

Hipogonadismo de inicio tardío en pacientes con diabetes mellitus y disfunción sexual

Palabras claves: Diabetes mellitus tipo 2, hipogonadismo de inicio tardío, disfunción sexual, neuropatía diabética, obesidad abdominal.

Keywords: Diabetes mellitus type 2, late-onset hypogonadism, sexual dysfunction, diabetic neuropathy, abdominal obesity.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en:
www.medigraphic.com/patologiaclinica

Lizet Castelo Elías-Calles,* Jorge Luis Calero Ricardo,**
Manuel Emiliano Licea Puig*

* Instituto Nacional de Endocrinología (INEN). Centro de Atención al Diabético (CAD). La Habana. Cuba.

** Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas (ICBP) «Victoria de Girón». La Habana.

Correspondencia:

Dra. Lizet Castelo Elías-Calles
Calle 6 # 115 Apto B-3 entre Calzada y 5a. Plaza
CP 1400, La Habana, Cuba.
E-mail: liza.castelo@infomed.sld.cu

116

Resumen

Antecedentes: El hipogonadismo de inicio tardío es más frecuente en individuos con diabetes mellitus tipo 2 que en la población general. **Objetivos:** Determinar la frecuencia de hipogonadismo de inicio tardío en adultos varones con diabetes mellitus tipo 2 y disfunción sexual eréctil. **Material y métodos:** Estudio observacional, descriptivo en diabéticos varones, que asistieron a la Consulta de Andrología del Centro de Atención al Diabético del Instituto Nacional de Endocrinología entre enero de 2008 y diciembre de 2012. En 283 historias clínicas, se estudiaron variables clínicas, bioquímicas y hormonales. **Resultados:** De la muestra estudiada, 76.3% tenía hipogonadismo de inicio tardío. Edad, tiempo de evolución de la diabetes mellitus, proporción de fumadores y neuropatía diabética fueron mayores en los hipogonádicos. El hipogonadismo se relacionó con el índice de masa corporal, la circunferencia abdominal y el índice cintura-cadera. **Conclusiones:** La edad cronológica, la edad del diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2, el índice de masa corporal, la circunferencia abdominal, la circunferencia de la cadera, el hábito de fumar, la presencia de hipertensión arterial y la neuropatía diabética periférica, se asocian con la presencia del hipogonadismo de inicio tardío. No se encuentra asociación entre el hipogonadismo y la severidad de la disfunción sexual eréctil.

Abstract

Background: Late-onset hypogonadism is more common in individuals with type 2 diabetes mellitus than in the general population. **Objectives:** To determine the frequency of late-onset hypogonadism in adult males with type 2 diabetes mellitus and erectile sexual dysfunction. **Methods:** An observational, descriptive study in diabetic men attending the Andrology Consultation Diabetes Care Center at the National Institute of Endocrinology between January 2008 and December 2012. In 283 medical records we studied clinical, biochemical and hormonal variables. **Results:** Of the sample, 76.3% had late-onset hypogonadism. Age, duration of diabetes mellitus, smokers and diabetic neuropathy was higher in hypogonadal. Hypogonadism is associated with body mass index, waist circumference and waist-hip ratio. **Conclusions:** chronological age, age at diagnosis of type 2 diabetes mellitus, body mass index, waist circumference, hip circumference, smoking, presence of hypertension and diabetic peripheral neuropathy is associated with the presence of late-onset hypogonadism. There is no association between hypogonadism and severity of sexual erectile dysfunction.

Introducción

El envejecimiento poblacional representa uno de los fenómenos demográficos de mayor trascendencia en el mundo actual.¹ Se asocia a mayor frecuencia de comorbilidades tales como: enfermedades cardiovasculares, hipertensión arterial, diabetes mellitus (DM), artritis degenerativa, trastornos de la audición, de la visión y a ciertos tipos de cáncer.^{2,3}

En lo particular, Cuba es uno de los países latinoamericanos más envejecidos.¹ En el año 2011,⁴ existía en el país un total de 11'244,543 personas, de las cuales 2'017,540 eran mayores de 60 años, lo que representa 17.9% de la población total.

