



Revisión

Hipogonadismo, disfunción eréctil y disfunción endotelial en varones con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Oscar Moreno-Pérez^a, Antonio Miguel Picó Alfonso^a y Joaquín Portilla^{b,*}

^a Sección de Endocrinología y Nutrición, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

^b Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 16 de junio de 2008

Aceptado el 9 de julio de 2008

On-line el 14 de febrero de 2009

Palabras clave:

Disfunción eréctil
Infección por el VIH
Disfunción endotelial
Hipogonadismo

RESUMEN

El hipogonadismo es una alteración endocrina frecuente en varones con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), y conlleva reducción de la funcionalidad y la cantidad de masa muscular, pérdida de masa ósea, disfunción eréctil y depresión. El efecto combinado de hipogonadismo, lipodistrofia y alteraciones en la síntesis de adipocitocinas favorece la aparición de resistencia insulínica, alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado, disfunción endotelial y arteriosclerosis. La clínica del hipogonadismo es inespecífica y los cuestionarios de cribado no son útiles para su diagnóstico. La determinación de testosterona libre calculada (Tlc) es la prueba de elección para detectar hipogonadismo en varones infectados por el VIH y dada sus implicaciones clínicas debería determinarse de forma periódica en estos pacientes. El tratamiento hormonal sustitutivo debe ofrecerse sólo a pacientes con valores de Tlc por debajo de la normalidad y una vez descartadas causas reversibles.

© 2008 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Hypogonadism, erectile dysfunction and endothelial dysfunction among HIV-infected men

ABSTRACT

HIV-associated hypogonadism is known to be a prevalent endocrine disorder, with a multifactorial etiology. Low testosterone levels are associated with decreased muscle mass, exercise capacity loss, erectile dysfunction, cognitive impairment, depression and decreased quality of life. In the same way, hypogonadism in HIV-infected men is associated with decreased muscle mass quantity and function, changes in corporal fat mass distribution and quantity, secretion of adipocytokines and endothelial dysfunction. This combined effect renders the entire body less sensitive to insulin, promoting development of atherosclerosis and glucose metabolism disorders. The clinical presentation is non-specific and hypogonadism screening scales are not useful in this population. Diagnostic procedures must include determination of free testosterone (FTc) in any HIV-infected men at the time of first HIV diagnosis and periodically, because of the clinical implications and the absence of specific predictive disease factors. Substitutive hormonal treatment must be offered only for HIV-infected men with FTc under reference levels and when reversible causes have been ruled out. Metabolic impact of hypogonadism suggests the incorporation of low testosterone levels to the list of cardiovascular risk factor in HIV-infected men.

© 2008 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

El hipogonadismo relacionado con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es una alteración endocrina frecuente en varones infectados^{1,2}. La prevalencia del hipogonadismo en la era pre-TARGA (tratamiento antirretroviral de gran actividad) oscilaba en el 30–50% en varones con caquexia y sida. En la actualidad, el 17–25% de los varones que reciben TARGA presentan hipogonadismo^{1–3}. Entre los varones mayores de 49 años con infección por el VIH más del 50% tienen

hipogonadismo⁴. Estas tasas de disfunción gonadal son mayores que las comunicadas en población adulta sana, que se estima aproximadamente en un 6% de los varones de 40–69 años según datos del Massachusetts Male Aging Study⁵.

El hipogonadismo en varones se define como un síndrome clínico caracterizado por la incapacidad de los testículos para producir cantidades fisiológicas de testosterona (deficiencia androgénica) y un número normal de espermatozoides, debido a una interrupción en uno o más niveles del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal (HHG)⁶. Tanto el hipogonadismo primario (HP), por fallo testicular, como el secundario (HS), por fallo hipotálamo-hipofisario, se han relacionado con la infección por el

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: portilla_joa@gva.es (J. Portilla).

VIH, que puede manifestarse de forma conjunta en estos pacientes. La disfunción gonadal conlleva reducción de la masa muscular y la capacidad funcional, pérdida de masa ósea, anemia, trastornos cognitivos, depresión y pérdida de calidad de vida^{3,7}. El hipogonadismo puede contribuir a la disfunción eréctil (DE) en los pacientes con infección por el VIH⁸. La importancia de la DE no sólo se observa en su repercusión en la calidad de vida y el bienestar psicosocial del paciente, sino también porque es una manifestación precoz de disfunción endotelial y anomalías del flujo vascular⁹. Por lo tanto, la DE en población con infección por VIH podría considerarse un marcador precoz de cardiopatía isquémica.

Los esteroides sexuales están implicados en la regulación de un gran número de procesos fisiológicos, como distensión arterial, función endotelial, metabolismo de las lipoproteínas, homeostasis insulínica, composición corporal y distribución de la grasa corporal^{10,11}. Estos hallazgos, junto con estudios epidemiológicos recientes, apuntan a la inclusión de las concentraciones bajas de testosterona sérica en la lista de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) en la población general¹².

Por tanto, el diagnóstico precoz de hipogonadismo en varones con infección por el VIH es fundamental por su impacto en la calidad de vida del paciente, así como por las repercusiones en su futura salud cardiovascular.

Patogenia del hipogonadismo en pacientes con infección por el VIH

Se han propuesto varios mecanismos como causantes del hipogonadismo en pacientes con infección por el VIH, aunque en la mayoría de los casos su etiología es multifactorial, que puede atribuirse a enfermedades sistémicas, infecciones oportunistas, desnutrición, pérdida ponderal, caquexia y secreción de citocinas en relación con la infección por el VIH^{7,13}.

El HP está causado usualmente por un deterioro en la función de las células de Leydig mediado por citocinas, infecciones oportunistas y neoplasias testiculares. Hay evidencias de que el exceso de citocinas condiciona un descenso de la esteroidogénesis testicular. El factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) disminuye la enzima de escisión de la cadena lateral del colesterol (desmolasa; CYP11A1), mientras que la interleucina 1 (IL-1) inhibe la unión de lutropina (LH) a sus receptores en las células de Leydig¹⁴. Histológicamente, los testes de los pacientes con sida pueden mostrar azospermia, fibrosis intersticial, engrosamiento de la membrana basal de los túbulos seminíferos y hialinización tubular^{15,16}. Se ha descrito la invasión de los testes por *Mycobacterium avium intracellulare*, *Toxoplasma gondii* o citomegalovirus en el 39% de los pacientes con enfermedad diseminada. Aproximadamente el 25% de los pacientes que presentan neoplasias secundarias asociadas a sida muestran afectación testicular en los estudios post mórtem o atrofia por la quimioterapia^{16,17}.

El HS es más frecuente en pacientes con infección por el VIH. Pese a su alta incidencia, su etiología no está totalmente aclarada. La desnutrición y las enfermedades oportunistas en pacientes con infección por el VIH en estadios avanzados pueden causar una pérdida ponderal importante e inhibir la secreción pulsátil de gonadotropinas, condicionando el hipogonadismo¹⁸. El empleo de ciertos fármacos en el tratamiento de la infección por el VIH se ha relacionado con HS y HP. Los medicamentos antipsicóticos como las fenotiazinas pueden incrementar la prolactina; el ketoconazol inhibe la producción gonadal de esteroides, condicionando unas bajas concentraciones de testosterona, oligozoospermia y ginecomastia¹⁹; el acetato de megestrol, los glucocorticoides y esteroides anabolizantes reducen la secreción de gonadotropinas^{20,21}. El consumo crónico de alcohol, opioides y cannabinoides (marihuana) también conlleva un descenso en la producción de testosterona²². Se ha descrito la destrucción hipofisaria o hipotalámica directa por

infecciones oportunistas (por ejemplo, toxoplasmosis, citomegalovirus), neoplasias asociadas al VIH (sarcoma de Kaposi o linfoma) o tumores hipofisarios primarios no relacionados con la enfermedad. En un estudio reciente en varones con infección por el VIH en estadios precoces (el 79% en estadio clínico A), se observó que la edad y el índice de masa corporal (IMC) eran los únicos predictores de hipogonadismo, sin relación con el estadio clínico, el recuento de linfocitos CD4+/ μ l, la carga viral plasmática (CVP) del VIH o el tratamiento antirretroviral (TAR) actual¹.

La relación entre edad e hipogonadismo es bien conocida en la población general. La producción de testosterona disminuyen un 1% por año, con una prevalencia de hipogonadismo del 22% en mayores de 70 años^{5,23}. De acuerdo con el Massachusetts Male Aging Study⁵, este descenso se acompaña de un incremento en torno al 1,2% anual de la globulina de unión a las hormonas sexuales (SHBG). La importancia de esta elevación asociada a la edad reside en que la mayoría de la testosterona circulante está unida a SHBG o albúmina, de modo que la testosterona total (suma de la testosterona libre y la ligada a estas proteínas) disminuye con la edad en menor grado de lo que reflejan las concentraciones de testosterona libre (TL) y testosterona biodisponible (TB; suma de TL y la unida a albúmina, que es fácilmente disociable). La TL y la TB son los únicos parámetros que claramente reflejan el estado androgénico del paciente²⁴. El aumento de la SHBG con la edad parece estar acelerado en varones con infección por el VIH, con un incremento mayor del 50% en las concentraciones de SHBG para su edad^{25,26}. Respecto al IMC, estudios recientes en varones sin infección por el VIH han mostrado que la obesidad centrípeta, la concentración de tejido adiposo visceral (TAV) y el síndrome metabólico conllevan hipogonadismo. La reducción ponderal en estos pacientes conlleva un incremento en las concentraciones de testosterona²⁷⁻²⁹.

