



UNIVERSIDAD VERACRUZANA

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
PARA LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

HOSPITAL REGIONAL ISSSTE VERACRUZ

PROTOCOLO

**“HIPOGONADISMO ASOCIADO A DIABETES
MELLITUS 2 CON OBESIDAD”**

para obtener el grado como especialista en:

Medicina Interna

Presenta

José Carlos Robles Oloarte

Director de Tesis:

Juan Carlos Salas Ruiz

Veracruz Veracruz

FEBRERO 2015

Dra. Sara Daifilia Ladrón Guevara

Rectora

Mtra Leticia Rodriguez Audirac

Secretaria Académica

Dra. Carmen G. Blázquez Domínguez

Director General de Investigaciones

Dra. Eli Alejandra Garcimarrero Espino

Directora General del Área de Ciencias de la Salud

Dra. Yolanda Jimenez Naranjo.

Director General de la Unidad de Estudios de Posgrado

Dr. Francisco Domingo Vázquez Martínez

Coordinador de especialidades medicas

AGRADECIMIENTOS

En estas breves líneas quisiera dar las gracias a todos aquellos que han colaborado en la realización de esta tesis.

A las Químicas del servicio de laboratorio central del Hospital Regional ISSSTE Veracruz en especial a la Q.C..Lidia Pérez López y la QFB: Clara Muñoz Segovia por su gran ayuda en la obtención de muestras de pacientes, a mi director de tesis el Dr. Juan Carlos Salas Ruiz.

A mis compañeros residentes por ayudarme en la selección de pacientes

A mi esposa Laura Angélica Cortes por su gran apoyo en todo momento a lo largo de la residencia y también en la elaboración de esta tesis.

INDICES

1. RESUMEN.....	5
2. INTRODUCCION.....	6
ABREVIATURAS.....	7
3. MARCO TEORICO.....	8
3.1. EJE MASCULINO GONADAL Y EL HIPOGONADISMO SECUNDARIO.....	8
3.2. LA OBESIDAD MASCULINA ASOCIADA A HIPOGONADISMO SECUNDARIO.....	9
3.3. HIPOGONADISMO MASCULINO EN LA DM2	14
3.4. EL ROL DE LA GLOBULINA FIJADORA DE HORMONAS SEXUALES (SHBG).....	16
3.5. HIPOGONADISMO ASOCIADO A LA OBESIDAD Y TRANSTORNOS DEL SUEÑO.....	17
3.6. INVESTIGACION DE LA DEFICIENCIA DE ANDROGENOS.....	18
4. ANTECEDENTES.....	20
5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	23
6. JUSTIFICACION.....	24
7. OBJETIVO.....	25
8. HIPOTESIS.....	26
9. METODOLOGIA.....	27
10. DISEÑO.....	28
11. OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES.....	29
12. ASPECTOS ETICOS.....	31
13. RECURSOS.....	32
14. RESULTADOS.....	33
15. DISCUSION.....	37
16. CONCLUSION.....	39
17. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	40
18. ANEXOS.....	43

RESUMEN

Título. Asociación de hipogonadismo a la diabetes mellitus tipo 2 con obesidad.

Introducción: La diabetes y la obesidad se asocia con un mayor riesgo de hipogonadismo secundario en diversos estudios, se observó que las concentraciones de testosterona total y libre fueron inversamente proporcionales al IMC, por lo que ha sido ampliamente reconocido que existen relaciones complejas entre la composición corporal, los niveles de andrógenos, la obesidad y el hipogonadismo secundario

Objetivo. Determinar la asociación de hipogonadismo a la diabetes mellitus tipo 2 con obesidad en el Hospital Regional ISSSTE Veracruz

Material y métodos. Diseño de casos y controles, prospectivo, transversal realizado en el HR ISSSTE Veracruz, en diabéticos tipo 2 con obesidad y sin obesidad mediante determinación de cifras de testosterona, Cuestionario de hipogonadismo de Adams de St. Louis, además de otras variables como evolución de la enfermedad en años, edad, cifras de glicemia y comorbilidad, en pacientes del servicio de medicina interna . Se definió como hipogonadismo franco a la presencia de niveles de TT < 2.0 ng/mL (8 nmol/L) asociado a un resultado del cuestionario ADAM positivo Se analizó con medidas de tendencia central y Chi cuadrada con significancia para rechazo de hipótesis nula con $p < 0.05$ mediante SPSS.

Resultados:. Se revisaron 30 diabéticos con obesidad y 30 sin obesidad; con promedio de edad de 51 ± 13 años con obesidad y sin obesidad de 51 ± 13 ; la glicemia se halló en obesos con 135 mg/dl y delgados 105 mg/dl. el promedio de testosterona en diabéticos obesos fue de 3.5ng/mL(12.1nmol/L) (IC 95% 2.8-4.1) y de no obesos 4.1 ng/mL (14.22 nmol/L) (IC 95% 2.6-8.3) $p < 0.173$ y la presencia de hipogonadismo en el 27% del diabético con obesidad y el 13 % en el diabético sin obesidad. $p < 0.197$. OR 2.3 (IC 95% 0.62-8.9).

Conclusión. No se determinó asociación de hipogonadismo a la diabetes mellitus tipo 2 con obesidad aunque si un riesgo de 2.

INTRODUCCION

Ha sido ampliamente reconocido que existen relaciones complejas entre la composición corporal, niveles androgénicos, obesidad, y el hipogonadismo hipogonadotropo secundario, así como enfermedades vasculares, trastornos del sueño (como apnea obstructiva del sueño) y la diabetes mellitus tipo 2 en hombres¹, También es sabido que el hipogonadismo secundario está asociado con enfermedades cardiovasculares isquémicas y enfermedades cerebro vasculares². Muchas enfermedades pueden producir hipogonadismo, sin embargo incluso en ausencia de enfermedades que alteren el eje hipotálamo hipófisis, la obesidad en si puede producir hipogonadismo secundario (HS). El diagnostico del hipogonadismo secundario asociado a obesidad (HSAO) debe ser precedido de la exclusión de otras lesiones hipotálamo – hipófisis y el hipogonadismo primario. Debido a las tendencias demográficas y hacia una mayor longevidad, y a una creciente prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 y la obesidad, es probable que esta variedad de hipogonadismo secundario sea cada vez más frecuente en la población mexicana en el futuro; HSAO es un problema de salud que es poco conocida e infra diagnosticado. Las características clínicas del hipogonadismo secundario incluyen disfunción sexual (disfunción eréctil y disminución de la libido), osteopenia y osteoporosis, disminución de la sensación de bien estar, fatiga alteraciones del estado del ánimo, disminución de la concentración, dislipidemia y aumento de la grasa corporal.

El hipogonadismo asociado a la obesidad puede ser definido como el hipogonadismo secundario (HS) sintomático inducido por obesidad en hombres, en los que se ha excluido otras causas de hipogonadismo. Esto a pesar de que varios hombres obesos pueden no presentar los signos y síntomas típicos relacionados con el hipogonadismo, especialmente en las etapas iniciales.

Por lo tanto hay varias implicaciones para el estudio del hipogonadismo secundario asociado a la obesidad, que permanece como una entidad clínicamente desconocida, esto puede posteriormente conducir a una morbilidad significativa incluyendo osteopenia, problemas metabólicos, eventos cardiovasculares y cerebro vasculares

ABREVIATURAS:

AOS: Apnea obstructiva del sueño

HS: Hipogonadismo secundario

HSAO: Hipogonadismo secundario asociado a obesidad

HHT: Eje Hipotálamo – Hipófisis testicular

FSH: Hormona fólculo estimulante

GnRH: Hormona liberadora de gonadotropina

LH: Hormona Luteinizante

LPL: Lipoprotein lipasa

TL: Testosterona libre

TT: Testosterona Total

MARCO TEORICO

3.1 EJE MASCULINO GONADAL Y EL HIPOGONADISMO SECUNDARIO:

Normalmente el eje hipotálamo – hipófisis – testicular (HHT) regula y mantiene los niveles de testosterona en hombres. El hipotálamo libera hormona liberadora de gonadrofina (GnRH), una hormona peptídica responsable de la liberación de hormona folículo estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH) de la hipófisis anterior. La LH a su vez estimula a las células intersticiales testiculares de Leyding para liberar testosterona y la FSH estimula la espermatogénesis en las células testiculares de Sertoli. Niveles adecuados de testosterona circulante proporciona inhibición de retroalimentación negativa sobre la unidad hipotálamo hipófisis.

