 años, mientras que 1 solo autoanticuerpo tiene un riesgo de <20% en 10 años⁽⁴⁾. Algunos pacientes pueden perder expresión de todos los autoanticuerpos al momento del diagnóstico por la progresión de la

enfermedad; por lo que su diagnóstico se realiza al encontrar alelos específicos del antígeno leucocitario humano (HLA) asociados a diabetes tipo 1a, ausencia de resistencia a la insulina, desarrollo de cetoacidosis y pérdida de la secreción del péptido C⁽¹⁾. El HLA está codificado en el cromosoma 6p21 y su función es presentar péptidos a linfocitos T. Hasta 40% de los individuos con DM1A son portadores de la combinación de haplotipos DQ2/ DR3 y DQ8/ DR4. 15,16. Otros factores genéticos involucrados en el desarrollo de DM1a son variaciones en el número de repeticiones en tándem (VNTR) del gen de la insulina, polimorfismos en el antígeno 4 asociado a linfocito T citotóxico (CTLA-4) o bien polimorfismos de PTPN22.

2.2 Cuadro clínico

La presentación clínica puede ser muy variable dependiendo del grado de destrucción de las células beta siendo la manifestación más frecuente en niños y adolescentes el desarrollo de cetoacidosis; en otros se manifiesta como hiperglucemia leve sin desarrollo cetoacidosis hasta la etapa adulta (autoinmunidad latente). En estos pacientes no es típico el desarrollo de obesidad al inicio de su enfermedad, pero puede agregarse posteriormente junto con el desarrollo de resistencia a insulina y que generan cuadros de síndrome metabólico (hipertensión, dislipidemia aterogénica y obesidad central), fenómeno conocido como “doble diabetes”⁽⁵⁾.

Además de las manifestaciones causadas por la hiperglucemia: poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso; la DM1a pueden asociarse otras enfermedades autoinmunes como enfermedad Graves, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Addison, vitíligo, miastenia gravis, anemia perniciosa, etc⁽¹⁾; generando cuadros clínicos diferentes inclusive entre los pacientes con DM1a.

No se conoce la etiología de la DM1a (por eso es definida también como idiopática). Estos pacientes tienen insulinopenia permanente y pueden llegar a presentar cetoacidosis, pero no tienen evidencia de autoinmunidad. La mayoría de estos pacientes tienen antecedentes africanos o asiáticos, tienen un alto grado de herencia y no se asocia a HLA ⁽²⁾. La hipótesis es que estos pacientes tienen los autoanticuerpos confinados al páncreas, por lo cual no son detectados a nivel sanguíneo.

2.3 Epidemiología de diabetes

En las últimas estadísticas a nivel mundial 347 millones de personas padecen de diabetes mellitus y para el año 2030 se llegará a 438 millones^(6, 7). De acuerdo con la Federación Internacional de Diabetes (IDF) China, India, Estados Unidos, Brasil, Rusia y México son los países con mayor número de diabéticos⁽⁸⁾. En América del Norte existen 38.8 millones de personas con diabetes y se espera que aumente a 50.4 millones para el año 2035, teniendo esta región la prevalencia más alta de diabetes a nivel mundial (1 de cada 8 adultos)⁽⁹⁾. En México se han identificado 6.4 millones de personas con diabetes, teniendo una prevalencia nacional de 9.2% según los datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 (ENSANUT 2012)^(6, 10). Entre las entidades federativas con prevalencia más alta fueron Distrito Federal, Nuevo León, Veracruz, Estado de México, Tamaulipas, Durango y San Luis Potosí⁽¹⁰⁾. Dicha enfermedad es la primera causa de muerte en México con 90,000 muertes anuales (1 cada 6 minutos) y 8 de cada 10 personas con diabetes mueren por problemas cardiovasculares⁽¹⁰⁾. En cuanto a DM1, la Organización Mundial de la Salud por medio del estudio DIAMOND (Multinational Project for Childhood Diabetes)⁽¹¹⁾ permitió establecer la tasa de incidencia por cada 100,000 habitantes de DM1 en varios países, siendo los de tasa más alta Finlandia, Suecia, Dinamarca y el Reino Unido mostrando un aumento constante de incidencia a nivel mundial (2-3% cada año), con 40 nuevos casos por cada 100,000 niños

menores de 14 años al año⁽¹²⁾; en América las tasas más altas están en Canadá, Estados Unidos, Argentina. En México, existen pocos estudios acerca de la incidencia y prevalencia de DM1. Uno de los primeros estudios identificó una incidencia de 0.58 casos por 100,000 habitantes para el periodo de 1984 a 19. Por su parte, Aude-Rueda y cols., en un estudio en la población de Boca del Río, Veracruz, reportó una incidencia de 1.5/100,000 habitantes (IC 95% 0.75-1.70) entre 1978 y 1982⁽¹³⁾. En una publicación reciente, Gómez-Díaz y cols. reportaron la incidencia de DM1 en niños atendidos en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) entre los años 2000 a 2010. De acuerdo a los datos recabados por la Dirección de Prestaciones Médicas del IMSS, el número de casos nuevos en menores de 19 años, se incrementó significativamente de 3.4 a 6.2 por 100,000 personas ($p < 0.001$)⁽¹⁴⁾.

2.4 Diagnóstico de diabetes

El diagnóstico de diabetes se basa en los criterios de la ADA 2015 donde se habla de hemoglobina glucosilada (HbA1C) $\geq 6.5\%$ ó glucosa en ayuno ≥ 126 mg/dl ó glucosa postprandial a las 2 horas durante curva de tolerancia glucosa de 75 gr con valor ≥ 200 mg/dl ó paciente con síntomas de hiperglucemia con glucosa al azar ≥ 200 mg/dl⁽²⁾.

2.5 Metas del tratamiento

En pacientes con DM las metas para control metabólico son Hba1C $< 7\%$, glucosa preprandial de 80 a 130 mg/dl y glucosa postprandial < 180 mg/dl⁽²⁾. El manejo integral del paciente incluye dieta y ejercicio; sin embargo la piedra angular es la terapia intensiva con insulina ya sea subcutánea o con bomba de infusión con automonitoreo estrecho⁽²⁾. Este manejo intensivo se debe a que en el estudio DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) claramente demostró que la terapia intensiva con insulina (3 o más inyecciones al día de insulina) o el uso de bomba infusión mejoraba el control glucémico y disminuía la incidencia de complicaciones crónicas a costa de mayor tasa de hipoglucemias⁽¹⁵⁾. Algunos otros

hipoglucemiantes que se pueden utilizar son la metformina que permite disminuir los requerimientos de insulina y mejorar el control metabólico en pacientes con sobrepeso/obesidad⁽²⁾.

2.6 Hipogonadismo hipogonadotrópico en diabetes

El hipogonadismo hipogonadotrópico (HH) está caracterizado por disminución de producción de testosterona/estradiol con concentraciones bajas o normales de gonadotropinas⁽¹⁶⁾. El hipogonadismo de inicio tardío está frecuentemente asociado con obesidad y síndrome metabólico⁽¹⁷⁾, aunque los mecanismos patogénicos no están por completo entendidos. La concentración total de testosterona (TT) está unida a globulina unida a hormonas sexuales (SHBG) en 44%, 2% es libre y 54% está unida a albúmina y otras proteínas⁽¹⁶⁾. Para que las células capten la testosterona se requiere que no esté unida a proteínas: la testosterona unida a SHBG no puede entrar a la célula y la testosterona unida a albúmina se disocia rápidamente para convertirse en la fracción libre para ser captada por los tejidos^(5, 16). Toda la testosterona no unida a SHBG es biodisponible; por tanto, toda la concentración de testosterona biodisponible (TB) da un índice más preciso del estatus gonadal que la concentración total de testosterona⁽⁵⁾. Las concentraciones de SHBG dependen de varios factores siendo el más importante la asociación con obesidad (concentración baja) y la edad (concentración alta)⁽¹⁶⁾. La forma más precisa para medir la testosterona libre (TL) es por medio de diálisis en equilibrio^(5, 18), aunque existen otros métodos como el radioinmunoensayo que tienen menor precisión, la testosterona libre puede ser calculada (Tc) a partir de SHBG y testosterona total por medio del método de Vermeulen y ha demostrado correlacionar adecuadamente con la testosterona libre medida por medio de diálisis en equilibrio⁽¹⁹⁾. Los síntomas clásicos del HH son disminución de libido, disfunción eréctil, alteraciones menstruales, dispareunia, aumento de tejido adiposo, disminución de

masa muscular y ósea, depresión y anemia^(16, 20, 21). Además, existe evidencia de aumento de mortalidad cardiovascular en hombres^(17, 22).

La reproducción es gobernada por la acción conjunta de múltiples señales neuronales y hormonales. En hipotálamo; por medio de un conjunto neuronal, se libera de manera pulsátil la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), un decapeptico que dictamina la secreción de gonadotropinas en hipófisis (LH, FSH)⁽²⁰⁾. Estas hormonas son la mayor fuerza para el desarrollo gonadal y función en hombres y mujeres. A su vez, las hormonas gonadales proveen de retroalimentación a nivel superior en el eje hipotálamo-hipófisis-gónadas (HHG) para regular la función neurohormonal⁽²⁰⁾. Las kisspeptinas, productos del gen *Kiss1* a nivel del hipotálamo en núcleo arcuato y núcleo periventricular anteroventral, son reguladores centrales de la pubertad y reproducción debido a su habilidad para activar neuronas GnRH. Otros reguladores como las hormonas periféricas (gonadales, tejido adiposo, páncreas e intestino) participan en regular la neurosecreción de GnRH⁽²³⁾. Entre estas la insulina es un regulador importante del eje HHG ya que estimula directamente la secreción de GnRH⁽²⁰⁾. Existe múltiple evidencia que ha demostrado que la DM1 no controlada y otras condiciones de estrés metabólico (ayuno, restricción dietética, inflamación aguda) pueden causar hipogonadismo debido a supresión en la expresión hipotalámica de kisspeptinas⁽²⁰⁾. Se ha observado que la supresión el gen *kiss1* provoca disminución de la secreción de insulina, concentraciones bajas de leptina y alteración del balance energético. El mecanismo molecular donde la leptina regula la expresión de *kiss1* parece involucrar a mTOR (mammalian target of rapamycin) en el núcleo arcuato del hipotálamo, acoplado el efecto de la leptina en la alimentación y la homeostasis energética⁽²³⁾.

Se han propuesto 3 mecanismos fisiopatológicos para explicar el HH: el primero en ratones, donde la delección selectiva del receptor de insulina en neuronas generó concentraciones

bajas de testosterona, LH y FSH⁽²⁴⁾. El segundo, por medio de marcadores inflamatorios como factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleucina 1 (IL-1), moléculas aumentadas en DM2, obesidad y síndrome metabólico, que han demostrado suprimir el eje HHG en animales y en vitro⁽²⁵⁾. El tercero, por los niveles elevados de estradiol y leptina en obesos generados del tejido adiposo, que suprimen mecanismos hipotalámicos e hipofisarios reguladores de la generación de LH y FSH⁽²⁶⁾.

El primer estudio en reportar la prevalencia de HH en pacientes con DM2 determinado por medio de las concentraciones de testosterona libre (TL) medida por diálisis en equilibrio fue publicado en el año 2004. En este estudio se incluyó a pacientes de los 31 a los 75 años de edad y se demostró una prevalencia de 33% de HH. Además, se determinó una relación inversa entre las concentraciones de testosterona total y libre y el índice de masa corporal (IMC)⁽²⁷⁾. Posteriormente varios estudios en Estados Unidos, Reino Unido, Australia y Brasil han confirmado una alta prevalencia del HH (33-50%) en diabetes tipo 2⁽²⁸⁾. Aún en pacientes jóvenes con diabetes tipo 2 (18-35 años) la prevalencia es del 33% con repercusión en la fertilidad y la masa ósea⁽²⁹⁾. En estos pacientes con HH, también se ha observado aumento de proteína C reactiva, bajas concentraciones de hematocrito y aumento de peso.