Pese a estas evidencias, muchos varones jóvenes desarrollan hipogonadismo sin ninguno de los factores de riesgo descritos, esto indica que otros mecanismos están participando en el proceso. La propia infección por el VIH podría tener un papel directo o indirecto mediado por citocinas. Las citocinas plasmáticas (IL-1, IL-6, TNF α) pueden afectar al eje HHG en todos sus niveles, interfiriendo en la secreción de gonadoliberinas (Gn-RH), de las gonadotropinas FSH/LH o en su acción periférica y condicionando un descenso en la síntesis gonadal de testosterona^{14,30}. En cuanto al papel etiológico de la distribución grasa, un estudio poblacional sobre sujetos jóvenes sanos con IMC < 35 demostró una correlación lineal inversa entre las concentraciones de TL y TB calculadas (TLc; TBc) y la cantidad de TAV³¹. Por tanto, la reducción de TL en relación con el depósito de TAV no está restringido a la obesidad grave y los cambios en la concentración del TAV en estadios iniciales de la infección por el VIH podrían participar en la etiopatogenia del hipogonadismo en este grupo poblacional.

No hay una clara evidencia de que el TAR por sí solo cause hipogonadismo. Los inhibidores de la proteasa (IP) parecen inhibir in vitro el metabolismo de la testosterona mediado por el citocromo P450 (CYP3A4) en los microsomas hepatocitarios humanos³², aunque in vivo no se han observado efectos en el metabolismo de la testosterona. En estudios observacionales el TARGA no conlleva hipogonadismo^{1,2}. Estudios de cohortes tampoco han demostrado que la instauración del TARGA en pacientes *naive* conlleve cambios significativos en las concentraciones de TL³³.

Repercusiones clínicas de la deficiencia androgénica en varones con infección por el VIH

Impacto en la composición corporal

La deficiencia androgénica contribuye a la pérdida de masa muscular que se observa en pacientes con infección por el VIH³⁴.

La pérdida muscular y ponderal asociada al VIH persiste pese a la disponibilidad de TAR^{35,36}. Las pérdidas ponderales graves en el contexto del *wasting syndrome* son poco frecuentes en la actualidad, pero la erosión de la masa magra, principalmente de la musculatura esquelética, es todavía evidente en muchos pacientes cuando se practican estudios de composición corporal³⁷. Dado que la masa muscular es el principal determinante de la fuerza, la pérdida de masa magra puede conllevar una disminución de la capacidad funcional y la independencia de los pacientes. La pérdida de masa magra en población con infección por el VIH, a menudo malinterpretada como una simple condición de pérdida ponderal, es en realidad un desorden metabólico complejo, que incluye anorexia, anemia, lipólisis y resistencia insulínica³⁸. La patogenia de esta erosión de la masa muscular no es bien conocida y probablemente es multifactorial. La atrofia muscular podría estar relacionada con el propio VIH, con la lipodistrofia inducida por TAR, con déficit endocrinos, con una ingesta proteínica inapropiada y con el estado catabólico mediado por citocinas³⁹.

El estado catabólico que representa la infección por el VIH condiciona un cambio en el equilibrio homeostático entre síntesis de masa muscular mediada por la acción de factores de crecimiento insulínico (IGF-I, IGF-II), degradación muscular mediada por citocinas (TNF α , IL-1, IL-6, IL-8) y aumento en las concentraciones de miostatina (factor 8 de crecimiento y diferenciación, que actúa como inhibidor del crecimiento muscular y promotor de la adipogénesis)⁴⁰⁻⁴². Este desequilibrio desencadena erosión muscular, pérdida progresiva de proteínas musculares y un balance nitrogenado negativo, lo que condiciona, en estadios avanzados, gran morbimortalidad⁴¹. En pacientes eugonadales con infección por el VIH, la relación inversa entre la concentración de testosterona y la producción de citocinas (TNF α , IL-1), indica que la testosterona podría actuar como modulador del efecto de estas citocinas en la composición corporal y el gasto energético basal⁴³. Pese a que los efectos de desgaste en la masa muscular corporal generalmente son pequeños, el efecto acumulativo de pequeños excesos en la producción de adipocitocinas durante años puede ser clínicamente significativo. La estabilidad ponderal en estos pacientes no descarta la pérdida de masa magra.

Los andrógenos están asociados con la masa y la fuerza muscular e inducen hipertrofia de las fibras musculares. La suplementación de testosterona en pacientes deficitarios, tanto en población sana como en pacientes infectados por el VIH, incrementa la masa muscular⁴⁴⁻⁴⁶. Esta hipertrofia inducida por los andrógenos se explicaría por su efecto en las «células satélite», células mesenquimales pluripotenciales localizadas en la lámina basal de las fibras musculares^{47,48}. Este subtipo de células musculares, encargadas de la adaptación posnatal, el crecimiento y la reparación, posee varios destinos potenciales, como proliferación, fusión o transdiferenciación, y son esenciales en la formación de la fibra muscular. La activación de sus receptores androgénicos promueve la miogénesis y parece que inhibe la adipogénesis⁴⁹. Otros mecanismos de acción androgénica en el músculo incluyen la interacción con IGF-I y un efecto anti-glucocorticoideo.

El perfil transcripcional inducido por la terapia con testosterona en varones con infección por el VIH no se limitaría a potenciar la expresión de genes involucrados en la expresión androgénica (aumento de los receptores androgénicos) y diferenciación miogénica, sino que también afectaría a grupos de genes involucrados en el remodelado de la cromatina, el control transcripcional, la regulación metabólica (homeostasis insulínica), la síntesis de proteínas musculares y la regulación inmunitaria. Recientemente se ha documentado que en los pacientes hipogonadales sin infección por el VIH hay muchas similitudes entre la expresión de los genes intramusculares activados por la terapia

sustitutiva con testosterona y el patrón de expresión génica que diferencia la sarcopenia en pacientes ancianos de la musculatura en población joven⁵⁰.

El efecto de la testosterona en múltiples vías de regulación transcripcional podría ayudar a explicar por qué la supresión androgénica en los pacientes hipogonadales con infección por el VIH se asocia con la aparición de alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, la enfermedad cardiovascular, el riesgo de osteoporosis y las alteraciones en la composición corporal.

Impacto en el estado de ánimo y la calidad de vida

La función gonadal contribuye de forma importante al estado de ánimo y a la puntuación obtenida en escalas de depresión en varones sin infección por el VIH⁵¹. En este grupo poblacional hay una correlación inversa entre las concentraciones de TB y la puntuación en la escala de depresión de Beck, que sigue siendo significativa tras ajustar por edad, peso y otros factores de riesgo⁵². La terapia sustitutiva con andrógenos en pacientes hipogonadales no infectados por el VIH mejora el ánimo, reduce la tristeza y disminuye la agresividad⁵³. Los posibles mecanismos que explicarían esta mejoría en el estado anímico con la terapia androgénica son un efecto directo de los andrógenos en los principales centros reguladores del estado anímico, la conversión sistémica o localizada a estrógenos o la mejoría en el peso, la masa muscular o el estado funcional, que de forma indirecta podrían mejorar el estado de ánimo.

Un estudio reciente en varones con infección por el VIH y caquexia concomitante demostró que los pacientes hipogonadales presentaban una mayor y estadísticamente significativa puntuación en la escala de depresión de Beck que los pacientes eugonadales apareados por edad, peso y estadio de la enfermedad. La concentración endógena de testosterona fue un predictor potente del índice de depresión, pues se observó una correlación inversa e independiente entre los valores de TT, TL (determinada mediante radioinmunoanálisis [RIA]) y la puntuación del cuestionario. La suplementación de testosterona a dosis fisiológicas en estos pacientes durante un período de 6 meses, en el contexto de un ensayo clínico aleatorizado frente a placebo, disminuyó los índices de depresión, lo que indica una importante relación entre la función gonadal y la depresión en varones con caquexia y demuestra que el beneficio de esta terapia sustitutiva es similar al obtenido en la población no infectada por el VIH. Esta respuesta a dosis fisiológicas de testosterona se debería fundamentalmente al cambio ponderal y el aumento de masa muscular en este subgrupo poblacional⁵⁴.

Efectos cardiovasculares del déficit de esteroides sexuales

Los esteroides sexuales están implicados en la regulación de un gran número de procesos fisiológicos. Las bajas concentraciones de testosterona se han relacionado con altas concentraciones de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL), hipertensión arterial, resistencia insulínica y disfunción endotelial.

Enfermedad cardiovascular. En el sistema cardiovascular en general hay receptores funcionales de esteroides sexuales, con expresión tanto en el corazón como en los vasos sanguíneos. La testosterona y la dihidrotestosterona se unen específicamente a las fibras miocárdicas atriales y ventriculares, así como a las células endoteliales y de músculo liso vascular^{55,56}. La aromatasa, enzima que convierte los andrógenos circulantes en estrógenos, está presente en los tejidos venosos y arteriales (como el músculo liso y las células endoteliales) y media la normal motilidad vascular de los varones, de modo que un deterioro en este proceso conduce a disfunción endotelial y progresión de la arteriosclerosis⁵⁷. La pérdida de andrógenos en varones se ha asociado a una