Los cambios más importantes en la actividad endocrina durante el envejecimiento afectan al páncreas, la glándula tiroides y las gónadas.⁵ En este sentido, las alteraciones en la actividad del eje hipotálamo-hipofisario gonadal en el varón son más lentas y sutiles en comparación con la mujer. La importancia de la búsqueda activa del hipogonadismo de inicio tardío (HIT) radica en que su prevalencia es mayor en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 y es un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular y de osteoporosis.⁶⁻¹⁰

En los últimos años se ha demostrado que la disfunción sexual eréctil (DE) reconocible en individuos sin evidencia de enfermedad cardiovascular orgánica es un signo de la misma. Este hallazgo ha renovado el interés por el potencial papel coincidente de la testosterona en la función endotelial y en las disfunciones endoteliales que fundamentan muchos de los trastornos de la erección.

Por otra parte, los cambios fisiológicos inherentes al envejecimiento y la presencia de comorbilidades pueden coincidir con las manifestaciones clínicas de la deficiencia de testosterona, factor que obstaculiza su identificación.

Las disfunciones sexuales son comunes en personas con enfermedades crónicas, como hipertensión arterial y diabetes mellitus, en particular la disfunción sexual eréctil. Ésta aparece en 50 a 75%

de ellos y de forma más temprana en los no diabéticos. Además, puede constituir el síntoma inicial de la diabetes mellitus y del HIT.¹¹⁻¹² Sin embargo, en pacientes diabéticos con disfunción sexual, el hipogonadismo comúnmente no se considera como posible causa del problema.^{13,14}

En diferentes series se reportan las siguientes frecuencias: 2% en varones menores de 50 años, 6-9% en sujetos entre 50 y 59 años, 20-34% en individuos de 60 a 69 años y 34-68% en hombres de 70 a 79 años, lo que hace estimar que existen alrededor de un millón de personas con esta afección.¹⁵⁻²¹ Entre sus manifestaciones clínicas se identifican: disminución de la libido y grados variables de disfunción eréctil como principales síntomas, disminución de la concentración intelectual y de la memoria, cambios en el humor, depresión, ansiedad, disminución de la masa magra corporal, de la fuerza y masa muscular, incremento de la grasa visceral, disminución de la densidad mineral ósea, osteopenia, osteoporosis y riesgo cardiovascular aumentado.^{14,15}

El propósito del presente trabajo es caracterizar algunas variables clínicas, bioquímicas y hormonales, así como la posible relación de éstas con el HIT.

Material y métodos

Estudio observacional, descriptivo y transversal, con datos obtenidos de la revisión de 283 historias clínicas de varones con diabetes mellitus tipo 2 y disfunción eréctil atendidos en la Consulta de Andrología del Centro de Atención al Diabético del Instituto Nacional de Endocrinología, en el periodo comprendido entre enero del 2008 a diciembre del 2012. Se excluyeron del estudio, pacientes con hipogonadismo diferente al HIT, cáncer de próstata, tratamiento con testosterona, progesterona, antiandrógenos o análogos de la GnRH previo al momento de acudir a la consulta y los casos con historias clínicas con datos insuficientes.

Se consideró HIT al déficit androgénico, confirmado mediante dos determinaciones de testos-

terona total plasmática por debajo del rango de referencia normal (10.4–41.6 nmol/L) con o sin manifestaciones clínicas y/o valores elevados de gonadotropinas.⁵

Se estudiaron las siguientes variables: edad, hábito de fumar, índice de masa corporal (IMC), edad al momento del diagnóstico, tiempo de evolución, tipo de tratamiento, control metabólico y presencia de complicaciones crónicas de la diabetes mellitus tipo 2, edad al inicio y severidad de la disfunción eréctil según el Índice Internacional de Función Eréctil (IIFE), presencia de trastornos de la eyaculación o del deseo sexual. Se precisó la respuesta de los pacientes al sildenafil y a la terapia hormonal sustitutiva con testosterona (sólo para los casos con HIT). La respuesta al tratamiento con terapia hormonal (enantato de testosterona, 100 mg) se estableció de la siguiente forma: Buena (logra erección que permite penetración vaginal satisfactoria), regular (logra erección con penetración, pero con dificultad) y mala (no se logra erección).