Existen estudios donde se ha comparado la prevalencia de HH en diabetes tipo 1 (6%) vs. diabetes tipo 2 (26%) demostrando que el HH no ocurre tan comúnmente en DM1, por lo que la hiperglucemia no es necesariamente causa del HH. Sin embargo, en estos estudios se ha observado que la concentración de TT y TL está relacionada inversamente con el IMC en esta población^(30, 31).

En pacientes con DM2, la presencia del hipogonadismo ha sido asociada con IMC elevado, perfil lipídico aterogénico, pobre control metabólico, presión arterial elevada y resistencia a insulina medida por HOMA-IR⁽³¹⁾. La obesidad está asociada con testosterona total baja en

hombres⁽³¹⁾, tal como se observó en un estudio en donde la prevalencia de HH fue de 52%⁽³²⁾. Se cree que la razón por la TT baja es por la concentración baja de SHBG, aunque otros estudios han demostrado que la TL también esta disminuida en esta población, especialmente cuando el IMC es $>40 \text{ kg/m}^2$ ^(33, 34). Otros estudios han demostrado una prevalencia de HH en obesidad entre 20 al 40%⁽³²⁾. Vermeulen y cols. comparó 35 hombres obesos vs. 54 hombres delgados encontrando que la TL fue 26% más baja en obesos correlacionando inversamente con IMC; además, el estradiol estaba elevado en obesos correlacionando positivamente con IMC y se observó que la pulsatibilidad de LH también era menor en obesos llegando a la conclusión de que la obesidad está relacionada inversamente con TT y SHBG baja, pero solo en obesidad mórbida con TL baja⁽³⁵⁾.

Otros estudios han observado la asociación de síndrome metabólico (SM) con HH. Kaplan y cols. estudiaron a 864 hombres y demostraron que hombres con obesidad y síndrome metabólico tienen disminuido la testosterona total comparado con hombres sanos⁽³⁶⁾. Nuevamente la obesidad parece ser el factor más importante para la presencia de HH en pacientes con SM y la relación inversa de testosterona con IMC se preserva en presencia de SM⁽²⁷⁾. Varios estudios han demostrado la relación de obesidad con testosterona baja sea bidireccional; es decir, la testosterona baja predispone a obesidad mientras la obesidad perpetua el HH^(16, 37). Laaksonen y cols. demostraron que la testosterona y SHBG predijeron el SM y DM2 después de 11 años de seguimiento en hombres⁽³⁸⁾. Otro estudio prospectivo de 11 años con 651 hombres demostraron que el SM predijo el desarrollo de HH siendo posible que la asociación sea mediada por medio de resistencia a insulina⁽³⁹⁾.

Algunos estudios epidemiológicos han asociado el HH con el aumento en la incidencia de aterosclerosis⁽⁴⁰⁾. Los pacientes con enfermedad coronaria tienen concentraciones de testosterona menores en comparación con pacientes sanos. Se ha demostrado que hombres

con DM2 e HH tienen concentraciones elevadas de proteína C reactiva en comparación con hombres con DM2 y testosterona normal, ubicándolos en un grupo con alto riesgo cardiovascular⁽⁴¹⁾, el cual esta *per se* está elevado en el paciente con DM2.

En ensayos clínicos controlados se ha demostrado que la terapia de reemplazo con testosterona en pacientes con DM2 provoca la mejoría de la HbA1c, el perfil lipídico, reducción de circunferencia abdominal y el porcentaje de grasa corporal⁽⁴²⁾. Varios estudios en hombres hipogonádicos con DM2 han demostrado mejoría de la sensibilidad a insulina con el uso de testosterona y el retiro de la terapia de reemplazo en pacientes con hipogonadismo han demostrado aumento considerable de la resistencia a la insulina⁽⁴³⁾; además con la restauración de testosterona mejora la función sexual y la respuesta a inhibidores de 5 fosfodiesterasa⁽⁴⁴⁾.

Los problemas reproductivos de los pacientes con DM1, han experimentado cambios dramáticos asociados a la mejoría tecnológica en el tratamiento. Antes del inicio de insulina se observaban altas tasas de hipogonadismo severo y tasas bajas de fertilidad⁽²⁰⁾. Después de la introducción de la insulina en 1923, los ciclos menstruales y la fertilidad mejoraron en las mujeres con DM1, pero la amenorrea primaria, secundaria y pubertad retardada severa se mantuvieron⁽²⁰⁾. Actualmente, a pesar del tratamiento intensivo con insulina y la mejoría en la variabilidad glucémica asociada a nuevas formulaciones de insulina, se continúan observando muchas anomalías de la función gonadal en los pacientes con DM1.

Con el advenimiento de la terapia intensiva con insulina en DM1, ha ocurrido disminución en la prevalencia de hipogonadismo en mujeres. Desafortunadamente, debido al exceso de insulina requerido para el control glucémico adecuado, se ha incrementado la incidencia de sintomatología asociada a hiperandrogenismo como el síndrome de ovarios poliquísticos⁽²⁰⁾. En esta entidad la insulina se une al receptor de insulina y de IGF-1 en el ovario (célula teca,

granulosa y estroma) y estimula la secreción de andrógenos en las células de la teca, aumenta la actividad de las enzimas esteroidogénicas y aumenta el desarrollo folicular (a través de células de la granulosa)⁽²⁰⁾. Este efecto co-gonadotrópico de la insulina aumenta la foliculogénesis, el crecimiento de folículos preovulatorios, suprime la apoptosis y atresia de folículos promoviendo la maduración folicular, crecimiento ovario y formación de quistes⁽²⁰⁾. Se ha observado foliculogénesis elevada en pacientes con DM1, por medio de la determinación de la hormona anti-Mülleriana (elevada en pacientes prepúberes por la presencia de folículos pequeños y después de la pubertad disminuye por la presencia de folículos grandes), que se correlaciona con el número de folículos y puede ser usada como un índice de reserva ovárica⁽²⁰⁾.

En los últimos años el riesgo cardiovascular de los pacientes con DM1 ha sido similar al de los pacientes con DM2, sobre todo por el aumento de la prevalencia del sobrepeso y obesidad, que afecta al 40 a 50% de los pacientes con DM1. Ante este riesgo cardiovascular aumentado Chillaron y cols⁽⁴⁵⁾. por medio de un estudio transversal, determinaron la prevalencia de HH en población española con DM1 y buscando su asociación con factores de riesgo cardiovascular. Estos autores encontraron una prevalencia de HH del 8.3% (evaluada en 55 hombres) y observaron que su desarrollo se asocia con la edad, requerimientos de insulina, triglicéridos y circunferencia abdominal, factores previamente asociados al incremento de la morbi-mortalidad cardiovascular.

En nuestra población, estudios previos en pacientes con DM1 han mostrado una elevada prevalencia de SM (44%) y de obesidad central (54%). Este fenotipo similar entre DM2 y DM1 sugiere que el HH puede ser más frecuente en diabetes tipo 1; sin embargo, no se ha determinado su prevalencia en nuestra población.

3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los pacientes con DM1 presentan frecuentemente síntomas como disminución de la libido, disfunción eréctil o alteraciones menstruales, que comúnmente son asociadas al desarrollo de complicaciones microvasculares como la neuropatía diabética. Sin embargo, existe un grupo de pacientes con adecuado control metabólico que persisten con dichas manifestaciones y en quienes debemos sospechar de hipogonadismo hipogonadotrópico.

El HH es una entidad poco estudiada en el paciente con DM1, que pudiera asociarse a factores como el incremento en la prevalencia de síndrome metabólico (asociación conocida como “doble diabetes”), el déficit de vitamina D o el desarrollo de autoinmunidad contra ovario o testículo. La importancia de la detección de esta entidad, radica en que su tratamiento se ha asociado a disminución de la concentración de hemoglobina glucosilada, disminución de los parámetros de resistencia a la insulina, incremento del hematócrito, masa muscular y densidad mineral ósea; los cuales son parámetros comúnmente alterados por la diabetes *per se*.

4.- JUSTIFICACIÓN

La clínica de DM1 del Hospital de Especialidades está integrada por 200 pacientes con seguimiento clínico y bioquímico cada tres meses. La media de edad en esta población es de 34 años y un gran porcentaje manifiestan síntomas como fatiga, disfunción eréctil, disminución de la libido y alteraciones de la menstruación, que pudieran relacionarse con hipogonadismo hipogonadotrópico. En estudios previos, se ha observado que el 44% de esta población tiene síndrome metabólico, 54% tienen obesidad central, 30% tienen hipertrigliceridemia, 33% sobrepeso y 11% obesidad, factores que han sido asociados al desarrollo de HH en DM2 y que pudieran incrementar la prevalencia en nuestra población.

No existen estudios en nuestro país que hayan descrito la frecuencia de HH en pacientes con DM1 y los factores asociados a su desarrollo.

5.- PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

1. ¿Cuál es la frecuencia de hipogonadismo hipogonadotrópico en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 de nuestra unidad?
2. ¿Cuáles son los factores clínicos y metabólicos asociados al desarrollo de hipogonadismo hipogonadotrópico en pacientes con diabetes mellitus tipo 1?

6.- HIPÓTESIS

1. El 20% de los pacientes con DM1 tienen hipogonadismo hipogonadotrópico
2. Los pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico tienen una mayor prevalencia de hipertrigliceridemia, obesidad central, mayor edad y requerimientos de insulina en comparación con los pacientes sin hipogonadismo hipogonadotrópico.

7.- OBJETIVOS

1. Determinar la frecuencia de hipogonadismo hipogonadotrópico en los pacientes con DM1.
2. Analizar los factores clínicos y metabólicos asociados al desarrollo de hipogonadismo hipogonadotrópico en los pacientes con DM1.

8.- PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

El estudio consta de dos fases: en una primera fase es un estudio transversal para identificar la frecuencia de pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico (verificado mediante pruebas de estimulación) y en una segunda fase una vez identificados los pacientes con HH, un estudio de casos y controles anidados en una cohorte para evaluar los factores de riesgo asociados al desarrollo de HH.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

- **Universo de estudio:** pacientes con DM1 pertenecientes a la clínica de “Diabetes tipo 1” del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.
- **Periodo de estudio:** de noviembre del 2015 a noviembre del 2016.
- **Lugar de estudio:** México, Distrito Federal.

DISEÑO DEL ESTUDIO

1) Se obtuvieron los datos clínicos y bioquímicos de los pacientes con DM1 de la hoja de registro que se actualizó durante la consulta de la Clínica de DM1. En esta fase se solicitó en la población femenina los estudios de FSH, LH, estradiol y en la población masculina las concentraciones de FSH, LH, estradiol, testosterona total. En ambas poblaciones se

realizaron pruebas dinámicas para la confirmación diagnóstica (prueba de estimulación con GnRH).

2) Se determinó la presencia de síndrome metabólico (hipertensión arterial sistémica, hipertrigliceridemia, disminución en la concentración de colesterol-HDL y obesidad central) y se calculó de forma cuantitativa la presencia de resistencia a la insulina a través del uso de la eGDR.

3) Se identificaron a aquellos pacientes con DM1 e hipogonadismo hipogonadotrófico y se realizó pareamiento por edad, género e IMC. Se realizarán comparaciones entre ambos grupos para identificar posibles factores de riesgo asociados al desarrollo de HH (características clínicas y bioquímicas).

