



Artículo de revisión

Deficiencia de andrógenos en el adulto de edad avanzada

María de Lourdes Morato Hernández,* Hans L Porias Cuéllar,** Luis Lamm Wiechers***

* Dirección Ejecutiva del Colegio Mexicano para el Estudio del Climaterio y Postmenopausia.

** Médico Endocrinólogo y Biólogo de la Reproducción. Sanatorio Durango y Atención Integral para la Mujer A.C. (Cd. Satélite Edo. Méx) ex presidente de la Asociación Mexicana de Metabolismo Óseo y Mineral A.C. y ex presidente de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología A.C.

*** Médico Urólogo del Hospital Manuel Gea González, Sanatorio Durango y Atención Integral para la Mujer A.C.

Correspondencia:
Hans L Porias Cuéllar
Durango 290-607 Col. Roma México
06700 D.F. México

Fecha de recepción: 27-Febrero-07

Fecha de aceptación: 7-Marzo-07

Resumen

El diagnóstico de la deficiencia parcial de testosterona en el adulto mayor no resulta tan simple como lo que ocurre en la mujer en el momento de presentar la menopausia. La sintomatología puede iniciarse a los 50 años aunque es más común después de los 60; e implica una serie de cambios a nivel emocional, cognoscitivo, así como cambios en la estructura corporal como es la tendencia al aumento de la grasa y reducción de la masa muscular. En el área sexual es evidente la reducción de la calidad de la erección, la reducción de la libido además de otras alteraciones. Aun cuando en algunos casos resulta sencillo correlacionar los datos con un cuestionario específico y la reducción de los niveles de testosterona total y testosterona libre existe un sinnúmero de casos en los cuales los niveles hormonales son aparentemente normales y da lugar a la pregunta lógica: Es válido tratar esos casos o hay que "esperar" a que los niveles rebasen el límite inferior del rango normal (que entre paréntesis no ha sido establecido mundialmente). Las consecuencias del descenso androgénico repercuten además en diversas áreas como son el esqueleto (tendencia a la osteoporosis), menor resistencia y fuerza muscular (tendencia a la sarcopenia), mayor riesgo cardiovascular y desde luego cambios emocionales y afección en el área sexual. La posibilidad de tratamiento queda abierta bajo las premisas de riesgos y beneficios con la tendencia mundial a poder brindarle al varón una mejor calidad de vida ante la inminente posibilidad de vivir más años que en las décadas anteriores.

Palabras clave: Testosterona total, testosterona libre, biodisponible, deficiencia parcial de andrógenos, sarcopenia, osteopenia, osteoporosis, eritropoyesis cuestionarios vs niveles hormonales, decisión de tratamiento, beneficios, riesgos.
Revista de Endocrinología y Nutrición 2007; 15(1): 37-48.

Abstract

Andropause is a process that involves properly a simple decrease in the testosterone levels so that the proper definition may be a partial androgen deficiency in the aging male. This event may occur in the early 50 or more in the 60 years of the male and is possible to be detected by a simple questionnaire. However if the testosterone level is in correlation with the symptoms the procedure is easy and therapy is based on strong clinical evidence. Many cases reflect the reduction of muscular mass and increase of body fat, osteopenia or osteoporosis, emotional and cognitive disturbances and obviously sexual alteration such as libido reduction and minor quality in the erectile function. It is difficult to have a real diagnosis based on hormonal determination since the low level of total testosterone has not been really determined. If the male has many data in the questionnaire and low but normal testosterone levels the decision of initiating testosterone therapy is still controversial. The medical experience may help to evaluate risks and benefits to help in order to improve the quality of life.

Key words: Total testosterone, free testosterone, bioavailable testosterone, androgen partial deficiency, sarcopenia, osteopenia, osteoporosis, eritropoyesis, questionnaire related to androgen deficiency, decision of the treatment, benefits and risks.
Revista de Endocrinología y Nutrición 2007; 15(1): 37-48.

INTRODUCCIÓN

La declinación progresiva en la producción de andrógenos al avanzar la edad en el varón fue identificada hace tiempo.¹ Erróneamente, se han equiparado estos eventos endocrinos con lo que ocurre en la mujer y es por ello que se han utilizado los términos de climaterio masculino o andropausia. Recientemente se han propuesto nombres para definir esta condición tales como: Deficiencia parcial de andrógenos en el adulto mayor (PADAM = Partial Androgen Deficiency in the Aging Male) e hipogonadismo de aparición tardía (LOH = Late onset hypogonadism) que describen mejor los cambios en el estatus androgénico en varones.²⁻⁴

La población masculina en nuestro país mayor de 50 años de edad va en aumento al igual que en la mujer, y es por ello que el endocrinólogo se está enfrentado a los eventos hormonales de individuos de edad avanzada.⁵ Los hombres de este grupo de edad consultan con relativa frecuencia por incontinencia urinaria, hiperplasia prostática benigna, cáncer de próstata y disfunción eréctil y en una proporción aún muy baja, acuden por síntomas y signos de hipogonadismo. Resulta importante señalar que son muy pocos los médicos que durante el interrogatorio incluyen preguntas relativas a esa posible disfunción hormonal.

La producción testicular de testosterona se reduce al envejecer y aunque existe también una reducción importante en la producción de andrógenos adrenales el 50% de los andrógenos en los hombres al avanzar la edad son derivados de la conversión periférica de DHEA. Los estudios transversales muestran una relación inversa entre la edad y los niveles séricos de testosterona. El inicio, velocidad e intensidad de la reducción es muy variable, y hasta ahora no se han identificado factores que permitan predecir la hipotestosteronemia. En los estudios longitudinales

se observa que entre los 40 y 70 años de edad, los niveles de testosterona sérica disminuye en 1.2% por año. En varones menores de 60 años se detecta hipogonadismo bioquímico en 7%, pero se incrementa a 20% después de los 60 años. Debemos recordar que la testosterona circula unida a una proteína transportadora (SHBG = Sex hormone binding globulin) y a la albúmina dejando una fracción libre muy escasa en comparación con la totalidad de la hormona (figura 1). También con el envejecimiento se presenta un incremento de SHBG de manera similar, lo que reduce la disponibilidad de la testosterona (particularmente la testosterona libre (TI)). Si se toma en cuenta índice de TI o la testosterona biodisponible (Tbs) la proporción de varones hipogonádicos se incrementa. En la actualidad se acepta que el mejor método de laboratorio para evaluar los niveles de testosterona es medir la TI por diálisis o técnicas de microcentrifugación u obtener la Tbs que es, por supuesto, más costosa y menos accesible en nuestro medio.⁶

