



Artículo original

Valoración del hipogonadismo bioquímico y clínico en hombres adultos con diabetes mellitus tipo 2

Luisa Fernanda Isibasi-Carrillo,* Emmanuel Rivera-López,* Alma Vergara-López,* Miguel Ángel Guillén-González*

Resumen

Introducción: La disfunción eréctil es frecuente entre los diabéticos. La frecuencia de este problema en diabéticos mexicanos no se conoce. **Objetivo:** Determinar el estado androgénico clínico y bioquímico de los pacientes con diabetes mellitus del CMN «20 de Noviembre». **Pacientes y métodos:** Fueron estudiados todos los pacientes masculinos con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, con edades comprendidas entre los 30 y los 75 años, que acudieron a la Consulta Externa de Endocrinología durante el período de mayo a julio de 2009. Se midieron niveles séricos de testosterona total (TT), FSH y LH, se determinó el IMC y la presencia de comorbilidades. Se aplicó el cuestionario ADAM para documentar síntomas de hipogonadismo. Se definió como hipogonadismo franco a la presencia de niveles de TT < 8 nmol/L asociados a un cuestionario ADAM positivo y como hipogonadismo probable a la presencia de niveles de TT entre 8 y 12 nmol/L asociados con un cuestionario ADAM positivo. **Resultados:** El 29.4% de la población de estudio presentó niveles de TT menores a 12 nmol/L asociados a síntomas de hipogonadismo. Seis pacientes (17.64%) presentaron hipogonadismo franco, mientras que 4 (11.8%) presentaron hipogonadismo probable. Seis de estos 10 pacientes tenían niveles bajos de gonadotropinas. No se encontró asociación entre los niveles de TT y el IMC, ni con la HbA1c. **Conclusiones:** El hipogonadismo es frecuente en hombres con DM tipo 2.

Palabras clave: Hipogonadismo masculino, hipoandrogenismo, diabetes tipo 2, cuestionario ADAM.

Abstract

Background: Erectile dysfunction and gonadal abnormalities are common in patients with diabetes. How frequent this problem is in Mexican patients with diabetes is largely unknown. **Objective:** To report the clinical and biochemical androgen status of patients with type 2 diabetes mellitus at CMN 20 de Noviembre. **Patients and methods:** We studied all male patients diagnosed with type 2 diabetes mellitus, aged 30 to 75 years, attending our outpatient clinic from May to July 2009. Serum levels of total testosterone (TT), FSH and LH were measured. BMI, metabolic control and comorbidities were recorded. The ADAM questionnaire was applied to document symptoms of hypogonadism. Definitive hypogonadism was defined as the presence of TT levels < 8 nmol/L associated with a positive ADAM questionnaire and probable hypogonadism as TT levels were between 8 and 12 nmol/L associated with a positive questionnaire ADAM. **Results:** Six men (17.64%) had definitive hypogonadism whereas 4 men (11.8%) had probable hypogonadism with TT levels between 8 and 12 nmol/L. Six of these 10 patients had low gonadotrophin levels. Therefore 29.4% had TT levels below 12 nmol/L, associated with symptoms. No association was found between T levels and BMI or HbA1c. **Conclusions:** Hypogonadism is common in patients with type 2 diabetes.

Key words: Male hypogonadism, hypoandrogenism, type 2 diabetes, ADAM questionnaire.

Introducción

En las últimas décadas ha surgido el concepto del «hipogonadismo masculino idiopático de inicio en el adulto» que se refiere al hipogonadismo hipogonadotrófico en

el que no se identifica una causa específica.^{1,2} En el Massachusetts Male Aging Study (MASS)³ se describe que a partir de los cuarenta años se puede presentar una disminución en los niveles de testosterona total (TT), que no siempre tiene relevancia clínica, pues los individuos

* Servicio de Endocrinología, Centro Médico Nacional «20 de Noviembre» ISSSTE.