4) Solo participaron los pacientes que otorgaron su consentimiento informado por escrito. La carta de consentimiento informado se solicitó durante la consulta externa, antes de la toma de estudios de laboratorio.

9.- CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

1. Edad mayor de 18 años.
2. Con seguimiento regular en la consulta externa (asistencia a sus tres últimas citas en el último año).
3. Pacientes que acepten participar en el estudio y firmen su carta de consentimiento informado.

Criterios de no inclusión

1. Pacientes con diagnóstico de enfermedades inflamatorias (como artritis reumatoide, Lupus eritematoso sistémico), en tratamiento con esteroides, testosterona o anticonceptivos orales.
2. Pacientes con otras enfermedades endócrinas autoinmunes (excepto hipotiroidismo controlado).

Criterios de eliminación

1. Pacientes con muestra inadecuada para la medición y procesamiento de las citosinas séricas evaluadas.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se realizó un muestreo por conveniencia y posteriormente se calculó el poder del estudio, considerando como significativo el 80%.

10.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se describieron las variables utilizando medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo a las distribuciones de los datos. Para establecer normalidad en la distribución de las variables cuantitativas se utilizó la prueba de Shapiro Wilks. Para las asociaciones entre las variables cualitativas se utilizó prueba de ji cuadrada y para las variables cuantitativas se utilizó U de Man Whitney o prueba de t. Para establecer correlaciones entre variables cuantitativas se utilizó la prueba de Pearson o Spearman. Se utilizó una $p < 0.05$ para establecer significancia estadística. Para el análisis de los datos se utilizó el paquete estadístico STATA versión 11.0.

11.- DEFINICIÓN DE VARIABLES

NOMBRE DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	UNIDAD DE MEDICIÓN
EDAD	Cuantitativa continua	Razón	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento actual	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el registro del paciente	Años
GÉNERO	Cualitativa dicotómica	Nominal	Conjunto de características comunes entre especies pero que permite clasificarlos	Género consignado en el expediente de cada paciente	1= hombre 2= mujer
PESO	Cuantitativa continua	Razón	Fuerza con la que la Tierra atrae un cuerpo hacia su centro de gravedad	Cuantificación total en kilogramos registrado en la misma báscula calibrada durante las evaluaciones en consulta	Kilogramo (kg)
TALLA	Cuantitativa continua	Razón	Longitud de una persona medida de los pies a la cabeza	Altura registrada desde la primera evaluación utilizando el mismo estadímetro para todos los pacientes	Metro (m)
ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC)	Cuantitativa continua	Razón	Medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo	Relación del peso en kg con el cuadrado de la talla en metros, registrado durante las consultas	kg/m ²
PERÍMETRO DE CINTURA	Cuantitativa continua	Razón	índice que mide la concentración de grasa en la zona abdominal	Se realiza a nivel la línea media axilar, en el punto medio entre el reborde costal y la cresta iliaca, con una cinta métrica no deformable, con el paciente en posición de pie, y al final de una espiración normal.	Centímetros (cm)
PERIMETRO DE CADERA	Cuantitativa continua	Razón	Indicador de tejido adiposo sobre glúteos y cadera	Con el sujeto de pie y erguido, se mide por medio de cinta métrica el perímetro de la circunferencia horizontal máxima a la altura de glúteos.	Centímetros (cm)
TASA ESTIMADA DE DISPOSICIÓN DE LA GLUCOSA (eGDR)	Cuantitativa continua	Razón	Indicador que muestra una buena correlación con el clamp euglicémico hiperinsulinémico por medio de características clínicas prácticas para valorar grado de resistencia a insulina.	eGDR = 24,31 – 12,22 (cociente cintura-cadera) – 3,29 (presencia de hipertensión arterial; si hipertensión arterial = 1, no hay hipertensión arterial = 0) – 0,57 (valor de la hemoglobina glucosilada)	Miligramo/kilogramo/minuto (mg/kg/min)
HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA (HAS)	Cualitativa dicotómica	Nominal	Cifras de tensión arterial sistólica \geq 140 mmHg y/o tensión arterial diastólica \geq 90 mmHg	Se registra en cada consulta si el paciente padece hipertensión arterial sistémica	0= no 1= si
HEMOGLOBINA GLUCOSILADA (HbA1C)	Cuantitativa continua	Razón	Formada por la condensación de la glucosa en la porción N-terminal de la cadena beta de la hemoglobina	Determinación mediante inmunoanálisis con inhibición turbidimétrica	Porcentaje (%)
INDICE CINTURA-CADERA (ICC)	Cuantitativa continua	Razón	Índice de distribución de adiposidad relativa en los adultos.	Relación que resulta de dividir el perímetro de la cintura de una persona por el perímetro de su cadera.	Centímetros (cm)
HORMONA FOLICULOESTIMULANTE (FSH)	Cuantitativa continua	Razón	Hormona del tipo gonadotropina secretada en adenohipofisis que regula el desarrollo, el crecimiento, la maduración puberal, y los procesos reproductivos del cuerpo.	Concentración registrada en el expediente	Miliunidades /mililitro (mUI/ml)
HORMONA LUTEINIZANTE (LH)	Cuantitativa continua	Razón	Hormona gonadotrópica de la adenohipofisis. En el hombre regula la secreción de testosterona, actuando	Concentración registrada en el expediente	Miliunidades /mililitro (mUI/ml)

			sobre las células de Leydig y en la mujer controla la maduración de los folículos, la ovulación, la iniciación del cuerpo lúteo y la secreción de progesterona		
TESTOSTERONA TOTAL	Cuantitativa continua	Razón	Hormona esteroide del grupo andrógeno producida principalmente en los testículos y en menor cantidad ovarios y glándulas suprarrenales.	Concentración registrada en el expediente	Nanogramo/decilitro (ng/dl)
ESTRADIOL	Cuantitativa continua	Razón	Hormona esteroide sexual femenina derivada del colesterol predominante durante los años reproductivos. presente en los hombres, siendo producida como un metabolito activo de la testosterona por la enzima aromatasa	Concentración registrada en el expediente	Picogramo/mililitro (pg/ml)
PROLACTINA	Cuantitativa continua	Razón	Hormona peptídica de 198-200 aminoácidos segregada por adenohipófisis estimulando la producción de leche en las glándulas mamarias y la síntesis de progesterona en el cuerpo lúteo	Concentración registrada en el expediente	Nanogramo/mililitro (ng/ml)
TIROXINA LIBRE (T4L)	Cuantitativa continua	Razón	Cantidad de la hormona tiroidea tiroxina en su forma activa no ligada (T4) en sangre circulante	Concentración registrada en el expediente	Nanogramo/decilitro (ng/dl)
TIOTROPINA (TSH)	Cuantitativa continua	Razón	Hormona glicoproteica de 3 aminoácidos secretada por adenohipófisis que aumenta la secreción tiroxina y triyodotironina	Concentración registrada en el expediente	Microunidades/mililitro (μU/ml)
CORTISOL	Cuantitativa continua	Razón	Hormona esteroidea, o glucocorticoide, producida por la glándula suprarrenal. Se libera como respuesta al estrés y a un nivel bajo de glucocorticoides en la sangre	Concentración registrada en el expediente	Microgramos/decilitro (μg/dl)
CONCENTRACIÓN DE FACTOR DE CRECIMIENTO SIMILAR A LA INSULINA TIPO 1 (IGF-1)	Cuantitativa continua	Razón	Proteína de 70 aminoácidos que estimula el crecimiento y tiene efectos similares a la insulina	Concentración registrada en el expediente	Nanogramo/mililitro (ng/ml)
COLESTEROL	Cuantitativa continua	Razón	Lípido esteroide que se encuentra en los tejidos corporales y en el plasma sanguíneo	Concentración registrada en el expediente	Miligramo/decilitro (mg/dl)
LIPOPROTEINA ALTA DENSIDAD (HDL)	Cuantitativa continua	Razón	Lipoproteínas que transportan el colesterol desde los tejidos del cuerpo hasta el hígado.	Concentración registrada en el expediente	Miligramo/decilitro (mg/dl)
LIPOPROTEINA BAJA DENSIDAD (LDL)	Cuantitativa continua	Razón	Lipoproteínas que transportan el colesterol en la sangre para transportar a tejidos.	Concentración registrada en el expediente	Miligramo/decilitro (mg/dl)
TRIGLICÉRIDOS	Cuantitativa continua	Razón	Tipo de glicerol que pertenece a la familia de los lípidos. formado por la esterificación de los tres grupos OH de los gliceroles por diferentes o igual tipo de ácidos grasos.	Concentración registrada en el expediente	Miligramo/decilitro (mg/dl)
GLUCOSA	Cuantitativa continua	Razón	Monosacáridos con fórmula molecular C ₆ H ₁₂ O ₆ . Su rendimiento energético es de 3,75kilocalorías por	Concentración registrada en el expediente	Miligramo/decilitro (mg/dl)

			cada gramo en condiciones estándar. Las células lo utilizan como fuente primaria de energía y es un intermediario metabólico.		
ALBÚMINA	Cuantitativa continua	Razón	Proteína que se encuentra en gran proporción en el plasma sanguíneo, siendo la principal proteína de la sangre, sintetizada en el hígado.	Concentración registrada en el expediente	Gramo/decilitro (g/dl)

12.- CONSIDERACIONES ÉTICAS

- **Riesgo de la investigación:** Según la Ley general de Salud en materia de la investigación para la salud el presente estudio confiere un riesgo mínimo a los participantes, al tratarse de una punción para toma de muestras (Artículo 17).

- **Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y la sociedad en su conjunto:** Los pacientes no se beneficiaron de forma directa de este estudio, lo cual está adecuadamente estipulado en la hoja de consentimiento informado. En cuanto a la utilidad del estudio, el identificar a aquellos pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico, nos será de utilidad para el tratamiento adecuado de esta entidad y un posible beneficio en los parámetros glucémicos y mejoría de la calidad de vida.

- **Confidencialidad:** Se otorgará la seguridad al participante de que no se identificarán sus datos personales y se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad (Artículo 21 Fracción VIII de la Ley General de Salud).

- **Condiciones en las que se solicitará el consentimiento informado:** La carta de consentimiento informado se solicitará previo a la inclusión del participante al estudio, durante su seguimiento en la consulta externa. Será solicitado por el investigador principal y colaboradores. Se explicará al participante sobre la libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento de la investigación (Artículo 21, Fracciones I-VII de la Ley General de Salud).

- **Forma de selección de participantes:** Se incluirán a los pacientes de la consulta externa que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión y autoricen su inclusión al estudio mediante la carta de consentimiento informado.