Se determinaron frecuencias absolutas y relativas, media y desviación estándar y se emplearon pruebas no paramétricas como ji cuadrada (para variables cualitativas) y análisis de varianzas (para variables cuantitativas). El nivel de asociación estadística entre las variables se estableció si $p < 0.05$.

Se tuvieron presentes las guías éticas establecidas para estudios en humanos; el estudio contó con la aprobación del Comité Institucional de Ética para las Investigaciones.

Resultados

La frecuencia de HIT resultó ser alta, encontrándose en 76.3% (216 pacientes) de la serie.

El promedio y la desviación estándar de la edad fue de 61.8 ± 5.6 años en los pacientes con HIT, mientras que en los no hipogonádicos fue 59.9 ± 5.6 años, con diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.04$). El tiempo de evolución de la diabetes mellitus tipo 2 fue mayor en el grupo con HIT (11.1 ± 9.1 versus 9.1 ± 9.3 años), con diferencias estadísticamente significativa de $p < 0.02$. El promedio de edad al momento del diagnóstico de la disfunción eréctil fue 58.3 ± 6.3 años en el grupo con HIT y 55.8 ± 6.8 en los no hipogonádicos con diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.005$) (cuadro I).

Los pacientes sin HIT tenían de 0 a 4 años de evolución de la diabetes mellitus tipo 2 con diferencias significativas ($p = 0.02$). Sin embargo, los que tenían HIT se distribuyeron casi uniformemente en todas las categorías: 10-14 años de evolución (21.8%) y un incremento ligero en los que tenían 15 o más años (27.8%).

De acuerdo con la clasificación de la disfunción eréctil presente en los pacientes del estudio, se encontró mayor frecuencia de la forma moderada y severa en ambos grupos, pero en los no hipogonádicos predominó la disfunción eréctil ligera (18.5 versus 11.9%).

En ambos grupos, el valor medio de la glucemia en ayunas se encontró por encima del rango de la

118

Cuadro I. Valores promedios y desviación estándar de algunas variables clínicas según presencia o ausencia de hipogonadismo de inicio tardío (HIT).

	Con HIT (n = 216)	Sin HIT (n = 67)	p
Edad (años cumplidos)	61.8 $\pm$ 5.6	59.9 $\pm$ 5.6	0.04
Edad al diagnóstico de la DM (años)	50.2 $\pm$ 9.5	50.4 $\pm$ 9.5	0.8
Años de evolución de la DM	11.1 $\pm$ 9.1	9.1 $\pm$ 9.3	0.02
Edad al diagnóstico de DE (años)	58.3 $\pm$ 6.3	55.8 $\pm$ 6.8	0.005
Años de evolución de la DE	3.1 $\pm$ 3.4	4.2 $\pm$ 5.8	0.07

Abreviaturas: DM = Diabetes mellitus. DE = Disfunción eréctil.

Cuadro II. Valores promedios y desviación estándar de algunas variables de laboratorio según presencia o ausencia de hipogonadismo de inicio tardío (HIT).

	Con HIT (n = 216)	Sin HIT (n = 67)	p
Glucemia en ayunas (mmol/L)	7.60 ± 2.80	8.20 ± 2.00	0.09
HbA1c	6.70 ± 1.20	6.70 ± 0.90	0.9
Colesterol	5.00 ± 1.40	5.00 ± 1.60	0.9
Triglicéridos	2.10 ± 1.40	2.20 ± 1.30	0.6
LH	6.46 ± 3.24	7.32 ± 4.40	0.08
FSH	7.56 ± 3.60	7.31 ± 3.24	0.6

Abreviaturas: HbA1c = Hemoglobina glucosilada. LH = Hormona luteinizante. FSH = Hormona folículo estimulante.