Fecha de recepción: 11-Octubre-2010
Fecha de aceptación: 20-Diciembre-2010

pueden estar asintomáticos aun en presencia de niveles bajos de esta hormona. No se ha llegado a un consenso sobre cuál es el valor de TT que se correlaciona con el cuadro clínico de hipogonadismo. La Endocrine Society en sus Guías Clínicas de Tratamiento con Testosterona en el Hombre Adulto con Síndromes de Deficiencia de Andrógenos sugiere un nivel de TT menor de 10.4 nmol/L (300 ng/dL) como valor de corte. En el MASS se propone que los umbrales específicos para cada edad, por debajo de los cuales un hombre debe considerarse que tiene la TT baja son < 8.7 (251 ng/dL) en promedio y de 7.5, 6.8 y 5.4 nmol/L (216, 196 y 156 ng/dL) para hombres en las décadas de los 40, 50, 60 y 70 años respectivamente.³⁻⁵ Estos valores deben relacionarse con la sintomatología del paciente. La prevalencia reportada de este problema por el grupo de EMAS (European Male Aging Study) es del 2.1% en promedio, pero aumenta con la edad, pues es de 0.1% para hombres de 40 a 49 años de edad, 0.6% para aquéllos de 50 a 59 años, 3.2% para los de 60 a 69 años y a 5.1% para los 70 a 79 años. La prevalencia aumenta en relación directa con el índice de masa corporal (IMC) y en presencia de enfermedades crónicas concomitantes.^{6,7}

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2), los estados de riesgo alto de diabetes, como la intolerancia a la glucosa y la resistencia a la insulina se han asociado con niveles bajos de TT en estudios de corte transversal y en trabajos de casos y controles.^{8,9} En estos grupos de pacientes se han reportado prevalencias más altas que en sujetos sanos. En un estudio finlandés, se mostró que en un grupo de 651 hombres, los pacientes con síndrome metabólico tuvieron 2.6 veces más riesgo de desarrollar hipogonadismo, después de un seguimiento de 11 años.¹⁰

En el MASS los niveles de TT tuvieron una correlación inversa con el IMC y en el EMAS los 4 factores predictores de hipogonadismo fueron la edad, la obesidad, comorbilidades y tabaquismo.⁴⁻⁶ Entre pacientes diabéticos los resultados de los estudios no son uniformes, pues varían los niveles de corte de testosterona que definen un valor bajo y, en muchos casos, en los resultados no existe correlación entre los niveles bajos de testosterona y el cuadro clínico. En un estudio australiano se encontró que 43% de un grupo de 259 pacientes con DM2, presentaban un valor de testosterona < 10 nmol/L.¹¹ En un trabajo realizado en el Diabetes-Endocrinology Center en Nueva York, se estudiaron 103 hombres con DM2 y se reportó una prevalencia de hipogonadismo del 33%.¹² Aunque existen múltiples evidencias de que la deficiencia de testosterona es más frecuente en pacientes diabéticos que en no diabéticos, son pocos los estudios que evalúan la prevalencia de hipogonadismo en este

grupo de pacientes. El objetivo de nuestro estudio fue analizar la presencia de hipogonadismo en un grupo de pacientes con DM2, basando la evaluación tanto en el cuadro clínico, como en los valores de TT.

Material y métodos

Éste es un estudio transversal, observacional y descriptivo, en el que se examinó a todos los pacientes del género masculino con diagnóstico de DM2, entre los 30 y los 75 años de edad, que acudieron a la Consulta Externa de Endocrinología del Centro Médico Nacional «20 de Noviembre», entre los meses de mayo a julio del 2009. Se excluyó a los pacientes con antecedente de hipogonadismo conocido, hipopituitarismo, complicaciones crónicas de la diabetes o cualquier otra enfermedad crónica inflamatoria, infecciosa u oncológica. Los pacientes con antecedente de enfermedad coronaria se incluyeron en el estudio, si contaban con función ventricular normal y prueba de esfuerzo negativa para isquemia. Todos los pacientes firmaron un formato de consentimiento informado.

En el momento de la consulta de los pacientes se revisó su expediente y una vez incluidos en el estudio, se realizó un registro del tiempo de evolución de la diabetes y de antecedentes tales como hipertensión, enfermedad coronaria, tabaquismo y fármacos empleados. Se obtuvieron medidas antropométricas para el cálculo del IMC y se realizó exploración física general. A todos los pacientes se les pidió que llenaran el cuestionario ADAM (Androgen Deficiency in the Aging Male) y se obtuvieron muestras de sangre en ayuno para la determinación de testosterona total (TT), LH, FSH, glucosa, HbA1c, colesterol LDL (C-LDL), colesterol HDL (C-HDL) y triglicéridos.