EJE HORMONAL HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-TESTÍCULO

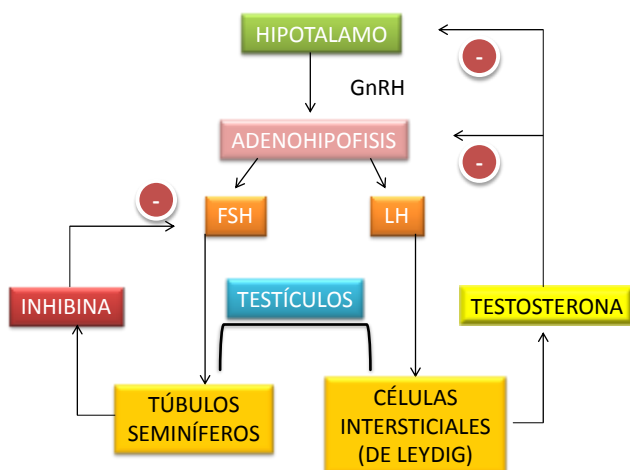


Figura 1

Fuente: Propia

En hombres con HS, los niveles séricos de LH y FSH son bajos o se encuentra en límites normales bajos lo que disminuye la producción de testosterona llevando a niveles subnormales circulantes de testosterona³, el HS masculino se caracteriza por niveles bajos de testosterona en plasma debido a disfunción del eje HHT, combinados con signos y síntomas de hipogonadismo, niveles de

referencia basadas en grandes muestras sugieren un nivel de corte de 12 nmol/L, un gran estudio basado en comunidad en hombres de 40 a 79 años el umbral de testosterona total fue de <8nmol/l para disminución de pensamientos sexuales, < de 8.5 para problemas de erección, < de 11 nmo/L para disminución de erecciones matutinas y < de 13 nmol/L para vigor disminuido ⁴, en general las muestras fueron tomadas por la mañana detectando los niveles más altos de testosterona y demostrando la mejor reproductividad, sin embargo las mediciones de testosterona plasmática pueden depender del ritmo circadiano así como también de los métodos de laboratorio. Bioquímicamente el HS masculino se caracteriza por niveles séricos bajos o normal /bajo de hormona LH o FSH y bajos niveles séricos de testosterona, Durante el test de estimulación en hombres con HS, una respuesta reducida o normal frecuentemente es insuficiente para distinguir entre una enfermedad hipotalámica o una enfermedad pituitaria, sin embargo si la glándula pituitaria se inhibió con dosis repetidas de GnRH, esta prueba de estimulación puede proporcionar un resultado más sensible y fiable. La glándula pituitaria saludable responde a la estimulación repetida con GnRH, incluso si no hay presente una enfermedad hipotalámica. Defectos centrales del hipotálamo o de la hipófisis resulta en una falla testicular secundaria. Los hombres con HS pueden resultar de una lesión hipotálamo – pituitaria, síndrome de Kallman, hemocromatosis, y la obesidad también es frecuentemente asociada a HS masculino ⁵.

Los niveles de globulina fijadora de hormonas sexuales (SHGB) afectan la interpretación de los resultados de testosterona total y la SHGB pueden ser bajos en estados de obesidad / resistencia a la insulina, sin embargo en la practica la medición de los niveles de testosterona libre/biodisponible pueden actualmente no ser posible en todas partes

3.2 LA OBESIDAD MASCULINA ASOCIADA A HIPOGONADISMO SECUNDARIO:

3.2.1 Diagnostico: La obesidad en hombres se cree es una de las causas más frecuentes asociadas a niveles anormales de testosterona libre. La obesidad es frecuentemente asociada con niveles de testosterona dentro de un intervalo de hipogonadismo y un cuadro bioquímico de HS, además la prevalencia de HS aumenta proporcionalmente con el índice de masa corporal (IMC), la obesidad es

asociada con bajos niveles de testosterona en hombres diabéticos⁶; Sin embargo una relación inversa entre las concentraciones de IMC y la testosterona se han encontrado en los hombres independiente de su condición diabética,³² A la luz de los conocimientos el diagnóstico de HS asociado a la obesidad podría hacerse, si todas las características siguientes están presentes:

- Masculino con índice de masa corporal $\geq 30 \text{ kg/m}^2$
- La presencia de cualquiera de los signos/síntomas que siguieran hipogonadismo tales como: alteración rendimiento físico/ sexual/ mental
- Características sexuales alteradas, ginecomastia, problemas de sueño, bochornos, baja densidad mineral, anemia inexplicable
- (En presencia de niveles normales de SHBG) nivel de testosterona total matutina por debajo del límite inferior
- (En presencia de niveles anormales de SHBG) nivel de testosterona libre biodisponible por debajo del límite inferior
- Otras causas de hipogonadismo han sido excluidas

La presencia de hipogonadismo debe sospecharse en los hombres obesos con cualquiera de las características clínicas señaladas anteriormente, sería prudente detectar la presencia de HSAO en estos pacientes que están en alto riesgo de padecer esta condición, como los datos sobre el costo- efectividad de este enfoque se desconoce en la actualidad, esto debería ser un foco para estudios futuros. Teniendo en cuenta que el hipogonadismo masculino en si se asocia con comorbilidades importantes (incluidos efectos adversos de la salud ósea, la salud sexual, el funcionamiento psicosocial, la composición corporal y la salud metabólica) y teniendo en cuenta la eficacia bien demostrada en el hipogonadismo masculino; Parece razonable suponer que las mejoras similares para la salud podrían resultar de la terapia de reemplazo de testosterona (TRT) en pacientes con HS asociado a la obesidad, aunque es evidente que faltan mas estudios clínicos sobre el uso de TRT, en esta condición para generar la evidencia que se requiere para un manejo más adecuado y eficaz del HS a obesidad⁷

PATOGENESIS:

La obesidad masculina está asociada con un incremento de la actividad de la aromatasa en adipocitos resultando en una conversión periférica de testosterona en estradiol y un subsecuente aumento de los niveles de estradiol sérico que a su vez ejerce un efecto de retroalimentación negativa sobre la secreción de LH de la hipófisis, modulado por la presencia de receptores de andrógeno ubicada en la unidad hipotálamo- hipófisis, por lo tanto el estradiol suprime la actividad del eje HHT y conduce a una reducción de los niveles de testosterona en plasma e HS, la obesidad severa en hombres es frecuentemente asociada a una combinación en la disminución de los niveles de testosterona sérica y elevadas concentraciones séricas de estradiol; Debido a los efectos supresores del estradiol en el eje HHT, la disminución de los niveles séricos de testosterona se producen sin aumento compensatorio apropiado de la secreción de gonadotrofinas con el desarrollo progresivo de HS.

El hipogonadismo en hombres puede empeorar por si mismo la obesidad y promover el aumento de la grasa que a su vez puede empeorar el hipogonadismo; Niveles bajos de testosterona conduce a una reducción de la masa muscular y aumento de la grasa visceral.⁸ La disminución en la producción endógena de andrógenos promueve la adiposidad central en los hombres puede explicarse sobre la base de los efectos diferenciales que tiene la testosterona en el movimiento de grasa en el tejido adiposo subcutáneo y visceral, además el tejido muscular requiere la presencia de andrógenos para el sustento y prevención de la atrofia excesiva⁹. En el hipogonadismo masculino hay una deposición preferencial de tejido adiposo dentro de los depósitos abdominales, hay un aumento en la actividad de la aromatasa que se asocia con mayor conversión de testosterona a estradiol. Esto disminuye aun mas los niveles de testosterona que a su vez aumentan la deposición preferencial de la grasa dentro de los depósitos abdominales: un ciclo “hipogonadismo – obesidad”¹⁰. (Figura 2) Los inhibidores de aromatasa interrumpen este ciclo a través de la reducción de los niveles de estradiol en suero, liberando de este modo los efectos inhibitorios de estradiol en el eje HHT y la restauración de los niveles deprimidos de LH, FSH y testosterona. El aumento de los niveles de testosterona revierte la deposición de grasa abdominal.

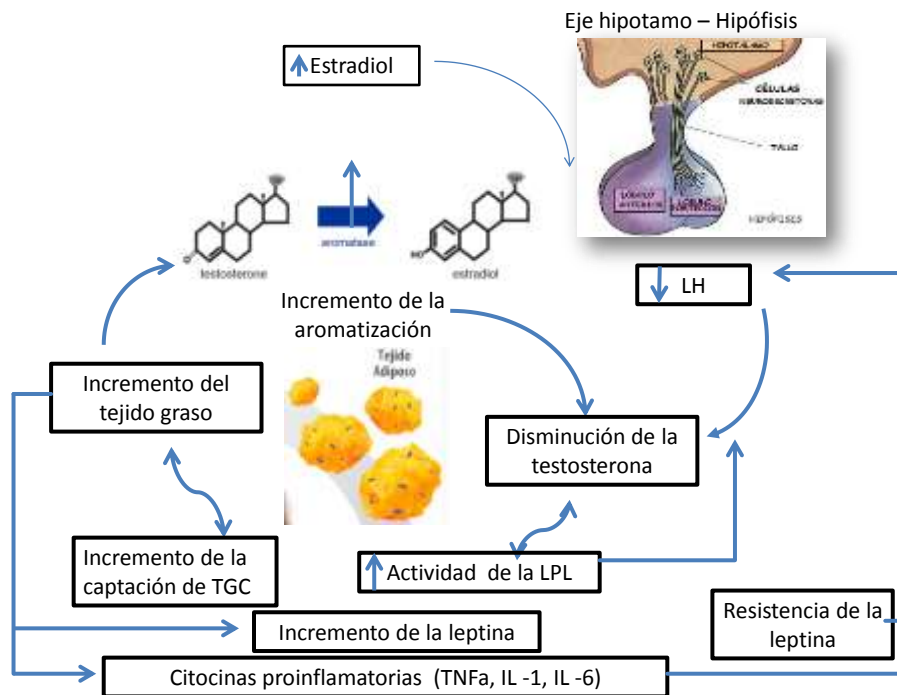


Figura 2

Ciclo hipogonadimo – obesidad

Fuente: Testosterone for the aging male; current evidence and recommended practice Stanworth RD, Jones TH - Clin Interv Aging (2008)