reducción de la distensibilidad arterial central y se ha señalado que los andrógenos serían antiaterogénicos por su efecto inmunomodulador del desarrollo y la estabilidad de la placa de ateroma^{58,59}. Estudios clínicos en población sin infección por el VIH revelan que aquéllos con enfermedad arterial coronaria presentan menores concentraciones de testosterona que los controles apareados por edad con angiogramas coronarios normales^{60,61}. La testosterona se ha demostrado vasodilatadora en numerosos estudios clínicos. En un ensayo clínico reciente de testosterona frente a placebo, el tratamiento sustitutivo en varones hipogonadales mejoró el tiempo umbral de isquemia en respuesta a un test de esfuerzo a las 4 y las 12 semanas de inicio del tratamiento⁶². Los estudios prospectivos de cohortes o casos y controles en población sin infección por el VIH que investigan la relación entre la testosterona plasmática y la incidencia de enfermedad cardiovascular en varones son contradictorios. Hasta la actualidad no se había conseguido demostrar una clara relación^{23,63-65}, aunque 2 recientes estudios poblacionales prospectivos han observado una relación inversa entre las concentraciones de testosterona endógena y la mortalidad por cualquier causa, incluida la enfermedad cardiovascular^{66,67}. En este sentido, los estudios por imagen del grosor íntima-media carotídea (GIM) indican que el hipogonadismo masculino podría relacionarse con un incremento en la arteriosclerosis, en respuesta a cambios subclínicos. Una explicación para esta discrepancia entre los eventos cardiovasculares basados en algunos estudios epidemiológicos y los hallazgos en estudios de imagen podría ser que la imagen es una medida mucho más sensible de las consecuencias de la arteriosclerosis. El GIM es un factor predictivo independiente y no invasivo de enfermedad arterial coronaria, y de forma específica se ha observado que incrementos de 0,2 mm del GIM carotídeo implican un aumento del riesgo relativo del 28% para ictus y de un 33% (para infarto agudo de miocardio IAM)^{68,69}. En tres estudios de cohortes con varones sin infección por el VIH con edades comprendidas entre 40 y 70 años, mayores de 70 años y entre 25 y 84 años, la presencia de menores concentraciones plasmáticas de TL predijo un mayor GIM de arteria carótida común determinado mediante ecografía, independientemente de otros FRCV⁷⁰⁻⁷². Diferentes estudios han demostrado que el GIM carotídeo es mayor en pacientes con infección por el VIH que en controles apareados por edad y sexo, y su tasa de progresión es mayor que la de cohortes sin infección por el VIH. Hay controversia sobre si el GIM aumenta en pacientes con infección por el VIH que reciben TAR, concretamente con IP, respecto a los no tratados⁷³⁻⁷⁷. Hasta ahora no hay estudios que evalúen la repercusión del hipogonadismo en esta población. La influencia del momento de inicio de la terapia hormonal sustitutiva en la función vascular ha sido revisada recientemente. Estudios con primates indican que el inicio precoz del tratamiento hormonal en los pacientes con hipogonadismo es decisivo. Esta terapia podría ser beneficiosa si se inicia en estadios iniciales del proceso aterogénico, pero sus efectos se pierden en el contexto de una enfermedad arteriosclerótica avanzada⁷⁸, de modo que el cribado precoz y el tratamiento del hipogonadismo en población con infección por el VIH debería realizarse aunque no se tenga datos clínicos de enfermedad cardiovascular.

Disfunción endotelial. El endotelio es fundamental en el control del tono vascular y el flujo sanguíneo, y la disfunción endotelial es el primer paso del proceso arterioscleroso⁷⁹. En los últimos años, se ha demostrado que la monocapa endotelial dañada es restaurada por un pool de células progenitoras (CP) inmaduras circulantes y otro de células progenitoras endoteliales (CPE) circulantes más maduras. Se puede considerar que el número y la función de estas células son un predictor independiente de futuros eventos cardiovasculares⁸⁰. Un reciente estudio revela una reducción significativa de CP y CPE en los pacientes con

hipogonadismo hipogonadotropo respecto a los controles eugonadales¹¹. El tratamiento sustitutivo con testosterona indujo un incremento significativo de estas células ricas en receptores androgénicos, con magnitud de la respuesta ligada a la restauración de unas concentraciones normales de testosterona. Estos hallazgos revelan el papel de la testosterona en los pasos de maduración y proliferación de la diferenciación de CP y CPE, de forma directa sobre sus receptores androgénicos o tras su conversión en 17β -estradiol por la enzima aromatasa P-450¹¹. Estos resultados concuerdan con los observados en modelos animales, en los que se ha demostrado que la suplementación de testosterona inhibe la formación de ateroma⁸¹. Estos hallazgos indican que habría que incluir las bajas concentraciones séricas de testosterona en la lista de FRCV en población general y en pacientes con infección por el VIH.

Lipoproteínas y hemostasia. Existen 2 sistemas importantes regulados por los receptores esteroideos encargados de controlar el metabolismo de las lipoproteínas y el proceso hemostático-trombótico. A pesar de que su localización está principalmente fuera del aparato cardiovascular, tienen un importante impacto en la fisiología y la enfermedad cardiovascular. Los datos epidemiológicos indican que las concentraciones de testosterona están asociadas con un perfil lipídico beneficioso, con correlaciones negativas con el colesterol total, el cLDL, los triglicéridos y los ácidos grasos libres y una asociación positiva con el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL)⁸². En el contexto del tratamiento hormonal sustitutivo, la estimulación hormonal de los receptores hepáticos es la causa principal de la disminución del cLDL y el colesterol total, el modesto aumento del cHDL y el incremento de los triglicéridos que caracterizan el tratamiento. Sin embargo, en un estudio que analizó el impacto del tratamiento con testosterona subcutánea durante 24 semanas en varones con obesidad abdominal, infección por el VIH y bajas concentraciones de testosterona, no se asoció a cambios significativos en las concentraciones de cHDL y cLDL, si bien no todos los participantes en el estudio cumplían criterios de hipogonadismo⁴⁶. Estudios prospectivos han identificado varios biomarcadores hemostáticos como FRCV. El riesgo de IAM se incrementa con el aumento en las concentraciones plasmáticas de factores trombogénicos como el fibrinógeno y el factor VII, así como altas concentraciones del inhibidor del activador del plasminógeno de tipo I (PAI-I) y bajas del activador tisular del plasminógeno (t-PA). Hay una asociación inversa entre testosterona y las concentraciones séricas de fibrinógeno, PAI-I y factor VII, pues el hipogonadismo origina un desplazamiento del balance hemostático hacia un incremento en la coagulación⁸³.

Resistencia a la insulina. En varones sanos con concentraciones séricas de andrógenos normales, hay una relación inversa entre insulinemia y testosterona sérica, y ésta permanece constante tras ajustar por edad, IMC y grasa visceral⁸⁴. En sujetos hipogonadales sin infección por el VIH, los valores de insulina están aumentados respecto a los sujetos eugonadales⁸⁵. En varones con hipogonadismo hipogonadotropo idiopático sin infección por el VIH, la administración de testosterona intramuscular durante 24 semanas se asoció a una reducción significativa del índice HOMA-IR (*homeostasis model assessment-insulin resistance*, índice indirecto de insulinoresistencia) y aumento en el QUICKI (*quantitative insulin sensitivity check index*, índice indirecto de sensibilidad a la insulina), consiguiendo igualar estos parámetros con los del grupo control de población sana ajustada por edad y peso⁸⁶. Esta normalización en la sensibilidad a la insulina, en relación con la normalización de las concentraciones plasmáticas de testosterona, se acompañó de una disminución del porcentaje de masa grasa y un aumento en la masa muscular. En varones con infección por el VIH, las concentraciones basales de insulina y el índice HOMA se correlacionan de forma inversa con la concentración de andró-

genos endógenos. En un ensayo clínico en varones con infección por el VIH, caquexia e hipogonadismo (definido como $TL < 12$ ng/dl por RIA), tanto la insulina basal como el índice HOMA-IR fueron significativamente superiores que los de sujetos sanos apareados por edad e IMC. Asimismo, en el análisis univariable, las concentraciones de insulina y el índice HOMA-IR presentaron una correlación inversa con las concentraciones de TL y no con otros parámetros como la composición corporal, la edad, el IMC o las concentraciones de SHBG. En el análisis multivariable, ajustando por edad y grasa troncular, la TL, el IMC y la masa muscular se correlacionaron de forma significativa en el modelo para concentraciones de insulina, y sólo el IMC y la masa muscular en el modelo para índice HOMA-IR⁸⁷. La administración de testosterona durante 24 semanas en el subgrupo de pacientes con hipogonadismo ($TL < 12$ pg/ml) conllevó a una reducción significativa del índice HOMA-IR frente a placebo ($-0,6$ [0,7] frente a $+1,41$ [0,8]; $p = 0,05$); sin embargo, este cambio no se relacionaba con modificaciones en la grasa corporal total o regional, sino con el incremento en la masa muscular ($p = 0,02$). Estos hallazgos estarían avalados por los estudios in vivo, que sitúan al músculo esquelético como lugar principal de captación de glucosa en condiciones de estímulo insulínico, pues capta hasta el 75% de la glucosa disponible en el período posprandial⁸⁸. El empleo de resonancia magnética espectroscópica ha permitido comprobar que, en condiciones hiperglucémicas e hiperinsulinémicas, la síntesis de glucógeno muscular es la vía principal para el metabolismo de la glucosa, tanto en sujetos sanos como en pacientes diabéticos tipo 2, de modo que un defecto en el transporte muscular de la glucosa es la causa de la alteración en la síntesis de glucógeno muscular en los pacientes con insulino-resistencia⁸⁹⁻⁹¹. Estos datos indican que la relación entre las concentraciones de esteroides gonadales endógenos y la insulina no es directa, sino mediada por la alteración en la composición corporal. Sin embargo, un estudio reciente en varones jóvenes sin infección por el VIH con hipogonadismo hipogonadotropo idiopático reveló que la retirada de la terapia hormonal sustitutiva (GnRH pulsátil o testosterona transdérmica) durante tan sólo 2 semanas conllevó un descenso en la sensibilidad a la insulina valorado mediante HOMA-IR e ISI (índice de sensibilidad a la insulina, de Matsuda), con ausencia de cambios en el IMC y concentraciones de leptina sérica, lo que indica que los esteroides sexuales modulan la sensibilidad a la insulina independientemente de alteraciones aparentes o detectables en la composición corporal⁹². Cabe destacar que la reducción en la sensibilidad a la insulina en ese estudio no se acompañó de un incremento compensador en la secreción de insulina cuantificada mediante el índice insulínico a los 30 min de iniciarse un test de tolerancia oral a la glucosa (TOG), así que las bajas concentraciones de esteroides sexuales podrían tener a su vez un efecto negativo en la función de la célula beta pancreática.

