



Artículo de revisión

Envejecimiento: el impacto de la testosterona sobre la resistencia a la insulina

Hans L Porias Cuéllar,* Luis Lamm Wiechers**

* Médico Endocrinólogo y Biólogo de la Reproducción. Nuevo Sanatorio Durango México D.F. 06700 Durango 290-607 Colonia Roma. Atención Integral para la Mujer Federico T Lachica 2 -101 Cd. Satélite Naucalpan Edo. México. Ex presidente de la Asociación Mexicana de Metabolismo Óseo y Mineral A.C. Ex presidente de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología A.C.

** Cirujano Urólogo. Egresado del Hospital General Manuel Gea González. Hospital Ángeles de las Lomas, México, D.F.

Correspondencia:

Hans L Porias Cuéllar
Nuevo Sanatorio Durango. México, D.F.
Durango 290-607
E-mail: dr_porias@yahoo.com y
luislamm@yahoo.com
Tel. Fax 52562823 Tel. 55538634

Fecha de recepción: 22-Octubre-2007

Fecha de aceptación: 7-Enero-2008

Resumen

De acuerdo a estudios recientes, se ha establecido plenamente la existencia de una relación entre la obesidad y la deficiencia androgénica, implicándose de alguna forma la dislipidemia, hipertensión arterial y diabetes tipo 2 (componentes de la descripción original del síndrome metabólico). ¿Hasta dónde la leptina (LPT) y la testosterona total (TT) pueden estar involucradas? ¿Hasta qué punto la hipoandrogenemia es dependiente de la grasa? La resistencia a la insulina puede ser dependiente de la reducción de los niveles de TT o de testosterona libre (TL); por ello, se postula ¿hasta qué punto la terapia hormonal sustitutiva en el varón puede ser benéfica en la obesidad, la diabetes tipo 2 y el riesgo cardiovascular? Los estudios epidemiológicos realizados a la fecha han encontrado la existencia de un porcentaje elevado de varones diabéticos con bajos niveles de testosterona; así mismo, también se ha encontrado una asociación entre la prevalencia de enfermedad coronaria y la disminución de los niveles plasmáticos de TT y TL. Estudios en animales y humanos han demostrado que la testosterona aumenta la sensibilidad a la insulina y a su vez la reducción de masa grasa corporal. Éstos y otros resultados son alentadores para que, finalmente, el varón pueda recibir con mayor frecuencia el tratamiento hormonal sustitutivo, amén de los beneficios en el área sexual.

Palabras clave: Testosterona, obesidad, resistencia a la insulina, leptina, riesgo cardiovascular. Revista de Endocrinología y Nutrición 2007; 15(4): 194-206

Abstract

Recent studies confirmed that low levels of testosterone have several common features with the metabolic syndrome such as disturbances in glucose metabolism and insulin secretion, overweight and abdominal fat distribution, lipid disorders and hypertension. The lowest levels of total and free testosterone were found in men with the most pronounced central obesity, measured as waist circumference. Total testosterone was inversely associated with systolic blood pressure, and men with hypertension had lower levels of both total and free testosterone. Furthermore we found that men with diabetes had lower testosterone levels. Epidemiological studies, which in addition have reported a relationship between lipids and cardiovascular risks in men as in coronary heart disease and diabetes are in concordance with insulin resistance and obesity. Insulin resistance is a major risk factor for atherosclerosis. Animal studies have demonstrated that testosterone reduces the insulin resistance, visceral fat and atherosclerosis so far that hormone substitution therapy in men may contribute to be protective beside the sexual benefits.

Key words: Testosterone, insulin resistance, leptin, obesity, diabetes and cardiovascular risk. Revista de Endocrinología y Nutrición 2007; 15(4): 194-206

INTRODUCCIÓN

La deficiencia androgénica durante el envejecimiento del varón puede ser el resultado de diversos elementos funcionales. Uno se relaciona con menor riego sanguíneo y funcionalidad de las células de Leydig^{1,2} y consecuentemente menor producción de andrógenos. Por otro lado, el patrón de secreción diaria de las gonadotropinas hipofisarias difiere en su producción y pulsatilidad (*Figura 1*), lo que ocasiona una menor estimulación, que de hecho es más plausible si además existe obesidad en la cual son característicos los "picos" de menor amplitud pero de frecuencia normal^{3,4} (*Figura 2*). Finalmente, los cambios se presentan en el receptor de andrógenos (AR) (hecho que además trasciende en la génesis de la obesidad), puede significar menor capacidad de transmitir el mensaje biológico.⁵ Si a esos elementos agregamos el hecho de que al envejecer aumenta la proteína transportadora de hormonas sexuales (SHBG),⁶ se delinean las bases fisiopatológicas de la deficiencia hormonal en el varón.

La deficiencia androgénica se manifiesta con cambios en diversas áreas, destacándose las modificaciones en lo físico, psicológico, mental y sexual, amén de modificaciones metabólicas y funcionales. Una característica en el ámbito corporal es la mayor proporción de grasa y la evidente reducción de masa muscular, hecho que a su vez origina modificaciones bioquímicas con efectos que propician riesgos para la salud.

Estos cambios androgénicos detectados en la evaluación del varón se han establecido con las siglas ADAM o PADAM (Androgen deficiency in the aging male ó partial androgen deficiency in the aging male), y tienen por objeto el definir y describir todos los elementos clínicos relacionados con la menor capacidad de expresión biológica de la testosterona.⁷

Es importante señalar que uno de los elementos clínicos de este proceso se refiere a la reducción en la calidad de la función sexual, lo cual puede llevar al individuo a la disfunción eréctil (DE). El descubrimiento de que la testosterona tiene un control directo sobre la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) abre el escenario para establecer que los niveles bajos de TT y/o TL tienen ingerencia en la falla eréctil y su administración mejora la respuesta de los inhibidores de la PDE5.⁸ Ya que la DE puede considerarse como un "centinela" de la enfermedad cardiovascular,⁹ es importante que una persona con esa disfunción sea candidato a una cuidadosa evaluación cardiovascular.

La menor expresión biológica de la testosterona y la testosterona libre (TL) reduce la lipólisis y aumenta la lipogénesis. Evidentemente, el aumento de tejido graso, el incremento de la LPT y la resistencia a la insulina son en conjunto representativas de un estado hipoandrogénico que a su vez significa un reto ante la posibilidad de revertir cada uno de esos fenómenos con la terapia hormonal sustitutiva adecuada.¹⁰

Cambios corporales

El envejecimiento en el varón provoca en la mayoría de los casos reducción de la masa muscular, mientras que el incremento de la grasa es inminente.¹¹

Los estudios epidemiológicos han mostrado un aumento de masa muscular que llega a ser de 18 a 36% entre los 12 y 28 años de edad; no obstante, a los 70 años puede detectarse reducciones hasta de 12 kg en relación a lo que se logró durante la edad de "formación" corporal; no solamente disminuye la masa, también se ha comprobado reducción del número y grosor de las fibras musculares, particularmente las fibras conocidas como tipo 2.¹² La fuerza evidentemente tiene una relación directa con la

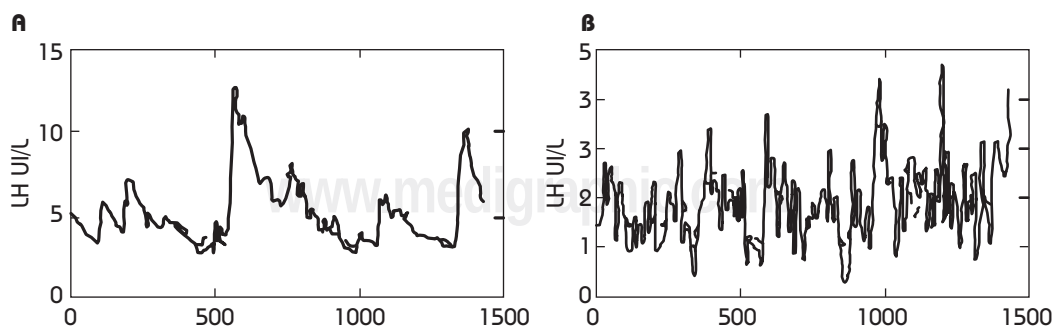


Figura 1. Comparación de uno de los 4 pacientes de cada grupo, A varón joven vs B varón mayor. Obsérvese la diferencia de "pulsatilidad" y de los niveles de LH. (entre 0 y 15 UI/L en A y 0, y 5 UI/L en B. Concentración de LH a diversas horas del día en uno de 4 adultos jóvenes A y 4 adultos mayores de 60 años B (el muestreo fue obtenido cada 10 minutos en 24 h).