Los niveles de estradiol aumentan en la obesidad leve a moderada. Niveles de testosterona libre continúan disminuyendo conforme la severidad de la obesidad empeora, posiblemente a causa de la retención de andrógenos en el tejido adiposo, además los mecanismos que median los efectos relacionados con la obesidad en el eje HHT es a través de leptina. Aunque se requieren niveles fisiológicos normales de leptina para la función reproductiva adecuada tanto en hombres como en mujeres, la obesidad se asocia con niveles mayores de leptina. Excesivos niveles séricos de leptina en la obesidad masculina a su vez pueden ejercer una acción negativa directa sobre la relación LH/hCG estimulando la producción testicular de andrógenos y el decremento de las células de Leyding responsables de la estimulación gonadotrofica, El incremento en los niveles de leptina por lo tanto jugar un rol importante en la patogénesis del HS asociado a la obesidad ¹¹. Los mediadores inflamatorios asociados con la obesidad también pueden contribuir a la supresión del eje HHT y el posterior desarrollo de HS asociado a obesidad. Los mediadores inflamatorios pueden ejercer un efecto

inhibidor directo sobre el eje HHT, o pueden contribuir al HS a través de mecanismos indirectos, tales como empeoramiento de la resistencia a la insulina a nivel de la unidad hipotálamo-pituitaria, (la respuesta de la insulina en el cerebro es importante para el buen funcionamiento del eje HHT). Otro mecanismo mediante el cual la obesidad influye en el desarrollo de HS asociado a obesidad es a través de efectos sobre la calidad del sueño. La obesidad asociada al síndrome de apnea obstructiva del sueño es conocido por interrumpir el eje HHT, incluida la interferencia con la secreción de LH durante la noche¹². El neuropeptido kisspeptina se cree es esencial en el control de la reproducción, las kisspeptinas juegan un papel central en la modulación de la GnRH, gonadotropinas y la secreción de testosterona en los hombres. Mutaciones que inactivan de kisspeptina están asociados con el hipogonadismo hipogonadotrófico. Se ha planteado la hipótesis de que la kisspeptina puede mediar los efectos de la obesidad en el desarrollo de HSAO. Hay datos que enlazan la expresión de kisspeptina con factores individuales conocidos para regular la secreción de GnRH y que también están asociados con la obesidad masculina, incluyendo la hiperglucemia, la inflamación, la leptina y los estrógenos. El sistema kisspeptina puede jugar un papel importante en la integración de una serie de insumos metabólicos, y por lo tanto puede ser un vínculo importante entre el estado de la energía y el eje HHT

La reducción de liberación de kisspeptina endógena podría ser una vía central común que medie factores metabólicos relacionados con la obesidad y HSAO¹³. Por lo tanto, la patogénesis del HSAO implica interrelaciones complejas entre moduladores clave (estradiol, adipoquinas y mediadores inflamatorios) y quizás otros mecanismos aún desconocidos. Un resumen de las principales vías patogénicas conocidas sobre la base de nuestra comprensión actual de la literatura existente se muestra en la figura 3

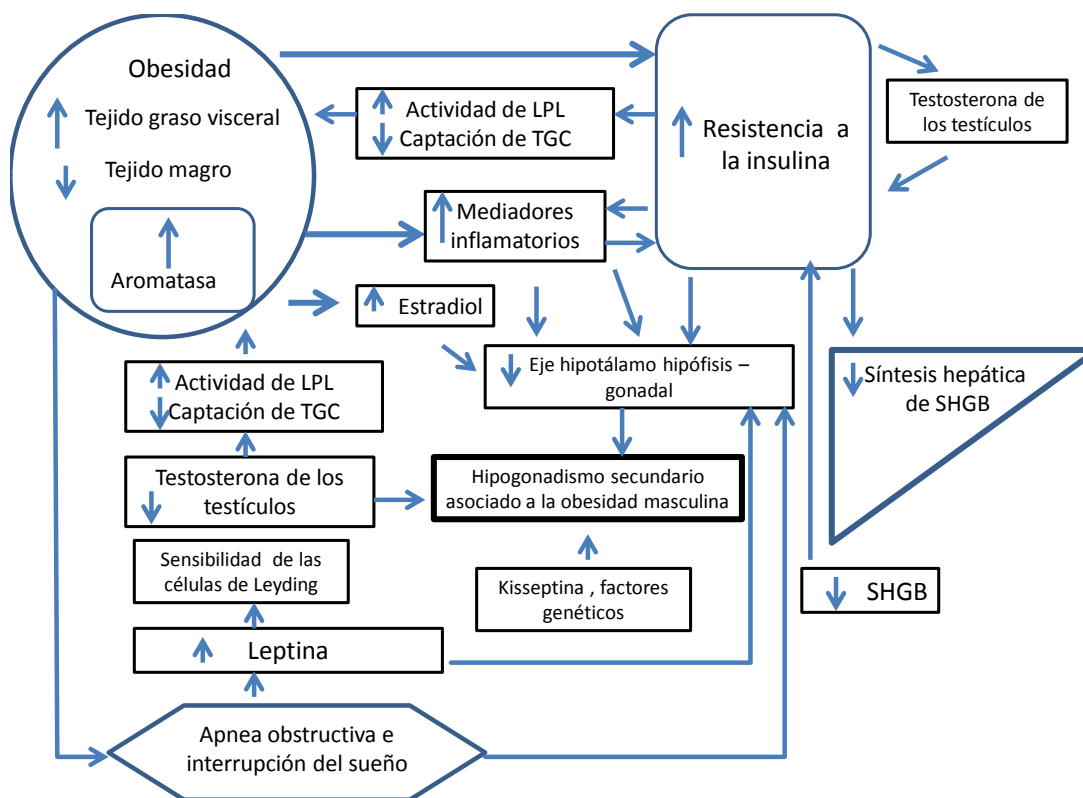


Figura 3

Compleja interacción de factores en la patogénesis de HSAO

Fuente: Androgen deficiency and type 2 diabetes mellitus Clinical Biochemistry 47 (2014)

3.3 HIPOGONADISMO MASCULINO SECUNDARIO EN LA DM2

Dada la fuerte coexistencia del HS masculino, la obesidad y la diabetes tipo 2, es posible que gran parte de la asociación entre HS y DM2 sea mediada por factores relacionados con la obesidad, tales como una mayor actividad de la aromatasa. Sin embargo, está claro que la concurrencia de la obesidad con DM2 parece ser un factor de riesgo mayor para HS que la presencia de cualquiera de estas entidades por sí sola ¹⁵. Esto implica que otros factores relacionados con DM2 per se (es decir, independiente de la obesidad) pueden estar involucrados. La literatura existente sugiere que los niveles de testosterona en plasma en hombres con diabetes tipo 2 se correlacionan con la resistencia a la insulina, el IMC, marcadores inflamatorios elevados tales como la proteína C reactiva y no por si mismo con la duración y el grado de hiperglucemia. En consonancia con esta observación es el hecho de que HS masculino es raro en diabetes mellitus tipo 1.¹ A pesar de estas observaciones, sin embargo, se requiere más

investigación para dilucidar un posible papel directo de la hiperglucemia en el desarrollo de HS masculino.

Los mecanismos patogénicos relacionados con la obesidad que pueden jugar un papel en el desarrollo del HS masculino en DM2 incluyen los efectos de la resistencia a la insulina en los distintos niveles, incluidos los efectos sobre las lipasas. La presencia de niveles bajos de testosterona en hombres es conocido por conducir a una reducción de la masa muscular y un aumento de la masa grasa visceral, resistencia a la insulina y el aumento de la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL), el principal regulador enzimático de captación de triglicéridos en la célula grasa (preferentemente de grasa visceral).¹⁶ El hipogonadismo induce incremento de LPL a nivel de tejido adiposo, promoviendo así el almacenamiento de triglicéridos. El hipogonadismo también inhibe la hormona lipasa sensible, lo que limita la beta oxidación que en última instancia aumenta el tejido adiposo. Esto a su vez resulta en un aumento en la formación de estradiol a través de una mayor actividad de la aromatasa en el tejido adiposo. Otros efectos de la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensatoria (características de DM2) incluyen la supresión de la síntesis de SHBG hepática, y la supresión de la unidad hipotálamo-hipófisis a través de efectos de mediadores inflamatorios que son conocidos por encontrarse aumentados en los estados resistentes a la insulina.