FINANCIAMIENTO

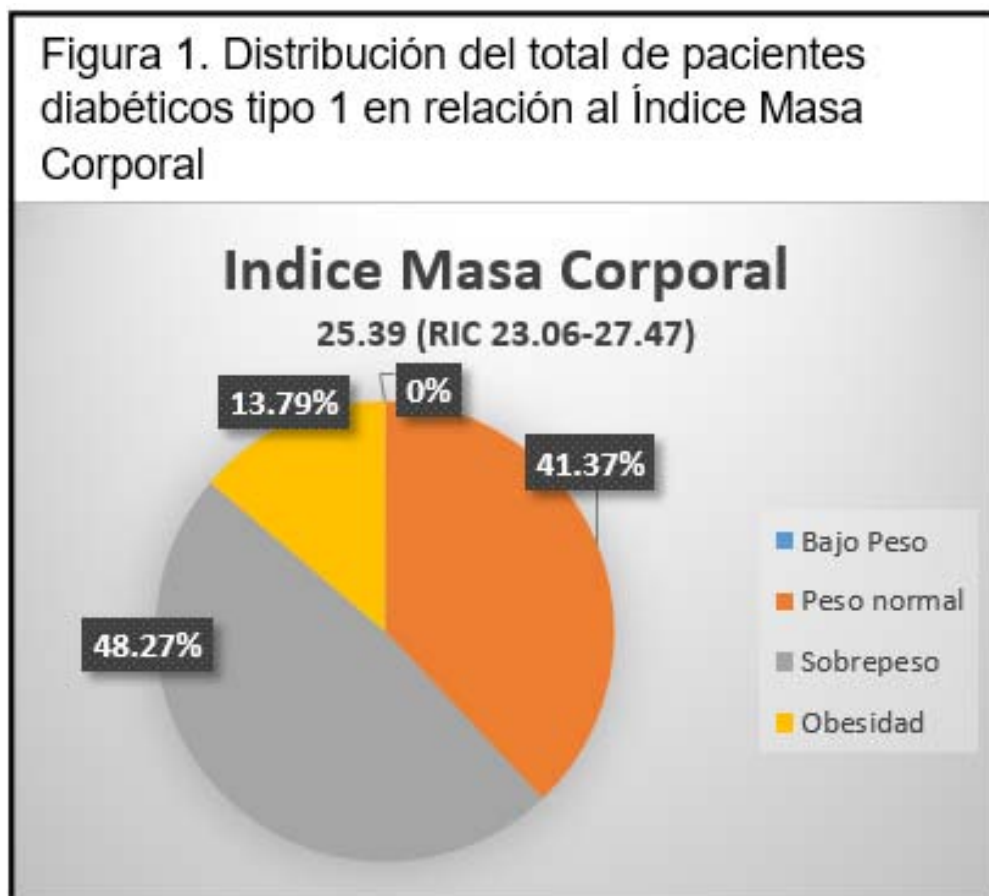
La institución contó con los recursos humanos, materiales y logísticos para llevar a cabo el proyecto. Se solicitó apoyo financiero del fondo para el desarrollo de protocolos de investigación y desarrollo tecnológico sobre temas específicos de los temas prioritarios de investigación en salud en el IMSS.

13.- RESULTADOS

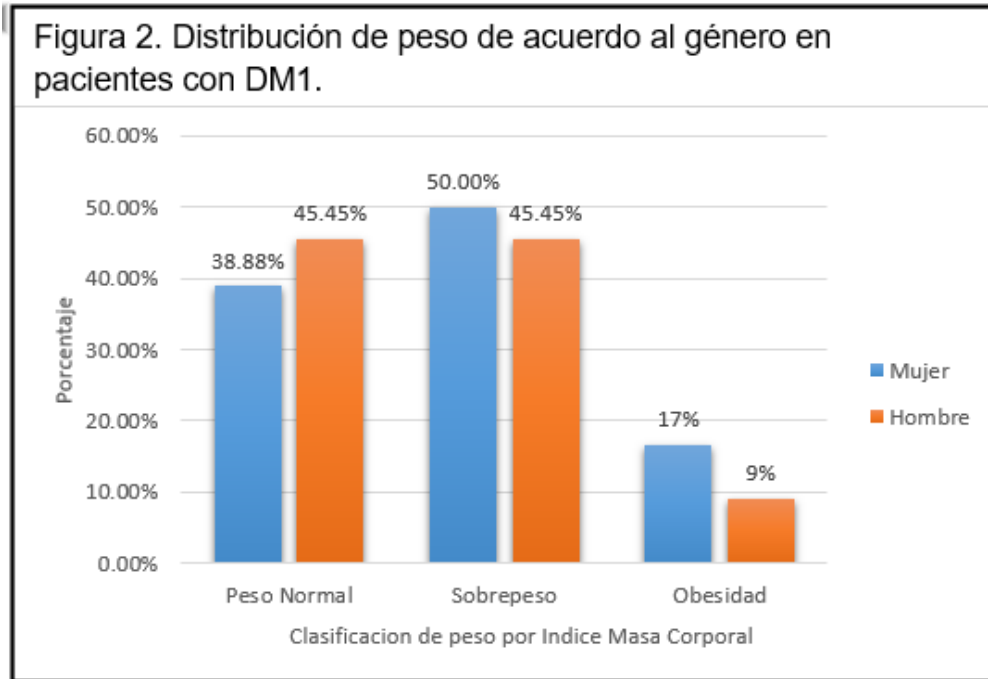
Se evaluaron 41 pacientes de noviembre 2015 a mayo 2016 de la clínica de Diabetes mellitus tipo 1 del Hospital de Especialidades Centro Médico Siglo XXI IMSS de los cuales se excluyeron 11 pacientes al no acudir para muestra de sangre. Fueron incluidos en el estudio 30 pacientes con diabetes mellitus tipo 1 con las siguientes características demográficas: 11 (36.67%) fueron hombres y 19 (63.33%) fueron mujeres; con una edad media de 28.44± 7.97 años y media de duración de DM1 de 13.92±8.72 años. (Tabla 1)

Tabla 1. Características demográficas y bioquímicas de los pacientes con DM1.			
Edad (años)	28.44 (± 7.97)	LDL (mg/dl)	102 (±43.96)
Género (%)	11 (36.67%) hombre 19 (63.33%) mujer	Triglicéridos (mg/dl)	138 (89-225)
Peso (kg)	68.70 (±13.81)	HbA1C (%)	9.40 (± 1.66)
Talla (mts)	1.62 (1.59-1.70)	eGDF (mg/kg/min)	6.86 (±1.88)
IMC	25.39 (23.06-27.47)	Requerimientos insulina (U/kg/dia)	0.71 (0.6-1.04)
ICC	0.93 (±0.04)	Duración de DM1 (años)	13.92 (± 8.72)
PCin (cm)	87.98 (±10.79)	Cortisol (mcg/dl)	18.41 (±7.96)
PCad (cm)	94.32 (±9.86)	T4L (ng/dl)	1.3 (1.24-1.39)
Hb (g/dl)	14.85 (±1.72)	TSH (µUI/ml)	3.08 (±1.47)
Htc %	44.73 (±4.68)	IGF-1 (ng/ml)	160.8 (128.6-210.8)
Albumina (g/dl)	4.4 (4.3-4.7)	Prolactina (ng/ml)	16.8 (11.4-25.98)
Glucosa (mg/dl)	165 (69-224)	LH (mUI/ml)	7 (4.6-10.89)
Urea (mg/dl)	30.85 (21-35.7)	FSH (mUI/ml)	5.31 (3.71-6.12)
Creatinina (mg/dl)	0.68 (0.65-0.93)	Testosterona Total (ng/dl)	36.7 (18.09-332.2)
Colesterol (mg/dl)	181 (149-210)	Estradiol (pg/ml)	27.23 (13.29-51.51)
HDL (mg/dl)	47.96 (±13.97)	Score HH	269.57 (230.82-357.11)

En cuanto a sus características biométricas se encontró que la media para peso de 68.7 ± 13.8 kilogramos, mediana para talla de 1.62 (RI, 1.59-1.70) metros, al calcularse Índice de Masa Corporal (IMC) con mediana de 25.39 (RI, 23.06-27.47). Solo 41.37% de los pacientes con peso normal, 48.27% con sobrepeso y 13.79% con obesidad grado I es decir con IMC entre 25.1 y 29.9 kg/m^2 y entre 30 y 34.9 kg/m^2 respectivamente.



De esta población se encontró que 7 mujeres y 5 hombres con peso normal, 9 mujeres y 5 hombres con sobrepeso, 3 mujeres y 1 hombre con obesidad. Figura 2.



Se realizó medición de perímetro de cintura y cadera encontrando una media respectiva de 87.98 ± 10.7 cm y 94.32 ± 9.8 cm siendo el 18.8% de hombres con perímetro cintura >102 cm y en mujeres fue de 47.36% con perímetro de cintura >88 cm siendo esto asociado a aumento de riesgo cardiovascular.

La media de índice cintura-cadera (ICC) fue 0.93 ± 0.04 encontrando que en hombres ninguno se encuentra en bajo riesgo cardiovascular (ICC <0.9), 5 pacientes (45.45%) se encontraron en moderado riesgo cardiovascular (ICC 0.9-0.95) y 6 pacientes (54.54%) para alto riesgo cardiovascular (ICC >0.95). En relación a mujeres ninguna paciente se encontró en bajo

riesgo (ICC <0.80), para moderado riesgo cardiovascular (ICC 0.8-0.85) solo 1 paciente (5.2%) y para alto riesgo cardiovascular (ICC >0.85) fueron 18 pacientes (94.7%). (Tabla 2).

Tabla 2. Distribución de género en relación a perímetro cintura e índice cintura-cadera.			
		Hombres	Mujeres
PC (cm)	87.98 (±10.79)	>102 (18.8%)	>88 (47.36%)
Índice cintura-cadera	0.93 (±0.04)	Riesgo moderado (45.45%) Riesgo alto (54.54%)	Riesgo moderado (5.2%) Riesgo alto (94.7%)

Al valorar sus características bioquímicas se encontró que la media de hemoglobina fue 14.85±1.7 g/dl, hematocrito 44.73±4.68 %, albumina de 4.4 (RI, 4.3-4.7) g/dl, sodio 138.5 (RI, 136-140) mEq/L, potasio 4.3±0.4 mEq/l, cloro 100 (RI, 97-102) mEq/L.

En cuanto función renal se reporto urea 30.85 (RI, 21-35.7) mg/dl, mediana de creatinina 0.68 (RI, 0.65-0.93) mg/dl sin mostrar alteraciones de depuración creatinina calculada en el 100% de los pacientes. Se valoró perfil lipídico encontrando colesterol 181 (RI, 149-210) mg/dl, HDL 47.96±13.9 mg/dl, LDL 102 ± 43.96 mg/dl y triglicéridos 138 (RI, 89-225) mg/dl. En cuanto a dislipidemias se encontró hipercolesterolemia aislada (colesterol total >200 mg/dl) en un total de 5 pacientes (16.66%) de los cuales 2 fueron mujeres (10.52%), hipertrigliceridemia aislada (triglicéridos >150 mg/dl) en 3 pacientes (10%) de los cuales 2 fueron mujeres (66.66%), dislipidemia mixta en 5 pacientes (16.66%) siendo el 100% mujeres.

Se valoró control metabólico relacionado a diabetes mellitus encontrando media de glucosa en ayuno 165 (RI, 69-224) mg/dl y hemoglobina glucosilada 9.40 ± 1.66 %. Al tomar en cuenta los criterios de descontrol glucémico de la ADA ⁽²⁾ se valoró la hemoglobina glucosilada mostrando que hasta en un 90% del total de pacientes cumplía criterio para descontrol glucémico. Se calculó mediana de requerimiento de insulina 0.71 (RI, 0.6-1.04) U/kg/día y para valorar sensibilidad a insulina se calculó media de tasa estimada de disposición de glucosa de 6.86 ± 1.88 mg/kg/min. Epstein y cols. concluyeron como media para eGDF para población hispánica de 6.7 ± 2.29 y mostraron que a menor tasa de disposición mayor resistencia a insulina y por tanto mayor riesgo de complicaciones micro y macrovasculares en pacientes con DM1 por lo que al valorar la eGDF de nuestra población se encontró que 40% del total de pacientes cuentan con valores menores a 6.7 mg/kg/min.

En función hormonal encontramos media de cortisol 18.41 ± 7.96 mcg/dl, T4L 1.3 (RI, 1.24-1.39) ng/dl, TSH 3.08 ± 1.47 μ UI/ml, IGF-1 160.8 (RI, 128.6-210.8) ng/ml, prolactina 16.8 (RI, 11.4-25.98) con el fin de buscar alteraciones hormonales que pudieran alterar el eje del gonadotropo y no se encontraron alteraciones en estos ejes hormonales en los pacientes evaluados.