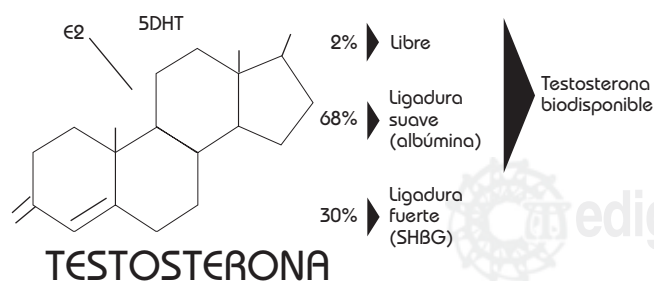
Las razones por las cuales los niveles de testosterona disminuyen son multifactoriales.⁷ Existe un proceso de envejecimiento testicular, y también hipotálamo-hipofisiario. A esto se agrega reducción en la producción de andrógenos adrenales. La presencia de factores ajenos al control directo en la producción androgénica como la obesidad, el consumo de tabaco y alcohol, la actividad física, la depresión y otras enfermedades crónicas intercurrentes así como la utilización de medicamentos también participan en el estatus androgénico del varón, y deben considerarse al evaluarse integralmente al hombre.⁸⁻¹⁴

SÍNTOMAS CLÍNICOS

Para comprender lo que logró "el despertar" hormonal para transformar las características de un niño a las de un joven basta afirmar que el efecto anabólico y la evidente conjunción de elementos del desarrollo y función sexual son consecuencia de la actividad biológica de la testosterona.

En forma de "espejo" negativo es comprensible que durante el envejecimiento esas acciones específicas pierden progresivamente su fuerza con la pérdida de esos efectos anabólicos en el área corporal. La diferente "actitud" emocional de un joven producto de la intempestiva presencia de hormonas sexuales durante el desarrollo marcan una enorme diferencia al compararse a lo que ocurre con "las tendencias emocionales" frente a la vida que experimenta un varón que envejece (Figura 2).

La capacidad y el "interés" hacia la sexualidad se pierden progresivamente y distan mucho de ser de lo que le ocurrió a una persona durante la juventud y lo que sucede en esa etapa de envejecimiento, no hay duda alguna que la testosterona juega un papel pri-



La testosterona circula unida a SHBG y a la albúmina y la fracción libre es aproximadamente de un 2%, la testosterona biodisponible corresponde a la libre y la ligada a la albúmina.

Figura 1. Biodisponibilidad de la testosterona endógena.



Niveles óptimos de Testosterona (T), hormona de crecimiento (GH) y factor de crecimiento I (IGF I =) durante la vida y sus evidentes repercusiones físicas. Reducción de hormonas como testosterona, hormona de crecimiento e IGF 1 como causa de los cambios propios del envejecimiento.

Figura 2. Cambios de niño a joven y de joven a anciano en el estado mental, emocional, físico (musculatura), proporción de grasa, cambios sexuales de la infancia a la madurez y a la vejez.

mordial en esos eventos y que hay notorio contraste entre el brote hormonal vs el declive. Definitivamente son hechos innegables y contundentes.

Aunque los cambios hormonales antes mencionados se muestran consistentes, aún no sabemos las consecuencias de esta declinación y aún no hay grandes estudios que demuestren de manera aleatoria los riesgos y beneficios de esta condición.

Los síntomas clínicos de hombres de edad avanzada son consecuencia de cambios somáticos objetivos y síntomas subjetivos con una evidencia relativa de la reducción de hormonas masculinas. No es absoluta una conexión causal con la deficiencia de andrógenos únicamente ya que durante el proceso de envejecimiento los sucesos son multifactoriales y eso evita que exista un síntoma patognomónico de la deficiencia de testosterona. La combinación de datos clínicos y ante la presencia de una menor producción de andrógenos genera una combinación en la cual no necesariamente aparecen todos los trastornos. En el cuadro I se encuentran enlistados los datos que mayormente pueden estar presentes y que se relacionan al área emocional, a los componentes corporales, la tendencia a la sarcopenia y finalmente los efectos que se pueden dar en la calidad de la sexualidad. Muchos hombres después de los 60 años refieren signos de disminución de la "virilidad". Esto quiere decir, disminución en la masa y fuerza muscular, capacidad física, función sexual y osteopenia. Hallazgos como éstos reducen la calidad de vida del hombre a esta edad.

Los estudios epidemiológicos han demostrado que los hombres, después de los 30 años de edad, inician cambios en la composición corporal. La masa muscular se reduce en 35-40% de los 20 a los 80 años. Paralelamente, la masa grasa se incrementa en 18-36% después de los 50 años, y existe redistribución del tejido adiposo particularmente visceral.¹⁵

La testosterona tiene múltiples efectos por lo que su deficiencia parcial produce síntomas y signos en el varón que la padece;¹⁶ eventualmente es causa de reducción importante en la calidad de vida. Ese hecho es en gran parte lo que ha motivado el creciente interés en el estudio de esta área.

Otros sistemas y funciones que pueden verse afectados por la reducción de la Testosterona

a) Esqueleto

La deficiencia de andrógenos provoca reducción en la mineralización ósea, y puede provocar en algunos casos osteopenia u osteoporosis.¹⁷ Estudios en asilos muestran una correlación directa de los niveles de testosterona con la tasa de fracturas del cuello femoral. Estudios transversales de gran magnitud muestran una correlación entre los niveles de T1 y su metabolito el estradiol libre con la densidad mineral ósea de columna y cadera. Estos hallazgos apuntan a la deficiencia hormonal como otro factor participante en la desmineralización de varones de edad avanzada.¹⁷

Cuadro I. Sintomatología del PADAM.

-
- Depresión
 - Ansiedad
 - Irritabilidad
 - Insomnio
 - Fatiga
 - Dificultad en concentración
 - ↓ De la función cognoscitiva
 - Cambios del estado de ánimo
 - Nerviosismo
 - Astenia
 - Bochornos (15%)
 - Disminución de la memoria
 - ↓ Del grosor de la piel
 - ↓ De la sensación de bienestar
 - ↑ De peso
 - ↑ De la grasa corporal
 - Ginecomastia
 - ↓ Del tejido magro
 - ↓ De la fuerza, resistencia y volumen muscular
 - ↓ De la densidad ósea (osteopenia)
 - ↓ De la resistencia física
 - ↓ De la libido
 - Disfunción de la erección
 - Menor rigidez y duración de la erección
 - Menor volumen de la eyaculación
 - Incapacidad total o parcial de la relación sexual
 - Incluso falla de respuesta al sildenafil o similares
 - Reducción o no ocurrencia de erecciones espontáneas nocturnas o matutinas
-

b) Eritropoyesis

La deficiencia hormonal también reduce la eritropoyesis,¹⁸ lo que se puede manifestar como fatiga crónica, e intensifica el deterioro de la capacidad física, sobre todo en ciudades de gran altitud como la Ciudad de México.