Disfunción del tejido adiposo. La obesidad es un FRCV independiente. La grasa visceral produce un elenco de hormonas (adipocitocinas) involucradas en la homeostasis energética, el sistema fibrinolítico, el sistema inmunitario, la homeostasis vascular y la respuesta inflamatoria. Para la mayoría de estas adipocitocinas existe una relación directa entre masa de grasa visceral y las concentraciones de aquéllas, a excepción de la adiponectina. Este órgano endocrino-paracrino multifuncional está influido por los esteroides sexuales. La testosterona influye en la distribución de la grasa corporal mediada por la expresión de RES específicos en el tejido adiposo y por el metabolismo local de los esteroides⁵⁷. En las células, los andrógenos actúan sobre los adipocitos estimulando la lipólisis y reduciendo los depósitos grasos⁹³. Asimismo, algunas publicaciones reflejan una relación inversa entre las concentraciones de testosterona y las adipocitocinas inflamatorias⁹⁴, validada por ensayos clínicos que demues-

tran una mejoría en el perfil lipídico, una reducción en las citocinas, la grasa visceral y la resistencia insulínica tras el tratamiento sustitutivo con testosterona^{95,96}. En pacientes con infección por el VIH con bajas concentraciones plasmáticas de testosterona o en el límite bajo de la normalidad ($TT 125-400$ ng/dl o $TL < 5$ ng/dl mediante diálisis de equilibrio o $TB < 115$ ng/dl mediante precipitación en sulfato de amonio) y obesidad troncular (índice cintura-cadera [ICC] $> 0,95$ o perímetro cintura > 100 cm), la administración transdérmica de 10 g de gel de testosterona frente a placebo durante 24 semanas conllevó una reducción en la grasa corporal total (mediante DEXA, $-7,9$ frente a $+4,5\%$), troncular (mediante DEXA, $-9,9$ frente a $+4,6\%$; mediante TC, $-1,5$ frente a $+4,3\%$), subcutánea y del ICC ($p = 0,03$), junto con un aumento de la masa muscular⁴⁶. No se observó una reducción en la grasa visceral en este estudio.

Disfunción eréctil

Disfunción eréctil e hipogonadismo. La prevalencia de la DE en varones con infección por el VIH es mayor que en la población general, a pesar de los avances en el cuidado de los pacientes infectados^{7,97}. Estudios en varones con infección por el VIH de edades comprendidas entre 19 y 72 años observaron una prevalencia de DE (Internacional Index of Erectile Function Questionnaire [IIEF]) de un 61-74%^{1,98}. Esta prevalencia es muy superior a la de los varones no infectados por el VIH de más edad; la DE en la población general de 50-59 años es de un 25-43%^{99,100}. La patogenia de la DE en pacientes con infección por el VIH no está aclarada. Probablemente se deba a factores hormonales, vasculares, psicológicos, neurológicos y celulares. No hay una evidencia clara de que el TAR cause DE^{1,101-105}. Un recuento de linfocitos CD4+ escaso es un factor de riesgo de DE, especialmente con recuentos < 200 cél./ μ l; es decir, el recuento actual de linfocitos CD4+ podría ser el principal predictor de DE en población infectada por el VIH^{1,104,106}. La prevalencia de insuficiencia androgénica en población general con DE oscila entre el 5 y el 35% según autores^{107,108}. El hipogonadismo puede contribuir a la DE en varones con infección por el VIH, pero las publicaciones discrepan sobre su importancia como factor determinante¹⁰⁹. Un estudio reciente en 300 varones con infección por el VIH (media de edad, 39 años) con 8,9 años de evolución de la enfermedad (el 79% de los pacientes en estadio A) concluyó que no había correlación entre la DE (definida como IIEF < 21 , o DE o incapacidad para obtener o mantener una erección declaradas por el paciente) y el hipogonadismo ($TT < 300$ mg/dl)¹. No obstante, en ese estudio los pacientes con DE que a su vez presentaban hipogonadismo eran el 20,2%, frente al 11,9% pacientes sin DE con hipogonadismo (*odds ratio* [OR] para DE = 1,87; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,91-4,06; $p = 0,071$). Dada la alta prevalencia de hipogonadismo en los varones con infección por el VIH y el papel de los andrógenos en la fisiología eréctil¹¹⁰⁻¹¹², parece lógico pensar en la necesidad de cribar de insuficiencia androgénica a todo varón con infección por el VIH y DE.

Disfunción eréctil como marcador de disfunción endotelial. La DE comparte los mismos factores de riesgo y prevalencia que la enfermedad cardiovascular (ECV), y existe una asociación importante entre ambas entidades. El estudio Massachusetts Male Aging Study demostró que los pacientes con ECV presentaban 4 veces más riesgo de DE¹¹³. El estudio longitudinal Rancho Bernardo Study mostró que los varones con múltiples FRCV tenían un incremento del riesgo de DE de 2,2 veces algunos años después¹¹⁴. El 65-75% de los pacientes con cardiopatía isquémica presenta síntomas de DE y en la mayoría de ellos esos síntomas preceden al diagnóstico de ECV^{115,116}. La prevalencia de isquemia silente en

pacientes con DE, determinada mediante prueba de esfuerzo o angiografía coronaria, es superior al 80%¹¹⁷. Por todo ello, la DE puede ser la señal de alarma de la futura aparición de manifestaciones cardíacas más serias, por lo que se propone que la DE sea marcador de riesgo cardiovascular. El denominador común que subyace a la patofisiología tanto de la DE como de la ECV es la insuficiencia vascular promovida por la arteriosclerosis y la disfunción endotelial. Esta disfunción endotelial está promovida en ambas entidades por el estrés oxidativo, condicionado por la hipertensión arterial (42%), la resistencia insulínica, la diabetes mellitus (20%), la dislipemia (42%) y las citocinas proinflamatorias, que conlleva reducción en la formación o la actividad del óxido nítrico y una deficiencia de progenitores de células endoteliales^{9,118}. La DE no sólo es un marcador de riesgo de ECV, sino también un marcador pronóstico de su gravedad, dado que una menor puntuación en el IIEF se ha asociado a un mayor número y mayor gravedad de las lesiones arterioscleróticas de las arterias coronarias¹¹⁹.

Diagnóstico del hipogonadismo en varones con infección por el VIH

El abordaje diagnóstico de hipogonadismo en varones con infección por el VIH debe incluir la TLc o TBc (fig. 1). Se debería determinarlas en todo varón con infección por el VIH en el momento del diagnóstico inicial y periódicamente después, dada la prevalencia de la deficiencia androgénica, las implicaciones y la ausencia de factores predictivos específicos en relación con la enfermedad, como el estadio clínico, el recuento de linfocitos CD4+, CVP-VIH, etc. Hasta ahora no se ha publicado ningún estudio con este abordaje en la población con infección por el VIH.

Las manifestaciones clínicas de la deficiencia androgénica en varones varían en función de la gravedad, la edad de comienzo y la duración del proceso. Muchos síntomas son inespecíficos y se superponen a los propios de los trastornos depresivos o las enfermedades crónicas, como la astenia, la pérdida de energía, el bajo estado de ánimo, la irritabilidad y la reducción de la habilidad intelectual. Los síntomas y signos más específicos de hipogonadismo serían, entre otros, cambios en el patrón de vello corporal, menor frecuencia de afeitado, atrofia testicular, reducción de la libido, disfunción eréctil y ginecomastia, aunque podrían no aparecer.

El empleo de cuestionarios de cribado autoaplicables podría agregarse al diagnóstico clínico de la insuficiencia androgénica. Entre ellos, el Androgen Deficiency in Aging Males (ADAM)¹⁰³, el Aging Males' Symptoms Rating Scale (AMS)¹²⁰ y el Massachusetts Male Aging Study Questionnaire¹²¹. Sin embargo, hay poca información de su utilidad, no existen ensayos con estrategias de detección de casos y se desconoce su eficiencia como instrumento para la búsqueda de casos en población general respecto a la determinación aislada de testosterona sérica⁶. En un estudio, publicado recientemente, sobre varones con infección por VIH (n = 300), el cuestionario ADAM resultó positivo en el 93% de los pacientes, de los que sólo un 17% tenía hipogonadismo definido por una TT < 3 ng/ml. Ese cuestionario presentó una especificidad del 11% y un valor predictivo positivo del 16% para el diagnóstico de hipogonadismo en este grupo poblacional¹. Por lo tanto, los cuestionarios validados no pueden reemplazar a una historia clínica y una exploración física detalladas.

El diagnóstico de hipogonadismo debe reservarse para pacientes con bajas concentraciones séricas de testosterona. La mayoría de la testosterona circulante se une a proteínas (SHBG y albúmina); sólo un 0,5-3% no está ligada o es «libre» (TL). La concentración de TT representa la suma de la TL y la ligada a proteínas. La TT se puede determinar por RIA, análisis inmunométrico disponible en la mayoría de los centros hospitalarios que se emplea como estándar diagnóstico de disfunción gonadal. La

TL, desde un punto de vista práctico, a menudo se correlaciona mejor que la TT con el estado androgénico del paciente.

En población infectada por el VIH, las altas concentraciones de SHBG (principal proteína transportadora de testosterona) presentes condicionan una falsa elevación de los valores de TT, lo que hace que se subestime de forma importante el diagnóstico de hipogonadismo si se emplea solamente la TT. Ello ha llevado a las guías de práctica clínica de la Endocrine Society a recomendar la determinación de TL como prueba de cribado en este subgrupo poblacional⁶. Parece que los únicos índices representarían realmente la testosterona disponible son la concentración de TL aparente obtenida mediante «diálisis de equilibrio» (CTLA) y la fracción de testosterona no precipitada con sulfato de amonio al 50% o testosterona no unida a SHBG, también denominada TB¹²². El problema reside en que estos métodos de referencia son técnicas costosas y muy laboriosas, inasequibles en la práctica diaria. En varones adultos, la TL determinada por técnicas indirectas (RIA) y el índice de testosterona libre (ITL) no son parámetros que reflejen de forma adecuada la testosterona libre, si los comparamos con los métodos de referencia^{122,123}.