Un deterioro de señalización de la insulina dentro de las neuronas del hipotálamo en los estados resistentes a la insulina también puede desempeñar un papel en el desarrollo de HS. Esta hipótesis se basa en datos del receptor neuronal específico de insulina en ratones machos, en los cuales se observó una disminución del 60-90% en la concentración de LH en suero, y una liberación normal o supernormal de LH en respuesta a la estimulación de GnRH¹⁶. Estos resultados implican que la insulina actúa sobre las neuronas hipotálamicas para facilitar la liberación de GnRH y así promover la secreción de gonadotropina. Un mecanismo adicional que puede mediar un vínculo entre DM2 y el HS masculino es el papel de los mediadores inflamatorios tales como factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α) y la interleucina-1b (IL-1b), que se han demostrado para suprimir la GnRH hipotálamica y la secreción de LH in vitro ¹⁷. Moléculas tales como la proteína C reactiva (PCR) han demostrado exponer

concentraciones marcadamente crecientes en hombres con hipogonadismo con DM2 en comparación con los hombres que tienen diabetes tipo 2 y niveles normales de testosterona. Esta importante observación es consistente con la hipótesis de que los mediadores inflamatorios tales como la PCR pueden contribuir a la supresión del eje gonadal y el desarrollo del HS masculino en DM2, y la presencia de mediadores de inflamación también puede empeorar la resistencia a la insulina a través de la interferencia con las señales de la insulina. Los niveles de estos mediadores inflamatorios también se sabe que aumentan en la obesidad, proporcionando de ese modo una posible relación entre la obesidad, la diabetes tipo 2 y el HS masculino

3.4 EL ROL DE LA GLOBULINA FIJADORA DE HORMONAS SEXUALES (SHBG)

El papel de la SHBG en la patogénesis de HS masculino en DM2 no está claro, aunque las concentraciones de SHBG inferiores son altamente predictiva del desarrollo de la DM2, y las concentraciones de SHBG más altos parecen ser protectoras.¹⁸ La SHBG, producida por el hígado, se une a la testosterona con alta afinidad y es un importante regulador de la homeostasis de andrógenos en su papel como modulador de la entrega de andrógenos a los tejidos, las concentraciones periféricas de SHBG se correlacionan inversamente con el IMC y el grado de resistencia a la insulina. El vínculo entre la obesidad y la SHBG puede ser mediada a través de los efectos de la resistencia a la insulina inducida por la obesidad, lo que resulta en niveles elevados de insulina (hiperinsulinemia compensatoria) que, posteriormente, suprimen la producción hepática de SHBG. Una caída en la SHBG daría lugar a una disminución de la entrega de testosterona en los tejidos periféricos, y esto puede representar un mecanismo por el cual se desarrolla el hipogonadismo. Además la disminución de la SHBG también puede resultar en incremento de la disponibilidad de testosterona libre como sustrato para la aromatasa hacia la conversión a estradiol.

En resumen en el desarrollo de HS masculino en los DM2 es probable que implique mecanismos patogénicos, algunos distintos y algunos similares al HS inducido por obesidad, que ponen en relieve los estrechos vínculos en la obesidad, hipogonadismo secundario y diabetes mellitus 2.

3.5 HSAO Y TRANSTORNOS DEL SUEÑO

Los trastornos del sueño son cada vez más reconocidos como una faceta importante de las complejas interacciones entre la obesidad, la diabetes tipo 2 y SH masculino. En los hombres, el sueño se sabe que influyen en la función del eje HPT través de diversos mecanismos neuro-endocrinos¹⁹. Los niveles de testosterona también varían según la fase del sueño (a través de las variaciones de la secreción de LH). La AOS se caracteriza por el colapso repetitivo de la vía aérea faríngea durante el sueño, que conduce a la hipoxia y la fragmentación del sueño. Aunque hay una escasez de conocimientos sobre el impacto de los eventos de apnea nocturna en el sistema reproductivo, se conocen los cambios en la eficiencia del sueño y la arquitectura para afectar la función HPT. Los diferentes estudios no han mostrado un beneficio en la aplicación de la presión positiva continua de la vía aérea (CPAP) y los niveles de andrógenos y el patrón más común observado después del uso de CPAP es un aumento de la testosterona total y SHGB, pero no así en los niveles de testosterona libre¹⁹. Los niveles más bajos de testosterona asociados a la AOS en los hombres puede atribuirse a las diferencias en los patrones de sueño y la fragmentación del mismo. La AOS se sabe está asociado de forma independiente con la reducción de LH y testosterona en los hombres. En los pacientes con AOS fueron encontrados niveles más altos de leptina que en los controles no diabéticos y esto era independiente del IMC y la edad. Por lo tanto la leptina puede además mediar efectos de AOS en el desarrollo de HSAO.

3.6 INVESTIGACION DE LA DEFICIENCIA DE ANDROGENOS

Aunque las directrices de la Sociedad de Endocrinología sugieren medir niveles séricos de testosterona en todos los hombres con diabetes tipo 2, dada la alta prevalencia de deficiencia de andrógenos²⁸, no hay una sólida base de pruebas para apoyar la búsqueda de casos, en ausencia de síntomas. Sin embargo, la prevalencia de la disfunción eréctil es tan alta como 70% en los hombres con diabetes tipo 2 y la investigación sobre los síntomas sexuales a menudo se descuida durante las consultas de diabetes clínica. Al medir la testosterona, es importante tener en cuenta los factores que pueden resultar en la supresión transitoria de testosterona, incluyendo enfermedad aguda reversible y numerosas clases de medicamentos, incluyendo los analgésicos opioides y glucocorticoides.

En un metaanálisis reciente, se muestran que las estatinas pueden reducir la testosterona total en un promedio de 0,66 nmol / l en hombres. En los hombres eugonadales con DM2, la pioglitazona tiazolidinodiona ha demostrado reducir la testosterona total en un 1,1 nmol / l durante un período de seis meses ; aunque el efecto contrario fue observado en un pequeño estudio no controlado de rosiglitazona ²⁹. Otro pequeño estudio en hombres con diabetes tipo 2 demostró una reducción superior al 10% en el total de testosterona después de tres meses de tratamiento con metformina y una dieta baja en calorías, a pesar de los efectos beneficiosos sobre el peso. La testosterona se debe medir en la mañana, ya que está sujeta a variación diurna marcada, aunque esto es menos pronunciado en los hombres mayores.

Recientemente el reconocimiento de una influencia supresora de la glucosa en los niveles de testosterona (reducción del 25% después de la prueba de tolerancia oral a la glucosa) ha llevado a la sugerencia de que las muestras deben tomarse después de una noche de ayuno, En los casos límite (testosterona total 8-11 nmol / L), es aconsejable repetir la medición para confirmar la deficiencia de testosterona , la medición simultánea de albúmina y SHBG permite una estimación de la "testosterona libre", 60% de la testosterona en la circulación se encuentra unida a la globulina transportadora de hormonas sexuales, el 38% se une débilmente a la albúmina, y el resto no unido o "libre". Cuando la testosterona total es consistentemente inferior a 8 nmol / l, poca información adicional es proporcionada por la testosterona libre. En la práctica clínica, la testosterona libre se calcula generalmente usando el modelo desarrollado por Vermueulen (teniendo en cuenta SHBG, albúmina y los niveles totales de testosterona) en lugar de medir directamente, como la técnica de diálisis de equilibrio se considera excesivamente laboriosa para el uso rutinario y valores calculados demuestran acuerdo razonable con esta técnica. La evidencia actual no admite necesariamente la primacía de la testosterona libre sobre la testosterona total, aunque se observaron asociaciones más fuertes con síntomas sexuales en el "Estudio Europeo de envejecimiento masculino" al considerar la testosterona libre calculada, en comparación con la testosterona total ³⁰.

las implicaciones para realizar un amplio cribado de la deficiencia de testosterona en " la población en riesgo" no sólo plantea problemas con respecto a la

identificación de las personas que puedan beneficiarse de la terapia, además también plantea preguntas sobre el conjunto adecuado de las investigaciones a realizar con el fin de excluir patología pituitaria específica. En el primer caso, la medición simultánea de la LH y la FSH es obligatoria para excluir hipogonadismo primario (gonadotropinas elevadas) y la medición de la prolactina para la exclusión de la hiperprolactinemia. En el contexto de la diabetes, se recomienda la exclusión de la hemocromatosis por la medición de la ferritina o saturación de transferrina. La Sociedad de Endocrinología sugiere que las pruebas de función de la hipófisis anterior completas deben limitarse a aquellos hombres que presentan niveles de testosterona por debajo de 5.2 nmol / L. Del mismo modo, la resonancia magnética de la hipófisis en hombres con hipogonadismo asociado a diabetes es poco probable demostrar patología pituitaria, pero se encontraran lesiones incidentales clínicamente sin significado patológico entre 10 y 30 %. Las directrices de la Endocrine Society adoptan el mismo umbral para la consideración de las imágenes como para las pruebas de función pituitaria anterior: testosterona total < 5,2 nmol /L. Esta recomendación se basa principalmente en una serie de 164 hombres, donde la patología hipofisaria significativa se limita a los pacientes con niveles de testosterona total <3,6 nmol / L³¹

La riqueza de los estudios observacionales muestra que la deficiencia de testosterona se asocia con resistencia a la insulina y con un mayor riesgo de diabetes y el síndrome metabólico. En los párrafos previos se han expuesto los posibles mecanismos por los que puede existir una interrelación entre el hipogonadismo, obesidad y la diabetes. Sin embargo, se carece de pruebas de ensayos controlados aleatorios en nuestro medio para aclarar esta situación. Por lo que el propósito en este estudio es identificar la presencia de hipogonadismo como una asociación al diabético tipo 2 con Obesidad.