c) Disfunción eréctil

De acuerdo al estudio Massachusetts Male Aging Study,^{19,20} se observa que el 35% de los hombres después de los 40 años presentan disfunción eréctil. Después de los 60 años la prevalencia se incrementa a un 50% y aproximadamente en el 15% son completamente impotentes. Estos hallazgos frecuentemente causan una gran presión psicológica, disfunción emocional de la pareja e inquietud hasta que de alguna forma reciben un apoyo médico integral. La administración por cualquier vía de la testosterona es capaz de mejorar esa disfunción, ya que en el 40% de los casos de disfunción eréctil sí existe una deficiencia de la producción de la hormona. Ha sido evidente que en la mayoría de estos casos mejora la libido y ante la administración de medicamentos propios para mejorar la calidad eréctil los resultados se ven favorecidos por la combi-

nación de testosterona y sildenafil o algún fármaco similar.²¹ "Estos hechos serán tratados en otro capítulo".

d) Efectos cardiovasculares

En un estudio de 1,000 varones entre 40 y 59 años seguidos durante 12 años no puede establecerse una correlación entre niveles de testosterona o estradiol y mortalidad cardiovascular.²² Sin embargo, en otros estudios²³ los niveles de T normal promedio 19.8 nmol/L comparados con un grupo con niveles de 10.1 nmol/L mostraron diferencias en índice de masa corporal, presión sistólica, triglicéridos, glucosa e insulina en ayuno y dos horas postprandial, apolipoproteína B, además; en el grupo de menor valor de T la SHBG fue significativamente menor. Por el otro lado, la T no marcaba diferencias significativas en ambos grupos.

Las manifestaciones de dolor anginoso por isquemia al miocardio reducen su intensidad ante la administración intramuscular de testosterona.^{24,25} Ante el esfuerzo intenso monitorizado por valoraciones electrocardiográficas se ha observado una mejor tolerancia y una disminución de los desniveles ST en pacientes tratados con testosterona durante 12 semanas.²⁶ En el cuadro II (tal como aparece, incluso en el idioma inglés, vemos la valoración más reciente de marzo del 2007 de opiniones actuales).

Los efectos de niveles bajos de T suelen tener mayor impacto en el perfil de lípidos, componentes corporales (aumento de grasa visceral) y resistencia a la insulina; hechos que pueden ser revertidos con la administración de T.²⁷

La administración de T además de reducir la grasa corporal muestra una capacidad de reducción de la resistencia a la insulina y un menor nivel de colesterol total y de baja densidad (LDL).²⁸

e) Capacidad cognoscitiva

Estudios transversales y algunos longitudinales como el Baltimore Male Aging Study²² muestran una correlación positiva entre la reducción de los niveles de testosterona y las capacidades cognitivas. Sin embargo, hasta ahora no existe un análisis definitivo entre la suplementación de testosterona y la mejoría en estos parámetros. Existen datos interesantes entre lo que puede favorecer una dosis normal de testosterona con aparentes resultados favorables vs lo negativo que pueden presentarse si se aplican dosis suprafisiológicas de esta hormona.²⁹ En este estudio se concluye que la testosterona tiene efectos benéficos sobre el estado de ánimo, respuestas visuales, espaciales y verbales.

Los intentos en enfermedades como Parkinson y Alzheimer aún no son concluyentes, sin embargo estudios observacionales indican lo siguiente : A niveles bajos de TT o TI se predispone un avance mayor en la sintomatolo-

Cuadro II. Enunciados de la Androgen Society.

- **Society for the Study of Androgen Deficiency**

(The Andropause Society)
Charity Number 1088008

- **Fifth International Conference**

- **Androgens in Health and Disease**

- Thursday 29th and Friday 30th March 2007

- **The Royal Society of Medicine,**

1 Wimpole Street, London, W1E 2UZ, UK

Register now to learn about the latest research on Androgens in Health and Disease

- **Heart Disease: toxin or tonic?**

- A growing body of research now challenges many traditional views concerning the role of androgens in health and disease. Testosterone has long been considered a dangerous hormone, damaging to the circulatory system, albeit with little evidence. To the contrary, evidence from clinical and laboratory research associates testosterone with cardiovascular health.

- Physiological androgen activity may actually be a tonic for the heart and protect the circulatory system against complications that appear associated with declining serum testosterone.

- * Testosterone replacement therapy is safe, with no excess adverse events, improving functional capacity and symptoms in hypogonadal men with moderately severe heart failure (Malkin et al, 2006)

- * Testosterone does not increase the risk of thrombosis (Smith et al, 2005)

- * Testosterone improves ischaemic threshold and quality of life in hypogonadal men with angina (Malkin, et al, 2004)

- * Low doses of transdermal Testosterone therapy improves the angina threshold in men with chronic, stable angina (English et al, 2000)

- * Age-related decline in testosterone could contribute to the atherosclerotic process and the immune-modulation properties of testosterone may be important in inhibiting atheroma formation and progression to acute coronary syndrome (Malkin et al, 2003; Jones et al, 2005)

- * Resistance to insulin occurs in chronic heart failure and relates to prognosis. Testosterone improves this, suggesting a favorable effect on an important metabolic component of chronic heart failure (Malkin et al, 2007)

- Nikki Thackeray nicola@healthcare-events

gía en ambas entidades y la administración de testosterona parece modificar favorablemente algunos elementos de estos padecimientos. Obviamente, aún son insuficientes los datos pero no deja de ser promisorio esa posibilidad terapéutica.³⁰⁻³³

La deficiencia de andrógenos también produce disminución en la producción de sebo y pérdida del pelo corpo-

ral. Frecuentemente los varones con deficiencia refieren al médico de bochornos o hiperhidrosis.

No podemos negar que muchos de esos eventos propios del proceso de "hacerse viejo" son multifactoriales en los cuales como hormona también incurre en responsabilidad el descenso de hormona de crecimiento (GH) y del factor de crecimiento I (IGF I)³⁴ amén de fenómenos circulatorios, tendencia a la atrofia celular etc. etc.

El aspecto clínico general del PADAM es similar a la somatopausia³⁵ y en parte parecida a la observada en casos de depresión, pero la diferencia resalta básicamente el indiscutible deterioro de la capacidad sexual.