Keenan DM (3). Disruption of the hypothalamic luteinizing hormone pulsing mechanism in aging men. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 281: 1917-24.

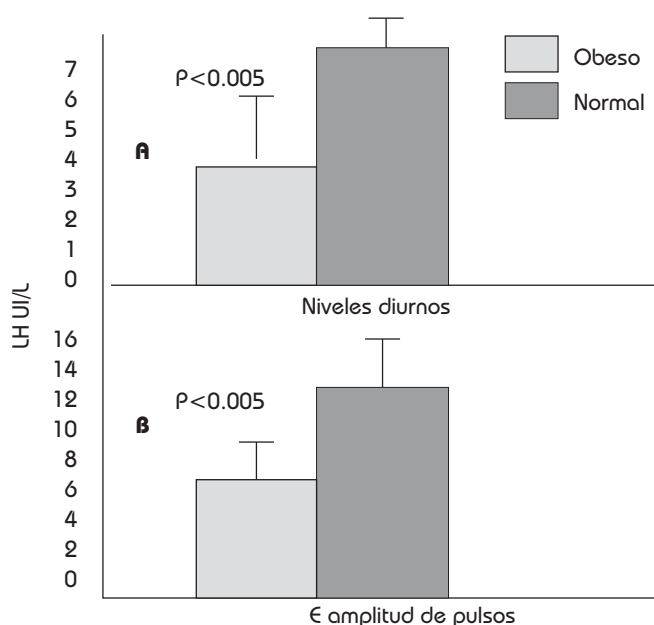


Figura 2. Valores diurnos de secreción total en 12 h de LH (A) y amplitud de pulsos (totales) de LH (B) en varones delgados y obesos. Vermeulen JM et al (4) J Clin Endocrinol Metab 2993; 76: 1140-47 (4).

masa muscular y es en general un hecho muy marcado que se presenta a partir de los 65 años en promedio.¹³ En el estudio longitudinal LASA, donde se incluyeron 486 varones (edad promedio 74.9 ± 5.6 años)¹⁴ y el estudio Health ABC donde se incluyeron 1,071 varones con edad promedio 73.7 ± 2.8 ,¹⁵ se mostraron reducciones significativas en la fuerza muscular en presencia de niveles bajos de testosterona. Por otro lado, es factible aumentar la fuerza muscular bajo la terapia sustitutiva en varones mayores de 50 años. Aun cuando los diversos estudios no cuentan con la misma metodología, resulta lógico pensar que la fuerza, y particularmente la "fuerza máxima" medida en diversas formas, sí está directamente relacionada con la masa muscular existente.¹⁶

El efecto de la administración de testosterona sobre la masa muscular

Es mucho más evidente la reducción de la masa grasa que el incremento de la masa y fuerza muscular ante un tratamiento con dosis fisiológicas (este hecho es contrario cuando se utilizan sobredosis, lo cual a su vez sí produce riesgos a la salud) de testosterona, sea cual sea la vía de administración. Hay estudios que reportan resultados optimistas con relación al incremento de 3.2 a 5% de la masa magra posterior a 6 y 12 meses de tratamiento.¹⁷ Las mediciones pueden ser de diferente forma y cada método ha demostrado sus ventajas o desventajas. Si se

determina el peso de un sujeto bajo el agua, éste generalmente se incrementará después de un tratamiento apropiado con testosterona, puesto que el aumento será debido al incremento de masa magra. La medición por sistema milimétrico de ciertos músculos como el bíceps, y la medición de acuerdo a estudios de imagenología obtenidos por tomografía computarizada, resonancia magnética y densitometría dual (corporal), son apoyos de gran ayuda para lograr la adecuada evaluación de los cambios resultantes de la masa muscular previa y posterior al tratamiento; así mismo, existen métodos como la determinación de potasio corporal total que guarda correlación importante con los resultados obtenidos por estudios de resonancia magnética.¹⁸

La administración de diferentes dosis en sujetos entre 60 y 75 años, previamente suprimidos con agonistas de GnRH durante 20 semanas, ha mostrado cambios en el grosor y número de fibras musculares (ante la administración de diferentes dosis de enantato de testosterona) evaluadas por microscopía electrónica, en donde se establece una respuesta dosis – dependiente, al observarse incrementos proliferativos de células satélite de 1.8% en evaluaciones basales, hasta incrementos de 6.2, 9.2 y 13%, en relación a dosis de 125, 300 y 600 mg, respectivamente. Esto demuestra que la testosterona de acuerdo a diferentes dosis aumenta fibras musculares por incremento en su replicación y activación celular (Figuras 3 y 4).¹⁹

Importancia de la leptina (LPT)

Los efectos hormonales se hacen evidentes en los cambios que ocurren de la niñez a la pubertad y están influenciados por el incremento en los niveles de testosterona, de la hormona de crecimiento y el factor de crecimiento tipo 1 (IGF 1). Todas éstas muestran un efecto anabólico determinante en la conducción al cambio corporal de un niño a un joven adulto. ¿Hasta dónde los supuestos efectos lipolíticos de la testosterona influyen en evitar el depósito de grasa? Por otro lado, se ha descrito que la concentración de LPT es directamente proporcional a la cantidad de grasa acumulada. En los casos de obesidad infantil la concentración de LPT puede incrementarse hasta 10 veces en relación a un niño delgado.²⁰ Por otro lado, es evidente que las niñas suelen tener niveles superiores de LPT comparado con los niños delgados²¹ debido a la influencia que la testosterona ejerce sobre la reducción en los niveles de LPT. Los receptores de LPT se encuentran en diferentes tejidos entre los que se incluye el hipotálamo, hipófisis, folículos ováricos y células de Leydig. La administración de LPT a dosis bajas produce cambios en el patrón de secreción de gonadotropinas, además de un efecto inhibitorio sobre el tejido gonadal.²² Como

conclusión, podemos afirmar que la LPT es menor en niños que en niñas, ya que la testosterona reduce los niveles de LPT. Sin embargo, si además el niño ya es obeso, el tejido graso provocará que la LPT reduzca la producción adecuada tanto de testosterona como del proceso puberal *per se*, debido a los cambios ejercidos sobre la secreción en LH y FSH.

Si bien es cierto que los fenómenos son diferentes (pubertad y envejecimiento), los componentes corporales se distinguen por presentar cambios en sentidos opuestos. En la pubertad, un niño recibe la influencia en una forma relativamente aguda de la testosterona y de la hormona de crecimiento para modificar estructuralmente su cuerpo en un tiempo relativamente corto, mientras que el proce-

so de deterioro relacionado al envejecimiento puede iniciarse y terminar en una etapa de más de 20 ó 30 años.

La influencia de la testosterona en el niño sano modifica básicamente al cuerpo dándole mayor musculatura, pero regulando o disminuyendo la grasa corporal. Este hecho puede verse trastornado ante una obesidad infantil o retraso puberal evidente, amén de otras patologías.²³ Sabemos que la adiposidad del niño está regulada por mecanismos neurohumorales en los cuales la LPT juega un papel modulador entre el hipotálamo, los adipocitos y las hormonas sexuales. Los niveles de LPT pueden variar de niveles bajos hasta 10 veces mayor a su valor basal.²⁴ La reducción importante de LPT ante el incremento de testosterona en varones contrasta con el efecto de los estróge-

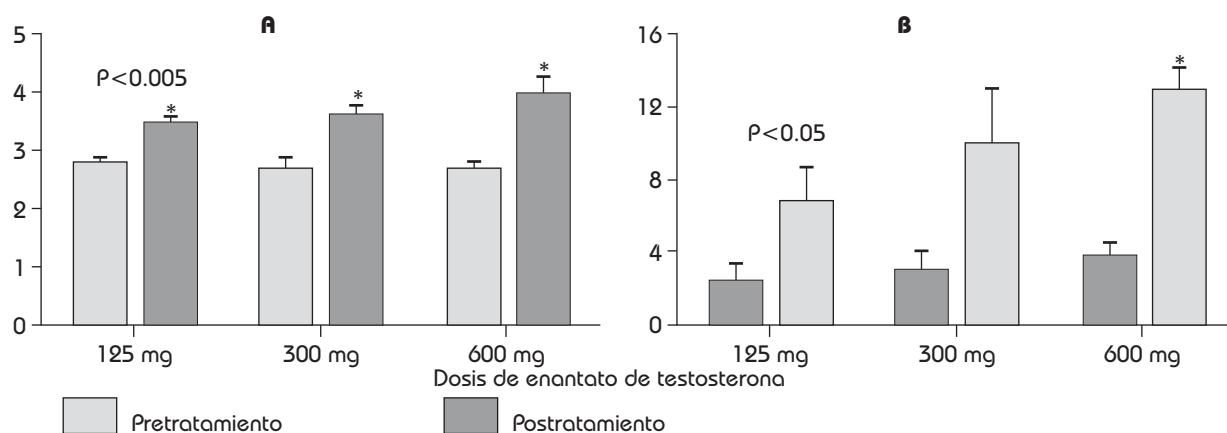


Figura 3. Número de núcleos de células musculares por fibra A y % de células satélite pre y postratamiento con diferentes dosis de enantato de testosterona B. Sinha-Hikim et al (19). Effects of testosterone supplementation on skeletal muscle fiber hypertrophy and satellite cells in community-dwelling older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3024-33.