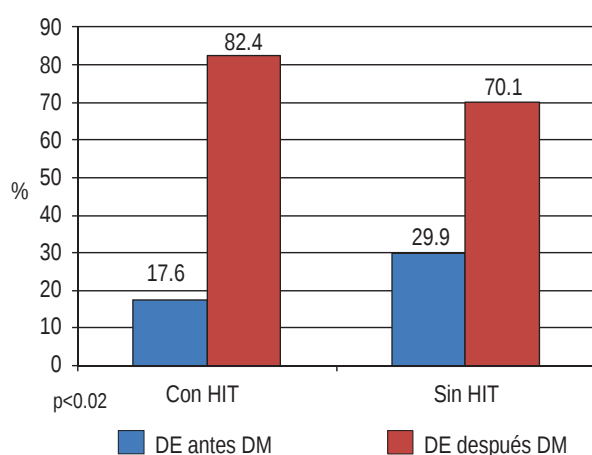


Figura 1. Asociación entre la presencia o ausencia de hipogonadismo de inicio tardío (HIT) y la aparición de disfunción eréctil (DE) antes o después del diagnóstico de diabetes mellitus (DM).

normalidad, ligeramente superior en los sujetos sin HIT (8.2 versus 7.6 mmol/L) (*cuadro II*).

Por otra parte, la *figura 1* muestra que la mayoría de los pacientes reportaron la presencia de la disfunción eréctil después del diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, con mayor proporción en el grupo de pacientes con HIT. El 82.4% comenzó a presentar disfunción eréctil después de la diabetes mellitus tipo 2, $p < 0.02$.

El valor promedio del peso y del índice de masa corporal fue mayor en los hipogonádicos (80.92 kg) ($27.37 \pm 3.94 \text{ kg/m}^2$) que en los no hipogonádicos (71.92 kg) ($24.78 \pm 2.75 \text{ kg/m}^2$). También fueron mayores la circunferencia de la cintura (99.94 cm)

($p < 0.04$), la circunferencia de la cadera (98.09 cm) ($p < 0.009$) y el índice cintura-cadera en el HIT, para este último la diferencia entre grupos no fue significativa (*cuadro III*).

Todos los pacientes se perciben deprimidos con pérdida de la sensación de bienestar por la presencia de la disfunción eréctil; donde la disminución del deseo sexual resultó ser la segunda disfunción sexual más frecuente. Esta situación se presentó en más de la mitad de los sujetos de ambos grupos, mientras que la eyaculación precoz se registró en poco más de 20% de los sujetos.

En cuanto a la ingestión de bebidas alcohólicas, 43.1% de los hipogonádicos y 47.8% de los no hipogonádicos refirieron consumirlas de forma habitual. Sin embargo, resultó ser estadísticamente significativa ($p = 0.02$) la presencia de una mayor proporción de fumadores en el grupo de pacientes con HIT (28.2%) que en los no hipogonádicos (17.9%).

Igualmente, se encontraron diferencias significativas en la presencia de neuropatías (84.2% de los sujetos con HIT) ($p = 0.004$) y de nefropatía incipiente en los pacientes sin HIT (16.4% versus 7.4%) ($p = 0.03$).

La respuesta al sildenafil fue mejor en los pacientes sin hipogonadismo 82.1% ($p < 0.000$).

El tratamiento hormonal en los sujetos hipogonádicos fue regular en 35.6% de los casos, buena en 33.3% y mala en 31%.

Cuadro III. Valores promedios y desviación estándar de variables antropométricas según presencia o ausencia de hipogonadismo de inicio tardío (HIT).

	Con HIT (n = 216)	Sin HIT (n = 67)	p
Peso (kg)	80.92 ± 14.62	71.92 ± 12.18	0
IMC (kg/m ²)	27.37 ± 3.94	24.78 ± 2.75	0
Circunferencia de la cintura (cm)	99.94 ± 11.79	96.77 ± 7.99	0.041
Circunferencia de la cadera (cm)	98.09 ± 10.97	94.33 ± 7.48	0.009
Índice cintura-cadera	1.02 ± 0.02	1.01 ± 0.04	0.8

IMC = Índice de masa corporal.