Las comorbilidades valoradas fueron hipotiroidismo primario en control en 2 pacientes (6.66%) siendo el 100% mujeres e hipertensión arterial en 6 pacientes (20%) siendo 4 mujeres (66.66%). (Tabla 3)

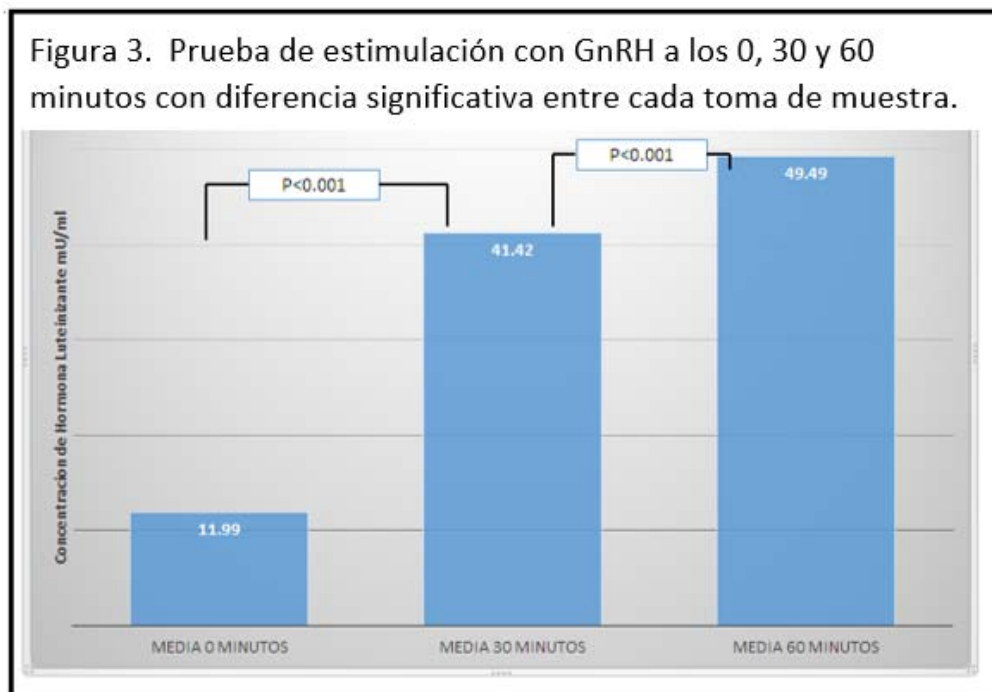
Tabla 3. Comorbilidades en pacientes con DM1

	n=30 (%)	Género femenino
Hipertensión arterial	6 (20%)	4 mujeres (66.66%)
Hipotiroidismo primario	2 (6.66%)	2 mujeres (100%)
Hipercolesterolemia aislada	5 (16.66%)	2 mujeres (10.5%)
Hipertrigliceridemia aislada	3 (10%)	2 mujeres (66.66%)
Dislipidemia mixta	5 (16.66%)	5 mujeres (100%)
Sobrepeso	14 (44.66%)	
Obesidad	4 (13.33%)	

En cuanto al eje gonadotrópico se encontró mediana de LH 7 (RI, 4.6-10.89) mUI/ml, FSH 5.31 (RI, 3.71-6.12) mUI/ml, testosterona 36.7 (RI, 18.09-332.2) ng/d y estradiol 27.23 (RI, 13.29-51.51) pg/ml. Para valoración de función gonadal se definió como hipogonadismo concentración de estradiol < 20 pg/ml en mujeres y testosterona <300 ng/dl en hombres.

Con esta definición de hipogonadismo se encontró que el 16.6% de la población total estudiada presentó hipogonadismo, según su distribución por género ningún hombre presentó hipogonadismo y del total de mujeres se reportó 26.31% con hipogonadismo. Con el fin de determinar si hay respuesta del eje gonadotrópico y valorar en caso de hipogonadismo si es de origen central (hipotálamo)⁴⁶ se realizó prueba de estimulación con análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (leuprorelina) a toda la población a dosis de 500 mcg, vía intramuscular, entre las 08:00 -10:00 hrs tomando muestra de sangre a los 0 minutos, 30 y 60 minutos determinando concentración de LH siendo la prueba positiva para

respuesta cuando se duplica o triplica valor de LH a los 30 o 60 minutos. En los resultados se encontró una mediana de LH a los 0 minutos de 7 (RI, 4.6-10.89) mUI/ml, a los 30 minutos de 27.685 (RI, 12.28-49.91) mUI/ml y a los 60 minutos 30.95 (RI, 15.69-67.95) mUI/ml. Se realizó prueba de Wilcoxon relacionando medianas a los 0-30 minutos ($p=0.001$), 0-60 minutos ($p=0.001$) y 30-60 minutos ($p=0.001$) encontrando diferencia importante entre cada determinación. (Figura 3) Solo 1 paciente (3.33%) no respondió a prueba de estimulación con GnRH mientras que el resto tuvieron adecuada respuesta con duplicación o triplicación de valores de LH. Al valorar el 26.1% de mujeres que tenían diagnóstico de hipogonadismo se encontró que todas respondieron adecuadamente a la prueba de estimulación con lo que podemos determinar que el origen de su hipogonadismo es a nivel central siendo precisamente a nivel de hipotálamo.



La población de pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico, siendo el 16% del total estudiado y el 100% mujeres fue estudiada por medio de la prueba de Shapiro-Wilk determinando la normalidad de las características demográficas y bioquímicas de pacientes sin hipogonadismo hipogonadotrópico vs con hipogonadismo hipogonadotrópico para posteriormente comparar significancia por medio de prueba Mann-Whitney para variables no paramétricas y prueba T-student de dos muestras para variables paramétricas contando con los siguientes resultados: una edad media de 34.25 ± 13.69 años, IMC de 25.069 (RI, 21.43-25.84), media del ICC 0.91 ± 0.04 , colesterol de 210 (RI, 177-317) mg/dl, triglicéridos 178 (RI 147-182) mg/dl, HbA1C $9.48 \pm 2.1\%$, eGDF 6.01 ± 2.72 mg/kg/min, Score HH de 312.52 (RI, 0263.72-522.04). Figura 4 y Tabla 4

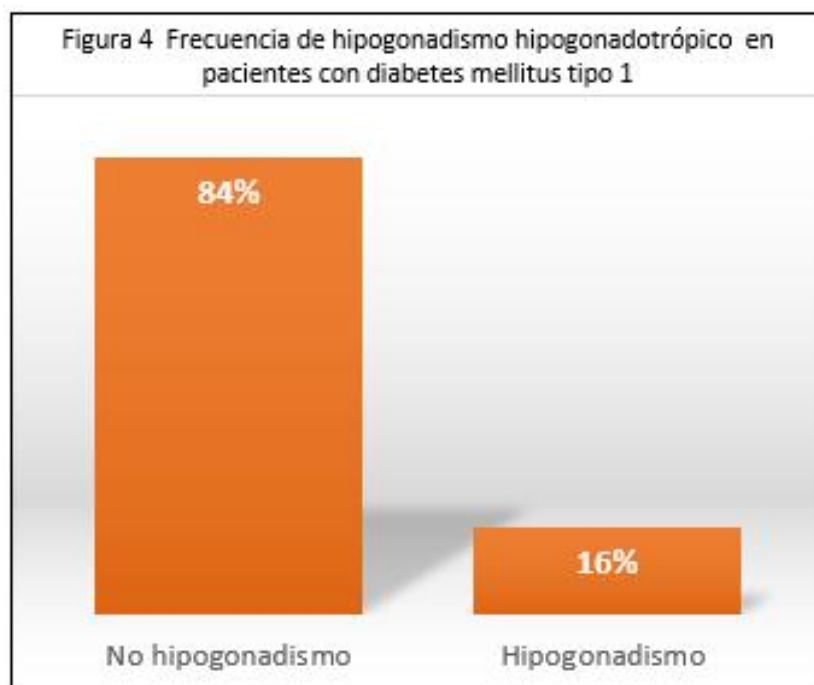


Tabla 4. Relación entre pacientes diabéticos tipo 1 sin hipogonadismo hipogonadotrópico VS con hipogonadismo hipogonadotrópico (HH)

	Sin HH	Con HH			Sin HH	Con HH	
Edad (años)	27.6 ± 6.74	34.25 ±13.69	p=0.406	LDL (mg/dl)	99.36 ±39.9	122.75 ±68.36	p=0.548
Peso (kg)	70.38 ±13.179	58.25 ±10.30	p=0.093	Triglicéridos (mg/dl)	127 (87-225)	178 (147-182)	p=0.190
Talla (mts)	1.63 (1.60-1.71)	1.56 (1.55-1.58)	p=0.016	HbA1C (%)	9.39 (±1.6)	9.48 ± 2.12	p=0.933
IMC	26.03 (23.06-27.85)	25.069 (21.43-25.84)	p=0.393	eGDF (mg/kg/min)	6.99 ±1.75	6.01 ±2.72	p=0.526
ICC	0.93 ±0.04	0.91 ±0.04	p=0.399	Requerimientos insulina (U/kg/dia)	0.68 (0.58-1.04)	0.91 (0.72-1.19)	p=0.308
PCin (cm)	88.82 ±11.00	82.75 ±8.77	p=0.274	Duración DM1	13.24 ±8.57	18.25 ± 9.70	p=0.388
PCad (cm)	94.86 ±9.77	91 ±11.22	p=0.553	Cortisol (mcg/dl)	16.37 ±5.76	30.11 ± 9.59	p=0.060
Hb (g/dl)	14.94 ±1.76	14.4 ±1.60	p=0.521	T4L (ng/dl)	1.32 (1.26-1.4)	1.27 (1.24-1.28)	p=0.200
Htc %	44.81 ±4.64	44.36 ±5.45	p=0.869	TSH (μUI/ml)	3.13 ±1.49	2.84 ±1.47	p=0.703
Albumina (g/dl)	4.45 (4.35-4.7)	4.2 (4.2-4.3)	p=0.058	IGF-1 (ng/ml)	167.8 (128.6-215.2)	150.6 (133.1-157.5)	p=0.316
Glucosa (mg/dl)	182 (90-230)	154 (125-176)	p=0.676	Prolactina (ng/ml)	16.41 (11.92-25.98)	11.4 (9.09-25.95)	p=0.303
Urea (mg/dl)	30.8 (21.8-35.6)	31.8 (18.6-57.2)	p=0.802	LH (mUI/ml)	6.74 (4.25-9.46)	14.24 (7.05-43.23)	p=0.148
Creatinina (mg/dl)	0.7 (0.65-0.93)	0.66 (0.63-0.68)	p=0.372	FSH (mUI/ml)	5.22 (3.67-5.99)	5.89 (3.96-85.26)	p=0.272
Colesterol (mg/dl)	180 (149-203)	210 (177-317)	p=0.200	Estradiol (pg/ml)	34.44 (22.98-55.73)	5 (5-5)	p=0.0009
HDL (mg/dl)	45.88 ±13.46	58.4 ±12.87)	p=0.097	Score HH	261.53 (220.76-335.99)	312.52 (263.72-522.04)	p=0.237
PDL 0 MIN	6.74 (4.25-9.46)	14.24 (7.05-43.23)	p=0.148				
PDL 30 MIN	27.68 (13-49.6)	47.27 (21.85-74.64)	p=0.358				
PDL 60 MIN	30.88 (15.36-63.92)	61.57 (21.1-93.92)	p=0.277				

Se calculó score de hipogonadismo hipogonadotrópico (Score HH) usado por Chillaron et al. con siguiente formula $HH\text{-score} = (1.060 \times \text{edad}) + (1.084 \times \text{perímetro cintura}) + (14.00 \times \text{requerimiento de insulina}) + \text{triglicéridos}$, donde edad se expresa en años, el perímetro cintura en centímetros, requerimiento de insulina en U/kg/día y triglicéridos en mg/dl determinando como valor de riesgo para hipogonadismo hipogonadotrópico mayor de 242.4 en pacientes diabéticos tipo 1 ⁽⁴⁵⁾.