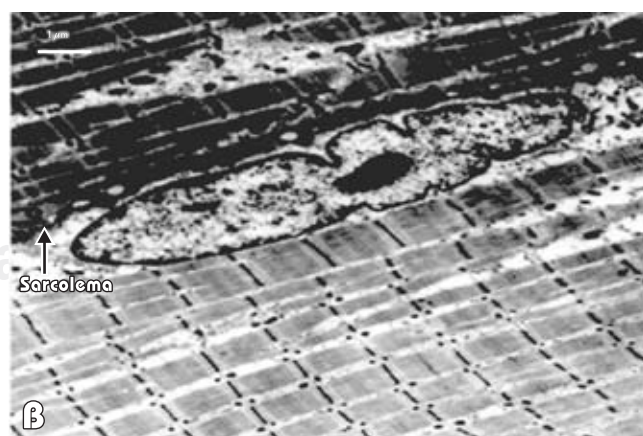
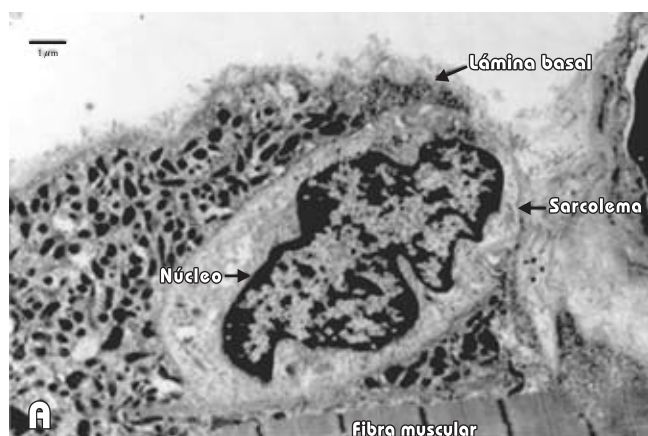


Figura 4. Imágenes de microscopía electrónica de músculos. **A** típica célula satélite con su propio núcleo y citoplasma. **B** se muestra un típico mionúcleo dentro del sarcolema y no contiene su propio citoplasma que se observan como consecuencia de la administración de testosterona. Sinha-Hikim et al (19). Effects of testosterone supplementation on skeletal muscle fiber hypertrophy and satellite cells in community-dwelling older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3024-33.

nos en mujeres, los cuales aumentan las concentraciones de LPT. Esas diferencias de género son modificadas particularmente por la grasa subcutánea más que por la grasa abdominal.²⁵ La corrección de los niveles de LPT con evidencia en la disminución de la masa grasa será debida principalmente al efecto de la testosterona, que a su vez reduce la resistencia a la LPT.²⁶

Efectos de la LPT y su interacción con la testosterona en la obesidad

Así como la LPT a niveles normales tiene un efecto permisivo en el buen control de la secreción de gonadotropinas hipofisarias, el exceso de LPT tiene un efecto inhibitorio tanto a nivel de hipotálamo como de hipófisis y testículos (recordemos que en los tres sitios hay receptores para LPT).

Históricamente, en 1978 Coleman,²⁷ y casi diez años más tarde Harris y Hervey,²⁸ detectaron la presencia de un factor circulante (hoy conocido como LTP) que regulaba la magnitud de los depósitos de grasa del cuerpo y el balance energético. Coleman²⁷ sugirió que los ratones

OB/OB (modelo animal de obesidad genética) carecían de ese factor, en cambio el ratón db/db producía dicho factor pero no tenía respuesta a sus efectos.

Los primeros estudios realizados en ratones ob/ob con deficiencia total de LPT, obesos e infértiles, a los que se les administraba LPT exógena no sólo los hacían disminuir de peso, sino que además restauraba la función gonadal.

La asociación entre LPT y testosterona ya ha sido reportada en diversos estudios. Entre ellos se destaca que la infusión de testosterona produce una reducción dramática de LPT y sus niveles retornan a los valores iniciales normales²⁹ (Figura 5).

Behre³⁰ demuestra que al administrar testosterona a hipogonádicos los niveles de LPT se reducen, en contraste a lo que sucede en hipogonádicos no tratados (Cuadro I). Es importante señalar que en la obesidad con otros elementos debido a la concomitante interrelación con otros factores como la resistencia insulínica con la disminución de los niveles circulantes de testosterona.³¹ En jóvenes diabéticos tipo I, la relación inversa de LPT y testosterona puede ser un dato indicativo de que la testosterona como tratamiento puede ser benéfica.³²

La acción de la aromatasa en el tejido graso

Otro factor que puede inducir hipoandrogenemia es la mayor conversión de testosterona a estrógenos en el tejido graso³³ por medio de la acción de la aromatasa presente en la grasa corporal. De alguna forma, en la obesidad, si los niveles de estradiol (E2) son elevados, a su vez tendrán la capacidad de inhibir la calidad de la secreción de LH hasta poder llevar al varón obeso a hipogonadismo hipogonadotrópico.³⁴ Obviamente, la reducción de peso y la consecuente disminución de grasa corporal puede revertir parcial o hasta totalmente este proceso. Lamentablemente, es prácticamente imposible pensar que con sólo evitar la acción de la aromatasa podríamos revertir por completo los efectos de la obesidad mórbida, por

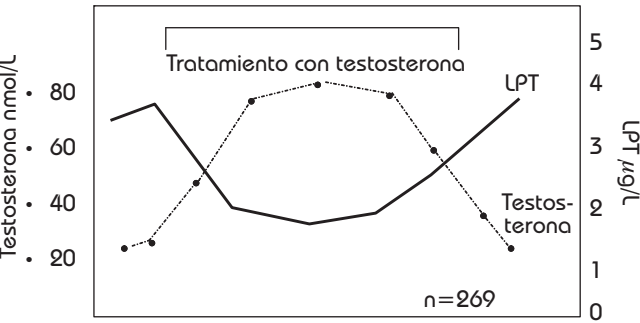


Figura 5. Tratamiento con testosterona y su efecto sobre la LPT sérica. Mediciones basales 3 semanas antes de iniciar el tratamiento y 3 semanas después de terminado. Luukkaa V et al (29). Inverse correlation between serum testosterone and leptin in men. J Clin Endocrinol Metab 1998;

Cuadro I. Relación entre niveles de leptina y testosterona con índice de masa corporal (BMI) en sujetos sanos (a), hipogonádicos no tratados (b) y tratados con testosterona (c).

	Leptina	Testosterona	BMI *
a	3.7 ± 1.5 µg/L n = 16 normales	40.3 ± 7.6 nmol/L	24.4 ± 4.9 kg/m²
b	18.8 ± 9.7 µg/L n = 22 Hipogonadismo no tratado	4.3 ± 1.7 nmol/L	30.0 ± 6.6 kg/m²
c	4.0 ± 2.0 µg/L n = 20 hipogonádicos tratados con testosterona	35.9 ± 6.5 nmol/L	24.8 ± 2.6 kg/m²

Hermann M. Behre (30). Strong association between serum levels of leptin and testosterone in men. Clinical Endocrinology 1997; 47: 237-40.
* Índice de masa corporal

lo que adicionalmente se tendría que pensar en otras medidas consideradas "extremas" como tratamientos adyuvantes.

Se ha propuesto el empleo de bloqueadores o inhibidores de la aromatasa que han resultado favorables en algunos procesos patológicos como el cáncer mamario.³⁵ Las evidencias clínicas de algunos estudios³⁶ han demostrado que en 6 semanas son capaces de reducir los niveles de E2 de 120 ± 20 a 70 ± 9 pmol/L acompañado de un aumento de LH y de testosterona de 7.5 ± 1.0 a 23.8 ± 3 nmol/L. Esto reafirma la importancia de la aromatización y conversión de andrógenos a estrógenos en la fisiopatología de la obesidad y la deficiencia androgénica.