ANTECEDENTES

Dhindsa (2004). Estudio transversal en el que se investigo la prevalencia de hipogonadismo en la DM2 mediante la medición sérica de Testosterona total, testosterona libre, SHBG, LH, FSH y prolactina en 103 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, 33 % de los pacientes padecían hipogonadismo, LH y FSH fueron significativamente menores en el grupo de hipogonadismo en comparación con los pacientes con niveles normales de testosterona libre (TL) ($3,15 \pm 0,26$ vs. $3,91 \pm 0,24$ mUI / ml para LH y $4,25 \pm 0,45$ vs. $5,53 \pm 0,40$ mUI / ml para FSH; $P < 0,05$). Se concluye que el hipogonadismo hipogonadotrópico ocurre comúnmente en la diabetes tipo 2.²⁰

Miller Pharmd (2010). Estudio en hombres con hipogonadismo en quienes se analiza las concentraciones séricas de testosterona libre en 1849 hombres, de los cuales 1451 no eran diabéticos y 389 eran diabéticos; La prevalencia de las concentraciones séricas de testosterona libre subnormales en el grupo varones no diabéticos delgados, con sobrepeso y obesos fue del 26% (n= 275), 29% (n= 687), y 40% (n=489) respectivamente ($P < 0,001$) y mientras que en el grupo de varones diabéticos delgados, con sobrepeso y obesos fue 44% (n= 36), 44% (n=135), y 50% (n= 227)respectivamente, ($P < 0,46$ dentro del grupo y $P < 0,05$ en comparación con los hombres no diabéticos). La concentración media de testosterona libre fue negativa y significativo menor en hombres diabéticos que en los no diabéticos.($p < 0,001$)²¹

Dhindsa (2010) Investigación sobre las concentraciones totales de testosterona libre y total en pacientes jóvenes con diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2 (edades entre 18 y 35 años) , la media de concentración de testosterona total fue $22,89 \pm 1,23$ y $11,14 \pm 0,99$ nmol/l, respectivamente ($P < 0,001$). La media de concentración de testosterona libre de pacientes diabéticos tipo 1 y tipo 2 fue de $0,489 \pm 0,030$ y $0,296 \pm 0,022$ nmol/l, respectivamente ($P < 0,001$) concluyendo así que los pacientes diabéticos tipo 2 tienen significativamente más alta prevalencia de hipogonadismo comparado con pacientes diabéticos tipo 1.²²

Los resultados de la tercera encuesta nacional de salud y nutrición (Diabetes care 2007) Una muestra transversal de la población civil, no institucionalizada de los EE.UU, que incluyo 1413 hombres adultos en donde se determino testosterona libre y testosterona total , y se encontró que los hombres en el tercio más bajo de testosterona libre fue asociada 4 veces más propensos a padecer diabetes que los hombres en el tercio mas altos (odds ratio 4.12 [95% CI 1.25–13.55, de manera similar los en hombres en el tercio mas bajo se asocio a ser 4 veces mas propensos a tener diabetes que los hombres en el tercio mas alto.²³

Dheeraj hapor : (*Diabetes Care* 2007) Un estudio transversal de 355 hombres diabéticos tipo 2 mayores de 35 años en el que fue medido la testosterona biodisponible, globulina fijadora de hormonas sexuales, IMC, circunferencia abdominal y niveles de testosterona libre fueron calculados, un hipogonadismo manifiesto fue observado en un 17 % en hombres con testosterona total < 8mmol/l y 14 % con testosterona biodisponible <2.5nmol/L²⁴

Derby, Carol A (*Clinical Endocrinology* 2006): Estudio transversal de 942 hombres con medición sérica de testosterona total , SHBG, así como Regresión de medidas repetidas fue utilizado para describir la tendencia de las hormonas esteroides y SHBG en relación con el estado de la obesidad, se encontró que la obesidad se asocia con disminución de los niveles de testosterona total y libre, y de SHBG, los niveles de seguimiento fueron los más bajos entre los hombres que permanecieron obesos o que se convirtieron en obesos durante el seguimiento²⁵

Rashmi Tomar (*Diabetes care* 2006) Estudio realizado en 50 pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y 50 pacientes con diabetes tipo 2, se realizo la determinación sérica de testosterona total, testosterona libre, SHGB, LH, FSH, la concentración de testosterona total en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 fue significativamente más baja que en diabéticos tipo 1.²⁶

J. Hofstra¹, (2008). Estudio transversal de 160 hombres obesos, se estudio niveles de testosterona libre calculada, testosterona total con relación a su índice de masa corporal, se observo que los niveles de testosterona total y testosterona

libre fueron inversamente proporcionales al índice de masa corporal (-0.48, $p < 0.001$). Testosterona total fue inferior a la normal en 57,7%, y la testosterona libre en el 35,6% de los sujetos. El grupo de hombres con hipogonadismo hipogonadotropo eran más obesos, tenían niveles más altos de HbA1c y tenía un mayor riesgo para la enfermedad cardiovascular ²⁷

Fernanda Isibasi (2010) Estudio con el objetivo de determinar el estado androgénico clínico y bioquímico de los pacientes con diabetes mellitus del CMN «20 de Noviembre», 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. 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. ³⁴

Lizet Castelo Elías-Calles (2013) Estudio en que el objetivo fue determinar la frecuencia de hipogonadismo de inicio tardío en adultos varones con diabetes mellitus tipo 2 y disfunción sexual eréctil, se revisaron 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. No se encuentro asociación entre el hipogonadismo y la severidad de la disfunción sexual eréctil ³⁵

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El hipogonadismo es una entidad que ha sido descrita en diferentes investigaciones asociada con la Obesidad y ésta con la presencia de Diabetes mellitus tipo 2, en su gran mayoría de pacientes con Diabetes mellitus tipo 2 no se considera la presencia de Hipogonadismo y más aún cuando se encuentra con Obesidad, e incluso las instituciones de Salud no consideran como rutina la investigación de esta enfermedad en el diabético con Obesidad, ni el 1er nivel de atención se ha preocupado por tratar de investigar de manera rutinaria la presencia de hipogonadismo en sus pacientes con sospecha del mismo, a pesar de la literatura que lo asocia, y teniendo en cuenta que el hipogonadismo masculino en si se asocia con comorbilidades importantes, sin embargo en la población mexicana no hay estudios suficientes para considerarlo así, por lo que surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Está asociado el Hipogonadismo a diabetes mellitus 2 con obesidad?

JUSTIFICACION

La Obesidad es un problema mundial que asociado a la Diabetes mellitus tipo 2 es de las enfermedades crónico degenerativas más frecuentes en México además muchos de estos pacientes que la padecen presentan hipogonadismo que es una condición que genera obesidad y no se puede aislar del Diabético tipo 2 obeso; por ello en nuestro hospital surge la necesidad de conocer esta asociación y sobre todo tomar medidas preventivas para disminuir la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2; sin embargo la dificultad en ocasiones surge ante la falta de recursos para detectar el hipogonadismo y por lo tanto dificulta así identificarla, sin embargo el conocer una lista de estos resultados de laboratorio en pacientes diabéticos tipo 2 con y sin obesidad puede contribuir a poner en claro esta asociación, por lo que el propósito de este estudio es identificar el Hipogonadismo asociado a diabetes mellitus tipo 2 con obesidad

OBJETIVO

Objetivo general:

Determinar la asociación de hipogonadismo en el paciente con diabetes mellitus tipo 2 con obesidad en el Hospital Regional ISSSTE Veracruz.

Específicos:

Identificar hipogonadismo en el diabético tipo 2 con Obesidad

Identificar hipogonadismo en el diabético tipo 2 sin Obesidad

Aplicar el test de ADAM para hipogonadismo en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con y sin obesidad

HIPOTESIS

HIPOTESIS ALTERNA:

El hipogonadismo se encuentra asociado a diabéticos tipo 2 con obesidad

HIPOTESIS NULA:

El hipogonadismo no se encuentra asociado a diabéticos tipo 2 con obesidad

METODOLOGIA

Descripción del estudio.

Por medio de un diseño de casos y controles, prospectivo, transversal, se realizó el estudio en el periodo de Octubre del 2014 a Febrero 2015 en el Hospital Regional del ISSSTE de Veracruz, previa autorización del Comité de Investigación local, se revisaba el censo diario de pacientes el servicio de Medicina Interna y se seleccionaron pacientes que cumplieran criterios de inclusión y se formaron dos grupos: el Grupo 1 formado por 30 pacientes diabéticos tipo 2 obesos y el Grupo formado por 30 pacientes diabéticos tipo 2 con peso normal o bajo; Se reviso su expediente y una vez aceptado y firmado el consentimiento informado de cada paciente, se realizó un registro del tiempo de evolución de la diabetes y de antecedentes tales como hipertensión, y fármacos empleados. Se obtuvieron medidas antropométricas para el cálculo del IMC y .a todos los pacientes se les aplico cuestionario ADAM (Androgen Deficiency in the Aging Male) y se obtuvieron muestras de sangre en ayuno para la determinación de testosterona total (TT), glucosa, HbA1c, colesterol 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.(Anexo No 2) Los niveles de TT se clasificaron en bajos cuando se encontraron por debajo de 2.0 ngL/mL (8 nmol/L) Se realizó diagnóstico de hipogonadismo cuando se asocia niveles bajos de TT o con un cuadro clínico de hipogonadismo (cuestionario ADAM positivo). (Anexo). Mediante muestra y muestreo no probabilístico; se efectuó análisis descriptivo con medias y desviación estándar para variables numéricas; para variables categóricas mediante proporciones. Análisis inferencial con Chi cuadrada y T de Student para comparación de promedios con significancia de $p < 0.05$

Tipo de diseño. De casos y controles, prospectivo, transversal

Universo de trabajo. Se realizará en pacientes del servicio de Medicina Interna del Hospital Regional ISSSTE Veracruz.