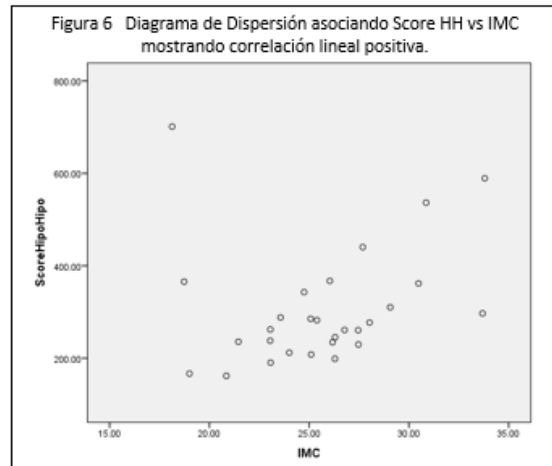
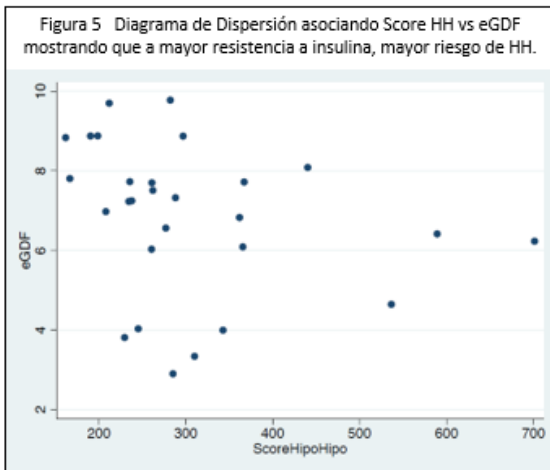
Por medio de la prueba Shapiro-Wilk se determinó mediana de 269.57 (RI, 230.82-357.11) de los cuales 18 pacientes (64.25%) presentaron Score HH >242.4 siendo 9 pacientes mujeres (47% del total de mujeres) y 9 hombres (81% del total de hombres).

Se valoró la fuerza de asociación entre score de hipogonadismo hipogonadotrópico 269.57 (RIC 230.82-357.11) vs índice masa corporal 25.39 (23.06-27.47), Índice Cintura-Cadera 0.93 (± 0.04) y tasa estimada de disposición de glucosa (eGDF) 6.86 ± 1.88 (mg/kg/min).

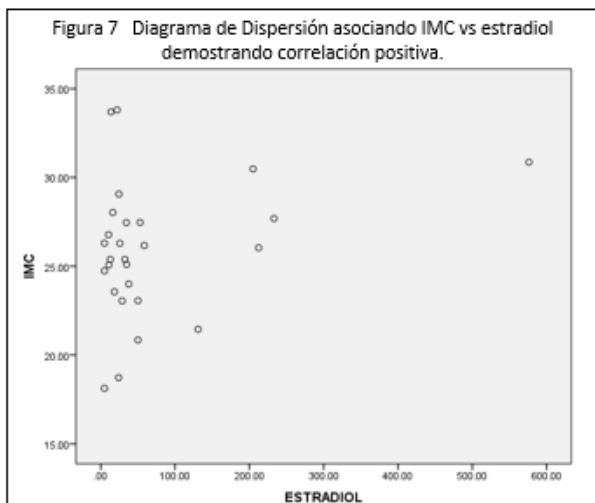
Tabla 5. El coeficiente de correlación fue positivo considerable para el Score HH vs IMC mostrando que mientras más elevado sea el IMC mas se elevara el riesgo para hipogonadismo hipogonadotrópico sin embargo al asociar el score HH vs ICC hay muy poca correlación al respecto.

Tabla 5 Coeficiente de correlación de Spearman del Score HH.		
IMC	r=0.36	p=0.05
ICC	r=0.15	p=0.43
eGDF	r= -0.38	p=0.04

Al asociar el score HH vs eGDF se mostró que al disminuir la tasa estimada de disposición de glucosa con su respectiva disminución de sensibilidad a insulina aumenta el riesgo para Hipogonadismo hipogonadotrópico. Figura 5,6



Se valoró la fuerza de asociación entre IMC vs testosterona y estradiol encontrando coeficiente de correlación de Spearman negativa media ($r = -0.2095$, $p = 0.4041$) y positiva media ($r = 0.1311$, $p = 0.5147$) respectivamente Tabla 6. Mostrando que existe asociación al elevar el IMC disminuye la concentración de testosterona sin embargo respecto al estradiol se interpreta que al elevar IMC también puede elevar estradiol siendo esto explicado por la aromatización de tejido adiposo produciendo cantidad mayor de estradiol. Figura 7



Se determinó la fuerza de asociación entre ICC vs testosterona y estradiol encontrando coeficiente de correlación de Spearman positiva considerable ($r = 0.5170$, $p = 0.0280$) y negativa considerable ($r = -0.3458$, $p = 0.0773$) respectivamente. En cuanto a esta correlación el ICC vs testosterona se interpreta como si al elevar el ICC también puede elevar testosterona total sin embargo no existe correlación respecto al IMC. En cuanto la asociación de ICC vs

estradiol se interpreta que al elevarse el ICC disminuye considerablemente estradiol sin embargo dicha asociación no correlaciona con respecto al IMC previamente estudiado.

En cuanto a la fuerza de asociación entre edad vs testosterona y estradiol encontrando coeficiente de correlación de Spearman negativa media ($r = -0.1875$, $p = 0.4563$) y negativa media ($r = -0.2311$, $p = 0.2461$) respectivamente. Respecto esta asociación se interpreta que al

aumentar la edad disminuirá las concentraciones tanto de testosterona como estradiol lo cual ya ha sido corroborado en estudios previos por el mismo envejecimiento del gonadotropo.

La fuerza de asociación entre duración de diabetes mellitus tipo 1 vs testosterona y estradiol fue positiva débil ($r= 0.05$, $p=0.84$) y negativa débil ($r= -0.10$, $p=0.59$) respectivamente. En este caso no existe correlación importante en cuanto al tiempo de duración de diabetes mellitus tipo 1 vs testosterona y estradiol.

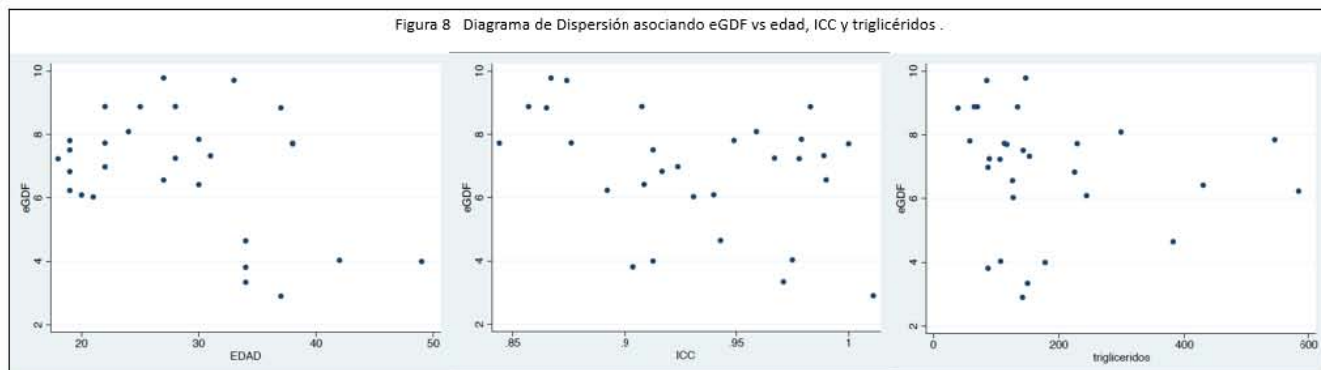
Tabla 6. Coeficiente de correlación de hormonas sexuales				
	Testosterona Total		Estradiol	
IMC	$r= -0.20$	$p=0.40$	$r= 0.13$	$p=0.51$
ICC	$r= 0.51$	$p=0.02$	$r= -0.34$	$p=0.07$
EDAD	$r= -0.18$	$p=0.45$	$r= -0.23$	$p=0.24$
DURACION DM1	$r= 0.05$	$p=0.84$	$r= -0.10$	$p=0.59$

Se valoró la fuerza de asociación entre tasa estimada de disposición de glucosa (eGDF) y la edad, el índice cintura-cadera y triglicéridos. Tabla 7

Tabla 7. Coeficiente de correlación de Spearman de eGDF.		
Edad	$r= 0.20$	$p=0.28$
ICC	$r= -0.33$	$p=0.07$
Triglicéridos	$r= -0.31$	$p=0.09$

En los resultados se encontró coeficiente de correlación de eGDF vs edad positivo considerable interpretándose como a mayor edad menor sensibilidad a insulina Figura 8. En relación con la correlación eGDF vs ICC negativa considerable interpretándose que al aumentar el ICC disminuirá la sensibilidad a insulina. En relación a la correlación de

triglicéridos se asoció a correlación negativa considerable mostrando que al disminuir eGDF pueden aumentar los triglicéridos debido a disminución de lipólisis por efecto a nivel periférico de insulina con acumulo de ácidos grasos.



14.- DISCUSION

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) siendo una enfermedad autoinmune causada por la destrucción de células beta del páncreas ha mostrado un aumento en la incidencia (2-3% cada año) a nivel mundial y en México se ha reportado que el número de casos nuevos en menores de 19 años se ha incrementado significativamente de 3.4 a 6.2 por 100,000 personas.^(11,14) Ante esta situación, al no solo aumentar el número de casos si no también la sobrevivencia de los pacientes, se han empezado a ver aumento de la frecuencia de ciertas comorbilidades como es el caso del sobrepeso u obesidad, dislipidemia, síndrome metabólico e hipogonadismo de inicio tardío que conlleva a un aumento del riesgo cardiovascular de los pacientes con DM1 llegando a ser similar al de los pacientes con DM2. Esto se puede observar en nuestra población estudiada ya que al realizar medición de perímetro de cintura se encontró que el 18.8% de los hombres tuvieron >102 cm y 47.36% de mujeres tuvieron >88 cm siendo esto asociado a aumento de riesgo cardiovascular. La media de índice cintura-cadera (ICC) fue 0.93 (± 0.04) siendo clasificados los hombres en un 45.45% con moderado riesgo cardiovascular y 54.54% para alto riesgo cardiovascular; en relación a mujeres solo 5.2% fueron catalogadas para moderado riesgo cardiovascular y 94.7% para alto riesgo cardiovascular pudiendo esto mostrar que nuestra población de diabéticos tipo 1 tiene un alto riesgo vascular respecto literaturas previas ⁽⁴⁷⁾.

En la población estudiada se determinó mayor frecuencia de mujeres (63.33%) con DM1 con una edad media 28.44 ± 7.97 años y promedio de duración de la enfermedad de 13.92 ± 8.72 años. De las cuales hasta el 67% de la población de mujeres estudiada presenta sobrepeso/obesidad por lo que gran parte de la población con DM1 puede en un futuro presentar problemas asociados a las hormonas sexuales.