Los cambios en la globulina transportadora (SHBG)

Otro elemento importante a ser considerado es el cambio que sufre la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG). El incremento de SHBG, considerado el mayor transportador de testosterona, aumenta 1.2% por año, lo que a su vez genera una reducción de TL de 1.2% por año. El resultante de esto es una menor testosterona sérica y consecuentemente disminución de 0.4.% por año a partir de los 50 años de edad.³⁷

En ciertas patologías como la diabetes se observa un efecto contrario; es decir, los niveles de SHBG se reducen en lugar de aumentar como sucede en sujetos de mayor edad pero no diabéticos.³⁸

La disminución de SHBG en el varón obeso acompañada de una menor TL ha sido considerada por algunos autores como un marcador de resistencia a la insulina, y conlleva el riesgo de desarrollar posteriormente diabetes y enfermedad cardiovascular.

La obesidad troncal (abdominal), independientemente de relacionarse con niveles bajos de SHBG, favorece también la resistencia a la insulina. Tanto en sujetos diabéticos como obesos no diabéticos, la reducción de testosterona y de TL son factores que deben de ser tomados en cuenta particularmente por inducir alteraciones que predisponen al síndrome metabólico.³⁹

Se ha relacionado los niveles de SHBG con el metabolismo de la glucosa, tanto en varones y mujeres no diabéticas, y cuya presencia de cifras bajas pudieran ser "predictores" para el desarrollo de diabetes tipo 2 no insulino dependiente, básicamente por resistencia a la insulina (resultante de la relación entre SHBG y la sensibilidad de la insulina evaluada por técnica del "clamp" euglucémico de insulina. Por lo tanto, la relación de SHBG ha resultado ser un importante factor predictivo, independientemente de la magnitud de la obesidad.⁴⁰

Resistencia a la insulina (IR) en relación a los niveles bajos de testosterona y el efecto del tratamiento sustitutivo hormonal

La capacidad de la insulina para lograr la captación de glucosa por las células es en general un evento variable y dependiente de diversos factores. La hiperinsulinemia y sus consecuencias son en general el punto central de lo que constituye el hoy conocido como síndrome metabólico. Tanto la dislipidemia, la tendencia a la hipertensión arterial, los cambios vasculares y la obesidad intraabdominal, además de efectos fibrinolíticos, son parte fundamental del riesgo cardiovascular con la evidente tendencia a la diabetes hiperinsulinémica.⁴¹

Estas condiciones son generalmente encontradas en la obesidad e hipotestosteronemia y de alguna manera son reversibles con un tratamiento oportuno con testosterona, particularmente durante el envejecimiento.

Se ha propuesto la hipótesis de que la hiperinsulinemia y la baja de los niveles de testosterona son predictores de la diabetes tipo 2.⁴²

El envejecimiento del varón constituye un cambio metabólico propiciado fundamentalmente por el descenso de testosterona, TL, e IGF-1, independientemente de los cambios de la SHBG. Estas alteraciones se ven reflejadas en las acciones de la insulina y proporcionan una visión muy sencilla pero impactante: La baja de testosterona induce a la resistencia a la insulina; y por el contrario, en casos de resistencia a la insulina se favorece la baja de los andrógenos mencionados. Los valores bajos, particularmente de FT, indudablemente condicionan un riesgo de presentar diabetes en un término de 5 años⁴³ (Estudio MRIFT = Multiple Risk Factor Intervention Trial).

Las interrelaciones de todo este proceso se han ido aclarando, y el poder afirmar hasta dónde representan un impacto total o parcial, será motivo de más investigaciones. Podemos afirmar que la baja de testosterona favorece obesidad, resistencia a la insulina, aumento de LPT y por ende riesgos a la salud (diabetes, enfermedad cardiovascular, etc.). Si a su vez, la obesidad favorece una reducción en la producción de testosterona por diversos factores, se cierra un círculo que hemos tratado de plasmar en la figura 6.

El efecto de la terapia sustitutiva también será motivo de mayores investigaciones ya que por el momento sólo permite observar que efectivamente puede revertir en forma importante estos procesos fisiopatológicos. No obstante, en cada caso existen terapias propiamente desarrolladas para cada una de estas entidades clínicas. Hoy en día se ha demostrado el efecto benéfico de la terapia hormonal sustitutiva con testosterona y sus efectos sobre la reducción de la resistencia insulínica, la masa grasa y riesgo cardiovascular.

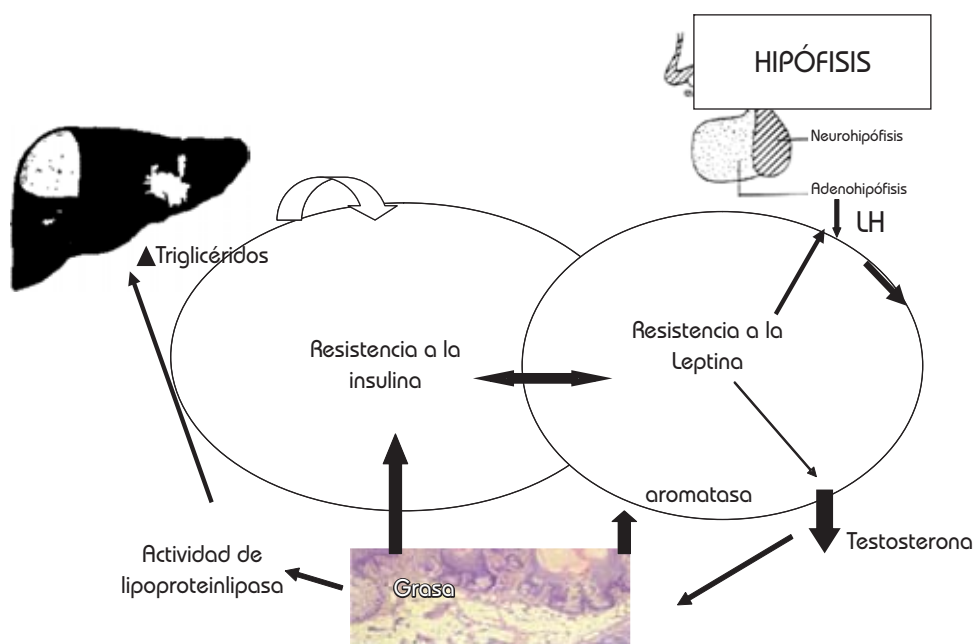


Figura 6. La reducción de niveles de testosterona induce mayor producción de grasa, resistencia a la insulina y LPT que a su vez disminuye aún más la producción de testosterona. La disminución de testosterona aumenta grasa y triglicéridos (TGL), favorece la resistencia a la insulina que a su vez incrementa leptina (LPT). El aumento de LPT reduce producción de LH (la aromatasa incrementa la producción de estrógenos que a su vez disminuye producción de LH y de testosterona). Así la reducción de testosterona favorece resistencia a la insulina y de LPT, la administración de testosterona tiende a revertir estos procesos.

Cuadro II. Relación y efectos de los niveles bajos de testosterona en el envejecimiento.

- Cambios en la composición corporal. (Aumento de grasa)
- Resistencia a la insulina y leptina
- Polimorfismo del receptor de andrógenos (AR)
- Alteraciones de transporte de glucosa
- Reducción de efectos antioxidantes
- Supresión de gonadotropinas hipofisarias
- Reducción de SHBG y menor producción de testosterona por las células de Leydig
- Inhibición de producción de andrógenos testiculares por medio de citoquinas e incremento de la aromatización de andrógenos a estrógenos
- Disfunción sexual

(45) Kaplan A, Meehan A. Shah 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? *The Journal of Urology* 2006; 176: 1524-28 S.

Independientemente de las relaciones entre los niveles bajos de testosterona y LPT, insulina, metabolismo de la glucosa, triglicéridos etc., etc. Cohen⁴⁴ describió el ciclo de obesidad-hipoandrogenismo en el cual el aumento de masa grasa da mayor acción a la aromatasa y como consecuencia mayor producción de estrógenos que a su vez modifican el patrón de secreción de gonadotropinas hipofisarias y nuevamente mayor reducción de producción de testosterona. Kaplan⁴⁵ hace esta consideración: Los estudios "cruzados" han demos-

trado que de un 20 a 64% de varones diabéticos tienen hipogonadismo con mayor prevalencia conforme avanza la edad. A su vez el hipogonadismo puede significarse como un riesgo para desarrollar síndrome metabólico y explica los mecanismos que se muestran en el cuadro II.