Podríamos preguntarse cuál es la demostración más contundente de que esos datos clínicos son propiamente el resultado del descenso de los niveles de TT o TI. Es claro que en el hipogonadismo muchas veces descubierto por la falta de desarrollo de un joven muestran esas deficiencias y en segundo orden es lo que la terapia hormonal sustitutiva con testosterona en cualquiera de sus formas revierte definitivamente ese cuadro clínico.³⁶

Este hecho es tan simple como poder ver uno de los muchos ejemplos: La masa muscular perdida, la falta de fuerza, de energía, de elasticidad por lo menos pueden recuperarse parcialmente en una persona mayor cuando dicho tratamiento es otorgado en forma apropiada. (Y si no es al 100% es porque el proceso de envejecimiento no es completamente reversible). Así mismo en la capacidad de la función sexual puede haber cambios favorables por medio del tratamiento con testosterona en cualquiera de sus presentaciones farmacológicas.³⁷ Otros elementos probablemente afectados por la deficiencia de andrógenos como son la eritropoyesis, la pérdida de masa ósea, cambios en la piel y en la capacidad cognoscitiva con disturbios emocionales son en parte reversibles ante un tratamiento sustitutivo. Hoy en día se está evaluando la posibilidad de tratamientos con hormona de crecimiento recombinante junto con la administración de testosterona, lo cual puede significar un reto futuro en establecer los beneficios reales vs los riesgos potenciales de esa combinación terapéutica.³⁸

La posibilidad de mejorar la calidad de vida ante la inminente posibilidad de alcanzar mayor edad mueve definitivamente al interés médico mundial en este interesante campo.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico incluye una evaluación concienzuda del caso en particular, que debe incluir una historia clínica completa que incluya preguntas acerca de la vida sexual y personal del hombre a tratar, así como una exploración física completa. Debido a que no existen signos patognomónicos para el diagnóstico, en la actualidad se han validado

Cuadro III. Criterios de selección. St. Louis University ADAM: Sensibilidad 88%, Especificidad 60%. J.E. Morley.

1. ¿Ha tenido una disminución de la libido (deseo sexual)?
2. ¿Ha tenido falta de energía?
3. ¿Ha tenido disminución en la fuerza y/o resistencia?
4. ¿Ha perdido peso?
5. ¿Ha notado disminución en disfrutar la vida?
6. ¿Está triste y/o malhumorado?
7. ¿Sus erecciones son menos rígidas?
8. ¿Ha notado un deterioro reciente en su habilidad para jugar algún deporte?
9. ¿Tiene dificultad para dormir después de cenar?
10. ¿Ha tenido un deterioro reciente en la ejecución de su trabajo?

* El cuestionario se define como positivo si se contestan las preguntas 1 y 7 o a tres de las otras preguntas

cuestionarios que sugieren altamente la deficiencia de andrógenos en varones clínicamente y que se confirme el diagnóstico con la medición de andrógenos en sangre. Con fines de escrutinio es de utilidad el cuestionario de la Universidad de San Louis Missouri (39); (*Cuadro III*) (Sensibilidad 88% y especificidad 60% 18 y el The aging Male Symptoms Scale 19, sensibilidad 83% y especificidad 39%, y el Cuestionario del Massachusetts Aging Male Study sensibilidad 76% y especificidad 49%). En el *cuadro IV* se presenta un cuestionario (en Español que es una modificación de los cuestionarios enunciados) que consideramos reúne todos los atributos particularmente en que cada respuesta puede ser contestada como leve, moderada, intensa o severa de acuerdo al caso.

e) Elementos diagnósticos

En la mujer resulta sencillo el diagnóstico del climaterio en base a datos clínicos y una elevación de la hormona folículo estimulante (FSH) y reducción de estradiol (E2). En el varón la historia es completamente diferente debido a las razones que a continuación nos permitimos exponer:

1. No existe un promedio de edad claro de inicio, lo mismo puede darse ya a los 50 años que iniciarse hasta después de los 60 años.⁴⁰
2. La sintomatología es menos definida que en la mujer. En concreto el hombre sufre cambios en los componentes corporales, en la reducción de masa muscular, menor resistencia física, aumento de depósito de grasa corporal, tendencia a la resistencia a la insulina,⁴¹ cambios emocionales y cognoscitivos y finalmente el deterioro progresivo de la capacidad sexual manifiesta por el menor deseo (libido) hasta la menor calidad y duración de la erección con reducción del volumen del eyaculado y en ocasiones franca disfunción eréctil.⁴²

Cuadro IV.

Área emocional

1. Cansancio sin explicación alguna
2. No se puede concentrar igual que antes
3. No se siente productivo
4. Frecuentemente tengo insomnio
5. No siento descansar cuando duermo
6. Me toma mucho tiempo lograr dormirme
7. Frecuentemente olvido cosas
8. Frecuentemente me siento deprimido
9. No siento motivación
10. No me importa o no me preocupa nada
11. He perdido mi autoestima
12. Siento tristeza sin causa justificable

Área física

1. Me siento sin energía todo el día
2. No siento la misma fuerza o energía que antes
3. Siento que mis movimientos son más lentos
4. Siento que mi elasticidad es menor
5. Tengo menos reflejos
6. Tengo dolores musculares
7. Siento dolores óseos
8. Me siento más pesado
9. Tengo más grasa en tórax y abdomen
10. Al hacer ejercicio me canso rápidamente
11. Mis brazos y piernas tienen menor volumen
12. Me canso más fácilmente sin razón alguna.

Área sexual

1. Tengo menor deseo sexual
2. Mis erecciones son menos fuertes que antes
3. El tiempo o la duración de la erección es menor
4. El volumen de eyaculado es menor
5. Se ha vuelto difícil el lograr una eyaculación
6. Tengo eyaculación prematura
7. El volumen testicular ha disminuido
8. He perdido vello púbico
9. Mis erecciones nocturnas son menos frecuentes
10. Las erecciones al despertar son menos frecuentes.

Ninguno

Leve

Moderado

Intenso

Severo

Predominio 5 o más respuestas

3. Los cambios hormonales detectables por determinación sérica de las hormonas masculinas son en la mayoría poco precisos. Los rangos establecidos que marcan el valor mínimo y máximo de la testosterona son controversiales (*Cuadro V*) y es complicado precisar numéricamente cuándo empieza el hipogonadismo. (Podemos analizar que el término hipo se refiere a valores hormonales menores del rango normal, este hecho puede explicarse

Cuadro V. Tomado de la literatura para que se observe cómo el valor mínimo normal de testosterona total sigue siendo un "enigma".

Country	Lower limit of "normal" serum total testosterone
Germany	10 nmol/L (2.88 ng/mL). When concentrations are between 10 and 12 nmol/L (3.46 ng/mL) additional testing is required (Behre et al. 2000)
France	7.5 nmol/L (2.16 ng/mL)
UK	7.5-8 nmol/L (2.16-2.30 ng/mL)
Spain	9 nmol/L (2.59 ng/mL)

Same time each day (preferably in the morning). The lower limit. En México los valores mínimos de testosterona total 2.7 ng/mL Behre sugiere 3.48 ng/mL como valor mínimo

con el ejemplo de hipotiroidismo muy claramente. De tal forma que el tener valores cercanos al valor mínimo del rango pero normales no correspondería al término "hipo" y si refuerza la idea de denominar el caso como deficiencia parcial).