Población de estudio. Pacientes diabéticos con y sin obesidad.

Definición de la población de estudio: Pacientes diabéticos tipo 2 que ingresaron al área de hospitalización del servicio de medicina interna del Hospital Regional ISSSTE Veracruz

Criterios para delimitar la población:

- **Criterios de inclusión:**

Diabéticos tipo 2 mayores de 30 años con obesidad y sin obesidad

Exámenes de laboratorio completos

Derechohabiente del ISSSTE

- **Criterios de exclusión.**

Hipogonadismo secundario conocido por una causa distinta a diabetes mellitus tipo2 u obesidad

Diabético con complicación terminal

Pacientes que se encuentren bajo tratamiento con esteroides

Pacientes en tratamiento con bloqueo androgénico

Pacientes con cualquier enfermedad oncológica

- **Criterios de eliminación.**

Exámenes de laboratorio incompletos

El paciente decide no participar en el estudio a pesar de haber firmado el consentimiento informado

OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

Dependiente	Definición conceptual	Definición operacional	Indicador	Escala de medición
Hipogonadismo	conjunto de los signos funcionales y psíquicos relacionados con una carencia de andrógenos testiculares.	Clínico Positivo al Cuestionario Adams de St. Louis	Con hipogonadismo	Nominal
		Bioquímico: Cifras de testosterona libre por debajo de <math><2.0 \text{ ng/mL}</math> /8 nmol/L	Sin hipogonadismo	

Independiente	Definición conceptual	Definición operacional	Indicador	Escala de medición
Diabetes mellitus tipo 2 Con Obesidad	Trastornos metabólicos caracterizados por la hiperglucemia resultante de los defectos de la secreción o la acción de la insulina o ambas en pacientes con $\text{IMC} > 30 \text{ Kg/m}^2$	Glicemia en ayuna en más de una ocasión mayor a 126 mg/dl en pacientes con IMC Kg/m^2	Con diabetes tipo 2 obeso Sin diabetes tipo 2 no obeso	Nominal

Covariables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Indicador	Escala de medición
Edad	Tiempo que una persona ha vivido en años desde que nació a la fecha.	Aplicación de entrevista directa	De 30 años en adelante	Razón
Evolución de la enfermedad	Es el tiempo desde que sabe inicia el padecimiento a la fecha	Años o meses de la enfermedad	De un año en adelante	Razón
Última glicemia	Glicemia en ayunas del paciente entrevistado	Resultado de la última cifra de glicemia anotada en el expediente	Según cifra de glucosa en sangre en ayunas	Razón
Índice de Masa Corporal	Es una medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo	Se realizara por el Método: $\text{I.M.C} = \frac{\text{Peso (kg)}}{\text{Talla(m)}^2}$ IMC por encima del percentil 85, y obesidad, un IMC por encima del percentil 95	Normopeso: 18.5-24.9 Sobrepeso: 25-29,9 grado I: 25-26,9; Grado II-Preobesidad: 27-29,9) Obesidad tipo I: 30-34,9 Obesidad tipo II: 35-39,9 Obesidad tipo III (mórbida): 40-49,9	Razón
Comorbilidades	La presencia de uno o más o enfermedades además de la enfermedad o trastorno primario.	Patología que acompaña al paciente diabético tipo 2	Hipertensión Arterial. Obesidad. Dislipidemias Otras	Nominal.

ASPECTOS ETICOS.

Apegándose a principios para la investigación en seres humanos establecidos en la declaración de Helsinki, el estudio se realizara bajo los criterios éticos universales, respetando siempre la integridad y salud del paciente así como su decisión previamente informado sobre las intenciones de realizar dicho estudio y nunca se expondrá la integridad del mismo.

Cumplirá con la Ley General de Helsinki, con sus modificaciones del 2008, en base a los artículos: 15, 20, 33, y con el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud. En su artículos 3ro, en todas sus fracciones, el artículo 14 en su fracción I, VI, VII y VIII; al artículo 16, y al artículo 17 en su fracción I mencionando que se investigará sin riesgo alguno. Y considerando Investigación sin riesgo: que son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta. Contemplado en los artículos 20, 21 y 22 sobre consentimiento informado el cual no es necesario para este estudio.

RECURSOS

Recursos Humanos:

- Asesor
- Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con obesidad y sin obesidad
- Residente de Medicina Interna

Recursos Físicos:

- Hospital Regional General ISSSTE Veracruz
- Laboratorio clínico

Recursos Materiales:

- Hojas de captación de datos.
- Resultados de exámenes de laboratorio
- Cuestionario de La Universidad de Saint Louis para deficiencia de andrógenos en el envejecimiento masculino (ADAM)
- Expedientes clínicos.
- Lap top

RESULTADOS

El total de la población estudiada fue un total de 60 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 de los cuales 30 diabéticos sin obesidad y 30 pacientes diabéticos con obesidad:

Características de la población

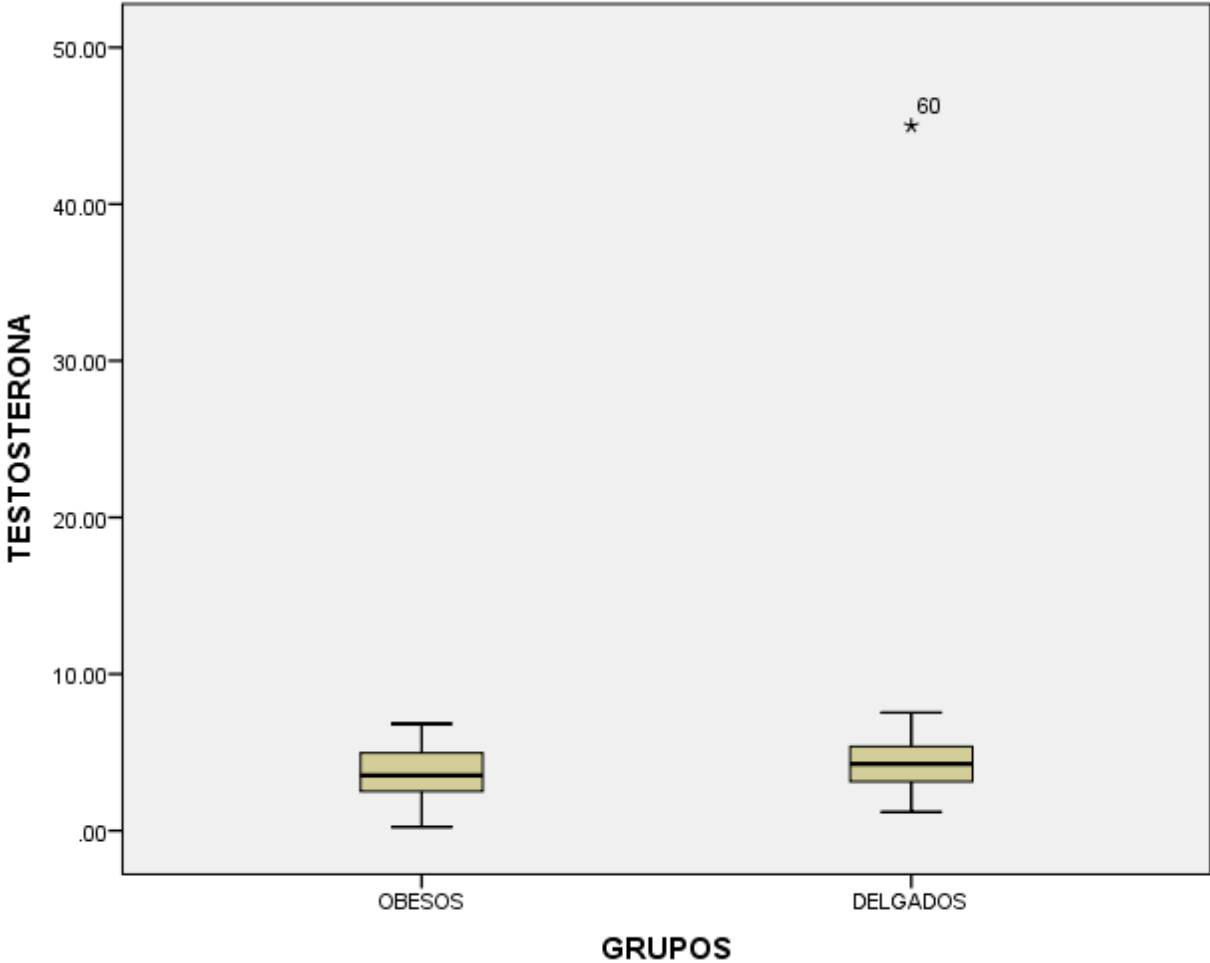
CUADRO 1

CARACTERISTICAS	DIABETICOS OBESOS n= 30	DIABETICOS NO OBESOS n= 30
Edad en años	51 ± 13	55 ± 13
Glicemia	135 ± 46	105 ± 38
Hb1AC	7 ± 1	9 ± 15
IMC	29 ± 1	23 ± 2
Evolución en años de DM2	9 ± 5	8 ± 4
Colesterol	186 ± 45	183 ± 36
Triglicéridos	185 ± 73	192 ± 126
Tensión arterial sistólica	132 ± 13	127 ± 14 mmHg
Tensión arterial diastólica	85 ± 8	78 ± 10 mmHg
Testosterona	3.5±1.8	4.1±1.5

Fuente: Hoja de recolección de datos de pacientes de Medicina Interna del ISSSTE de Veracruz

Cuadro 1. Características de los promedios de diabéticos con y sin obesidad.