A este fascinante e increíble mecanismo de diversas conexiones Klentze⁴⁶ en Alemania la denominó "la gran conexión" (entre sistema nervioso central adipocitos y función gonadal).

Los efectos esperados de la administración de testosterona

Si la administración de testosterona logra revertir este ciclo reduciendo la grasa corporal, la LPT y la resistencia a la insulina, no cabe duda de su potencial efecto favorable como terapia hormonal sustitutiva.

Se calcula que el 30% de los varones diabéticos tienen niveles subnormales o bajos de testosterona. Ese dato nuevamente nos coloca ante la evidencia de la relación de resistencia a la insulina y bajos niveles de andrógenos, pero más que nada ante la posibilidad de valorar la administración de testosterona en sujetos diabéticos.

Ante evidencias indirectas es de suponerse el beneficio de la terapia androgénica y así por ejemplo en ratas macho castradas rápidamente se desarrolla el fenómeno de resistencia a la insulina y la reversión una vez que se administra testosterona.⁴⁷

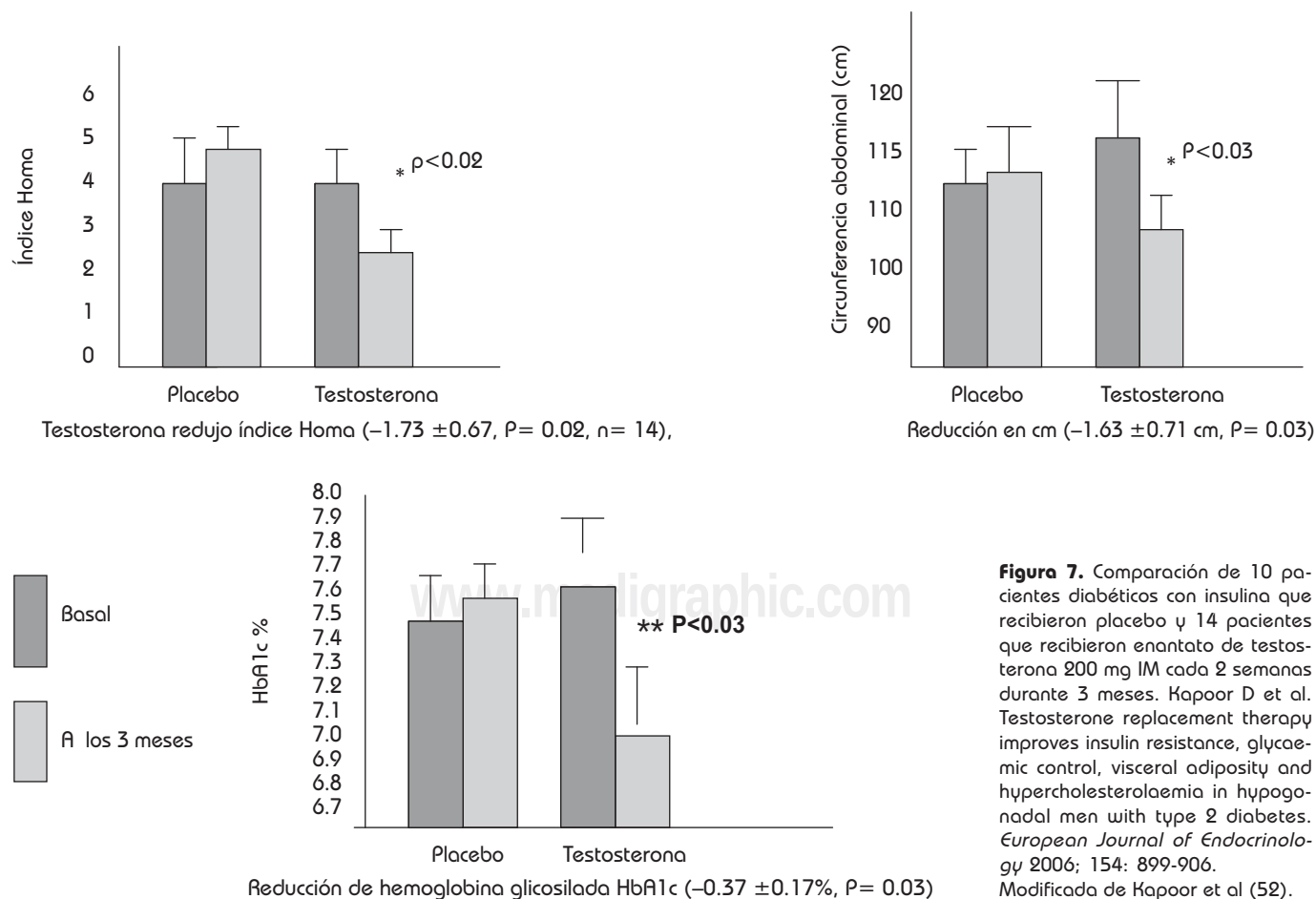
En varones con cáncer prostático en los cuales se ha inducido con fines terapéuticos la ablación hormonal, el 60% presenta aumento de los niveles de insulina en ayuno a los 3 meses.⁴⁸ En hombres con obesidad abdominal y niveles bajos de testosterona la administración exógena de esta última se refleja en mejor sensibilidad a la insulina.^{49,50}

Uno de los estudios de mayor trascendencia es el reporte de Boyanov y su grupo⁵¹ en 48 varones con diabetes tipo 2, obesidad abdominal y síntomas de deficiencia androgénica; 22 recibieron undecanoato de testosterona (120 mg/día) durante 3 meses y 24 no recibieron tratamiento. La reducción de masa grasa y peso corporal se reflejaron en un mejor control metabólico con menores niveles de glucosa y reducción de hemoglobina glicosilada (HbA1c) de 10.4 a 8.6%, además del beneficio en los síntomas de la deficiencia parcial de andrógenos, así como en la valoración de la disfunción eréctil.

Por otro lado, Kapoor y col.⁵² reportaron el beneficio de la terapia con testosterona en 24 sujetos con diabetes tipo 2 a los cuales se les administró testosterona IM du-

rante 3 meses con resultados favorables en la composición corporal, control de glucosa y reducción de HbA1c en contraste al grupo placebo (Figura 7). En otro aspecto, a nivel de receptores PPAR y el gen transportador de glucosa (GLUT 4) existen datos que sugieren acciones directas de la testosterona; de hecho Klentze⁴⁷ compara las acciones de este andrógeno con aquellas que han demostrado una glitazona.

Estos datos aún escasos (a pesar de que en diversos centros se están realizando estudios de mayor envergadura,⁵³ nos hacen pensar que no hemos utilizado el potencial de la testosterona tanto en obesidad, diabetes y resistencia a la insulina, ante todo considerando la evidente reducción de las hormonas masculinas en sujetos diabéticos que puede interpretarse como una propuesta o invitación biológica a intentar con verdadera convicción el favorecer el efecto benéfico de la terapia hormonal sustitutiva en el varón, tal cual ya se ha establecido en la mujer postmenopáusica y que sirva como un apoyo a cualquier tratamiento de base de acuerdo a cada caso en particular.⁵⁴



Obesidad y testosterona

La relación directa entre los efectos lipolíticos de la testosterona y los lipogénicos de los niveles bajos de andrógenos son determinantes e indudables.⁵⁵

Se ha reportado en general una tendencia a un índice de masa corporal (BMI) mayor ($> 25 \text{ kg/m}^2$) ante la deficiencia de testosterona, así como un incremento de la grasa central y visceral.^{56,57} La tendencia lipolítica ante la administración de testosterona puede implicar la acción de catecolaminas y la inhibición de la lipoproteína lipasa.⁵⁸

No cabe duda que la obesidad es producto de diversos factores en los cuales participa el sistema nervioso, el sistema digestivo y el adipocito. Esta célula finalmente no sólo significa ser el depósito de material "graso" ya que sus funciones hormonales determinan condiciones endocrinológicas y metabólicas. Como información, debemos recordar que el adipocito es producto de su precursor: el adipoblasto, indistinguible a simple vista del fibroblasto, y es identificado por genes y proteínas específicas, como el factor gamma de proliferación y activación capaz de llevar los fibroblastos indiferenciados a diferenciarse como adipocitos.⁵⁹ La LPT es la señal aferente de grasa mejor conocida y el mejor candidato a ser la fundamental señal de comunicación al sistema nervioso central de la información sobre la grasa corporal.