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

Los niveles de TT se clasificaron en bajos cuando se encontraron por debajo de 8 nmol/L, bajos limítrofes entre 8 y 12 nmol/L y normales cuando fueron mayores a 12 nmol/L. Se diagnosticó hipogonadismo cuando se asociaron niveles bajos o limítrofes bajos de TT con un cuadro clínico de hipogonadismo (cuestionario ADAM positivo).

Métodos de laboratorio

Los niveles de TT fueron medidos por método de quimioluminiscencia inmunométrica y reportados en nmol/L. La LH fue medida por método de quimioluminiscencia inmunométrica y reportada en UI/L (rango normal de 2-7.7 UI/L). La FSH fue medida por método de quimioluminiscencia inmunométrica y reportada en UI/L (rango normal 3.0-16.0 UI/L). La HbA1c fue medida por cromatografía líquida de alta resolución. Los lípidos fueron medidos por espectrofotometría (Beckman-Coulter), Synchron Cx4 Clinical System y reportados en mg/dL.

Análisis estadístico

Los datos fueron analizados utilizando el paquete estadístico SPSS. Se calcularon frecuencias relativas, medidas de tendencia central y de dispersión para las diversas variables; los valores fueron expresados como porcentaje de cada grupo o como media \pm desviación estándar. La prueba U de Mann-Whitney fue utilizada para la comparación de variables numéricas continuas no paramétricas. Se establecieron correlaciones con la prueba de Spearman (variables no paramétricas) o Pearson (variables paramétricas). Se utilizó Kruskal-Wallis para comparar variables múltiples no paramétricas. Se consideró estadísticamente significativa una $p < 0.05$.

Resultados

Se estudiaron un total de 34 pacientes, con edad promedio de 57.24 años, el 11.76% de ellos tenía entre 40 y 49 años

de edad, el 67.6% entre 50 y 59 y 20.5% tenía más de 60 años. El promedio de duración de la diabetes fue de 10.74 ± 1.2 años y el promedio de HbA1c fue de $7.79 \pm 0.31\%$. Solamente 32.5% de los pacientes cumplían metas de control glucémico. El promedio de colesterol HDL fue de 106.09 ± 5.62 mg/dL y el promedio de IMC fue de 27.85 ± 0.63 kg/m². El 20.6% de los pacientes presentaba un peso normal, el 26.5% sobrepeso y el 35.3% obesidad. El 64.7% de los pacientes tenía diagnóstico de hipertensión, el 41.2% enfermedad coronaria y el 29.4% historia de tabaquismo; el 26.5% refirió tabaquismo activo. Se trataban con insulina el 35.3% de los pacientes, 76.5% utilizaba metformina y el 29.4% empleaba glibenclamida (Cuadro I).

El promedio de TT en el total de los pacientes fue de 16.99 ± 1.95 nmol/L. En total, 10 pacientes (29.4%) presentaron datos clínicos de hipogonadismo con niveles de TT menores de 12 nmol/L. Seis pacientes (17.6%) resultaron con niveles de TT < 8 nmol/L, 4 (11.8%) tuvieron TT entre 8 y 12 nmol/L y 22 (64%) presentaron niveles de TT mayores a 12 nmol/L. Ninguno de los pacientes entre 40 y 49 años de edad presentó niveles de TT menores a 8 nmol/L; en un paciente de este grupo de edad la TT se encontró entre 8 y 12 nmol/L y en 3 (75%), la TT fue > 12 nmol/L. De los 22 pacientes entre 50 y 59 años, 5 (22.7%) presentaron niveles de TT < 8 nmol/L, 8 (36.4%) tenían niveles de TT entre 8 y 12 nmol/L y 9 (41%) presentaron niveles normales de TT. De los 8 pacientes mayores de 60 años, uno de ellos (12.5%) presentó niveles de TT < 8 nmol/L, 3 (37.3%) tenían valores entre 8 y 12 nmol/L y 4 (50%) tenían valores > 12 nmol/L. En 6 pacientes (60%)