Las ecuaciones matemáticas que tienen en consideración la cinética de la unión de testosterona libre a albúmina y SHBG y permiten el cálculo de la TL y TB a partir de la TT basal, albúmina y SHBG aportan unos resultados prácticamente indistinguibles de los obtenidos con las técnicas de referencia, con coeficientes de correlación de 0,87-0,98, por lo que la TL estimada (TLc) y la TB estimada (TBc) son un índice real de la testosterona libre en plasma^{122,124} (disponible en: <http://www.issam.ch/freetesto.htm>).

La testosterona salival determinada por RIA, que refleja la fracción plasmática de TL capaz de fluir pasivamente a través de las glándulas salivales, presenta una fuerte correlación con la TLc tanto en varones eugonadales (r = 0,92) como en hipogonadales (r = 0,97)¹²⁵. Dado que el flujo salival no interfiere en su determinación, su gran reproducibilidad, que la toma de muestra es inocua (recogida directa de 3,5 ml de saliva total en un tubo de polipropileno), su estabilidad durante varios días sin necesidad de refrigeración y la posibilidad de almacenar las muestras congeladas (-20 °C) para su análisis diferido hacen de la testosterona salival un herramienta prometedora para criba ambulatoria de pacientes con infección por el VIH.

Los valores de normalidad para TLc y TBc en población joven sana varían según el laboratorio y los análisis empleados. Los clínicos deberían emplear los valores inferiores del rango de normalidad para jóvenes sanos establecidos en su laboratorio de referencia⁶. De forma aproximada, los valores inferiores de normalidad de TL o TLc oscilan entre 4 y 9 ng/dl (0,14-0,31 nmol/l)¹²⁶⁻¹²⁸. Se recomienda una segunda determinación de TLc para confirmar el diagnóstico y remitir al paciente a un endocrinólogo para completar el estudio de hipogonadismo y consensuar el tratamiento hormonal sustitutivo si fuese necesario. La determinación de LH y FSH séricas es necesaria para la diferenciación entre HP e HS. En el caso de HP con fallo testicular de origen desconocido, estaría indicada la determinación del cariotipo para excluir el síndrome de Klinefelter. La realización de una RM hipofisaria en el HS para excluir tumor hipofisario-hipotalámico, enfermedad infiltrativa o infección oportunista en población infectada por el VIH debería reservarse para los pacientes con hipogonadismo grave, panhipopituitarismo, hiperpolactinemia o clínica local por efecto masa, tales como cefalea, alteración visual o defectos campimétricos.

Tratamiento del hipogonadismo en varones con infección por el VIH

El tratamiento hormonal sustitutivo debería ofrecerse sólo a varones con infección por el VIH con TL por debajo de los valores

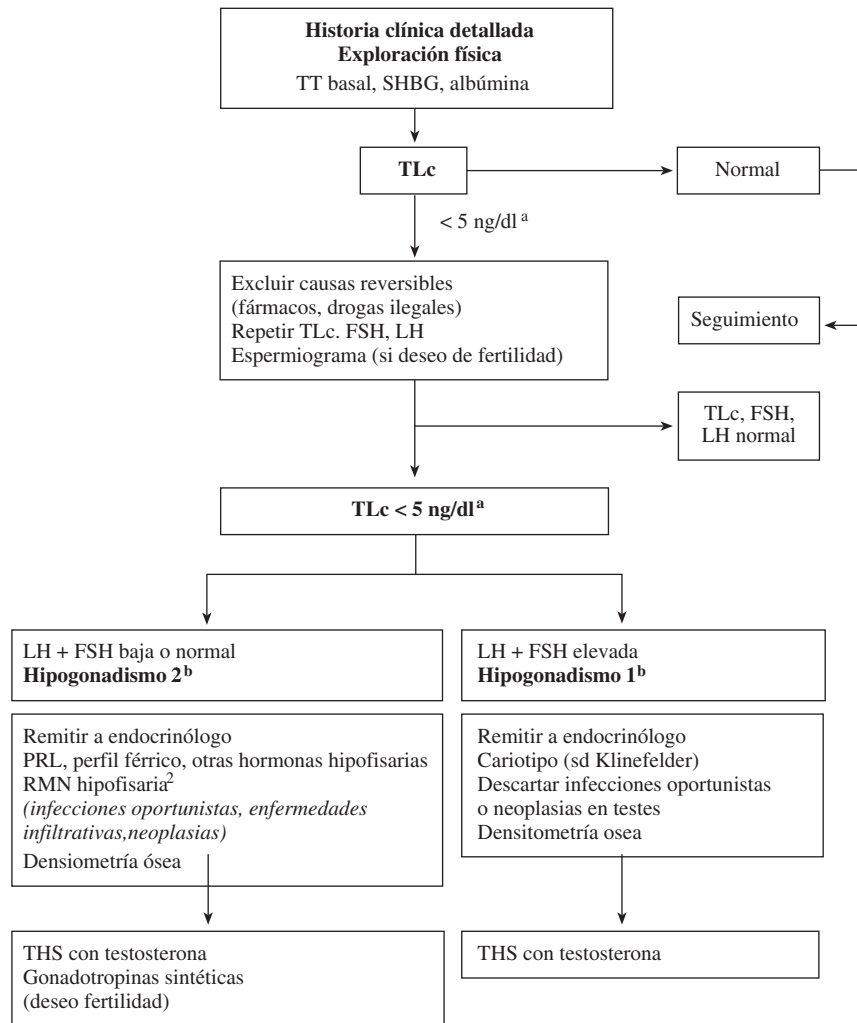


Figura 1. Abordaje diagnóstico-terapéutico del hipogonadismo en varones con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). FSH: folitropina; LH: lutropina; RM: resonancia magnética; SHBG: *sex-hormone binding globuling*; THS: tratamiento hormonal sustitutivo; TLC: testosterona libre calculada; TT: testosterona total.
^aLos clínicos deberían emplear los valores inferiores del intervalo de normalidad para jóvenes sanos establecidos en su laboratorio de referencia.
^bEn determinadas circunstancias: hipogonadismo grave, panhipopituitarismo, hiperprolactinemia o clínica local (cefalea, alteraciones visuales o defectos campimétricos).

de la normalidad, es decir, con hipogonadismo verdadero y una vez descartadas causas reversibles.

Actualmente, el beneficio para los pacientes con valores de testosterona normales o en límite bajo de la normalidad es infundado, excepto probablemente para pacientes con *wasting syndrome* y durante períodos cortos^{25,30,46,129}. No obstante, el empleo de otros tratamientos como el acetato de megestrol en varones eugonadales con infección por el VIH e IMC < 20 o pérdida ponderal > 5% conlleva una ganancia de masa muscular de 3,3 kg en 12 semanas; en cambio, la administración concomitante de testosterona intramuscular frente a placebo no aporta mayor ganancia muscular¹³⁰. El objetivo de terapias futuras para el tratamiento de la pérdida ponderal en la población eugonadal será interferir a escala molecular en la degradación muscular producida por las adipocitocinas, con el empleo de anticuerpos anti-TNF o bloqueadores de su receptor y el uso de moduladores androgénicos sintéticos^{38,44}. Un prometedor andrógeno sintético, la trestolona o MENT (7 α -metil-19-nortestosterona), presenta una serie de ventajas clínicas con respecto a los andrógenos convencionales, es aromatizable pero no es sustrato de la 5 α -reductasa, lo que condiciona ganancia muscular con dosis medias-bajas, con un pequeño efecto en la próstata¹³¹. Otro mecanismo terapéutico

en desarrollo es el empleo de moduladores selectivos de los receptores androgénicos (MSRA), que podría proporcionar los efectos anabólicos deseados sin efectos adversos. Estudios en ratas que han empleado el modulador S-4 mostraron una actividad agonista total en el músculo y un agonismo parcial en la próstata, con mejorías en la masa muscular, la fuerza y la densidad mineral ósea sin efectos adversos en la próstata¹³². Están en marcha ensayos clínicos en fase I-II sobre la repercusión muscular de la toma oral de MSRA por humanos.

Existen distintas opciones terapéuticas para el tratamiento del hipogonadismo (tabla 1), si bien la mayoría de los autores recomiendan el empleo de gel de testosterona tópica en población con VIH, con el objetivo de mantener las concentraciones de TL en el rango medio de la normalidad⁷. La aparición de nuevas formulaciones inyectables de undecanoato de testosterona de acción prolongada, con una duración de 12 semanas, podría ser de elección en determinados pacientes, si bien no hay estudios comparativos de coste y seguridad en pacientes con infección por el VIH. Las recomendaciones de los estudios previos al inicio de la terapia y la monitorización se superponen a las establecidas para los pacientes con deficiencia androgénica clásica (tabla 2), y es necesario proporcionar un consejo apropiado sobre prácticas sexuales seguras.

Tabla 1
Farmacología clínica de formulaciones de testosterona disponibles en España

Formulación	Dosificación	Perfil farmacológico	Ventajas	Desventajas
Enantato de T	100 mg/semana o 200 mg/2 semana i.m.	Elevación de valores séricos de T suprafsiológicos tras la inyección, con descenso gradual hasta el intervalo hipogonadal al final del intervalo de la dosis	Económico, autoadministrable. Flexibilidad de la dosis	Inyección im. Oscilaciones importantes en las concentraciones de T sérica
Gel de T	5-10 g con 50-100 mg de T aplicados de forma diaria	Restauración de T y E2 al intervalo fisiológico en varones	Flexibilidad de la dosis, fácil aplicación, buena tolerancia en la piel	Transferencia potencial a la pareja o niños por contacto directo piel-piel; elevación moderada DHT
Sistema transdérmico	1 o 2 parches, diseñados para la liberación de 5-10 mg T en 24 h, aplicados diariamente en áreas sin presión	Restauración T, DHT y E2 al intervalo fisiológico en varones	Limita el ritmo circadiano diurno de la secreción de T, fácil aplicación, menor elevación de la hemoglobina que con los esteroides inyectables	Las concentraciones de T en algunos varones podrían mantenerse en el límite bajo de la normalidad; requerirían 2 parches al día. Irritación de la piel en el lugar de aplicación
Undecanoato de T en aceite inyectable de acción prolongada	1.000 mg i.m., seguidos de 1.000 mg a las 6 semanas, y 1.000 mg cada 12 semanas	Las concentraciones de T sérica se mantienen en el intervalo normal en la mayoría de los varones tratados	Administración infrecuente	Requiere la inyección im de un gran volumen (4 ml)

DHT: dihidrotestosterona; E2: estradiol; im: intramuscular; T: testosterona.