Los andrógenos, los ácidos grasos de cadena larga y las catecolaminas inhiben la síntesis de LPT, al contrario que los estrógenos, glucocorticoides e insulina que son reguladores positivos de la misma.⁶⁰ En relación a la LPT el tratamiento con testosterona reduce sus niveles y confiere la posibilidad de una mejor respuesta a la reducción de peso. Este hecho ya fue tratado previamente en el presente artículo. En conclusión: Los niveles sanguíneos de testosterona o TL se relacionan inversamente con la grasa intraabdominal (conocida como visceral) lo cual trasciende en potenciales riesgos a la salud. Si las modificaciones resultantes de la administración de testosterona son favorables debe de pensarse en esa terapia como parte del manejo global del tratamiento, el cual obviamente considera modificaciones en la dieta, ejercicio y seguramente otros fármacos enfocados a mejorar la sensibilidad de la insulina o a reducir el apetito.

Los efectos esperados de la terapia androgénica están basados en algunos aspectos; entre ellos destacan los siguientes: La grasa visceral tiene receptores AR y ante la acción biológica de la unión de TL con AR se inhibe la acción de la lipoproteína lipasa y la captación de triglicéridos, así como de ácidos grasos libres.⁶¹ Por otro lado, aun cuando la administración de testosterona que potencialmente daría un mayor sustrato a la aromatización y conversión de andrógenos a estrógenos se observó que no es así, ya que con una terapia de suficiente tiempo y a

dosis fisiológicas se aprecia lo contrario y en un sentido favorable; es decir, se reduce el incremento de E2 y estrógeno que habitualmente ocurre en el varón obeso.⁶²

Debemos estar muy conscientes de lo que significa la conversión de andrógenos a estrógenos, ya que independientemente de este mecanismo bioquímico, existen diversas expresiones moleculares dependientes del receptor, las cuales pueden modificar el mensaje biológico. Es así como los receptores estrogénicos (2 α -ERs, el 2 β -ERs, y el α/β -ER que como complejo de unión específico de la respuesta del DNA) pueden sufrir modificaciones que expresan tendencias a diversos padecimientos como son la osteoporosis, el cáncer mamario y la obesidad.

Los estrógenos, finalmente, regulan en gran parte la adiposidad de "tejido adiposo blanco"; probablemente el receptor ER α regule al tejido graso "café" o pardo.

Esto ocurre tanto en hombres como en mujeres y así se genera resistencia a la insulina, además de propiciar hiperplasia e hipertrofia del tejido graso en ambos sexos.^{63,64} Así mismo, el polimorfismo del receptor AR marca la tendencia a la obesidad, ante todo si los niveles de testosterona son bajos debido al "alargamiento" o aumento de longitud de genes denominados CAG y CAG, que forman la secuencia responsable de la transcripción de los "mensajes" biológicos.^{65,66} Esto finalmente significa solamente una parte de la participación a nivel de los diversos receptores en la fisiopatología de la obesidad de alguna forma relacionada con los andrógenos y estrógenos, obviamente sin dejar de considerar los otros elementos claves como son la modificación de sustancias tales como LPT, resistencia a la insulina ante la baja de testosterona o incremento de estrógenos (por aromatización), así como la indudable acción lipolítica que podría ejercer la testosterona cuando sus niveles son normales o son modificados a la normalidad bajo el tratamiento sustitutivo.

Testosterona y la reducción del riesgo cardiovascular

Para tratar de comprender los procesos fisiológicos y fisiopatológicos de la posible relación de la testosterona con los eventos cardiovasculares, vale la pena recordar cómo circula esta hormona. Recordemos que se une fuertemente a la SHBG, lo que implica que un 68% de testosterona está ligada a ella, 30% tiene una unión "débil" a la albúmina y 2 a 3% se encuentra libre (TL). El componente de biodisponibilidad radica en esa fracción libre y aquella ligada a la albúmina.⁶⁷

El objetivo final de prestar atención especial a la deficiencia de testosterona es obtener bases que establezcan la norma que permita la terapia hormonal sustitutiva en el varón ante la valoración de riesgos y beneficios.

Si la enfermedad coronaria está relacionada con niveles bajos de testosterona ante la premisa de que más del 20% de los varones mayores de 50 años la presentan y más de 35% se da en sujetos mayores de 60 años con la tendencia a incrementarse conforme se alcanzan las siguientes décadas, el enfoque es bilateral: Evaluar a pacientes con enfermedad coronaria desde el punto de vista de hormonas masculinas o aquéllos detectados con niveles bajos de testosterona y someterlos a estudios cardiológicos que puedan detectar oportunamente la insuficiencia vascular de las coronarias. La base fundamental de esta relación parte de diversos estudios que han demostrado menores niveles de testosterona en pacientes con enfermedad coronaria, el efecto de la testosterona como vasodilatador y la mejoría de los episodios clínicos de isquemia al administrar la hormona^{68,69} (Cuadro III).⁷⁰

Desde otro punto de vista de la fisiopatología del infarto al miocardio, se sabe que la testosterona tiene una relación inversa con el fibrinógeno, de tal forma que los niveles bajos de testosterona se asocian con aumento de fibrinógeno,⁷¹ así mismo en hipoandrogenemia el factor de coagulación VII se incrementa notablemente.^{72,73}

¿Qué se espera ante la administración de testosterona?

Independientemente de que la información sobre los perfiles de lípidos puede considerarse aún incompleta (no existe un estudio de todos los elementos necesarios y absolutos que conforme una evidencia absoluta), diversos reportes son indicativos de que la testosterona administrada a niveles fisiológicos reduce el colesterol total en un 22% y particularmente el LDL colesterol en un 15% (meta-análisis de 19 estudios que comprenden 272 varones hipogonádicos tratados con testosterona por vía IM).⁷⁴ El meta-análisis reportado en 2007⁷⁵ que involucra a 30 estudios después de haber eliminado a más de 50, inclu-

ye en total a 1,642 varones, separando los efectos de los niveles bajos de testosterona en su repercusión metabólica (niveles de glucosa) y en todas las fracciones lipídicas, así como la tensión arterial. También se evaluó el riesgo cardiovascular (tomado de 6 diferentes estudios seleccionados en el meta-análisis) al administrar testosterona vs grupos placebo. Los datos aportan que en 161 pacientes tratados con testosterona solamente hubo 7 eventos adversos (incluyéndose 5 casos de infarto y una defunción) comparado con los sujetos control (n = 147) que presentaron dos casos de infarto y una defunción.

Las conclusiones, considerando ese número de estudios, no son definitivas, pero sí dan lugar a pensar que los efectos de la testosterona no afectan en forma importante al funcionamiento cardíaco. Desde luego que sí son necesarios estudios de mayor impacto para demostrar los efectos benéficos reportados. Así mismo, los aparentes efectos de la administración de testosterona son favorables en la hipertensión arterial, básicamente en reducir la resistencia periférica, actuando más como un vasodilatador⁷⁶ y generando cambios favorables en el sistema renina-angiotensina. Más que esos efectos previos, debemos considerar la acción directa que se ha demostrado sobre las arterias coronarias. Por un lado, la administración directa de testosterona tanto a las arterias coronarias, femorales y pulmonares (en animales de experimentación) es capaz de producir vasodilatación, diferente al que se ha observado con estrógenos, ya que en este caso es independiente de un endotelio intacto. Esa acción androgénica es dependiente del músculo liso de las arterias e implica a los canales de potasio y de calcio.^{77,78}

En pacientes con isquemia y con crisis de tipo anginoso el efecto de la testosterona es inmediato en reducir la intensidad y la duración de la crisis.^{79,80}

Así mismo, el desnivel del segmento ST en pacientes con isquemia crónica se reduce ante la administración de testosterona. Comparado con placebo, la administración de testosterona es capaz de reducir 1 mm la depresión del segmento ST ante pruebas de esfuerzo.⁸¹

Sobre la enfermedad ateromatosa podemos enfocar nuestra atención en las observaciones hechas en animales castrados que rápidamente desarrollan ateromas pero reducen rápidamente ante la administración de testosterona.⁸¹ Es definitivo que en humanos existe una asociación entre niveles bajos de testosterona y la tendencia a desarrollar ateromas y es de esperarse un efecto protector al administrar la hormona masculina; sin embargo, el llevar esta aseveración al terreno clínico en humanos ha sido controversial, sobre todo considerando los mecanismos de inflamación que incluyen citoquinas y que están involucradas directamente en el proceso de la patología aguda. A pesar de ello, la demostración de que la testosterona es capaz de reducir las citoquinas involucradas deja

Cuadro III. Enfermedad coronaria 105 varones y sus valores de testosterona total (TT) y testosterona biodisponible (BioT).