- De aceptarse la terminología "parcial" en esta deficiencia es lógico pensar que no estamos necesariamente ante una deficiencia de hormonas masculinas inferiores al "mal" definido límite inferior de los rangos preestablecidos.
- La utilidad de los cuestionarios en conjunto con esa "deficiencia" parcial puede ser la llave de entrada a justificar un tratamiento.

Generalidades de las determinaciones hormonales en el hombre

Para resultados óptimos la testosterona total (TT), debe ser medida en la mañana (Se sugiere inclusive hacer "pool",

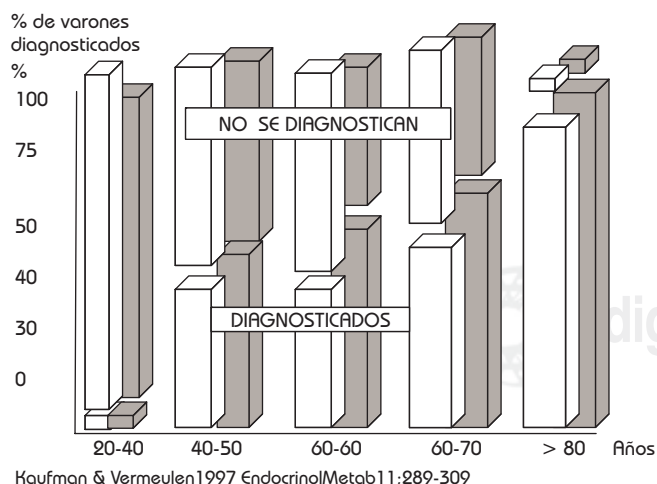


Figura 3. Proporción de niveles subnormales de T y TL en hombres sanos.

de al menos tres muestras, por radioinmunoanálisis. La TI necesita diálisis del suero y los diversos métodos no son aún confiables al 100%. La diferencia entre TT y la T unida a SHBG no representa a la testosterona biodisponible (Tbs) ya que faltaría medir la T unida a la albúmina.⁴³ Se requiere de un sistema especial de laboratorio para poder valorar sus niveles y dicho método está al alcance de escasos laboratorios en el mundo. Con el fin de calcular Tbs la International Society for the Study of the Aging Male ofrece apoyo para esa maniobra en la página: (<http://www.issam.ch/freetesto.htm>).⁴⁴

La principal causa del incremento de SHBG es el estradiol (E2) y estrona (E1) ante la mayor conversión de T a estrógenos por la aromatización en tejidos particularmente la grasa. En general la obesidad puede ser responsable de un aumento de 1.3% al año de esta proteína transportadora.

Por otro lado, la reducción de testosterona provoca menor producción de E2 y es uno de los factores principales de pérdida de densidad mineral ósea.⁴⁵

Dificultades técnicas reales para el diagnóstico con mediciones hormonales

En diversos reportes es concluyente que a mayor edad más casos son diagnosticados, el problema resulta de los casos cuya manifestación clínica no se correlaciona con deficiencia de TT TI o Tbs. En términos generales podemos concluir lo siguiente:

- 1. Testosterona total:** Se encuentran niveles de menos de 7 nmol/L (3.2 ng/mL), en apenas 5% de la población general.⁴⁶ En mayores de 60 años el hipogonadismo varía entre 11-36% (Figura 3). Por lo que dejan de diagnosticarse un 60 a 65% de los casos.

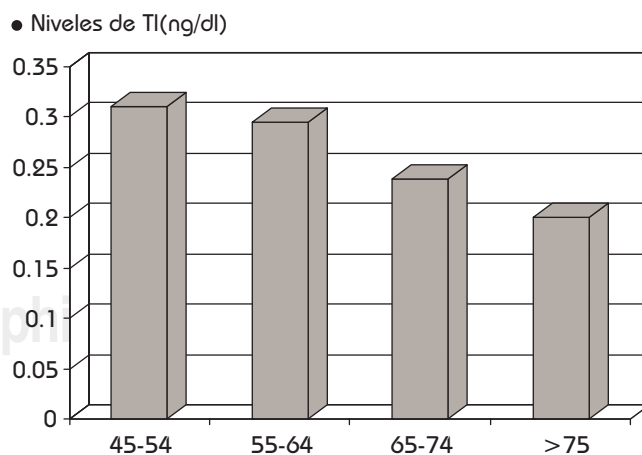


Figura 4. Deficiencia progresiva de testosterona libre de acuerdo a décadas (A. Morales⁷).

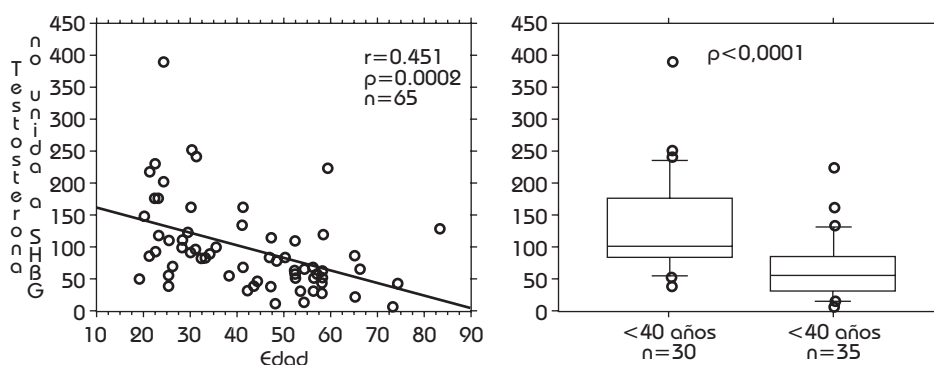


Figura 5. Testosterona biodisponible (Tbs) no unida a SHBG.

Reducción de valores de acuerdo a la edad con una mejor calidad diagnóstica que la medición de testosterona total o libre.

Dechvaud H, Lejeune H, Chollet M, Mallein R, Pugeat M. Radioimmunoassay of testosterone not bound to sex steroid-binding protein in plasma. Clin Chem 1989;35:1609-1614

2. Testosterona libre: Los niveles menores de lo normal se encuentran en 17% de los pacientes mayores de 60 años (Figura 4).^{7,47}

3. Testosterona biodisponible: Es la fracción que teóricamente podría llevarnos a un mejor juicio⁴⁸ (en la cual no se escaparían al diagnóstico tantos casos). Los niveles menores de lo normal, se encuentran en 57% de la población menor de 60 años, (Figura 5)⁴⁹ con una favorable posibilidad diagnóstica que realmente determine una concordancia con la clínica.

Controversias en cuanto a los valores mínimos normales.