Cuadro I. Características basales de los sujetos.

| Parámetro | Valor | Rango (muestra) |
|-----------------------------------|-------------------|-----------------|
| Edad (años) | 57.24 ± 1.2 | 40 - 71 |
| Duración de la diabetes (años) | 10.74 ± 1.2 | 1 - 29 |
| HbA1C (%) | 7.79 ± 0.31 | 4 - 11 |
| Testosterona total (nmol/L) | 16.99 ± 1.95 | 6 - 53 |
| FSH (UI/L) | 7.21 ± 0.96 | 1 - 24 |
| LH (UI/L) | 5.47 ± 0.54 | 1 - 13 |
| IMC (kg/m ²) | 27.85 ± 0.63 | 21 - 37 |
| LDL (mg/dL) | 106.09 ± 5.62 | 53 - 181 |
| Hipertensos (%) | 64.7 | |
| Enfermedad arterial coronaria (%) | 41.2 | |
| Uso de insulina (%) | 35.3 | |
| Uso de metformina (%) | 76.5 | |
| Uso de glibenclamida (%) | 29.4 | |
| Tabaquismo previo (%) | 29.4 | |
| Tabaquismo actual (%) | 26.5 | |

Los datos se expresan en media \pm desviación estándar.

se encontraron niveles bajos de gonadotropinas (FSH < 3 UI/L y LH < 2 UI/L), en el restante 40% los niveles de gonadotropinas fueron normales.

El cuestionario ADAM fue positivo en veintitrés pacientes (67.64%), de éstos el 61% (14 pacientes) manifestaron disminución en la libido, el 100% (23 pacientes) disminución en la intensidad de la erección, el 74% (17 hombres) disminución en la fuerza muscular y el 74% (17 pacientes) cambios en el estado de ánimo. Todos los pacientes con TT < 8 nmol/L (6 pacientes) resultaron con un cuestionario ADAM positivo. También fue positivo este cuestionario en 4 pacientes (66.7%) con TT entre 8 y 12 nmol/L y en 13 pacientes (59%) con TT > 12 nmol/L.

No se encontró asociación al correlacionar los niveles de TT con el IMC ($r = 0.8$, $p = 0.67$), ni al correlacionar estos niveles con el porcentaje de HbA1c ($r = 0.7$, $p = 0.34$). Tampoco correlacionaron los datos clínicos de hipogonadismo con el porcentaje de HbA1c ($p = 0.1$). Solamente el antecedente de coronariopatía presentó una asociación estadísticamente significativa con los datos clínicos de hipogonadismo ($p = 0.007$).

Discusión

La disfunción eréctil y algunos otros datos sugestivos, pero inespecíficos, de hipogonadismo son frecuentes entre los diabéticos. En muchas ocasiones estas alteraciones son atribuidas a neuropatía autonómica, a enfermedad vascular periférica o bien a depresión; la deficiencia de testosterona, en general, no es una causa que se investigue frecuentemente en este grupo de pacientes.

Aunque la muestra de pacientes de nuestro estudio es pequeña, los resultados son semejantes a los descritos en algunas series grandes, que reportan prevalencias de hipogonadismo del 33% y de déficit de testosterona del 43%;^{11,12} en nuestro trabajo la prevalencia de hipogonadismo fue de 29.4%. Estas prevalencias son mayores a las reportadas en no diabéticos, pero muy semejantes a los datos de pacientes con síndrome metabólico, resistencia a la insulina y obesidad.^{8,9,11,13}

El número reducido de sujetos de nuestro estudio, hace difícil comparar las prevalencias del hipogonadismo por décadas. En el estudio de Dihindsa las prevalencias por décadas fueron de 54% para pacientes entre 40 y 49 años, de 46% para la década de 50 a 59 años, y de 56% en la década de 60 a 69 años.¹² Estas prevalencias son más altas que las reportadas en el Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA) que son de 8, 12 y 19% para cada una de las décadas, respectivamente.¹⁴ En nuestro estudio, nadie con edad entre 40 y 49 años presentó hipogonadismo, pero solamente eran 4 pacientes; las prevalencias en las

décadas siguientes fueron menores a las reportadas por Dihinsa (31.8% vs 46% de los 50 a los 59 años y 37.5 vs 56% de los 60 a los 69 años) pero mayores a las encontradas en el BLSA.