El hipogonadismo hipogonadotrópico (HH) está caracterizado por disminución de producción de testosterona/estradiol con concentraciones bajas o normales de gonadotropinas y se ha asociado con obesidad y síndrome metabólico. En nuestra población se valoró el eje gonadotrópico encontrando mediana de LH 7 (RI, 4.6-10.89) mUI/ml, FSH 5.31 (RI, 3.71-6.12) mUI/ml, testosterona 36.7 (RI, 18.09-332.2) ng/dL y estradiol 27.23 (RI, 13.29-51.51) pg/ml. Encontrando que ningún hombre presentó hipogonadismo sin embargo en el grupo de mujeres se reportó 26.31% con hipogonadismo y en relación a la población total fue del 16.3% por lo que esta frecuencia se acerca a la reportada a en otros países.⁴⁵ Esto se puede deber al mismo aumento de frecuencia en cuanto a obesidad/sobrepeso junto con síndrome metabólico. Para determinar el origen del hipogonadismo se aplicó prueba de estimulación con GnRH donde del 26.31% de las mujeres respondieron adecuadamente a la prueba por lo que se puede asumir que dicho hipogonadismo puede ser causa a nivel hipotalámico.

El hipogonadismo conlleva un mecanismo complejo y viene en relación a la concentración de testosterona/estradiol, la cual se encuentra unida a globulina unida a hormonas sexuales (SHBG) en 44%, 2% es libre y 54% está unida a otras proteínas. Sabemos que para llevar a cabo su función debe ser distribuida y libre en plasma (biodisponible) para entrar a la célula sin embargo existen ciertos factores que pueden disminuir o aumentar dicha biodisponibilidad, como la concentración de SHBG la cual puede estar baja en obesidad y alta con la edad por lo que se disminuye la biodistribución de estas hormonas y por tanto disminuye la función gonadal.^(16,17) En nuestra población se determinó el Índice de Masa Corporal (IMC) con mediana de 25.39 (RI, 23.06-27.47) encontrando que el 41.37% de los pacientes tuvieron peso normal y 58.63% tuvieron sobrepeso/obesidad. Ante estos datos se determinó que la frecuencia por género fue mayor en mujeres (67%) para

sobrepeso/obesidad por lo que estos pacientes y en especial las mujeres tienen un riesgo elevado para hipogonadismo.

La concentración de testosterona/estradiol es regulada por el eje hipotálamo-hipófisis-gónada (HHG) como las kisspeptinas a nivel de hipotálamo que permitirán liberación de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH). El estradiol elevado originado por aromatización de tejido adiposo suprimen mecanismos hipotalámicos e hipofisarios para la generación de LH y FSH⁽²⁶⁾. Otros reguladores a nivel de hipotálamo como tejido adiposo, intestino e insulina la cual estimula directamente el eje HHG al secretar GnRH. Existe múltiple evidencia que ha demostrado que la DM1 no controlada y otras condiciones de estrés metabólico (ayuno, restricción dietética, inflamación aguda) pueden causar hipogonadismo debido a supresión en la expresión hipotalámica de kisspeptinas sin embargo se ha comparado prevalencia de HH en DM1 (6%) vs DM2 (26%) demostrando que no necesariamente la hiperglucemia sea la causa principal del HH⁽²⁰⁾ además también se observó que la concentración de testosterona total y libre está relacionada inversamente con el IMC en esta población^(27,30, 31). Al hacer la correlación de variables de IMC vs testosterona total ($r = -0.20$) se demostró una asociación moderada ya que al aumentar el IMC disminuyeron las concentraciones de testosterona total esto explicándose en parte por la concentración disminuida de SHBG que puede haber en pacientes con sobrepeso/obesidad. Al hacer correlación del IMC vs estradiol ($r = 0.13$) muestra que al aumentar IMC pueden aumentar concentraciones de estradiol esto se puede explicar por la aromatización que hay a nivel periférico de tejido graso con aumento de concentraciones de estradiol. Dicha correlación también se observó en el estudio de Vermeulen y cols. donde se encontró que la testosterona libre fue baja y el estradiol elevado en obesos correlacionando con IMC, llegando a la conclusión de que la obesidad está relacionada inversamente con testosterona total y SHBG baja.⁽³⁵⁾

Al hacer la correlación entre la edad con la testosterona ($r = -0.18$) y estradiol ($r = -0.23$) se encontró que efectivamente al aumentar la edad disminuyen las concentraciones de testosterona y estradiol lo cual se explica por las concentraciones de SHBG aumentan conforme la edad. Esta correlación fue encontrada con Chillaron y cols donde observaron que la prevalencia del HH se asocia a edad.⁽⁴⁵⁾

Estos mismos autores determinaron la prevalencia de HH en pacientes con DM1 y buscaron factores de riesgo cardiovascular llevando a realizar el score de hipogonadismo hipogonadotrópico (Score HH) encontrando como valor para determinar si existen un aumento de riesgo para hipogonadismo de >242.4 .⁽⁴⁵⁾ En nuestra población se determinó mediana del Score HH de 269.57 (RI, 230.82-357.11), 64.25% de los pacientes presentaron Score HH >242.4 siendo 47% del total de mujeres y 81% del total de hombres mostrando un aumento de riesgo sobre todo en hombres. Se realizó correlación de variable entre el Score HH vs IMC ($r = 0.36$) interpretando que el mayor riesgo de HH se asocia a IMC alto y al correlacionar el Score HH vs eGDF ($r = -0.38$) se demostró que a mayor resistencia a la insulina aumenta el riesgo de HH, este fenómeno se ha observado en varios estudios en hombres hipogonádicos con DM2 donde han demostrado mejoría de la sensibilidad a insulina con el uso de testosterona y el retiro de la terapia de reemplazo en pacientes con hipogonadismo han demostrado aumento considerable de la resistencia a la insulina^(39,43) estas observaciones las podemos transpolar a nuestra población estudiada ya que al hacer correlaciones de variables se demostró que la disminución de eGDF va inversamente proporcional a la edad, ICC e incluso triglicéridos mostrando que la resistencia a insulina puede ser un factor importante a valorar en pacientes con DM1 y determinar que pacientes pueden tener riesgo elevado para desarrollar en un futuro hipogonadismo.

Múltiples estudios han valorado factores asociados al hipogonadismo y varios de ellos ha demostrado que la edad, el índice masa corporal, los requerimiento de insulina, la sensibilidad a insulina, la concentración de SHBG, el síndrome metabólico y otros factores pueden alterar de tal manera el eje gonadotrópico y en un futuro aumentar problemas de salud, de hecho se ha visto que en pacientes hombres con diabetes mellitus tipo 2 con hipogonadismo y que se ha iniciado tratamiento con testosterona mejoran varios parámetros bioquímicos y clínicos (como colesterol, triglicéridos, sensibilidad a insulina, disminución de peso) por lo que es importante determinar que pacientes con DM1 cuenta con estos factores de riesgo y dar seguimiento no solo de control metabólico sino también de función sexual para mejorar la calidad de vida del paciente.

15.- CONCLUSIONES

1. El hipogonadismo hipogonadotrópico (HH) está caracterizado por una disminución en producción de testosterona/estradiol con concentraciones bajas o normales de gonadotropinas, esto asociado con la presencia de obesidad y síndrome metabólico.
2. En nuestro grupo de pacientes con DM1 se encontró una prevalencia de HH en 16.6% de la población, siendo más frecuente en el grupo de mujeres que de hombres.
3. La DM1 no controlada y otras condiciones de estrés metabólico (ayuno, restricción dietética, inflamación aguda) pueden causar hipogonadismo debido a la supresión en la expresión hipotalámica de algunos neuromoduladores.
4. Hace falta mayor investigación acerca del funcionamiento de eje hipotálamo-hipófisis-gónada en pacientes con DM1 que nos permita conocer la autorregulación del mismo en enfermedades crónicas como la DM.

BIBLIOGRAFIA

1. Kronenberg H MS, Polonsky K, Larsen P. Kronenberg and Williams Textbook of Endocrinology. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008.
2. American Diabetes Association ADA. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care. 2015;Volume 38,.
3. Vardi P ZA, Matthews JH y cols. Concentration of insulin autoantibodies at onset of type I diabetes: inverse log-linear correlation with age. Diabetes Care. 1988:736-9.
4. Verge CF GR, Kawasaki E y cols. Prediction of type I diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bdc/IA-2 autoantibodies. Diabetes. 1996:926-33.
5. Epstein y cols. Use of the Estimated Glucose Disposal Rate as a Measure of Insulin Resistance in an Urban Multiethnic Population With Type 1 Diabetes. Diabetes Care. 2013;36:2280–5.
6. Hernández-Ávila M GJ, Reynoso-Noverón N. Diabetes mellitus in Mexico. Status of the epidemic. . Salud Publica Mex 2013;2:S129-S36.
7. Salud. OMS. Organizacion Mundial de la Salud. 2012.
8. International Diabetes Federation. The IDF Diabetes Atlas. International Diabetes Federation. 2014.
9. Dhindsa y cols. Hypogonadism and Diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(11):5462–8.
10. Jiménez Corona A RMR, Villalpando S, Barquera S, Salinas Aguilar C. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. Instituto Nacional de Salud Pública. 2012.
11. Group TDP. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. Diabetic Medicine 2006:857-66.

12. Soltesz G PC, Dalquist G, Group. oboES. Worldwide childhood type 1 diabetes incidence— what can we learn from epidemiology? *Pediatric Diabete*. 2007:6-14.
13. Aude Rueda O LI, Altamirano Bustamante N, Robles Valdes C, LaPorte RE. Low incidence of IDDM in children of Veracruz-Boca del Rio, Veracruz Results of the first validated IDDM registry in Mexico. *Diabetes Care*. 1998:1372-3.
14. Gomez-Diaz RA P-PG, Hernandez-Cuesta IT, Rodriguez-Garcia Jdel C, Guerrero-Lopez R, Aguilar-Salinas CA y cols. Incidence of type 1 diabetes in Mexico: data from an institutional register 2000-2010. *Diabetes Care*. 2012:35(11):e77.
15. Purnell JQ HJ, Marcovina SM y cols. Effect of excessive weight gain with intensive therapy of type 1 diabetes on lipid levels and blood pressure: results from the DCCT. *JAMA*. 1998:140-6.
16. Dandona y cols. Hypogonadotropic Hypogonadism and Type 2 Diabetes. *Postgraduate Medicine*. 2009; Volume 121, Issue 3.
17. Dhindsa Da. Update: Hypogonadotropic Hypogonadism in Type 2 Diabetes and Obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011:96: 2643–51.
18. Morley JE PP, Perry HM 3rd. Evaluation of assays available to measure free testosterone. *Metabolism*. 2002:554-9.
19. Vermeulen A VL, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999:3666-72.
20. Codner y cols. Female reproduction and type 1 diabetes: from mechanisms to clinical findings *Human. Reproduction Update*. 2012:568–85.
21. Fraietta y cols. Hypogonadotropic hypogonadism and fertility. *CLINICS* 2013:68(S1):81-8.

22. Laughlin GA B-CE, Bergstrom J. Low serum testosterone and mortality in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008:68-75.
23. Skorupskiate y cols. Kisspeptin pathway in human reproduction. *Human Reproduction Update.* 2014:485-500.
24. Bruning JC GD, Burks DJ y cols. Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science.* 2000:2122-5.
25. Russell SH SC, Stanley SA, Franks S, Ghattei MA, Bloom SR. The in vitro role of tumour necrosis factor-alpha and interleukin-6 in the hypothalamic-pituitary gonadal axis. *J Neuroendocrinol.* 2001:296-301.
26. Isidori AM CM, Strollo F y cols. Leptin and androgens in male obesity: evidence for leptin contribution to reduced androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998:3673-80.
27. Dhindsa S PS, Sethi M y cols. Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004:5462–8.
28. Kapoor D AH, Clark S, Channer KS, Jones TH. Clinical and biochemical assessment of hypogonadism in men with type 2 diabetes: correlations with bioavailable testosterone and visceral adiposity. *Diabetes Care.* 2007:911-7.
29. Chandel y cols. Testosterone Concentration in Young Patients With Diabetes. *Diabetes Care* 2008:31:2013–7.
30. Vam Dam y cols. Steroids and steroid-binding globulins in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2003; Volume 26, Number 6.
31. Tomar y cols. Contrasting Testosterone Concentrations in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2006;Volume 29, Number 5,.
32. Mulligan T FM, Zuraw QC, Stemhagen A, McWhirter C. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. *Int J Clin Pract.* 2006:762–9.