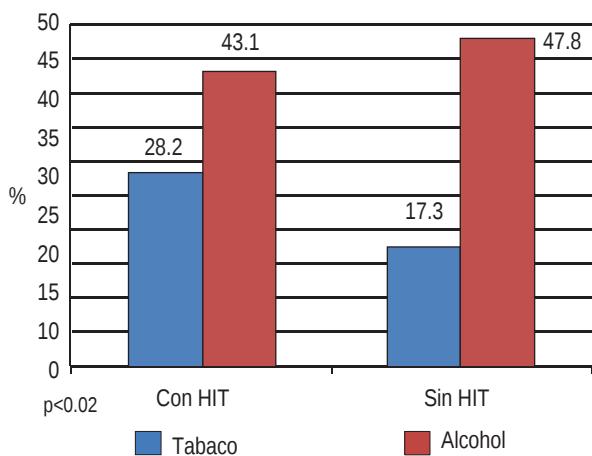


Figura 2. Distribución porcentual de pacientes con y sin hipogonadismo de inicio tardío (HIT) y su relación con hábitos tóxicos.

La cardiopatía isquémica estuvo presente en 76 pacientes, de los cuales 77.6% eran hipogonádicos.

Discusión

Numerosos estudios han demostrado disminución de los niveles de testosterona relacionada con la edad,⁹⁻¹⁰ resultado que también fue confirmado en la presente investigación. Zmuda y colaboradores¹⁹ estudiaron un grupo de 66 hombres (41-61 años) durante 13 años; Morley²⁰ y asociados, un grupo de 77 hombres (61-87 años) por 15 años y el estudio Baltimore,²¹ el más extenso, un grupo de 890 participantes saludables. Este último encontró una disminución de la testosterona total en 19, 28 y

49% de los varones mayores de 60, 70 y 80 años, respectivamente. Otras investigaciones, como la de Massachusetts y Rancho Bernardo, sustentan hallazgos similares.^{8,22}

Morley y su grupo reportaron como síntoma principal la disminución o pérdida de la libido, seguida por la reducción de la erección.²⁰ Son pocos los estudios que abordan el déficit androgénico en el varón adulto y su repercusión en el deseo sexual. Sin embargo, en nuestro estudio no se encontró una asociación entre el déficit de testosterona, el grado de disfunción eréctil y la presencia de síntomas. Una posible explicación a este resultado es que la sexualidad no depende sólo de los niveles hormonales, sino también de la existencia de otros factores biopsicosociales (las enfermedades crónicas y su tratamiento, la información recibida con anterioridad acerca de la sexualidad, la actitud y la disposición psicológica hacia la misma).

El Estudio prospectivo sobre el Envejecimiento Masculino en Massachusetts (EEMM) evaluó un grupo de 1,709 hombres residentes en Boston en un periodo que se extendió desde 1987 hasta 1989.²⁷ Diez años más tarde, se hizo una segunda evaluación y se confirmó que 35% de los hombres presentaron disfunción eréctil de moderada a completa que se incrementó con la edad: 39% a los 40 años de edad, 48% a los 50 años, 57% a los 60 años, 67% a los 70 años, pudiendo llegar a 75% a los 80 años de edad.²⁷

En el estudio de Rancho Bernardo, Barrett-Connor y colaboradores⁸ evaluaron un grupo

de 985 hombres de 40 a 79 años. De ellos, 110 presentaron niveles de testosterona y proteína transportadora de testosterona más bajos en los varones diabéticos.

El HIT en diabéticos es más sintomático que en la población no diabética.^{6,11,21-25} Se pudo comprobar que todos los sujetos se perciben deprimidos por la presencia de disfunción eréctil. Álvarez y colaboradores reportaron síntomas de deficiencia androgénica sin distinción de los resultados (con y sin hipogonadismo) en adultos mayores de un área de salud urbana. En tal sentido pueden existir diferencias individuales entre las concentraciones plasmáticas de testosterona y su expresión clínica.