- 14.1% TT < 7.5 nmoles/L (2.16 ng/mL)
- 19.9% BioT < 2.5 nmoles/L
- 23.4% TT y/o BioT bajas
- Los 105 casos de infarto en obesos
- TT y BioT significativamente menores ($p < 0.000001$)
- Además presencia de hipertensión arterial ($p < 0.036$)

Cuestionario PADAM positivo en 93.5% de pacientes

English KM et al. Men with coronary artery disease have lower levels of androgens than men with normal coronary angiograms. *Eur Heart J* 2000; 21: 890-4 (Referencia 70)

una puerta abierta a investigaciones más extensivas en este terreno.⁸²

CONCLUSIONES

Aun en el terreno de la enfermedad cardiovascular los datos son promisorios y como consecuencia tratamos de recopilar la información positiva de los efectos que tiene el tratamiento sustitutivo en el hombre. Independientemente de la sintomatología en áreas física, mental y sexual, los efectos benéficos en reducir masa grasa, disminuir la resistencia a la insulina y la LPT, el potencial efecto benéfico en diabetes y el alentador beneficio en el terreno de la enfermedad vascular deben alentar estudios que comprueben que el administrar testosterona es de mayor beneficio que el potencial riesgo prostático.⁸³

Obviamente queda claro que la testosterona no es el tratamiento básico esencial o unipotencial para la obesidad, la diabetes, la resistencia a la insulina o la enfermedad coronaria pero sí debe considerarse que además de mejorar la calidad de vida del varón durante su envejecimiento tiene efectos interesantes y ya de alguna forma documentados para ser tomado en cuenta para acompañar los medicamentos que han sido específicamente estudiados para el tratamiento de cada una de esas condiciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pozor MA, Mc Donnell SM. Color doppler ultrasound evaluation of testicular flow in stallions. *Theriogenology* 2004; 61: 799-810.
2. Colpi GM, Mancini M, Pidiferno G, Scropo FI. *Disorders of blood flow: Arterial and venous/sexual dysfunction and varicocele andrology for clinician*. Ed Springer (Berlin-Heidelberg) 2006: 978-83.
3. Keenan DM, Veldhuis JD. Disruption of the hypothalamic luteinizing hormone pulsing mechanism in aging men. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 281: 1917-1924.
4. Vermeulen A, Kaufman JM, 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; 76: 1140-6.
5. Van Pottelbergh I, Lombroso S, Goemaere S, Sultan C, Kaufman J. Lack of influence of the androgen receptor gene CAG-repeat polymorphism on sex steroid status and bone metabolism in elderly men. *Clinical Endocrinology* 2001; 55: 659-66.
6. Plymate SR, Plymate SR, Tenover JS, Bremner WJ. Circadian variation in testosterone, sex hormone-binding globulin, and calculated non-sex hormone-binding globulin bound testosterone in healthy young and elderly men. *Journal of Andrology* 1989; 10: 366-71.
7. Vanderschueren D. *Partial androgen deficiency of the aging male (PADAM) and testosterone supplementation: use, misuse or abuse?* Andrology for the Clinician. (Ed Springer Berlin Heidelberg) 2006: 540-56.
8. Robert C. Dean physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. *Urologic Clinics of North America*, 32(4): 379-95.
9. Seftel A. Androgens regulate phosphodiesterase type 5 expression and functional activity in corpora cavernosa. *The Journal of Urology* 2005; 172: 793-94.
10. Porias H, Lamm L. Terapia sustitutiva con testosterona en varón durante el envejecimiento. *Revista de Endocrinología y Nutrición SMNE* 2007; 15: 8-18.
11. Steen B. Body composition and aging. *Nutr Rev* 1988; 46: 45-51.
12. Reed AL, Pearlmuter L, Yochum K, et al. The relationship between muscle mass and muscle strength in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1991; 39: 555-61.
13. Bhasin S, Storer TW, Berman N, Yarasheski KE. B testosterone replacement increases fat-free mass and muscle size in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 407-13.
14. Schaap LA. Low testosterone levels and decline in physical performance and muscle strength in older men: findings from two prospective cohort studies. *Clinical Endocrinology* 2007; 10: 1365-75.
15. Goodpaster BH, Park SW, Harris TB, Steven B, Kritchevsky SB, Nevitt M et al. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: The health, aging and body composition study (the Health ABC Study). *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 2006; 61: 1059-64.
16. Schaap LA, Pluijm SM, Smit JH, van Schoor N, Visser M et al. The association of sex hormone levels with poor mobility, low muscle strength and incidence of falls among older men and women. *Clinical Endocrinology* 2005; 63: 152-60.
17. Iannuzzi-Sucich M, Prestwood KM, Kenny AM. Prevalence of sarcopenia and predictors of skeletal muscle mass in healthy, older men and women. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 2002; 57: M772-M777.
18. Zi Mian Wang. Whole-body skeletal muscle mass: development and validation of total-body potassium prediction models. *American Journal of Clinical Nutrition* 2003; 77: 76-82.
19. Sinha-Hikim M, Cornford H, Gaytan MLL, Bhasin S. Effects of testosterone supplementation on skeletal muscle fiber hypertrophy and satellite cells in community-dwelling older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3024-33.
20. Clayton PE, Gill MS, Hall CM, Tillmann V, Whatmore AJ, Price DA. Serum leptin through childhood and adolescence. *Clin Endocrinol* 1997; 46: 727-33.
21. Shalitin S, Phillip M. Role of obesity and leptin in the pubertal process and pubertal growth a review. *Journal of Obesity* 2003; 27: 869-74.
22. Kaplowitz P. Delayed puberty in obese boys: comparison with constitutional delayed puberty and response to testosterone therapy. *J Pediatr* 1998; 133: 745-49.
23. Wabitsch M, Blum WF, Muehe R, Braun M, Hube F, Rascher W, Heinze E, Teller W, Hauner H. Contribution of androgens