En diversos países el mínimo de TT varía (Cuadro V). Se aprecia que en Alemania se acepta 10 nmol/L (2.88 ng/mL) o 10 a 12 nmol/L (3.46 ng/mL) en Francia mantienen niveles mínimos de 7.5 nmol/L (2.16-2.30 ng/mL) en Inglaterra 7.5-8 nmol/L (2.16-2.30 ng/mL) y en España 9 nmol/L (2.59 ng/mL).

No hay un límite aceptado universalmente como mínimo y hasta se ha pensado que puede haber variaciones geográficas; de acuerdo a Nieschlag,⁵⁰ la testosterona total sobre 12 nmol/L (3.46 ng/mL) o testosterona libre sobre 250 pmol/L (72 pg/mL) no requieren terapia sustitutiva y por otro lado valores 8 nmol/L (2.31 ng/mL) o testosterona libre menor de 180 pmol/L (52 pg/mL) requieren sustitución.

En los laboratorios mexicanos se reporta lo mínimo como 2.7 n g/mL

Kaufman y Behre⁴⁶ han sugerido un valor mínimo cercano a 3.2 ó 3.5 ng/mL de TT y agregan un punto muy interesante: Una concentración menor de 10.4 nmol/L (3 ng/mL) es capaz de mantener masa magra mientras que con niveles de 8.8 nmol/L (2.53 ng/mL) la masa magra disminuye y la masa grasa aumenta. Al alcanzar valores

de 19.8 nmol/L (5.7ng/mL) la masa magra incrementa y la grasa reduce.

El problema fundamental radica en no otorgarle la oportunidad de un tratamiento hormonal sustitutivo a un sujeto que clínicamente lo podría requerir y negarle una mejor calidad de vida resultante de los beneficios que la testosterona pudiera producir en su estado físico, emocional y sexual.

Sabemos que los niveles de testosterona decrecen con la edad 1.6 anualmente a partir de los 40 años de edad; sin embargo, existen diferencias interindividuales. El porcentaje de personas diagnosticadas de acuerdo a décadas va incrementando hasta edades superiores a 80 años, de tal forma que entre 50 a 60 años la mayoría de las personas tienen testosterona normal y es de los 60 en adelante donde se incrementa el porcentaje de sujetos diagnosticados con deficiencia androgénica.

El valor diagnóstico de los cuestionarios

Morley en la Universidad de San Louis Miss establece un cuestionario práctico que consta de 10 preguntas con las cuales la utilidad de efectuar un escrutinio por medio del cual se puede decidir a quién vale proceder a efectuar un estudio hormonal (Cuadro III).³⁹

De este mismo cuestionario existe el cuestionario de PADAM cuyo objetivo es ya definir deficiencias en grado tanto de situaciones emocionales como físicas y sexuales. Estos cuestionarios ya son de mayor utilidad diagnóstica y son esenciales para el seguimiento de un paciente que se somete a tratamiento con testosterona para evidenciar o no los cambios producto de esa terapia.

Correlación entre el cuestionario y las determinaciones de testosterona

En un estudio (población mexicana)^{51,52} de 194 varones mexicanos sanos, la agrupación por edades marca una

Cuadro VI. Correlación entre edades, niveles hormonales y síntomas. Población mexicana (Porias H Lamm W L). * Diferencia estadísticamente significativa.

Edad	T ng/mL 3.2. a 10.5	FT ng/dL 9 a 27 ng/dL	LH UI/mL	Intenso (n)	Severo (n)
A (40-44) n = 25	6.37 ± 1.8	15.3 ± 2.9	2.44 ± 1.7	1	1
B (45-49) n = 27	5.48 ± 2.2	14.1 ± 2.1	1.99 ± 1.9	2	0
C (50-54) n = 38	5.06 ± 2.3	13.9 ± 1.7	2.33 ± 0.9	2	2
D (55-59) n = 47	4.12 ± 1.6*	13.1 ± 0.9	2.97 ± 0.8	9	3
E (60-64) n = 31	4.35 ± 2.5	12.9 ± 1.4	2.85 ± 0.6	9	11
F (65-71) n = 26	4.11 ± 2.7 *	11.1 ± 2.3*	2.75 ± 1.8	10	5
n = 194	4.56 ng/mL	13.4 ng/dL	2.55 IU/mL	33	22

tendencia a disminuir por década los niveles de TT y TL (o FT free Testosterona), (Cuadro VI) así mismo el número de respuestas (cuestionario aplicado (Cuadro IV) de síntomas intensos y severos se ve incrementado de acuerdo a las décadas de tal forma que el promedio de respuestas de intenso o severo en la sintomatología de 9 y 11 afirmaciones en sujetos de 60 a 64 años y 10 y 15 en varones entre 65 y 71 años de edad. Sin embargo los valores de TT promedio de 4.35 y de 4.11 en esos sujetos no establece un "hipogonadismo" y si bien están en el rango la interpretación es que podrían ser candidatos a recibir el tratamiento hormonal correspondiente y evaluar si los datos del cuestionario se modifican en forma favorable.

Aquí en este ejemplo se aprecia claramente que pueden existir dos posturas, la categórica o absoluta de decir "hasta que el sujeto no tenga menos del nivel mínimo marcado por los rangos no es candidato a la terapia sustitutiva o aceptamos el término de deficiencia parcial entendiendo que para ese sujeto un valor de 4.35 ng/mL de TT ya no es suficiente para otorgarle una funcionalidad apropiada en diversas áreas (emocional, física y sexual) y por ende es candidato a recibir el tratamiento correspondiente.

Definición de un tratamiento

Bashin y col⁵³ sugieren algunos puntos interesantes para evaluar quién debe recibir tratamiento (evidentemente con las contraindicaciones absolutas conocidas como es la elevación de antígeno prostático, cáncer prostático ya diagnosticado, cáncer mamario, exceso en el hematocrito etc.).

Las recomendaciones actuales para indicar testosterona son las siguientes:

Varones con deficiencias androgénicas "clásicas" con niveles bajos de testosterona con el fin de mejorar condiciones corporales y sexualidad, así como mejorar el estado general (calidad de vida). Estos hechos incluyen aumentar la masa muscular y la densidad mineral ósea.

También se sugiere el tratamiento con testosterona a hombres con bajos niveles de testosterona (niveles más bajos de 300 ng/dL (10.4 nmol/L) (otros autores sugieren menos de 200 ng/dL (6.9 nmol/L)).

En casos de reducción de la libido y disfunción eréctil independientemente que esta última sea tratada con medicamentos específicos.

Se recomienda no indicar testosterona a todo varón anciano si no existe una evaluación apropiada y una meta clara de cuál sería el beneficio que se esperaría en particular de cada caso.

Se sugiere tratar con testosterona a varones mayores que han recibido dosis importantes de glucocorticoides con el fin de mejorar la densidad mineral ósea o preservar la calidad ósea.