Atendiendo a los factores que influyen en los niveles de testosterona, Romeo y colaboradores, así como Rhoden y asociados, describieron una relación lineal entre el control glucémico (HbA1c) en los sujetos con diabetes mellitus tipo 2 y los niveles de testosterona.²⁷⁻²⁹ Cuando estos niveles decrecen, se produce una reducción de la sensibilidad a la insulina. Sin embargo, Corrales no reportó correlación entre dichas variables, aspecto que tampoco se pudo confirmar en esta investigación.³⁰

Es conocido que la obesidad y el sobrepeso corporal se asocian inversamente con los niveles de testosterona.³¹ Además, la privación androgénica incrementa la adiposidad y la resistencia a la insulina; mientras que la terapia de reemplazo con testosterona disminuye la adiposidad y mejora la sensibilidad a la insulina en hombres obesos y en hombres con niveles bajos de testosterona.³⁰⁻³³

Este fenómeno se complica por el efecto de la insulinoresistencia en los sujetos con diabetes mellitus tipo 2.³¹⁻³⁴ Los resultados del estudio coinciden con lo reportado en la literatura¹¹⁻¹⁴ (*cuadro III*).

Durante el envejecimiento, los niveles de testosterona disminuyen progresivamente y se acompañan de una elevación en los niveles de gonadotropinas.³⁴⁻³⁶ En este sentido, Monteagudo y colaboradores (2007, comunicación personal) evaluaron los niveles de hormona folículo estimulante (FSH), de hormona luteinizante (LH) y testosterona

en 40 hombres adultos con diabetes mellitus tipo 2 y disfunciones sexuales para identificar la presencia de hipogonadismo. Las concentraciones de gonadotropinas no se encontraron elevadas en ninguno de ellos; sólo en dos pacientes se observó aumento de la FSH y de LH en otros dos, pero sin cambios en los niveles de testosterona. Kapoor y colaboradores reportaron niveles normales de gonadotropinas en 67% de los diabéticos tipo 2 con hipogonadismo estudiados.³² De forma similar se comportaron las gonadotropinas en los pacientes de la presente investigación.

Dentro de los hábitos tóxicos, el tabaquismo influye en los niveles de testosterona biodisponible, aunque las evidencias científicas difieren en los resultados.^{12,35-38} Sin embargo, no se pudo demostrar asociación con el consumo de alcohol.³⁵

La disfunción sexual es motivo de consulta frecuente en los diabéticos con largo tiempo de evolución. Se sabe que la etiología es multifactorial; dentro de las causas más frecuentes se consideran la neuropatía, vascular y psicógena. En el presente estudio se encontró mayor presencia de polineuropatía diabética en el grupo con HIT y nefropatía diabética en los sujetos sin HIT. No tenemos explicación para este resultado.

La enfermedad cardiovascular ha sido demostrada en individuos con niveles bajos de testosterona plasmática. En los últimos años se ha demostrado que la disfunción eréctil es un signo centinela de enfermedad coronaria hasta que no se demuestre lo contrario.

Dentro de las alternativas terapéuticas, en la disfunción eréctil se utilizan los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa orales (IPDE-5).³⁹⁻⁴¹ En la presente investigación, los varones sin HIT tuvieron mejor respuesta al sildenafil. Este resultado confirma la importancia de la testosterona en el mecanismo eréctil.^{5,42-44}

En los varones con diabetes mellitus el tratamiento con andrógeno mejora marcadores cardiovasculares como el control metabólico, la insulinoresistencia y la distribución de la grasa

corporal.⁴⁵⁻⁴⁷ Por el contrario, no siempre se alcanza modificaciones con el tratamiento androgénico, aspecto que se comportó de manera similar en los sujetos con HIT y con diabetes mellitus tipo 2 incluidos en nuestra investigación.

Conclusiones

El HIT es frecuente en los varones con diabetes mellitus tipo 2. Aunque se puede presentar en cualquier edad, su incidencia es mayor en sujetos de 60 o más años que consultan por disfunción eréctil. La edad cronológica, la edad al momento del diagnóstico de diabetes mellitus, el índice de masa corporal, la circunferencia abdominal y de la cadera, el hábito de fumar, la hipertensión arterial y la neuropatía diabética periférica, son factores que se asocian con la presencia del HIT. La respuesta a los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa orales (IPDE-5) y a la terapia androgénica no fue buena en los pacientes con HIT y diabetes mellitus tipo 2.