- to the gender difference in leptin production in obese children and adolescents. *J Clin Invest* 1997; 100: 808-13.
24. Ellis KJ, Nicolson M. Leptin levels and body fatness in children: effects of gender, ethnicity, and sexual development. *Pediatr Res* 1997; 42: 484-48.
 25. Seidel JC, Bjorntorp P, Sjöström L, Kvist HR. Visceral fat accumulation in men is positively associated with insulin, glucose and C-peptide levels but negatively with testosterone levels. *Metabolism* 1990; 39: 897-901.
 26. Blum WF, Englaro P, Hanitsch S, Juul A, Hertel N et al. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2904-10.
 27. Coleman DL. Obesity and diabetes: Two mutant genes causing diabetes-obesity syndromes in mice. *Diabetologia* 1978; 14: 141-8.
 28. Harris RB, Hervey E, Hervey GR. Body composition of lean and obese Zucker rats in parabiosis. *Int J Obesity* 1987; 11: 275-83.
 29. Luukkaa V, Pesonen U, Huhtaniemi I, Lehtonen A, Tilvis R, Tuomilehto J, Koulou M, Huupponen R. Inverse correlation between serum testosterone and leptin in men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998; 83: 3243-46.
 30. Behre HM, Simoni M, Nieschlag E. Strong association between serum levels of leptin and testosterone in men. *Clinical Endocrinology* 1997; 47: 237-40.
 31. Pitteloud N, Hardin M, Dwyer AA, Valassi E, Yialamas M, Elahi D, Hayes FJ. Increasing insulin resistance is associated with a decrease in Leydig cell testosterone secretion in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2636-41.
 32. Tuominen JA, Ebeling P, Stenman U-H, Heiman ML, Stephens TW, Koivisto VA. Leptin synthesis is resistant to acute effects of insulin in insulin-dependent diabetes mellitus patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 381-422.
 33. Kirschner MA, Berkowitz R, Ertel NH. Increased estrogen production in obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 48: 633-38.
 34. Raven G, de Jong FH, Kaufman JM, de Ronde W. In men, peripheral estradiol levels directly reflect the action of estrogens at the hypothalamo-pituitary level to inhibit gonadotropin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3324-8.
 35. Azria D, Larbouret Ch, Cunat S. Letrozole sensitizes breast cancer cells to ionizing radiation. *Breast Cancer Res* 2005; 7: R156-63.
 36. de Boer H, Verschoor L, Ruinemans-Koerts J, Jansen M. Letrozole normalizes serum testosterone in severely obese men with hypogonadotrophic hypogonadism. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7: 211-15.
 37. Tan HM, Low WY. Male health and aging study in multiethnic population; the Asian perspective. *The Aging Male* 2004; 7: 7-10.
 38. Stellato RK, Feldman HA, Hamdy O, Horton ES, McKinlay JB. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Diabetes Care* 2000; 23: 4490-94.
 39. Abate N, Haffner SM, Garg A, Peshock RM, Grundy SM. Sex steroid hormones, upper body obesity, and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 10: 4522-4527.
 40. Birkeland BI, Hanssen KF, Torjesen PA, Vaaler S. Level of sex hormone-binding globulin is positively correlated with insulin sensitivity in men with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 275-78.
 41. Reaven G. Metabolic syndrome pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106: 286-90.
 42. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyyssönen K et al. Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care* 2004; 27: 1036-41.
 43. Haffner SM, Shaten J, Stem M, Smith GD, Kuller L et al MRFIT Research Group low levels of sex hormone-binding globulin and testosterone predict the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in men. *Amer Journ Epidemiology* 1996; 143: 889-97.
 44. Cohen PG. The hypogonadal-obesity cycle. *Medical Hypotheses*, (Elsevier) 1999; 52: 49-51.
 45. Kaplan AM, 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 the obese men? *The Journal of Urology* 2006; 176: 1524-285.
 46. Klentze M. Testosterone: The male hormonal connection treating diabetes and heart disease http://www.anti-aging-med.de/DE/Akademie/frame_AkademieTestos01.htm
 47. Holmang A, Bjorntorp P. The effects of testosterone on insulin sensitivity in male rats. *Acta Physiol Scand* 1992; 146: 505-10.
 48. Stasi R, Abriani L, Beccaglia P, Terzoli E et al. Cancer related fatigue evolving concepts in evaluation and treatment. *Cancer* 2003; 98: 1-2.
 49. Giagulli VA, Kaufman JM, Vermeulen A. Pathogenesis of the decreased androgen levels in obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 997-00.
 50. Rebuffe-Scrive M, Marin P, Bjorntorp P. Effect of testosterone on abdominal adipose tissue in men. *Int J Obes* 1991; 15: 791-5.
 51. Boyanov MA, Boneva Z, Christov VG. Testosterone supplementation in men with type 2 diabetes, visceral obesity and partial androgen deficiency. *Aging Male* 2003; 6: 1-7.
 52. Kapoor D, Goodwin E, Channer KS, Jones TH. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *European Journal of Endocrinology* 2006; 154: 899-906.
 53. Trial Information. Summary: A research study for men with diabetes type II and low testosterone. This is approximately a 6-month research study whose purpose is to evaluate the effects of a hormone replacement therapy on men with diabetes type II and low testosterone. *Profile Page: University Urology Associates, New York, NY University Urology Associates*.
 54. Zietz B, Cuk A, Hugl S, Buttner R, Straub RH, Bauer B, Daffner P, Scholmerich J, Palitzsch K. Association of in-

- creased C-peptide serum levels and testosterone in type 2 diabetes. *European Journal of Internal Medicine* 2000; 11: 322-28.
55. Lima N, Cavaliere H, Knobel M, Halpern A, Medeiros-Neto G. Decreased androgen levels in obese men may be associated with impaired function of the gonadostat. *International Journal of Obesity* 2000; 24: 1433-7.
 56. Khaw KT, Barrett-Connor E. Lower endogenous androgens predict central adiposity in men. *Ann Epidemiol* 1992; 2: 675-82.
 57. Tsai EC, Boyko EJ, Leonetti DL, Fujimoto WY. Low serum testosterone level as a predictor of increased visceral fat in Japanese-American men. *Int Journ of Obesity* 2000; 24: 485-91.
 58. Sorva A, Kuusi T, Taskinen MR, Perheentupa J, Nikkilä EA. Testosterone substitution increases the activity of lipoprotein lipase and hepatic lipase in hypogonadal males. *Atherosclerosis* 1988; 69: 191-7.
 59. Gabrielsson BG, Johansson JM, Jennische E, Jernas M, Itoh Y et al. Depot-specific expression of fibroblast growth factors in human adipose tissue. *Obesity Research* 2004; 210: 608-16.
 60. Wauters M, Considine M, Van Gaal L. Human leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 293-311.
 61. Holmang A, Bjorntorp P. The effects of testosterone on insulin sensitivity in male rats. *Acta Physiologica Scandinavica* 1992; 146: 505-10.
 62. Gruber DM, Huber JC. Tissue specificity: the clinical importance of steroid metabolites in hormone replacement therapy. *Maturitas* 2001; 37: 151-7.
 63. Heine PA, Taylor JA, Iwamoto GA, Lubahn DB, Cooke PS. Increased adipose tissue in male and female estrogen receptor-alpha knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 12729-34.
 64. Simpson ER, Mahendroo MS, Means GD et al. Aromatase cytochrome P450, the enzyme responsible for estrogen biosynthesis. *Endocrinol Rev* 1994; 15: 342-55.
 65. Matsumoto T, Kawano H, Shiina H, Sato T, Ka S. Androgen receptor functions in male and female reproduction. *Reproductive Medicine and Biology* 2007; 6: 11-17.
 66. Sato T, Matsumoto T, Yamada T, Watanabe T, Kawano H, Kato S. Late onset of obesity in male androgen receptor-deficient (AR KO) mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 300(1): 167-71.
 67. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999; 84: 3666-72.
 68. Marin P et al. The effects of testosterone treatment on body composition and metabolism in middle-aged obese men. *International Journal of Obesity & Related Metabolic Disorders* 1992; 16(12): 991.
 69. Barrett-Connor E, Khaw KT. Endogenous sex hormones and cardiovascular disease in men. A prospective population-based study. *Circulation* 1988; 78: 539-45.
 70. English KM, Mandour O, Steeds AP, Diver MJ, Jones TH, Channer KS. Men with coronary artery disease have lower levels of androgens than men with normal coronary angiograms. *Eur Heart J* 2000; 21: 890-4.
 71. Glueck CJ, Glueck HL, Stroop D, Spiers J, Hamer T, Tracy T. Endogenous testosterone, fibrinolysis, and coronary heart disease risk in hyperlipidaemic men. *J Lab Clin Med* 1993; 122: 412-20.
 72. Phillips GB, Pinkernell BH, Jing TY. The association of hypotestosteronaemia with coronary disease in men. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 701-6.
 73. Malkin CJ, Pugh PJ, Jones TH, Channer KS. Testosterone for secondary prevention in men with ischaemic heart disease? *Heart* 2004; 90: 871-6.
 74. Whitsel EA, Boyko EJ, Matsumoto AM, Anawalt BD, Siscovick DS. Intramuscular testosterone esters and plasma lipids in hypogonadal men: a meta-analysis. *Am J Med* 2001; 111: 261-90.
 75. Haddad RM, Kennedy CC, Capples SM, Tracz MJ, Bolaña EA et al. Testosterone and cardiovascular risk in men: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo controlled trials. *Mayo Clinic Proc* 2007; 82: 29-39.
 76. Simon D, Charles MA, Nahoul K, Orssaud G, Kremiski J, Hully V, Joubert E, Papoz L, Eschwege E. Association between plasma total testosterone and cardiovascular risk factors in healthy adult men: The Telecom Study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997; 82: 682-5.
 77. English KM, Jones RJ, Jones TH, Morrice AH, Channer KS. Testosterone acts as a coronary vasodilator by a calcium antagonistic action. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 455-8.
 78. English KM, Jones RD, Jones TH et al. Gender differences in the vasomotor effects of different steroid hormones in rat pulmonary and coronary arteries. *Horm Metab Res* 2001; 33: 645-52.
 79. Deenadayalu VP, White RE, Stallone JN et al. Testosterone relaxes coronary arteries by opening the large-conductance, calcium-activated potassium channel. *Am J Physiol* 2001; 281: H1720-7.
 80. Webb CM, McNeill JG, Hayward CS et al. Effects of testosterone on coronary vasomotor regulation in men with coronary heart disease. *Circulation* 1999; 100: 1690-1696.
 81. English KM, Jones RJ, Jones TH, Morrice AH, Channer KS. Testosterone acts as a coronary vasodilator by a calcium antagonistic action. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 455-8.
 82. Tipping PG, Hancock WW. Production of tumour necrosis factor and Interleukin-1 by macrophages from human atherosclerotic plaques. *Am J Pathol* 1993; 142: 1721-8.
 83. Lamm LW, Porias H. La próstata como riesgo principal en la aplicación de un tratamiento hormonal sustitutivo. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2007; 15: 19-26.