La "escuela de Nieschlag y colaboradores establecen con mayor definición que el sujeto debe tener valores de TT o T y TI menores del rango, mientras que ya existe una tendencia de otros autores entre ellos Álvaro Morales⁵⁴ en Canadá quien abre la posibilidad de que la experiencia del médico puede ser determinante en iniciar un tratamiento en estos casos; con estas frases: Debe enfatizarse que pacientes asintomáticos con LOH no necesariamente requieren tratamiento, sin embargo un hombre con evidente sintomatología y ambiguos o dudosos resultados de mediciones hormonales puede ser candidato a terapia con testosterona.

Durante el seguimiento minucioso, cuidadoso y exacto se podrán evaluar las reacciones de beneficio y en caso dado adversas sin tratar de llevar a este tratamiento a lo ocurrido con el controversial estudio en mujeres (WHI).

Aspectos futuros de gran interés

De hecho ya existen reportes sobre la relación de la resistencia a la insulina y el déficit de testosterona, lo cual puede llevarse a términos terapéuticos.

La disminución de grasa corporal con la administración de testosterona puede ser un factor de apoyo que podría

llevarse para el beneficio de varones obesos con diabetes y por ende reducir riesgos cardiovasculares.⁵⁵⁻⁵⁷

Por el momento existen estudios observacionales^{58,59} que pudieran ser la base para que en el futuro pudieran explorarse estas posibilidades en beneficio del varón.^{60,61}

CONCLUSIONES

1. A pesar de los grandes esfuerzos y logros en los últimos años, particularmente impulsados por la Sociedad Internacional denominada "The aging Male" se requieren estudios a mayor plazo y experiencia que permitan establecer conclusiones sólidas y definidas.
2. No tenemos hasta el momento "ni siquiera" los valores del rango con el valor mínimo para la determinación de TT y TI.
3. Las mediciones de testosterona libre no cubren aún la calidad, y la certeza por diferencias en las metodologías y en reactivos.
4. La medición o cálculo de testosterona biodisponible puede ser una opción futura pero está lejos del alcance de los médicos clínicos. Si la testosterona está entre 200 y 400 ng/dL (7-12 nmol/L), entonces se calcula el índice de testosterona libre o se cuantifica directamente la testosterona libre o biodisponible. Para facilitar este abordaje la International Society for the Study of the Aging Male permite el cálculo de la testosterona libre a través de su página de internet (<http://www.issam.ch/freetesto.htm>).⁷
5. La utilidad de los cuestionarios pueden marcar una sintomatología franca y aún con niveles subnormales de TT pueden ser motivo de tratamiento siempre y cuando le demos el valor al nombre de la entidad de deficiencia parcial de andrógenos.
6. En el consenso de Andropausia del 2001 puede inferirse que el tratamiento es viable si los niveles son entre 200 y 400 ng/dL de TT siempre y cuando exista una sintomatología clara, aunque es conveniente ampliar la valoración midiendo TI y de ser posible Tbs además de repetir las mediciones de TT. Los niveles menores de 200 ng/dL de TT claramente indican hipogonadismo y son definitivamente indicativos de terapia con testosterona.

BIBLIOGRAFÍA

1. Werner AA. The male climacteric. *JAMA* 1939; 112: 1441-1443.
2. Gooren LG. The age-related decline of androgen levels in men; clinically significant? *Br J Urology* 1996; 78: 763-768.
3. The Endocrine Society: 2nd. Annual consensus meeting on andropause. *J Clin Endoc Metab* 2001.
4. Matsumoto AM. Fundamental aspects of hypogonadism in the aging male. *Rev Urology* 2003; 5(1): S3-S10.
5. *INEGI* 2005.
6. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocr Metab* 1999; 84(10): 3666-3672.
7. Morales A, Heaton JPW, Carson CC. Andropause: A misnomer for a true clinical entity. *J Urology* 2000; 163: 705-712.
8. Castro-Acuña V, Martínez-Martínez L, Larrea F. Deficiencia parcial de andrógenos en el varón. *Rev Invest Clin* 2004; 56(4): 507-512.
9. Keenan DM, Veldhuis JD. Disruption of the hypothalamic luteinizing hormone pulsing mechanism in the aging men. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 2001; 281: R1917-R 1924.
10. Baulieu EE, Thomas G, Legrain S et al. D Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: Contribution of the DHEAge Study to a sociobiomedical issue. *PNAS* 2000, 97(8): 4279-4284 (www.pnas.org).
11. Laughlin GA, Barret-Connor. Sexual dimorphism in the influence of advanced aging on adrenal hormone levels: The Rancho Bernardo Study. *J Clin Endoc Metab* 2000; 85(10): 3561-3568.
12. Vermeulen A. Andropause. *Maturitas* 2000; 34: 5-15.
13. Morley JE. Androgens and aging. *Maturitas* 2001; 38: 61-73.
14. Bhasin S, Bagatell CJ, Bremner WJ et al. Issues in testosterone replacement in older men. *J Clin Endoc Metab* 1998; 83: 3435-3448.
15. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndrome 2006 www.endosociety.org/quickcontent/clinicalpractice/clinical-guidances/GH_clinicalguidance.cfm.
16. Alexandersen P, Christiansen C. The aging male: testosterone deficiency and testosterone replacement. An up-date. *Atherosclerosis* 2004; 173: 157-169.
17. Behre HM, Kleisch S, Leifke E, Link TM, Neischlag E. Long-term effect of testosterone therapy in bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2386-2390.
18. Snyder PJ, Peachey H, Berlin JA, Hannoush P, Haddad G et al. Effects of testosterone replacement in hypogonadal men. *JCEM* 2000; 85: 2670-2677.
19. Johannes CB, Araujo AB, Feldmann HA et al. Incidence of erectile dysfunction in men 40-69 years old: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. *Journal of Urology* 2000; 163: 460-463.
20. McKinlay JB, Longcope C, Gray A. The questionable physiologic and epidemiologic basis for a male climacteric syndrome: preliminary results from the Massachusetts Male Aging Study. *Maturitas* 1989; 11: 103-115.
21. Aversa A, Isidori AM, Spera G, Lenzi A, Fabbri A. Androgens improve cavernous vasodilatation and response to sildenafil in patients with erectile dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 58: 632-638.
22. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. Longitudinal effects of aging on serum total and free tes-