33. Pellitero S y cols, OBES SURG (2012) 22:1835–1842. Hypogonadotropic Hypogonadism in Morbidly Obese Males Is Reversed After Bariatric Surgery. OBES SURG. 2012;22:1835–42.
34. G Corona y cols. Body weight loss reverts obesity-associated hypogonadotropic hypogonadism: a systematic review and meta-analysis. European Journal of Endocrinology 2013;168 829–43.
35. Vermeulen A KJ, Deslypere JP, Thomas G. Attenuated luteinizing hormone (LH) pulse amplitude but normal LH pulse frequency, and its relation to plasma androgens in hypogonadism of obese men. J Clin Endocrinol Metab. 1993;1140-6.
36. Kaplan SA MA, Shah A. The age related decrease in testosterone is significantly exacerbated in obese men with the metabolic syndrome. What are the implications for the relatively high incidence of erectile dysfunction observed in these men? J Urol. 2006;1524–7.
37. Traish y cols. Insulin Resistance, and Type 2 Diabetes. Journal of Andrology. 2009;Vol. 30, No. 1.
38. Laaksonen DE NL, Punnonen K y cols. Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. Diabetes Care. 2004;1036–41.
39. Laaksonen DE NL, Punnonen K y cols. The metabolic syndrome and smoking in relation to hypogonadism in middle-aged men: a prospective cohort study. J Clin Endocrinol Metab. 2005;712-9.
40. Liu PY DA, Handelsman DJ. Androgens and cardiovascular disease. Endocr Rev. 2003;313-40.
41. Bhatia V CA, Tomar R y cols. Low testosterone and high C-reactive protein concentrations predict low hematocrit in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2006;2289-94.

42. Singh AB HS, Alaupovic P y cols. The effects of varying doses of T on insulin sensitivity, plasma lipids, apolipoproteins, and C-reactive protein in healthy young men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002:136-43.
43. Kapoor D GE, Channer KS, Jones TH. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol.* 2006:899-906.
44. Shabsigh R KJ, Steidle C, Padma-Nathan H. Randomized study of testosterone gel as adjunctive therapy to sildenafil I in hypogonada men with erectile dysfunction who do not respond to sildenafil I alone. *J Urol.* 2004:658-63.
45. Chillaron y cols. Hypogonadism in Type 1 Diabetes. *J Sex Med.* 2015:12:76–82.
46. González-Virla y cols Varón de 32 años con enfermedad endocrina múltiple *Gac Méd Méx* Vol. 142 No. 3, 2006
47. Ferreira-Hermosillo et al. Utility of the waist-to-height ratio, waist circumference and body mass index in the screening of metabolic syndrome in adult patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2014, 6:32

ANEXO 1

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO ACUERDO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

NOMBRE DE LA INSTITUCION: Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)

NOMBRE DEL ESTUDIO: "Frecuencia de hipogonadismo hipogonadotrópico y factores de riesgo asociados en pacientes con diabetes mellitus tipo 1"

NOMBRE DE LA PESONA A CARGO DEL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN (MÉDICO DEL ESTUDIO O INVESTIGADOR PRINCIPAL): DR. ALDO FERREIRA HERMOSILLO

DIRECCIÓN DEL CENTRO DEL ESTUDIO: Hospital de Especialidades Bernardo Sepúlveda. Centro Médico CMN SIGLO XXI

NÚMEROS TELEFÓNICOS 56276900 EXT 21551

NÚMERO DEL PARTICIPANTE: _____

INTRODUCCION

Usted está siendo invitado a participar en un estudio de investigación, debe leer y firmar esta forma antes de aceptar participar en el estudio. Esta forma le proporcionará más información sobre este estudio. Haga tantas preguntas como sean necesarias antes de decidir si quiere participar en el estudio, no debe firmar esta forma si tiene preguntas que aún no han sido respondidas.

Esta forma de consentimiento puede incluir palabras difíciles de entender, pida al médico o al personal del estudio que le expliquen cualquier palabra o hecho que no entienda.

Usted debe ser honesto con el médico del estudio sobre sus antecedentes de salud; de lo contrario, puede no ser seguro para usted participar en la investigación.

ANTECEDENTES Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO

La Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad en la que las células de defensa se alteran y destruyen las células β en el páncreas, responsables de la secreción de insulina. La insulina es una hormona (mensajero químico) encargada del control adecuado de la glucosa en la sangre. Los pacientes con esta enfermedad pueden desarrollar complicaciones crónicas (a largo plazo) como neuropatía diabética (daño a los nervios), las cuales se han asociado a alteraciones en la libido (deseo sexual), alteraciones en las erecciones o alteraciones de la menstruación, síntomas que también pueden ser causados por una enfermedad llamada hipogonadismo y que se traduce en disminución de las hormonas sexuales masculinas (testosterona) o femeninas (estrógenos).

El objetivo del estudio al que usted está invitado, es tomarle estudios de laboratorio para valorar si padece de esta disminución de hormonas sexuales y los factores clínicos y de laboratorio que se asocian a esta enfermedad.

POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS

Las molestias durante la toma de muestra de sangre son mínimas. En algunas ocasiones el procedimiento para tomarle una muestra de sangre puede causar un poco de dolor o una discreta molestia o raramente un moretón que desaparece en menos de una semana.

PARTICIPACIÓN O RETIRO

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, de cualquier manera, recibirá la atención médica que suele recibir en el IMSS, y se le ofrecerán los procedimientos establecidos dentro de los servicios de atención médica del IMSS. Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonar el estudio en momento que quiera no modificará de ninguna manera los beneficios que usted tiene como derechohabiente del IMSS. Usted puede hacer las preguntas que desee al inicio o a lo largo del estudio a las personas encargadas del estudio.

¿QUIÉN UTILIZARÁ Y COMPARTIRÁ INFORMACIÓN SOBRE MI PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?

Su nombre no será divulgado fuera del hospital en donde usted está siendo tratado (a). Sus muestras sanguíneas y la información que proporcione, se almacenarán en diferentes sitios bajo un número de código,

sin que aparezca su nombre u otra información que le identifique. Sin embargo, nosotros podremos identificarle si fuera necesario por motivos de investigación. Conforme a los lineamientos de las buenas prácticas clínicas, el investigador el estudio mantendrá su información personal por al menos 15 años.

Existen leyes nacionales e internacionales que obligan al médico del estudio a proteger la privacidad de sus registros médicos. Los investigadores, darán todos los pasos razonables para asegurar la confidencialidad y protección estricta de su información personal. Usted tiene el derecho de ver sus registros. No obstante, si firma esta forma, quizás no pueda ver o copiar algunos de sus registros hasta después de que todos los participantes hayan concluido el estudio.

PERSONAL DE CONTACTO PARA DUDAS SOBRE SUS DERECHOS COMO PARTICIPANTE EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

Si usted tiene preguntas, dudas o quejas sobre este estudio, o para reportar una lesión relacionada con el estudio contacte por favor a: Dr. Aldo Ferreira Hermosillo Tel. **56276900 Ext 21551**

Si usted tiene dudas o preguntas sobre sus derechos al participar en un estudio de investigación, puede comunicarse con los responsables de la Comisión de Ética en Investigación del IMSS, a los teléfonos: 56276900-21216, de 9 a 16:00 hrs.; o si así lo prefiere al correo electrónico: conise@cis.go.mx. La Comisión de ética se encuentra ubicada en el Edificio del Bloque B, Unidad de Congresos piso 4, Centro Médico Nacional XXI, Av. Cuauhtémoc 330 Colonia Doctores, C.P. 06725, México D.F.

PAGO POR SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

- Usted **NO** recibirá pago alguno por participar en este estudio.

Si firma esta forma:

- Usted da permiso al médico y el personal del estudio de realizar sus registros médicos para llevar a cabo este estudio.
- Usted da permiso al médico de compartir sus registros con otros investigadores involucrados en este estudio. Estas personas utilizaran sus registros para revisar el estudio, para verificar la seguridad y los resultados del estudio.
- Usted da permiso al médico y al personal del estudio de utilizar algunos hechos derivados de su participación en este estudio en libros, revistas, diarios y reuniones científicas. Si esto pasara nadie utilizara su nombre u otra información que pudiera emplearse para identificarle.
- Usted da permiso, al médico del estudio de compartir todos sus registros y esta forma de consentimiento informado con la secretaria de salud (SSA), autoridades del IMSS y otras agencias de gobierno o regulatorias en los Estados Unidos Mexicanos y otros países. El médico del estudio puede también compartir sus registros médicos con el comité de revisión de investigación, con el grupo de revisión o con el comité de ética local de este hospital o clínica. Estas agencias pueden emplear sus registros para verificar la información del estudio, cómo están haciendo el estudio los investigadores, la seguridad de los participantes y los resultados del estudio.

Una vez que haya tenido todas sus preguntas contestadas y que se sienta seguro con su participación en este estudio, firme por favor aquí abajo.

Nombre de él/la participante en letra de molde

Firma del participante

fecha y hora

Nombre de él/la testigo en letra de molde

Firma del testigo

fecha y hora

Doy fe de que el/ la participante y/o su representante legal autorizado (nombrado arriba) tuvo suficiente tiempo para considerar esta información, tuvo una oportunidad para hacer preguntas, y voluntariamente convino en participar en este estudio.

Dr. Aldo Ferreira Hermosillo Investigador Principal

Firma del médico que explica el consentimiento

fecha y hora

ANEXO 2. HOJA DE CAPTURA DE DATOS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL Hospital De Especialidades UMAE SXXI Servicio De Endocrinología Clínica de Diabetes Mellitus Tipo 1									
				hoja:		fecha recolección:			
nombre				sexo:		foráneo:			
NSS				edad:		TELEFONO:			
peso:		talla		IMC		perímetro cintura			
				ICC:		perímetro cadera			
SINTOMAS Alteración menstrual Disminución libido Cansancio Disfunción eréctil Depresión Sueño Dispaurenia						HIPERTENSION ARTERIAL:			
						DURACION DM1			
PRUEBA DINAMICA CON LEUPROLIDE 500 MG									
			0 min	30 min	60 min				
			LH						
HB			HBA1C			ANDROSTENDIONA			
HTC			FSH			INDICE TL			
GLUCOSA			LH			17 HIDROXIPROGESTERONA			
UREA			ESTRADIOL			DHEA			
CREATININA			TESTOSTERONA			INHIBINA B			
NA			CORTISOL			LEPTINA			
K			T4L			ADIPONECTINA			
CL			TSH			HAM			
COLESTEROL			PROLACTINA			TNF ALFA			
TRIGLICERIDOS			IGF-1			PCR			
HDL			DIHIDROTESTOSTERONA						
LDL			SHBG						
ALBUMINA									
							MUJER: FUM: RITMO: TANNER: PUBERTAD: MENARCA:		
							MEDICAMENTOS DOSIS TIEMPO		

HOJA DE REGISTRO (MENOGRAMA)

		MENOGRAMA																																
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	29	30	31	
MES	_____																																	
MES	_____																																	
MES	_____																																	