Figura 4 RELACION DE CONCENTRACIONES DE TESTOSTERONA SEGÚN PACIENTES CON DM2 DELGADOS Y OBESOS. HR ISSSTE VERACRUZ 2014

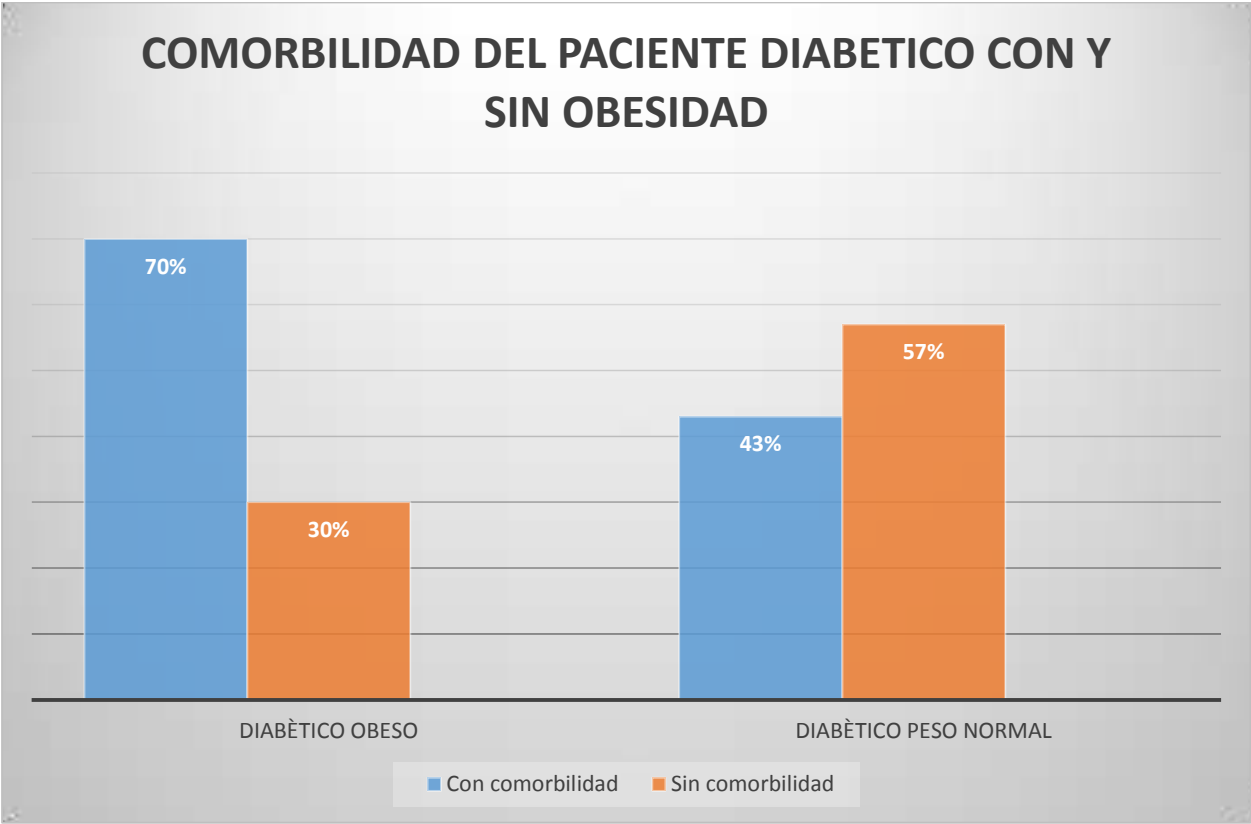


Fuente: Hoja de recolección de datos de pacientes de Medicina Interna del ISSSTE de Veracruz

p<0.173

Figura 4. Se observa que el promedio de testosterona en diabéticos obesos fue de 3.5 ng/mL (12.1nmol/L) (IC 95% 2.8-4.1) y de no obesos 4.1(14.22nmol/L) (IC 95% 2.6-8.3)

FIGURA 5 PORCENTAJE DE COMORBILIDAD SEGÚN PACIENTES CON DM2 CON Y SIN OBESIDAD. HOSPITAL REGIONAL ISSSTE VERACRUZ 2014



Fuente: Hoja de recolección de datos de pacientes de Medicina Interna del ISSSTE de Veracruz

Grafica 1. Se muestra la comorbilidad del 70% (21) en el diabético con obesidad.

FIGURA 6 PORCENTAJE DE HIPOGONADISMO SEGÚN PACIENTE DM2 CON Y SIN OBESIDAD. HOSPITAL REGIONAL ISSSTE VERACRUZ 2014



Fuente: Hoja de recolección de datos de pacientes de Medicina Interna del Hospital Regional ISSSTE Veracruz

p<0.197. OR 2.3 (IC 95% 0.62-8.9)

Grafica 2. Se muestra la presencia de hipogonadismo en el del 27% en el diabético con obesidad.

DISCUSION

Numerosos estudios han demostrado la relación del hipogonadismo con la diabetes mellitus tipo 2 como en estudio realizado por Dhindsa (2004)²⁰. Estudio transversal en el que se investigo la prevalencia de hipogonadismo en la DM2 en 103 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, 33 % de los pacientes padecían hipogonadismo

Sin embargo no se había encontrado algún estudio de casos y controles como en el presente estudio, con el fin de asociar el riesgo de padecer hipogonadismo en el diabético tipo2 con obesidad y sin obesidad,

Hofstra (2008)²⁷; Estudio transversal de 160 obesos hombres, el IMC > 30 kg /m² donde encontró alteraciones de testosterona total hasta en el 57.7% de aquellos con índice de masa corporal del 30 kg/m². En este trabajo el hipogonadismo se observo en 13% de los diabéticos no obesos y un 27 % en la población con obesidad por lo que los resultados de ambos estudios son similares; En contraparte a dichos resultados los reportados por Chen-Hsun Hoque (2013)³⁴ estudio que incluyó a 1.306 hombres cuyas cifras de testosterona total y globulina fijadora de hormonas sexuales fueron medidas y la diabetes no se asoció con un mayor riesgo de alteraciones en las concentraciones de testosterona libre.

Por otro lado en los derecho habientes del Hospital Regional ISSSTE Veracruz se encontró que hasta el 70% de la población con obesidad presenta además alteraciones acompañantes como es mal control de la presión arterial y dislipidemia en relación al 43% de la población sin obesidad, aunque estas variables no se observado en ningún estudio que alteren las cifras de testosterona total.

La concentración de testosterona que marco la presencia de hipogonadismo en los diabéticos en este estudio se presentó en 27% de los diabéticos obesos y en 13% de los diabéticos sin problemas de peso; pero sin hallarse diferencias significativas sin embargo con OR 2.3 (IC 95% 0.62-8.9) similares al estudio de Miller, M.G (2010)²¹ quien realizo un estudio donde encontró que el 40% de los hombres no diabéticos obesos y 50% de los hombres diabéticos obesos de edades comprendidas en promedio de 45 años tienen concentraciones de testosterona libre subnormales. (31).

Por la importancia de esta tendencia al incrementarse los riesgos, es necesario continuar con esta línea de estudio ampliando más la muestra y que a todo paciente diabético con obesidad o sin obesidad se debería investigar hipogonadismo ya que la literatura menciona las importantes implicaciones de su asociación con eventos isquémicos cardiacos, salud mineral ósea, salud sexual así como alteraciones del sueño.

La obesidad se observó como factor de riesgo para el hipogonadismo, pero sin significancia estadística, lo que probablemente pudo deberse a la pequeño tamaño de la muestra, debido a la falta de insumos y reactivos para laboratorio del Hospital Regional ISSSTE Veracruz y no por falta de población.

Durante el desarrollo del estudio se encontró diferencias en las unidades de reporte de testosterona total (ng/ml) que es distinta a la utilizada en la literatura mundial (nmol/L) por lo que se recomienda la utilización de la misma escala de medición por parte del laboratorio del hospital.