Tabla 2
Estrategia de monitorización y seguimiento de la terapia sustitutiva con testosterona

Basal	Tacto rectal, PSA, bioquímica, hemograma, perfil lipídico, test de función hepática, estudio de hipercoagulabilidad. Síntomas compatibles con SAOS (escala Epworth). Densitometría ósea Contraindicaciones: PSA > 3 µg/l, examen rectal anormal, síntomas graves de hipertrofia benigna de próstata (cuestionario AUA > 19) (remitir a urólogo). SAOS sin tratamiento. Eritrocitosis (hematocrito > 50%). Insuficiencia hepática grave. Carcinoma de próstata, mama, hepático. ICC inestable (II-IV NYHA)
3 meses	Tacto rectal, PSA, hematocrito, función hepática, perfil lipídico. Efectos secundarios: hipersensibilidad, acné, alopecia, retención hidrosalina, aumento de peso, hipercalcemia, alteraciones de la libido, priapismo, prostatismo en ancianos. Síntomas compatibles con SAOS Concentraciones de TLC ^a
1 año	PSA, hematocrito, función hepática, perfil lipídico. Efectos secundarios. Densitometría ósea ^b Concentraciones de TLC ^a

AUA: American Urological Association; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; PSA: antígeno prostático específico; SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño; TLC: testosterona libre calculada.

^a Mantener TLC en intervalo medio de la normalidad; el momento de su determinación dependerá del preparado de testosterona empleado: enantato de testosterona intramuscular, medición a mitad de camino entre inyecciones; gel de testosterona, en cualquier momento tras haber recibido al menos una semana de terapia; parches transdérmicos, tras 3-12 h de aplicación; undecanoato de testosterona intramuscular de acción prolongada, justo antes de la siguiente inyección.

^b La periodicidad de las densitometrías dependerá del déficit asociado.

Conclusiones

El hipogonadismo es una entidad clínica frecuente en varones con infección por el VIH. Su prevalencia real es desconocida, dado que los criterios para su diagnóstico no son homogéneos en los distintos estudios y no emplean la TLC, considerada la referencia para esta población. La insuficiencia androgénica condiciona un deterioro en la calidad de vida de los pacientes y tiene importante impacto metabólico. El efecto combinado de reducción de la funcionalidad y la cantidad de masa muscular, las alteraciones en la distribución y la cantidad de grasa corporal total y en la

producción de adipocitocinas, junto con la disfunción endotelial, conlleva a una menor sensibilidad sistémica a la insulina, desarrollo de arteriosclerosis y alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono en los varones con infección por el VIH. El impacto metabólico del déficit de esteroides sexuales indica que es necesario incluir las bajas concentraciones séricas de testosterona en la lista de FRCV de estos pacientes, en quienes se parte de un perfil metabólico por la ECV. La necesidad de un diagnóstico precoz de hipogonadismo y la instauración precoz del tratamiento hormonal sustitutivo se fundamenta en que ésta es más eficaz en estadios iniciales del proceso arteriosclerótico.

La salud sexual no sólo es un elemento importante de la salud física y el bienestar psicológico; la DE en la población con infección por el VIH podría ser considerada un indicador de disfunción endotelial y un marcador precoz de ECV.

Los clínicos deberían considerar el cribado sistemático y precoz del hipogonadismo en varones con infección por el VIH. Esta criba universal requiere el desarrollo y la validación de estrategias diagnosticoterapéuticas eficientes en poblaciones con infección por el VIH. El empleo de la TLC se propone como pilar básico del proceso diagnóstico. El tratamiento hormonal sustitutivo debe restringirse a varones con infección por el VIH y concentraciones de TLC por debajo del rango de la normalidad. Son necesarios estudios aleatorizados que valoren la repercusión metabólica y cardiovascular real del tratamiento sustitutivo con testosterona en varones hipogonadales con infección por el VIH.

Bibliografía

1. Crum-Cianflone NF, Bavaro M, Hale B, Amling C, Truett A, Brandt C, et al. Erectile dysfunction and hypogonadism among men with HIV. *AIDS Patient Care STDS*. 2007;21:9-19.
2. Rietschel P, Corcoran C, Stanley T, Basgoz N, Klubanski A, Grinspoon S. Prevalence of hypogonadism among men with weight loss related to human immunodeficiency virus infection who were receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2000;31:1240-4.
3. Crum NF, Furtak KJ, Olson PE, Amling CL, Wallace MR. A review of hypogonadism and erectile dysfunction among HIV-infected men during the pre- and post-HAART eras: diagnosis, pathogenesis, and management. *AIDS Patient Care STDS*. 2005;19:655-71.
4. Klein RS, Lo Y, Santoro N, Dobs AS. Androgen levels in older men who have or who are at risk of acquiring HIV infection. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1794-803.