Referencias

- Alfonso JC. Experiencias de países. El caso de Cuba. En: Seminario Regional "Envejecimiento, Políticas Públicas y Desarrollo en América Latina. Retos presentes, necesidades futuras". Cuaderno de Estudio de Población y Desarrollo 2010. CEPDE/ONE. La Habana, 2010.
- Peláez M. La construcción de las bases de la buena salud en la vejez: situación en las Américas. *Rev Panam Sal Publ.* 2005; 175 (6): 299-302.
- Sánchez I. Características de la diabetes tipo 2 en el adulto mayor. Tesis de Maestría para optar por el Título de Máster en Longevidad Satisfactoria. Instituto Superior de Ciencias Médicas. Facultad de Ciencias Médicas "10 de Octubre". Ciudad de la Habana, 2010.
- MINSAP. Anuario Estadístico de Salud 2011. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. La Habana: MINSAP; 2011.
- Bhasin SH. Testicular disorders. In: Williams Textbook of Endocrinology. 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2008. p. 645-672.
- Dhindsa S, Prabhakar S, Sethi M, Bandyopadhyay A, Chaudhuri A, Dandona P. Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 5462-5468.
- Betancourt-Albrecht M, Cunningham GR. Hypogonadism and diabetes. *Internat J Imp Res.* 2003; 15 (suppl 4): S14-S20.
- Oh JY, Barrett-Connor E, Wedick NM, Wingard DL. Endogenous sex hormones and the development of type 2 diabetes in older men and women: the Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care.* 2002; 25: 55-63.
- J Gooren. Late-onset hypogonadism. *Front Horm Res.* 2009; 37: 62-73.
- Morales A. Testosterone deficiency syndrome in males: science and politics. *Eur Urol.* 2007; 6: 851-859.
- Laughlin GA, Barrett-Connor E, Bergstrom J. Low Serum Testosterone and Mortality in Older Men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 68-75.
- Wu FCW, Tajar A, Pye SR et al. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 2737-2745.
- Rosenfelt V. Andropausia o deficiencia androgénica del adulto mayor. *Rev Med Clín Condes.* 2009; 20: 161-165.
- Maurizio Buscarini, Antonio Cardi. Importance of hypogonadism and testosterone replacement therapy in current urologic practice: a review. *World Int Urol Nephrol.* 2010; 17: 167-173.
- Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R et al. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. *J Androl.* 2009; 30: 1-9.
- Bassil N. Late-onset hypogonadism. *Med Clin North Am.* 2011; 95: 507-523.
- Martínez JA, Fernández G, Camacho A, García F, Muñoz Erick, Osornio V, Ahumada S et al. Serum testosterone levels and late onset hypogonadism frequency. *Rev Mex Urol.* 2012; 72 (2): 50-55.
- Bassil N, Morley JE. Late-life onset hypogonadism: a review. *Clin Geriatr Med.* 2010; 26 (2): 197-222.
- Zmuda JM, Cauley JA, Kriska A. Longitudinal relations between endogenous testosterone and cardiovascular disease risk factors in middle-age men. A 13 years follow-up of former multiple risk factor intervention trial participants. *Am J Epidemiol.* 1997; 146: 609-617.
- Morley JE, Charlton E, Patrick P, Kaiser FE, Cadeau P, McCready D, Perry HM 3rd. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism.* 2000; 49: 1239-1242.
- Harman SM, Metter EJ, Tobin JD et al. 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.
- Feldman HA, Longcope C, Derby CA. 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.
- Carruthers M. The paradox dividing testosterone deficiency symptoms and androgen assays: a closer look at the cellular and molecular mechanisms of androgen action. *J Sex Med.* 2008; 5: 998-1012.
- Martínez Havaloyas JM, Quepo Zaragoza A, Ferrandis Cortes C et al. Cambios en las hormonas sexuales en varones mayores de 50 años. Prevalencia de niveles bajos de testosterona y factores de riesgo. *Actas Urol Esp.* 2008; 32: 603-610.
- Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet.* 2010; 376: 958.
- Álvarez E, Monteagudo G, Gómez M, Arranz C, Álvarez A, Sánchez S. Deficiencia androgénica en hombres de 60 y más años del Área de Salud Vedado. *Rev Cubana Endocrinol.* 2009; 20 (2): 0-0.
- Romeo JH, Seftel AD, Madhun ZT, Aron DC. Sexual function in men with diabetes type 2: association with glycemic control. *J Urol.* 2000; 163: 788-791.