Las causas que explican el incremento en la prevalencia del hipogonadismo en la diabetes se centran en la disfunción del eje-hipotálamo-hipófisis gónadas. Algunas de estas causas son aplicables a la gama de alteraciones metabólicas constituidas por el continuo que existe entre obesidad-resistencia a la insulina-síndrome metabólico-intolerancia a la glucosa y diabetes.

Tanto la obesidad como la diabetes se asocian con niveles bajos de proteína transportadora de esteroides sexuales (SHBG).¹⁵ Las concentraciones de testosterona total (TT) dependen en gran medida de las concentraciones circulantes de esta proteína. El descenso en la TT no explica los datos de hipogonadismo, puesto que la testosterona libre (TL) se mantiene normal. Nosotros no medimos niveles de TL, pero en algunos estudios también se han reportado bajos estos valores.⁹

En los diabéticos también se han encontrado niveles bajos de gonadotropinas^{16,17} al igual que en nuestro estudio. En nuestro trabajo, en los pacientes en quienes se integró el diagnóstico de hipogonadismo por nivel de TT y por cuestionario ADAM, se encontraron niveles bajos de TT (en 60%) o normales (en 40%). Estos resultados coinciden con otros reportes realizados con un mayor número de pacientes.

En la mayor parte de los estudios los niveles de testosterona correlacionan inversamente con el IMC;^{6,18} esta correlación no se encontró en nuestra investigación, seguramente por el tamaño de la muestra. La obesidad, sobre todo la visceral, disminuye las concentraciones de testosterona a través de la conversión a estradiol por la aromatasa¹⁹ y también se asocia con aumento en los niveles plasmáticos de citoquinas proinflamatorias como el TNF α , la proteína C reactiva y algunas moléculas de adhesión. Se ha demostrado que el TNF α y la interleucina 1 β reducen la secreción de GnRh y de LH en animales y también *in vitro*.^{20,21}

La deficiencia más importante de nuestro estudio es el tamaño de muestra, pero aun así, nos demostró que el hipogonadismo idiopático de inicio en el adulto es frecuente entre los diabéticos y una de las causas más importantes de disfunción eréctil. La importancia de estos hallazgos radica en la posibilidad de indicar tratamiento sustitutivo con testosterona oportunamente. La Endocrine Society lo recomienda en sus Guías Clínicas de Tratamiento con Testosterona en el Hombre Adulto con Síndromes de Deficiencia de Andrógenos⁵ por los efectos observados no solamente en la función sexual, sino también en la fuerza y en la masa muscular, en el estado de ánimo, la energía y

en la densidad mineral ósea. Aunque varios estudios han demostrado los beneficios del tratamiento sustitutivo, este tratamiento no puede generalizarse, sobre todo en pacientes > 65 años, en quienes se ha demostrado un aumento en el número de eventos cardiovasculares adversos.²²

De nuestro trabajo concluimos que en pacientes con DM2 es frecuente la asociación de niveles de testosterona bajos con síntomas de hipogonadismo.