5. Araujo AB, O'Donnell AB, Brambilla DJ, Simpson WB, Longcope C, Matsumoto AM, et al. Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men: estimates from the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:5920–6.
6. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, et al. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1995–2010.
7. Cohan GR. HIV-associated hypogonadism. *AIDS Read.* 2006;16:341–5.
8. Cofrancesco Jr J, Whalen 3rd JJ, Dobs AS. Testosterone replacement treatment options for HIV-infected men. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1997;16:254–65.
9. Guay AT. ED2: erectile dysfunction = endothelial dysfunction. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007;36:453–63.
10. Turgeon JL, Carr MC, Maki PM, Mendelsohn ME, Wise PM. Complex actions of sex steroids in adipose tissue, the cardiovascular system, and brain: insights from basic science and clinical studies. *Endocr Rev.* 2006;27:575–605.
11. Foresta C, Caretta N, Lana A, De Toni L, Biagioli A, Ferlin A, et al. Reduced number of circulating endothelial progenitor cells in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4599–602.
12. Basaria S, Dobs AS. Testosterone making an entry into the cardiometabolic world. *Circulation.* 2007;116:2658–61.
13. Grinspoon S. Androgen deficiency and HIV infection. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1804–5.
14. Sellmeyer DE, Grunfeld C. Endocrine and metabolic disturbances in human immunodeficiency virus infection and the acquired immune deficiency syndrome. *Endocr Rev.* 1996;17:518–32.
15. Poretsky L, Can S, Zumoff B. Testicular dysfunction in human immunodeficiency virus-infected men. *Metabolism.* 1995;44:946–53.
16. De Paepe ME, Waxman M. Testicular atrophy in AIDS: a study of 57 autopsy cases. *Hum Pathol.* 1989;20:210–4.
17. De Paepe ME, Vuletin JC, Lee MH, Rojas-Corona RR, Waxman M. Testicular atrophy in homosexual AIDS patients: an immune-mediated phenomenon? *Hum Pathol.* 1989;20:572–8.
18. Dobs AS, Few 3rd WL, Blackman MR, Harman SM, Hoover DR, Graham NM. Serum hormones in men with human immunodeficiency virus-associated wasting. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:4108–12.
19. Sonino N. The use of ketoconazole as an inhibitor of steroid production. *N Engl J Med.* 1987;317:812–8.
20. Engelson ES, Pi-Sunyer FX, Kotler DP. Effects of megestrol acetate therapy on body composition and circulating testosterone concentrations in patients with AIDS. *AIDS.* 1995;9:1107–8.
21. Wagner GJ, Rabkin JG. Testosterone, illness progression, and megestrol use in HIV-positive men. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1998;17:179–80.
22. Smith CG, Asch RH. Drug abuse and reproduction. *Fertil Steril.* 1987;48:355–73.
23. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR, Baltimore Longitudinal Study of Aging. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. *Baltimore Longitudinal study of aging. J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:724–31.
24. American Association of Clinical Endocrinologists. Medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult male patients—2002 update. *Endocr Pract.* 2002;8:440–56.
25. Wagner GJ, Rabkin JG. Testosterone therapy for clinical symptoms of hypogonadism in eugonadal men with AIDS. *Int J STD AIDS.* 1998;9:41–4.
26. Martin ME, Benassayag C, Amiel C, Canton P, Nunez EA. Alterations in the concentrations and binding properties of sex steroid binding protein and corticosteroid-binding globulin in HIV+ patients. *J Endocrinol Invest.* 1992;15:597–603.
27. Niskanen L, Laaksonen DE, Punnonen K, Mustajoki P, Kaukua J, Rissanen A. Changes in sex hormone-binding globulin and testosterone during weight loss and weight maintenance in abdominally obese men with the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab.* 2004;6:208–15.
28. Kupelian V, Page ST, Araujo AB, Travison TG, Bremner WJ, McKinlay JB. Low sex hormone-binding globulin, total testosterone, and symptomatic androgen deficiency are associated with development of the metabolic syndrome in nonobese men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:843–50.
29. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyyssonen K, Tuomainen TP, Salonen R, et al. Sex hormones, inflammation and the metabolic syndrome: a population-based study. *Eur J Endocrinol.* 2003;149:601–8.
30. Mylonakis E, Koutkia P, Grinspoon S. Diagnosis and treatment of androgen deficiency in human immunodeficiency virus-infected men and women. *Clin Infect Dis.* 2001;33:857–64.
31. Nielsen TL, Hagen C, Wraae K, Brixen K, Petersen PH, Haug E, et al. Visceral and subcutaneous adipose tissue assessed by magnetic resonance imaging in relation to circulating androgens, sex hormone-binding globulin, and luteinizing hormone in young men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:2696–705.
32. Inaba T, Fischer NE, Riddick DS, Stewart DJ, Hidaka T. HIV protease inhibitors, saquinavir, indinavir and ritonavir: inhibition of CYP3A4-mediated metabolism of testosterone and benzoxazinorifamycin, KRM-1648, in human liver microsomes. *Toxicol Lett.* 1997;93:215–9.
33. Wunder DM, Bersinger NA, Fux CA, Mueller NJ, Hirschel B, Cavassini M, Swiss HIV Cohort Study, et al. Hypogonadism in HIV-1-infected men is common and does not resolve during antiretroviral therapy. *Antivir Ther.* 2007;12:261–5.
34. Grinspoon S, Corcoran C, Lee K, Burrows B, Hubbard J, Katznelson L, et al. Loss of lean body and muscle mass correlates with androgen levels in hypogonadal men with acquired immunodeficiency syndrome and wasting. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:4051–8.
35. Grinspoon S, Mulligan K, Department of Health and Human Services Working Group on the Prevention and Treatment of Wasting and Weight Loss. Weight loss and wasting in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* 2003;36(Suppl 2):S69–78.
36. Tang AM. Weight loss, wasting, and survival in HIV-positive patients: current strategies. *AIDS Read.* 2003;13(Suppl):S23–7.
37. Wanke CA, Silva M, Knox TA, Forrester J, Speigelman D, Gorbach SL. Weight loss and wasting remain common complications in individuals infected with human immunodeficiency virus in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2000;31:803–5.
38. Saini A, Al-Shanti N, Stewart CE. Waste management—cytokines, growth factors and cachexia. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2006;17:475–86.
39. Yarasheski KE, Smith SR, Powderly WG. Reducing plasma HIV RNA improves muscle amino acid metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005;288:E278–84.
40. Tidball JG. Inflammatory processes in muscle injury and repair. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005;288:R345–53.
41. Meadows KA, Holly JM, Stewart CE. Tumor necrosis factor-alpha-induced apoptosis is associated with suppression of insulin-like growth factor binding protein-5 secretion in differentiating murine skeletal myoblasts. *J Cell Physiol.* 2000;183:330–7.
42. Solomon AM, Boulouf PM. Modifying muscle mass—the endocrine perspective. *J Endocrinol.* 2006;191:349–60.
43. Roubenoff R, Grinspoon S, Skolnik PR, Tchetgen E, Abad L, Spiegelman D, et al. Role of cytokines and testosterone in regulating lean body mass and resting energy expenditure in HIV-infected men. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002;283:E138–45.
44. Brodsky IG, Balagopal P, Nair KS. Effects of testosterone replacement on muscle mass and muscle protein synthesis in hypogonadal men—a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:3469–75.
45. Bhasin S, Storer TW, Javanbakht M, Berman N, Yarasheski KE, Phillips J, et al. Testosterone replacement and resistance exercise in HIV-infected men with weight loss and low testosterone levels. *JAMA.* 2000;283:763–70.
46. Bhasin S, Parker RA, Sattler F, Haubrich R, Alston B, Umbleja T, AIDS Clinical Trials Group Protocol A5079 Study Team, et al. Effects of testosterone supplementation on whole body and regional fat mass and distribution in human immunodeficiency virus-infected men with abdominal obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:1049–57.
47. Chen JC, Goldhamer DJ. Skeletal muscle stem cells. *Reprod Biol Endocrinol.* 2003;13:101.
48. Sinha-Hikim I, Taylor WE, Gonzalez-Cadavid NF, Zheng W, Bhasin S. Androgen receptor in human skeletal muscle and cultured muscle satellite cells: up-regulation by androgen treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:5245–55.
49. Singh R, Artaza JN, Taylor WE, Gonzalez-Cadavid NF, Bhasin S. Androgens stimulate myogenic differentiation and inhibit adipogenesis in C3H 10T1/2 pluripotent cells through an androgen receptor-mediated pathway. *Endocrinology.* 2003;144:5081–8.
50. Montano M, Flanagan JN, Jiang L, Sebastiani P, Rarick M, LeBrasseur NK, et al. Transcriptional profiling of testosterone-regulated genes in the skeletal muscle of human immunodeficiency virus-infected men experiencing weight loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:2793–802.
51. Burris AS, Banks SM, Carter CS, Davidson JM, Sherins RJ. A long-term, prospective study of the physiologic and behavioral effects of hormone replacement in untreated hypogonadal men. *J Androl.* 1992;13:297–304.
52. Barrett-Connor E, Von Muhlen DG, Kritz-Silverstein D. Bioavailable testosterone and depressed mood in older men: the Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:573–7.
53. Wang C, Alexander G, Berman N, Salehian B, Davidson T, McDonald V, et al. Testosterone replacement therapy improves mood in hypogonadal men: a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:3578–83.
54. Grinspoon S, Corcoran C, Stanley T, Baaj A, Basgoz N, Klibanski A. Effects of hypogonadism and testosterone administration on depression indices in HIV-infected men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:60–5.
55. McGill Jr HC, Anselmo VC, Buchanan JM, Sheridan PJ. The heart is a target organ for androgen. *Science.* 1980;207:775–7.
56. Venkov CD, Rankin AB, Vaughan DE. Identification of authentic estrogen receptor in cultured endothelial cells. A potential mechanism for steroid hormone regulation of endothelial function. *Circulation.* 1996;94:727–33.
57. Turgeon JL, Carr MC, Maki PM, Mendelsohn ME, Wise PM. Complex actions of sex steroids in adipose tissue, the cardiovascular system, and brain: insights from basic science and clinical studies. *Endocr Rev.* 2006;27:575–605.
58. Dockery F, Bulpitt CJ, Donaldson M, Fernandez S, Rajkumar C. The relationship between androgens and arterial stiffness in older men. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51:1627–32.
59. Malkin CJ, Pugh PJ, Jones RD, Jones TH, Channer KS. Testosterone as a protective factor against atherosclerosis: immunomodulation and influence upon plaque development and stability. *J Endocrinol.* 2003;178:373–80.
60. Dobrzycki S, Serwatka W, Nadlewski S, Korecki J, Jackowski R, Paruk J, et al. An assessment of correlations between endogenous sex hormone levels and the extensiveness of coronary heart disease and the ejection fraction of the left ventricle in males. *J Med Invest.* 2003;50:162–9.