- tosterone levels in healthy men. *J Clin Endoc Metab* 2001; 86(2): 724-731.
23. Simon D, Charles MA, Nahou K, Orssaud G, Kremiski J et al. Association between plasma total testosterone and cardiovascular risk factors in healthy adult men: The Telecom study *J Clin Endocrinol Metab* ISSN 0021-972X.
 24. Rosano GM, Leonardo F, Pagnotta P. Acute anti-ischemic effect of testosterone in men with coronary artery disease. *Circulation* 1999; 99: 1666-1670.
 25. Von Eckstein A. Testosterone and cardiovascular disease. In: Nieschlag E and Behre HM (eds). *Testosterone action deficiency and substitution*. 3rd edn Cambridge University press 2004: 297-331.
 26. Phillips GB. Sex hormones risk factor and cardiovascular disease. *Am J Med* 1978; 65: 7-11.
 27. Marin P, Kvist H, Lindstedt G, Sjoström LP. The effects of testosterone on body composition and metabol. In middle aged men. *In J Obesity* 1992; 16: 991-997.
 28. Iranmaresh A. Unequal impact of age, percentage body fat and serum testosterone concentrations, IGF I and IGF binding protein responses to a three day intravenous growth hormone-releasing hormone pulsatile infusion in men. *Eur J Endocrinol* 1998; 139: 59-71 vascular disease in men. *Clin Endocrinology* 2005; 63: 239-242.
 29. Cherrier MM, Asthana S, Plymate S, Baker L, Matsumoto AM et al. Testosterone supplementation improves spatial and verbal memory in healthy older men. *Neurology* 2001; 57: 80-88.
 30. Gray B, Singh AB, Woodhouse LJ, Storer TW, Casaburi J et al. Testosterone, sexual function, and cognition. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3838-3846.
 31. Cherrier MM, Matsumoto AM, Amory JK, Asthana W. Testosterone improves spatial memory in men with Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Neurology* 2005; 64(12): 2063-2068.
 32. Okun MS, Crucian GP, Fischer L, Walter BL, Testa CM et al. Testosterone deficiency in a Parkinson's disease clinic: results of a survey. *J Neurol Neurosurg & Psych* 2004; 75: 165-166.
 33. Okun MS, Walter BL, McDonald WM et al. Beneficial effects of testosterone replacement for the non-motor symptoms of Parkinson disease. *Arch Neurol* 2002; 59: 1750-3.
 34. Sonntag WE, Ramsey M, Carter CS. Growth hormone and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and their influence on cognitive aging. *Ageing Res Rev* 2005; 2: 195-212.
 35. Vance ML, Mauras N. Drug therapy: Growth hormone therapy in adults and children. *New Eng J Med* 1999; 341: 1206-1216.
 36. Nieschlag E, Behre HM. *Pharmacology and clinical uses of testosterone*. In: testosterone deficiency substitution. 2nd edition Berlin: Springer Verlag 1998: 329.
 37. Gooren LJ. A ten-year safety study of the oral androgen testosterone undecanoate. *J Androl* 1994; 15: 212-215.
 38. Blackman MR, Sorkin JD, Munzer T, Bellantoni MF, Busby J et al. Effects of growth hormone and sex steroid administration in healthy aged men and women. *JAMA* 2002; 288: 2282-2292.
 39. Morley J, Charlton E, Patrick P et al. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism* 2000; 49(9): 1239-1242.
 40. Tenover JL. Testosterone and the aging male. *Journal of Andrology*, Vol 18, Issue 2 103-106, Copyright © 1997 by The American Society of Andrology.
 41. Griggs RC, Kingston W, Jozefowicz RF, Herr BE, Forbes G, Halliday D. Effect of testosterone on muscle mass and muscle protein synthesis *J Appl Physiol* 1989; 66: 498-503.
 42. Depenbusch M, von Eckardstein S, Simoni M et al. Maintenance of spermatogenesis in hypogonadotropic hypogonadal men with human chorionic gonadotropin alone. *Eur J Endocrinol* (England) 2002; 147(5): 617-624.
 43. Heinemann LAJ, Zimmermann T, Vermeulen A et al. A New aging males' symptoms rating scale. *Ageing Male* 2001; 2: 105-114.
 44. <http://www.issam.ch/freetesto.htm>
 45. Barret-Connor E, Mueller JEG, von Mühlen D, Schneider DL, Sartoris DJ. Low levels of estradiol are associated with vertebral fractures in older men, but not women: The Rancho Bernardo Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2000; 85: 219-223.
 46. Kaufman JM, Vermeulen A. *Androgens in male sense sense chapter 16 in testosterone action deficiency and substitution*. (E Nieschlag H M Behre Edits) Springer Verlag 2nd edition 1998: 437-471.
 47. Sinha HJ, Arver S, Beall G, Shen R, Guerrero M et al. The use of a sensitive equilibrium dialysis method for the measurement of free testosterone levels in healthy, cycling women and in human immunodeficiency virus-infected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1312-1318.
 48. Giton F, Fiet J, Geuchot J, Ibrahim F, Bronsard F et al. Serum Bioavailable testosterone: Assayed or calculated? *Clin Chem* 2006; 52(3): 474-481.
 49. Dechaud H, Lejeune H, Chollet M, Mallein R, Pugeot M. Radioimmunoassay of testosterone not bound to sex steroid binding globulin in plasma. *Clin Chem* 1989; 35: 1609-14.
 50. Nieschlag E. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA. *J Androl* 2006; 27: 135-137.
 51. Lamm WL, Poriaz CH. *Clinical data of androgen deficiency may be more precise than the testosterone and free testosterone in order to indicate treatment*. The aging male 2005 congress Vancouver Can.; abstract 79.
 52. Poriaz CH, Lamm WL. Estudio del hipogonadismo relativo en adultos, mediante la aplicación de una encuesta y su correlación con las concentraciones de hormonas masculinas como base para el diagnóstico de andropausia. *Revista del Climaterio* 2003; 34: 157-65.
 53. Bashin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ et al. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: An Endocrin Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1995-2010.
 54. Morales AA. Andropause: facts fictions and controversies. *The Aging Male* 2004; 7: 297-303.

55. Bhasin S. Testosterone replacement increases fat free mass and muscle size in hypogonadal men. *JCEM* 1997; 82: 407-413.
56. Kapoor D, Malkint CJ, Channert KS, Jones TH. Androgen, insulin resistance and vascular disease in men. *Clin Endocrinology* 2005; 63: 239-42.
57. Luukkaa V. Inverse correlation between serum testosterone and leptin in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3242-3246.
58. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyyssonen K, Tuorainene TT. Testosterone and sex hormone-binding globuline predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care* 2004; 27: 1036-1040.
59. Boyanov MA. Testosterone supplementation in men with type 2 diabetes, visceral obesity and partial androgen deficiency. *The Aging Male* 2003; 1: 1-7.
60. Jee-Young OH, Barrett-Connor E, Wedick NE, Wingard DL. Rancho Bernarndo study endogenous sex hormones and development of type 2 diabetes in older men and women. The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 2002; 25: 55-60.
61. Klentze M. (Klentze Institute of anti-Aging, Munich, Germany) Testosterone: The male hormonal connection Treating diabetes and heart disease www.worldhealth.net/pdf/bookstore/thera6_ch7.pdf