Bibliografía

1. Dwyer AA, Hayes FJ, Plummer L, Pitteloud N, Crowley WF. The long-term clinical follow-up and natural history of men with adult-onset idiopathic hypogonadotrophic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4235-4243.
2. Nachtigall LB, Boepple PA, Pralong FP, Crowley WF. Adult-onset idiopathic hypogonadotrophic hypogonadism – A treatable form of male infertility. *N Engl J Med* 1997; 336: 410-415.
3. Mohr BA, Guay AT, O'Donnell AB, McKinlay JB. Normal, bound and nonbound testosterone levels in normally ageing men: results from the Massachusetts Male Aging Study. *Clin Endocrinol* 2005; 62: 64-73.
4. Feldman HA, Longcope C, Derby CA, Johannes CB, Araujo AB, Coviello AD, Bremner WJ, McKinlay JB. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 589-598.
5. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, Montori VM. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1995-2010.
6. Wu FCW, Tajar A, Pye SR, Sillman AJ, Finn JD, O'Neil TW, Bartfai G, Casanueva F, Forti G, Giwercman A, Huhtaniemi F, Kula K, Punab M, Boonen S, Vanderschueren D. The European Male Aging Study Group. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: The EMAS. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2737-2745.
7. Wu FCW, Tajar A, Beynon JM, Pye SR, Phil M, Silman PA, Finn JD, O'Neill TW, Bartfai G, Casanueva FF, Forti G, Ginercman A, Han TS, Kula K, Lean MEJ, Pendleton N, Punab M, Boonen S, Vanderschueren D, Labrie F, Huhtaniemi IT. EMAS Group. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med* 2010; 16: 1-13.
8. Barrett-Connor E. Lower endogenous androgen levels and dyslipidemia in men with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1992; 117: 807-811.
9. Defay R, Papoz L, Barny S, Bonnot-Lours S, Caces E, Simon D. Hormonal status in NIDDDM in the European and Melanesian population of New Caledonia: a case-control study. The CALedonia DIAbetes Mellitus (CALDIA) Study Group. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22: 927-934.
10. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyysönen F, Tuomainen TP, Valkonen VP, Salonen JT. The metabolic syndrome and smoking in relation to hypogonadism in middle-aged men: a prospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 712-719.
11. Grossman M, Thomas M, Pangiotopoulos S, Sharpe K, Macisaac S, Clarke S, Zajac J, Jerums G. Low testosterone levels are common and associated with insulin resistance in men with diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1834-1840.
12. Dhindsa S, Prabhakar S, Sehi M, Bandyopadhyay A, Chaudhuri A, Dandona P. Frequent occurrence of hypogonadotrophic hypogonadism in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5462-5468.
13. 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: 2636-2641.
14. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men: Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 724-731.
15. Andersson B, Marin P, Lissner L, Vemeulen A, Bjorntorp P. Testosterone concentrations in women and men with NIDDM. *Diabetes Care* 1994; 17: 405-411.
16. Tripathy D, Dhindsa S, Garg R, Khaishagi A, Syed T, Dandona P. Hypogonadotrophic hypogonadism in erectile dysfunction associated with type 2 diabetes mellitus: a common defect? *Metabol Syndr Relat Disord* 2003; 1: 75-81.
17. Ando S, Rubens R, Rottiers R. Androgen plasma levels in male diabetics. *J Endocrinol Invest* 1984; 7: 21-24.
18. Travison T, Araujo AB, Kupelian V, O'Donnell AB, McKinlay JB. The relative contributions of aging, health, and lifestyle factors to serum testosterone decline in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 549-555.
19. Kapoor D, Malkin CJ, Channer KS, Jones TH. Androgens, insulin resistance and vascular disease in men. *Clin Endocrinol* 2005; 63: 239-250.
20. Watanabe H, Hayakawa Y. Hypothalamic interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α , but no interleukin-7, mediate the endotoxin-induced suppression of the reproductive axis in rats. *Endocrinology* 2003; 144: 4868-4875.
21. Russell SH, Saml CJ, Stanley SA, Franks S, Gbatei MA, Bloom SR. The *in vitro* role of tumour necrosis factor- α and interleukin-6 in the hypothalamic pituitary gonadal axis. *J Neuroendocrinol* 2001; 13: 296-301.
22. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, Storer TW, Farwell WR, Jette AM, Eder R, Tennstedt S, Ulloor J, Zhang A, Choong K, Lakshman KM, Mazer NA, Miciek R, Krasnooff J, Elmi A, Knapp PE, Brooks B, Appleman E, Aggarwal S, Bhasin G et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med* 2010; 363: 109-122.

Correspondencia:

Luisa Fernanda Isibasi,
CMN «20 de Noviembre», ISSSTE.
Av. Coyoacán 1344, 6º piso,
Servicio de Endocrinología.
Teléfono 32 00 35 09
E-mail: luisaisibasi@hotmail.com