61. English KM, Mandour O, Steeds RP, Diver MJ, Jones TH, Channer KS. Men with coronary artery disease have lower levels of androgens than men with normal coronary angiograms. *Eur Heart J*. 2000;21:890-4.
62. Malkin CJ, Pugh PJ, Morris PD, Kerry KE, Jones RD, Jones TH, et al. Testosterone replacement in hypogonadal men with angina improves ischaemic threshold and quality of life. *Heart*. 2004;90:871-6.
63. Arnlöv J, Pencina MJ, Amin S, Nam BH, Benjamin EJ, Murabito JM, et al. Endogenous sex hormones and cardiovascular disease incidence in men. *Ann Intern Med*. 2006;145:176-84.
64. Contoreggi CS, Blackman MR, Andres R, Muller DC, Lakatta EG, Fleg JL, et al. Plasma levels of estradiol, testosterone, and DHEAS do not predict risk of coronary artery disease in men. *J Androl*. 1990;11:460-70.
65. Hautanen A, Mänttari M, Manninen V, Tenkanen L, Huttunen JK, Frick MH, et al. Adrenal androgens and testosterone as coronary risk factors in the Helsinki Heart Study. *Atherosclerosis*. 1994;105:191-200.
66. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Bergstrom J. Low serum testosterone and mortality in older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:68-75.
67. Khaw KT, Dowsett M, Folkard E, Bingham S, Wareham N, Luben R, et al. Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in men: European prospective investigation into cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) Prospective Population Study. *Circulation*. 2007;116:2694-701.
68. ARIC Investigators. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol*. 1997;146:483-94.
69. Burke GL, Evans GW, Riley WA, Sharrett AR, Howard G, Barnes RW, et al. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke*. 1995;26:386-91.
70. Muller M, Van den Beld AW, Bots ML, Grobbee DE, Lamberts SW, Van der Schouw YT. Endogenous sex hormones and progression of carotid atherosclerosis in elderly men. *Circulation*. 2004;109:2074-9.
71. Mäkinen J, Järvisalo MJ, Pöllänen P, Perheentupa A, Irjala K, Koskenvuo M, et al. Increased carotid atherosclerosis in andropausal middle-aged men. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1603-8.
72. Svartberg J, Von Mühlen D, Mathiesen E, Joakimsen O, Bønaa KH, Stensland-Bugge E. Low testosterone levels are associated with carotid atherosclerosis in men. *J Intern Med*. 2006;259:576-82.
73. Hsue PY, Lo JC, Franklin A, Bolger AF, Martin JN, Deeks SG, et al. Progression of atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness in patients with HIV infection. *Circulation*. 2004;109:1603-8.
74. Chironi G, Escaut L, Gariépy J, Cogny A, Teicher E, Monsuez JJ, et al. Carotid intima-media thickness in heavily pretreated HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;32:490-3.
75. Mercié P, Thiébaud R, Lavignolle V, Pellegrin JL, Yvorra-Vives MC, Morlat P, et al. Evaluation of cardiovascular risk factors in HIV-1 infected patients using carotid intima-media thickness measurement. *Ann Intern Med*. 2002;34:55-63.
76. Currier JS, Kendall MA, Zackin R, Henry WK, Alston-Smith B, Torriani FJ, AACTG 5078 Study Team, et al. Carotid artery intima-media thickness and HIV infection: traditional risk factors overshadow impact of protease inhibitor. *AIDS*. 2005;19:927-33.
77. Johnson S, Dolan SE, Fitch KV, Kanter JR, Hemphill LC, Connelly JM, et al. Carotid intimal medial thickness in HIV infected women: effects of protease inhibitor use, cardiac risk factors and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:4916-24.
78. Mendelsohn ME, Karas RH. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. *Science*. 2005;308:1583-7.
79. Verma S, Buchanan MR, Anderson TJ. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation*. 2003;108:2054-9.
80. Werner N, Kosiol S, Schiegl T, Ahlers P, Walenta K, Link A, et al. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*. 2005;353:999-1007.
81. Alexandersen P, Haarbo J, Byrjalsen I, Lawaetz H, Christiansen C. Natural androgens inhibit male atherosclerosis: a study in castrated, cholesterol-fed rabbits. *Circ Res*. 1999;84:813-9.
82. Haffner SM, Mykkanen L, Valdez RA, Katz MS. Relationship of sex hormones to lipids and lipoproteins in nondiabetic men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;77:1610-5.
83. Hak AE, Witteman JC, De Jong FH, Geerlings MI, Hofman A, Pols HA. Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men: the Rotterdam study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:3632-9.
84. Seidell JC, Björntorp P, Sjöström L, Kvist H, Sannerstedt R. Visceral fat accumulation in men is positively associated with insulin, glucose, and C-peptide levels, but negatively with testosterone levels. *Metabolism*. 1990;39:897-901.
85. Simon D, Charles MA, Nahoul K, Orsaud G, Kremiski J, Hully V, et al. Association between plasma total testosterone and cardiovascular risk factors in healthy adult men: the Telecom Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:682-5.
86. Naharci MI, Pinar M, Bolu E, Olgun A. Effect of testosterone on insulin sensitivity in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Endocr Pract*. 2007;13:629-35.
87. Hadigan C, Corcoran C, Stanley T, Piecuch S, Klibanski A, Grinspoon S. Fasting hyperinsulinemia in human immunodeficiency virus-infected men: relationship to body composition, gonadal function, and protease inhibitor use. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:35-41.
88. DeFronzo RA. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes*. 1988;37:667-87.
89. Shulman GI, Rothman DL, Jue T, Stein P, DeFronzo RA, Shulman RG. Quantitation of muscle glycogen synthesis in normal subjects and subjects with non-insulin-dependent diabetes by ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy. *N Engl J Med*. 1990;322:223-8.
90. Roden M, Petersen KF, Shulman GI. Nuclear magnetic resonance studies of hepatic glucose metabolism in humans. *Recent Prog Horm Res*. 2001;56:219-37.
91. Cline GW, Petersen KF, Krssak M, Shen J, Hundal RS, Trajanoski Z, et al. Impaired glucose transport as a cause of decreased insulin-stimulated muscle glycogen synthesis in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 1999;341:240-6.
92. Yialamas MA, Dwyer AA, Hanley E, Lee H, Pitteloud N, Hayes FJ. Acute sex steroid withdrawal reduces insulin sensitivity in healthy men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:4254-9.
93. Choi BG, McLaughlin MA. Why men's hearts break: cardiovascular effects of sex steroids. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007;36:365-77.
94. Maggio M, Basaria S, Ble A, Lauretani F, Bandinelli S, Ceda GP, Valenti G, et al. Correlation between testosterone and the inflammatory marker soluble interleukin-6 receptor in older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:345-7.
95. Malkin CJ, Pugh PJ, Jones RD, Kapoor D, Channer KS, Jones TH. The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:3313-8.
96. Mårin P, Krotkiewski M, Björntorp P. Androgen treatment of middle-aged, obese men: effects on metabolism, muscle and adipose tissues. *Eur J Med*. 1992;1:329-36.
97. Lamba H, Goldmeier D, Mackie NE, Scullard G. Antiretroviral therapy is associated with sexual dysfunction and with increased serum oestradiol levels in men. *Int J STD AIDS*. 2004;15:234-7.
98. Ende AR, Lo Re 3rd V, DiNubile MJ, Mounzer K. Erectile dysfunction in an urban HIV-positive population. *AIDS Patient Care STDS*. 2006;20:75-8.
99. Rhoden EL, Telöken C, Sogari PR, Vargas Souto CA. The use of the simplified International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool to study the prevalence of erectile dysfunction. *Int J Impot Res*. 2002;14:245-50.
100. Martín-Morales A, Sanchez-Cruz JJ, Saenz de Tejada I, Rodríguez-Vela L, Jimenez-Cruz JF, Burgos-Rodríguez R. Prevalence and independent risk factors for erectile dysfunction in Spain: results of the Epidemiología de la Disfunción Erectil Masculina Study. *J Urol*. 2001;166:569-74.
101. Ende AR, Lo Re 3rd V, DiNubile MJ, Mounzer K. Erectile dysfunction in an urban HIV-positive population. *AIDS Patient Care STDS*. 2006;20:75-8.
102. Colson AE, Keller MJ, Sax PE, Pettus PT, Platt R, Choo PW. Male sexual dysfunction associated with antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;30:27-32.
103. Schrooten W, Colebunders R, Youle M, Molenberghs G, Dedes N, Koitz G, Eurosupp Study Group, et al. Sexual dysfunction associated with protease inhibitor containing highly active antiretroviral treatment. *AIDS*. 2001;15:1019-23.
104. Sollima S, Osio M, Muscia F, Gambaro P, Alciati A, Zucconi M, et al. Protease inhibitors and erectile dysfunction. *AIDS*. 2001;15:2331-3.
105. Guaraldi G, Luzi K, Murri R, Granata A, De Paola M, Orlando G, et al. Sexual dysfunction in HIV-infected men: role of antiretroviral therapy, hypogonadism and lipodystrophy. *Antivir Ther*. 2007;12:1059-65.
106. Cove J, Petrak J. Factors associated with sexual problems in HIV-positive gay men. *Int J STD AIDS*. 2004;15:732-6.
107. Mikhail N. Does testosterone have a role in erectile function? *Am J Med*. 2006;119:373-82.
108. El-Sakka AI. Association of risk factors and medical comorbidities with male sexual dysfunctions. *J Sex Med*. 2007;4:1691-700.
109. Cofrancesco Jr J, Whalen 3rd JJ, Dobs AS. Testosterone replacement treatment options for HIV-infected men. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirology*. 1997;16:254-65.
110. Latini DM, Penson DF, Wallace KL, Lubeck DP, Lue TF. Clinical and psychosocial characteristics of men with erectile dysfunction: baseline data from ExCEED. *J Sex Med*. 2006;3:1059-67.
111. Traish AM, Guay AT. Are androgens critical for penile erections in humans? Examining the clinical and preclinical evidence. *J Sex Med*. 2006;3:382-407.
112. Aversa A, Isidori AM, De Martino MU, Caprio M, Fabbri E, Rocchietti-March M, et al. Androgens and penile erection: evidence for a direct relationship between free testosterone and cavernous vasodilation in men with erectile dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000;53:517-22.
113. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol*. 1994;151:54-61.
114. Barrett-Connor E. Heart disease risk factors predict erectile dysfunction 25 years later (the Rancho Bernardo Study). *Am J Cardiol*. 2005;96:M3-7.
115. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, REACH Registry Investigators, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2006;295:180-9.
116. Kloner RA, Mullin SH, Shook T, Matthews R, Mayeda G, Burstein S, et al. Erectile dysfunction in the cardiac patient: how common and should we treat? *J Urol*. 2003;170:S46-50.
117. Pritzker M. The penile stress test: a window to the hearts of man. *Circulation*. 1999;100(Suppl 1):I350-3.

118. Seftel AD, Sun P, Swindle R. The prevalence of hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus and depression in men with erectile dysfunction. *J Urol*. 2004;171:2341–5.
119. Jackson G. Sex, heart and erectile dysfunction. London: Taylor & Francis; 2004.
120. Moore C, Huebler D, Zimmermann T, Heinemann LA, Saad F, Thai do M. The aging males' symptoms scale (AMS) as outcome measure for treatment of androgen deficiency. *Eur Urol*. 2004;46:80–7.
121. Smith KW, Feldman HA, McKinlay JB. Construction and field validation of a self-administered screener for testosterone deficiency (hypogonadism) in ageing men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000;53:703–11.
122. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:3666–72.
123. Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, Sluss PM, Raff H. Position statement: utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:405–13.
124. Giton F, Urien S, Born C, Tichet J, Guéchet J, Callebert J, et al. Determination of Bioavailable Testosterone (Non Sex Hormone Binding Globulin [SHBG]-Bound Testosterone) in a Population of Healthy French Men: influence of Androstenediol on Testosterone Binding to SHBG. *Clin Chem*. 2007;53:2160–8.
125. Arregger AL, Contreras LN, Tumilasci OR, Aquilano DR, Cardoso EM. Salivary testosterone: a reliable approach to the diagnosis of male hypogonadism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67:656–62.
126. Vermeulen A, Kaufman JM. Diagnosis of hypogonadism in the aging male. *Aging Male*. 2002;5:170–6.
127. Amory JK, Anawalt BD, Blaskovich PD, Gilchrist J, Nuwayser ES, Matsumoto AM. Testosterone release from a subcutaneous, biodegradable microcapsule formulation (Viatrel) in hypogonadal men. *J Androl*. 2002;23:84–91.
128. Morley JE, Patrick P, Perry 3rd HM. Evaluation of assays available to measure free testosterone. *Metabolism*. 2002;51:554–9.
129. Snyder PJ. Hypogonadism in elderly men—what to do until the evidence comes. *N Engl J Med*. 2004;350:440–2.
130. Mulligan K, Zackin R, Von Roenn JH, Chesney MA, Egorin MJ, Sattler FR, ACTG 313 Study Team, et al. Testosterone supplementation of megestrol therapy does not enhance lean tissue accrual in men with human immunodeficiency virus-associated weight loss: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:563–70.
131. Anderson RA, Wallace AM, Sattar N, Kumar N, Sundaram K. Evidence for tissue selectivity of the synthetic androgen 7 alpha-methyl-19-nortestosterone in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:2784–93.
132. Gao W, Reiser PJ, Coss CC, Phelps MA, Kearbey JD, Miller DD, et al. Selective androgen receptor modulator treatment improves muscle strength and body composition and prevents bone loss in orchidectomized rats. *Endocrinology*. 2005;146:4887–97.