28. Rhoden EL, Ribeiro EP, Riedner CE et al. Glycosylated haemoglobin levels and the severity of erectile function in diabetic men. *BJU Int.* 2005; 95: 615-617.
29. Zaragoza JA, Gil-Salom M, Chuan-Nuez P. Relación entre los niveles de hormonas sexuales en varones por encima de los 50 años y composición corporal, calidad ósea y calidad de vida. *Actas Urol Esp.* 2011; 35: 515-522.
30. Corrales JJ, Burgo RM, García-Berrocal B, Almeida M, Alberca I, Gonzalez-Buitrago JM, Orfao A, Miralles JM. Partial androgen deficiency in aging type 2 diabetic men and its relationship to glycemic control. *Metabolism.* 2004; 53: 666-672.
31. Derby CA, Zilber S, Brambilla D, Morales KH, McKinlay JB. Body mass index, waist circumference and waist to hip ratio and change in sexsteroid hormones: the Massachusetts Male Ageing Study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006; 65: 125-131.
32. Kapoor D, Hazel A, Clarks S, Channer KS, Jones TH. Clinical and biochemical assessment of Hypogonadism in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007; 30: 911-917.
33. Licea Puig M, Castelo Elías-Calles L. Andropausia. *Rev Cubana Endocrinol.* 2006; 17.
34. Castelo Elías-Calles L, Machado Porro M. Algunas consideraciones sobre el síndrome de PADAM. *Rev Cubana Endocrinol.* 2006; 17 (2).
35. Duany NA, Hernández MG. Alcohol, función sexual y masculinidad. *Rev Cubana Med Gen Integ* 2012; 28 (4): 611-619.
36. English KM, Pugh P, Parry H, Scutt N, Channer K, Jones TH. Effect of cigarette smoking on levels of bioavailable testosterone in healthy men. *Clin Sci.* 2001; 100: 661-665.
37. Hackett GI, Cole NS, Deshpande AA, Popple MD, Kennedy D, Wilkinson P. Biochemical hypogonadism in men with type 2 diabetes in primary care practice. *Br J Diabetes Vasc Dis.* 2009; 9: 226-231.
38. Kapoor D, Jones TH. Smoking and hormones in health and endocrine disorders. *Eur J Endocrinol.* 2005; 152: 491-499.
39. Valles AC, Fernández GJM, Escaf S. Etiología neurógena en pacientes con disfunción eréctil. *Arch Esp Urol.* 2008; 61 (3).
40. Armagan A, Kim NN, Goldstein I. Dose-response relationship between testosterone and erectile function: evidence for the existence of a critical threshold. *J Androl.* 2006; 27: 517-526.
41. Kalinchenko SY, Kozlov GI, Gontcharov NP, Katsiya GV. Oral testosterone undecanoate reverses erectile dysfunction associated with diabetes mellitus in patients failing on sildenafil citrate therapy alone. *Aging Male.* 2003; 6: 94-99.
42. National Institute for Health and Clinical Excellence NICE guidance on Type 2 Diabetes (66). London: NICE, 2008. www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=byID&o=11635. NICE. Identifying and supporting people most at risk of dying prematurely: guidance. London: NICE; 2008.
43. Geoffrey I Hackett. Review: Androgens, erectile dysfunction and cardiovascular risk in type 2 diabetes. *Br J Diabetes Vasc Dis.* 2009; 9: 214-217.
44. Gazzaruso C, Solerte SB, Pujia A. Erectile dysfunction as a predictor of cardiovascular events and death in diabetic patients with angiographically proven asymptomatic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51: 2040-2044.
45. Ma RCW, So WY, Yang XL. Erectile dysfunction predicts coronary heart disease in type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51: 2045-2050.
46. Rader DJ. Effect of insulin resistance, dyslipidemia, and the intraabdominal adiposity on the development of cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Am J Med.* 2007; 120: 512-518.
47. Ribeiro AF, Camara C, Segre, CA, Srougi M, Serrano Jr CV. Riesgos Cardiovasculares del Bloqueo Androgénico. *Arq Bras Cardiol.* 2010; 95: 412-415.