Derivado de las observaciones de este estudio, surgen otras preguntas de investigación como por ejemplo:

¿Este grupo de pacientes se podrá beneficiar de la terapia de sustitución con testosterona?

¿La reducción de peso mejorará las cifras de testosterona o incluso podría resolverse el hipogonadismo.?

CONCLUSION

La enfermedad de la diabetes mellitus tipo 2 incrementa el riesgo de desarrollar hipogonadismo y en el presente estudio se encontró que dicha asociación entre el paciente diabético tipo 2 obeso e hipogonadismo, incrementa 2 veces el riesgo de hipogonadismo respecto al ser diabético tipo 2 sin obesidad, ya que se encontró que el 27% en la población con obesidad y 13% en la población sin obesidad presenta hipogonadismo sin que se haya diagnosticado.

Por otra parte para un adecuado diagnóstico de hipogonadismo secundario a diabetes mellitus tipo 2 es fundamental la aplicación del criterio bioquímico acompañado del criterio clínico (Test de Adam) .

Como parte del protocolo de atención del diabético tipo 2 debería incluirse la realización de los criterios diagnóstico para la detección de hipogonadismo secundario en este grupo de pacientes por su impacto en la salud mineral ósea, sexual, cardiovascular e incluso vascular cerebral.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dandona, P. & Dhindsa, S. (2011) Update: hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes and obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96, 2643–2651.
2. Yeap, B.B., Hyde, Z., Almeida, O.P. et al. (2009) Lower testosterone levels predict incident stroke and transient ischemic attack in older men. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 94, 2353–2359
3. Male hypogonadism. Part II: etiology, pathophysiology, and diagnosis. *International Journal of Impotence Research*, 18, 223–228
4. Wu, FC., Tajar, A., Beynon, J.M. et al. (2010) Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *The New England Journal of Medicine*, 363, 123–135..
5. Jungwirth, A., Giwercman, A., Tournaye, H. et al. (2012) European association of urology guidelines on male infertility: the 2012 update. *European Urology*, 62, 324–332.
6. Kapoor, D., Aldred, H., Clark, S. et al. (2007) Clinical and biochemical assessment of hypogonadism in men with type 2 diabetes: correlations with bioavailable testosterone and visceral adiposity. *Diabetes Care*, 30, 911–917.
7. Jungwirth, A., Giwercman, A., Tournaye, H. et al. (2012) European association of urology guidelines on male infertility: the 2012 update. *European Urology*, 62, 324–332.
8. Mammi, C., Calanchini, M., Antelmi, A. et al. (2012) Androgens and adipose tissue in males: a complex and reciprocal interplay. *International Journal of Endocrinology*, 2012, 789653.
9. Saad, F. & Gooren, L.J. (2011) The role of testosterone in the etiology and treatment of obesity, the metabolic syndrome, and diabetes mellitus type 2. *Journal of Obesity* 2011,
10. Cohen, P.G. (1999) The hypogonadal-obesity cycle: role of aromatase in modulating the testosterone-estradiol shunt—a major factor in the genesis of morbid obesity. *Medical Hypotheses*, 52, 49–51.
11. Isidori, A.M., Caprio, M., Strollo, F. et al. (1999) Leptin and androgens in male obesity: evidence for leptin contribution to reduced androgen levels. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 84, 3673–3680.
12. Hammoud, A.O., Carrell, D.T., Gibson, M. et al. (2012) Updates on the relation of weight excess and reproductive function in men: sleep apnea as a new area of interest. *Asian Journal of Andrology*, 14, 77–81.

13. George, J.T., Millar, R.P. & Anderson, R.A. (2010) Hypothesis: kisspeptin mediates male hypogonadism in obesity and type 2 diabetes. *Neuroendocrinology*, 91, 302–307
14. Grossmann, M., Thomas, M.C., Panagiotopoulos, S. et al. (2008) Low testosterone levels are common and associated with insulin resistance in men with diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 93, 1834–1840.
15. Isidori, A.M., Giannetta, E., Greco, E.A. et al. (2005) Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. *Clinical Endocrinology*, 63, 280–293.
16. Bruning, J.C., Gautam, D., Burks, D.J. et al. (2000) Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science*, 289, 2122–2125.
17. Russell, S.H., Small, C.J., Stanley, S.A. et al. (2001) The in vitro role of tumour necrosis factor-alpha and interleukin-6 in the hypothalamic-pituitary gonadal axis. *Journal of Neuroendocrinology*, 13, 296–301.
18. Ding, E.L., Song, Y., Manson, J.E. et al. (2009) Sex hormonebinding globulin and risk of type 2 diabetes in women and men. *The New England Journal of Medicine*, 361, 1152–1163.
19. Hammoud, A.O., Carrell, D.T., Gibson, M. et al. (2012) Updates on the relation of weight excess and reproductive function in men: sleep apnea as a new area of interest. *Asian Journal of Andrology*, 14, 77–81.
20. Dhindsa, S., Prabhakar, S., Sethi, M. et al. (2004) Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89, 5462–5468.
21. Miller, M.G., McWhirter, C.L. et al. (2010) Testosterone concentrations in diabetic and nondiabetic obese men. *Diabetes Care*, 33, 1186–1192
22. Chandel, A., Dhindsa, S., Topiwala, S. et al. (2008) Testosterone concentration in young patients with diabetes. *Diabetes Care*, 31, 2013–2017
23. Selvin E, Feinleib M, Zhang L, Rohrmann S, Rifai N, Nelson WG, Dobs A, Basaria S, Golden SH, Platz EA. *Diabetes Care*. 2007 Feb;30(2):234-8. Erratum in: *Diabetes Care*. 2007 Jun;30(6):1683
24. Kapoor D, Aldred H, Clark S, Channer KS, Jones TH. Clinical and biochemical assessment of hypogonadism in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(4):911–7.

25. Derby CA, Zilber S, Brambilla D, Morales KH, McKinlay JB. Body mass index, waist circumference and waist to hip ratio and change in sex steroid hormones: the Massachusetts male ageing study. *Clin Endocrinol* 2006;65
26. Tomar R¹, Dhindsa S, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R, Dandona P. Contrasting testosterone concentrations in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006 May;29(5):1120-2
27. Hofstra, J., Loves, S., van Wageningen, B. et al. (2008) High prevalence of hypogonadotropic hypogonadism in men referred for obesity treatment. *The Netherlands Journal of Medicine*, 66,
28. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(6):2536–59.
29. Kapoor D, Channer KS, Jones TH. Rosiglitazone increases bioactive testosterone and reduces waist circumference in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 2008;5(2):135–7.
30. Wu FC, Tajar A, Beynon JM, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med* 2010;363(2):123–35
31. Citron JT, Ettinger B, Rubinoff H, Ettinger VM, Minkoff J, Hom F, et al. Prevalence of –pituitary imaging abnormalities in impotent men with secondary hypogonadism. *J Urol* 1996;155(2):529–33.
32. Cordero Et Al. Neuropatía Diabética Periférica Y Microalbuminuria En Pacientes Dm2 Asintomáticos Coronarios Con Seguimiento Mediante Perfusión Miocárdica *Rev. Chil. Endocrinol. Diabetes*. 2012; 5: S 45 - S
33. Ho CH¹, Yu HJ, Wang CY, Jaw FS, Hsieh JT, Liao WC, Pu YS, Liu SP. Prediabetes is associated with an increased risk of testosterone deficiency, independent of obesity and metabolic syndrome.
34. Luisa Fernanda Isibasi-Carrillo,* Emmanuel Rivera-López,* Alma Vergara-López,* Miguel Ángel Guillén-González *Revista de Endocrinología y Nutrición* Vol. 18, No. 3 • Julio-Septiembre 2010pp 141-145
35. Lizet Castelo Elías-Calles,* Jorge Luis Calero Ricardo,* Manuel Emiliano Licea Puig* Hipogonadismo de inicio tardío en pacientes con diabetes mellitus y disfunción sexual Instituto Nacional de Endocrinología (INEN). Centro de Atención al Diabético (CAD). La Habana. Cuba 2013

ANEXOS

Anexo No 1

Hoja de recolección de datos

EDAD	GLICEMIA	HB1AC	IMC	EVOLUCION AÑOS	TESTOST	TEST DE ADAM	HIPOG	COMORBILIDAD	COL	TGC	TA

ANEXO No 2



Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado
HOSPITAL ALTA ESPECIALIDAD ISSSTE VERACRUZ

Nombre:

Edad:

Peso:

Talla:

IMC:

Cintura:

TA:

CUESTIONARIO ADAM

1. ¿Usted tiene disminución en su libido (deseo sexual)?
2. ¿Usted tiene falta de energía?
3. ¿Usted tiene disminución en fuerza y/o resistencia?
4. ¿Usted ha perdido altura?
5. ¿Usted ha notado disminución en su "placer por la vida"?
6. ¿Está usted triste o de mal humor?
7. ¿Sus erecciones son menos potentes?
8. ¿Usted ha notado una deterioración reciente en su habilidad para jugar deportes?
9. ¿Usted se duerme después de la cena?
10. ¿Habido una deterioración reciente en su desempeño laboral?

positiva si se responde un SI en las preguntas 1 ó 7 y tres SI en cualquiera de las otras